



วารสาร ไทยเภสัชนิพนธ์

ปีที่ 2 ฉบับเดือนมีนาคม 2548 (หน้า 59-70)

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์



แนวทางการใช้ยาด้านไวรัสเพื่อการรักษาและป้องกันการติดเชื้อ Cytomegalovirus (CMV) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

(Antiviral guideline for treatment and prevention of Cytomegalovirus
(CMV) infection in renal transplant patients)

ภญ.อ.กรัณห์รัตน์ ทิวถนอม

ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0503-02

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง 1 มีนาคม พ.ศ. 2548

วันที่หมดอายุ 1 มีนาคม พ.ศ. 2550

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

เพื่อให้ผู้อ่านทราบถึงแนวทางการใช้ยาด้านไวรัสเพื่อป้องกันและรักษาการติดเชื้อ Cytomegalovirus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

บทคัดย่อ

การติดเชื้อ Cytomegalovirus (CMV) เป็นปัญหาสำคัญในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต เชื้อนี้มีบทบาทต่อระบบภูมิคุ้มกันและทำให้เกิดการปฏิเสธไตใหม่ โดยเฉพาะผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีความเสี่ยงในการติดเชื้อมากกว่า ปัจจุบันมี 3 แนวทางเพื่อควบคุมการติดเชื้อ CMV ได้แก่ การใช้ยาป้องกัน การใช้ยารักษาต่อเมื่อมีการพบค่าทางปฏิบัติการที่บ่งชี้ว่ามีการติดเชื้อ (pre-emptive therapy) และ การใช้ยารักษาเมื่อผู้ป่วยแสดงอาการติดเชื้อ ganciclovir เป็นยาด้านไวรัสที่เลือกใช้เป็นตัวแรกและควรปรับขนาดยาตามค่า creatinine clearance ยาอื่นๆ ที่ใช้ได้คือ foscarnet และ cytomegalovirus immunoglobulin แต่ไม่ใช่เป็นตัวเลือกแรก เพราะ foscarnet เป็นพิษต่อไต และใช้กรณีที่เชื้อ CMV คือ ganciclovir ส่วน cytomegalovirus immunoglobulin มักใช้ร่วมกับ ganciclovir กรณีติดเชื้อ CMV ที่มีอาการรุนแรง ยาป้องกันการติดเชื้อจะใช้ ganciclovir เป็นตัวแรก ยาที่อยู่ในระหว่างวิจัย เช่น acyclovir, valacyclovir, valganciclovir และ cytomegalovirus immunoglobulin ระยะเวลาในการป้องกันการติดเชื้อมากกว่าคือ 3 เดือน

คำสำคัญ

cytomegalovirus, การปลูกถ่ายไต, ยาด้านไวรัส

บทนำ

การติดเชื้อ Cytomegalovirus (CMV) ซึ่งเป็นเชื้อในกลุ่มเดียวกับ Hepes simplex และ Vericella zoster ในคนปกติจะไม่ก่อให้เกิดโรค (CMV disease) ที่รุนแรงตามมา แต่ในผู้ป่วยที่ระบบภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือทำงานได้ลดลงเนื่องจากได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เช่น ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจะก่อให้เกิดผลแทรกซ้อนที่เป็นอันตรายต่อชีวิต แม้ว่าปัจจุบันจะมีการพัฒนาการวินิจฉัยและการรักษามาเป็นเวลา 10 กว่าปี แต่การติดเชื้อมีแนวโน้มที่จะยังก่อให้เกิดความเจ็บป่วยและเสียชีวิต เชื้อไวรัสชนิดนี้ไม่เพียงแต่ทำอันตรายต่อเนื้อเยื่ออื่น เช่น ทำให้เกิดตับอักเสบ ปอดอักเสบ ยังมีความสัมพันธ์กับการเกิดการปฏิเสธไตอีกด้วย ดังนั้นสิ่งสำคัญไม่เพียงให้การรักษาเมื่อติดเชื้อ CMV เท่านั้น แต่ต้องมีการป้องกันการเกิดการติดเชื้อดังกล่าวด้วย บทความนี้จึงสรุปถึงการใช้ยาต้านไวรัสป้องกันและรักษาการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

คำจำกัดความ

ก่อนที่จะกล่าวถึงการติดเชื้อ CMV ขอกล่าวถึงคำจำกัดความของคำบางคำที่เกี่ยวข้อง เพื่อให้เป็นที่เข้าใจตรงกัน ดังนี้^{2,3}

การติดเชื้อ CMV (CMV infection): หมายถึง การที่ผู้ป่วยได้รับเชื้อ CMV ผู้ป่วยจะมีอาการไข้โดยไม่ทราบสาเหตุ จำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำ (Neutropenia) และ/หรือเกล็ดเลือดต่ำ (Thrombocytopenia) รวมถึงมีความผิดปกติของการทำงานของเอนไซม์ตับ มีการตรวจพบ CMV antibodies ซึ่งถ้าเป็น IgM จะหมายถึงผู้ป่วยเพิ่งได้รับเชื้อครั้งแรก แต่ถ้าเป็น IgG จะหมายถึง ผู้ป่วยเคยได้รับเชื้อแล้ว มีการติดเชื้อซ้ำหรือเชื้อที่อยู่ในระยะสงบมีการถูกกระตุ้น

การติดเชื้อ CMV ระยะกำเริบ (Active CMV infection): หมายถึง การพบ CMV pp65 antigen ในเม็ดเลือดขาว และพบเชื้อ CMV โดยใช้เทคนิค Polymerase Chain Reaction (PCR)

การติดเชื้อ CMV ระยะสงบ (Latent CMV infection): จะหมายถึง ผู้ป่วยติดเชื้อ CMV (คือมีการตรวจพบ CMV antibody) แต่ไม่มีอาการหรือยังไม่เกิดโรค

โรคที่เกี่ยวข้องจากการติดเชื้อ CMV (CMV disease): หมายถึง การมีอาการทางคลินิกในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ CMV ระยะกำเริบ ร่วมกับการตรวจพบเชื้อ CMV ในอวัยวะที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดโรค เช่น ปอด (ทำให้เกิดปอดอักเสบ) ระบบทางเดินอาหาร ระบบประสาท

อัตราการติดเชื้อและช่วงเวลาที่มักจะทำให้เกิดการติดเชื้อ

การติดเชื้อ CMV มักจะเกิดขึ้นในช่วง 1-4 เดือนแรก หลังการปลูกถ่ายไต อัตราการติดเชื้อจากผู้บริจาคไตที่มีผลตรวจ CMV antibodies เป็นบวก และผู้รับบริจาคมีผลเป็นลบซึ่งหมายถึงไม่เคยได้รับเชื้อมาก่อน (D+/R-) จะมีสูงถึง 80-100% และทำให้เกิดโรคจากการติดเชื้อมีประมาณ 40-50% เนื่องจากผู้รับบริจาคที่ยังไม่เคยสัมผัสเชื้อมาก่อนจึงยังไม่มีภูมิคุ้มกันต้านทานเชื้อนี้ โอกาสติดเชื้อจึงสูง สำหรับกรณีผู้บริจาคไตและผู้รับบริจาคมี CMV antibodies เป็นบวก (D+/R+) จะมีโอกาสติดเชื้อ 40-60% และทำให้เกิดโรคจากการติดเชื้อมีประมาณ 20-30% ส่วนผู้บริจาคไตและผู้รับบริจาคที่มี CMV antibodies เป็นลบ (D-/R-) จะมีโอกาสติดเชื้อเพียง 0-5%^{4,5}

อัตราเสี่ยงของการติดเชื้อ

ผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนไตที่มีความเสี่ยงสูงในการติดเชื้อ CMV^{1,4}

1. ผู้ป่วยที่ไม่เคยติดเชื้อ CMV มาก่อนแต่ได้รับไตจากผู้บริจาคที่ติดเชื้อ CMV (D+/R-)
2. ผู้ป่วยสูงอายุ
3. ผู้ป่วยที่ได้รับการถ่ายเลือดปริมาณมากในช่วงผ่าตัด
4. ได้รับ Anti-lymphocyte antibodies
5. มีการผ่าตัดเปลี่ยนไตซ้ำ เนื่องจากการปฏิเสธไตใหม่อย่างเฉียบพลัน
6. ได้รับยากดภูมิคุ้มกันขนาดสูง

นอกจากนี้ จากการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า การฟอกไตก่อนปลูกถ่ายไตเป็นเวลานานกว่า 6 เดือน การได้รับ Mycophenolate mofetil (MMF) เพื่อการรักษาแบบประคับประคอง (Maintenance therapy) เป็นปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติต่อการเกิดการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต⁶ Kuypers และคณะได้เน้นถึงบทบาทของยากดภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต³ และจากการวิเคราะห์ตัวแปรพหุ (multivariate) พบว่าการให้ tacrolimus, MMF และ steroids เป็นปัจจัยส่งเสริมการติดเชื้อ CMV นอกเหนือไปจากการใช้ยาการรักษาการปฏิเสธไต อายุ และ CMV serology ดังที่กล่าวแล้วข้างต้น⁶

แนวทางควบคุมการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

มี 3 แนวทางหลักสำหรับการควบคุมการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตดังนี้⁷

1. การป้องกัน (prophylaxis): โดยการให้ยาต้านไวรัสก่อนที่จะเกิดการติดเชื้อ
2. Pre-emptive treatment หรือ targeted prophylaxis: คือการเริ่มให้ยาต้านไวรัสเมื่อตรวจพบเชื้อ CMV ในเลือดหรือในสารคัดหลั่งของผู้ป่วยรวมทั้งการให้ยาต้านไวรัสแก่ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อ
3. การรักษาโรคที่เกิดจากการติดเชื้อ CMV: จะให้ยาต้านไวรัสเมื่อมีอาการหรืออาการแสดงว่ามีการติดเชื้อ CMV หรือเกิดโรคเนื่องจากเชื้อ CMV

ยาด้านไวรัสที่ใช้สำหรับโรคติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

ยาด้านไวรัสที่ใช้เพื่อป้องกัน

ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีความเสี่ยงสูงในการติดเชื้อ CMV มีการแนะนำให้ใช้ยาด้านไวรัสเพื่อป้องกันดังแสดงในตารางที่ 1^{1,8-20} โดยอาศัยหลักฐานจากการทดลองทางคลินิกที่แสดงในตารางที่ 2^{8-16,18,19}

ตารางที่ 1 ยาด้านไวรัสเพื่อป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

ยา	ขนาด	ระยะเวลา	ผลไม่พึงประสงค์
ยาที่เลือกใช้เป็นอันดับแรก Ganciclovir ^{1,10,12,13,20} (Cymevene [®] , Cytovene [®]) กลไกการออกฤทธิ์ คือ เมื่อยาเกิด phosphorylation จะสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งสร้าง DNA ของไวรัสโดยการขัดขวางการจับกันของ dGTP กับ enzyme DNA polymerase ของไวรัส	IV : ขนาดเริ่มต้น 5mg/kg/dose ทุก 12 h กรณีที่ต้องการเจือจาง สามารถเจือจางโดยใช้ sterile water for injection และให้ร่วมกับ NSS, 5% Dextrose, ringer's solution หรือ lactate ringer's solution ระยะเวลาของการให้ยาทางหลอดเลือดดำ ไม่ควรเกิน 1 h : ขนาดของการใช้ยาแบบประคับประคอง (maintenance) 5mg/kg/day Oral : การใช้ยาแบบประคับประคอง 1000 mg วันละ 3 ครั้ง	7-14 วัน 3 เดือน 3 เดือน	อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ เม็ดเลือดขาวต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ อาการไม่พึงประสงค์อื่น เช่น มีไข้ ผื่น เอ็นไขว้ดัดเพิ่มขึ้นผิดปกติ ซึ่งอาจจะเป็นเพราะขนาดยามากไป หากเกิดอาการดังกล่าวให้หยุดยาแล้วรักษาตามอาการ ค่าทางโลหิตวิทยาจะกลับมาเป็นปกติในรายที่มีการขาดน้ำ อาจจะทำให้ IV fluid สิ่งที่ต้องติดตาม: Urinalysis, BUN, Scr, Liver enzyme, CBC with differential, platelet count ทุกสัปดาห์ ควรหยุดยาเมื่อ neutrophil < 500/mm ³ และ Plt < 25,000/mm ³
ยาที่อยู่ในระหว่างวิจัย Acyclovir (Zovirax [®]) ^{9,16,20} กลไกการออกฤทธิ์คือ เมื่อยาเกิด phosphorylation จะสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งสร้าง DNA ของไวรัสโดยการขัดขวางการจับกันของ dGTP กับ enzyme DNA polymerase ของไวรัส Valacyclovir (Valtrex [®]) ^{17,20}	IV : 500 mg/m²/dose ทุก 8 h Oral : 200 mg 3-4 ครั้งต่อวัน, หรือ 400 mg วันละ 2 ครั้ง Oral: 2g 4 ครั้งต่อวัน	3 เดือน 3 เดือน 3 เดือน	อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ สัน มีอาการแพ้ อาการหา สิ่งที่ต้องติดตาม: Urinalysis, BUN, Scr, Liver enzyme, CBC ทุกสัปดาห์ เหมือนกับ Acyclovir

ยา	ขนาด	ระยะเวลา	ผลไม่พึงประสงค์
เป็น L-vanyl ester prodrug ของ acyclovir โดยจะเปลี่ยนเป็น acyclovir และออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อโดยกลไกเดียวกับ acyclovir Valganciclovir^{20,21} (Valcyte[®]) ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทยเป็น L-vanyl ester prodrug ของ ganciclovir โดยจะเปลี่ยนเป็น ganciclovir และออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อโดยกลไกเดียวกับ ganciclovir Cytomegalovirus Immunoglobulin (Cytogam[®])^{8,18-20} ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทยเป็น anti CMV-IgG ออกฤทธิ์เป็น passive immunization	Oral: 900 mg OD (ไม่นิยมใช้): ขนาดที่ใช้คือ 1mg/kg/dose หรือ 0.25mg/kg/dose (ทั้งหมด 8 dose; 1 dose/สัปดาห์)	>3 เดือน (100 วัน) 3 เดือน 2 เดือน	เหมือนกับ ganciclovir อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่สัมพันธ์กับอัตราการให้ยาทางหลอดเลือดดำ เช่น มีไข้, หนาวสั่น, ปวดศีรษะ, ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ, มึนงง, คลื่นไส้ อาเจียน ควรเริ่มต้นด้วยอัตรา 15 mg/kg/hr ถ้าให้ไป 30 นาทีไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ สามารถเพิ่มเป็น 30 mg/kg/hr และถ้าผ่านไป 30 นาทีไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์สามารถเพิ่มเป็น 60 mg/kg/hr ปริมาตรที่ให้ไม่ควรมากกว่า 75 mL/hr หากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ให้ลดอัตราการให้หรือหยุดให้ยา ระยะเวลาการให้ยาประมาณ 6 ชั่วโมง สิ่งที่ควรติดตาม: Vital signs ระหว่างการให้ยา, อาการหน้าแดง, สั่น ไข้ เป็นตะคริว

ตารางที่ 2 การทดลองทางคลินิกของยาต้านไวรัสเพื่อรักษาและป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

รูปแบบ	ยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับ	กลุ่ม 1	กลุ่ม 2	จำนวน (1/2)	การเกิดโรค (%) (1/2)	P-value	หมายเหตุ
เพื่อการป้องกัน ⁹	CyA, azathioprine, steroids; บางคนได้รับ ALG	Acyclovir ชนิดรับประทาน ขนาดสูง 800-3200 mg 12 สัปดาห์	Placebo	53/51	7.5/29	0.002	เป็นการป้องกัน ในผู้ป่วยที่ใช้ anti-lymphocyte และผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดการปฏิเสธไต, ไม่มีผลข้างเคียงต่อผู้ป่วย รวมทั้งการอยู่รอดของไตใหม่
เพื่อการป้องกัน ¹⁰	CyA, azathioprine, steroids และ ALG	Acyclovir ชนิดรับประทาน ขนาดสูง 800-3200mg 12 สัปดาห์	กลุ่มควบคุม (ไม่ได้รับยา)	22/10	40.1/40	NS	ผู้ป่วยทุกรายเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงในการติดเชื้อสูง ไม่พบประโยชน์ที่ให้การป้องกัน, ไม่มีความแตกต่างในด้านความรุนแรงของโรค
เพื่อการป้องกัน ¹⁰	CyA, azathioprine, steroids และ ALG 10 วัน จากนั้นได้ steroids, CyA	IV ganciclovir 10 mg/kg/day, ในวันที่ 14-28	กลุ่มควบคุม (ไม่ได้รับยา)	17/15	47.1/73.3	NS	ผู้ป่วยทุกรายเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงในการติดเชื้อสูง, ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ ganciclovir จะมีความรุนแรงของโรคและจะเกิดโรคช้ากว่า
เพื่อการป้องกัน ¹⁰	CyA หรือ azathioprine ร่วมกับ steroids, ส่วนน้อยได้ ALG	Anti-CMV immunoglobulin จมูกกระทั้ง สัปดาห์ที่ 16	กลุ่มควบคุม (ไม่ได้รับยา)	24/35	21/60	<0.001	ผู้ป่วยทุกรายจะมีความเสี่ยงสูง, พบการติดเชื้อราและ parasite ในกลุ่มควบคุม (20%)
เพื่อการป้องกัน ¹⁴	CyA, azathioprine, steroids และ ALG	ganciclovir ชนิดรับประทาน 1000 mg วันละ 3 ครั้ง 12 สัปดาห์	Acyclovir ชนิดรับประทาน 200 mg วันละ 2 ครั้ง นาน 12 สัปดาห์	19/23	0/61	<0.0001	ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจเชื้อโดยวิธี PCR กลุ่มที่ได้ ganciclovir จะตรวจพบเชื้อในกระแสเลือดช้ากว่ากลุ่มที่ได้รับ acyclovir พบ mismatch 2 รายในกลุ่ม ganciclovir และ 3 รายในกลุ่ม acyclovir มีการติดเชื้อ CMV 5% ในกลุ่มที่ได้รับ ganciclovir และ 27% ในกลุ่มควบคุม (p<0.005) มี mismatch 4 รายในแต่ละกลุ่ม
เพื่อการป้องกันและ การรักษารูปแบบ pre-emptive ²	เริ่มต้นด้วย ALG, จากนั้นให้ CyA, azathioprine และ steroids	Immunoglobulin เป็นเวลา 6 สัปดาห์	IV ganciclovir 2.5 mg/kg/day นาน 21 วัน และ ระหว่างที่ได้ ALG	27/24/23	4/0/26	<0.05	มีทั้งหมด 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 3 คือกลุ่มควบคุม พบว่ามีอัตราการเสียชีวิต 13% ในกลุ่มควบคุม แต่ไม่มีผู้เสียชีวิตในอีก 2 กลุ่มที่เหลือ
การรักษารูปแบบ pre-emptive ¹¹	เริ่มต้นด้วย ALG, จากนั้นให้ CyA, azathioprine และ steroids	IV ganciclovir 2.5mg/kg วันละ 2 ครั้ง ระหว่างได้รับ ALG	กลุ่มควบคุม (ไม่ได้รับยา)	22/18	9/56	<0.05	ผู้ป่วยทุกรายจะติดเชื้อ CMV แต่ไม่พบการเกิดโรคเนื่องจากการติดเชื้อ CMV ในกลุ่มที่ได้ ganciclovir
การรักษารูปแบบ pre-emptive ¹⁰	steroids และ azathioprine โดยใช้การรักษาแบบประคับประคอง, ให้ RATG เมื่อเกิด acute rejection	Immunoglobulin ในวันที่ได้ RATG และ ให้ต่อจากนั้นอีก 2 สัปดาห์	Placebo	20/20	35/30	NS	Immunoglobulin ป้องกันการเสียชีวิตจาก CMV แต่ไม่มีผลต่อการเกิดอุบัติการณ์ของโรค
การรักษารูปแบบ pre-emptive ⁸	เริ่มต้นด้วย ALG, azathioprine และ steroids, ซ่อมให้ CyA, azathioprine, steroids	Immunoglobulin ทุกๆ 12 สัปดาห์ 5 doses	กลุ่มควบคุม (ไม่ได้รับยา)	16/18	12/39	0.1	ในกลุ่มที่ได้รับ immunoglobulin จะมีระยะเวลาที่โรคมีอาการรุนแรง และมีไข้ลดลง
การรักษารูปแบบ pre-emptive ¹⁵	CyA, azathioprine, steroids	ผู้ป่วยจะได้รับ IV ganciclovir อย่างน้อย 2 สัปดาห์ และมีการติดตามผู้ป่วยโดยการเจาะเลือดเพื่อหา CMV antigen		160	0	-	ผู้ป่วย 35 รายจะได้รับการรักษาแบบ pre-emptive และไม่มีผู้ป่วยที่เกิดโรคเนื่องจากการติดเชื้อ CMV

CyA = Cyclosporin A, ALG = Anti Lymphocyte immunoglobulin, RATG = Rabbit Anti- Thymocyte immunoglobulin, OKT3 = Anti CD₃ monoclonal antibody, NS= not statistically significance

ยาด้านไวรัสที่ใช้เพื่อการรักษา

ยาด้านไวรัสที่ใช้เพื่อการรักษาโรคติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตแสดงในตารางที่ 3^{4,5,7,20-23}
จากตารางพบว่า Ganciclovir เป็นยาตัวแรกที่ใช้เลือกใช้ในการติดเชื้อดังกล่าว

ตารางที่ 3 : ยาด้านไวรัสเพื่อรักษาการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

ยา	ขนาด	ระยะเวลา	ผลไม่พึงประสงค์
First choice Ganciclovir ^{4,7,20,22} (Cymevene [®] , Cytovene [®])	IV : ขนาดเริ่มต้น 5 mg/kg/dose ทุก 12 h ขนาดปรับประคอง 5 mg/kg/day ทุกวัน หรือ 6 mg/kg/day (5 วันต่อสัปดาห์)	14-21 วัน	เหมือนกับกล่าวในการใช้ ganciclovir เพื่อการป้องกัน
	Oral : ขนาดปรับประคอง 1000 mg วันละ 3 ครั้ง ให้พร้อมอาหาร หรือ 500 mg 6 ครั้ง/วัน *ไม่แนะนำให้ใช้ ganciclovir ชนิดรับประทาน ในการรักษาเริ่มต้น เนื่องจากปัญหาการดูดซึมของยา	14-21 วัน	สิ่งที่ควรติดตาม: CMV antigen ทุก สัปดาห์ Urinalysis, BUN, Scr, Liver enzyme, CBC with differential, platelet count ทุกสัปดาห์ ควรหยุดยาเมื่อ neutrophil < 500/mm ³ และ Plt count < 25,000/mm ³
	Renal impairment IV (ขนาดเริ่มต้น)	7 วัน	
	Clcr 50-69 mL/min: 2.5 mg/kg/dose ทุก 12 h Clcr 25-49 mL/min: 2.5 mg/kg/dose ทุก 24 h Clcr 10-24 mL/min: 1.25 mg/kg/dose ทุก 24 h Clcr < 10 mL/min: 1.25 mg/kg/dose 3 ครั้ง/สัปดาห์ ตามด้วย hemodialysis	-	
	IV (ขนาดปรับประคอง)	7 วัน	
	Clcr 50-69 mL/min: 2.5 mg/kg/dose ทุก 24 h Clcr 25-49 mL/min: 1.25 mg/kg/dose ทุก 24 h Clcr 10-24 mL/min: 0.625 mg/kg/dose ทุก 24 h Clcr < 10 mL/min: 0.625 mg/kg/dose 3 ครั้ง/สัปดาห์ ตามด้วย hemodialysis		
	Oral (ขนาดปรับประคอง)	7 วัน	
	Clcr 50-69 mL/min: 1500 mg/day หรือ 500 mg วันละ 3 ครั้ง		
	Clcr 25-49 mL/min: 1000 mg/day หรือ 500 mg วันละ 2 ครั้ง		
	Clcr 10-24 mL/min: 500 mg/day Clcr < 10 mL/min: 500 mg 3 ครั้ง/สัปดาห์ ตามด้วย hemodialysis		

ตารางที่ 3 : ยาด้านไวรัสเพื่อรักษาการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต (ต่อ)

ยา	ขนาด	ระยะเวลา	ผลไม่พึงประสงค์
Alternative choices Foscarnet ^{4,7,20,22} (Foscavir®) ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย และไม่นิยมเป็นตัวเลือกแรก เนื่องจาก มี พิษ ต่อ ไต จะใช้เมื่อผู้ป่วยดื้อต่อยา Ganciclovir ยาดังกล่าว ออกฤทธิ์โดยเป็น non- competitive RNA, DNA polymerase inhibitor	IV : ขนาดเริ่มต้น 60 mg/kg/dose ทุก 8 h หรือ 100 mg/kg/dose ทุก 12 h : ขนาดปรับประคอง 90-120 mg/kg/day โดยให้ทาง หลอดเลือดดำ (IV infusion) ครั้งเดียว	14-21 วัน 14-21 วัน	อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและควรคำนึงถึงคือ พิษต่อไต (nephrotoxicity) ซึ่งมีโอกาสเกิด 50% สิ่งที่ต้องติดตาม: อิเล็กโทรไลต์ และการทำงานของไต
Cytomegalovirus Immunoglobulin ^{4,7,20,22} (Cytogam®) ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย * มักจะใช้ร่วมกับ ganciclovir กรณีที่เกิดโรคที่เกิดจากการ ติดเชื้อ CMV ที่อาการรุนแรง	IV : ขนาดเริ่มต้น : 150 mg/kg/dose ต่อมาลดขนาดเป็น 100 mg/kg/dose จากนั้นให้ขนาด 50 mg/kg/dose	ภายใน 72 h ของ การผ่าตัดเปลี่ยนไต ในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6 และ 8 ของการผ่าตัด เปลี่ยนไต สัปดาห์ที่ 12 และ 16 ของการผ่าตัดเปลี่ยนไต	เหมือนที่กล่าวไว้ในการใช้ Cytomegalovirus immunoglobulin เพื่อการป้องกัน
ยาที่อยู่ในระหว่างการวิจัย Valganciclovir ²³ (Valcyte®) ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย	Oral: ขนาดเริ่มต้น 900 mg วันละ 2 ครั้ง จากนั้นให้ขนาด 900 mg วันละครั้ง	Max = 48 วัน	เหมือนที่กล่าวไว้ในการใช้ ganciclovir เพื่อการป้องกัน

สรุป

การติดเชื้อ CMV มีความสำคัญและส่งผลกระทบต่อชีวิตของผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไต จากการทบทวนหลักฐานทางวิชาการพบว่า การใช้ยาด้านไวรัสเพื่อป้องกันและรักษามีบทบาทสำคัญในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อย่างไรก็ตาม จำเป็นต้องมีการศึกษาทางคลินิกในประชากรขนาดใหญ่เพื่อยืนยันประโยชน์ของการใช้ยาด้านไวรัสเพื่อป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนไต โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อมากที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Kusne S, Shapiro R, Fung J. Prevention and treatment of cytomegalovirus infection in organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 1999;1:187-203.
2. Chak WL, Choi KS, Wong KM et.al. Pharmacoeconomic analysis of preemptive ganciclovir therapy in the prevention of cytomegalovirus infections in high-risk renal graft recipients. *Transplant Proc* 2003;35:280-1.
3. Kuypers DR, Evenepoel P, Maes BD et.al. Role of immunosuppressive drugs in the development of tissue-invasive cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2002;34:1164-70.
4. Dupris R. Solid organ transplantation. In: Mary Anne Koda-Kimble WAK, B. Joseph Guglielmo, Lloyd Yee Young, (ed). *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:33-43.
5. Cohen JH, J K. Infection complications after renal transplantation. In: Morris P, (ed). *Kidney transplantation*. New York: W.B. Saunders company, 2001:476-7.
6. Abbott KC, Hypolite IO, Viola R et.al. Hospitalizations for cytomegalovirus disease after renal transplantation in the United States. *Ann Epidemiol* 2002;12:402-9.
7. Landolfo S, Gariglio M, Gribaudo G et.al. The human cytomegalovirus. *Pharmacol Ther* 2003;98:269-97.
8. Steinmuller DR, Novick AC, Streem SB et.al. Intravenous immunoglobulin infusions for the prophylaxis of secondary cytomegalovirus infection. *Transplantation* 1990;49:68-70.
9. Balfour HH, Jr., Chace BA, Stapleton JT et.al. A randomized, placebo-controlled trial of oral acyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in recipients of renal allografts. *N Engl J Med* 1989;320:1381-7.
10. Rondeau E, Bourgeon B, Peraldi MN et.al. Effect of prophylactic ganciclovir on cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:858-62.
11. Conti DJ, Freed BM, Singh TP et.al. Preemptive ganciclovir therapy in cytomegalovirus-seropositive renal transplants recipients. *Arch Surg* 1995;130:1217-21; discussion 21-2.
12. Conti DJ, Freed BM, Gruber SA et.al. Prophylaxis of primary cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. A trial of ganciclovir vs immunoglobulin. *Arch Surg* 1994;129:443-7.
13. Ahsan N, Holman MJ, Yang HC. Efficacy of oral ganciclovir in prevention of cytomegalovirus infection in post-kidney transplant patients. *Clin Transplant* 1997;11:633-9.
14. Brennan DC, Garlock KA, Singer GG et.al. Prophylactic oral ganciclovir compared with deferred therapy for control of cytomegalovirus in renal transplant recipients. *Transplantation* 1997;64:1843-6.
15. Gotti E, Suter F, Baruzzo S et.al. Early ganciclovir therapy effectively controls viremia and avoids the need for cytomegalovirus (CMV) prophylaxis in renal transplant patients with cytomegalovirus antigenemia. *Clin Transplant* 1996;10:550-5.
16. Kletzmayer J, Kotzmann H, Popow-Kraupp T et.al. Impact of high-dose oral acyclovir prophylaxis on cytomegalovirus (CMV) disease in CMV high-risk renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:325-30.
17. Ormrod D, Scott LJ, Perry CM. Valacyclovir: a review of its long term utility in the management of genital herpes simplex virus and cytomegalovirus infections. *Drugs* 2000;59:839-63.

18. Snyderman DR, Falagas ME, Avery R et.al. Use of combination cytomegalovirus immune globulin plus ganciclovir for prophylaxis in CMV-seronegative liver transplant recipients of a CMV-seropositive donor organ: a multicenter, open-label study. *Transplant Proc* 2001;33:2571-5.
19. Metselaar HJ, Rothbarth PH, Brouwer RM et.al. Prevention of cytomegalovirus-related death by passive immunization. A double-blind placebo-controlled study in kidney transplant recipients treated for rejection. *Transplantation* 1989;48:264-6.
20. Charles F. Lacy, Lora L Armstrong, Morton P Goldman et.al. Drug information handbook. New York, USA: Lexi-Comp Inc, 2003:36-8, 622-4, 36-38, 1421-4.
21. Curran M, Noble S. Valganciclovir. *Drugs* 2001;61:1145-50 ; discussion 51-2.
22. Johnson HJ, Heim-Duthoy KL, RJ P. Renal transplantation. In: Joseph T. DiPiro RLT, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey, (ed). *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach.*: Mc Graw-Hill Inc., 2002:858-60.
23. Babel N, Gabdrakhmanova L, Juergensen J-S et.al. Treatment of cytomegalovirus disease with valganciclovir in renal transplant recipients: a single center experience. *Transplantation* 2004;78:283-5.

คำถาม

1. ข้อใดคือสาเหตุหลักที่ต้องมีการป้องกันและรักษาการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต
 1. เนื่องจากเชื้อนี้พบได้บ่อยในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต
 2. มีการศึกษาทางคลินิกมากมายถึงผลดีของการให้การป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยกลุ่มนี้
 3. เนื่องจากเกิดการติดเชื้อ CMV แล้ว จะเป็นอันตรายแก่ผู้ป่วย โดยเฉพาะผู้ที่ไม่เคยได้รับเชื้อมาก่อน และได้รับบริจาคไตจากผู้ติดเชื้อ CMV
 4. เนื่องจากการติดเชื้อ CMV ถือเป็นโรคร้ายแรง
 5. เนื่องจากการติดเชื้อดังกล่าวก่อให้เกิดการเสียชีวิตอย่างมากต่อผู้ป่วย
2. ข้อใดไม่ใช่ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต
 1. สูงอายุ
 2. เป็นเพศหญิง
 3. มี CMV serology D+/R-
 4. ได้รับ ALG
 5. ได้รับยากดภูมิคุ้มกันขนาดสูง
3. ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมักจะมีการติดเชื้อ CMV หลังจากการปลูกถ่ายไต
 1. 1-4 เดือน
 2. 4-7 เดือน
 3. 7-12 เดือน
 4. 1-2 ปี
 5. 2-3 ปี
4. ข้อใดถูกเกี่ยวกับหลักการให้ยาต้านไวรัสเพื่อควบคุมการติดเชื้อ CMV
 1. targeted prophylaxis คือการให้ยาต้านไวรัสแก่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตทุกรายก่อนเกิดการติดเชื้อ CMV
 2. การให้ยาต้านไวรัสเพื่อรักษาโรคที่เกิดจากการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต จะให้เมื่อผู้ป่วยมีอาการหรืออาการแสดงว่ามีการติดเชื้อ CMV
 3. ความแตกต่างระหว่าง pre-emptive treatment และ prophylaxis ต่างกันตรงชนิดยาต้านไวรัสที่ใช้
 4. ยาต้านไวรัสที่ใช้ป้องกันการติดเชื้อ CMV ในประเทศไทยมีเพียงตัวเดียวคือ ganciclovir
 5. ควรให้ ganciclovir ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตทุกราย หลังจากปลูกถ่ายไต 1-3 เดือน
5. ข้อใดถูก สำหรับยาต้านไวรัสที่ใช้รักษาการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต
 1. ganciclovir เป็นยาต้านไวรัสที่ใช้รักษาการติดเชื้อ CMV ซึ่งให้ทางหลอดเลือดดำเท่านั้น
 2. foscarnet เป็นยาต้านไวรัสที่เป็นตัวเลือกแรกในการรักษาการติดเชื้อ CMV
 3. อาการข้างเคียงของ ganciclovir ที่พบบ่อยคือ neutropenia
 4. ระยะเวลาการรักษาโดยใช้ ganciclovir คือ 7-30 วัน
 5. cytomegalovirus immunoglobulin จะใช้เฉพาะการป้องกันการติดเชื้อ CMV เท่านั้น

