

ประสิทธิภาพของการให้สารน้ำแบบระยะสั้นและการให้สารน้ำแบบต่อเนื่อง ในการป้องกันการเกิดพิษต่อไตของยาซิสพลาติน

ขวัญจิต ด่านวิไล^{1*}, พงศ์พิพัฒน์ สมุทรเพ็ชร², สหรัถ พงษ์สุระ², วิทวัส จิตต์ฉิวงาม³, อภิชัย มาน้อย⁴

¹ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

²คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

³ภาควิชาอายุรศาสตร์ สาขาวิชาโรคมะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

⁴โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

Comparison of Efficacy between Short Hydration and Continuous Hydration for Prevention of Cisplatin Induced Nephrotoxicity

Kwanjit Danwilai^{1*}, Pongpipat Samutpeth², Saharat Pongsura², Wittawat Jitpewngarm³, Apichai Manoi⁴

¹Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University

²Faculty of Pharmaceutical sciences, Naresuan University

³Department of medicine, Faculty of Medicine, Naresuan University

⁴Naresuan university hospital, Faculty of Medicine, Naresuan University

Received: 13 April 2021/ Edit: 12 May 2021 / Accepted: 19 May 2021

หลักการและวัตถุประสงค์: ซิสพลาติน (cisplatin) เป็นยาเคมีบำบัดที่มีข้อบ่งใช้ในการรักษามะเร็งชนิดก้อนและมะเร็งโลหิตวิทยาอย่างแพร่หลาย อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญและรุนแรงได้แก่ พิษต่อไต ปัจจุบันนี้การป้องกันพิษต่อไตของยา cisplatin ที่มีประสิทธิภาพได้แก่ การให้สารน้ำอย่างเพียงพอ แต่ยังมีผลหลายของกลูทอธิดังกล่าว ดังนั้นงานวิจัยนี้ต้องการเปรียบเทียบประสิทธิภาพการให้สารน้ำแบบระยะสั้น และการให้สารน้ำแบบต่อเนื่องในการป้องกันการเกิดพิษต่อไตของยา cisplatin

วิธีการศึกษา: การวิจัยย้อนหลัง เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 เกณฑ์คัดเข้า ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งชนิดก้อนที่มีอายุ 20 ปีขึ้นไป และได้รับยา cisplatin ในแผนการรักษาแบบนอนในโรงพยาบาลโดยได้รับการป้องกันพิษต่อไตจาก cisplatin ด้วยสารน้ำแบบระยะสั้น (short hydration) คือการให้ 0.9%NaCl ปริมาตร 1 ลิตร ก่อนเริ่มยาเคมีบำบัดโดยอัตราเร็วการบริหารสารน้ำ ≥ 500 ml/hr หรือสารน้ำแบบต่อเนื่องคือ การให้สารน้ำ 0.9%NaCl ปริมาตร 1 ลิตร อัตราเร็วการบริหารสารน้ำ ≤ 200 ml/hr ก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด และมี Performance status (ECOG) score 0 – 2 เกณฑ์การคัดออก ได้แก่ ข้อมูลผู้เข้าร่วมการศึกษาไม่ครบถ้วนที่จะนำมาประเมินผลการศึกษาได้ และมีค่า serum cre-

Background and Objective: Cisplatin is antineoplastic drug that has been used in the treatment of several type of solid tumor and hematologic malignancies. Nephrotoxicity is one of the major and most serious toxicities caused by cisplatin. Hydration is used very commonly and while effective but several strategies able to prevent nephrotoxicity. This study was to comparison efficacy of short and continuous hydration for prevention of cisplatin induced nephrotoxicity (CIN).

Methods: The retrospective study collected data from medical records and electronic databases between 1 January 2011 and 31 December 2018. Inclusion criteria was solid tumors type of patients with age ≥ 20 years old received single cisplatin or combination regimen as inpatients setting, divided into 2 groups, short hydration group (1 L 0.9%NaCl intravenous rate ≥ 500 ml/hr) and continuous hydration group (1 L 0.9%NaCl intravenous rate < 200 ml/hr) for prevention of CIN and performance status (ECOG) 0-2. No data for evaluation of efficacy and serum creatinine > 1.5 mg/dl prior treatment were excluded. Primary

*Corresponding author : Kwanjit Danwilai, Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University. E-mail: kwanjit_03@hotmail.com

atinine มากกว่า > 1.5 mg/dl ก่อนเริ่มยาเคมีบำบัดครั้งแรก ผลลัพธ์หลัก ได้แก่ อุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อไตของยา cisplatin รอบใด ๆ \geq ความรุนแรงระดับ 3 การประเมินความรุนแรงการเกิดพิษต่อไตใช้เครื่องมือ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) เวอร์ชัน 5

ผลการศึกษา: จากการทบทวนเวชระเบียนและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ มีผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาทั้งหมด 81 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับสารน้ำระยะสั้น 48 ราย ขนาดยา cisplatin เฉลี่ยเท่ากับ 69.33 ± 16.03 mg/m² และกลุ่มที่ได้รับสารน้ำแบบต่อเนื่อง 33 ราย ขนาดยา cisplatin เฉลี่ยเท่ากับ 73.39 ± 14.72 mg/m² ผลการวิจัยไม่พบอุบัติการณ์เกิดพิษต่อไตของยา cisplatin ความรุนแรง \geq ระดับ 3 ที่รอบใด ๆ อุบัติการณ์เกิดพิษต่อไตของยา cisplatin ความรุนแรงทุกระดับ ที่รอบใด ๆ ในกลุ่มที่ให้สารน้ำแบบระยะสั้นเปรียบเทียบกับ การให้สารน้ำแบบต่อเนื่อง แตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ [15 ราย (ร้อยละ 31.2) เทียบกับ 16 ราย (ร้อยละ 48.5); $p=0.12$], เช่นเดียวกับอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อไตของยา cisplatin หลังได้รับยารอบที่ 1 ความรุนแรงทุกระดับในกลุ่มที่ให้สารน้ำแบบระยะสั้นเทียบกับการให้สารน้ำแบบต่อเนื่องแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ [6 ราย (ร้อยละ 12.5) เทียบกับ 4 ราย (ร้อยละ 12.1); $p=0.95$]

สรุป: การศึกษาย้อนหลังพบว่า การให้สารน้ำแบบระยะสั้นและการให้สารน้ำแบบต่อเนื่องในการป้องกันการเกิดพิษต่อไตของยา cisplatin มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยมะเร็งชนิดก่อน

คำสำคัญ: ประสิทธิภาพ; การให้สารน้ำแบบระยะสั้น; การให้สารน้ำแบบต่อเนื่อง; พิษต่อไต; ยาซิสพลาติน

outcome was the incidence of CIN \geq grade 3 after received cisplatin at any cycles. Grading of nephrotoxicity classified by common terminology criteria for adverse events (CTCAE) 5.0.

Results: A total of 81 patients were enrolled. Forty eight patients in short hydration group; median cisplatin dose was 69.33 ± 16.03 mg/m². Thirtythree patients in the continuous hydration group; median cisplatin dose was 73.39 ± 14.72 mg/m². No incidence of CIN \geq grade 3 at any cycles reported after received cisplatin. The different of incidence of CIN at any cycles any grade between short hydration group and continuous hydration group did not reach statistical significance [15 patients (31.2%) vs 16 patients (48.5); $p=0.12$]. The incidence of CIN at cycle 1 any grade different between 2 groups did not reach statistical significance [6 patients (12.5%) in short hydration group and 4 patients (12.1%) in continuous hydration group; $p=0.95$].

Conclusion: This study showed benefit of short and continuous hydration group were similar for prevention of cisplatin induced nephrotoxicity.

Keywords: efficacy; short hydration; continuous hydration; nephrotoxicity; cisplatin

ศรีนครินทร์เวชสาร 2564; 36(5): 562-568. ● Srinagarind Med J 2021; 36(5): 562-568.

บทนำ

ซิสพลาติน (Cisplatin) เป็นยาเคมีบำบัดตัวหนึ่งที่ถูกนิยามใช้กันอย่างแพร่หลายเนื่องจากมีประสิทธิภาพในการฆ่าเซลล์มะเร็งได้หลายชนิด อาทิ มะเร็งกระดุก มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งตับอ่อน มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งปากมดลูก มะเร็งรังไข่ มะเร็งอวัยวะ มะเร็งศีรษะและลำคอ มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งชนิดฮอดจกิน (Hodgkin lymphoma) และชนิดนอนฮอดจกิน (Non - Hodgkin lymphoma) เป็นต้น¹ จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นว่ายา cisplatin เป็นยาเคมีบำบัดที่มีการใช้ในการรักษาโรคมะเร็งได้หลายชนิดแต่ก็มีอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญที่ทำให้เป็นข้อจำกัดของการใช้ cisplatin คือพิษต่อไต (cisplatin induce nephrotoxicity; CIN) ส่งผลให้ลดอัตราการกรองของไต ซีรีมครีเอตินิน (serum creatinine; Scr) สูงขึ้น ระดับแมกนีเซียมและโพแทสเซียมในกระแสเลือดต่ำ เมื่อเกิดขึ้นแล้วจะส่งผลกระทบต่อผู้ป่วย อาจทำให้ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเพื่อแก้ไขภาวะดังกล่าว ซึ่งจัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (serious adverse drug reaction) และส่งผลให้ต้องปรับเปลี่ยนแผนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในรอบถัดไป

Cisplatin สามารถทำให้เกิดพิษต่อไตฉับพลัน (acute kidney injury; AKI) โดยผ่าน 3 กลไกหลัก โดยกลไกที่ 1 ยา cisplatin สามารถกระตุ้น signaling pathway ที่เกี่ยวข้องกับ cell death promoting ได้แก่ MARK, p53, ROS และ P21 ของ tubular cell จะส่งผลทำให้ tubular cell ตาย ซึ่งจะ ทำให้ glomerular filtration rate (GFR) ลดลง กลไกที่ 2 ยา cisplatin สามารถกระตุ้น tubular cell สร้าง tumor necrosis factor alpha (TNF- α) ซึ่งเป็นสารสื่ออักเสบทำให้เกิดการอักเสบและ tubular cell ถูกทำลาย ซึ่งจะ ทำให้ GFR ลดลง กลไกที่ 3 ยา cisplatin สามารถทำให้หลอดเลือดบริเวณไตเสียหายได้โดยตรง ทำให้ tubular cell ขาดเลือดและตายลง ซึ่งจะ ทำให้ GFR ลดลง ส่งผลทำให้เกิด AKI² จากการทบทวนปัจจัยที่มีผลการเกิด CIN พบว่า เพศ อายุ โรคเบาหวาน โรคความดัน ขนาดของยา cisplatin โดยเฉพาะ cisplatin ≥ 50 mg/m² การได้รับยากลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) การได้รับยากลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือ Angiotensin II receptor blockers (ARBs) การไม่ได้รับแมกนีเซียมและโพแทสเซียมเสริมในช่วงบริหารยา cisplatin สมรรถภาพร่างกายของผู้ป่วย (performance status) เคมีบำบัดที่ได้รับ

ร่วม ค่า Scr พื้นฐานก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด จำนวนรอบที่ได้รับ การรักษา วิธีการป้องกัน CIN ที่ได้รับ ปริมาณสารน้ำที่ได้รับ ก่อนและหลังการให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งปัจจัยที่มีผลต่อการศึกษา ส่วนใหญ่ยืนยันว่ามีผลทำให้เกิด CIN ได้แก่ การให้สารน้ำ ขนาด ของยา cisplatin การไม่ได้รับแมกนีเซียมและโพแทสเซียมเสริม ในช่วงบริหารยา cisplatin การได้รับยากลุ่ม NSAIDs³⁻⁶

ปัจจุบันมีการศึกษาวิธีการป้องกันการเกิด CIN ค่อนข้าง มาก จากหลักฐานเชิงประจักษ์พบว่า การให้สารน้ำก่อนและหลัง บริหารยา (Pre-hydration และ Post-hydration) สามารถ ป้องกันการเกิด CIN ได้ การให้สารน้ำนั้นผู้ป่วยทุกคนจำเป็นที่ จะต้องได้รับซึ่งจะช่วยลด half-life ของยา cisplatin ลดความ เข้มข้นของยาในปัสสาวะและลดระยะเวลาที่ยาใช้ในการผ่าน proximal tubule ซึ่งจะช่วยลดพิษต่อไตได้⁷ โดยรูปแบบการ ให้สารน้ำที่นิยมให้กัน แบ่งตามปริมาณ ได้แก่ การให้สารน้ำ ปริมาณสูง (high volume hydration) มากกว่า 4 ลิตร และ การให้สารน้ำปริมาณน้อย (low volume hydration) หรือ ประมาณ 2-4 ลิตร และแบ่งตามอัตราการให้สารน้ำ ได้แก่ การ ให้สารน้ำแบบระยะสั้น (short infusion) หรือภายใน 2 – 6 ชั่วโมง และการให้สารน้ำแบบต่อเนื่อง (continuous infusion) มากกว่า 6 ชั่วโมง^{7,8} ปริมาณสารน้ำที่ควรได้รับในผู้ป่วยแต่ละ รายยังไม่สามารถระบุปริมาณได้แน่นอน แต่อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วย ทุกรายควรได้รับสารน้ำเพื่อป้องกันการเกิด CIN⁹ นอกจากนี้การ ได้รับแมกนีเซียมและโพแทสเซียมเสริมในช่วงบริหารยา cisplatin หลายการศึกษาพบว่า การได้รับยา cisplatin ทำให้ เกิดภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ และ โพแทสเซียมในเลือดต่ำ¹⁰ ซึ่งภาวะเหล่านี้มีความสัมพันธ์กับการเกิด CIN จึงมีการให้ แมกนีเซียมและโพแทสเซียมเสริมเพื่อป้องกันการพิษต่อไต^{8,11} สำหรับยาขับปัสสาวะ (Diuretics) พบข้อมูลการให้ mannitol หรือ furosemide ในบางการศึกษาแต่ยังไม่สามารถสรุป ประโยชน์ในแง่ของการป้องกัน CIN ได้เนื่องจากมีหลายการ ศึกษาที่ขัดแย้งกัน สำหรับ mannitol มีศึกษาของ Al-Sarraf และคณะ พบว่าการได้รับ mannitol สามารถลดอัตราการเกิด CIN ได้เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ mannitol (15% เทียบกับ 30%)¹² แต่การศึกษาของ Santoso และคณะพบ ว่าการได้รับ mannitol ไม่ได้ช่วยลดการเกิด CIN เมื่อเปรียบ กับการได้รับสารน้ำหรือสารน้ำร่วมกับ furosemide¹³

โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครสวรรค์ มีแนวทางในการป้องกัน การเกิดพิษต่อไตจากยา cisplatin ช่วงแรกนั้นใช้กลยุทธ์การให้ สารน้ำแบบต่อเนื่อง (continuous infusion) แต่ข้อเสียของ การป้องกันด้วยวิธีนี้คือใช้เวลาค่อนข้างนาน ทำให้ต้องบริหาร ยาเคมีบำบัดช่วงกลางคืนและเกิดปัญหาอัตราการครองเตียง นานขึ้น ประกอบกับจำนวนเตียงในโรงพยาบาลสำหรับผู้ป่วย ที่มารับยาเคมีบำบัดมีจำกัด จึงมีการเปลี่ยนกลยุทธ์ในการ ป้องกันการเกิดพิษต่อไตจากยา cisplatin เป็นการให้สารน้ำ แบบระยะสั้น (short infusion) เพื่อลดเวลาในการครองเตียง ของผู้ป่วยและแก้ไขปัญหาเรื่องเตียงไม่พอในผู้ป่วยที่มารับยา เคมีบำบัด ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2559 เป็นต้นไป ดังนั้น คณะผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาข้อมูลย้อนหลังเปรียบเทียบ ประสิทธิภาพของการให้สารน้ำแบบระยะสั้นและการให้สารน้ำ แบบต่อเนื่องในการป้องกันการเกิด CIN

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลจากเวช ระเบียบหรือฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ซึ่งผ่านการรับรองจาก คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์มหาวิทยาลัยนครสวรรค์ วันที่ 23 ธันวาคม พ.ศ. 2562 (IRB No. 0837/62)

กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา

ผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดก้อนที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ที่มียา cisplatin หรือสูตรผสมในแผนการรักษาแบบนอนรักษา ตัวในโรงพยาบาลตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับการ ป้องกันพิษต่อไตจากยา cisplatin ด้วยสารน้ำแบบต่อเนื่องคือ การให้สารน้ำ 0.9% NaCl ปริมาตร 1 ลิตร ก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด โดยอัตราเร็วการบริหารสารน้ำ ≤ 200 ml/hr ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2559 และกลุ่มที่ไม่ ได้ รับการป้องกันพิษต่อไตจากยา cisplatin ด้วยสารน้ำแบบระยะ สั้น คือการให้ 0.9% NaCl ปริมาตร 1 ลิตร ก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด โดยอัตราเร็วการบริหารสารน้ำ ≥ 500 ml/hr ตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2559 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 กำหนด เกณฑ์คัดเข้า ได้แก่ อายุ 20 ปีขึ้นไป ซึ่งถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งชนิดก้อนที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่มียา cisplatin หรือสูตรผสมในแผนการรักษาแบบนอนรักษาตัวใน โรงพยาบาลโดยได้รับการป้องกันพิษต่อไตจากยา cisplatin ด้วย สารน้ำแบบระยะสั้นหรือแบบต่อเนื่อง และมี performance status (ECOG) score 0 – 2 เกณฑ์การคัดออก ได้แก่ ข้อมูล ผู้เข้าร่วมการศึกษามีครบถ้วนที่จะนำมาประเมินผลการศึกษา ได้ และมีค่า Scr > 1.5 mg/dl ก่อนเข้ารับการรักษาด้วยยาเคมี บำบัด วัดผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม ประกอบด้วย ผลลัพธ์หลัก ได้แก่ อุบัติการณ์เกิด CIN ที่รอบใด ๆ ระดับความรุนแรง ≥ 3 ผลลัพธ์รอง ได้แก่ 1. อุบัติการณ์เกิด CIN หลังได้รับยารอบใด ๆ ที่ความรุนแรงใด ๆ 2. อุบัติการณ์ เกิด CIN หลังได้รับยารอบที่ 1 ที่ความรุนแรงใด ๆ โดยการ ประเมินความรุนแรงการเกิด CIN ใช้เครื่องมือ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) เวอร์ชัน 5¹⁴

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

การศึกษานี้ตัวแปรวัดผลที่ต้องการศึกษาคืออุบัติการณ์เกิด CIN ความรุนแรงระดับ 3 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับสาร น้ำแบบระยะสั้นและกลุ่มที่ได้รับสารน้ำแบบต่อเนื่องในผู้ป่วย มะเร็งชนิดก้อนที่ได้รับการรักษาด้วยยา cisplatin โดยกำหนด สูตรการคำนวณขนาดตัวอย่างโดยนำข้อมูลมาจากการศึกษาของ Ouchi และคณะ⁹ คำนวณได้ตัวอย่างกลุ่มละ 62 ราย

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ ใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ The Statistical Package for Social Sciences (SPSS version 17.0) นำเสนอข้อมูลในรูปแบบของตาราง และกราฟ สถิติที่ใช้ ในการวิเคราะห์ มีดังต่อไปนี้ 1. การวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของ

ผู้ป่วย โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ย และ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 2. การวิเคราะห์ความแตกต่างของ ประสิทธิภาพในการป้องกันพิษต่อไตโดยวัดอุบัติการณ์การเกิด CIN ของการให้สารน้ำแบบระยะสั้นเปรียบเทียบกับ การให้สารน้ำแบบต่อเนื่องโดยใช้สถิติ Fisher exact test หรือ chi-square test

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

จากการทบทวนเวชระเบียนและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดก้อนที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่มี ยา cisplatin เดี่ยวหรือสูตรผสมในแผนการรักษาแบบนอน รักษาตัวในโรงพยาบาลตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 พบผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าทั้งหมด 81 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับสารน้ำระยะสั้น 48 ราย และกลุ่มที่ได้รับสารน้ำแบบต่อเนื่อง 33 ราย ลักษณะข้อมูลทั่วไปของ กลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ยกเว้นปัจจัยการได้รับ สารน้ำหลังได้รับยาเคมีบำบัดในกลุ่มที่ได้รับสารน้ำแบบต่อเนื่อง

ไม่ได้รับสารน้ำหลังได้รับยาเคมีบำบัดมากกว่ากลุ่มที่ได้รับสารน้ำแบบระยะสั้น แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.04$) โดยรายละเอียดทั้งหมดของกลุ่มตัวอย่างแสดงดังตารางที่ 1

ด้านประสิทธิภาพ

ผลการศึกษาไม่พบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตหลังได้รับ ยา cisplatin รอบใด ๆ และรอบที่ 1 ความรุนแรงระดับ ≥ 3 สำหรับอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตของยา cisplatin หลังได้รับรอบใด ๆ ที่ความรุนแรงใด ๆ ในกลุ่มที่ได้รับสารน้ำแบบระยะสั้น เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับสารน้ำแบบต่อเนื่อง แตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.26$) และอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตของ cisplatin หลังได้รับยารอบที่ 1 ที่ความรุนแรงใด ๆ ในกลุ่มที่ได้รับสารน้ำแบบระยะสั้น เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับสารน้ำแบบต่อเนื่อง แตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.57$) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 ลักษณะข้อมูลทั่วไป

	กลุ่มที่ได้รับสารน้ำแบบระยะสั้น จำนวน 48 ราย (ร้อยละ)	กลุ่มที่ได้รับสารน้ำแบบต่อเนื่อง จำนวน 33 ราย (ร้อยละ)	p-value
เพศ			0.43
ชาย	38 (79.2)	23 (69.7)	
หญิง	10 (20.8)	10 (30.3)	
อายุ; ปี (พิสัย)	59.5 (20-79)	56.0 (22-73)	0.071
พื้นที่ผิวร่างกาย; ตารางเมตร (พิสัย)	1.63 (1.35-2.31)	1.53 (1.17-2.19)	0.071
โรคประจำตัว			0.81
ความดันโลหิตสูง	9 (18.8)	4 (12.1)	
เบาหวาน	6 (12.5)	3 (9.1)	
อื่นๆ	3 (6.2)	3 (9.1)	
ไม่มีโรคประจำตัว	30 (62.5)	23 (69.7)	
ชนิดของโรคมะเร็ง			0.27
Head and Neck cancer	22 (45.8)	14 (42.4)	
Lung cancer	16 (33.3)	7 (21.2)	
Other	10 (20.9)	12 (36.4)	
สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ			0.41
Single cisplatin	14 (29.2)	10 (30.3)	
Cisplatin/Fluorouracil	12 (25.0)	7 (21.2)	
Cisplatin/Etoposide	14 (29.2)	5 (15.2)	
CCRT with cisplatin followed by cisplatin/ fluorouracil	2 (4.2)	3 (9.1)	
Other	6 (12.4)	8 (24.2)	

ตารางที่ 1 ลักษณะข้อมูลทั่วไป (ต่อ)

	กลุ่มที่ได้รับสารน้ำแบบ ระยะสั้น จำนวน 48 ราย (ร้อยละ)	กลุ่มที่ได้รับสารน้ำแบบ ต่อเนื่อง จำนวน 33 ราย (ร้อยละ)	p-value
ECOG score			0.34
0	3 (6.3)	4 (12.2)	
1	45 (93.2)	27 (81.8)	
ครีเอตินิน (Scr) ; มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (พิสัย)	0.83 (0.47-1.35)	0.82 (0.54-1.19)	0.97
eGFR; mL/min/1.73 m ² (พิสัย)	95.47 (52.44-131.44)	100.74 (58.00-134.94)	0.21
การได้รับ Potassium และ magnesium supplementation			0.06
ได้	33 (68.8)	16 (48.5)	
ไม่ได้	15 (31.2)	17 (51.5)	
การได้รับสารน้ำหลังได้รับยาเคมีบำบัด			0.04
ได้	47 (97.9)	28 (84.8)	
ไม่ได้	1 (2.1)	5 (15.2)	
ปริมาณสารน้ำที่ได้รับทั้งหมด; มิลลิลิตร (พิสัย)	2,500 (2,250-6,500)	2,500 (1,500-5,500)	0.69
ขนาดยา Cisplatin ต่อรอบ (มิลลิกรัมต่อตารางเมตร)	69.28 (39.17-100.12)	72.54 (44.87-95.81)	0.29
จำนวนรอบในการรักษา (พิสัย)	3 (1-6)	3 (1-6)	0.23
การได้รับยากลุ่ม ACEI/ARB ก่อนเริ่มรักษา			0.64
ใช่	2 (4.2)	1 (3.0)	
ไม่ใช่	46 (95.8)	32 (97.0)	
การได้รับยากลุ่ม NSAIDs ก่อนเริ่มรักษา			-
ใช่	0 (0)	0 (0)	
ไม่ใช่	48 (0)	33 (0)	

CCRT= Concurrent chemoradiotherapy, ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group, eGFR= estimated glomerular filtration rate

ตารางที่ 2 อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตหลังได้รับยา cisplatin

	กลุ่มที่ได้รับสารน้ำแบบ ระยะสั้น จำนวน 48 ราย	กลุ่มที่ได้รับสารน้ำแบบ ต่อเนื่อง จำนวน 33 ราย	p-value
พิษต่อไตหลังได้รับยา cisplatin รอบใดๆ ความรุนแรงระดับ 1 - 2			
ไม่เกิด	33	17	0.12
เกิด	15	16	
พิษต่อไตหลังได้รับยา cisplatin รอบที่ 1 ความรุนแรงระดับ 1 - 2			0.95
ไม่เกิด	42	29	
เกิด	6	4	

วิจารณ์

อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยา cisplatin คือพิษต่อไต ปัจจุบันมีการแนะนำกลยุทธ์ต่างๆในการป้องกันพิษต่อไต อาทิ การให้สารน้ำก่อนและหลังบริหารยา cisplatin แต่ยังไม่สามารถสรุปได้ทั้งปริมาณและระยะเวลาในการให้สารน้ำ มีการศึกษาจำนวนมากที่ศึกษาประสิทธิภาพของการให้สารน้ำด้วยวิธีการต่างๆ¹⁵

จากงานวิจัยนี้ พบว่าการให้สารน้ำแบบระยะสั้นและการให้สารน้ำแบบต่อเนื่องในการป้องกันการเกิด CIN มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยมะเร็งชนิดกึ่งตันที่ได้รับยา cisplatin หรือสูตรผสมในแผนการรักษา ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Ouchi และคณะ⁹ ศึกษาประสิทธิภาพของการให้สารน้ำแบบระยะสั้น (0.9%NaCl 1,000 ml ร่วมกับ MgSO₄ 8 mEq บริหารใน 2 ชั่วโมงก่อนให้ยา cisplatin และ 0.9%NaCl 500 ml บริหารใน 1 ชั่วโมงหลังให้ยา cisplatin) เปรียบเทียบกับการให้สารน้ำแบบต่อเนื่อง (0.9%NaCl continuous over 24 hr) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา cisplatin ≥ 60 mg/m² พบว่าการป้องกันพิษต่อไตของการให้สารน้ำแบบระยะสั้นและการให้สารน้ำแบบต่อเนื่องไม่แตกต่างกัน การศึกษาของ Ashrafi F และคณะ⁸ ศึกษาประสิทธิภาพของการให้แบบระยะสั้น (0.9%NaCl 1,000 ml ร่วมกับ KCl 10 mEq ร่วมกับ MgSO₄ 1 gram บริหารใน 2 ชั่วโมง) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งได้รับยา cisplatin พบว่าการให้สารน้ำแบบระยะสั้นมีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด CIN และการศึกษาของ Horinouchi และคณะ¹⁶ ศึกษาประสิทธิภาพของการให้สารน้ำแบบระยะสั้น ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดได้รับยา cisplatin ≥ 75 mg/m² พบว่าการให้สารน้ำแบบระยะสั้นมีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด CIN ได้เช่นกัน

ข้อจำกัดในการศึกษาครั้งนี้ ได้แก่ กลุ่มตัวอย่างน้อยกว่าที่คำนวณได้ เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าในช่วงเวลาที่เก็บข้อมูลมีจำนวนไม่ถึงปริมาณที่กำหนด ทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลในกลุ่มตัวอย่างได้เพียงพอและเป็นงานวิจัยที่ทำในโรงพยาบาลแห่งเดียว รูปแบบการศึกษาย้อนหลังทำให้ไม่สามารถควบคุมปัจจัยที่ส่งผลต่อการศึกษได้อย่างครบถ้วน แต่ทั้งนี้การศึกษาก่อนหน้าพบว่า การได้รับ potassium และ magnesium supplementation จะช่วยป้องกันพิษต่อไต^{17,18} ซึ่งข้อมูลทั่วไปของทั้งสองกลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้ไม่แตกต่างกัน ข้อเสนอแนะในการทำการศึกษาในอนาคตควรพิจารณาสถานที่ทำการศึกษามากกว่า 1 แห่งเพื่อให้ได้กลุ่มตัวอย่างตามที่คำนวณได้ และศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดพิษต่อไตของกลุ่มตัวอย่าง

ปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปถึงการป้องกันพิษต่อไตของยา cisplatin ในแง่ของระยะเวลาการบริหารสารน้ำ ดังนั้นงานวิจัยชิ้นนี้อาจเป็นแนวทางในการเลือกการป้องกันพิษต่อไตของผู้ป่วยมะเร็งชนิดกึ่งตันที่ได้รับยา cisplatin

สรุป

จากการศึกษาครั้งนี้พบว่า การให้สารน้ำแบบระยะสั้นและการให้สารน้ำแบบต่อเนื่องในการป้องกันการเกิดพิษต่อไตของยา cisplatin มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยมะเร็งชนิดกึ่งตันที่ได้รับ cisplatin หรือสูตรผสมในแผนการรักษา

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณเจ้าหน้าที่หน่วยมะเร็งวิทยา หน่วยเวชระเบียนและหน่วยสวัสดิการสังคม โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการเข้าถึงข้อมูลและสืบค้นเวชระเบียนผู้ป่วย อีกทั้งขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร สำหรับทุนอุดหนุนการทำวิทยานิพนธ์สำหรับนิสิตระดับปริญญาตรี ประจำปีการศึกษา 2562 ในการทำวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Aldossary SA. Review on pharmacology of cisplatin: clinical use, toxicity and mechanism of resistance of cisplatin. *Biomed Pharmacol J* 2019; 12(1): 7–15.
2. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: Mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int* 2008; 73(9): 994-1007.
3. Yamamoto Y, Watanabe K, Matsushita H, Tsukiyama I, Matsuura K, Wakatsuki A. Multivariate analysis of risk factors for cisplatin-induced nephrotoxicity in gynecological cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2017; 43(12): 1880-1886.
4. Hayati F, Hossainzadeh M, Shayanpour S, Abedi-Gheshlaghi Z, Beladi Mousavi SS. Prevention of cisplatin nephrotoxicity. *J Nephropharmacol* 2015; 5(1): 57-60.
5. Kobayashi R, Suzuki A, Matsuura K, Yamada N, Nakano M, Deguchi T, et al. Risk analysis for cisplatin-induced nephrotoxicity during first cycle of chemotherapy. *Int J Clin Exp Med* 2016; 9: 3635-3641.
6. Kidera Y, Kawakami H, Sakiyama T, Okamoto K, Tanaka K, Takeda M, et al. Risk factors for cisplatin-induced nephrotoxicity and potential of magnesium supplementation for renal protection. *PLoS One* 2014; 9(7): e101902.
7. Crona DJ, Faso A, Nishijima TF, Mcgraw KA, Galsky MD, Milowsky MI. A systematic review of Strategies to prevent cisplatin-induced nephrotoxicity. *Oncologist* 2017; 22(5): 609-619.
8. Ashrafi F, Ebrahimi Z, Nematbakhsh M. Effect of short hydration on cisplatin-induced nephrotoxicity in cancer patients: A retrospective study. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2017; 11(4): 262-267.

9. Ouchi A, Asano M, Aono K, Watanabe T, Kato T. Comparison of short and continuous hydration regimens in chemotherapy containing intermediate – to high – dose cisplatin. *J Oncol* 2014; 2014: 767652.
10. Willox JC, McAllister EJ, Sangster G, Kaye SB. Effects of magnesium supplementation in testicular cancer patients receiving cisplatin: a randomised trial. *Br J Cancer*. 1986; 54(1): 19-23.
11. Yamamoto Y, Tsukiyama I, Matsuura K, Watanabe K, Yabushita H, Wakatsuki A. Hydration with 15 meq magnesium is effective at reducing the risk for cisplatin-induced nephrotoxicity in patients receiving cisplatin (50 mg/m²) combination chemotherapy. *Anticancer Res* 2016; 36(4): 1873-1877.
12. Al-Sarraf M, Fletcher W, Oishi N, Pugh R, Hewlett JS, Balducci L, et al. Cisplatin hydration with and without mannitol diuresis in refractory disseminated malignant melanoma: A southwest oncology group study. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 31-35.
13. Santoso JT, Lucci JA 3rd, Coleman RL, Schafer I, Hannigan EV. Saline, mannitol, and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity: A randomized trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 52(1): 13-18.
14. National cancer institute; Division of cancer treatment and diagnosis. [Internet]. Maryland. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 November 27,2017; [cited Jan 19,2019]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
15. Launay-Vacher V, Rey JB, Isnard-Bagnis C, Deray G, Daouphars M; European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. Prevention of cisplatin nephrotoxicity: state of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 61(6): 903-909.
16. Horinouchi H, Kubota K, Itani H, Taniyama TK, Nakamichi S, Wakui H, et al. Short hydration in chemotherapy containing cisplatin (≥75 mg/m²) for patients with lung cancer: a prospective study. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43(11): 1105-1109.
17. Danwilai K, Lohitnavy O, Sakunrag I, Dilokthornsakul P. The effect of magnesium supplementation on cisplatin induced nephrotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *Pharm Sci Asia* 2021; 48(1): 25-36.
18. Saito Y, Kobayashi M, Yamada T, Kasashi K, Honma R, Takeuchi S, et al. Premedication with intravenous magnesium has a protective effect against cisplatin-induced nephrotoxicity. *Support Care Cancer* 2017; 25(2): 481-487.

