

8-1-1988

การศึกษาเปรียบเทียบโดยวิธีแรนดอมไมซด์ ดับเบิล-โบลนด์ ไทรแอล ระหว่าง
ประสิทธิภาพของยานอร์ฟลอกซาซิน และโคไตรมอกซาโซล ในการรักษาโรคติดเชื้อ
ในระบอบ ทางเดินปัสสาวะส่วนบน

เกรียง ตั้งสง่า

อนันต์ จงเกลิง

นิพนธ์ ฤทธมลิลา

อรอนงค์ เพชรบุตร

วิศิษฐ์ สัตยวิชา

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

Recommended Citation

ตั้งสง่า, เกรียง; จงเกลิง, อนันต์; ฤทธมลิลา, นิพนธ์; เพชรบุตร, อรอนงค์; and สัตยวิชา, วิศิษฐ์ (1988) "การศึกษาเปรียบเทียบโดยวิธีแรนดอมไมซด์ ดับเบิล-โบลนด์ ไทรแอล ระหว่างประสิทธิภาพของยานอร์ฟลอกซาซิน และโคไตรมอกซาโซล ในการรักษาโรคติดเชื้อในระบอบ ทางเดินปัสสาวะส่วนบน," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 32: Iss. 8, Article 5.

DOI: 10.58837/CHULA.CMJ.32.8.4

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal/vol32/iss8/5>

This Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

การศึกษาเปรียบเทียบโดยวิธีแรนดอมไมซด์ ดับเบิล-โบลนด์ ไทรแอล ระหว่างประสิทธิภาพของยานอร์ฟลอกซาซิน และโคไตรมอกซาโซล ในการรักษาโรคติดเชื้อในระบบ ทางเดินปัสสาวะส่วนบน

เกรียง ตั้งสง่า*

อนันต์ จงเกลิง** นิพนธ์ อุดมสันตสิข**

อรอนงค์ เพชรบุตร* วิศิษฐ์ สิตปรีชา*

Tungsanga K, Chongthaleong A, Udomsantisuk N, Bejraputra O, Sitprijia V. A Randomized double-blind comparison of Norfloxacin and Cotrimoxazole in the treatment of upper urinary tract infection. Chula Med J 1988 August; 32(8) : 727-737

The clinical and bacteriologic efficacies of norfloxacin (NFLX) were compared to cotrimoxazole (SMZ/TMP) in patients with symptomatic upper UTI. NFLX 400 mg and SMZ/TMP 800/160 mg were given orally twice daily for 7 days in a randomized, double-blind manner to 84 Thai patients. Clinical and bacteriologic assessments were performed before, and on day 5, 14 and 21 after the start of treatment. Seventy-four patients were eligible for analysis; 38 patients were treated with NFLX and 36 with SMZ/TMP. The suppression effects of treatment on bacteriuria were significantly greater for NFLX than for SMZ/TMP on both day 5 (100% vs 81%, $P < 0.002$) and day 14 (87% vs 69%, $P < 0.035$). Few patients in each group reported mild and transient adverse reactions. No significant changes in blood biochemistry except slower rates of decrease in serum creatinine and serum bilirubin on day 5 were noted in the SMZ/TMP group. In conclusion, NFLX is more efficacious than SMZ/TMP in the treatment of upper UTI.

Reprint Request : Tungsanga K, Department of Internal of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10500, Thailand.

Received for publication. October 5, 1987.

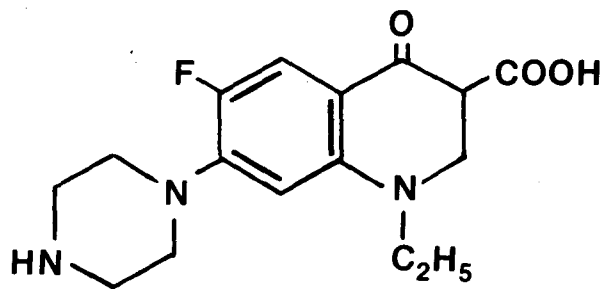
* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การศึกษาโดยวิธี randomized, double-blind, controlled trial เปรียบเทียบระหว่างประสิทธิภาพของยา norfloxacin และ cotrimoxazole ในการรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะส่วนบน

ยา norfloxacin เป็นยาในกลุ่ม quinolone ซึ่งมีสูตรโครงสร้างคล้ายคลึงกับ nalidixic acid (Figure 1) แต่มีความไวต่อเชื้อแบคทีเรียชนิดกรัมบวก และกรัมลบหลายชนิด⁽¹⁻⁶⁾ norfloxacin ยังสามารถดูดซึมทางลำไส้ได้ดี มีการขับยาออกมาทางปัสสาวะในปริมาณที่สูงมาก และมีผลข้างเคียงน้อย

ทำให้ norfloxacin เป็นยาที่ดีในการรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ (UTI)⁽⁷⁻¹⁰⁾ อย่างไรก็ตาม รายงานจากต่างประเทศที่เกี่ยวกับประสิทธิภาพของ norfloxacin ในการรักษาโรค UTI มักเป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่มี lower UTI เป็นส่วนมาก⁽¹¹⁻¹⁶⁾ จึงเป็นสิ่งที่น่าสนใจว่า ประสิทธิภาพของ norfloxacin ในโรค upper UTI จะเป็นอย่างไรบ้าง ในรายงานฉบับนี้ คณะผู้วิจัยได้ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างประสิทธิภาพของ norfloxacin กับ cotrimoxazole ในการรักษาผู้ป่วย upper UTI



1-ETHYL-6-FLUORO-1,4 DIHYDRO-4-OXO-7-(1-PIPERAZINYL)-3-QUINOLINECARBOXYLIC ACID.
NORFLOXACIN

Figure 1 Biochemical structure of norfloxacin.

วัสดุและวิธีการ

ประชากรที่นำมาใช้ศึกษาเป็นผู้ป่วยของแผนกอายุรศาสตร์ รพ.จุฬาลงกรณ์ ระยะเวลาที่ทำการศึกษาคือ มกราคม 2528 - พฤศจิกายน 2529 เนื่องจากคณะผู้วิจัยมีความประสงค์ทำการศึกษาในกลุ่ม uncomplicated upper UTI ดังนั้นผู้ป่วยที่นำมาศึกษาจึงมักเป็นแบบ community - acquired UTI โดยปริยาย คณะผู้วิจัยถือเกณฑ์ต่อไปนี้ ในการพิจารณาว่า ผู้ป่วยมีความเหมาะสมสำหรับโครงการวิจัยหรือไม่ คือ 1. ผู้ป่วยมีการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ โดยมีเกณฑ์การพิจารณาว่า มีปริมาณแบคทีเรียในปัสสาวะที่ได้จากการเพาะเชื้อไม่ต่ำกว่า 100,000 colony forming units (cfu) ต่อปัสสาวะ 1 ลบซม. สำหรับเชื้อทั่ว ๆ ไป หรือไม่ต่ำกว่า 100,000 cfu ต่อปัสสาวะ 1 ลบซม. สำหรับ Staphylococcus spp. ซึ่งในที่นี้จะขอใช้คำว่า มี significant bacteriuria แทน 2. มีปริมาณเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะที่ปั่นแล้วมากกว่า

10 ตัว ต่อ high power field และ 3. มีไข้ อุณหภูมิไม่ต่ำกว่า 38°C และ/หรือ มีอาการเจ็บที่ปัสสาวะ

ผู้ป่วยที่มีคุณลักษณะดังต่อไปนี้ จะไม่ได้รับพิจารณาเข้าในข่ายการศึกษา คือ 1. ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 18 ปี 2. ผู้ป่วยเคยมีประวัติแพ้ยากลุ่ม nalidixic acid, sulfa หรือ trimethoprim 3. ผู้ป่วยเคยได้รับยาปฏิชีวนะอื่นมาก่อน ภายในระหว่าง 72 ชม. ก่อนเริ่มการศึกษารั้งนี้ 4. ผลการเพาะเชื้อของปัสสาวะครั้งแรกพบว่า ไม่มี significant bacteriuria 5. มีครรภ์ 6. ผู้ป่วยมีภาวะไตวายร่วมอยู่ โดยถือเกณฑ์ค่า creatinine ในเลือดมากกว่า 3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร 7. ผู้ป่วยจำเป็นต้องใส่ท่อสวนปัสสาวะ หรือ คาดว่าอาจจะต้องใส่ท่อสวนปัสสาวะ ในระยะ 4 สัปดาห์ข้างหน้า 8. ผู้ป่วยมีอาการแสดงหรือการตรวจพบที่บ่งชี้ว่า น่าจะมีโรคตับอย่างรุนแรง เช่น พบว่ามี ดีซ่าน, spider nevi, ท้องมาน, ระดับ bilirubin ในเลือดสูง 9. ผู้ป่วยมีโรคเมะเร็งของอวัยวะภายใน

อันไดอันหนึ่ง 10. ผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้ยาห้ามการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) 11. ผู้ป่วยมีสภาวะของระบบการไหลเวียนโลหิตไม่ปกติ เช่น มีภาวะหัวใจล้มเหลว, ภาวะช็อค, ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน 12. ผู้ป่วยเคยเข้าร่วมในโครงการศึกษาครั้งนี้อย่างน้อยแล้ว

เมื่อผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาล แพทย์ผู้รักษาจะแจ้งให้ผู้ร่วมวิจัยคนใดคนหนึ่งทราบ (อนันต์ จงเถลิง หรือเกรียง ตั้งสง่า) ผู้วิจัยจะไปทำการซักประวัติตรวจร่างกายเพิ่มเติม และพิจารณาความเหมาะสมที่จะรับผู้ป่วยเข้าในโครงการหนึ่ง ผู้ป่วยทุกคนจะต้องเขียนใบยินยอมแสดงความสมัครใจที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัย (informed consent) ก่อนทุกครั้งที่จะเริ่มการศึกษา

เมื่อเริ่มการศึกษา ผู้ป่วยจะได้รับยานานโคซานหนึ่งเพียงอย่างเดียว คือ norfloxacin ในขนาด 400 มิลลิกรัม เข้า-เย็น กินทางปาก เป็นเวลา 7 วัน หรือ cotrimoxzole (Sulfamethoxazole 800 มิลลิกรัม/trimethoprim 160 มิลลิกรัม) เข้า-เย็น กินทางปาก เป็นเวลา 7 วัน การให้ยาแก่ผู้ป่วย ใช้วิธี randomized, double-blind ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจร่างกาย ซักประวัติ ตรวจปัสสาวะ และเพาะเชื้อจากปัสสาวะ โดยวิธี mid-stream urine collection รวม 4 ครั้ง ครั้งแรก ก่อนการรักษา ครั้งที่ 2 ในช่วงวันที่ 5-7 หลังวันเริ่มรักษา ครั้งที่ 3 และ 4 ในช่วงวันที่ 14 และ 21 หลังวันเริ่มรักษาตามลำดับ ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือด 2 ครั้ง เพื่อใช้ในการประเมินผลข้างเคียงของยา ครั้งแรกก่อนให้ยา และครั้งที่ 2 ในวันที่ 5-7 หลังวันเริ่มรักษา โดยจะทำการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่อไปนี้ คือ complete blood count, erythrocyte sedimentation rate (ESR), blood sugar, serum creatinine, serum bilirubin, serum glutamic-oxaloacetic transaminase และ serum alkaline phosphatase ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจภาพรังสี intravenous pyelogram หรือการตรวจคลื่นความถี่สูงของระบบทางเดินปัสสาวะ (ultrasonogram) เมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นจากโรคที่เป็น ซึ่งโดยเฉลี่ยจะอยู่ในช่วงวันที่ 10-14 หลังวันเริ่มการรักษา

การประเมินคุณค่าของยาที่ใช้มีได้ 2 ลักษณะ คือ ประเมินประสิทธิภาพของยาในการรักษาโรค และประเมินผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา เราจะไม่นำข้อมูลของผู้ป่วยมาใช้วิเคราะห์เพื่อการประเมินคุณภาพของยาในกรณีดังต่อไปนี้ คือ 1. ผลการเพาะเชื้อในปัสสาวะ ก่อนการรักษา ไม่พบเชื้อ 2. ผู้ป่วยมีความประสงค์จะถอนตัวออกจากโครงการ 3. ผู้ป่วยไม่ได้มาติดตามผลการรักษาอย่างน้อย 1 ครั้ง ใน

ช่วงวันที่ 14 หรือ 21 หลังเริ่มการรักษา 4. ผู้ป่วยกินยาไม่ถึง 4 วันเต็ม 5. ในระหว่างการศึกษามีการเปิดคู่มือยาที่ผู้ป่วยรับประทาน

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการแพ้ยาที่กิน หรือ มีไข้สูงเกิน 38°C ติดต่อกันเกิน 5 วัน คณะผู้วิจัยจะหยุดยาที่ผู้ป่วยกำลังกินอยู่ที่นั่น และจะพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะชนิดอื่น ๆ ตามความเหมาะสม ในกรณีดังกล่าวนี้ข้อมูลของผู้ป่วยจะไม่ถูกตัดทิ้ง ยังถือว่าใช้น้ำไปวิเคราะห์ได้ การประเมินคุณภาพของยา คูได้ 2 ลักษณะ ลักษณะแรกคือ การประเมินจากผลการเพาะเชื้อของปัสสาวะ ซึ่งจะแบ่งเป็นกลุ่มย่อยได้ดังนี้ 1. cure หมายถึง ผลการเพาะเชื้อของปัสสาวะไม่พบเชื้อตลอดทั้ง 3 ครั้ง ที่ทำการตรวจซ้ำ 2. Recurrent infection หมายถึง การเพาะเชื้อของปัสสาวะไม่พบมีแบคทีเรีย ในปริมาณสูงมากกว่า 10^5 cfu/ลบซม. ในวันที่ 5 แต่พบแบคทีเรียสูงมากกว่าเกณฑ์ดังกล่าวในวันที่ 14 หรือ 21 เนื่องจากคณะผู้วิจัยไม่ได้ทำ serotype เชื้อแบคทีเรีย จึงไม่สามารถบอกได้แน่ชัดว่า recurrent infection นี้ เกิดจาก relapse (หมายถึงมี UTI ซ้ำ เนื่องจากเชื้อแบคทีเรียตัวเดิม) หรือ เกิดจาก reinfection (หมายถึงมี UTI ซ้ำ เนื่องจากเชื้อแบคทีเรียตัวใหม่) 3. Persistent infection หมายถึง การเพาะเชื้อจากปัสสาวะครั้งที่ 2 (ช่วงวันที่ 5-7 หลังวันเริ่มรักษา) แล้วพบมี significant bacteriuria จากเชื้อตัวเดิมอยู่ ดังได้กล่าวแล้วว่า ในการศึกษาครั้งนี้ คณะผู้วิจัยไม่ได้ทำการ serotype เชื้อที่พบ ดังนั้นในกรณีที่เกิดปัญหาว่า ถ้าเชื้อที่พบในช่วงวันที่ 5-7 เป็น species เดียวกับเชื้อที่พบในวันแรกก่อนให้การรักษา เชื้อ 2 ตัวนี้ จะเป็นเชื้อตัวเดียวกันหรือไม่ ให้พิจารณาจากผลการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะเป็นสำคัญ ถ้ามี sensitivity pattern ผลการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะเหมือนเดิม ให้อนุมูลว่าน่าจะเป็น persistent infection 4. Superinfection หมายถึง การเพาะเชื้อจากปัสสาวะครั้งที่ 2 (ช่วงวันที่ 5-7 หลังวันเริ่มรักษา) ยังพบมี significant bacteriuria อยู่ แต่เป็นเชื้อคนละชนิดกับเชื้อที่ตรวจพบในวันแรกก่อนให้การรักษา

การประเมินประสิทธิภาพของยาในลักษณะที่ 2 คือ การประเมินจากการของของผู้ป่วยว่าดีขึ้นมากน้อยเพียงใด

การประเมินความปลอดภัยของยาที่ใช้ คูได้จาก 2 ลักษณะ ลักษณะแรกคือ การประเมินจากอุบัติการณ์ของการเกิดอาการข้างเคียง (side effect) ภายหลังการใช้ยา ลักษณะที่สอง คือ การประเมินจากการเปลี่ยนแปลงของค่าต่าง ๆ ในเลือด การประเมินความปลอดภัยของยาที่ใช้ทั้ง

2 ลักษณะนี้ ใช้วิธีเปรียบเทียบระหว่างวันแรก (ก่อนให้ยา) กับช่วงวันที่ 5-7 หลังให้ยา

การคำนวณทางสถิติ ใช้วิธี chi-square test และ student t-test

ผลการศึกษา

ในช่วงเดือน มกราคม 2528 จนถึง พฤศจิกายน 2529 คณะผู้วิจัยได้รับปรึกษาคนไข้ที่แพทย์สงสัยว่าจะอยู่ในข่ายการพิจารณา จำนวน 158 ราย คณะผู้วิจัยได้ปฏิเสธผู้ป่วยและไม่รับเข้าร่วมในโครงการ จำนวน 74 ราย โดยเหตุผลต่าง ๆ กัน เป็นที่น่าสังเกตว่า ประมาณ 2 ใน 3 (62%) ของผู้ป่วยที่ถูกปฏิเสธ เป็นเพราะผู้ป่วยได้รับหรือสงสัยว่าจะได้รับยาปฏิชีวนะอื่นมาก่อน (เกณฑ์การปฏิเสธข้อ 3) ในจำนวนผู้ป่วย 84 ราย ที่รับเข้าร่วมในโครงการนี้ ผู้ป่วย 10 ราย จำเป็นต้องถอนตัวออกในภายหลัง เนื่องจากผู้ป่วยไม่ได้มาพบแพทย์ตามกำหนดนัด 5 ราย รับประทานยาไม่สม่ำเสมอ ไม่ตรงตามเกณฑ์ขั้นต่ำที่กำหนดไว้ 4 ราย และมีการเปิดรหัสดูชื่อยาที่ผู้ป่วยรับประทาน 1 ราย ผู้ป่วยที่ต้องถอนตัวออกจากการศึกษา เนื่องจากสาเหตุต่าง ๆ ทั้ง 10 รายนี้ มีการกระจายตัวคล้ายคลึงกัน ในระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา norfloxacin และกลุ่มที่ได้รับยา cotrimoxazole

ผู้ป่วยจำนวน 74 ราย ที่เหลือ มีคุณสมบัติที่พอที่จะนำมาวิเคราะห์ เพื่อการประเมินผลทางด้านประสิทธิภาพของยาได้ เราพบว่า ผู้ป่วย 38 ราย ได้รับยา norfloxacin (กลุ่มที่ 1) ส่วนผู้ป่วยอีก 36 ราย ได้รับยา cotrimoxazole

(กลุ่มที่ 2) ค่าเฉลี่ย, ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (mean \pm SEM) และพิสัย (range) ของอายุผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม คือ 37 ± 3 (18-93) และ 38 ± 3 (19-72) ปี ตามลำดับ (Table 1) ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้หญิง ตำแหน่งของระบบทางเดินปัสสาวะ ที่น่าจะเป็นที่เกิดของโรคติดเชื้อ มักอยู่ที่ส่วนบน (Upper urinary tract) และโอกาสที่จะพบโรคอื่นร่วมด้วย (concomitant disease) หรือโอกาสที่จะพบความผิดปกติทางพยาธิสภาพของระบบทางเดินปัสสาวะ (โดยดูจากภาพถ่ายรังสี IVP หรือภาพถ่ายคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasonogram) มีได้พอ ๆ กัน ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม เป็นที่น่าสังเกตว่า ประมาณ 25% ของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม มีความผิดปกติทางพยาธิสภาพของระบบทางเดินปัสสาวะ ซึ่งนับว่าเป็นอุปสรรคที่ค่อนข้างสูง เมื่อเทียบกับลักษณะของประชากรที่นำมาศึกษา

อาการนำที่ตรวจพบจากการตรวจครั้งแรก ที่พบบ่อยได้แก่ ใช้และปวดเอว พบในคนไข้ทั้ง 2 กลุ่มรวมกันประมาณ 80% และ 90% ตามลำดับ อาการอื่น ๆ ที่ตรวจพบได้แก่ ปัสสาวะบ่อย (frequency), ปัสสาวะกลางคืน (nocturia), คลื่นไส้อาเจียน และปวดเสียวท้องน้อย (suprapubic tenderness) อาการเหล่านี้ตรวจพบได้พอ ๆ กัน ในกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม (Figure 2)

Table 2 แสดงถึง เชื้อโรคนิตต่าง ๆ ที่เป็นสาเหตุของ UTI ในผู้ป่วยทั้ง 74 รายนี้ คณะผู้วิจัยพบว่า ประมาณ 75% ของเชื้อที่ตรวจพบเป็น เชื้อดิดส์กรัมลบ และส่วนใหญ่เป็น *Escherichia coli* เชื้อดิดส์กรัมบวก พบได้น้อยกว่า

Table 1 Clinical characteristic at admission.

	Norfloxacin (n = 38)	Cotrimoxazole (n = 36)
Mean age \pm SEM	37 \pm 3	38 \pm 3
Range of age (years)	18 - 93	19 - 72
Sex (M/F)	2/36	3/33
Upper tract infection (cases)	37	35
Lower tract infection (cases)	1	1
Urinary tract abnormalities		
Total positive cases	8	10
Presence of upper urinary tract stone	3	4
Calyceal deformities	5	6
With concomitant diseases (cases)		
Diabetes mellitus	3	2
Hypertension	2	3
Others	5	6

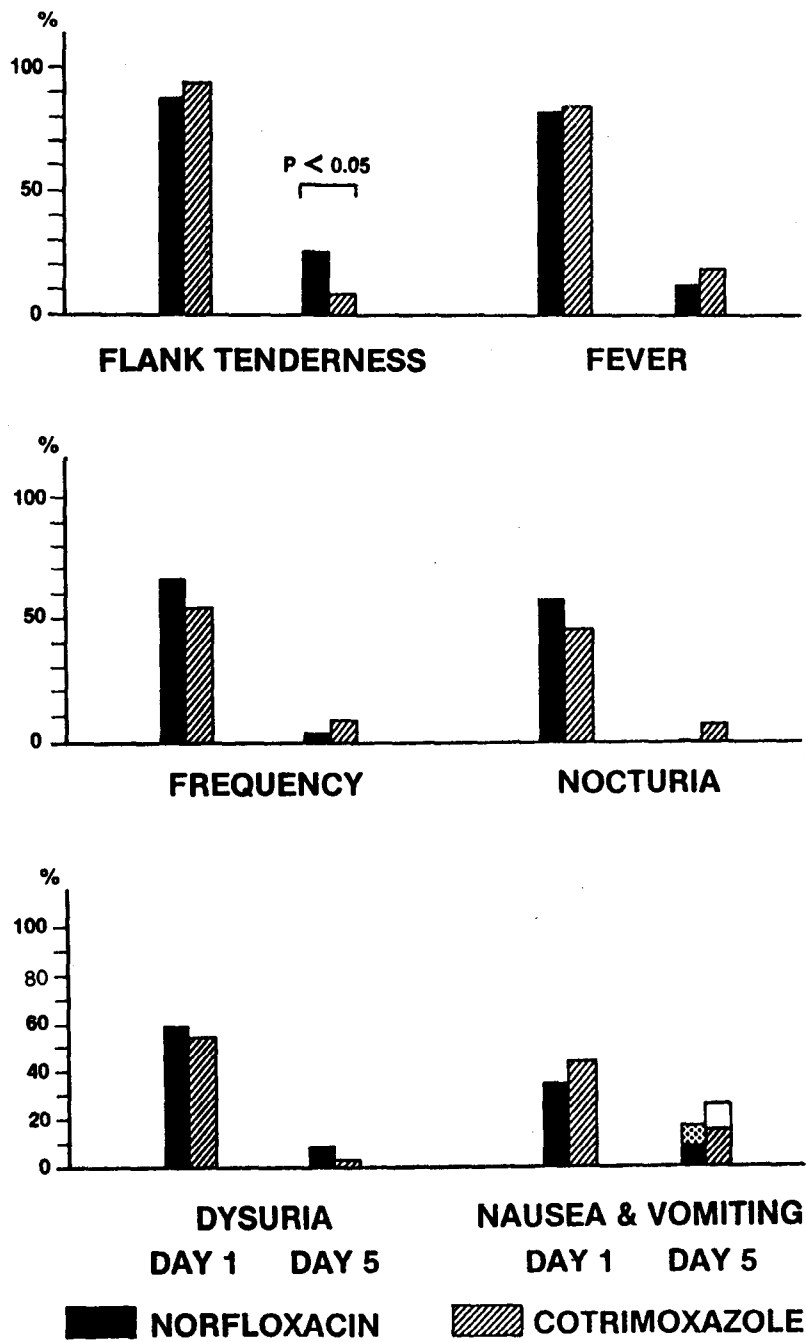


Figure 2 Symptomatology before (day 1) and after (day 5) drug treatment. No significance difference was observed for each symptom between the norfloxacin (closed bar) and cotrimoxazole (hatched bar) groups except a higher prevalence of flank tenderness in the norfloxacin group on day 5 ($P < 0.05$). For nausea and vomiting (bottom right panel), new occurrence of the symptoms after drug treatment (Day 5) is regarded as "probable" side effect of the given drug and is illustrated on the upper part of the day-5 bar of each group (norfloxacin = dotted bar, cotrimoxazole = open bar).

Table 2 Causative agents for urinary tract infection

	Norfloxacin (n = 38)	Cotrimoxazole (n = 36)
<i>Escherichia coli</i>	28	30
<i>Enterobacter</i> spp.	1	1
<i>Proteus mirabilis</i>	2	0
<i>Klebsiella</i> spp.	0	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	3
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0
<i>Streptococcus</i> gr. D	1	0
Mixed infection	1*	1+

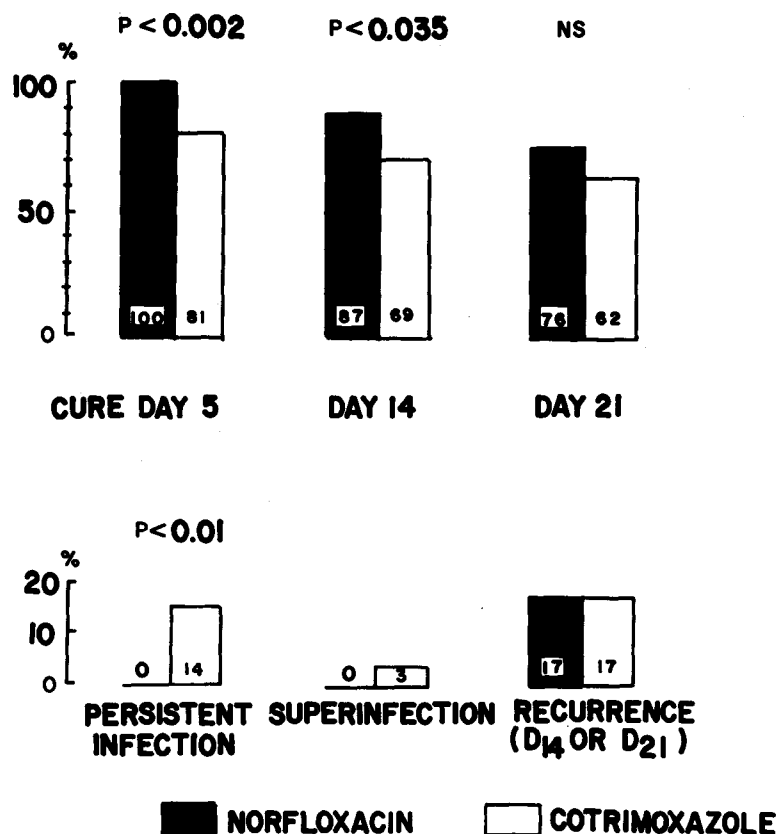
* = *Klebsiella* spp. + *P. mirabilis*.+ = *Acinetobacter* spp. + β -hemolytic streptococcus

Figure 3 Efficacy of norfloxacin (closed bars) and cotrimoxazole (open bars) in treatment of urinary tract infection. The cure rates (upper panel) were evaluated on day 5, day 14 and day 21 after commencement of drug administration. The lower panel represents persistence of infection and superinfection, which were evaluated on day 5, and recurrence of infection, as the sum of the day-14 day-21 data of each group.

ได้แก่ *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* เป็นต้น การกระจายของความชุกของเชื้อแต่ละชนิด ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา norfloxacin กับกลุ่มที่ได้รับยา cotrimoxazole ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการประเมินผลประสิทธิภาพของยาโดยดูจากผลการเพาะเชื้อของปัสสาวะ (Figure 3) พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา norfloxacin มีอัตราการหายจากโรค (cure rate) ในช่วงติดตามผลวันที่ 5-7 และช่วงวันที่ 14 หลังวันเริ่มการรักษา เท่ากับ 100% และ 87% ตามลำดับ ในขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่ม cotrimoxazole มีอัตราการหายในช่วงเวลาเดียวกัน เท่ากับ 81% และ 69% ตามลำดับ การคำนวณทางสถิติ พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ เท่ากับ $P < 0.002$ และ $P < 0.035$ ตามลำดับ สำหรับช่วงติดตามผลการรักษาในวันที่ 21 หลังวันเริ่มการรักษานั้น คณะผู้วิจัยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอัตราการหายจากโรค ระหว่างกลุ่มผู้ป่วย 2 กลุ่ม persistent infection พบได้ 5 ราย (14%) ในผู้ป่วยกลุ่ม cotrimoxazole แต่ไม่พบเลยในกลุ่ม norfloxacin ($P < 0.01$) คณะผู้วิจัยพบมี superinfection 1 ราย ในผู้ป่วยกลุ่ม cotrimoxazole และไม่พบเลยในกลุ่ม norfloxacin แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่มนี้

เป็นที่น่าสนใจว่า มีผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา cotrimoxazole 1 ราย ที่ผลการเพาะเชื้อจากปัสสาวะ พบว่ามีเชื้อ *Escherichia coli* ในปัสสาวะวันแรกและวันที่ 5 และผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยา cotrimoxazole ในหลอดทดลองพบว่า มีการเปลี่ยนจาก "ไวต่อยา" cotrimoxazole ในเชื้อที่เพาะได้ก่อนให้ยาไปเป็น "ดื้อต่อยา" cotrimoxazole ในเชื้อที่ได้จากปัสสาวะวันที่ 5 คณะผู้วิจัย

คิดว่า ผู้ป่วยรายนี้ แสดงถึงพฤติกรรมของการดื้อยา หลังได้รับยาปฏิชีวนะ (Emergence of drug resistance) มากกว่าที่จะเป็นเรื่องของ superinfection รายละเอียดจะได้นำเสนอต่อไปในหัวข้อการอภิปราย

ในระหว่างการติดตามผลการรักษา ในช่วงวันที่ 14 และ ช่วงวันที่ 21 หลังวันเริ่มรักษา คณะผู้วิจัยพบว่า มีผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อซ้ำ (recurrent infection) ในกลุ่ม norfloxacin จำนวน 2 และ 4 ราย และกลุ่ม cotrimoxazole จำนวน 4 และ 2 ราย ตามลำดับ (Figure 3) ความแตกต่างระหว่างอุบัติการณ์ในการเกิดการติดเชื้อซ้ำของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้ ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับการประเมินประสิทธิภาพของยา โดยดูจากอาการแสดงของผู้ป่วย (Figure 2) คณะผู้วิจัยพบว่า อาการต่าง ๆ ที่ตรวจพบในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีโอกาสดีขึ้นพอ ๆ กัน อย่างไรก็ดี ผู้ป่วยในกลุ่ม norfloxacin มีอาการปวดเอว ในช่วงวันที่ 5-7 หลังวันเริ่มรักษาสูงกว่าที่ตรวจพบในกลุ่ม cotrimoxazole แต่อาการปวดเอวนี้อาจหายไปได้เองในวันต่อ ๆ มา สำหรับอาการแสดงอื่น ๆ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษาครั้งนี้ มีผู้ป่วยรวมทั้งสิ้น 88 รายที่ได้กินยาติดต่อกันเกิน 4 วันขึ้นไป และสามารถนำมาใช้ศึกษาทางด้านความปลอดภัยของยาได้ ในจำนวน 88 รายนี้ แบ่งเป็นผู้ป่วยที่กินยา norfloxacin 43 ราย และ กินยา cotrimoxazole 45 ราย อุบัติการณ์ของการมีอาการข้างเคียงจากยามีได้ทั้งหมด 18 ครั้ง ในผู้ป่วย 16 คน หรือเท่ากับประมาณ 20% (Table 3) อาการที่พบบ่อยได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน คัดแน่นจมูกเสียดท้องน้อย อย่างไรก็ดี ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการโลหิตวิทยาและชีวเคมีของเลือดก่อนรักษา พบว่า (Figure 4) เมื่อแรกเริ่ม ผลการ

Table 3 Adverse reactions probably secondary to drugs

	Norfloxacin (n = 43)	Cotrimoxazole (n = 45)
1. Dizziness	2	—
2. Anorexia, nausea, vomiting	5	7
3. Pruritus	1	—
4. Abdominal discomfort	1	—
5. Maculopapular rash	—	1
6. Sweating	—	1
Total	9	9

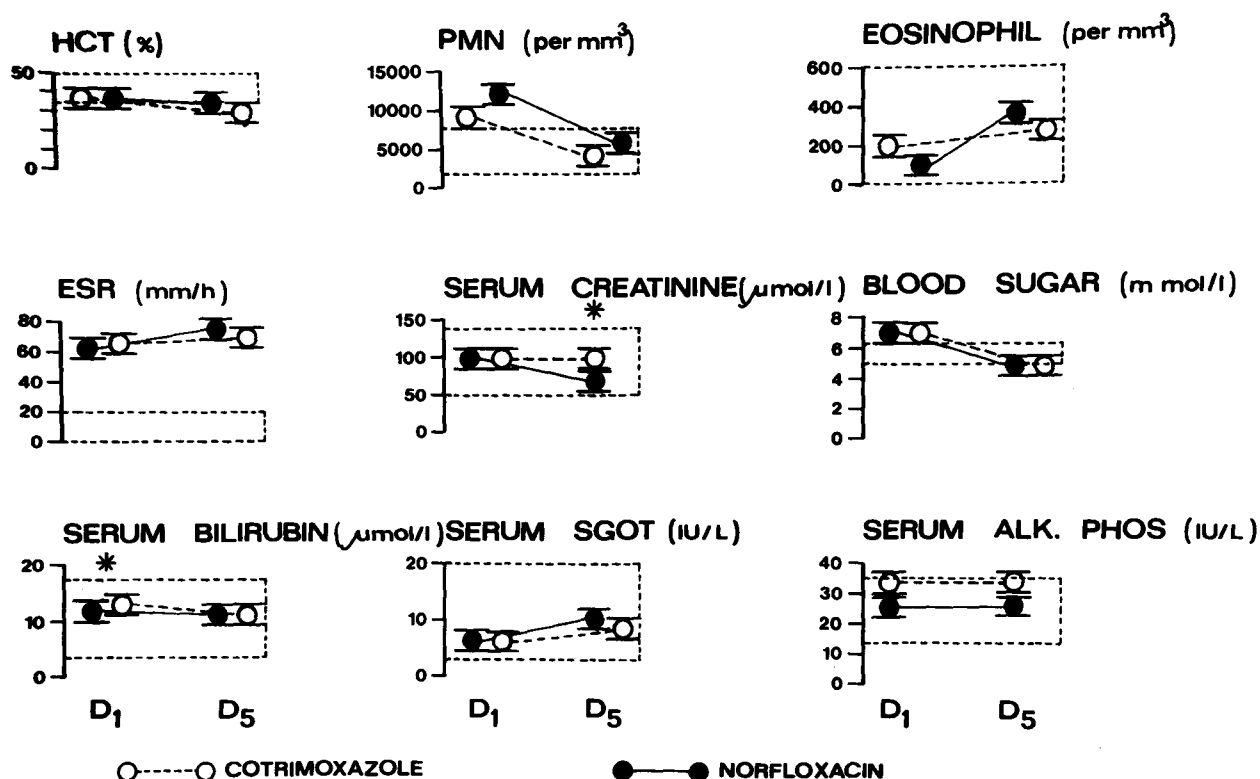


Figure 4 Haematological and biochemical changes before (day 1) and after (day 5) treatment with norfloxacin (closed circles) and cotrimoxazole (open circles). The circle and horizontal lines represent mean and SEM respectively. The hatched area represents normal value of our laboratory. Data for total white cell count is not shown in the Figure. Initial serum bilirubin shows significant difference between group (* = $P < 0.02$) and the day-5 neutrophil count was significantly higher in the norfloxacin group ($P < 0.025$). As stated in the texts, the rate of decrement (day-5 minus day-1 values) for serum creatinine and serum bilirubin were also of statistical significance when compared between groups ($P < 0.01$ for both values).

ตรวจเลือดต่าง ๆ ไม่มีความแตกต่างระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้น ค่า serum bilirubin ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา norfloxacin จะสูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cotrimoxazole เล็กน้อย แต่ยังคงอยู่ในระดับปกติทั้ง 2 กลุ่ม (0.67 ± 0.02 vs 0.75 ± 0.03 มิลลิกรัม/เดซิลิตร, $P < 0.02$) ปริมาณเม็ดเลือดขาว (leukocyte) ในเลือด และ ESR สูงกว่าปกติเป็นอย่างมาก (ค่าของกลุ่มที่ 1 กับกลุ่มที่ 2 เท่ากับ $15,320 \pm 915$ vs $15,135 \pm 722$ เซลล์/ลบ.มม. และ 62 ± 5 vs 63 ± 6 มม./ชม. ตามลำดับ) และระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าปกติเล็กน้อยในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม (121 ± 8 vs 116 ± 9 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ) อย่างไรก็ตาม ค่าเหล่านี้ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ อยู่ในเกณฑ์ปกติ

จากการติดตามผลกระทบของยาต่อค่าทางห้องปฏิบัติการของเลือด ในช่วงวันที่ 5-7 หลังวันเริ่มรักษา พบว่า ปริมาณเม็ดเลือดขาวลดลงเท่า ๆ กันทั้ง 2 กลุ่ม แต่จำนวนเม็ดเลือดขาว neutrophil ของกลุ่มที่ได้รับยา norfloxacin สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา cotrimoxazole เล็กน้อย ($6,860 \pm 1,040$ vs $5,540 \pm 440$ เซลล์ ต่อ ลบ.มม., $P < 0.025$) ส่วนค่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ นอกจากจะอยู่ในระดับปกติแล้ว ยังไม่มีความแตกต่างกันชัดเจน ระหว่างกลุ่มอีกด้วย ยกเว้นค่าบางอย่างได้แก่ 1. ESR ซึ่งยังคงสูงในช่วงการติดตามผล วันที่ 5-7 หลังเริ่มรักษา (76 ± 5 vs 70 ± 5 มม./ชม.) 2. serum creatinine ของกลุ่ม norfloxacin มีอัตราการลดลงมากกว่ากลุ่ม cotrimoxazole (day 5 - day 1 = -0.2 ± 0.05 vs -0.03 ± 0.08 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร,

$P < 0.01$) 3. Serum bilirubin กลุ่ม norfloxacin มีอัตราการลดลง น้อยกว่า กลุ่ม cotrimoxazole (day 5 - day 1 = 0.002 ± 0.02 vs -0.1 ± 0.03 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, $P < 0.01$) ความแตกต่างเหล่านี้ไม่มีความสำคัญทางคลินิกอย่างเด่นชัด

อภิปราย

ยา norfloxacin เป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่ม quinolone ตัวใหม่ ซึ่งมีฤทธิ์ต้านจุลชีพได้กว้างขวาง ยานี้ออกฤทธิ์โดยการห้ามการทำงานของเอนไซม์ deoxyribonucleic acid (DNA) gyrase ซึ่งเป็นเอนไซม์ตัวหนึ่งของเชื้อจุลชีพที่ใช้ในการสังเคราะห์ DNA⁽¹⁷⁻¹⁸⁾ จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า เชื้อแบคทีเรียหลายชนิด ไวทยา norfloxacin เช่น Staphylococcus saprophyticus, Gonococci, Escherichia coli, Citrobacter, Klebsiella spp., Pseudomonas aeruginosa เป็นต้น⁽¹⁻⁶⁾ ปริมาณของยาที่ถูกขับออกทางปัสสาวะ เท่ากับ 25-30 เปอร์เซ็นต์ของจำนวนที่กิน ซึ่งนับว่าค่อนข้างสูง โดยเฉพาะเมื่อวัดความเข้มข้นของยาในปัสสาวะแล้ว จะพบว่าสูงถึง 100-200 เท่าของค่า minimal inhibitory concentration ของยาต่อเชื้อนั้น ๆ⁽⁷⁻¹⁰⁾ ดังนั้น ยา norfloxacin จึงน่าจะเป็นยาที่เหมาะสมสำหรับการรักษา UTI รายงานการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาตัวนี้ ในการรักษา UTI ที่มีในวารสารต่าง ๆ พบว่า มีประสิทธิภาพดี ในรายงานบางฉบับอ้างว่า สามารถรักษา UTI ให้หายได้ถึง 96% ของจำนวนผู้ป่วยที่ทำการรักษาทั้งหมด^(16,19)

การศึกษาที่คณะผู้วิจัยรายงานอยู่นี้ เป็นการศึกษาแบบ randomized, double blind โดยมีจุดประสงค์ที่จะเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา norfloxacin เทียบกับ cotrimoxazole กลุ่มประชากรที่ต้องการนำมาเปรียบเทียบ คือ ผู้ป่วยที่เป็น uncomplicated upper UTI อย่างไรก็ดี ในทางปฏิบัติจริง ๆ แล้ว มีโอกาสเป็นไปได้อยู่บ้างที่ผู้ป่วยที่เป็น lower UTI ที่มีอาการปวดแหว หรือมีไข้ จะถูกจัดกลุ่ม (ด้วยความไม่ตั้งใจ) ให้เป็นผู้ป่วย upper UTI และนำเข้ามาศึกษาในครั้งนี้⁽²⁰⁾ แต่โอกาสดังกล่าวนี้ ตามที่มีผู้รายงานไว้ มีได้น้อย และคณะผู้วิจัยเอง พบว่า ผู้ป่วยในการศึกษาครั้งนี้มีเพียง 3% ที่เป็น lower UTI (Table 1)

ผลการศึกษาครั้งนี้ คณะผู้วิจัยพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ ยา norfloxacin มีอัตราการหายจากโรค ในวันที่ 5 และวันที่ 14 หลังวันเริ่มรักษา สูงกว่า และมีอัตราการเกิด persistent infection (ในวันที่ 5) น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา cotrimoxazole (Figure 3) แสดงให้เห็นว่า ยา norfloxacin มีประสิทธิภาพ

ในการรักษาโรค UTI ได้ดีกว่า cotrimoxazole เป็นที่น่าสนใจว่า ผู้ป่วย 1 ราย ที่ได้รับยา cotrimoxazole มี persistent infection ในวันที่ 5 ด้วยเชื้อแบคทีเรีย Escherichia coli แต่เชื้อที่ตรวจพบในวันแรก ไวทยา cotrimoxazole ส่วนเชื้อที่ตรวจพบในวันที่ 5 กลับเปลี่ยนเป็นคือไวทยา cotrimoxazole คณะผู้วิจัยเชื่อว่า ปรากฏการณ์นี้แสดงถึง bacterial resistance ที่เกิดในขณะที่ได้รับยาปฏิชีวนะ ซึ่งเป็นปรากฏการณ์ที่มีผู้รายงานไว้ว่าพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับยา cotrimoxazole⁽²¹⁻²⁴⁾ แต่กลไกในการเกิด bacterial resistance ต่อยาในกลุ่ม quinolone นั้น ไม่ได้อาศัย plasmid-mediated resistance ดังเช่นยาในกลุ่ม cotrimoxazole^(23,25,26) โอกาสเกิดการดื้อยาดังกล่าวจึงพบได้น้อยกว่า

การประเมินคุณภาพประสิทธิภาพของยา โดยดูจากอาการของผู้ป่วย (Figure 2) พบว่า มีอาการดีขึ้นในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน คณะผู้วิจัยไม่สามารถให้คำอธิบายที่เป็นที่น่าพอใจได้ว่า ทำไมในวันที่ 5 หลังวันเริ่มรักษา ผู้ป่วยในกลุ่ม norfloxacin จึงมีอาการปวดแหวมากกว่า อย่างไรก็ตาม อาการดังกล่าวเป็นไม่มาก และหายเองในระยะต่อมา

ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นหลังได้รับยา รวมทั้งสิ้น ประมาณ 1 ใน 5 ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม (Table 3) อาการเหล่านี้มีความรุนแรงไม่มาก และผู้ป่วยเกือบทั้งหมดสามารถกินยาต่อไปได้จนครบ

การศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีของเลือดและโลหิตวิทยาภายหลังการได้รับยาพบว่า มีการเปลี่ยนแปลงน้อยมาก และไม่มีผลสำคัญอย่างใดต่อการรักษา มีการเปลี่ยนแปลงบางอย่างที่น่าจะกล่าวถึง คือ ค่า serum creatinine ของกลุ่มที่ได้รับยา cotrimoxazole ในวันที่ 5 หลังวันเริ่มรักษา ลดลงต่ำกว่า ซึ่งปรากฏการณ์นี้ไม่มีผู้รายงานไว้เหมือนกัน^(15,27) อาจจะเป็นผลจากการมี drug toxicity ในระยะเริ่มแรก หรือผลของ trimethoprim ที่มีปฏิกิริยาการเกิดสปีเวลวเคราะห์ หากค่า creatinine⁽²⁸⁾

แม้ว่าการศึกษาครั้งนี้จะสามารถสรุปได้ว่า ยา norfloxacin เป็นยาที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการรักษาโรค uncomplicated upper UTI ได้ดีกว่ายา cotrimoxazole แต่ไม่ได้หมายความว่า แพทย์ผู้รักษาคควรพิจารณาเลือกใช้ยา norfloxacin ในผู้ป่วยที่มี UTI ทุกรายเสมอไป เหตุผลและการตัดสินใจเลือกใช้ยาปฏิชีวนะสำหรับโรค UTI ขึ้นอยู่กับปัจจัยองค์ประกอบหลายประการ การรักษาผู้ป่วยที่มาด้วยอาการที่บ่งชี้ไปในทาง uncomplicated lower UTI สามารถเลือกใช้ยาปฏิชีวนะธรรมดาที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันนี้

ได้หลายขนาน เช่น trimethoprim, cotrimoxazole, nalidixic acid แต่ในการรักษา upper UTI การเลือกใช้ยาที่มีประสิทธิภาพสูงกว่า ย่อมเป็นสิ่งที่ควรกระทำ โดยเฉพาะถ้าเป็นยาที่ใช้กินทางปากได้ จะมีประโยชน์ต่อแพทย์และผู้ป่วยเป็นอย่างมาก ดังนั้นยา norfloxacin ซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์ต่อต้านเชื้อโรคได้หลายชนิด และเป็นยาที่ใช้กินทางปากได้ จึงน่าจะเป็นยาที่ดี และมีประสิทธิภาพสูง เหมาะสมสำหรับการรักษา Upper UTI

กิตติคุณประกาศ

คณะผู้วิจัยใคร่ขอขอบพระคุณ แพทย์ฝึกหัด, แพทย์

ประจำบ้าน และพยาบาลของภาควิชาอายุรศาสตร์ รพ.จุฬาลงกรณ์ ที่ได้เอาใจใส่ดูแลผู้ป่วยเป็นอย่างดี ในช่วงที่ผู้ป่วยพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ขอขอบพระคุณ เจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องของภาควิชาจุลชีววิทยา ที่ได้ช่วยตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ขอขอบพระคุณ รศ.จิตร สิริธอมร ที่ได้ช่วยให้คำแนะนำ อันเป็นประโยชน์อย่างมากต่อการวิจัยครั้งนี้ ขอขอบพระคุณ คุณวันชัย สิริตศิริทรัพย์ และคุณกมล ชากะจะ ที่ได้ช่วยพิมพ์เอกสาร วิเคราะห์ข้อมูลต่าง ๆ การศึกษาครั้งนี้ได้รับเงินอุดหนุนการวิจัยจาก บริษัท แอสตรา (ประเทศไทย) จำกัด

อ้างอิง

1. Ito A, Hirai K, Inoue M, Koga H, Suzue S, Irikura T, Mitsuhashi S. In vitro antibacterial activity of AM-715, a new nalidixic acid analog. *Antimicrob Agents Chemother* 1980 Feb; 17(2): 103-108
2. Hirai K, Ito A, Abe Y, Suzue S, Irikura T, Inoue M, Mitsuhashi S. Comparative activity of AM-715 and pipemidic and nalidixic acids against experimentally induced systemic urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1981 Jan; 19(1): 188-189
3. Guimaraes MA, Noone P. The comparative in vitro activity of norfloxacin, ciprofloxacin, enoxacin and nalidixic acid against 423 strains of Gram-negative rods and staphylococci isolated from infected hospitalised patients. *J Antimicrob Chemother* 1986 Jan; 17(1): 63-67
4. Kahn MY, Gruniger RP, Nelson S, Klicker RE. Comparative in vitro activity of norfloxacin and ten other oral antimicrobial agents urinary tract bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21(4): 670-672
5. Newsom SWB, Mathews J, Amphlett M, Warren RE. Norfloxacin and the antibacterial γ -pyridone B-carboxylic acids. *J Antimicrob Chemother* 1982 Jul; 10(1): 25-30
6. Nue HC, Labthavikul P. In vitro activity of norfloxacin, a quinolinecarboxylic acid, compared with that of beta-lactam, aminoglycosides and trimethoprim. *Antimicrob Agents Chemother* 1982 Jul; 22(1): 23-27
7. Adhami ZN, Wise R, Weston D, Crump B. The pharmacokinetics and tissue penetration of norfloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1984 Jan; 13(1): 87-92
8. Swanson BN, Boppana VK, Vlasses PH, Rotmenssch HH, Ferguson RK. Norfloxacin disposition after sequentially increasing oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 1983 Feb; 23(2): 284-288
9. Wise R. Norfloxacin - a review of pharmacology and tissue penetration. *J Antimicrob Chemother* 1984 May; 13 Suppl B: 59-64
10. Eandi M, Viano I, Dinola F, Leone L, Genazzani E. Pharmacokinetics of norfloxacin in healthy volunteers and patients with renal and hepatic damage. *Eur J Clin Microbiol* 1983 Jun; 2(3): 253-259
11. Giamarellou H, Tsargarakis J, Petrikos G, Daikos GK. Norfloxacin Versus cotrimoxazole in the treatment of lower urinary tract infections. *Eur J Clin Microbiol* 1983 Jun; 2(3): 266-269
12. Guerra JG, Falconi E, Palomino JC, Benavente L, Atomez de ME. Clinical evaluation of norfloxacin versus cotrimoxazole in urinary tract infections. *Eur J Clin Microbiol* 1983 Jun; 2(3): 260-265
13. Kirby CP. Treatment of simple urinary tract infections in general practice with a 3-day course of norfloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1984 May; 13 Suppl B: 107-112
14. Leigh DA, Smith EC, Marriner J. Comparative study using norfloxacin and amoxycillin in the treatment of complicated urinary tract infection in geriatric patients. *J Antimicrob Chemother* 1984 May; 13 Suppl B: 79-83
15. Sabbai J, Hoagland VL, Shin WJ. Multiclinic comparative study of norfloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of

- urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1985 Mar; 27(3): 297-301
16. Watt B, Chait I, Kelsey MC, Newsom SWB, Newsom RA, Smith J, Toase PD, Deane NB, Round EM, Vogel R, Currie WJC. Norfloxacin versus cotrimoxazole in the treatment of uncomplicated urinary tract infection-a multi-centre trial. *J Antimicrob Chemother* 1984 May; 13 Suppl B: 89-94
17. Crumplin GC, Kenwright M, Hirst T. Investigations into the mechanism of action of the antibacterial agent norfloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1984 May; 13 Suppl B: 9-23
18. Zweerink MM, Edison A. Inhibition of *Micrococcus luteus* DNA gyrase by norfloxacin and 10 other quinolone carboxylic acids. *Antimicrob Agents Chemother* 1986 Oct; 29(4): 598-601
19. Reeves DS, Lacey RW, Mummery RV, Mahendra M, Bint AJ, Newsom SWB. Treatment of acute urinary infection by norfloxacin or nalidixic acid/citrate: a multi-centre comparative study. *J Antimicrob Chemother* 1984 May; 13 Suppl B: 99-105
20. Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE, Cotran RS. Urinary tract infection, pyelonephritis and reflux nephropathy. In: Brenner BM, & Rector FC, eds, *The Kidney*. Vol. II. Philadelphia: WB Saunders, 1986. 1085-1141
21. Murray BE, Rensimer ER, Dupont HL. Emergence of high - level trimethoprim resistance in fecal *Escherichia coli* during oral administration of trimethoprim or trimethoprim-sulfamethoxazole. *N Engl J Med* 1982 Jan 21; 306(3): 130-135
22. Towner KJ, Pearson NJ, Pinn PA, O'Grady F. Increasing importance of plasmid-mediated trimethoprim resistance in enterobacteria: two six-month clinical surveys. *Br Med J* 1980 Feb 23; 280 (6213): 517-519
23. Datta N, Dacey S, Hughes V, Knight S, Richards H, Williams G, Casewell M, Shannon KP. Distribution of genes for trimethoprim and gentamicin resistance in bacteria and their plasmids in a general hospital. *J Gen Microbiol* 1980 Jun; 118(2): 495-508
24. Ball P. Antibiotic use as an inducer of resistant urinary tract infections. *Scand J Infect Dis* 1986; Suppl 49: 146-153
25. Burmann LG. Apparent absence of transferable resistance to nalidixic acid in pathogenic gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1977 Apr; 3(4): 509-516
26. Smith JT. Frequency and expression of mutational resistance to the 4-quinolone antibacterials. *Scand J Infect Dis* 1986; Suppl. 49: 115-123
27. Bendall MJ. A review of urinary tract infection in the elderly. *J Antimicrob Chemother* 1984 May; 13 Suppl B: 69-78
28. Porter GA. Renal function tests. In: Bennett WM, Porter GA, Bagby SP, McDonald WJ, eds. *Drugs and Renal Diseases*. New York,: Churchill Livingstone, 1978. 1-12