

Antiretroviral Drugs and Mother-to-child HIV-1 Transmission

Wirach Maek-a-nantawat

Department of Clinical Tropical Medicine, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University,
420/6 Rajvithi Road, Bangkok 10400, Thailand

Abstract

HIV/AIDS has been globally regarded as one of the most outstanding unabated infectious diseases, despite more than 14 antiretroviral drugs are now available with many effective recommended combination regimens. At the end of 2001, there were an estimated 3 million children living with HIV-1 and UNAIDS reported 580,000 deaths of HIV-infected children. Prevention should be the better ways to limit the incidence of this infection. Apart from ongoing trials of HIV-prophylactic vaccines, interventions to prevent mother-to-child HIV transmission have demonstrated good results, and are ready for actions. One of these is antiretroviral drug that has shown promising results. This article aims to review and update information about antiretroviral drugs used to prevent vertical transmission of HIV-1 with a variety of different point of views to approach care of HIV-1 infected pregnant women. The guidelines of the national antiretroviral regimen for the prevention of mother-to-child HIV transmission are also incorporated. Now proven effective antiretroviral drugs, especially zidovudine (AZT) can decrease the vertical transmission of HIV-1, but many issues regarding the safety of antiretroviral drugs, drug resistance, breast milk feeding, nutritional supplements and immuno-modulators remain unclear and needed further investigations.

Keywords: antiretroviral drugs, mother-to-child HIV-1 transmission, vertical transmission of HIV

ยาต้านเชื้อไวรัสเอดส์กับการป้องกันการติดเชื้อเอดส์จากแม่สู่ลูก

เชื้อเอชไอวียังเป็นปัญหาทางการแพทย์และสาธารณสุขที่สำคัญอย่างต่อเนื่อง ด้วยจำนวนผู้ติดเชื้อเอดส์ที่เพิ่มขึ้นเป็นจำนวนมากในปัจจุบัน และค่าใช้จ่ายจากการดูแลสุขภาพผู้ป่วยเอดส์ในระยะท้าย แม้ว่าจะมียาต้านเชื้อไวรัสที่มีประสิทธิภาพดี แต่ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ คนไข้ต้องกินยาอย่างต่อเนื่องเพื่อชะลออาการของโรคให้สามารถมีชีวิตอยู่ได้นานขึ้นแต่ต้องเผชิญกับผลข้างเคียงของยา ปัญหาเชื้อดื้อยาและค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้น การป้องกันการติดเชื้อเอดส์จึงเป็นวิธีที่ดีกว่าในการจัดการกับเชื้อเอชไอวีเพื่อควบคุมอัตราการติดเชื้อเอดส์ และการติดเชื้อจากแม่สู่ลูกซึ่งเป็นช่องทางหนึ่งที่ทำให้ตัวเลขผู้ติดเชื้อเอดส์เพิ่มขึ้นทั่วโลก จากจำนวนเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีจนถึงปลายปี พ.ศ. 2544 รายงานโดย UNAIDS มียอดถึง 3

ล้านคนโดย 8 แสนคนเป็นเด็กที่เพิ่งติดเชื้อใหม่ในปี พ.ศ. 2544 และ ร้อยละ 90 อยู่ในทวีปแอฟริกา บทความนี้จะนำเสนอการใช้ยาต้านเชื้อไวรัสเพื่อลดโอกาสการติดเชื้อในทารกแรกเกิดซึ่งสามารถแสดงผลการศึกษาที่ชัดเจนและคุ้มค่า [1]

ยา Zidovudine (AZT) เป็นยาต้านเชื้อไวรัสเอดส์ตัวแรกที่ถูกนำมาใช้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2530 เพื่อรักษาผู้ติดเชื้อและด้วยประสิทธิภาพของยา Zidovudine ที่มีผลลดอัตราการติดเชื้อจากแม่สู่ลูกได้เกือบร้อยละ 70 จากการศึกษา protocol ACTG 076 ในประเทศสหรัฐอเมริกาและฝรั่งเศส [2] ทำให้แนวคิดในการป้องกันการติดเชื้อเอดส์ขยายผลไปยังกลุ่มเสี่ยงอื่นๆ เพื่อนำมาใช้ป้องกันการติดเชื้อในบุคลากรทางการแพทย์และการป้องกันการติดเชื้อหลังมีความเสี่ยงจากเพศสัมพันธ์ อย่างไรก็ตามการป้องกันการติดเชื้อจากแม่สู่ลูกมีผลการศึกษาที่น่าเชื่อถือมากที่สุดและทำให้เกิดองค์ความรู้เกี่ยวกับพยาธิกำเนิดของการติดเชื้อเอดส์เพิ่มขึ้นและสร้างแนวทางในการดูแลหญิงตั้งครรภ์ที่

คิดเชื่อเป็นรูปธรรมอย่างชัดเจนในปัจจุบัน นอกจากนี้ยังมีแนวคิดและการศึกษาใหม่ๆ เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องในกลุ่มประเทศกำลังพัฒนาเพื่อปรับสูตรยาให้ง่ายต่อการรักษา ราคาถูกแต่ยังคงมีประสิทธิภาพที่ยอมรับได้และเหมาะสมกับบางพื้นที่ที่ยังมีปัญหาค่าให้บริการทางสาธารณสุข

ผลการศึกษากาใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวีเพื่อป้องกันการติดเชื้อจากแม่สู่ลูก

จากผลการศึกษาการนำยาต้านเชื้อไวรัสเอดส์ตัวแรก Zidovudine (AZT) มาใช้เพื่อลดการติดเชื้อเอชไอวี จากแม่สู่ลูกเมื่อปี พ.ศ. 2537 สามารถแสดงประสิทธิภาพสูงอย่างชัดเจน [2] การใช้ยา AZT เพื่อป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีในทารกแรกเกิดจึงกลายเป็นมาตรฐานการดูแลหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีในประเทศสหรัฐอเมริกา [3] จนถึงปัจจุบัน แม้ว่าสูตรยาดังกล่าวมีข้อมูลว่าปลอดภัยและมีประสิทธิภาพสูงที่สุดสูตรหนึ่ง [2,4] แต่ด้วยระยะเวลาในการให้ยา AZT ที่ต้องเริ่มตั้งแต่ไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์ และระหว่างช่วงคลอดที่ต้องให้ยาชนิดฉีด และการให้ยาชนิดนี้สำหรับเด็กแรกเกิดจนถึงอายุ 6 สัปดาห์ รวมถึงการงดให้นมบุตร เพื่อให้ครอบคลุมทุกช่วงโอกาสของการแพร่เชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ทารกทั้ง 3 ระยะคือ การติดเชื้อในครรภ์ ระหว่างคลอด และหลังคลอด ดังนั้นสูตรยาดังกล่าวจึงมีความยุ่งยากในการดูแลหญิงตั้งครรภ์ และสร้างปัญหาความไม่เหมาะสมกับหลายๆ ประเทศโดยเฉพาะในประเทศกำลังพัฒนา [5-6] ซึ่งพบว่าหญิงตั้งครรภ์จำนวนไม่น้อยมักมาฝากครรภ์ในช่วงท้ายของอายุครรภ์ และประเทศในทวีปอาฟริกาบางประเทศ การงดให้นมบุตรอาจมีผลเสียมากกว่า เนื่องจากความยากจน แหล่งน้ำสะอาดที่ไม่เพียงพอ การขาดความรู้ความเข้าใจของมารดาทำให้ทารกส่วนหนึ่งต้องเสียชีวิตจากท้องเสียและขาดสารอาหาร ซึ่งมีจำนวนมากกว่าเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื่มนมแม่ นอกจากนี้ค่านิยม บรรทัดฐานของสังคมที่มีต่อความเป็นแม่เกี่ยวกับหน้าที่การเลี้ยงบุตร ทำให้การงดเลี้ยงบุตรด้วยนมแม่สร้างการแปลกแยกทางสังคมของผู้ติดเชื้อตามมา ในส่วนของราคายา AZT ซึ่งเมื่อคิดคำนวณแล้ว เป็นเงินประมาณ 800 ดอลลาร์สหรัฐ ในช่วงเวลาที่ทำการศึกษาทำให้ข้อจำกัดการอนามัยโลกซึ่งรับผิดชอบด้านสุขภาพของประชากรโลกต้องพยายามผลักดันการศึกษาต้านเชื้อเอชไอวีเพื่อป้องกันการติดเชื้อจากแม่สู่ลูกที่มีสูตรยาที่ไม่ยุ่งยากและราคาถูกกว่าสำหรับผู้ติดเชื้อซึ่งส่วนใหญ่อยู่ในประเทศที่กำลังพัฒนาและยากจน โดยที่ประสิทธิภาพอาจไม่สูงเท่าสูตร ACTG 076 แต่มีความเหมาะสมกับศักยภาพของประเทศนั้น

ด้วยความร่วมมือขององค์การอนามัยโลก ประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศไทย โดยหน่วยงานของกระทรวงสาธารณสุขและมหาวิทยาลัยมหิดล ได้ทำการศึกษาภายใต้ชื่อ The Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group (Bangkok Trial)

และมีผลงานที่ตีพิมพ์เมื่อปี พ.ศ. 2542 [7] โดยเป็นการศึกษาที่มีผลทำให้ทั่วโลกต้องกลับมาพิจารณาสูตรยาต้านเชื้อไวรัสเอดส์ที่เหมาะสมใหม่เพื่อนำมาใช้ลดอัตราการติดเชื้อเอชไอวี และลดกระแสต่อต้านการศึกษาวิจัยในหญิงตั้งครรภ์ เพื่อพิจารณาการรักษาที่เหมาะสมมากกว่ายึดติดกับมาตรฐานการรักษาจากประเทศตะวันตก แม้ว่าประสิทธิภาพของสูตรยาระยะสั้นจาก Bangkok Trial จะไม่ทัดเทียม ACTG 076 ก็ตาม การศึกษานี้ให้ยา AZT ชนิดกินตั้งแต่ อายุครรภ์ 34 สัปดาห์ตลอดถึงช่วงคลอด และไม่ให้ยา AZT แก่ทารก แต่ให้คนแม่แทน ด้วยขนาดยาที่กินง่ายเพียง 2 เวลา ซึ่งปรับเปลี่ยนเนื่องจากข้อมูลทางเภสัชวิทยาที่พบว่าสามารถให้ระดับยาที่ต้องการเหมือนสูตรยาให้ 5 เวลาแต่เดิม รวมทั้งค่าใช้จ่ายซึ่งถูกกว่า ACTG 076 ถึง 16 เท่าตัว หรือเพียง 50 ดอลลาร์สหรัฐ (ราคาในขณะนั้น) และให้ประสิทธิภาพลดการติดเชื้อในทารกได้ร้อยละ 50 จึงเป็นที่ยอมรับให้เป็นสูตรยาสำหรับป้องกันการติดเชื้อจากแม่สู่ลูกของไทยโดยการแนะนำจากกระทรวงสาธารณสุขตั้งแต่เดือนธันวาคม พ.ศ. 2542 [8] การศึกษา Bangkok Trial ถือว่าเป็นการใช้สูตรยา AZT ระยะสั้น เพื่อป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูกเป็นครั้งแรก และได้ผลเป็นที่ยอมรับจากนานาประเทศ แม้ว่าจะเริ่มต้นจากต่างประเทศแต่กลับสำคัญในการดำเนินการศึกษาเป็นกลุ่มคนไทย จึงเป็นที่น่าภูมิใจว่า Bangkok Trial สามารถเปิดมุมมองการปรับเปลี่ยนสูตรยาต้านเชื้อไวรัสเอดส์ให้เป็นสูตรยาระยะสั้น และกระตุ้นให้เกิดการศึกษาต่างๆ ในเวลาต่อมา สูตรยาดังกล่าวจะให้ยา AZT ขนาด 300 มก. รับประทานทุก 12 ชั่วโมง ตั้งแต่อายุครรภ์ 34 สัปดาห์ จนเริ่มเข้าสู่ระยะคลอดซึ่งต้องให้ AZT ขนาด 300 มก. รับประทานต่อทุก 3 ชั่วโมง จนคลอด โดยไม่ให้ยาน้ำแก่ทารก เนื่องจากให้หญิงตั้งครรภ์ที่เข้าร่วมโครงการดื่มนมแม่ และได้ปรับเปลี่ยนให้เป็นสูตรยามาตรฐานการดูแลหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อของไทยในเวลาต่อมา โดยเพิ่มการพิจารณาให้ยา AZT สำหรับทารกแรกเกิดด้วยยาน้ำ AZT 2 มก./กก. ทุก 6 ชั่วโมงเป็นเวลา 1 สัปดาห์ในกรณีมารดาได้รับยา AZT เกิน 4 สัปดาห์ แต่ถ้าได้ยาในระยะเวลาไม่น้อยกว่า 4 สัปดาห์ควรพิจารณาให้ยาแก่ทารกถึง 6 สัปดาห์ เพื่อลดอัตราเสี่ยงของการติดเชื้อให้ได้มากที่สุด เนื่องจากการศึกษาของ Lallemant และคณะ [9] แสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่าการให้ยา AZT เพียงระยะสั้นทั้งในแม่ (ประมาณ 4 สัปดาห์ก่อนคลอด) และทารก (3 วันหลังคลอด) มีความเสี่ยงสูงที่ทารกจะติดเชื้อจากแม่มากกว่าการให้ยาในระยะยาว (ตั้งแต่อายุครรภ์ที่ 28 สัปดาห์ และให้นานถึง 6 สัปดาห์ในทารก) ถึง 2.3 เท่า ดังนั้นถ้าให้ยา AZT เพียงระยะสั้นในมารดาควรพิจารณาให้ยาแก่ทารกแบบระยะยาวเพื่อลดโอกาสการติดเชื้อเอชไอวีได้ดีขึ้น

ข้อมูลจากการศึกษาหลายรายงาน [10-13] พบว่าช่วงเวลาที่เหมาะสมในการลดการแพร่เชื้อเอชไอวีมาก

ที่สุดควรเป็นช่วงใกล้คลอด และระหว่างคลอด เนื่องจากอัตราเสี่ยงเกิดขึ้นประมาณร้อยละ 15-30 [14] โดยปัจจัยเสี่ยงของโอกาสแพร่เชื้อสัมพันธ์กับปริมาณเชื้อไวรัสในเลือดจำนวนเม็ดเลือดขาว CD4 ภาวะติดเชื้อของถุงน้ำคร่ำ และระยะการติดเชื้อเอชไอวีของมารดา แม้ว่าการติดเชื้อสามารถเกิดขึ้นได้ขณะตั้งครรภ์แต่เราคงไม่สามารถให้ยาต้านเชื้อไวรัสในช่วงไตรมาสแรกได้ เนื่องจากความเสี่ยงทาง teratogenic และ carcinogenic ในทารกแรกเกิดยิ่งสูงมากและปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลยืนยันความปลอดภัยที่ชัดเจนสำหรับยา AZT เอง ผลการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ายา AZT ขนาดสูงทำให้เกิด non-invasive vaginal epithelial tumors ในหนูได้ และยาดังกล่าวถูกจัดให้อยู่ในกลุ่ม C โดยองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาเนื่องจากแสดงผลไม่พึงประสงค์ในสัตว์ทดลอง [3] แต่ด้วยยาดังกล่าวเป็นยาชนิดแรกและสามารถผ่านรกได้โดยมีสัดส่วนของยาในทารกต่อมารดาถึง 0.85 ร่วมกับคุณสมบัติการออกฤทธิ์และขับถ่ายของยาทำให้ AZT เป็นยาต้านเชื้อเอชไอวีที่มีศักยภาพสูงในการป้องกันการติดเชื้อจากแม่สู่ลูก จากการเฝ้าระวังความปลอดภัยในการเกิดมะเร็งจากการศึกษา ACTG 076 ซึ่งขณะนี้เป็นเวลาเกือบ 6 ปี (ระยะเวลาเฉลี่ย 3.9 ปี) ยังไม่พบความแตกต่างทางสถิติของเด็กกลุ่มที่ได้รับยา AZT และยาหลอก [15] แม้ว่ารายงานปัจจุบันพบว่ามีความผิดปกติของ mitochondrial dysfunction [16] ในเด็ก 8 รายที่ได้รับยา AZT แต่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีมี 2 รายซึ่งมีอาการรุนแรงและเสียชีวิตจากระบบหายใจล้มเหลว หัวใจเต้นผิดจังหวะ และชัก และยังพบว่ามีความผิดปกติ cardiac anomalies [7] ได้

แม้ว่าการแพร่เชื้อหลังคลอดผ่านนมแม่มีหลักฐานสนับสนุนอย่างชัดเจนว่าทำให้เพิ่มโอกาสการติดเชื้อของทารกที่เลี้ยงด้วยนมแม่ที่ติดเชื้อเอชไอวีประมาณร้อยละ 10-15 [17-18] และการติดเชื้อจะเพิ่มขึ้นถ้าทารกได้รับนมแม่นานเกิน 6 เดือน [18-19] แต่เนื่องจากความไม่เหมาะสมของบางพื้นที่ จึงคงยังพบการให้นมแม่ของหญิงที่ติดเชื้อเอชไอวี และไม่สามารถทำให้การงดให้นมแม่ในหญิงที่ติดเชื้อเอชไอวีเกิดเป็นนโยบายที่เป็นรูปธรรมได้ การศึกษาเพื่อหาวิธีป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูกในพื้นที่ดังกล่าว จึงต้องทำในกลุ่มที่ให้นมบุตรร่วมด้วย ซึ่งผลการศึกษาแสดงว่าการให้ยา AZT ชนิดกินระยะสั้นก่อนคลอด เมื่ออายุครรภ์ประมาณ 34-36 สัปดาห์ และขณะคลอดทุก 3 ชั่วโมง ยังสามารถลดอัตราการติดเชื้อของทารกแรกคลอดได้ประมาณร้อยละ 37-38 ที่เวลา 6 เดือน [20-22] แม้ว่าจะให้นมแม่ร่วมด้วย แต่อัตราการติดเชื้อจะเพิ่มขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป โดยที่ 2 ปีสามารถลดอัตราการติดเชื้อได้เพียงร้อยละ 26 [23] อย่างไรก็ตาม ถ้าพิจารณาในกลุ่มมารดาที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาว CD4 สูงกว่า 500 ตัว/มล. ก่อนคลอด ยา AZT สามารถลดอัตราการติดเชื้อเอชไอวีในเด็กที่กินนมมารดาที่ 2 ปีได้ถึงร้อยละ 59 ซึ่งไม่แตกต่างจากการศึกษา Bangkok Trial ที่ไม่ให้เด็ก

กินนมแม่ จึงเป็นไปได้ว่าการติดเชื้อเอชไอวีในทารกหลังคลอดอาจไม่ใช่ปัญหาหลักถ้าสุขภาพของแม่และปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีก่อนคลอดอยู่ในเกณฑ์ดี การงดนมมารดาอาจไม่จำเป็นในบางกลุ่มที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาว CD4 สูง และไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำได้ อย่างไรก็ตามยังมีการศึกษาที่แสดงผลค้านแนวคิดนี้อยู่เช่นกัน

การนำยา Lamivudine มาให้ร่วมกับยา AZT พบว่าสามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการลดการติดเชื้อเอชไอวี (RR = 0.37, 95% CI 0.21-0.65) [24] แต่ต้องให้ตั้งแต่อายุครรภ์ 36 สัปดาห์ การให้ยาเฉพาะช่วงคลอดไม่สามารถลดอัตราการติดเชื้อในทารกได้ [1] ข้อมูลขณะนี้ยังไม่มีผลข้างเคียงใด สำหรับยา Nevirapine ซึ่งอยู่ในกลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) สามารถแสดงประสิทธิภาพได้สูงใกล้เคียงกับยา AZT แต่สะดวกกว่ามากเพราะให้เพียง 1 ครั้ง (200 มก. สำหรับหญิงตั้งครรภ์เมื่อเข้าสู่ระยะคลอด และ 2 มก./กก. สำหรับทารกแรกคลอดภายใน 72 ชั่วโมง) ผลการศึกษาของ HIVNET 012 เปรียบเทียบยา Nevirapine กับ AZT ซึ่งให้เฉพาะช่วงคลอด [25] พบว่า Nevirapine สามารถลดการติดเชื้อได้ดีกว่ายา AZT ที่ให้เฉพาะช่วงคลอดถึงร้อยละ 47 จึงมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์อย่างชัดเจน โดยเฉพาะในพื้นที่ที่มีความชุกของการติดเชื้อเอชไอวีสูงและมีปัญหาในการดูแลในช่วงฝากครรภ์ [26] สำหรับยาในกลุ่ม protease inhibitors ประสิทธิภาพในการศึกษานี้ไม่มากนัก เช่น ยา Saquinavir soft-gel ให้ร่วมกับยา AZT [27] ส่วนใหญ่พิจารณาจากผลของการใช้ยาต้านเชื้อไวรัสเอชไอวีเพื่อรักษาต่อเนื่องในกลุ่มผู้ติดเชื้อที่ตั้งครรภ์ในเวลาต่อมา และตัดสินใจกินสูตรยาที่มี protease inhibitors ต่อในระหว่างตั้งครรภ์ ซึ่งพบว่าการกินยาต้านเชื้อไวรัสต่อเนื่องเพื่อควบคุมปริมาณไวรัสในกระแสเลือดและระดับเม็ดเลือดขาว CD4 ให้อยู่ในระดับที่ย่อมทำให้โอกาสแพร่เชื้อสู่ลูกลดลงโดยไม่มีความเสี่ยงเกี่ยวข้องกับชนิดของยาต้านเชื้อไวรัสที่ใช้ สำหรับผลข้างเคียงที่พบจากยา protease inhibitors แม้ว่าจะไม่ชัดเจนแต่มีรายงานว่าพบภาวะ non-fatal intracranial hemorrhage และ extrahepatic biliary atresia ในทารกที่มารดาใช้สูตรยาที่มียา Indinavir ในช่วงตั้งครรภ์ [28]

สูตรยาสำหรับการป้องกันการติดเชื้อจากแม่สู่ลูก

สูตรยาที่ใช้ป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูกที่ใช้ในสหรัฐอเมริกาในปัจจุบัน ได้แนะนำโดยกรมควบคุมโรคติดต่อของสหรัฐอเมริกาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2541 [3] โดยมีแนวทางมาจากการศึกษา ACTG 076 แต่สามารถให้ยาเม็ด AZT เพียง 2 เวลาเนื่องจากประสิทธิภาพของยาในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีไม่แตกต่างกัน สูตรดังกล่าวแนะนำไว้ดังนี้

ยา AZT 200 มก. 3 เวลา หรือ 300 มก. 2 เวลา สำหรับหญิงตั้งครรภ์ติดเชื้อเอชไอวีที่ยังไม่เคยได้รับยาด้าน

ไวรัสมาก่อนตั้งแต่อายุครรภ์ 10-12 สัปดาห์ ส่วนหญิงที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเชื้อไวรัสก่อนคลอดให้ข้อมูลของยาซึ่งอาจมีผลต่อทารกในครรภ์ โดยเฉพาะยาตัวใหม่ที่ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัย อย่างไรก็ตามยา Delavirdine มีข้อมูลก่อนวางจำหน่ายในหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่พึงประสงค์ (ectopic pregnancy, premature baby with muscular VSD) และ Indinavir ถูกคาดว่าจะก่อให้เกิดนิวและติชานในทารก เนื่องจากพบผลข้างเคียงดังกล่าวในผู้ใหญ่ที่กินยา จึงไม่ควรให้ยายังตัดสินใจตั้งครรภ์ต่อไป ความจำเป็นในการเปลี่ยนยาเป็น AZT ขณะตั้งครรภ์เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการลดการติดเชื้อเอชไอวีที่อาจเกิดจากลักษณะจำเพาะของยามากกว่าผลจากการลดระดับไวรัสในเลือดนั้น ยังไม่ชัดเจน ดังนั้นขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเองในการพิจารณาการเพิ่มหรือแทนที่ยาต้านเชื้อไวรัสเดิมที่กินอยู่ด้วยยา AZT อย่างไรก็ตามต้องเน้นว่ายา AZT ควรพิจารณาเริ่มหลังอายุครรภ์ 14 สัปดาห์ เมื่อเริ่มคลอดให้พิจารณา AZT เสมอโดยให้ ชนิดกิน 300 มก. ทุก 3 ชั่วโมง หรือชนิดฉีดก็ได้ จนคลอด สำหรับทารกควรพิจารณาให้ยา AZT ชนิดน้ำภายใน 12-24 ชั่วโมงแรก จนถึงอายุ 6 สัปดาห์

ปัญหาและความท้าทายของการวิจัยในอนาคต

ผลข้างเคียงที่พบได้ในการศึกษาการป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูกด้วยยา AZT คือ ภาวะซิดที่พบได้ในหญิงตั้งครรภ์และทารกแรกคลอด ซึ่งยังไม่รุนแรงมาก แต่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [4,7] แม้ว่า Nevirapine ยังไม่แสดงผลข้างเคียงในหญิงตั้งครรภ์ แต่ต้องให้ความระมัดระวังเนื่องจากรายงานตับวายเฉียบพลันในบุคลากรทางการแพทย์ 2 รายที่ต้องลงเอยด้วยการเปลี่ยนตับจากการนำเยื่อไปใช้ในการป้องกันการติดเชื้อหลังสัมผัสเชื้อขณะปฏิบัติงาน ยา Nevirapine แสดงผลข้างเคียงที่ตับได้บ่อยอย่างชัดเจนและรุนแรงจนปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้ในการป้องกันการติดเชื้อขณะปฏิบัติงานของบุคลากรทางการแพทย์อีกต่อไป [29] การดื้อยาต้านเชื้อไวรัสที่ได้รับในระยะเวลาสั้นก่อนคลอดมีรายงานเป็นระยะ ๆ [30-32] ทั้งต่อยา AZT (บริเวณตำแหน่ง K70R, T215Y/F) ยา Lamivudine (บริเวณตำแหน่ง M184V) และยา Nevirapine (บริเวณตำแหน่ง K103N) แต่ความสำคัญในการดูแลมารดาที่ติดเชื้อยังไม่ชัดเจนเนื่องจากมารดาที่ได้รับยาต้านเชื้อในระยสั้นดังกล่าวไม่ได้มีอาการทางคลินิกและจำนวนเม็ดเลือดขาว CD4 แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยา AZT แต่สำหรับทารกพบว่ามียารายงานของเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยามีอัตราสูงขึ้นในทารกที่ติดเชื้อในกลุ่มที่ได้ยา AZT [33] ซึ่งต้องการการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด แต่ในขณะนี้ เป็นความกังวลในแง่การถ่ายทอดสู่สังคม อย่างไรก็ตามพบว่าเด็กที่ได้รับยาต้านเชื้อไวรัส เช่น AZT แต่ยังคงติดเชื้อจากมารดาจะมีอาการทางคลินิกแย่ลงเร็วกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา AZT [34] การนำยาและวิตามินอื่นมาใช้มาจาก

แนวคิดที่สามารถลดการติดเชื้อจากแม่สู่ลูกได้เช่น วิตามินเอ สังกะสีหรือการใช้ยาปฏิชีวนะมาป้องกันการติดเชื้อของลูกน้ำคร่ำชนิดไม่มีอาการ ขณะนี้ยังไม่พบข้อพิสูจน์ว่ามีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีได้ แต่เป็นการเพิ่มการเฝ้าระวังทางอ้อมในหญิงตั้งครรภ์ที่ดื้อยาทำให้มีอัตราการตายของมารดาและทารกพลากของทารกลดลง [35-38]

วิธีการคลอดมีผลต่อการแพร่เชื้อจากมารดาสู่ทารกโดยพบว่าการผ่าคลอดทางหน้าท้องก่อนลูกน้ำคร่ำแตก สามารถลดการติดเชื้อจากการคลอดได้ถึง ร้อยละ 50-87 [39-40] และถ้าพิจารณาวิธีดังกล่าวร่วมกับสูตรยา AZT ที่แนะนำแล้ว พบว่าสามารถลดอัตราการติดเชื้อจากแม่สู่ลูกได้เหลือเพียงร้อยละ 2 และสามารถลดการติดเชื้อเอชไอวีได้ (OR = 0.13, 95% CI 0.09-0.19) [40] แต่เนื่องจากวิธีผ่าคลอดต้องอาศัยความพร้อมของสถานพยาบาลและบุคลากรทางการแพทย์อย่างมาก การพิจารณาเพื่อเป็นนโยบายควรต้องดูความเหมาะสมของแต่ละพื้นที่ อย่างไรก็ตามมีบางรายงานพบอัตราการตายของแม่สูงขึ้นจากการผ่าคลอดในประเทศกำลังพัฒนา ปัจจุบันจึงไม่แนะนำให้ใช้เป็นวิธีปฏิบัติทั่วไปในการลดการติดเชื้อเอชไอวี การให้นมมารดาถือว่าเป็นข้อห้ามเพื่อการป้องกันการติดเชื้อจากแม่สู่ลูก แต่ในระยะหลังได้มีรายงานการศึกษาเพื่อพิจารณาช่วงเวลาที่เหมาะสมที่สุดในการให้นมมารดาหลังคลอดจากนมแม่พบว่า ระยะเวลาเฉลี่ยของการติดเชื้อโดย seroconversion ประมาณ 5.8 เดือน ซึ่งสามารถคาดจากวิธีทางสถิติแล้วพบว่าถ้าให้นมแม่เพียง 4 เดือนแล้วหยุด จะไม่มีเด็กติดเชื้อหลังคลอดเลย [19] จึงเป็นไปได้ว่าถ้าไม่มีอาหารที่ติดแก่ทารกเพียงพอและจำเป็นต้องใช้นมแม่ การจำกัดช่วงเวลาการให้นมแม่ อาจไม่ทำให้โอกาสการติดเชื้อของทารกหลังคลอดสูงขึ้นได้ อย่างไรก็ตามข้อมูลดังกล่าวยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป สิ่งที่ต้องระวังถ้ามีการพิจารณาให้นมแม่คือ ผลข้างเคียงของยาต้านเชื้อไวรัสที่สามารถตรวจพบได้ในน้ำนม โดยยาทั้งสามชนิดที่นำมาใช้ในการป้องกันการติดเชื้อ คือ AZT, Lamivudine และ Nevirapine สามารถผ่านนมแม่ได้

อัตราการติดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูกพบว่ามี ความแตกต่างกันในแต่ละพื้นที่ โดยในกลุ่มประเทศที่พัฒนาแล้ว จะมีอัตราการติดเชื้อประมาณร้อยละ 15-25 ขณะที่ประเทศในกลุ่มกำลังพัฒนาจะอยู่ประมาณร้อยละ 25-35 [41] ด้วยตัวเลขแสดงสัดส่วนผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั่วโลก จึงเห็นว่าปัญหาการติดเชื้อเอชไอวีที่มีความรุนแรงในกลุ่มประเทศกำลังพัฒนาที่ยากจนและไม่มีศักยภาพเพียงพอในการจัดการปัญหาทางการแพทย์และสาธารณสุข การร่วมมือในการพิจารณาความเหมาะสมของยุทธวิธีในการป้องกันและการรักษาการติดเชื้อเอชไอวีให้เหมาะสมกับสภาพของพื้นที่ รวมถึงการให้คำปรึกษาเจาะเลือดตรวจหาการติดเชื้อเอชไอวีด้วยความยินยอม ย่อมเป็นสิ่งที่ท้าทายและก่อให้เกิดความไม่พอใจในการบรรลุวัตถุประสงค์และประโยชน์สูงสุด มากกว่าการนำข้อมูลจากประเทศตะวันตกมาใช้ตามกันไป และ

การป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูกถือเป็นตัวอย่างที่ชัดเจนดังกล่าว ในอนาคต การศึกษาวิจัยเพื่อให้ได้สูตรยา ระยะสั้นที่มีความปลอดภัยและประสิทธิภาพสูง มีความสะดวก ราคาเหมาะสมและผลข้างเคียงต่ำ หรือการให้วัคซีนและสารกระตุ้นภูมิคุ้มกันในหญิงตั้งครรภ์เพื่อลดการแพร่เชื้อสู่ทารก การส่งเสริมสุขภาพอนามัยของหญิงตั้งครรภ์เป็นหัวข้อที่น่าสนใจที่คงต้องติดตามต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ผู้นิพนธ์ขอขอบคุณ รศ.พญ. กฤษณา เพ็งสา และ ผศ.พ. สมบัติ ศรีประเสริฐสุข ที่ช่วยกลั่นกรองบทความนี้ให้มีความกระชับและเหมาะสมก่อนนำเสนอ และคณะกรรมการบริหารโครงการการศึกษาต่อเนื่องแพทย์ คณะเวชศาสตร์เขตร้อน ที่ช่วยผลักดันให้เกิดบทความทางวิชาการนี้สำหรับจัดเก็บเครดิต CME โดยคณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

เอกสารอ้างอิง

1. Brocklehurst P, Volmink J. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD003510. Available from: URL: <http://www.updateusa.com/cochrane.htm> [accessed on September 23, 2002].
2. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, *et al.* Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Eng J Med* 1994;331:1173-80.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Service Task Force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47(RR-2):1-30.
4. Sperling RS, Shapiro DE, McSherry GD, Britto P, Cunningham BE, Culnane M, *et al.* Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 study. *AIDS* 1998;12:1805-13.
5. Mofenson LM, McIntyre JA. Advances and research directions in the prevention of mother-to-child HIV-1 transmission. *Lancet* 2000;355:2237-44.
6. Coutoudis A, Pillay K, Spooner E, Kuhn L, Coovadia HM. Influence of infant-feeding patterns on early mother-to-child transmission of HIV-1 in Durban, South Africa: a prospective cohort study. *Lancet* 1999;354:471-6.
7. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, Bradrakom C, Siriwasin W, Young NL, *et al.* Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:773-80.
8. Chitwarakorn A, Woratanarat T, Lo YR, editors. Prevention of mother to child transmission of HIV. National guidelines for the clinical management of HIV infection in children and adult. 6th ed. Nonthaburi, Ministry of Public Health, Thailand, 2000;105-18.
9. Lallamant M, Jourdain G, Le Coeur S, Kim S, Koetsuwang S, Comeau AM, *et al.* A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV Preventive Trial (Thailand) Investigators. *N Engl J Med* 2000;343:982-91.
10. Kuhn L, Abrams EJ, Matheson PB, Thomas PA, Lambert G, Bamji M, *et al.* Timing of maternal-infant HIV transmission: associations between intrapartum factors and early polymerase chain reaction results. *AIDS* 1997;11:429-35.
11. Mock PA, Shaffer N, Bhadrakom C, Siriwasin W, Chotpitayasunondh T, Chearskul S, *et al.* Maternal viral load and timing of mother-to-child HIV transmission, Bangkok, Thailand. *AIDS* 1999;13:406-14.
12. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehler ER, Bethel J, Meyer WA, Whitehouse J, *et al.* Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. *N Eng J Med* 1999;341:385-93.
13. Katzenstein DA, Mbizvo M, Zijenah L, Gittons T, Munjoma M, Hill D, *et al.* Serum level of maternal human immunodeficiency virus (HIV) RNA, mortality, and vertical

- transmission of HIV in Zimbabwe. *J Infect Dis* 1999;179:1382-7.
14. Oxtoby MJ. Perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:609-19.
15. Culname M, Fowler MG, Lee SS, McSherry G, Brady M, O'Donnell K, *et al.* Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *JAMA* 1999;281:151-7.
16. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G, *et al.* Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999;354:1084-9.
17. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet* 1992;340:585-8.
18. Leroy V, Newell ML, Dabis F, Peckham C, Van de Perre P, Bulterys M, *et al.* International multicentre pooled analysis of late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 infection. *Lancet* 1998;352:597-600.
19. Miotti PG, Taha TET, Kumwenda NI, Broadhead R, Mtimavalye LA, Van de Hoeven L, *et al.* HIV transmission through breastfeeding: a study in Malawi. *JAMA* 1999;282:744-9.
20. Wiktor SZ, Ekpini E, Karton JM, Nkengasong J, Maurice O, Severin ST, *et al.* Short-course zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:781-5.
21. Dabis F, Msellati P, Meda N, Welffens-Ekra C, You B, Manigart O, *et al.* 6-month efficacy, tolerance and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Cote d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Lancet* 1999;353:786-92.
22. DITRAME ANRS 049 Study Group. 15-month efficacy of maternal oral zidovudine to decrease vertical transmission of HIV-1 in breastfed African children. *Lancet* 1999;354:2050-1.
23. Leroy V, Karon JM, Alioum A, Ekpini ER, Meda N, Greenberg AE, *et al.* Twenty-four month efficacy of a maternal short course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. *AIDS* 2002;16:631-41.
24. Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra Study): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1178-86.
25. Guay LA, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C, *et al.* Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999;354:795-802.
26. Marseille E, Kahn JG, Mmiro F, Guay L, Musoke P, Fowler MG, *et al.* Cost effectiveness of single-dose nevirapine regimen for mothers and babies to decrease vertical HIV-1 transmission in sub-Saharan Africa. *Lancet* 1999;354:803-9.
27. Vithayasai V, Moyle GJ, Supajathra V, Wattaratchariya N, Kanshana S, Sirichthaporn P, *et al.* Safety and efficacy of saquinavir soft-gelatin capsules + zidovudine + optional lamivudine in pregnancy and prevention of vertical HIV transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:410-2.
28. Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, Hirschel B, Kind C, Rudin C, *et al.* Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. Swiss HIV cohort study, the Swiss collaborative HIV and pregnancy study and the Swiss neonatal study. *AIDS* 1998;12:F241-7.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:1-52.

30. Siegrist CA, Yerly S, Kaiser L, Wyler CA, Perrin L. Mother to child transmission of zidovudine-resistant HIV-1. *Lancet* 1994;344:1771-2.
31. Kully C, Yerly S, Erb P, Kind C, Krautheim A, Perrin L, *et al.* Codon 215 mutations in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *J Infect Dis* 1999;179:705-8.
32. Jackson JB, Becker-Pergola G, Guay LA, Musoke P, Mracna M, Fowler MG, *et al.* Identification of the K103N resistance mutation in Ugandan women receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission. *AIDS* 2000;14:F111-5.
33. Kamkamidze G, Sullivan T, Charbonneau T. Occurrence of HIV-1 reverse transcriptase gene mutation at codon 215 in HIV infected infants. *J Clin Virol* 2001;22:143-8.
34. Sutthent R, Chokephaibulkit K, Piyasujabul D, Vanprapa N, Roogpisuthipong A, Chaisilwatana P. Effect of perinatal short-course zidovudine on the clinical and virological manifestations of HIV-1 subtype E infection in infants. *J Clin Virol* 2002;25:47-56.
35. Gaillard P, Mwanyumba F, Verhofstede C, Claeys P, Choham V, Goetghebeur E, *et al.* Vaginal lavage with chlorhexidine during labour to reduce mother-to-child HIV transmission: clinical trial in Mombasa, Kenya. *AIDS* 2001;15:389-96.
36. Shay WI, Brocklehurst P, Sterne JA. Vaginal disinfection during labour for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CD003651. Available from: URL: <http://www.updateusa.com/cochrane.htm> [accessed on September 23, 2002].
37. Baeten JM, McClelland RS, Overbaugh J, Richardson BA, Emery S, Levreys L, *et al.* Vitamin A supplementation and human immunodeficiency virus type-1 shedding in women: results of randomised clinical trial. *J Infect Dis* 2002;15:1187-91.
38. Kupka R, Fawzi W. Zinc nutrition and HIV infection. *Nutr Rev* 2002;60:69-79.
39. European Collaborative Study. Caesarean section and risk of vertical transmission of HIV-1 infection. *Lancet* 1994;343:1464-7.
40. International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Eng J Med* 1999;340:977-87.
41. The Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America and Europe: results from 13 perinatal studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;8:506-10.

• • • • •