

การดูแลหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวี

Treating HIV During Pregnancy

ฤชา กองพานิชกุล พ.บ., ว.ว. สูตินรีเวชวิทยา

กลุ่มงานสูตินรีเวชกรรม

โรงพยาบาลนครปฐม

Rucha Kongpanichkul M.D.,

Thai Board of OBGYN

Division of Obstetrics and Gynecology

Nakhonpathom Hospital

โรคเอชไอวีเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในทุกภูมิภาค ก่อให้เกิดความสูญเสียทางเศรษฐกิจและสังคมเป็นอย่างมาก องค์การโรคเอดส์แห่งสหประชาชาติ (UNAIDS) ได้รายงานว่ามีผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ยังมีชีวิตอยู่ทั่วโลกประมาณ 33.2 ล้านคน เป็นเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี 2.5 ล้านคน¹ ส่วนประเทศไทย จากรายงานการเฝ้าระวังโรคประจำปี พ.ศ. 2549 พบว่ามีผู้ป่วยเอดส์สะสมตั้งแต่ปี พ.ศ. 2527 จนถึงวันที่ 31 ธ.ค. 2549 จำนวนทั้งสิ้น 312,388 ราย เป็นเด็ก 13,043 ราย และเสียชีวิตไปแล้วทั้งหมด 86,488 ราย² ปัจจุบันมีแนวโน้มว่าผู้ป่วยโรคนี้จะมีจำนวนลดลงและอายุยืนยาวขึ้น เนื่องจากมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับโรคนี้มากขึ้นและมีการใช้ยาต้านไวรัสกันเป็นที่แพร่หลาย เราจึงพบผู้ป่วยที่ดูเหมือนคนธรรมดาและสามารถใช้ชีวิตตามปกติอยู่ทั่วไป โอกาสที่จะมีการแพร่เชื้อไปยังผู้อื่นที่ไม่ได้รับการป้องกันจึงมีเพิ่มมากขึ้น การป้องกันไม่ให้เกิดการแพร่เชื้อจากผู้ป่วยไปยังผู้อื่น เป็นสิ่งสำคัญมากพอ ๆ กับการรักษาผู้ที่กำลังติดเชื้ออยู่ บทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะผู้ที่ติดเชื้อในขณะตั้งครรภ์ การใช้ยาในขณะตั้งครรภ์ ระหว่างคลอด การป้องกันไม่ให้เกิดการแพร่เชื้อจากมารดาสู่ทารก ผลข้างเคียงของยา และผลของโรคต่อการตั้งครรภ์

ความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อเอชไอวีและการตั้งครรภ์

จากการศึกษาพบว่าการตั้งครรภ์ไม่มีผลต่อโรคและโรคไม่มีผลต่อการตั้งครรภ์³⁻⁵ ยกเว้นกรณีที่โรคเป็นมากแล้ว อาจส่งผลให้ทารกในครรภ์มีน้ำหนักน้อยได้⁶ แต่ยาต้านไวรัสที่ใช้ในระหว่างตั้งครรภ์ อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนในขณะตั้งครรภ์ได้ การศึกษาในยุโรปพบว่าอัตราการคลอดก่อนกำหนดพบมากขึ้นตามจำนวนยาด้านไวรัสที่ใช้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ได้รับยา PI (protease inhibitor) อัตราการคลอดก่อนกำหนดในหญิงมีครรภ์ที่ได้รับยา PI พบว่าสูงถึง 29%⁷ แต่การศึกษาในสหรัฐอเมริกาพบว่าอัตราการคลอดก่อนกำหนดไม่แตกต่างกันทั้งในกลุ่มที่ได้หรือไม่ได้ยาด้านไวรัสและไม่ว่ายาด้านไวรัสจะเป็นตัวใดก็ตาม⁸ ความเสี่ยงในการเกิด pre-eclampsia ในหญิงมีครรภ์ที่รักษาด้วย HAART regimen (Highly active retroviral therapy) ยังไม่ทราบแน่ชัด เนื่องจากผลการศึกษายังขัดแย้งกัน การติดเชื้อเอชไอวีอาจทำให้เกิดความพิการในทารกได้ แต่พบน้อยมาก และมีโอกาสพบมากขึ้นในหญิงมีครรภ์ที่ได้รับยาด้านไวรัสตั้งแต่ก่อนการตั้งครรภ์⁹

พยาธิกำเนิดของการแพร่เชื้อจากการดาสู่ทารก

การแพร่เชื้อเอชไอวีจากการดาสู่ทารกเกิดขึ้นได้ทั้งในระยะตั้งครรภ์ ระหว่างคลอดและหลังคลอด (โดยผ่านทางน้ำนม) การติดเชื้อตั้งแต่อยู่ในครรภ์สามารถพิสูจน์ได้โดยการตรวจหาเชื้อในทารกที่มีอายุไม่เกิน 48 ชม. ด้วยวิธีการเพาะเชื้อหรือการตรวจ HIV DNA โดยวิธี polymerase chain reaction หากพบเชื้อภายใน 48 ชม. หลังคลอดแสดงว่าเป็นการติดเชื้อตั้งแต่อยู่ในครรภ์¹⁰ การแพร่เชื้อตั้งแต่อยู่ในครรภ์เกิดขึ้นโดยเชื้อผ่านทางรก โดยเฉพาะอย่างยิ่งกรณีที่มีการติดเชื้อที่รก หรือเกิดจากการที่เลือดแม่ปนกับเลือดลูกในระหว่างการตั้งครรภ์ การแพร่เชื้ออาจพบได้ในขณะตั้งครรภ์ก่อน แต่จากการศึกษาพบว่าการติดเชื้อส่วนใหญ่มักพบในช่วงท้ายของการตั้งครรภ์¹¹ โดยร้อยละ 12-16 ของการแพร่เชื้อเกิดขึ้นในระหว่างการตั้งครรภ์ในระยะท้าย และอีกร้อยละ 80-90 ของการติดเชื้อเกิดขึ้นขณะใกล้คลอดหรือกำลังคลอด^{12,13}

ปัจจัยที่มีผลต่อการแพร่เชื้อจากการดาสู่ทารก

ปัจจัยทางมารดา การที่มารดามีคู่นอนหลายคน การร่วมเพศที่ไม่มีการป้องกัน¹⁴ การติดเชื้อที่ปากมดลูก และช่องคลอด การฉีกขาดหรืออักเสบของถุงน้ำคร่ำ ล้วนทำให้ทารกมีโอกาสติดเชื้อเพิ่มมากขึ้น การสูบบุหรี่หรือการใช้ยาเสพติดขณะตั้งครรภ์จะทำให้อัตราการติดเชื้อเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากทำให้รक्तเสื่อม ภูมิคุ้มกันลดลงและส่งผลให้ทารกคลอดก่อนกำหนด¹⁵ นอกจากนี้การที่ CD₄ count ต่ำ ปริมาณไวรัสสูง^{16,17} subtype ของเชื้อ เช่น B และ E (เป็นชนิดที่พบบ่อยในประเทศแถบเอเชียอาคเนย์และแอฟริกา) ซึ่งเป็นสายพันธุ์ที่เติบโตได้รวดเร็วใน langerhan's cell ก็เป็นปัจจัยหนึ่งที่เพิ่มอัตราการติดเชื้อของทารก¹⁸

ปัจจัยทางสูติกรรม การที่ถุงน้ำคร่ำแตกก่อนกำหนด โดยเฉพาะอย่างยิ่งแตกนานมากกว่า 4 ชม.¹⁹ การที่มีเลือดออกในช่องคลอดหรือถุงน้ำคร่ำมีเลือดปน การทำหัตถการทางสูติกรรม เช่น การเจาะน้ำคร่ำ การใช้เข็มหรือเครื่องดูดสุญญากาศเพื่อช่วยคลอด จะส่งผลให้ทารกมีโอกาสติด

เชื้อเพิ่มมากขึ้น²⁰ การเจ็บครรภ์เป็นระยะเวลานานก่อนคลอด ทำให้มารดาแพร่เชื้อสู่ทารกได้ง่ายขึ้น เนื่องจากระหว่างมดลูกบีบรัดตัว เลือดมารดามีโอกาสเข้าไปปะปนกับเลือดลูกเพิ่มมากขึ้น (Maternofetal transfusion) การผ่าตัดคลอดก่อนการเจ็บครรภ์และก่อนถุงน้ำคร่ำแตกจึงทำให้อัตราการติดเชื้อลดลงอย่างชัดเจน²¹

ปัจจัยทางทารก ความไวต่อการติดเชื้อของเซลล์ตัวอ่อนในครรภ์ การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของทารกในครรภ์ การคลอดก่อนกำหนด ความบอบบางหรือแผลที่ผิวหนัง และเยื่อในทารกแรกเกิด มีส่วนทำให้ทารกติดเชื้อเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นในระยะหลังคลอดควรบีบเช็ดตัวเด็ก และหลีกเลี่ยงการดูดนมที่รุนแรงหรือใส่สายสวนกระเพาะอาหาร เพื่อป้องกันการเกิดแผลที่ผิวหนังและเยื่อ

ปัจจัยทางนมแม่ จากการศึกษพบว่าทารกที่กินนมมารดาซึ่งติดเชื้อเอชไอวีก่อนคลอดมีโอกาสติดเชื้อเพิ่มขึ้นร้อยละ 14 ทารกที่กินนมมารดาซึ่งติดเชื้อหลังคลอดมีโอกาสดูดเชื้อเพิ่มขึ้นร้อยละ 29²² ยิ่งกินนมแม่นาน โอกาสติดเชื้อมีเพิ่มมากขึ้น

การพิจารณาให้ยาต้านไวรัสในหญิงมีครรภ์ และการป้องกันการแพร่เชื้อจากการดาสู่ทารก

หญิงมีครรภ์ควรได้ยาต้านไวรัสทั้งเพื่อการรักษาโรค และป้องกันการแพร่เชื้อไปสู่ทารก กรณีที่มีข้อบ่งชี้ในการได้รับยาต้านไวรัส เช่น CD₄ count ต่ำ (< 200 cell / ลบ.มม.) และมีอาการ ควรให้ยาต้านไวรัสได้เลย โดยไม่ต้องคำนึงถึงอายุครรภ์²³ ก่อนให้ยาควรให้คำแนะนำถึงความสำคัญของการได้รับยาอย่างต่อเนื่องและสม่ำเสมอ การให้ยาต้านไวรัสในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ อาจมีปัญหาเรื่องคลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งอาจทำให้ได้รับยาไม่เพียงพอและอาจก่อปัญหาการดื้อยา โดยทั่วไปแนะนำให้หลีกเลี่ยงในช่วงไตรมาสแรก ทั้งนี้เพื่อลดโอกาสเสี่ยงต่อทารกในครรภ์ด้วย มีการศึกษามากมายดังตารางที่ 1 ซึ่งแสดงว่าการให้ยาต้านไวรัสช่วงก่อนคลอด กำลังคลอดและให้ต่อเนื่องในทารก จะช่วยลดอัตราการแพร่เชื้อจากการดาสู่ทารกได้

โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากนมแม่ด้วย อัตราการแพร่เชื้อจะลดลงมากขึ้นไปอีก การแพร่เชื้อไปสู่ทารกมีความสัมพันธ์กับปริมาณไวรัสในกระแสเลือดก่อนคลอด จึงได้มีการใช้ยาต้านไวรัสร่วมกัน 2-3 ชนิด เพื่อลดปริมาณไวรัสลงให้ได้มากที่สุดก่อนคลอด พบว่าวิธีนี้สามารถลดอัตราการติดเชื้อลงไปได้ถึง 1-2% มีการแนะนำการให้ยาหลายสูตรหลายแบบ ส่วนในประเทศไทยมีแนวทางทางการให้ยาในหญิงมีครรภ์และทารกดังแสดงในตารางที่ 3 การให้ยาในหญิงมีครรภ์ยังต้องคำนึงถึง pharmacokinetic ยาบางชนิดอาจต้องมีการปรับเปลี่ยนขนาดของยาเมื่อใช้ในระหว่างตั้งครรภ์ ต้องคำนึงถึงผลข้างเคียงของยาที่มีต่อมารดาและทารก การมีปฏิกิริยาระหว่างยาที่ใช้ร่วมกัน ระยะเวลาที่เหมาะสมในการให้ยา การให้ยาแก่ทารกหลังคลอด ควรรับให้ทันทีภายในไม่เกิน 48 ชม. เนื่องจากมีการศึกษา พบว่ากรณีที่มารดาไม่ได้รับยาต้านไวรัสและทารกได้รับยาภายใน 48 ชม. มีอัตราการติดเชื้อร้อยละ 9.3 แต่ถ้าได้รับยาหลัง 48 ชม. จะมีอัตราการติดเชื้อร้อยละ 18.4 เปรียบเทียบกับกรณีที่ไม่นับรับยาเลย มีโอกาสติดเชื้อร้อยละ 26.6²

ชนิดของยาต้านไวรัส

ยาต้านไวรัสแบ่งออกเป็นกลุ่มใหญ่ ๆ ตามกลไกการทำงานดังกล่าวนี้ (แสดงโดยย่อตั้งในตารางที่ 2)

1. Nucleoside analogue (nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI) และ nucleotide analogue (nucleotide reverse transcriptase inhibitor, NtRTI) ออกฤทธิ์โดยผ่านกระบวนการ intracellular phosphorylation กลายเป็น active triphosphate metabolite และ active form เหล่านี้จะออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ reverse transcriptase โดยแย่ง nucleoside ในการจับกับ endogenous nucleotide ที่ active site ของเอนไซม์ ยากลุ่มนี้จะลดปริมาณไวรัสได้น้อยกว่ายาในกลุ่ม NNRTI และ PI นิยมใช้เป็นส่วนประกอบที่สำคัญของ HAART regimen โดยใช้ยากลุ่มนี้ 2 ตัว (ซึ่งเรียกว่า backbone) ร่วมกับ NNRTI หรือ PI อีก 1 ตัว ไม่แนะนำให้ใช้ยากลุ่มนี้เดี่ยว ๆ ยกเว้น

กรณีให้ AZT เพื่อป้องกันการแพร่เชื้อจากมารดาสู่ทารกเท่านั้น ผลข้างเคียงของยาในกลุ่มนี้ที่รุนแรงแต่พบไม่บ่อย ได้แก่ mitochondrial dysfunction โดยยาจะไปจับกับ DNA polymerase และรบกวนการแบ่งตัวของ mitochondria ทำให้เกิดการทำงานผิดปกติ³⁶ จากการศึกษาพบว่ายาที่ทำให้เกิดภาวะนี้ได้บ่อยได้แก่ zalcitabine, didanosine, stavudine, lamivudine, zidovudine และ abacavir โดยเรียงลำดับตามความรุนแรงจากมากที่สุดไปน้อยที่สุด³⁷ ภาวะนี้เกิดในกรณีที่ใช้ยาเป็นระยะเวลานานและสามารถหายได้เมื่อหยุดยา อาการที่พบได้แก่ neuropathy, myopathy, cardiomyopathy, pancreatitis, hepatic steatosis และ lactic acidosis³⁶ จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการตั้งครรภ์อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด mitochondrial toxicity ได้³⁸ มีรายงานผู้ป่วยตั้งครรภ์หลายรายที่เกิด severe lactic acidosis และเสียชีวิตถึง 3 ราย โดยผู้ป่วยได้รับ stavudine ร่วมกับ nucleoside ตัวอื่น ซึ่งส่วนใหญ่มักเป็น didanosine โดยให้ตั้งแต่ก่อนการตั้งครรภ์และเกิดอาการในช่วงท้ายของการตั้งครรภ์^{39,40} ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ stavudine ร่วมกับ didanosine ร่วมกันในหญิงตั้งครรภ์ และควรตรวจหาระดับ hepatic transaminase และ electrolyte บ่อย ๆ โดยเฉพาะช่วงไตรมาสที่ 3 ของการตั้งครรภ์ นอกจากนี้ผลข้างเคียงอื่นที่พบได้แก่ การกดไขกระดูกของยา AZT ทำให้เกิดการซีดและ neutropenia²³ ถ้าพบว่าซีดมากอาจลดขนาดยาหรือเปลี่ยนเป็น stavudine แทน

2. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) ออกฤทธิ์โดยจับกับจุดที่ใกล้กับ active site ของเอนไซม์ reverse transcriptase ทำให้การทำงานของเอนไซม์ลดลง ยาในกลุ่มนี้มีผลข้างเคียงน้อยกว่าแต่ดื้อยาเร็วกว่ากลุ่มอื่น และเมื่อดื้อยาแล้วไม่สามารถให้ยาในกลุ่มเดียว กันทดแทนกันได้ เนื่องจากมี cross resistance ยาบางตัวในกลุ่มนี้ทำให้เกิดความพิการในตัวอ่อนได้ เช่น efavirenz และ delavirdine⁴¹ โดย efavirenz ทำให้เกิด anencephaly หรือ midline defect เช่น anophthalmia และ cleft palate ถึง 20% ของสัตว์ทดลอง⁴² ผลข้างเคียงของ

ตารางที่ 1 การศึกษาทางด้านไวรัสเพื่อป้องกันการแพร่เชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารก

การศึกษา	ยาที่ศึกษา	นมแม่	การรักษาในแม่			การรักษาในลูก	เวลาที่ประเมินผลการรักษา	อัตราการรักษา (%)	เปอร์เซ็นต์ที่การแพร่เชื้อลดลง
			เวลาที่ให้ช่วง AP	IP	PP				
PACTG 076 ²⁵	PB - AZT	งด	14 - 34 wk	IV AZT IV PB	-	6 wk	18 ด.	PB 25.5	68
	PB - AZT	งด	36 wk	กินทุก 3 ชม.	-	-	6 ด.	AZT 8.5 PB 18.9	50
	AZT 4 สูตรในแม่ - ลูก Long - Long Long - Short Short - Short Short - Long	งด	28 wk (Long) หรือ 36 wk (Short)	กินทุก 3 ชม.	-	6 wk (Long) หรือ 3 วัน (Short)	6 ด.	AZT 9.4 Short - Short 1.0 Short - Long 8.6 Long - Short 4.7 Long - Long 6.5	เฉพาะการติดเชื้อตั้งแต่อยู่ในครรภ์มารดาที่ได้รับยาตั้งแต่อายุครรภ์ 28 wk จะแพร่เชื่อน้อยกว่ามารดาที่ได้รับยาตั้งแต่อายุครรภ์ 36 wk (1.6 vs 5.1)
Wiktor et al. ²⁸	PB - AZT	ไม่งด	36 wk	กินทุก 3 ชม.	-	-	3 ด.	PB 24.9 AZT 15.7	37
DITRAME ²⁹	PB - AZT	ไม่งด	36 - 38 wk	กินเมื่อเริ่มเจ็บครรภ์	1 wk	-	24 ด.	PB 30.2 AZT 22.5	26
	PB - AZT/3TC AP/IP/PP	งดบางคน	36 wk	กินต่อเนื่องจนเจ็บครรภ์	1 wk	1 wk	6 ด.	PB 27.5 AZT 18.0	38
PETRA ³⁰	PB - AZT/3TC PB - AZT/3TC IP						6 wk	PB 17.2	AP/IP/PP (เทียบกับ PB)
								AP/IP/PP 5.7 IP/PP 8.9 IP 14.2 PB 22.2 AP/IP/PP 14.9	IP/PP 42 IP ไม่แตกต่างกับ PB

ตารางที่ 1 (ต่อ)

การศึกษา	ยาที่ศึกษา	นมแม่	การรักษาในแม่			การรักษาในลูก	เวลาที่ประเมินผลการรักษา	อัตราการแพร่เชื้อ (%)	เปอร์เซ็นต์ที่การแพร่เชื้อลดลง
			เวลาที่ให้ทั้ง AP	IP	PP				
HIVNET 012 ³¹	NVP - AZT	ไม่มด	-	NVP กินหรือ AZT กินทุก 3 ชม.	-	NVP กินภายใน 48 ชม. กิน AZT กิน 1 wk	14 - 16 wk	IP/PP 18.1 IP 20.2 AZT 25.1 NVP 13.1 AZT 25.8 NVP 15.7	47
PACTG 316 ³²	NVP - PB โดยให้เพิ่มในสูตร การรักษามาตรฐาน (อย่างน้อยได้ AZT)	งด	ยาสูตรที่ใช้อยู่	NVP	-	NVP หรือ PB ร่วมกับ AZT (สูตรมาตรฐาน)	18 ด		41
SAINT ³³	AZT/3TC - NVP	งดบางคน	-	กิน NVP หรือ AZT/3TC	-	กิน NVP หรือ AZT/3TC x 1 wl	3 ด	PB 1.4 NVP 1.5	ไม่แตกต่าง
PHPT2 ³⁴	1. AZT 2. AZT+NVP (แม่) 3. AZT+NVP (แม่และลูก)	งด	AZT ตั้งแต่อายุครรภ์ 28 wk	AZT หรือ AZT+NVP	-	AZT/3TC x 1 wl AZT 1 wk หรือ AZT 1 wk +NVP	8 wk 6 ด	AZT/3TC 9.3 NVP 12.3 AZT 6.3 AZT+NVP (แม่) 2.8 AZT+NVP (แม่+ลูก) 1.9	ไม่ต่างกันระหว่างกลุ่มที่ ทารกได้หรือไม่ได้ NVP
NVAZ ³⁵	1. IPNVP+NVP ลูก 2. IPNVP+NVP/AZT ลูก 3. NVP ลูก 4. NVP/AZT ลูก	ไม่มด	-	NVP	-	NVP หรือ NVP/AZT 1 wk	6 - 8 wk	1. IPNVP+NVP ลูก 14.1 2. IPNVP+NVP/AZT ลูก 16.3 3. NVP ลูก 20.9 4. NVP/AZT ลูก 15.3	กลุ่ม 1 และ 2 ไม่แตกต่างกัน กลุ่ม 4 ลด 27% เปรียบเทียบกับกลุ่ม 3

ตัวย่อ PB = placebo, wk = สัปดาห์, ด = เดือน, AP = antepartum, IP = intrapartum, PP = postpartum, IV = ซิดาเวอราซีน, 3 TC = lamivudine

ตารางที่ 2 แสดงชนิดของยาและคุณสมบัติของยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยเอชไอวี^{43,46}

ชื่อยา	FDA pregnancy category	ความสามารถผ่านรก (newborn/maternal drug ratio)	การเกิดมะเร็งในสัตว์ทดลอง	ความผิดปกติของตัวอ่อน	ผลข้างเคียงที่สำคัญ	ความสำคัญในหญิงมีครรภ์
Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NRTI, NRTI)						
แนะนำให้ใช้						
Zidovudine (AZT)	C	0.85 (คน)	เนื้องอกที่ช่องคลอด ชนิดไม่รุนแรง	พบความผิดปกติทางพันธุกรรมสูงมาก ไม่พบ	กดไขกระดูก myopathy ตับอ่อนอักเสบในเด็ก	เป็นยาที่ใช้ทางการศึกษามาก ปลอดภัย หากใช้ในช่วงสั้นไม่ควรใช้ร่วมกับ ddT ไม่ต้องปรับขนาดยา ใช้เป็นที่แพร่หลาย ในหญิงมีครรภ์ แนะนำให้ใช้ร่วมกับ AZT ใน HAART regimen
Lamivudine	C	~ 1.0 (คน)	ไม่พบ			
ใช้เป็นทางเลือก						
Didanosine	B	0.5 (คน)	ไม่พบ	ไม่พบ	ตับอ่อนอักเสบ neuropathy	เป็นตัวเลือกหนึ่งใน HAART regimen ไม่ต้องปรับขนาดยา อาจเกิด lactic acidosis ในหญิงมีครรภ์ถ้าใช้ร่วมกับ ddT ในระยะยาว
Emtricitabine (FTG)	B	0.4 - 0.5 (สัตว์)	ไม่พบ	ไม่พบ	ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย	ไม่มีการศึกษา pharmacokinetic ในหญิงมีครรภ์ เป็นทางเลือกในการใช้ยาสูตร HAART regimen
Stavudine (d4T)	C	0.76 (สัตว์)	เนื้องอกในตับและกระเพาะปัสสาวะ ถ้าให้ขนาดสูง	ไม่พบยกเว้นมีแคลเซียมที่ sternum บางลง	Peripheral neuropathy	• ไม่ต้องปรับขนาดยา • เพิ่มความเสี่ยงของ lactic acidosis ถ้าใช้ร่วมกับ ddI เป็นระยะเวลานาน • ไม่ควรใช้ร่วมกับ AZT เพราะออกฤทธิ์ขัดกัน
Abacavir	C	ผ่านรก (สัตว์)	เนื้องอกทั้งหมดที่ร้ายแรงและไม่ร้ายแรงที่ตับ และไทรอยด์	บวมหน้า โครงกระดูกผิดปกติ ถ้าได้ขนาดสูง	มีโอกาสน้อยกว่ารุนแรงได้โดยมีโอกาใช้ ผื่น อ่อนเพลีย คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง	• ไม่ต้องเปลี่ยนขนาดยา • การใช้ triple NRTI regimen มีประสิทธิภาพดีกว่า PI based regimen • อาจใช้ใน nucleoside backbone regimen

ตารางที่ 2 (ต่อ)

ชื่อยา	FDA pregnancy category	ความสามารถผ่านรก (newborn/maternal drug ratio)	การเกิดมะเร็งในสัตว์ทดลอง	ความผิดปกติของตัวอ่อน	ผลข้างเคียงที่สำคัญ	ความสำคัญในหญิงมีครรภ์
ข้อมูลไม่เพียงพอที่จะแนะนำให้ใช้						
Tenofovir	B	0.95 - 0.99 (คน)	เนื้องอกที่ตับ ถ้าให้ในขนาดสูง	ไม่พบ แต่พบกระดูกบาง ถ้าให้ในขนาดสูง	การทำงานของไตลดลง การดูดกลืน ท้องเสีย	ข้อมูลน้อย ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง
ไม่แนะนำให้ใช้						
Zalcitabine	C	0.3 - 0.5 (สัตว์)	thymic lymphoma	Hydrocephalus ถ้าให้ขนาดสูง	neuropathy ตับอ่อนอักเสบ	ไม่มีข้อมูลในหญิงมีครรภ์ ไม่แนะนำให้ใช้
Non - nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)						
แนะนำให้ใช้						
Nevirapine	B	~ 1.0 (คน)	adenoma และ carcinoma	ไม่พบ	ผื่น Liver toxicity ถ้าได้ ในขณะมี CD4 count > 250 cell /mm ³	- ยังไม่ชัดเจนว่าการตั้งครรภ์เพิ่มความเสียหายของ hepatic toxicity หรือไม่ - ไม่แนะนำให้ใช้ถ้ามี CD4 count > 250 cell/mm³ แต่ถ้าเคยได้มาตั้งแต่ก่อนการตั้งครรภ์แล้วไม่พบผลข้างเคียงใดๆ ก็สามารถให้ต่อไปได้
ไม่แนะนำให้ใช้						
Efavirenz (EFV)	D	~ 1.0 (สัตว์)	- adenoma และ cacinoma ที่ตับ - pulmonary adenoma - เนื้องอกที่กระเพาะปัสสาวะ - มะเร็งที่ตับ	anencephaly anophthalmia microphthalmia VSD	ผื่น drug interaction ผลต่อระบบประสาท ผื่น drug interaction	ไม่ควรใช้ มีรายงานในคนว่าเกิด neural tube defect เมื่อได้รับยาช่วงไตรมาสแรก และควรหลีกเลี่ยงในหญิงวัยเจริญพันธุ์ ไม่มีการศึกษา pharmacokinetic ในคนท้อง และมี teratogenic effect จึงไม่แนะนำให้ใช้
Delavirdine	C	ไม่ทราบ				

ตารางที่ 2 (ต่อ)

ชื่อยา	FDA pregnancy category	ความสามารถผ่านรก (newborn/maternal drug ratio)	การเกิดมะเร็งในสัตว์ทดลอง	ความผิดปกติของตัวอ่อน	ผลข้างเคียงที่สำคัญ	ความสำคัญในหญิงมีครรภ์
Protease inhibitor (PI)						
แนะนำให้ใช้						
Liponavir/ritonavir	C	0.2-0.13 (คน)	เนื้องอกที่ตับ	delayed skeletal ossification และอาจมีความผิดปกติที่โครงกระดูกเล็กน้อย ถ้าได้ในขนาดสูง	คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย	อาจต้องเพิ่มขนาดยาเพื่อให้ในช่วงไตรมาสที่ 3 ขณะให้ควร monitor ขนาดยา อาจเพิ่มขนาดยาได้ ถ้าการรักษาไม่ได้ผล
ใช้เป็นทางเลือก						
Indinavir (IDV)	C	เล็กน้อย (คน)	เนื้องอกที่ไทรอยด์	ไม่พบความผิดปกติที่รุนแรง พบ extrarib ในหนู	นิ่วในไต ตัวเหลือง	ทำให้ตัวเหลืองในทารก, ไม่ควรใช้ unboosted dose เพราะระดับยาในกระแสเลือดในหญิงมีครรภ์ต่ำกว่าคนปกติ
Ritonavir	B	ผ่านเล็กน้อย (คน)	เนื้องอกที่ตับ	ไม่พบความผิดปกติที่รุนแรง แต่พบ cryptorchidism ในสัตว์ทดลอง	ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน ↑ triglyceride ↑ transaminase	ข้อมูลในการใช้ยาด้วยมีน้อย ไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาเดี่ยว แต่ให้ใช้ขนาดต่ำ ๆ เพื่อเป็น booster ใน boosted PI regimen
Saquinavir	B	ผ่านน้อย (คน)	ไม่พบ	ไม่พบ	คลื่นไส้ อาเจียน	ถ้าใช้ตัวเดียว 1,200 mg วันละ 3 ครั้งจะได้ รับยาไม่เพียงพอ ถ้าใช้ 1,000 mg วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ ritonavir 100 mg วันละ 2 ครั้ง จะได้ระดับยาที่พอเพียงและไม่มีผลข้างเคียง มีข้อมูลพอประมาณแนะนำให้ใช้ยาตัวนี้ใน HAART regimen
ข้อมูลไม่เพียงพอที่จะแนะนำให้ใช้						
Ampronavir	C	เล็กน้อย variable (คน)	เนื้องอกที่ตับ	ไม่พบแต่อาจมี deficient ossification และ thymic elongation	คลื่นไส้ อาเจียน ผื่น ท้องเสีย ปากชา การทำงานของตับผิดปกติ	ไม่มีข้อมูลเพียงพอในหญิงมีครรภ์

ตารางที่ 2 (ต่อ)

ชื่อยา	FDA pregnancy category	ความสามารถผ่านรก (newborn/maternal drug ratio)	การเกิดมะเร็งในสัตว์ทดลอง	ความผิดปกติของตัวอ่อน	ผลข้างเคียงที่สำคัญ	ความสำคัญในหญิงมีครรภ์
Atazanavir (ATZ)	B	เล็กน้อย variable (คน)	เนื้องอกที่ตับ	ไม่พบ	ปวดท้อง ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน ตัวเหลือง prolong P-R interval ท้องเสีย คลื่นไส้ ผื่น ปวดหัว	ไม่มีการศึกษาที่มีข้อมูลเพียงพอ แต่ตามทฤษฎียานี้ทำให้ indirect bilirubin สูงซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะตัวเหลืองในทารก ถึงแม้ว่ายาในกลุ่มนี้จะผ่านรกน้อยก็ตาม
Darunavir	B	ไม่ทราบ	กำลังศึกษา	ไม่พบ		ไม่มีข้อมูลเพียงพอ
Fosamprenavir	C	ไม่ทราบ	เนื้องอกที่ตับ	ไม่พบ	ท้องเสีย ปากชา การทำงานของตับผิดปกติ	ไม่มีข้อมูลเพียงพอ
Tipranavir	C	ไม่ทราบ	กำลังศึกษา	ไม่พบ ถ้าได้ขนาดสูง ทำให้ลด ossification	ตับอักเสบ ผื่น มี sulphphonamide เป็นส่วนประกอบ ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง ในคนไข้ที่แพ้ sulpha	ไม่มีข้อมูลเพียงพอ
ไม่แนะนำให้ใช้ Nelfinavir (NFV)	B	เล็กน้อย variable (คน)	มะเร็งที่ต่อมไทรอยด์	ไม่พบ	ท้องเสีย drug interaction	ไม่แนะนำให้ใช้ เนื่องจากมีการเป็นเอนของ ethyl methane sulfonate ในกระบวนการผลิต ซึ่งสารตัวนี้ทำให้เกิดความพิการและเป็นสารก่อมะเร็งในสัตว์ทดลอง

ตารางที่ 2 (ต่อ)

ชื่อยา	FDA pregnancy category	ความสามารถผ่านรก (newborn/maternal drug ratio)	การเกิดมะเร็งในสัตว์ทดลอง	ความผิดปกติของตัวอ่อน	ผลข้างเคียงที่สำคัญ	ความสำคัญในหญิงมีครรภ์
Entry Inhibitor						
ข้อมูลไม่เพียงพอที่จะแนะนำให้ใช้ Enfuvirtide	B	ไม่ทราบ	ข้อมูลไม่เพียงพอ	ไม่พบ	ปฏิกิริยาบริเวณที่ถูกฉีด อ่อนเพลีย นอนไม่หลับ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย neuropathy	ไม่มีข้อมูลในหญิงมีครรภ์
(T-20)						
Maraviroc	B	ไม่ทราบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไอ ไข้ ผื่น ปวดข้อและกล้ามเนื้อ Liver toxic	ไม่มีข้อมูลเพียงพอ
Integrase Inhibitor						
ข้อมูลไม่เพียงพอที่จะแนะนำให้ใช้ Raltegravir	C	1.5 - 2.5 (ในหนู) 0.02 (ในกระต่าย)	กำลังศึกษา	ไม่ทราบ	คลื่นไส้ อาเจียน ปวดหัว มีนหัว	ไม่มีข้อมูลเพียงพอ

หมายเหตุ การจัดลำดับความปลอดภัยของยาที่ใช้ในหญิงมีครรภ์

- A - มีการศึกษาที่เป็น well controlled จำนวนเพียงพอ และไม่พบว่ามีผลกระทบต่อการตั้งครรภ์ในช่วงไตรมาสแรก (และไม่มีหลักฐานว่ามีผลกระทบในช่วงไตรมาสถัดมา)
- B - การศึกษาในสัตว์ทดลองไม่พบว่ามีผลต่อทารกแต่ไม่มีการศึกษาในคน
- C - ไม่มีการศึกษาในคน ส่วนการศึกษาในสัตว์นั้นไม่มีหรือมีผลกระทบต่อการตั้งครรภ์น้อยกว่าประโยชน์ที่ได้รับมากกว่าความเสี่ยงของการใช้ยา
- D - มีหลักฐานยืนยันว่ามีผลกระทบต่อการตั้งครรภ์ หรือ หลังจากมีการจัดจำหน่ายในท้องตลาด
- x - มีการศึกษาในสัตว์ทดลองหรือจากรายงานการใช้ยาพบว่ามีผลกระทบต่อการตั้งครรภ์อย่างชัดเจน และผลข้างเคียงของยามากกว่าประโยชน์ที่ได้รับจากการใช้ยา

ยาในกลุ่มนี้ที่พบได้บ่อยคือผื่น nevirapine ทำให้เกิดผื่นได้ถึง 17% และอาจรุนแรงจนเกิด Steven Johnson syndrome ได้⁴³ ดังนั้นถ้าระหว่างให้ยาพบผื่นแบบ blister ควรหยุดให้ยาทันที การให้ขนาดยาเพิ่มขึ้นที่ละน้อยอาจทำให้อัตราการเกิดผื่นลดลงได้ นอกจากนี้ nevirapine ยังอาจทำให้เกิด hepatotoxicity ได้เพิ่มขึ้นถึง 10 เท่าในหญิงตั้งครรภ์ที่มี CD₄ count มากกว่า 250 เซลล์ / ลบ.มม.⁴⁴ และมีรายงานว่าทำให้เสียชีวิตได้ ปัจจุบันไม่ทราบแน่ชัดว่าหญิงมีครรภ์มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากยาตัวนี้มากกว่าหญิงปกติหรือไม่ จึงควรตรวจการทำงานของตับและตรวจหาผื่นใน 4 เดือนแรกหลังการรักษา การให้ single dose nevirapine ในขณะที่คลอดและการให้ในทารก ไม่พบว่ามีผลข้างเคียงที่รุนแรง⁴⁵ อาการทางจิตประสาทที่รุนแรง เช่น ชีเมสควา อาจฆ่าตัวตาย อาจพบได้ใน efavirenz แต่พบได้ไม่บ่อย อาการง่วงซึม หรือผื่นผื่นปกติ พบได้บ่อยกว่าและอาการหายไปได้เมื่อใช้ยาไปได้ระยะเวลาหนึ่ง⁴³

3. Protease inhibitor (PI) ออกฤทธิ์โดยยับยั้ง เอนไซม์ protease มีประสิทธิภาพสูงในการลดปริมาณไวรัส โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อใช้ร่วมกับ NRTI อีก 2 ตัว ถึงแม้ว่ายาในกลุ่มนี้จะมีสูตรโครงสร้างคล้ายกัน แต่ผลข้างเคียงและการดื้อยาแตกต่างกัน และพบการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาในกลุ่มเดียวกันและต่างกลุ่มกันได้บ่อย นิยมใช้ใน boosted regimen โดยให้ PI ตัวหนึ่งในขนาดต่ำ ๆ (นิยมใช้ ritonavir) ร่วมกับ PI ตัวอื่น โดย PI ขนาดต่ำ ๆ นี้จะช่วยกระตุ้นให้ระดับยา PI ตัวอื่นสูงขึ้น ทำให้สามารถรับประทานยาได้ลดลงและผลข้างเคียงของยาลดลงด้วย nelfinavir และ saquinavir/ritonavir เป็นยาที่มีข้อมูลในหญิงมีครรภ์มากที่สุด เดิมแนะนำให้ใช้ nelfinavir เป็น 1st line ในการรักษาในหญิงมีครรภ์ ปัจจุบันไม่แนะนำ เนื่องจากผู้ผลิตพบว่าการปนเปื้อนของ ethyl methane sulfonate ในกระบวนการผลิต ซึ่งสารนี้อาจทำให้เกิดความพิการและเป็นสารก่อมะเร็งในสัตว์ทดลอง⁴⁶ ยาในกลุ่มนี้ผ่านรกได้น้อย ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย รบกวน glucose metabolism ทำให้ระดับน้ำตาล

ในเลือดสูง ทำให้ผู้ป่วยเบาหวานมีอาการแย่ลง หรืออาจรุนแรงจนเกิด diabetic ketoacidosis⁴⁷ มีผู้แนะนำให้ตรวจ glucose tolerance test ในหญิงมีครรภ์ที่ได้รับยาในกลุ่มนี้ นอกจากนี้ยังทำให้เกิด fat redistribution และเลือดออกง่ายในผู้ป่วยที่เป็น hemophilia⁴³ มีรายงานว่า indinavir และ atazanavir ทำให้เกิดภาวะ hyperbilirubinemia เนื่องจากไปรบกวน metabolism ของ bilirubin⁴³ จึงไม่ควรใช้ในหญิงมีครรภ์ เพราะอาจทำให้เกิด kernicterus ในทารก อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีรายงานว่าเกิดภาวะนี้ เนื่องจากยาในกลุ่มนี้ผ่านรกได้ค่อนข้างน้อย^{48,49}

4. Entry inhibitor ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการ fusion ของไวรัสกับ target cell membrane ใช้ในกรณีนี้ที่ดื้อยาเนื่องจากมีข้อมูลน้อย จึงใช้เป็นทางเลือกเท่านั้น

5. Integrase inhibitor ออกฤทธิ์ยับยั้ง HIV enzyme integrase ซึ่งจะไปยับยั้งการ integrate genetic material ของไวรัสกับโครโมโซมของผู้ป่วย ยาในกลุ่มนี้ยังมีข้อมูลน้อย

ผลของยาด้านไวรัสในระยะยาวต่อมารดาและทารก

ผลต่อมารดา ผลข้างเคียงของยาด้านไวรัสส่วนใหญ่จะหายไปเองได้เมื่อหยุดยา อย่างไรก็ตาม การใช้ยาในช่วงสั้น ๆ เพื่อป้องกันการแพร่เชื้อจากมารดาสู่ทารกนั้น อาจทำให้เกิดการดื้อยาได้และส่งผลกระทบต่อการรักษาในอนาคต โดยพบว่าการดื้อยาได้สูงถึง 67% ในหญิงมีครรภ์ที่ได้ short course NVP⁵⁰⁻⁵² มีการศึกษาตรวจพบระดับยาในกระแสเลือด (> 50 ng/ml) หลังจากได้ NVP 200 mg ไปแล้วถึง 2 สัปดาห์⁵³ การมีระดับยาต่ำ ๆ ในกระแสเลือดนาน ๆ จะส่งเสริมให้เกิดการดื้ออย่างง่ายขึ้น ทารกในกลุ่มที่ติดเชื้อมีชีวิตอยู่ที่ได้รับยาป้องกันมีโอกาสพบเชื้อดื้อยาได้ถึง 52%⁴³ ปัจจัยที่ทำให้เกิดการดื้อยา NVP ได้แก่ NVP ในช่วงกำลังคลอดมากกว่า 1 dose, มี HIV RNA ในระดับสูง หรือ CD₄ count ต่ำ, viral clade C, เวลาที่เก็บตัวอย่างและชนิดของ assay ที่ใช้ตรวจ^{54,55} การดื้อยา NVP อาจลดลงได้ถ้า

ตารางที่ 3 ข้อแนะนำการให้ยาด้านเอชไอวีตามแนวทางของกระทรวงสาธารณสุข

สถานการณ์ของหญิงตั้งครรภ์ เมื่อมารับบริการ	ยาด้านเอชไอวีสำหรับแม่ ระหว่างตั้งครรภ์	ยาด้านเอชไอวีสำหรับแม่ ในช่วงเจ็บท้องคลอด ^b	NVP (200 มก.) 1 เม็ด แม่	AZT ขนาด 100 มก. ลูก
1. ฝากครรภ์ก่อนหรือหลังอายุ ครรภ์ 28 สัปดาห์ และยังไม่มียา ป้องกันเอชไอวี ในการรักษา ^a	• AZT (250-300 มก.) 1 เม็ด รับประทานวันละ 2 ครั้งทุก 12 ชั่วโมง จนเจ็บท้องคลอด เริ่มตั้งแต่อายุครรภ์ 28 สัปดาห์ ขึ้นไป	• NVP (200 มก.) 1 เม็ด • AZT (300 มก.) 1 เม็ด และรับประทานต่อทุก 3 ชั่วโมง จนคลอด	• AZT ขนาด 100 มก. 2 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง นาน 7 วัน • 3TC 150 มก. 1 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง นาน 7 วัน	• NVP ชนิดน้ำขนาด 2 มก./กก. ครั้งเดียว หลังคลอดทันที หรือ คลอด
2. ไม่เคยฝากครรภ์/มากคลอด เมื่อเริ่มเจ็บท้องคลอด ^c	-	• NVP (200 มก.) 1 เม็ด • AZT (300 มก.) 1 เม็ด และกินต่อทุก 3 ชั่วโมง จนคลอด	• AZT ขนาด 100 มก. 2 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง นาน 7 วัน • 3TC 150 มก. 1 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง นาน 7 วัน	• AZT ชนิดน้ำ รับประทาน หลังคลอดทันที ขนาด 2 มก./กก./ครั้ง ทุก 6 ชม. หรือ 4 มก. /กก./ครั้ง ทุก 12 ชม. ^e
3. ได้รับยาด้านเอชไอวี เพื่อการ รักษาก่อนตั้งครรภ์	• ให้ยาสูตรเดิมต่อไปไม่ต้อง หยุดยา แต่ไม่ควรใช้ EFV หรือ d4T+ddI • กรณีกินยาสูตร EFV อยู่ก่อน และไม่แพ้ NVP ให้เปลี่ยนเป็น NVP แทน แต่ถ้าแพ้ NVP ให้ เปลี่ยนเป็น Nelfinavir แทน • กรณีที่ได้ d4T+ddI อยู่ก่อน ควรเปลี่ยนเป็น AZT+3TC (ถ้ามีปัญหาปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ)	• ให้ยาสูตรเดิมต่อไปโดยไม่ ต้องให้ AZT และ NVP ดัง กรณี 1	• หลังคลอดให้ใช้สูตร เดิมต่อไป หรือเปลี่ยน เป็น GPOvir • ให้นาน 6 สัปดาห์ ใน	• ให้นาน 1 สัปดาห์ ใน กรณีที่แม่ได้รับยาด้าน เอชไอวี มากกว่า 4 สัปดาห์ ติดต่อกันก่อนคลอด • ให้นาน 6 สัปดาห์ ใน กรณีที่แม่ได้รับยาด้าน เอชไอวี น้อยกว่า 4 สัปดาห์ ติดต่อกันก่อนคลอด ^d
4. มีข้อบ่งชี้ในการให้ยาด้าน เอชไอวีในการรักษาหรือ การตั้งครรภ์ (มีอาการ หรือ CD4	• ให้ AZT (200-250 มก.) - 3TC (150 มก.) + NVP (200 มก.) หรือ GPOvir กินทุก 12 ชม.	• ให้ยาสูตรเดิมต่อไปโดยไม่ ต้องให้ AZT และ NVP ดังกรณี 1	• หลังคลอดให้ใช้สูตร เดิมต่อไป หรือเปลี่ยน เป็น GPOvir	

ตารางที่ 3 ข้อเสนอแนะในการให้ยาด้านเอชไอวีตามแนวทางของกระทรวงสาธารณสุข

สถานการณ์ของหญิงตั้งครรภ์ เมื่อมารับบริการ	count < 200 เซลล์/ลบ.ม. ^d	ยาด้านเอชไอวีสำหรับแม่ ระหว่างตั้งครรภ์	ยาด้านเอชไอวีสำหรับแม่ ในช่วงเจ็บท้องคลอด ^b	• NVP (200 มก.) 1 เม็ด แม่	• AZT ขนาด 100 มก. ลูก
5. ทารกที่คลอดจากแม่ที่ติดเชื้อ ที่ไม่เคยได้รับยาด้านเอชไอวีสูตร ใดมาก่อน ^e					

ได้ AZT และ 3TC หลังคลอดต่ออีก 3-7 วัน ⁵⁶

ผลต่อทารก จากการศึกษาระยะยาวในยุโรปในเด็กทั้งหมด 2,414 ราย ที่แม่ติดเชื้อ พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างเด็กที่ไม่ติดเชื้อในกลุ่มที่ได้รับยาและไม่ได้รับยาด้านไวรัสทั้งส่วนสูงและน้ำหนัก พัฒนาการ ⁵⁷ การศึกษาของ PACTG 076 โดยศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง placebo กับ AZT พบว่าเด็กที่ได้รับ AZT มีการเจริญเติบโตสติปัญญาและพัฒนาการไม่ต่างจากกลุ่มที่ได้ placebo ⁵⁸ มีเพียง 1 ราย ที่มีหัวใจโตเล็กน้อยขณะอายุ 48 เดือน และมี 2 ราย ที่มีความผิดปกติทางสายตา ส่วน mitochondrial toxicity ซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่รุนแรง และมีโอกาสเกิดมากขึ้นถ้าได้รับยาหลายตัวร่วมกันนั้น ผลการศึกษาที่อายุ 18 เดือนพบผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียง 0.26% และ mortality rate 0.07% ⁵⁹ การศึกษาเรื่องผลของยาต่อมะเร็งในเด็กยังไม่พบ ⁶⁰ อย่างไรก็ตาม การเกิดมะเร็งอาจใช้เวลาหลายปี ข้อมูลนี้จึงอาจจะยังไม่แน่ชัด จึงควรศึกษาและติดตามผู้ป่วยต่อไป

คำอธิบายตารางที่ 3

a กรณีที่ 1 หญิงตั้งครรภ์ที่มีระดับ CD₄ สูง ซึ่งไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาด้านเอชไอวีเพื่อสุขภาพตนเอง ควรใช้ AZT ตัวเดียวตั้งแต่ครรภ์ 28 สัปดาห์ตามตาราง อย่างไรก็ตาม หญิงมีครรภ์ในกลุ่มนี้ที่ต้องการลดอัตราการติดเชื้อให้ได้ต่ำสุดและลดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อยา NVP อาจพิจารณาให้ยา HAART ได้แก่ AZT+3TC+NVP ข้อควรระวังในการให้ยาสูตรที่มี NVP เนื่องจากในหญิงตั้งครรภ์ที่ยังมีระดับ CD₄ มากกว่า 250 เซลล์/ลบ.ม. มีโอกาสเกิดตับอักเสบได้มากขึ้น ดังนั้นในกรณีนี้เลือกยาสูตร NVP ผู้ป่วยควรสามารถติดตามการรักษาและติดตามหน้าที่ตับได้อย่างใกล้ชิดโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ และในกรณีที่ได้รับยา NVP ในช่วงหลังคลอดให้หยุด NVP แต่จำเป็นต้องกินยา AZT+3TC ต่อเนื่อง 7 วันเพื่อป้องกันการติดเชื้อ NVP ในกรณีที่หญิงที่ตั้งครรภ์มาฝากครรภ์ช้ากว่า 28 สัปดาห์ โดยเฉพาะหลังจาก 32 สัปดาห์ไปแล้ว

และยังไม่มีข้อบ่งชี้ในการรักษา ประสิทธิภาพของยา AZT ตัวเดียวอาจไม่ดีเท่าการเริ่มยาตั้งแต่ 28 สัปดาห์ กรณีเช่นนี้อาจพิจารณาให้ AZT+3TC หรือ HAART ในหญิงตั้งครรภ์ตามดุลพินิจของแพทย์

b การให้ยาแก่แม่ในช่วงเจ็บท้องคลอด ตามข้อแนะนำของ WHO ปี ค.ศ. 2006 เพื่อเป็นการสะดวกในการรับประทานยาสามารถให้ AZT (600 มก.) + 3TC (150 มก.) + NVP (200 มก.) รับประทานครั้งเดียวเมื่อเจ็บท้องคลอด และรับประทานยาต่อในช่วงหลังคลอดตามข้อแนะนำเดิม

c กรณีที่ 1 และ 2 ในรายที่คาดว่าแม่กำลังจะคลอดภายใน 2 ชั่วโมงควรให้แต่ AZT และงด NVP เพราะถ้ากินยา NVP ครั้งเดียว ในช่วงเวลาที่สั้นมากก่อนคลอด จะไม่ได้ประโยชน์ในการป้องกันการติดเชื้อมากนัก เนื่องจากยายังไม่สามารถผ่านรกไปยังลูกได้เต็มที่ ทำให้ไม่คุ้มค่ากับความเสี่ยงต่อการดื้อยา NVP ต่อไป ในกรณีนี้ทารกควรได้ NVP และ AZT ทันทีหลังคลอด

d กรณีที่ 4 ห้ามใช้ EFV ในหญิงมีครรภ์ เพราะทำให้ทารกเกิด meningomyelocele ได้ในหญิงตั้งครรภ์ที่มี CD₄ 200-350 เซลล์/ลบ.มม. ที่มีอาการ มีโอกาสสูงที่จะได้รับยาต้านเอชไอวีในการรักษาเพื่อสุขภาพของตนเองภายใน 6 เดือนหลังคลอด และอาจได้รับผลกระทบจากการเกิดการดื้อยา NVP ถ้าให้ NVP ครั้งเดียวระหว่างคลอด ด้วยเหตุผลดังกล่าวแนะนำให้เริ่มรักษา HAART ในหญิงกลุ่มนี้เลย โดยเฉพาะอย่างยิ่งรายที่มีอาการ การให้ NVP อาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงได้ในกรณีที่หญิงตั้งครรภ์มีค่า CD₄ มากกว่า 250 เซลล์/ลบ.มม. ดังนั้นควรติดตามอย่างใกล้ชิด ถ้าใช้ NVP-based HAART regimen หรืออาจพิจารณาให้ยาสูตรอื่น

e กรณีที่ 2 ทารกที่เกิดจากแม่ที่ไม่ได้ยาด้านเอชไอวีก่อนคลอดและกรณีที่ 5 ทารกที่เกิดจากแม่ที่ไม่ได้ยาด้านเอชไอวีก่อนคลอดและระหว่างคลอด สูตรยาที่อาจพิจารณาให้ในทารก ได้แก่ การให้ AZT+3TC นาน 4 สัปดาห์ ร่วมกับการให้ NVP 2 ครั้ง เมื่อแรกเกิดและเมื่ออายุ 48-72 ชั่วโมง ถ้าทารกคลอดนานแล้ว แต่ไม่เกิน 48

ชั่วโมง ยังควรให้ยาดังกล่าวได้ แต่หากทารกอายุเกิน 48 ชม. แล้วไม่ต้องให้ยาด้านเอชไอวี

f ผู้เชี่ยวชาญบางท่านแนะนำให้ AZT นาน 4 สัปดาห์ในทารกทุกรายไม่ว่าแม่จะได้ยาเท่าใดตามหลักการของ post-exposure prophylaxis (PEP)

หมายเหตุ

- ทางเลือกอื่น ๆ อาจเลือกใช้ได้ตามดุลพินิจของแพทย์ผู้รักษา
- ปัจจุบันประเทศสหรัฐอเมริกาไม่แนะนำให้ใช้ยา nelfinavir เนื่องจากมีการปนเปื้อนของสาร ethyl methane sulfonate ในกระบวนการผลิต ซึ่งเป็นสารที่ทำให้ความพิการและเป็นสารก่อมะเร็งในสัตว์ทดลอง

การดูแลทั่วไป

ขณะตั้งครรภ์ ควรตรวจร่างกาย ตรวจภายใน เพื่อดันหาการติดเชื้ออื่น ๆ รวมด้วย ประเมินอายุครรภ์ ตรวจจุลตรัสชาวด์ ส่งตรวจ CD4 count ทุกสัปดาห์เพื่อพิจารณาให้ยาด้านไวรัส ไม่แนะนำให้เจาะน้ำคร่ำเพื่อทำ prenatal diagnosis

ขณะเจ็บครรภ์ หลีกเลี่ยงการเจาะถุงน้ำคร่ำถ้ายังอยู่ในระดับต้น ๆ ของการเจ็บครรภ์ โดยพยายามให้น้ำดื่มน้อยกว่า 4 ชม. ก่อนคลอด

ขณะคลอด หลีกเลี่ยงหัตถการที่อาจทำให้เกิดการฉีกขาดของเยื่อหรือผิวหนังของมารดาและทารก ได้แก่ การติด scalp electrode การช่วยคลอดโดยใช้คีม หรือเครื่องดูดสุญญากาศ ส่วนวิธีการคลอดนั้น จากการศึกษาพบว่ามารดาที่ได้รับยาด้านไวรัสร่วมกับการผ่าท้องคลอดก่อนเจ็บครรภ์จะช่วยลดอัตราการแพร่เชื้อไวรัสจากมารดาสู่ทารกได้มากกว่าการได้รับยาด้านไวรัสเพียงอย่างเดียว โดยสามารถลดการติดเชื้อได้ถึง 2%⁶² แต่ในปัจจุบันมีการให้ยาด้านไวรัสร่วมกันหลายชนิด ทำให้จำนวนไวรัสในกระแสเลือดในช่วงใกล้คลอดและเจ็บครรภ์คลอดมีจำนวนต่ำมาก ส่งผลให้อัตราการแพร่เชื้อจากมารดาสู่ทารกลดลงต่ำกว่า 2%⁶³ การผ่าตัดคลอดจึงอาจไม่คุ้มค่า

กับความเสียงอื่น ๆ ที่อาจจะเกิดขึ้น ในประเทศสหรัฐอเมริกาแนะนำให้ผ่าตัดคลอดกรณีที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (HIV RNA) ของมารดาในระยะใกล้คลอดมากกว่า 1,000 copies/ml⁴⁶ ถ้ามีการตกเลือดหลังคลอดและมี uterine atony ไม่ควรใช้ methergin ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ potent CYP 3A4 enzyme inhibitor ซึ่งได้แก่ PI และ NNRTI บางตัวได้แก่ EFV และ delavirdine เนื่องจากทำให้เกิดการหดตัวของเส้นเลือดมากกว่าปกติ⁴⁶ อาจเลี่ยงไปใช้ยาตัวอื่น เช่น prostaglandin F₂ alpha, misoprostol หรือ oxytocin ถ้าหากจำเป็นต้องใช้ methergin ควรให้ทีละน้อยและให้ระยะสั้น ๆ

หลังคลอด แนะนำให้งดนมแม่เพื่อลดการแพร่เชื้อจากมารดาสู่ทารก ให้คำปรึกษาเรื่องการคุมกำเนิด โดยแนะนำให้ทำหมันเป็นอันดับแรก ถัดมาคือฝังยา ฉีดยา และรับประทานยาคุมกำเนิดตามลำดับ เนื่องจากยาด้านไวรัสกลุ่ม NNRTI มีฤทธิ์ขัดขวางการดูดซึมยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน จึงไม่ควรใช้ชนิด low dose⁶⁴ ไม่แนะนำให้ใช้ห่วงคุมกำเนิดเนื่องจากเสี่ยงต่อการติดเชื้อ แต่ถ้าเคยใช้มาก่อนแล้วไม่มีปัญหาใด ๆ ก็สามารถใส่ต่อไปได้ ควรใช้ถุงยางอนามัยทุกครั้งที่มีเพศสัมพันธ์เพื่อป้องกันการติดเชื้อเพิ่ม กรณีผู้ป่วยได้ single dose NVP ควรให้ยา AZT + 3TC นาน 7 วัน เพื่อป้องกันการดื้อยา และควรตรวจภายในหลังคลอดทุก ๆ 6 เดือน เพื่อตรวจหาโรคติดเชื้ออื่น ๆ และตรวจจะเร่งปากมดลูก โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ที่มี CD₄ count < 200 cell / ลบ.มม.

การดูแลทารกหลังคลอด หลังคลอดควรรีบเช็ดตัวทันที หลีกเลี่ยงการดูดเต้านมที่รุนแรง ไม่ให้ใส่สายสวนอาหารเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดแผลที่ผิวหนังและเยื่อ ให้น้ำด้านไวรัสทันทีภายใน 48 ชม. และต่อเนื่องตามความเหมาะสม ติดตามอย่างต่อเนื่องเพื่อดูว่ามีอาการของโรคเอดส์หรือไม่ มีผลข้างเคียงของยาหรือไม่ ตรวจหาภูมิคุ้มกันต่อเชื้อเอชไอวีเมื่ออายุครบ 12 เดือน หากพบว่ายังมีภูมิคุ้มกันต่อเชื้อเอชไอวีอยู่ ให้ตรวจซ้ำเมื่ออายุครบ 18 เดือน บางรายงานแนะนำให้ติดตามต่อเนื่องจน

เป็นผู้ใหญ่ เนื่องจาก NRTI อาจทำให้เพิ่มความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งได้ การให้วัคซีนในเด็กกลุ่มนี้ให้ได้ตามแนวทางปกติ ยกเว้นว่ามีอาการของโรค อาจพิจารณาปรับเปลี่ยนการให้วัคซีนตามความเหมาะสม ให้น้ำป้องกัน การเกิดโรคปอดบวมจากเชื้อ pneumocystis jiroveci (PCP)⁶¹ และให้คำแนะนำเรื่องการเลี้ยงดูเด็กเพื่อให้มีสุขภาพอนามัยที่ดี

เอกสารอ้างอิง

1. Joint United Nations Program on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization (WHO). AIDS epidemic update : Dec 2007, (cited December 18, 2007). Available from : URL : http://data.unaids.org/pub/EPI_slides/2007/2007_epiupdate_en.pdf.
2. สำนักกระบวนวิชา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. สรุปรายงานการเฝ้าระวังโรคประจำปี 2549. กรุงเทพมหานคร : องค์การรับส่งสินค้าและพัสดุภัณฑ์ ; 2550 : 167-75.
3. Saada M, Le Chenadec J, Berrebia, et al. Pregnancy and progression to AIDS : results of the French prospective cohorts. AIDS 2000 ; 14 : 2355-60.
4. Burns DN, Landesman S, Minkoff H, et al. The influence of pregnancy or human immunodeficiency virus type 1 infection : antepartum and postpartum changes in human immunodeficiency virus type 1 viral load. Am J Obstet Gynecol 1998 ; 178 : 355-9.
5. Weissner M, Rudin C, Battegay M, et al. Does pregnancy influence the course of HIV infection ? Evidence from two large Swiss cohort studies. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1998 ; 15 : 404-10.

6. Brocklehurst P, French R. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome : a systematic review of the literature and meta-analysis. *Br J Obstet Gynecol* 1998 ; 105 : 836-48.
7. The European Collaborative Study and the Swiss Mother + Child HIV Cohort Study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS* 2000 ; 14 : 2913-20.
8. Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1863-70
9. Centers for Disease Control and Prevention. Birth outcomes following zidovudine therapy in pregnant women. *MMWR* 1994 ; 43 : 415-6.
10. Bryson YJ, Luzuriaga K, Sullivan JL, Wara DW. Proposed definitions for in utero versus intrapartum transmission of HIV-1. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 1246-7.
11. Rouzioux C, Costagliole D, Gusgurd M, et al. Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission by use of a Markov model. *Am J Epidemiol* 1995 ; 142 : 1330-7.
12. Landesman SH, Kalish L, Burns DN, et al. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus from mother - to - child. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1617-23.
13. Minkoff H, Burns DN, Landesman S, et al. The relationship of the duration of ruptured membranes to vertical transmission of human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 1995 ; 173 : 585-9.
14. Matheson PB, Thomas PA, Abrams EJ, et al. Heterosexual behavior during pregnancy and perinatal transmission of HIV-1. *AIDS* 1996 ; 10 : 1249-56.
15. St. Louis ME, Kamenga M, Brown C, et al. Risk for perinatal HIV-1 transmission according to maternal immunologic, virologic and placental factors. *JAMA* 1993 ; 269 : 2853-9.
16. Thea DM, Steketee RW, Pliner V, et al. The effect of maternal viral load on the risk of perinatal transmission of HIV - 1. *AIDS* 1997 ; 11 : 437-44.
17. Mayaux MJ, Dussaix E, Isopet J, et al. Maternal viral load during pregnancy and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 : The French Perinatal Cohort study : *J infect Dis* 1997 ; 175 : 172-5.
18. Kunanusont C, Foy HM, Kreiss JK, et al. HIV-1 subtypes and male-to-female transmission in Thailand. *Lancet* 1995 ; 345 : 1078-83.
19. ทวี โชติพิทยสุนนท์. การป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารก. ใน : ชีษณุ พันธุ์เจริญ, ทวี โชติพิทยสุนนท์, อุษา ทิสยากร, บรรณานิกร. โรคเอดส์ในเด็ก. กรุงเทพมหานคร : โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ; 2545 : หน้า 349-66.
20. Mandelbrot L, Mayaux MJ, Bongain A , et al. Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. The French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 175 : 661-7.
21. Dunn DT, Newcll ML, Mayaux MJ, et al. Mode of delivery and vertical transmission of HIV-1 : a review of prospective studies. *J Acquir Immune Defic Synd* 1994 ; 7 : 1064-6.

22. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, et al. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breast feeding. *Lancet* 1992 ; 340 : 585-8.
23. ศัญชัย ชาสมบัติ, ชีวนันท์ เลิศพิริยสุวัฒน์, พรทิพย์ ยุกตานนท์, บรรณานิการ. แนวทางการดูแลรักษา ผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์เด็กและผู้ใหญ่ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2547 พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร : ชุมชนสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย : 2547.
24. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1409-14.
25. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of the human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment : Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1173-80.
26. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand : a randomized controlled trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 773-80.
27. Lallamant M, Jourdain G, Le Coeur S, et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 : Perinatal HIV prevention Trial (Thailand) Investigators. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 982-91.
28. Wiktor SZ, Ekpin E, Karon J, et al. Short-course zidovudine prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan. Cote d' Ivoire : a randomized trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 781-5.
29. 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-1 in breastfed children in Cote d' Ivoire and Burkina Faso : a double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 786-92.
30. The Petra Study Team. 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 randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 1178-86.
31. Jackson JB, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda : 18-month follow-up of the HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 2003 ; 362 : 859-68.
32. Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission : a randomised trial. *JAMA* 2002 ; 288 : 189-98.
33. Moodley D, Moodley J, Coovadia H, et al. For the South Africa Intrapartum Nevirapine Trial (SAINT) Investigators. 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 : 725-35.

34. Lallamant M, Jourdain G, Le Coeur S, et al. for the Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 217-28.
35. Taha TE, Kumwenda NI, Gibbons A, et al. Short postexposure prophylaxis in newborn babies to reduce mother-to-child transmission of HIV-1 : NVAZ randomized clinical trial. *Lancet* 2003 ; 362 : 1171-7.
36. Brinkman K, Ter Hofstede HJM, Burger DM, et al. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors : mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS* 1998 ; 12 : 1735-44.
37. Martin JL, Brown DE, Mattherws-Davis N, et al. Effects of antiviral nucleoside analogues on human DNA polymerases and mitochondrial DNA synthesis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994 ; 38 : 2743-9.
38. Grimbart S, Fromenty B, Fisch C, et al. Decreased mitochondrial oxidation of fatty acids in pregnant mice : possible relevance to development of acute fatty liver of pregnancy. *Hepatology* 1993 ; 17 : 628-37.
39. Luzatti R, Del Bravo P, Perri G, et al. Riboflavine and severe lactic acidosis (letter). *Lancet* 1999 : 353 : 901-2.
40. Farner L, Sakoya A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sex Transm Infect* 2002 ; 78 : 58-9.
41. Watts DH. Management of human immunodeficiency virus infection in pregnancy. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1879-91.
42. Nightingale SL. From the food and drug administration. *JAMA* 1998 ; 280 : 1472.
43. Watts DH. Treating HIV during pregnancy : An update on safety issues. *Drug Safety* 2006 ; 29 (6) : 467-90.
44. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004 ; 35 : 538-9.
45. Guay LA, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda : HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999 ; 354 : 795-802.
46. Public Health Service Task Force. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. (cited November 2, 2007). Available from : URI : [http:// AIDS info. nih. gov](http://AIDSinfo.nih.gov).
47. Dubr MP, Sattler FR. Metabolic complications of antiretroviral therapies. *AIDS Clin Care* 1998 ; 10 (6) : 41-4.
48. Mirochnick M, Dorenbaum A, Holland D, et al. Concentrations of protease inhibitors in cord blood after in utero exposure. *Pediatr Infect Dis J* 2002 ; 21 : 835-8.
49. Chappuy H, Treluyer J-M, Rey E, et al. Maternal-fetal transfer and amniotic fluid accumulation of protease inhibitors in pregnant women who are infected with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 2004 ; 191 : 558-62.

50. Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *AIDS* 2001 ; 15 : 1951-7.
51. Eshleman SH, Becker-Pergola G, Deseyve M, et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) subtype on women receiving single-dose nevirapine prophylaxis to prevent HIV-1 vertical transmission (HIV network for prevention trials 012 study). *J Infect Dis* 2001 ; 184 : 914-7.
52. Lyons FE, Coughlan S, Byrne CM, et al. Emergence of antiretroviral resistance in HIV-positive women receiving combination antiretroviral therapy in pregnancy. *AIDS* 2005 Jan 3 ; 19 (1) : 63-7.
53. Cressey TR, Jourdain G, Lallemand MJ, et al. Persistence of nevirapine exposure during the postpartum period after intrapartum single-dose nevirapine in addition to zidovudine prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 ; 38 : 283-8.
54. Cunningham CK, Chaix ML, Rekacewicz C, et al. Development of resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission : a substudy of Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 316. *J Infect Dis* 2001 ; 186 : 181-8.
55. Eshleman SH, Hoover DR, Chen S, et al. Nevirapine (NVP) resistance in women with HIV-1 subtype C, compared with subtypes A and D, after the administration of single-dose NVP. *J Infect Dis* 2005 ; 192 : 30-6.
56. McIntyre J, Martinson N, Gray GE, et al. Addition of short course Combivir (CBV) to single-dose Viramune (sd NVP) for the prevention of mother-to-child transmission (pMTCT) of HIV-1 can significantly decrease the subsequent development of maternal and paediatric NNRTI-resistant virus [abstract no. TuFo 0204]. Third International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment ; Jul 24-27 : Rio de Janeiro, Brazil.
57. European Collaborative Study. Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life ; the health of uninfected children born to HIV-infected women. *JAIDS* 2003 ; 32 : 380-7.
58. Culnane M, Fowler MG, Lee SS, et al. Lack of longterm effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *JAMA* 1999 ; 281 : 151-7.
59. Barret B, Tardieu M, Rustin P, et al. for the French Perinatal Cohort Study Group. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1 exposed but uninfected infants : clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS* 2003 ; 17 : 1769-85.
60. Hanson IC, Antonelli TA, Sperling RS, et al. Lack of tumors in infants with perinatal HIV-1 exposure and fetal/neonatal exposure to zidovudine. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999 ; 20 : 463-7.
61. รังสิมา โล่ห์เลขา. ความก้าวหน้าในด้านการดูแลรักษาเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวี และเด็กที่คลอดจากมารดาที่ติดเชื้อเอชไอวี. ใน : อังกูร เกิดพาณิชย์, รังสิมา โล่ห์เลขา, วีระชัย วัฒนวิโรต, ทวี โชติพิทยสุนนท์,

- บรรณานุกรม. Update on Pediatric Infectious Diseases 2007. กรุงเทพมหานคร : รุ่งศิลป์ การพิมพ์ ; 2550 : หน้า 194-215.
62. The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission human immunodeficiency virus type 1-a meta-analysis of 15 prospective cohort study. N Engl J Med. 1999 ; 340 : 977-87.
63. Mandelbrot L. Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. JAMA 2001 ; 285 : 2083-93.
64. Perinatal HIV Guidelines Working Group Member. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 infected women for maternal health and intervention to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. November 17 : 2005.