

ประสิทธิภาพทางจุลชีววิทยาและทางคลินิกของยานอร์ฟล็อกซาซิน

ในการรักษาโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันจากเชื้อแบคทีเรีย



นาย ดาวฤกษ์ เล่ห์มงคล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2530

(ISBN 974-568-447-3)

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

013056

I10293449

MICROBIOLOGICAL AND CLINICAL EFFICACY OF NORFLOXACIN

IN ACUTE BACTERIAL DIARRHOEA



MR. DAWLURK RAEMONKORN

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Pharmacy

Graduate School

Chulalongkorn University

1987

(ISBN 974-568-447-3)



Thesis Title Microbiological and Clinical Efficacy of
Norfloxacin in Acute Bacterial Diarrhoea
By Mr. Dawlurk Raemonkorn
Department Pharmacy
Thesis Advisor Professor Somsak Lolekha, M.D., Ph.D.
Co-Thesis Advisor Assoc. Professor Sumalee Sangtherapitikul, M.S.

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in
Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree.

Thavorn Vajrabhaya.....Dean of Graduate School
(Professor Thavorn Vajrabhaya, Ph.D.)

Thesis Committee :

Pranom Pothiyant.....Chairman
(Associate Professor Pranom Pothiyant, M.Sc. in Pharm)

Somsak Lolekha.....Thesis advisor
(Professor Somsak Lolekha, M.D., Ph.D.)

S. Sangtherapitikul.....Co-Thesis advisor
(Associate Professor Sumalee Sangtherapitikul, M.S.)

Sarinee Krittiyanunt.....Member
(Assistant Professor Sarinee Krittiyanunt,
M.Sc. in Clinical Pharmacy)

Areerat Laorpaksa.....Member
(Lecturer Areerat Laorpaksa, M.Sc. in Pharm)

ดาวฤกษ์ เล่ห์มงคล : ประสิทธิภาพทางจุลชีววิทยาและทางคลินิกของยา
นอร์ฟล็อกซาซิน ในการรักษาโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันจากเชื้อแบคทีเรีย
(MICROBIOLOGICAL AND CLINICAL EFFICACY OF NORFLOXACIN IN
ACUTE BACTERIAL DIARRHOEA) อ.ที่ปรึกษา : ศ.นพ.สมศักดิ์ โล่ห์เลขา,
109 หน้า.

งานวิจัยนี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยานอร์ฟล็อกซาซิน ที่มีต่อเชื้อ
แบคทีเรียซึ่งเป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อในลำไส้ โดยประเมินผลจากการทดลอง
ในห้องปฏิบัติการ และศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิกของยานอร์ฟล็อกซาซิน เปรียบเทียบกับ
ยาโคไตรม็อกซาโซล และยาหลอก (placebo) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลัน
จากเชื้อแบคทีเรีย

ผลการวิจัยในห้องปฏิบัติการโดยการทดสอบหาความไว (Antimicrobial
susceptibility test) ของเชื้อจำนวน 320 สายพันธุ์ ที่มีต่อดิสซ์ของยานอร์ฟล็อก-
ซาซิน และ การทดสอบหาความเข้มข้นของยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของ
เชื้อ จำนวน 176 สายพันธุ์ พบว่า ยานอร์ฟล็อกซาซินมีประสิทธิภาพในการต้าน
เชื้อแบคทีเรียซึ่งเป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อในลำไส้ได้ดีมาก

การวิจัยทางคลินิกกระทำในผู้ป่วย 260 ราย ด้วยวิธีดับเบิลบไลนด์ที่มีการ
เปรียบเทียบกับยาหลอก (Double-blind, placebo controlled design) จาก
การวิจัยพบว่า ผู้ป่วยที่นำมาประเมินผลประสิทธิภาพทางคลินิกได้มีจำนวน 154 ราย ซึ่ง
แบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น ผู้ป่วยที่ได้รับยานอร์ฟล็อกซาซิน 49 ราย ผู้ป่วยที่ได้รับยาโคไตรม็อก-
ซาโซล 50 ราย และ ผู้ป่วยที่ได้รับเฉพาะยาหลอก 55 ราย เชื้อซึ่งเป็นสาเหตุของโรค
ดังกล่าวที่พบบ่อยมากคือ Vibrio parahaemolyticus, Plesiomonas
shigelloides, Shigella species และ Salmonella species ผลการใช้ยา
พบว่า ใน 24 ชั่วโมงแรกของการรักษา ยานอร์ฟล็อกซาซินมีประสิทธิภาพในการกำจัด
เชื้อแบคทีเรียซึ่งเป็นสาเหตุของโรคได้ดีกว่า ยาโคไตรม็อกซาโซลและยาหลอก อย่าง
มีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบอาการทางคลินิกของผู้ป่วย
ทั้งสามกลุ่มเป็นเวลา 3 วันพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p > 0.1$)

ผลข้างเคียงจากการให้ยาทั้งสามกลุ่มมีความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลาง และ
เกิดขึ้นชั่วคราว ผู้ป่วยทั้งหมดสามารถใช้ยาค่อยจนจบกระบวนการวิจัย

โดยสรุป ยานอร์ฟล็อกซาซินมีประสิทธิภาพทางคลินิกในการต้านเชื้อแบคทีเรีย
ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อในลำไส้ดีมาก ยานอร์ฟล็อกซาซินเป็นยาที่ใช้ได้อย่างปลอดภัย
และผู้ป่วยทนต่อการให้ยาในการรักษาโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันจากเชื้อแบคทีเรีย
ยานอร์ฟล็อกซาซินเป็นยาที่ใช้ได้ในพื้นที่ซึ่งมีอัตราการเสียชีวิตอันสูง และในพื้นที่ซึ่งมีปัญหา
การแพร่กระจายของเชื้อแบคทีเรียซึ่งเป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อในลำไส้

ภาควิชา เภสัชกรรม
สาขาวิชา เภสัชกรรม
ปีการศึกษา 2530

ลายมือชื่อนิสิต ดาวฤกษ์ เล่ห์มงคล
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา สมศักดิ์ โล่ห์เลขา

DAWLURK RAEMONKORN : MICROBIOLOGICAL AND CLINICAL
EFFICACY OF NORFLOXACIN IN ACUTE BACTERIAL DIARRHOEA.
THESIS ADVISOR : PROF.SOMSAK LOLEKHA,M.D.,Ph.D. 109 pp.

The purpose of this study was to evaluate the in vitro efficacy of norfloxacin against bacterial enteropathogens and to compare the clinical efficacy of norfloxacin with co-trimoxazole and placebo in patients with acute bacterial diarrhoea.

The in vitro study, antimicrobial susceptibility test by disc agar diffusion method (320 strains) and the determination of minimal inhibitory concentration (176 strains), revealed that all of the bacterial enteropathogens were susceptible to norfloxacin.

The clinical study was randomized, and of a double-blind, placebo controlled design. It was performed in 260 patients but only 154 patients were valid for efficacy evaluation, 49 patients in the norfloxacin group, 50 patients in the co-trimoxazole group and 55 patients in the placebo group. Vibrio parahaemolyticus, Plesiomonas shigelloides, Shigella species and Salmonella species were the most prevalent pathogens found. Twenty four hours after treatment, norfloxacin eliminated the bacterial enteropathogens from the stools better than the other two drugs ($p < 0.001$). However, the clinical efficacy among these three groups were not statistically different in all three days of treatment ($p > 0.1$).

The adverse drug experiences reported from the patients in these 3 groups were of mild and moderate intensity and of a transient nature. None of these symptoms led to a withdrawal of treatment.

In conclusion, the activity of norfloxacin against bacterial enteropathogens is excellent in the clinical situation. Norfloxacin was demonstrated to be safe and well tolerated for the treatment of acute bacterial diarrhoea. Clinical advantage of norfloxacin seems to be evidence in the area where multiple drug resistant bacterial enteropathogens are common and the likelihood of bacterial transmission is seriously considered.

ภาควิชา เภสัชกรรม
สาขาวิชา เภสัชกรรม
ปีการศึกษา 1530

ลายมือชื่อนิสิต ดาวฤกษ์ เลิศมงคล
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา น.ส. น.น.น.



ACKNOWLEDGEMENTS

I wish to express my grateful thanks to Professor Dr. Somsak Lolekha, Division of Infectious Diseases and Immunology, Department of Pediatrics, Ramathibodi Hospital, my thesis advisor for his invaluable supervision, guidance and encouragement throughout the course of this research.

My grateful thanks are also due to Associate Professor Sumalee Sangtherapitikul for her most valuable supervision. Apart from this I also appreciate her warm and sincere personal concern throughout my study.

The clinical study would never have succeeded without great help from Dr. Sermjit Pathnacharuen, Dr. Surapon Surangsrirat and Dr. Sathaporn Manatsathit, Department of Medicine, Bamrasnaradura Hospital, to whom I am very grateful for their kindness and most valuable cooperation. I also want to express my sincere thanks to Mrs. Somsri Saiborisuth, Mr. Boonchuay Eampokalap, Mrs. Sirirat Likanontsakul and all of the staffs in the Clinical Microbiology Laboratory and the Department of Medicine, Bamrasnaradura Hospital, for their very helpful cooperation in many laboratory and clinical works.

My sincere thanks are extended to Miss Dussadee Charernpipop and staffs of the Microbiological Laboratory of Research Center, Ramathibodi Hospital, for their helpful cooperation .

I would like to express my thanks to The Pharmaceutical Science Computer Center, Chulalongkorn University, for providing me the opportunities and facilities to carry out the data analysis.

My sincere thanks are extended to the Astra (Thai) and The Armed Forces Research Institute of Medical Sciences for their most helpful cooperation.

I am also indebted to all of those whose names have not been mentioned and to those who in one way or another helped to make this study a reality.

Finally, I would like to express my infinite thanks to my parents, brothers and friends for their constant encouragement, understanding and love.

Dawlurk Raemonkorn

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



CONTENTS

	Page
Thai Abstract	IV
English Abstract	V
Acknowledgements	VI
Contents	VIII
List of Tables	IX
List of Figures	XI
List of Abbreviations	XII
Chapter I Introduction	1
Chapter II Review of literatures	
Norfloxacin	6
Diarrhoea	15
Chapter III Materials and Methods	
Laboratory Evaluations of Norfloxacin	
Against Bacterial Enteropathogens	20
Clinical Evaluations of Norfloxacin in	
Acute Bacterial Diarrhoea.....	28
Chapter IV Results and Discussion	
Laboratory Evaluations of Norfloxacin	
Against Bacterial Enteropathogens	37
Clinical Evaluations of Norfloxacin in	
Acute Bacterial Diarrhoea.....	54
Chapter V Summary and Conclusion	79
References	82
Appendices	100
Vita	109

LIST OF TABLES

Table		Page
1	Zone-size Interpretative Chart	24
2	The Bacterial Enteropathogens Used for the Antimicrobial Susceptability Test	39
3	Results of the Antimicrobial Susceptability Test	40
4	Summary of the Antibiotics Susceptability Test	45
5	Bacterial Enteropathogens Used for Determination of Minimal Inhibitory Concentration (MIC)	47
6	The MICs of Norfloxacin against Bacterial Enteropathogens	48
7	The Summarized Data of the MICs of Norfloxacin Against Bacterial Enteropathogens	49
8	The Activities of Norfloxacin (MIC ₅₀ and MIC ₉₀) Against Bacterial Enteropathogens ...	50
9	Patient Descriptions (Number of Patients) ..	55
10	Bacterial Enteropathogens Found Prior to Treatment Initiation	57

Table	Page
11	Distribution of the Number of Strains Found Prior to Treatment Initiation 58
12	Bacteriological Results 59
13	Time to Elimination (Bacteriological Survival Analysis) 61
14	Bacteriological Effect on Follow up Day 62
15	Frequencies and Characteristics of Stools .. 64
16	Day(s) to Recover (Clinical Survival Analysis) 68
17	Frequencies and Characteristics of Stools on Follow up Day 69
18	Results of the Fever Response 71
19	Results of WBC, RBC and Mucus 72
20	Results of the Skin Turgor 73
21	Results of the Changes in Hematopoietic Functions 75
22	The Result of the Adverse Events 77

LIST OF FIGURES

Figure		Page
1	Structural Formula of Norfloxacin	6
2	The Activities of Norfloxacin Against Bacterial Enteropathogens	52



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF ABBREVIATIONS



/	=	per
%	=	percent
MIC	=	minimal inhibitory concentration
° C	=	degree celcius
H ₂ O	=	water
DNA	=	Deoxyribonucleic acid
RNA	=	Ribonucleic acid
MIC ₉₀	=	minimal inhibitory concentration for 90 % of tested strains
mg	=	milligram
L	=	litre
<	=	less than
ml	=	millilitre
min	=	minute
m ²	=	square metre
gm	=	gram
USP	=	United States Pharmacopeia
mm	=	millimetre
ug	=	microgram
w/v	=	weight by volume
NFX group	=	Norfloxacin 1 tablet of 400 mg twice daily and placebo 1 tablet twice daily
SXT group	=	Co-trimoxazole tablet of 160/800 mg twice daily and placebo 1 tablet twice daily

placebo- group	=	2 tablets of placebo twice daily
≤	=	equal to or less than
>	=	more than
SXT	=	Co-trimoxazole
	=	Trimethoprim/Sulfamethoxazole
TMP/SMT	=	Co-trimoxazole
	=	Trimethoprim/Sulfamethoxazole
cont.	=	continue
MIC 50	=	minimal inhibitory concentration for 50 % of tested strains
MBC	=	minimal bactericidal concentration
kg	=	kilogram
≥	=	equal to or more than
No.	=	number
SGOT	=	Serum glutamic oxaloacetic transaminase
SGPT	=	Serum glutamic pyruvic transaminase
BUN	=	Blood urea nitrogen