



## แนวทางการใช้ยาต้านไวรัสเพื่อการรักษาและป้องกันการติดเชื้อ 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

เพื่อให้ผู้อ่านทราบถึงแนวทางการใช้ยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันและรักษาการติดเชื้อ Cytomegalovirus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

### บทคัดย่อ

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

### คำสำคัญ

cytomegalovirus, การปลูกถ่ายไต, ยาต้านไวรัส

## บทนำ

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

## คำจำกัดความ

ก่อนที่จะกล่าวถึงการติดเชื้อ CMV ขอกล่าวถึงคำจำกัดความของคำบางคำที่เกี่ยวข้อง เพื่อให้เป็นที่เข้าใจตรงกัน ดังนี้<sup>2,3</sup>

**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 หลังจากการปลูกถ่ายไต อัตราการติดเชื้อจากผู้บริจาคไตที่มีผลตรวจ CMV antibodies เป็นบวก และผู้รับบริจาคมีผลเป็นลบซึ่งหมายถึงไม่เคยได้รับเชื้อมาก่อน (D+/R-) จะมีสูงถึง 80-100% และทำให้เกิดโรคจากการติดเชื้อมากกว่า 40-50% เนื่องจากผู้รับบริจาคที่ยังไม่เคยสัมผัสเชื้อมาก่อน จึงยังไม่มีภูมิต้านทานเชื้อนี้ โอกาสติดเชื้อจึงสูง สำหรับกรณีผู้บริจาคไตและผู้รับบริจาคมี CMV antibodies เป็นบวก (D+/R+) จะมีโอกาสติดเชื้อ 40-60% และทำให้เกิดโรคจากการติดเชื้อมากกว่า 20-30% ส่วนผู้บริจาคไตและผู้รับบริจาคที่มี CMV antibodies เป็นลบ (D-/R-) จะมีโอกาสติดเชื้อเพียง 0-5%<sup>4,5</sup>

## อัตราเสี่ยงของการติดเชื้อ

ผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนไตที่มีความเสี่ยงสูงในการติดเชื้อ CMV<sup>1,4</sup>

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 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต<sup>6</sup> Kuypers และคณะได้เน้นถึงบทบาทของยากดภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต<sup>3</sup> และจากการวิเคราะห์ตัวแปรพหุ (multivariate) พบว่าการให้ tacrolimus, MMF และ steroids เป็นปัจจัยส่งเสริมการติดเชื้อ CMV นอกเหนือไปจากการใช้ยาการรักษาการปฏิเสธไต อายุ และ CMV serology ดังที่กล่าวแล้วข้างต้น<sup>6</sup>

## แนวทางควบคุมการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

มี 3 แนวทางหลักสำหรับการควบคุมการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตดังนี้<sup>7</sup>

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<sup>1,8-20</sup> โดยอาศัยหลักฐานจากการทดลองทางคลินิกที่แสดงในตารางที่ 2<sup>8-16,18,19</sup>

ตารางที่ 1 ยาด้านไวรัสเพื่อป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

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

ยา	ขนาด	ระยะเวลา	ผลไม่พึงประสงค์
<p>เป็น L-vanyl ester prodrug ของ acyclovir โดยจะเปลี่ยนเป็น acyclovir และออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อโดยกลไกเดียวกับ acyclovir Valganciclovir<sup>20,21</sup> (Valcyte<sup>®</sup>)</p> <p>ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทยเป็น L-vanyl ester prodrug ของ ganciclovir โดยจะเปลี่ยนเป็น ganciclovir และออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อโดยกลไกเดียวกับ ganciclovir Cytomegalovirus Immunoglobulin (Cytogam<sup>®</sup>)<sup>8,18-20</sup></p> <p>ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทยเป็น anti CMV-IgG ออกฤทธิ์เป็น passive immunization</p>	<p>Oral: 900 mg OD</p> <p>(ไม่นิยมใช้): ขนาดที่ใช้คือ 1mg/kg/dose หรือ</p> <p>0.25mg/kg/dose (ทั้งหมด 8 dose; 1 dose/สัปดาห์)</p>	<p>&gt;3 เดือน (100 วัน)</p> <p>3 เดือน</p> <p>2 เดือน</p>	<p>เหมือนกับ ganciclovir</p> <p>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</p> <p>สิ่งที่ควรติดตาม: Vital signs ระหว่างการให้ยา, อาการหน้าแดง, สั่น ไข้ เป็นตะคริว</p>