

Thesis Title Protective Effects of Fosfomycin on Cisplatin-induced Nephrotoxicity in Patients with Lung Cancer

Author Mr. Boonyium Kumsorn

M.S. Pharmacology

Examining Committee:

Asst. Prof. Dr. Noppamas Rojanasthien	Chairman
Prof. Dr. Sumitra Thongprasert	Member
Assoc. Prof. Dr. Chaicharn Sangdee	Member
Asst. Prof. Dr. Maleeya Manorot	Member

Abstract

Protective effects of fosfomycin on cisplatin-induced nephrotoxicity have been previously reported, however, the dosage schedules of its administration vary considerably. Therefore, we investigated the protective effect of concurrent administration of fosfomycin 2 gm x 2 x 5 days in 13 cisplatin naïve lung cancer patients who were due to receive a single high dose per cycle of 100 mg/m² cisplatin. On each chemotherapeutic cycle, patients were randomly given cisplatin alone or cisplatin plus fosfomycin every 4 weeks for a maximum of 4 consecutive cycles. Urinary N-acetyl-β-D-

glucosaminidase (NAG) activity, serum creatinine (Scr) and creatinine clearance (CL_{cr}) used as indicators of nephrotoxicity were determined the day before and at Day 3, Day 6 after cisplatin administration. Results were compared and statistically analyzed by nonparametric Mann-Whitney test. We found that the NAG activities obtained on Day 0, Day 3 and Day 6 of the fosfomycin cycles were comparable to those values of the control cycles ($p > 0.05$). The NAG activities on Day 3 of both treatment cycles were significantly elevated from baseline and were normalized on Day 6. There were no significant changes in Scr and CL_{cr} . Conclusion: High dose cisplatin induced reversible elevation of urinary NAG and concurrent administration of low dose fosfomycin for 5 days provided no effects on the prevention of enzymuria. In an attempt to prevent nephrotoxicity induced by cisplatin, further study of higher doses (8-12 gm/day) of fosfomycin given 2-3 days prior to cisplatin is required to demonstrate its nephroprotective effects.

ยาซิสพลาตินขนาด 100 มิลลิกรัม/ตารางเมตรรอบละครั้งเดียว แก่ผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด 13 รายซึ่งยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาซิสพลาตินมาก่อน โดยผู้ป่วยแต่ละรายจะได้รับการสุ่มเลือกวิธีการรักษาในแต่ละรอบ ซึ่งจะให้ได้รับยาฟอสโฟมัยซินร่วมกับยาซิสพลาตินหรือยาซิสพลาตินเพียงอย่างเดียว และจะสลับให้ได้รับการรักษาอีกวิธีหนึ่งในรอบที่สองโดยเว้นระยะเวลาห่างกัน 4 สัปดาห์ ซึ่งจำนวนรอบที่ผู้ป่วยแต่ละรายได้รับมีตั้งแต่ 1 ถึง 4 รอบการรักษา การประเมินพิษต่อไตที่เกิดขึ้นกระทำโดยการวัดปริมาณเอนซัยม์ เอน-อะเซทิล-เบต้า-ดี-กลูโคซามินิเดส (เอนเอจี) [N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG)], ซีรัมครีเอตินีน [serum creatinine, (Scr)] และ ครีเอตินีนเคลียแรนซ์ [creatinine clearance, (CL_{cr})] ที่วันก่อนการรักษา, ในวันที่ 3 และวันที่ 6 หลังจากได้รับยาซิสพลาติน แล้วนำมาเปรียบเทียบกันด้วยสถิติ nonparametric Mann-Whitney test จากการศึกษาพบว่าระดับเอนซัยม์เอนเอจีของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาซิสพลาตินอย่างเดียวและกลุ่มที่ได้รับยาซิสพลาตินร่วมกับยาฟอสโฟมัยซินมีระดับสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในวันที่ 3 และลดลงใกล้เคียงระดับปกติในวันที่ 6 แต่การเปลี่ยนแปลงของระดับเอนเอจีของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ค่าซีรัมครีเอตินีนและครีเอตินีนเคลียแรนซ์ของการรักษาทั้งสองวิธีไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาครั้งนี้ แสดงให้เห็นว่ายาซิสพลาตินในขนาดสูงทำให้เอนซัยม์เอนเอจีในปัสสาวะเพิ่มขึ้นชั่วคราว การให้ยาฟอสโฟมัยซินในขนาดต่ำเป็นเวลา 5 วันร่วมด้วยไม่มีผลป้องกันภาวะ เอนซัยม์ในปัสสาวะเพิ่มขึ้นจากสาเหตุการใช้ยาซิสพลาตินได้ เพื่อให้เกิดผลการป้องกันพิษต่อไตจากยาซิสพลาตินขนาดสูงได้นั้น จึงควรเพิ่มขนาดยาฟอสโฟมัยซินและเริ่มต้นให้ 2-3 วันก่อนได้รับยาซิสพลาตินในการศึกษาครั้งต่อไป.