

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเกี่ยวกับประสิทธิภาพของการใช้ยาต้านไวรัสในการป้องกันการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารก

A Systematic Review on Efficacy of Antiretroviral Drugs for Prevention Transmission of HIV Disease Mother to Child.

วิระพล ภิมาลัย^{1*}, อรอนงค์ วลีจจรเลิศ², ตฤณ แสงสุวรรณ³, วิไลวรรณ ผะกาแดง³, ศุภปริชญ์ นีระพันธ์³, อนุพล จันทภักดิ์³

Wiraphol Phimarn^{1*}, On-anong Waleekachonloet², Trin Saengsuwan³, Wilaiwan Phakadaeng³, Suphapharin Neerapan³, Anupol Jantaphak³

บทคัดย่อ

โรคเอดส์เป็นโรคเรื้อรังที่สำคัญและเป็นปัญหาทางสาธารณสุขทั่วโลก โดยเฉพาะอย่างยิ่งการแพร่เชื้อจากมารดาสู่ทารก ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญ ปัจจุบันมีหลายสูตรยาที่ใช้ในการป้องกันการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกทั้งในระหว่างตั้งครรภ์ และหลังคลอด การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเกี่ยวกับประสิทธิภาพของสูตรยาที่ใช้ในการป้องกันการแพร่เชื้อจากมารดาสู่ทารก โดยคัดเลือกเฉพาะงานวิจัยที่เป็นแบบ randomized controlled trial (RCT) ซึ่งตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษและภาษาไทย ในระหว่างเดือนมกราคม ค.ศ. 1996 ถึงเดือนธันวาคม ค.ศ. 2010 โดยสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูล Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled trials (CCRT), Biological abstract, Global health, Scopus, และฐานข้อมูลในประเทศไทย พบงานวิจัยทั้งสิ้น 22 งานวิจัย กลุ่มตัวอย่างแต่ละการศึกษามีขนาด 55-2,369 คน ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในทวีปแอฟริกา และมีระยะเวลาทำการรักษา 8 เดือน ถึง 2 ปี จากการวิเคราะห์ผลพบสูตรยาที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารก ได้แก่ การได้รับ Lopinavir/ritonavir (LPV/r) หรือ Abacavir (ABC) ร่วมกับ Zidovudine (AZT) และ Lamivudine (3TC) ในระยะตั้งครรภ์ หรือการได้รับ AZT ในระยะตั้งครรภ์ ร่วมกับการได้รับ AZT และ Single dose Nevirapine (sdNVP) ในระยะคลอด โดยให้ AZT และ sdNVP ในทารกด้วย สำหรับการได้รับ AZT ทั้งในระยะตั้งครรภ์ ระยะคลอด และระยะหลังคลอด การเริ่มยาในระยะตั้งครรภ์ที่ต่างกัน พบว่าประสิทธิภาพในการเริ่มยาที่อายุครรภ์ 28 หรือ 35 สัปดาห์ มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน การได้รับ AZT 3TC NVP ร่วมกันในมารดาในระยะคลอดต่อเนื่องนาน 28 สัปดาห์ และการได้รับ NVP นาน 28 สัปดาห์ในทารกในระยะหลังคลอด มีประสิทธิภาพในการป้องกันการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกได้เหมือนกัน ซึ่งสูตรยาที่กล่าวมาข้างต้นมีความสอดคล้องกับแนวทางการรักษาในปัจจุบัน จากการศึกษาด้านปัจจัยเสี่ยงของการแพร่เชื้อพบว่ามี 4 ปัจจัยหลัก ได้แก่ viral load, CD4, การเลี้ยงทารกด้วยนมมารดา และระยะของการเจ็บครรภ์จนกระทั่งคลอด นอกจากนี้งานวิจัย 9 เรื่องที่ได้รายงานเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ โลหิตจางจากยา AZT และ Hypersensitivity reaction (rash) จากยา NVP โดยสรุปสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการแพร่เชื้อจากมารดาสู่ทารก ได้แก่ สูตร High active antiretroviral therapy (HAART), NVP ร่วมกับ AZT และ 3TC และยา AZT

คำสำคัญ : การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ ยาต้านไวรัส การแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารก

¹ อาจารย์, ² ผู้ช่วยศาสตราจารย์, ³ นิสิตเภสัชศาสตร์ กลุ่มวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

¹ Lecturer, ² Assistant Professor, ³ PharmD student, Clinical Pharmacy Department of Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University

*Corresponding author : wiraphol.p@msu.ac.th

Abstract

HIV infection is an important chronic disease and public health problem around the world, especially, the transmission of HIV from mother to child is a serious health problem. There are various drugs regimen used to prevent mother to child HIV transmission during pregnancy and birth. This study was to conduct a systematic review about effectiveness of antiretroviral drug regimens for the prevention of mother to child. We selected only randomized controlled trial study design that was published in English and Thai language between January 1996 and December 2010. The data was searched from Medline, Embase, CCRT, Biological abstract, Global health and Scopus and Thai database. There were 22 papers found and the number of patients involved in the studies ranged from 55 - 2,369 patients. Most of the studies were conducted in Africa. The duration were 8 months to 2 years. From the various papers reviewed, the effective regimens for preventing the transmission of HIV from mother to child were as follow: taking Lopinavir/ritonavir (LPV/r) or Abacavir (ABC) combined with Zidovudine (AZT) and Lamivudine (3TC) during pregnancy or taking AZT during pregnancy combined with taking AZT with Single dose Nevirapine (sdNVP) to mother and child during birth. The results also showed that there was no difference for the mother to take AZT at the beginning of 28 or 35 weeks. Another effective regimen was for the mother to take AZT, 3TC and NVP together during birth and continue the drugs regimen for 28 weeks afterwards. The same result can be achieved by having the child taking NVP for 28 weeks after birth. All the above drug regimens correspond to the current treatment protocol prescribed. In terms of transmission risk, there were 4 main risk factor as viral load, CD4, breast feeding and duration of labor. There were 9 papers reporting ADRs. The main ADR from AZT was anemia and NVP was hypersensitivity (rash). Type of antiretroviral regimen that can prevent mother to child transmission were HAART, NVP plus AZT, NVP plus AZT and 3TC and AZT regimen.

Keywords : A Systematic Review, Antiretroviral, Mother to Child HIV Transmission

บทนำ

ปัญหาโรคติดเชื้อเอชไอวี (HIV)/เอดส์ (AIDS) เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่พบในเกือบทุกประเทศทั่วโลก และเป็นสาเหตุการตายลำดับต้นๆ ของโรคทั้งหมด ในปี พ.ศ. 2551 มีผู้ติดเชื้อ HIV-1 ทั่วโลกจำนวน 33.4 ล้านคน โดยเป็นเด็กที่อายุต่ำกว่า 15 ปี จำนวน 2.1 ล้านคน มีเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ 1,200 คน/วัน หรือประมาณ 420,000 คน/ปี และเด็กที่ติดเชื้อทั้งหมดเสียชีวิต ประมาณ 280,000 คน สาเหตุหลักมาจากการได้รับเชื้อจากมารดา¹

สถานการณ์โรคเอดส์ในประเทศไทยตั้งแต่ พ.ศ. 2527 ถึงวันที่ 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2553 มีผู้ติดเชื้อเอดส์รวมทั้งสิ้น 366,945 คน และมีผู้เสียชีวิต 97,179 คน จากจำนวนผู้ติดเชื้อเอดส์ในประเทศไทยทั้งหมด มีจำนวนของผู้ติดเชื้อจากการได้รับเชื้อจากมารดาถึง 13,430 คน และเสียชีวิตถึง 3,698 คน โดย

ใน 5 ปีย้อนหลัง (ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549 - ก.ค. พ.ศ. 2553) พบผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากการได้รับเชื้อจากมารดา 159 คน ซึ่งลดลงถึงร้อยละ 80.64 เมื่อเทียบกับข้อมูลในปี พ.ศ. 2544 - พ.ศ. 2548 ที่พบผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากการได้รับเชื้อจากมารดาถึง 1,107 ราย และการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารก เป็นสาเหตุหลักของการติดเชื้อเอชไอวีในทารก ซึ่งพบได้ร้อยละ 3.66 ของการแพร่เชื้อเอชไอวีในประเทศไทย² โดยการแพร่เชื้อจากมารดาสู่ทารกอาจเกิดได้ทั้งในระหว่างที่ตั้งครรภ์ ขณะคลอด หรืออาจได้รับเชื้อจากการได้รับนมจากมารดาหลังคลอด³ หากไม่มีการป้องกันทารกมากกว่าร้อยละ 15 - 40 จะติดเชื้อเอชไอวีจากมารดาที่มีเชื้อเอชไอวี การป้องกันการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกนั้น ข้อมูลจากการศึกษาพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกมากที่สุดคือ ปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดของมารดาในช่วงตั้งครรภ์

การให้ยาต้านไวรัสในระบะตั้งครรรค์และในระบะคลอดแก่มารดาจะชว่ยกดปริมาณเชื้อในกระแสเลือดของมารดาและชว่ยทำให้ภูมิกั้มกันเพิ่มขึ้นซึ่งจะสามารถลดความเสี่ยงในการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกได้มากกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยาในการป้องกัน

ข้อมูลในประเทศไทยพบว่ามีกรเริ่มใช้ยาในการป้องกันกรแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกในปี พ.ศ. 2537 โดยยึดตามผลการศีกษาวิจัยของ ACTG 076 (AIDS Clinical Trial Groups 076) ในประเทศสหรัฐอเมริกาและฝรั่งเศส ระบุว่าให้ใช้ยา Zidovudine (AZT) ในหญิงตั้งครรรค์ ซึ่งสนับสนุนแนวทางการตรวจวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้่วยเอดส์ระดับชาติ ปี พ.ศ. 2553 ในประเทศไทย แนะนำให้มีการใช้ Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Lopinavir/ritonavir (LPV/r) ร่วมกันตั้งแต่อายุครรรค์ 14 สัปดาห์ ในหญิงตั้งครรรค์ที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อน ซึ่งประเทศไทยนำแนวทางการรักษานี้จาก WHO 2010 (option B) สำหรับในระบะคลอดจะให้ AZT 300 มก. ทุก 3 ชม. หรือ 600 มก. คร้งเดียว โดยจะพิจารณาให้ single dose Nevirapine (sdNVP) ร่วมด้วยหากเป็นหญิงตั้งครรรค์ที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสในระบะตั้งครรรค์หรือได้รับเพียง AZT ชนิดเดียวในระบะตั้งครรรค์ร่วมกับกรงดนมมารดา⁴ ซึ่งยังมีความแตกต่างจากแนวทางการรักษาของ WHO 2010 (option A) ที่แนะนำเพียง AZT โดยเริ่มที่อายุครรรค์ 14 สัปดาห์และไม่มีกรให้ AZT 300 มก. ทุก 3 ชม. หรือ 600 มก. คร้งเดียว ในระบะคลอด แนวทางการรักษาของ WHO 2010 (option B.) แนะนำให้ยาร่วมกัน คือ AZT + 3TC + LPV/r ตั้งแต่อายุครรรค์ 14 สัปดาห์ นอกจากนี้แนะนำให้ใช้ AZT + 3TC + Abacavir (ABC) หรือ AZT + 3TC + Efavirenz (EFV)

จากการทบทวนวรรณกรรมและแนวทางการรักษาเกี่ยวกับการป้องกันกรแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกที่ผ่านมา หลายประเทศทั่วโลก รวมถึงประเทศไทยมีงานวิจัยที่ศีกษาถึงเรื่องดังกล่าวแต่แตกต่างกันในส่วนของการเลือกให้ยา ระยะเวลาในการให้ยา และประสิทธิภาพของการให้ยา ซึ่งบ่งชี้ถึงความจำเป็นที่ต้องมีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็น

ระบบเกี่ยวกับการป้องกันกรแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารก ดังนั้นการศีกษาจึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเพื่อรวบรวมข้อมูลทั้งประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการให้ยาเพื่อให้เกิดแนวทางในการตัดสินใจในการกำหนดมาตรฐานการป้องกันกรแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกต่อไป โดยทำการประเมินประสิทธิภาพของยา/สูตรยาที่แตกต่างกันในการป้องกันกรแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารก การให้ยาในการป้องกันกรแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารก ในระบะตั้งครรรค์ ระยะเวลาคลอด และระบะหลังคลอด ความปลอดภัยของการให้ยาด้านไวรัสจากการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นและปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารก

วิธีการศีกษา

การวิจัยครั้งนี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) จากงานวิจัยที่เป็นงานวิจัยรูปแบบ Randomized Control Trial เกี่ยวกับประสิทธิผลของการป้องกันกรแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารก โดยทำการรวบรวมจากงานวิจัยในประเทศไทยและต่างประเทศ ทั้งที่ได้ตีพิมพ์เผยแพร่และไม่ได้ตีพิมพ์เผยแพร่ ซึ่งทำสำเร็จในช่วงปี พ.ศ. 2539 – พ.ศ. 2553 สืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ที่มีความน่าเชื่อถือและการสืบค้นด้วยมือ งานวิจัยที่ได้จากการสืบค้น ได้แก่ ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์เพื่อสืบค้นงานวิจัยในต่างประเทศได้แก่ Medline, Embase, Biological Abstracts, Global Health และ Scopus และ Cochrane Central Register of controlled Trials (CCRT) และแหล่งข้อมูลในประเทศไทย ได้แก่ เครือข่ายความร่วมมือพัฒนาห้องสมุดสถาบันอุดมศึกษาไทย (ThaiLIS) โครงการฐานข้อมูลเอตส์ในประเทศไทยสถาบันเอตส์ขอนแก่น ฐานข้อมูลวิทยานิพนธ์และดุษฎีนิพนธ์ ฐานข้อมูลวิทยานิพนธ์อิเล็กทรอนิกส์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ (CMU e-thesis), ฐานข้อมูลวิทยานิพนธ์มหาวิทยาลัยมหิดล (e-thesis), ฐานข้อมูลจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (Chulanet), ฐานข้อมูลการสืบค้นดุษฎีนิพนธ์

มหาวิทยาลัยขอนแก่น ฐานข้อมูลวิทยานิพนธ์ออนไลน์ หอสมุดกลางมหาวิทยาลัยศิลปากร ฐานข้อมูลสำนักหอสมุดกลาง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ฐานข้อมูลสำนักการเรือนรู่คุณหญิงหลงอรรรถระวีสุนทร มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์และฐานข้อมูลการสืบค้นห้องสมุดมหาวิทยาลัยมหาสารคาม

การสืบค้นด้วยมือ (Hand search) ในงานวิจัยนี้ได้ทำการสืบค้นจากฐานข้อมูลจากห้องสมุดมหาวิทยาลัยขอนแก่น มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ มหาวิทยาลัยศิลปากร มหาวิทยาลัยมหิดล มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยและมหาวิทยาลัยมหาสารคาม

คำสืบค้นที่ใช้ในการสืบค้นงานวิจัยจากฐานข้อมูลในแหล่งสืบค้นเป้าหมายโดยในแต่ละฐานข้อมูลใช้คำค้นที่อาจมีความแตกต่างกันในแต่ละฐานข้อมูลคือ AIDs, HIV, efficacy, antiretroviral, mother to child transmission, HIV-1 infection, vertical HIV transmission, breastfeeding, pregnancy, breast milk, infant HIV-1 infection, zidovudine, nevirapine, lamivudine ใช้คำเชื่อม and และ or เป็นคำค้นที่ใช้ในฐานข้อมูล ส่วนฐานข้อมูล Cochrane ใช้คำค้นจากชุดคำค้นจากงานวิจัยของ Volmink J (2009)⁵.

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าการศึกษา (inclusion criteria) 1) รายงานการวิจัยเชิงทดลองที่ออกแบบโดยมีกลุ่มควบคุมและมีกลุ่มตัวอย่างเข้ารับการทดลองโดยวิธีการสุ่ม (randomized) โดยมีการให้ปัจจัยแทรกแซง (intervention) มีกลุ่มควบคุมโดยกลุ่มควบคุมอาจได้รับยาตัวอื่นเปรียบเทียบกับหรือได้รับยาหลอก (Placebo) 2) เป็นงานวิจัยที่ศึกษาถึงผลของการให้ยาในการป้องกันการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกโดยประชากรเป็นหญิงตั้งครรภ์ที่มีผลเลือด HIV positive ที่ยังไม่มีอาการของโรค โดยมีการกำหนดระยะเวลาในการเริ่มให้ยาในการป้องกันการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกไว้อย่างชัดเจน 3) เป็นงานวิจัยที่มีการกำหนดแนวทางและระยะเวลาในการติดตามการติดเชื้อของทารกที่คลอดจากมารดาที่ติดเชื้อเอชไอวี โดยมีการใช้พารามิเตอร์ที่ติดตามและวินิจฉัยการติดเชื้อเอชไอวีของทารกที่คลอดจากมารดา

ที่ติดเชื้อเอชไอวีอย่างใดอย่างหนึ่งดังต่อไปนี้ ได้แก่ HIV-1 DNA polymerase chain reaction, HIV-1 RNA polymerase chain reaction, การตรวจ Viral culture, ELISA โดยมีการกำหนดระยะเวลาในการติดตามพารามิเตอร์ดังกล่าวอย่างชัดเจน 4) เป็นงานวิจัยที่ศึกษาในประเทศไทยและต่างประเทศ ทั้งที่ได้ตีพิมพ์เผยแพร่และไม่ได้ตีพิมพ์เผยแพร่ โดยงานวิจัยแล้วเสร็จในช่วงปี พ.ศ. 2539 – พ.ศ. 2553 และ 5) รายงานเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างออกจากการศึกษา (exclusion criteria) 1) ไม่สามารถหาเอกสารฉบับเต็มได้ 2) ไม่ผ่านเกณฑ์การประเมินคุณภาพงานวิจัย (Quality Assessment Criteria) โดยมีคะแนนน้อยกว่า 3 คะแนน

งานวิจัยทุกงานได้มีการตรวจสอบความซ้ำซ้อนโดยผู้วิจัยจำนวน 2 คนประเมินตามแบบฟอร์มประเมินบทความคัดย่อหากเกิดข้อสงสัยในบทความคัดย่อ จะทำการตรวจสอบผ่านบทนิพนธ์ต้นฉบับ หลังจากนั้นนำงานวิจัยที่ผ่านการประเมินบทความคัดย่อ ประเมินคุณภาพงานวิจัยตามเกณฑ์การประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยจะคัดเลือกงานวิจัยที่ได้คะแนนตั้งแต่ 3 คะแนนขึ้นไปมาทำการสังเคราะห์ข้อมูล (data synthesis) โดยการใช้แบบฟอร์มการสกัดข้อมูล (data extraction form) โดยงานวิจัย 1 เรื่อง มีผู้พิจารณาประเมินก่อนบันทึกข้อมูล 2 คน หากมีข้อขัดแย้งกันหรือความเห็นไม่ตรงกันจะให้ผู้พิจารณาคนที่ 3 เป็นผู้ตัดสิน แล้วนำข้อมูลที่ได้จากการศึกษามาสรุปในรูปแบบเชิงพรรณนา

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยได้แก่

1. แบบฟอร์มประเมินบทความคัดย่อ (Abstract evaluation form) ใช้ประเมินบทความคัดย่อเพื่อคัดเลือกงานวิจัยตามเกณฑ์ที่ต้องการ
2. แบบฟอร์มการสกัดข้อมูล (Data extraction form) ใช้เก็บรวบรวมข้อมูลในการทบทวนอย่างระบบ
3. เกณฑ์ประเมินคุณภาพงานวิจัย (Quality Assessment Criteria) โดยพัฒนาจากเกณฑ์การประเมินของ Jadad และคณะ⁶

ผลการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเกี่ยวกับการป้องกันการแพร่เชื้อเอชไอวีจาก

มารดาสู่ทารกพบงานวิจัยจำนวน 1,712 เรื่อง มีงานวิจัยจำนวน 22 เรื่องที่เข้าเกณฑ์การประเมินโดยแสดงการสืบค้นและคัดเลือกงานวิจัยดัง Figure 1

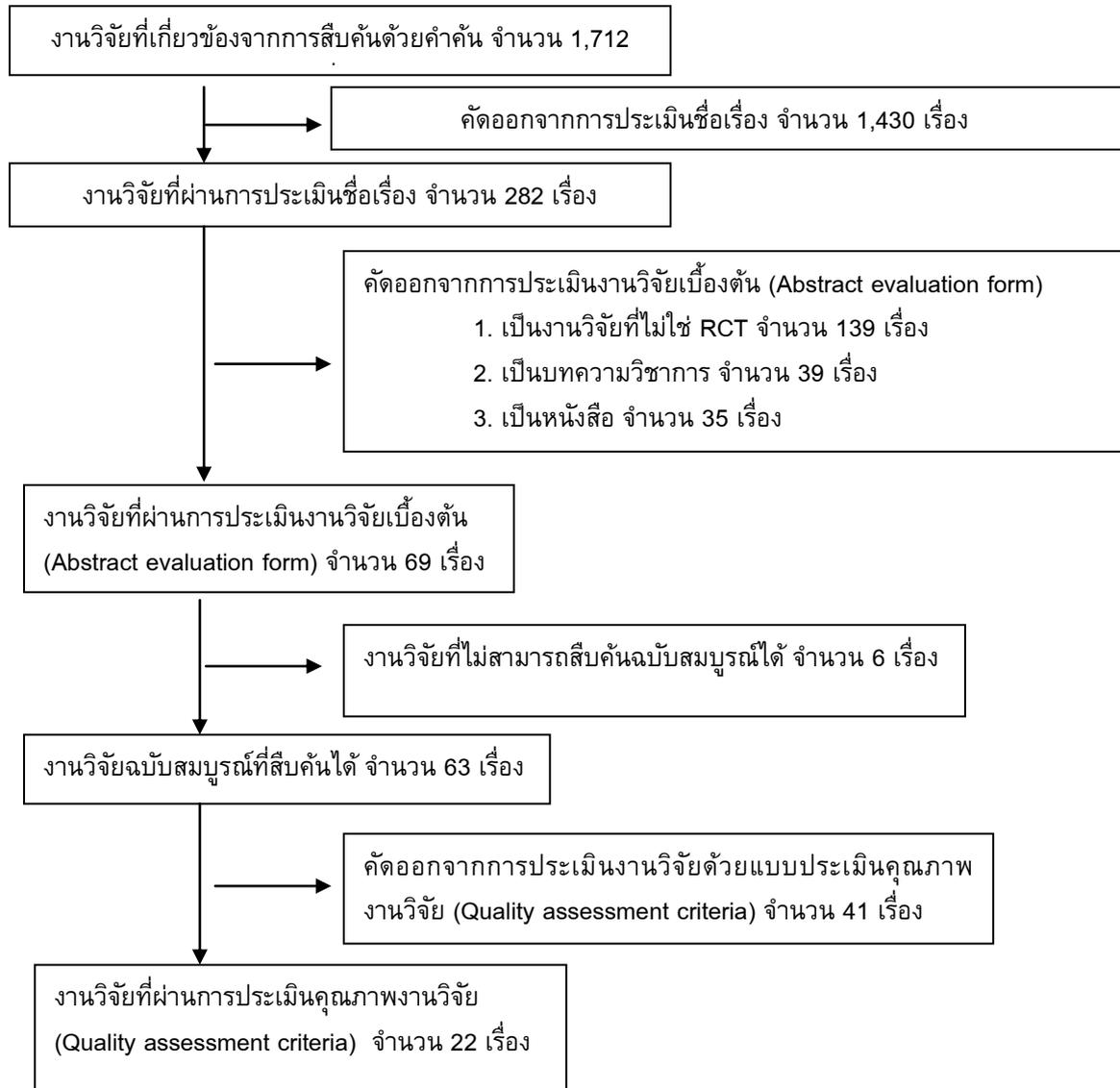


Figure 1 Flow diagram of the study selection process

มีงานวิจัยทั้งหมดจำนวน 22 เรื่อง ที่ผ่านเกณฑ์การประเมินคุณภาพงานวิจัย ด้วยแบบประเมินคุณภาพงานวิจัย (quality assessment criteria) จากงานวิจัยรูปแบบ RCT 22 เรื่อง พบว่าจำนวนกลุ่มตัวอย่างมากที่สุด คือ 2,369 คน และน้อยที่สุด คือ 55 คน สถานที่ทำการศึกษางานวิจัยที่ทำการศึกษาในทวีปเอเชีย 3 เรื่อง และทวีปแอฟริกา 19 เรื่อง ระยะเวลาที่ใช้ทำการศึกษา ส่วนใหญ่มีระยะเวลาทำการศึกษาอยู่ที่ 2 ปี และการศึกษาทุกการศึกษาได้

จากการสืบค้นจากฐานข้อมูลในต่างประเทศ รายละเอียดของแต่ละการศึกษาแสดงในตาราง 1

งานวิจัยส่วนใหญ่เป็นการศึกษาถึงการให้ยาเพื่อป้องกันการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารก โดยพบว่าการแบ่งระยะการให้ยาแก่มารดาเพื่อป้องกันการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกออกเป็น 3 ระยะ ได้แก่ ระยะตั้งครรภ์ ระยะคลอดและ ระยะหลังคลอด ซึ่งสามารถแบ่งรูปแบบการให้ยา ประสิทธิภาพการติดตามอาการข้างเคียง และปัจจัยที่มีผลต่อการ

แพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารก ตามระยะเวลาการให้ยา เป็น 8 ด้านดังนี้

1. การให้ยาในระยะตั้งครรภ์ ร่วมกับการให้ยาในทารก หลังคลอด

พบงานวิจัย 1 เรื่องของ Shapiro RL และคณะ (2010)⁷ แบ่งกลุ่มตัวอย่างเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยาในกลุ่ม PI (LPV/r 400/100 มก. ร่วมกับ AZT/3TC 300/150 mg.) วันละ 2 ครั้ง เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาในกลุ่ม NRTI (ABC/AZT/3TC 300/300/150) วันละ 2 ครั้ง เช่นเดียวกัน โดยทั้ง 2 กลุ่ม เริ่มให้ยามารดาที่อายุครรภ์ตั้งแต่ 26-34 สัปดาห์ และต่อเนื่องนาน 6 เดือนหลังคลอด พบว่า อัตราการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกไม่แตกต่างกันทางสถิติ โดยพบร้อยละ 2.1 ในกลุ่ม NRTI และร้อยละ 0.4 ในกลุ่ม PI (95% CI -2 to 7.1) แต่อย่างไรก็ตามการให้ยาในสูตร NRTI regimen สามารถกด viral load ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาในสูตร PI regimen อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยวัดจากปริมาณของกลุ่มตัวอย่างที่มีระดับ viral load น้อยกว่า 50 copies/ml พบร้อยละ 81 ใน NRTI regimen และร้อยละ 69 ใน PI regimen (95% CI 4 to 20)

2. การให้ยาในระยะตั้งครรภ์ และระยะคลอด

พบ 3 งานวิจัย (Wiktor SZ, และคณะ. 1999⁸, Chotpitayasunondh T, และคณะ. 2001⁹ and Shaffer N, และคณะ. 1999¹⁰) ที่ให้ยาในระยะตั้งครรภ์ และในระยะคลอดคล้ายกันคือ AZT 300 มก. วันละ 2 ครั้งในระยะตั้งครรภ์ และ AZT 300 มก. ทุก 3 ชม. ในระยะคลอด เทียบกับ placebo ผลการศึกษาพบว่า งานวิจัยของ Chotpitayasunondh T และคณะ(2001) และ Shaffer N และคณะ (1999) ให้ผลในทางเดียวกัน คือ การให้ยาในสูตรดังกล่าวมีประสิทธิภาพมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามงานวิจัยของ Wiktor SZ และคณะ (1999)⁸ พบว่าการให้ยาในสูตรดังกล่าวมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ placebo ซึ่งขัดแย้งกับ 2 งานวิจัยข้างต้น และมีรายงานทารกในกลุ่มมารดาที่ได้รับ AZT มีระดับ

Hct ต่ำกว่ากลุ่มที่มารดาได้รับ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.001$)¹⁰

3. การให้ยาในระยะตั้งครรภ์ ระยะคลอดร่วมกับการให้ยาในมารดาหลังคลอด

พบงานวิจัย 3 เรื่อง (Dabis F, และคณะ. 1999¹¹; Leroy V, และคณะ. 2002¹² และ Leroy V, และคณะ. 2003¹³) ที่ให้ยา AZT 300 มก. วันละ 2 ครั้ง ในระยะตั้งครรภ์ ร่วมกับ AZT 300 มก. ทุก 3 ชม. หรือ AZT 600 มก. ครั้งเดียวในระยะคลอด และ AZT 300 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือ AZT 600 มก. วันละครั้ง นาน 7 วันหลังคลอด ผลการศึกษาพบว่าทั้ง 3 งานวิจัยให้ผลในทางเดียวกันคือ กลุ่มมารดาที่ได้รับ AZT สามารถลดความเสี่ยงในการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่มารดาได้รับ placebo หรือ AZT 300 มก. ทุก 3 ชม. ในระยะคลอด ในขณะที่ 1 งานวิจัยของ Leroy V และคณะ (2003)¹³ ที่ศึกษาในกลุ่มประชากรกลุ่มเดียวกัน และมี regimen การให้ยาไม่ต่างกัน แต่วัดผลเพิ่มเติมในส่วนของปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเพิ่มอัตราการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกคือ หากระดับ CD4 < 500 cell/mm³ จะเพิ่มความเสี่ยงเป็น 3.14 เท่า เมื่อเทียบกับมารดาที่มีระดับ CD4 ≥ 500 cell/mm³ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้พบว่าการได้รับนมมารดาจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารก ติดตามที่ 24 เดือน ทารกที่ได้รับนมมารดาจะมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อเป็น 8.6 คน/100 คน/ปี และงานวิจัยของ Dabis F และคณะ (1999)¹¹ ได้รายงานการเกิด severe anemia โดยพบ 10 คน ในกลุ่มที่มารดาได้รับ AZT และ 12 คนในกลุ่มที่มารดาได้รับ placebo

4. การให้ยาในระยะตั้งครรภ์ ระยะคลอดร่วมกับการให้ยาในทารกหลังคลอด

พบงานวิจัย 8 เรื่อง (Shapiro RL, และคณะ. 2006¹⁴; Lallemand M, และคณะ. 2004¹⁵; Thior I, และคณะ. 2006¹⁶; Chi BH, และคณะ. 2008¹⁷; Chi BH, และคณะ. 2007¹⁸; Kiarie JN, และคณะ. 2003¹⁹; Chung HM, และคณะ. 2005²⁰ และ

Jourdain G, และคณะ. 2007²¹) ที่กล่าวถึงการให้ยาในมารดาทั้ง 3 ระยะ โดยแต่ละระยะมีความแตกต่างกันสามารถแยกได้ดังนี้ มี 3 งานวิจัย (Roger SL, และคณะ. 2006; Lallemand M, และคณะ. 2004 และ Thior I, และคณะ. 2006) ให้ยา AZT 300 มก. วันละ 2 ครั้ง ในระยะตั้งครรภ์ ให้ AZT 300 มก. ทุก 3 ชม. ร่วมกับ sdNVP 200 มก. ในระยะคลอด และให้ AZT 8 มก./วัน หรือ AZT 8 มก./วัน ร่วมกับ sdNVP 6 มก. พบว่า 2 งานวิจัย (Lallemand M, และคณะ. 2004 และ Thior I, และคณะ. 2006) ผลการได้รับยา sdNVP ในระยะคลอดร่วมกับ AZT มีประสิทธิผลมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ sdNVP อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$ และ < 0.02 ตามลำดับ) อย่างไรก็ตามงานวิจัยของ Shapiro RL, et al. 2006 พบว่าการให้ยาในสูตรดังกล่าวมีประสิทธิผลไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ placebo ซึ่งขัดแย้งกับ 2 งานวิจัยข้างต้น

นอกจากนี้มี 2 งานวิจัย (Kiarie JN, และคณะ. 2003¹⁹ และ Chung HM, และคณะ. 2005²⁰) ให้ยา AZT 300 มก. วันละ 2 ครั้ง ในระยะตั้งครรภ์ ร่วมกับการได้รับ AZT 300 มก. ทุก 3 ชม. เทียบกับการได้รับ sdNVP 200 มก. แก่มารดาในระยะคลอด และให้ sdNVP 2 มก./กก. หรือ sdNVP 6 มก. ในทารกหลังคลอด งานวิจัยของ Chung HM และคณะ (2005)²⁰ พบว่าการในกลุ่มที่มารดาได้รับ sdNVP มีประสิทธิผลมากกว่ากลุ่มที่มารดาได้รับ AZT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.02$) ในขณะที่ Kiarie JN และคณะ (2003)¹⁹ ให้ผลมีประสิทธิผลไม่ต่างกันทางสถิติในการให้ยาทั้งสองกลุ่ม อย่างไรก็ตาม Jourdain G และคณะ (2007)²¹ ที่มีการให้ยา AZT 300 มก. วันละ 2 ครั้ง ในระยะตั้งครรภ์ ร่วมกับการได้รับ AZT 300 มก. ทุก 3 ชม. ร่วมกับการให้ยา AZT ในทารก นาน 6 สัปดาห์ แต่เปรียบเทียบระหว่างการเริ่มยาในระยะตั้งครรภ์ที่อายุครรภ์มารดา 28 หรือ 35 สัปดาห์พบว่าการเริ่มยาที่ระยะเวลาต่างกันมีประสิทธิผลไม่ต่างกันทางสถิติ

มีงานวิจัย 2 เรื่อง (Chi BH และคณะ. 2008¹⁷ และ Chi BH และคณะ. 2007¹⁸) ที่ให้ sdTDF/FTC (200/300 มก.) ในระยะคลอดโดยมารดาทุกคนจะมีการให้ AZT 300 มก. ในระยะตั้งครรภ์

ร่วมกับได้รับ sdNVP 200 มก. ในระยะคลอด ส่วนในทารกทั้ง 2 งานวิจัย จะให้ sdNVP 2 มก./กก. ภายใน 72 ชม. หลังคลอดนาน 7 วัน พบว่าทั้งสองงานวิจัยให้ผลในแนวทางเดียวกันคือ ไม่แตกต่างกันทางสถิติของประสิทธิผลในการลดการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกในการให้ sdTDF/FTC ในระยะคลอด อย่างไรก็ตามงานวิจัยของ Chi BH และคณะ (2007)¹⁸ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ sdTDF/FTC ในระยะคลอดจะมีผลดีต่อก่อน NRTI ที่ 2 สัปดาห์และ 4 สัปดาห์ของการติดตามน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ Relative risk (RR) = 0.27 (95% CI 0.11 to 0.66) $p = 0.002$ และ RR = 0.47 (95% CI 0.29 to 0.76) $p = 0.002$ ตามลำดับ

สำหรับการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาพบงานวิจัยของ Thior I และคณะ (2006)¹⁶ ที่มีรายงานการเกิด anemia ในทารกที่ได้รับนมมารดาจากมารดาที่ได้รับ AZT ได้มากกว่า กลุ่มที่ไม่ได้รับนมมารดา ในขณะที่ Lallemand M และคณะ (2004)¹⁵ รายงานการเกิด anemia 2 คนในกลุ่มที่ได้รับยา AZT อย่างไรก็ตาม Chi BH, et al. 2007 ได้รายงานการเกิด septicaemia 22 คน และ pneumonia 8 คน ซึ่งให้ผลไม่แตกต่างกันทางสถิติทั้งในกลุ่มทดลองและกลุ่มเปรียบเทียบ

5. การให้ยาในระยะตั้งครรภ์ ระยะคลอดร่วมกับการให้ยาในมารดาและทารกหลังคลอด

งานวิจัยของ Chung HM และคณะ (2008)²² ให้ผลการศึกษาในกลุ่มที่มีการให้ยาในสูตร HAART (AZT/3TC/NVP) ในระยะตั้งครรภ์ต่อเนื่องนาน 6 เดือนหลังคลอด มีประสิทธิผลในการลด viral load ในเลือด และในน้ำนมได้ มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา AZT 300 มก. วันละ 2 ครั้ง ในระยะตั้งครรภ์ ได้รับ AZT 300 มก. ทุก 3 ชม. ร่วมกับ sdNVP 200 มก. ในระยะคลอด โดยในทารกจะได้รับ sdNVP 2 มก./กก. หลังคลอดทั้งสองกลุ่ม ในการติดตามอาการไม่พึงประสงค์พบ ในกลุ่ม HAART โดยเฉพาะยา NVP สามารถทำให้เกิดผื่นแดง (rash) ขึ้นบริเวณแขน ขาลำตัว

6. การให้ยาในระยะคลอด ร่วมกับการให้ยาในทารก หลังคลอด

มีงานวิจัย 2 เรื่อง (Thistle P, และคณะ. 2007²³ และ Taha ET, และคณะ. 2004²⁴) ผลการศึกษาของ Thistle P และคณะ (2007) มารดา ได้รับ LD AZT 600 มก. จากนั้นได้รับ AZT 300 มก. ทุก 3 ชม. ร่วมกับ sdNVP 200 มก. ในระยะคลอด และในทารกได้รับ AZT 2 มก. ทุก 6 ชม. นาน 3 วัน ร่วมกับ sdNVP 2 มก./กก. พบว่าประสิทธิผลไม่แตกต่างกันทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มารดาได้รับ sdNVP 200 มก. ในระยะคลอด ร่วมกับการได้รับ sdNVP 2 มก./กก. ในทารกหลังคลอด และอีก 1 งานวิจัยของ Taha ET และคณะ (2004)²⁴ เปรียบเทียบมารดาที่ได้รับ sdNVP 200 มก. ในระยะคลอด และทารกที่ได้รับ NVP 2 มก./กก. ร่วมกับ AZT 4 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง นาน 1 สัปดาห์หลังคลอด มีประสิทธิผลไม่แตกต่างกันทางสถิติกับกลุ่มที่ทารกได้รับเพียง NVP 2 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง นาน 1 สัปดาห์หลังคลอด

7. การให้ยาในระยะคลอด ร่วมกับการให้ยาในมารดา และทารกหลังคลอด

มีงานวิจัย 2 เรื่อง (Moodley D, และคณะ. 2003²⁵ และ Chasela CS, และคณะ. 2010²⁶) โดยงานวิจัยของ Moodley D, และคณะ (2003)²⁵ ศึกษาการให้ยา LD AZT 600 มก. ร่วมกับ 3TC 150 มก. หลังจากนั้นได้รับ AZT 300 มก. ทุก 3 ชม. ร่วมกับ 3TC 150 มก. วันละ 2 ครั้ง ในระยะตั้งครรภ์ ให้ AZT 300 มก. ร่วมกับ 3TC 150 มก. วันละ 2 ครั้ง นาน 1 สัปดาห์ และทารกได้รับยา AZT ร่วมกับ 3TC วันละ 2 ครั้ง นาน 1 สัปดาห์ พบว่าประสิทธิผลไม่แตกต่างกันเมื่อเทียบกับกลุ่มที่มารดาได้รับ NVP 200 มก. ในระยะคลอด ร่วมกับได้ NVP 200 มก. 24-48 ชม. หลังคลอด และทารกได้รับ NVP 6 มก. 24-48 ชม. หลังคลอด

งานวิจัยของ Chasela CS, et al. 2010²⁶ โดยแบ่งกลุ่มตัวอย่างออกเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มแรกคือกลุ่ม maternal regimen มารดาจะได้รับ Lamivudine+Zidovudine (Combivir[®]) ร่วมกับ NVP

200 มก. วันละ 2 ครั้ง เริ่มในระยะคลอดต่อเนื่องนาน 28 สัปดาห์ กลุ่มที่ 2 infant regimen 2 สัปดาห์แรก ทารกจะได้รับ NVP 10 มก. วันละครั้ง และสัปดาห์ที่ 19-28 ได้รับ NVP 30 มก. วันละครั้ง และกลุ่มที่ 3 คือ กลุ่มควบคุมเป็นกลุ่มที่มารดาและทารกไม่ได้รับยาในระยะหลังคลอด ซึ่งในระยะคลอดมารดาและทารกทุกคนจะได้รับ sdNVP และในมารดาจะได้รับยาเพิ่มอีก คือ Combivir[®] 1 เม็ด ทุก 12 ชม. เริ่มตั้งแต่เจ็บครรภ์คลอด ไปจนถึง 7 วันหลังคลอด ส่วนในทารกทุกคนจะได้รับ AZT 2 มก./กก. ร่วมกับ 3TC 4 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง นาน 7 วัน ผลการศึกษาพบว่ากลุ่ม maternal-regimen และ กลุ่ม infant-regimen มีประสิทธิผลมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.009$ และ $p < 0.001$ ตามลำดับ) ในการติดตามอาการไม่พึงประสงค์พบทารกที่ได้รับยา NVP เกิด Hypersensitivity (rash) ร้อยละ 1.9

8. การให้ยาในทารกหลังคลอด

มีงานวิจัย 2 เรื่อง (Gray GE, et al. 2005²⁷ และ Taha ET, และคณะ. 2003²⁸) โดยงานวิจัยของ Gray GE และคณะ (2005)²⁷ ให้ยา sdNVP 2 มก./กก. เทียบกับการได้รับ AZT 4 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง ในทารกหลังคลอด ผลการศึกษาพบว่าประสิทธิผลทั้งสองกลุ่มไม่ต่างกันทางสถิติ และ Taha ET และคณะ 2003²⁸ ให้ยา sdNVP 2 มก./กก. ร่วมกับ AZT 4 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง นาน 7 วัน เทียบกับการได้รับ AZT 2 มก./กก. เดี่ยวๆ ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ sdNVP ร่วมกับ AZT มีประสิทธิผลมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ NVP เดี่ยวๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

Table 1 Efficacy of Antiretroviral for Prevention Mother to Child HIV Transmission studies

Author, Year	Group, n.	Antepartum	Intrapartum	Postpartum (Mother)	Postpartum (Baby)	Primary endpoint	Result	Effective	Safety
Shapiro RL, et al. 2010 ⁷	A1: 275 A2: 285 A3: 170	Kaletra [®] +Combivir [®] bid from 26-34 wk Trizivir [®] bid from 26-34 wk NVP 200 mg+AZT 300 mg+3TC 150 mg bid from 18-34 wk	No ARVs No ARVs No ARVs	kaletra [®] +Combivir [®] bid x6 mo. Trizivir [®] bid x6 mo. NVP 200 mg +AZT 300 mg +3TC 150 mg bid x 6 mo.	No ARVs No ARVs No ARVs	TR at 6 mo (RNA-PCR)	TR 0.4% TR 2.1% TR 0.4%	✓ ✓ ✓	Not reported
Chotpitayasu nondh T, et al. 2001 ⁹	A1: 196 A2: 199	AZT 300 mg bid from 36 wk Placebo	AZT 300 mg/3 h Placebo	No ARVs No ARVs	No ARVs No ARVs	TR at 6 mo (DNA-PCR)	TR 9.2% TR 18.6%	X X	Anemia
Wiktor SZ, et al. 1999 ⁸	A1: 140 A2: 140	AZT 300 mg bid from 36 wk Placebo	AZT 300 mg/3 h Placebo	No ARVs No ARVs	No ARVs No ARVs	TR at 3 mo (DNA-PCR)	TR 15.7% TR 24.9%	X X	Not reported
Shaffer N, et al. 1999 ¹⁰	A1: 196 A2: 199	AZT 300 mg bid from 36wk Placebo from 34 wk	AZT 300 mg stat then 300 mg/3 h Placebo	No ARVs No ARVs	No ARVs No ARVs	TR at 2 mo (DNA-PCR)	TR 9.4% TR 18.9%	X X	Not reported
Dabis F, et al. 1999 ¹¹	A1: 214 A2: 217	AZT 300 mg bid from 36-38 wk Placebo	LD AZT 600 mg Placebo	AZT 300 mg bid x 7d Placebo	No ARVs No ARVs	TR at 6 mo (DNA-PCR)	TR 18.3% TR 29.7%	X X	Anemia
Leroy V, et al. 2003 ¹³	A1: 349 A2: 352	AZT 250 or 300 mg bid from 36-38 wk Placebo	sdAZT 500 or 600 mg AZT 300 mg/3 h	AZT 500 or 600 mg x 7 d No ARVs	No ARVs No ARVs	TR at 24 mo (DNA-PCR)	TR 9.8% TR 9.1%	X X	Not reported
Leroy V, et al. 2002 ¹²	A1: 349 A2: 352	AZT 250 or 300 mg bid from 36 wk Placebo	sdAZT 500 or 600 mg AZT 300 mg/3 h	AZT 500 or 600 mg x 7 d No ARVs	No ARVs No ARVs	TR at 24 mo (DNA-PCR)	TR 7.8% TR 8.08%	X X	Not reported
Shapiro RL, et al. 2006 ¹⁴	A1: 709 A2: 355	AZT 300 mg bid from 34 wk AZT 300 mg bid from 34 wk	sdNVP 200 mg+AZT 300 mg/3 h Placebo+AZT 300 mg/3 h	No ARVs No ARVs	AZT 4 mg/kg/12 h AZT 4 mg/kg/12 h	TR at 1 mo (DNA-PCR)	TR 4.3% TR 3.7%	✓ ✓	Not reported

หมายเหตุ : AZT, Zidovudine; 3TC, Lamivudine; NVP, Nevirapine; ABC, Abacavir; ARVs, Antiretrovirals; Kaletra[®], AZT+3TC+LPV/r; Combivir[®], AZT+3TC; Trizivir[®], AZT+3TC+ABC; A, Arm; TR, Transmission rate; PCR, Polymerase Chain Reaction; DNA, Deoxyribonucleic acid; RNA, Ribonucleic acid; LD, Loading dose; sd, Single dose; mo, Month; d, Day; bid, Twice daily; wk, Week; h, Hour; Effective, Transmission rate < ร้อยละ 5; ✓, Have effective; X, Don't have effective

Table 1 Efficacy of Antiretroviral for Prevention Mother to Child HIV Transmission studies (Continued)

Author, Year	Group, n.	Antepartum	Intrapartum	Postpartum (Mother)	Postpartum (Baby)	primary endpoint	Result	effective	Safety
Lallemant M, et al. 2004 ¹⁵	A1: 365	AZT 300 mg bid from 28 wk	AZT 300 mg/3 h +sdNVP 200 mg	No ARVs	AZT 2 mg/kg/6 h x 7d +sdNVP 6 mg	TR at 48-72 h (DNA-PCR)	TR 1.1%	✓	Anemia
	A2: 362	AZT 300 mg bid from 28 wk	AZT 300 mg/3h +sdNVP 200 mg	No ARVs	AZT 2 mg/kg/6 h x 7d +Placebo		TR 2.1%	✓	
	A3: 360	AZT 300 mg bid from 28 wk	AZT 300 mg/3 h +Placebo	No ARVs	AZT 2 mg/kg/6 h x 7d +Placebo		TR 6.3%	X	
Thior I, et al. 2006 ¹⁶	A1: 609	AZT 300 mg bid from 34 wk	AZT 300 mg/3 h+sdNVP 200 mg	No ARVs	AZT 4 mg/kg/12 h x1 mo	TR at 18 mo (DNA-PCR)	TR 6.0%	X	Anemia
	A2: 598	AZT 300 mg bid from 34 wk	AZT 300 mg/3 h+Placebo	No ARVs	AZT 4 mg/kg/8 h x 1-2 mo then 6 mg/kg/8 h from 2-6 mo		TR 9.5%	X	
Chi BH, et al. 2008 ¹⁷	A1: 180	AZT 300 mg/12 h from 32 wk	sdNVP 200 mg+sdTDF/FTC 300/200 mg	No ARVs	AZT 4 mg/kg/12 h stat	TR at 6 wk (DNA-PCR)	TR 4.0 %	✓	Not reported
	A2: 175	AZT 300 mg/12 h from 32 wk	sdNVP 200 mg	No ARVs	AZT 4 mg/kg/12 h stat		TR 9.4%	X	
Chi BH, et al. 2007 ¹⁸	A1: 200	AZT 300 mg bid from 32 wk	sdNVP 200 mg +sdTDF/FTC 300/200 mg	No ARVs	sdNVP 2 mg/kg then AZT 4 mg/kg bid x 7d	TR at 6 wk (DNA-PCR)	TR 5.6%	X	Septicaemia Pneumonia
	A2: 199	AZT 300 mg bid from 32 wk	sdNVP 200 mg	No ARVs	sdNVP 2 mg/kg then AZT 4 mg/kg bid x 7d		TR 8.0%	X	
Kiarie JN, et al. 2003 ¹⁹	A1: 70	AZT 300 mg bid from 36 wk	AZT 300 mg/3 h	No ARVs	No ARVs	TR at 6 wk (DNA-PCR)	TR 9%	X	Not reported
	A2: 69	No ARVs	sdNVP 200 mg	No ARVs	sdNVP 6 mg		TR 22%	X	
Chung HM, et al. 2005 ²⁰	A1: 34	No ARVs	sdNVP 200 mg	No ARVs	sdNVP 2 mg/kg if > 2.5 kg give 6 mg	TR at 6 wk (VL)	TR 30.3%	X	Not reported
	A2: 32	AZT 300 mg bid from 34 wk	AZT 300 mg/3 h	No ARVs	No ARVs		TR 6.8%	X	

หมายเหตุ : AZT, Zidovudine; 3TC, Lamivudine; NVP, Nevirapine; ABC, Abacavir; TDF, Tenofovir; FTC, Emtricitabine; ARVs, Antiretrovirals; Kaletra[®], AZT+3TC+LPV/r; Combivir[®], AZT+3TC; Trizivir[®], AZT+3TC+ABC; A, Arm; TR, Transmission rate; PCR, Polymerase Chain Reaction; DNA, Deoxyribonucleic acid; RNA, Ribonucleic acid; VL, Viral load; LD, Loading dose; sd, Single dose; mo, Month; d, Day; bid, Twice daily; wk, Week; h, Hour; Effective, Transmission rate < 5%; ✓, Have effective; X, Don't have effective

Table 1 Efficacy of Antiretroviral for Prevention Mother to Child HIV Transmission studies (Continued)

Author, Year	Group, n.	Antepartum	Intrapartum	Postpartum (Mother)	Postpartum (Baby)	primary endpoint	Result	effective	Safety
Jourdain G, et al. 2007 ²¹	A1:1437	AZT 300 mg bid from 28 wk	AZT 300 mg/3 h	No ARVs	AZT 6 wk	TR at 6 wk (DNA-PCR)	TR utero 4.4%	✓	Not reported
	A2:1437	Placebo from 28 wk then AZT 300 from 35 wk	AZT 300 mg/3 h	No ARVs	AZT 3 d then Placebo 6 wk		TR intra. 3.8% TR total 8.1%	✓ X	
Chung HM, et al. 2008 ²²	A1: 28	AZT 300 mg bid from 34 wk	AZT 300 mg/3 h + sdNVP 200 mg	No ARVs	sdNVP 2 mg/kg if > 2.5 kg give 6 mg	VL (milk and plasma) at 12 mo	mean log10 copies/ml 1.7 or 2.49 mean log10 copies/ml > 2.1 or 5.00	No data	Rash
	A2: 30	AZT 300 mg+3TC 150 mg+NVP 200 mg bid from wk 34	AZT 300 mg+3TC 150 mg+NVP 200 mg bid	AZT 300 mg + 3TC 150 mg + NVP 200 mg bid x 6 mo	sdNVP 2 mg/kg if > 2.5 kg give 6 mg				
Thistle P, et al. 2007 ²³	A1: 569	No ARVs	LD AZT 600 mg then AZT 300 mg/3 h +sdNVP 200 mg	No ARVs	AZT 2 mg/kg/6 h x d+sdNVP 2 mg/kg	TR at 6 wk (DNA-PCR)	TR 21.8% TR 23.6%	X X	Not reported
	A2: 571	No ARVs	sdNVP 200 mg	No ARVs	sdNVP 2 mg/kg				
Taha ET, et al. 2004 ²⁴	A1: 446	No ARVs	sdNVP 200 mg	No ARVs	NVP 2 mg/kg+AZT 4 mg/kg bid x 7d	TR at 8 wk (RNA-PCR)	TR 16.3% TR 14.1%	X X	Not reported
	A2: 448	No ARVs	sdNVP 200 mg	No ARVs	NVP 2 mg/kg bid x 7d				
Chasela CS, et al. 2010 ²⁶	A1: 849	No ARVs	sdNVP then Combivir [®] bid	sdNVP then Combivir [®] bid x 28 wk	No ARVs	TR at 28 wk (RNA-PCR)	TR 4.1% TR 2.6% TR 7.0%	✓ ✓ X	Rash
	A2: 852	No ARVs	No ARVs	No ARVs	NVP 10 mg then 30 mg from 19 wk				
	A3: 668	No ARVs	sdNVP then Combivir [®] bid	No ARVs	sdNVP then AZT 2 mg/kg bid +3TC 4 mg/kg x7d				

หมายเหตุ : AZT, Zidovudine; 3TC, Lamivudine; NVP, Nevirapine; ARVs, Antiretrovirals; Combivir[®], AZT+3TC; A, Arm; TR, Transmission rate; PCR, Polymerase Chain Reaction; DNA, Deoxyribonucleic acid; RNA, Ribonucleic acid; VL, Viral load; LD, Loading dose; sd, Single dose; mo, Month; d, Day; bid, Twice daily; wk, Week; h, Hour; Effective, Transmission rate < ร้อยละ 5; ✓, Have effective; X, Don't have effective

Table 1 Efficacy of Antiretroviral for Prevention Mother to Child HIV Transmission studies (Continued)

Author, Year	Group, n.	Antepartum	Intrapartum	Postpartum (Mother)	Postpartum (Baby)	primary endpoint	Result	effective	Safety
Moodley D, et al. 2003 ²⁵	A1: 662	No ARVs	LD AZT 600 mg+3TC 150 mg then AZT 300 mg/3 h+3TC 150 mg bid	AZT 300 mg + 3TC 150 mg bid x 7d	> 2 g : AZT 12 mg+3TC 6 mg bid x 7d if < 2 g : AZT 4 mg/kg+3TC 2 mg/kg bid x 7d	TR at 8 wk (DNA-PCR)	TR 9.3%	X	Not reported
	A2: 655	No ARVs	NVP 200 mg	NVP 200 mg	NVP 6 mg		TR 12.3%	X	
Gray GE, et al. 2005 ²⁷	A1: 533	No ARVs	No ARVs	No ARVs	sdNVP 2 mg/kg	TR at 1 wk (DNA-PCR)	TR 7.9%	X	Not reported
	A2: 518	No ARVs	No ARVs	No ARVs	AZT 4 mg/kg bid		TR 13.1%	X	
Taha ET, et al. 2003 ²⁸	A1: 562	No ARVs	No ARVs	No ARVs	sdNVP 2 mg/kg+AZT 4 mg/kg bid x 7d	TR at 8 wk (RNA-PCR)	TR 15.3%	X	Not reported
	A2: 557	No ARVs	No ARVs	No ARVs	sdNVP 2 mg/kg		TR 20%	X	

หมายเหตุ : AZT, Zidovudine; 3TC, Lamivudine; NVP, Nevirapine; ARVs, Antiretrovirals; A, Arm; TR, Transmission rate; PCR, Polymerase Chain Reaction; DNA, Deoxyribonucleic acid; RNA, Ribonucleic acid; VL, Viral load; LD, Loading dose; sd, Single dose; mo, Month; d, Day; bid, Twice daily; wk, Week; h, Hour; Effective, Transmission rate < 5%; ✓, Have effective; X, Don't have effective

สรุปและอภิปรายผลศึกษา

จากการศึกษาในครั้งนี้เพื่อทบทวนงานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับสูตรยาที่ใช้ในการป้องกันการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกอย่างเป็นระบบ และประเมินประสิทธิภาพของยาที่ใช้ในการป้องกันการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารก พบว่าสูตรยาที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการแพร่เชื้อจากมารดาสู่ทารกได้แก่การใช้ยา LPV/r หรือ ABC ร่วมกับ AZT และ 3TC ในระยะตั้งครรภ์ ซึ่งสอดคล้องกับแนวทางการป้องกันการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกของประเทศไทย ปี 2553 และ แนวทางการป้องกันการแพร่เชื้อจากมารดาสู่ทารกของ WHO 2010¹ และการให้ยา AZT ในระยะตั้งครรภ์ ร่วมกับการได้รับยา AZT + sdNVP ในระยะคลอด และให้ AZT + sdNVP ในทารกหลังคลอด การให้ยาดังกล่าวจะสอดคล้องกับแนวทางการป้องกันการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกของประเทศไทย ปี 2553 ที่ระบุไว้ว่ามารดาที่ได้รับ AZT monotherapy ในระยะตั้งครรภ์ ควรได้รับ sdNVP ในระยะคลอดร่วมด้วย อย่างไรก็ตามในการเริ่มยา AZT ในระยะตั้งครรภ์ ที่อายุครรภ์ต่างกัน (28 หรือ 35 สัปดาห์) โดยที่ในระยะคลอดจะได้รับ AZT และในทารกหลังคลอดจะได้รับ AZT พบประสิทธิภาพในการป้องกันการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกไม่ต่างกัน สำหรับการให้ยา AZT ในระยะตั้งครรภ์ ร่วมกับ sdNVP + sdTDF/FTC ในระยะคลอด อาจไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารก แต่พบว่าสามารถลดการดื้อยาในกลุ่ม NNRTI ได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ sdTDF/FTC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.001$) ซึ่งการใช้ sdTDF/FTC ร่วมกับ sdNVP ยังมีการศึกษาจำกัดและยังไม่ได้มีการระบุไว้ในแนวทางการรักษาทั้งของ WHO และแนวทางการป้องกันการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกของประเทศไทย ปี 2553 เนื่องจาก TDF/FTC ปัจจุบันนี้ยังเป็นยาทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี งานวิจัยของ Chasela CS และคณะ (2010)²⁶ แบ่งกลุ่มตัวอย่างเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่ม maternal regimen มารดาจะได้รับ Combivir[®] ร่วมกับ NVP วันละ 2 ครั้ง เริ่มในระยะคลอดต่อเนื่องนาน 28 สัปดาห์ กลุ่มที่ 2 infant regimen ใน 2 สัปดาห์แรก ทารกได้รับ NVP

วันละครั้งและเพิ่มขนาดขึ้นในสัปดาห์ที่ 19-28 และกลุ่มที่ 3 เป็นกลุ่มควบคุม มารดาและทารกไม่ได้รับยาในระยะหลังคลอด ในระยะคลอดมารดาและทารกทุกคนจะได้รับ sdNVP โดยมารดาได้รับยา Combivir[®] ร่วมด้วยเริ่มตั้งแต่เจ็บครรภ์คลอดจนถึง 7 วันหลังคลอด ส่วนในทารกทุกคนจะได้รับ AZT ร่วมกับ 3TC ร่วมด้วยนาน 7 วัน ผลการศึกษาพบว่ากลุ่ม maternal-regimen และ infant-regimen มีประสิทธิภาพในการป้องกันการแพร่เชื้อสอดคล้องกับแนวทางการป้องกันการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกของประเทศไทย ปี 2553²⁹ และงานวิจัยของ Chung HM และคณะ (2008)²² ศึกษาถึงผลการได้รับยา AZT + 3TC + NVP ในระยะตั้งครรภ์ต่อเนื่องนาน 6 เดือน หลังคลอด โดยวัดปริมาณ viral load ในน้ำนมและในเลือด เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ AZT ในระยะตั้งครรภ์ ร่วมกับ AZT + sdNVP ในระยะคลอด และให้ sdNVP ในทารกสามารถกดปริมาณ viral load ในน้ำนมและในเลือดได้มากกว่ากลุ่ม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$ และ 0.02 ตามลำดับ) ซึ่งในผู้ที่ได้รับยาสูตร HAART มาก่อนตามแนวทางการป้องกันการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกของประเทศไทย ปี 2553²⁹ ระบุให้ใช้สูตรยาที่ใช้มาก่อนต่อเนื่อง ซึ่งงานวิจัยดังกล่าวไม่สามารถประเมินประสิทธิภาพของยาในการป้องกันการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกได้ เนื่องจากการวัดปริมาณ viral load ในน้ำนมและในเลือด ไม่มีรายงานที่ระบุถึงการใช้ปริมาณ viral load เพื่อประเมินประสิทธิภาพในการป้องกันการแพร่เชื้อ

จากการติดตามผลการใช้ยาในการป้องกันการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกพบรายงานการเกิดอาการข้างเคียงทางระบบเลือดพบมากที่สุดคือ Anemia จากการได้รับยา AZT ทั้งในมารดาและทารก และมีรายงานการเกิด hypersensitivity ในทารกที่ได้รับยา NVP นอกจากนี้ควรมีการติดตามอาการข้างเคียงจากการใช้ยา NVP ได้แก่ fever, hepatitis, arthralgias หรือ myalgias ร่วมด้วย

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องที่มีผลต่อการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารก ได้แก่ ปริมาณ viral load มากกว่า 25,000 – 50,000 copies/mL จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกได้

มากกว่าผู้ที่มี viral load น้อยกว่า 25,000 – 50,000 copies/mL การมีระดับ CD4 น้อยกว่า 200-500 cell/mm³ จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกได้มากกว่ามารดาที่มีระดับ CD4 มากกว่า 200-500 cell/mm³ โดยพบว่าทารกที่ได้รับนมมารดามีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อเอชไอวีมากขึ้น นอกจากนี้พบว่ามารดาที่มีระยะเวลาการเจ็บครรภ์คลอดที่ยาวนานจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกมากขึ้น

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ เพื่อเป็นการรวบรวมข้อมูลทั้งประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการให้ยาทำให้ทราบถึงประสิทธิภาพของยาแต่ละชนิด รวมถึงขนาดยาและระยะเวลาที่ใช้ เพื่อให้เกิดแนวทางในการตัดสินใจในการกำหนดมาตรฐานการป้องกันการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนการทำวิจัยตลอดโครงการจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ (สสส.)

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Mother-to-child transmission of HIV data and statistics. 2010 Aug 7: Available from : URL : <http://www.who.int/hiv/topics/mtct/data/en/print.html>.)
2. ศูนย์ข้อมูลทางระบาดวิทยา สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. สถานการณ์ผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทย. ได้จาก <http://203.157.15.4/index.php?page=sursys&sys=aidsdata>) Aug 7 2009.
3. Horvath T, Madi BC, Iuppa IM, *et al.* Interventions for preventing late postnatal mother-to-child transmission of HIV. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, 1: 1-36.
4. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, *et al.* Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med 1994;331:1173-1180.
5. Volmink J, Siegfried N, van der Merwe L, *et al.* Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009. Issue 1.Art. No.: CD003510.DOI: 10.1002/14651858.CD003510.pub2
6. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, *et al.* Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary?. Controlled Clin Trials 1996; 17: 1-12.
7. Shapiro RL, Hughes MD, Ogwu A, *et al.* Antiretroviral regimens in pregnancy and breast-feeding in Botswana. N Engl J Med 2010; 362:2282-2294.
8. Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM, *et al.* Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomised trial. Lancet 1999; 353: 781–785.
9. Chotpitayasunondh T, Vanprapar N, Simonds RJ, *et al.* Safety of late in utero exposure to zidovudine in infants born to human immunodeficiency virus-infected mothers: Bangkok. Pediatrics 2001;107:e5.
10. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, *et al.* Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. Lancet 1999; 353: 773–780.
11. Dabis F, Msellati P, Meda N, *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 Côte d'Ivoire and Burkina Faso: a

- double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Lancet* 1999; 353:786–792.
12. Leroy V, Karon JM, Alioum A, *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; 16:631-641.
 13. Leroy V, Karon JM, Alioum A, *et al.* Postnatal transmission of HIV-1 after a maternal shortcourse zidovudine peripartum regimen in West Africa. *AIDS* 2003; 17:1493–1501.
 14. Shapiro RL, Thior I, Gilbert PB, *et al.* Maternal single-dose nevirapine versus placebo as part of an antiretroviral strategy to prevent mother-to-child HIV transmission in Botswana. *AIDS* 2006; 20:1281–1288.
 15. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, *et al.* Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. *N Engl J Med* 2004; 351:217-228.
 16. Thior I, Lockman S, Smeaton LM, *et al.* Breastfeeding plus infant zidovudine prophylaxis for 6 months vs formula feeding plus infant zidovudine for 1 month to reduce mother-to-child HIV transmission in Botswana: a randomized trial: the Mashi Study. *JAMA* 2006; 296:794-805.
 17. Chi BH, Chintu N, Cantrell RA, *et al.* Addition of single-dose tenofovir and emtricitabine to intrapartum nevirapine to reduce perinatal HIV transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48:220–223.
 18. Chi BH, Sinkala M, Mbewe F, *et al.* Single-dose tenofovir and emtricitabine for reduction of viral resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs in women given intrapartum nevirapine for perinatal HIV prevention: an open-label randomised trial. *Lancet* 2007; 370: 1698–1705.
 19. Kiarie JN, Kreiss JK, Richardson BA, *et al.* Compliance with antiretroviral regimens to prevent perinatal HIV-1 transmission in Kenya. *AIDS* 2003; 17:65–71.
 20. Chung MH, Kiarie JN, Richardson BA, *et al.* Breast milk HIV-1 suppression and decreased transmission: a randomized trial comparing HIVNET 012 nevirapine versus short-course zidovudine. *AIDS* 2005; 19:1415–1422.
 21. Jourdain G, Mary JY, Coeur SL, *et al.* Risk factors for in utero or intrapartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Thailand. *J Infect Dis* 2007; 196:1629–1636.
 22. Chung MH, Kiarie JN, Richardson BA, *et al.* Highly active antiretroviral therapy versus zidovudine/nevirapine effects on early breast milk HIV type-1 Rna: a phase II randomized clinical trial. *Antivir Ther* 2008; 13: 799–807.
 23. Thistle P, Spitzer RF, Glazier RH, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of combined nevirapine and zidovudine compared with nevirapine alone in the prevention of perinatal transmission of HIV in Zimbabwe. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:111–119.
 24. Taha TE, Kumwenda NI, Hoover DR, *et al.* Nevirapine and zidovudine at birth to reduce perinatal transmission of HIV in an African setting. *JAMA* 2004;292:202-209.
 25. Moodley D, Moodley J, Coovadia H, *et al.* A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human

- immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2003; 187:725–735.
26. Chasela CS, Hudgens MG, Jamieson DJ, *et al.* Maternal or infant antiretroviral drugs to reduce HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 2010; 362:2271-2281.
27. Gray GE, Urban M, Chersich MF, *et al.* A randomized trial of two postexposure prophylaxis regimens to reduce mother-to-child HIV-1 transmission in infants of untreated mothers. *AIDS* 2005; 19:1289–1297.
28. Taha TE, Kumwenda NI, Gibbons A, *et al.* Short postexposure prophylaxis in newborn babies to reduce mother-to-child transmission of HIV-1: NVAZ randomised clinical trial. *Lancet* 2003; 362: 1171–1177.
29. กรมอนามัยกระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการดำเนินงานเพื่อป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูกและการดูแลแม่ลูกและครอบครัวที่ติดเชื้อเอชไอวี. กระทรวงสาธารณสุข. กรุงเทพฯ : 2553.