

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

# การใช้ยา Zidovudine และ Nevirapine เพื่อป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวี จากมารดาสู่ทารก ในโรงพยาบาลนครปฐม

## Use of Zidovudine and Nevirapine to Prevent Mother-to-Child Transmission of HIV in Nakhonpathom Hospital

ฤชา ก้องพานิชกุล พบ.,ว. สูตินรีเวชวิทยา  
กลุ่มงานสูตินรีเวชกรรม  
โรงพยาบาลนครปฐม

Rucha Kongpanichkul M.D.  
Thai Board of OBGYN  
Division of Obstetrics and Gynecology  
Nakhonpathom Hospital

### บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์ :** เพื่อศึกษาประสิทธิภาพในการป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวี จากมารดาสู่ทารกของยาต้านไวรัส 3 สูตร คือ สูตรที่หนึ่ง zidovudine (AZT) + nevirapine (NVP) ในแม่, AZT + NVP ในลูก [สูตร NVP-NVP] สูตรที่สอง AZT + NVP ในแม่, AZT + PB (placebo) ในลูก [สูตร NVP-PB] และสูตรที่สาม AZ T+ PB ในแม่, AZT + PB ในลูก [สูตร PB-PB] และผลข้างเคียงจากการใช้ยา

**การศึกษา :** เป็นการศึกษาแบบ prospective randomized double-blind controlled study ผู้เข้าร่วมการวิจัยคือ หญิงตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์ในโรงพยาบาลนครปฐม ซึ่งผลการตรวจเลือดพบว่าติดเชื้อเอชไอวี ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจเลือดและสุ่มตัวอย่างให้ใช้ยาด้านไวรัส 1 ใน 3 สูตรที่ทำการศึกษา งดการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่ และติดตามผลการติดเชื้อเอชไอวี ของทารกจนอายุ 18 เดือน

**ผลการศึกษา :** พบมารดาติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมด 82 ราย ได้รับการสุ่มยาด้านไวรัสสูตร NVP-NVP, NVP-PB และ PB-PB จำนวน 30, 29 และ 23 ราย ตามลำดับ มารดา 2 รายที่ได้ยาด้านไวรัสสูตร PB-PB ถูกตัดออกจากการศึกษาเนื่องจาก รายหนึ่งทารกตายคลอดชนิดเบื่อยูเย่ และอีก 1 ราย ขอดออกจากการศึกษาก่อนระยะเจ็บครรภ์คลอด ทำให้ไม่ทราบผลการติดเชื้อเอชไอวีของทารก ทารกติดเชื้อเอชไอวีจากการใช้ยาด้านไวรัสสูตร NVP-NVP, NVP-PB และ PB-PB มีจำนวน 1, 0 และ 2 รายตามลำดับ คิดเป็นอัตราการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกร้อยละ 3.33, 0 และ 9.52 ตามลำดับ ซึ่งผลการทดสอบทางสถิติพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P = 0.214$ ) ไม่พบผลข้างเคียงของยา nevirapine ในมารดาและทารก แต่พบภาวะโลหิตจางในมารดาและทารกร้อยละ 13.75 และ 6.25 ตาม

ลำดับ

**สรุป :** การให้ NVP ร่วมกับ AZT ในมารดาและทารก หรือร่วมกับ AZT ในมารดาเท่านั้น ไม่มีผลทำให้อัตราการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับการให้ AZT ในมารดาและทารกเพียงอย่างเดียว และไม่พบผลข้างเคียงจากการให้ยา NVP

## ABSTRACT

**Objective :** To evaluate the efficacy and side effects of three antiretroviral treatment regimens in prevention of mother-to-child transmission of HIV in Nakhonpathom Hospital. In one group ; mothers received zidovudine (AZT) + nevirapine (NVP), infants received AZT + NVP (NVP-NVP regimen); in another, mothers received AZT+ NVP, infants received AZT+placebo (NVP-PB regimen) and in the last, mothers received AZT + PB(placebo), infants received AZT + PB (PB-PB regimen).

**Materials and methods :** we conducted a prospective randomized double-blind controlled study in HIV-infected pregnant women in Nakhonpathom Hospital. After enrollment, history taking , physical examining and laboratory evaluation were performed at initial visit. The subjects were randomly assigned to one of three studied groups, agreed not to breast-feed and were followed through 18 months after delivery.

**Results :** 82 subjects were enrolled. 30 subjects were randomly assigned to the NVP-NVP group, 29 subjects in the NVP-PB group and 23 subjects in the PB-PB group. 2 subjects in the PB-PB group were excluded because of fetal death and another case wanted to leave the study. Infected infants in the NVP-NVP, NVP-PB and PB-PB group were 1, 0 and 2 cases which represented transmission rates of 3.33, 0 and 9.52% respectively. The transmission rates between studied groups were not statistically different ( $p = 0.214$ ). No adverse effects from nevirapine had been detected in both mothers and infants. Anemia were founded in 13.75% and 6.25% of mothers and infants respectively.

**Conclusion :** NVP added to AZT treatment in mothers and infants or added to mothers only did not reduce mother-to-child transmission rate of HIV compared to AZT treatment in mothers and infants alone. No adverse effect of NVP be founded.

## บทนำ

เป็นที่ยอมรับว่าการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกนั้น ส่วนใหญ่เป็นการถ่ายทอดเชื้อในช่วงระหว่างคลอด<sup>1</sup> การให้ยาด้านไวรัสแก่มารดาในช่วงตั้งครรภ์และใกล้คลอด รวมถึงการให้ยาในทารกนั้น สามารถลดอัตราการถ่ายทอดเชื้อได้ zidovudine (AZT) เป็นยาที่ได้รับการศึกษามากที่สุด และสามารถลดอัตราการถ่ายทอดเชื้อจาก 25.5% ในมารดาที่ไม่ได้รับ AZT เป็น 8.3% เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา<sup>2</sup> ปัจจุบันพบว่า การให้ยาด้านไวรัสร่วม

กันหลายชนิดสามารถลดจำนวนไวรัสในกระแสเลือดลงได้มาก<sup>3</sup> ทำให้การถ่ายทอดเชื้อจากมารดาไปสู่ทารกลดลงไปอีก nevirapine (NVP) เป็นยาด้านไวรัสชนิดหนึ่งที่ถูกนำมาใช้เนื่องจากเป็นยาที่ปลอดภัยทั้งในหญิงมีครรภ์และทารกผ่านรกได้ดี ผลข้างเคียงน้อย ออกฤทธิ์ยาว มีความปลอดภัยและผ่านการศึกษาเรื่องเภสัชจลศาสตร์ในหญิงมีครรภ์แล้ว และสามารถให้จำนวนน้อยครั้งได้<sup>4,5</sup> จึงนิยมใช้ในหญิงมีครรภ์และทารก การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพในการป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวี

จากมารดาสู่ทารกของยาต้านไวรัส 3 สูตร คือ zidovudine (AZT) + nevirapine(NVP)ในแม่ - AZT + NVP ในลูก[สูตร NVP-NVP], AZT + NVP ในแม่ - AZT + PB (placebo) ในลูก [สูตร NVP-PB] และ AZT + PB ในแม่ - AZT + PB ในลูก[สูตร PB-PB] และผลข้างเคียงจากการใช้ยา

## วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบ double-blind, placebo-controlled โดยศึกษาในหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีที่มาจากครรภ์ ที่โรงพยาบาลนครปฐมตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2545 ถึง 1 ธันวาคม 2547 โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการจะต้องมีผลการตรวจยืนยันว่าติดเชื้อเอชไอวี 2 ครั้ง โดยเจาะเลือดในวันที่ต่างกัน ผู้ป่วยจะต้องมีค่า Hb > 8.0 กรัม/ดล. จำนวนนิวโทรฟิล > 1,000 เซลล์/ลบ.มม., platelet มากกว่า 100,000 เซลล์/ลบ.มม., creatinine น้อยกว่า 1.5 mg/dl ไม่ได้รับยาต้านไวรัสอื่นนอกเหนือจาก AZT ส่วนผู้ป่วยที่มีซีดี 4 น้อยกว่า 200 เซลล์/ลบ.มม. หรือมีเชื้อราในช่องปาก หรือเป็นวัณโรคจะต้องได้รับยาเพื่อป้องกัน PCP ก่อนหรือขณะเข้าร่วมการศึกษา ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาจะต้องได้รับยา AZT อย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนคลอด ไม่เลี้ยงลูกด้วยนมแม่ และสามารถมารับการติดตามอย่างต่อเนื่องอย่างน้อย 12 เดือนหลังคลอด กรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการได้รับยา AZT และ NVP หรือมีภาวะเหล่านี้เช่น oligohydramnios, polyhydramnios, มีภาวะที่จำเป็นต้องได้รับยาสูตร highly active antiretroviral therapy และความเสี่ยงสูงที่ควบคุมอาการไม่ได้ จะถูกคัดออกจากการศึกษา เมื่อเลือกผู้ป่วยที่จะเข้าร่วมการศึกษาได้แล้ว ผู้ป่วยจะต้องลงชื่อในแบบแสดงความประสงค์ที่จะเข้าร่วมโครงการ และได้รับคำปรึกษาเรื่องผลของการติดเชื้อเอชไอวีต่อการตั้งครรภ์ ประโยชน์และผลข้างเคียงที่ได้รับจากการใช้ยาด้านไวรัส ผลเสียของการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่ การวิจัย ขั้นตอนการวิจัย ได้รับการชักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจเลือดและสุ่มตัวอย่างเพื่อกำหนดการใช้ยา 1 ใน 3 สูตร โดยทุกสูตรผู้ป่วยจะได้รับ AZT รับประทาน 300 มก.

วันละ 2 ครั้ง โดยเร็วที่สุดแต่ไม่ให้ก่อนอายุครรภ์ 28 สัปดาห์ ระหว่างตั้งครรภ์จะนัดมาติดตามทุก 2 สัปดาห์ เพื่อตรวจร่างกาย ประเมินอาการและผลข้างเคียงจากการใช้ยา นับเม็ดยาที่ผู้ป่วยรับประทานเพื่อตรวจสอบความร่วมมือในการรับประทานยา เมื่อเจ็บครรภ์ผู้ป่วยจะได้รับ AZT รับประทาน 300 มก. ทุก 3 ชม. จนคลอด และทารกทุกรายได้ AZT น้ำเชื่อมรับประทานขนาด 2 มก./กก. ทุก 6 ชม. ทันทีที่สามารถกลืนของเหลวได้ โดยให้ติดต่อกันนาน 7 วัน แต่ถ้ามารดาได้รับ AZT เป็นระยะเวลาน้อยกว่า 4 สัปดาห์ก่อนคลอด ทารกจะได้รับยา AZT น้ำเชื่อมเป็นเวลา 6 สัปดาห์หลังคลอด เมื่อสุ่มตัวอย่างผู้ป่วยได้แล้วจะแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม โดยทั้งผู้ป่วยและผู้ศึกษาไม่ทราบว่าผู้ใดได้รับยาใดบ้าง

**กลุ่มที่ 1 (NVP-NVP)** ผู้ป่วยจะได้รับยา NVP ขนาด 100 มก. 2 เม็ด 1 ครั้ง เมื่อเริ่มเจ็บครรภ์คลอด และให้ NVP น้ำเชื่อมแก่ทารกเมื่ออายุ 48-72 ชม. หลังคลอด โดยให้ขนาด 6 มก. = 0.6 มล.

**กลุ่มที่ 2 (NVP-PB)** ผู้ป่วยจะได้รับ NVP ขนาด 100 มก. 2 เม็ด 1 ครั้ง เมื่อเริ่มเจ็บครรภ์คลอด และให้ยาหลอกชนิดน้ำเชื่อมขนาด 0.6 มล. 1 ครั้ง เมื่ออายุ 48-72 ชม. หลังคลอด

**กลุ่มที่ 3 (PB-PB)** ผู้ป่วยจะได้รับยาหลอก 2 เม็ด 1 ครั้ง เมื่อเริ่มเจ็บครรภ์คลอด และให้ยาหลอกชนิดน้ำเชื่อมขนาด 0.6 มล. 1 ครั้ง เมื่ออายุ 48-72 ชม. หลังคลอด

กรณีที่มารดาไม่ได้รับประทานยาที่ใช้ในการวิจัยก่อนคลอดหรือรับประทานน้อยกว่า 1 ชม.ก่อนคลอด จะให้ยาที่ใช้ในการวิจัยแก่ทารกทันที แทนที่จะให้เมื่อ 48-72 ชม.หลังคลอด ถ้าทารกมีภาวะอันตรายคุกคามต่อชีวิตหรือไม่สามารถรับยาทางปากได้ภายใน 72 ชม.หลังคลอด หรือได้รับยา benzodiazepines หรือมีภาวะโลหิตจางอย่างรุนแรง หรือมีภาวะตัวเหลืองที่ต้องได้รับเลือด หรือการเปลี่ยนถ่ายเลือดจะไม่รับไว้ในการศึกษา ทารกทุกรายจะได้รับยา trimethoprim/sulfamethoxazole ขนาด 5 มก./กก.

วันละ 1 ครั้ง สัปดาห์ละ 3 วัน เมื่ออายุ 6 สัปดาห์ขึ้นไป เมื่อทารกได้รับการพิจารณาว่าไม่ติดเชื้อเอชไอวี และมีสุขภาพแข็งแรง ให้หยุดยาได้ สำหรับทารกที่ติดเชื้อ อาจหยุดยาได้ถ้าผลซีดี 4 เมื่ออายุ 12 เดือนมีค่ามากกว่า 750 เซลล์/ลบ.มม. ติดตามผู้ป่วยทั้งมารดาและทารกหลังคลอด 10 วัน, 6 สัปดาห์, 4 เดือน, 6 เดือน, 9 เดือน และ 12 เดือนหลังคลอด การพิจารณาว่าติดเชื้อเอชไอวีหรือไม่ ให้ตรวจ DNA-PCR ถ้าเป็นบวกที่อายุมากกว่า 1 เดือน 2 ครั้งโดยตรวจในวันที่ย่างต่างกันจึงจะถือว่าติดเชื้อ และถ้าเป็นลบขณะอายุมากกว่า 1 เดือน 2 ครั้งโดยตรวจในวันที่ย่างกันเช่นเดียวกัน จึงจะถือว่าไม่ติดเชื้อ การวิเคราะห์ทางสถิติ ใช้ความถี่และร้อยละเพื่อการนำเสนอข้อมูลทั่วไป และใช้สถิติเชิงเปรียบเทียบเพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของตัวแปรได้แก่ chi-square และ ANOVA โดยถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ  $p < 0.05$

### ผลการศึกษา

พบหญิงตั้งครรภ์ที่ยินดีเข้าร่วมการศึกษาและมีความสมบูรณ์ตามเกณฑ์ทั้งหมด 82 ราย โดยสุ่มตัวอย่างเพื่อรับยาที่ทำการศึกษากันเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 NVP-NVP 30 ราย กลุ่มที่ 2 NVP- PB 29 คน กลุ่มที่ 3 PB-PB 23 ราย ระหว่างทำการศึกษานหญิงมีครรภ์กลุ่มที่ 3 หนึ่งรายขอออกจากการศึกษาขณะอายุครรภ์ 34 สัปดาห์ และอีกหนึ่งรายในกลุ่มนี้ทารกตายคลอดชนิดเบื่อยยุ่ย จึงไม่ทราบผลการติดเชื้อ ทำให้หญิงมีครรภ์ที่เข้าร่วมการศึกษาในกลุ่มที่ 3 มีเหลือเป็นจำนวนทั้งสิ้น 21 ราย พบว่าคุณสมบัติของผู้ป่วยที่ทำการศึกษาในแต่ละกลุ่มมีลักษณะบางอย่างที่ไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 1) ได้แก่ อายุ ปริมาณซีดี 4 อายุครรภ์ที่เริ่มได้ AZT และระยะเวลารวมทั้งที่ได้รับ AZT ส่วนคุณลักษณะบางอย่างที่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้แก่ กลุ่มที่ 3 มี Hct ก่อนการรักษามากกว่ากลุ่มอื่น ค่า SGPT ของกลุ่มที่ 1 มีค่าสูงกว่าและปริมาณไวรัสก่อนเริ่มการรักษาในกลุ่มที่ 3 มีค่ามากกว่ากลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จำนวนครั้งของ AZT ที่ได้รับขณะเจ็บ

ครรภ์พบว่า กลุ่มที่ 2 ได้รับยา AZT มากกว่ากลุ่มอื่นโดยมีค่าเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มอื่น แต่ไม่ได้แสดงไว้ในตาราง แต่ค่ามัธยฐานของตัวแปรนี้มีค่าเท่ากัน ส่วนลักษณะของทารกพบว่าทารกกลุ่มที่ 2 มีอายุครรภ์โดยเฉลี่ยมากกว่ากลุ่มอื่น ส่วนระยะเวลาที่ได้รับยาของทารก พบว่าทุกรายได้รับยา AZT 1 สัปดาห์หลังคลอด และน้ำหนักแรกคลอดเฉลี่ยแต่ละกลุ่มไม่แตกต่างกัน ส่วนความครบถ้วนของการได้รับยาของมารดา พบว่ามีมารดาเพียง 2 รายในกลุ่มที่ 1, 1 รายในกลุ่มที่ 2 และ 1 รายในกลุ่มที่ 3 ที่ได้รับยาไม่ถึง 90% ของปริมาณยาที่ควรได้รับ ส่วนการได้รับยาครบถ้วน 100% นั้นในแต่ละกลุ่มมีจำนวน 13-18 ราย และมีค่าไม่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม ดังแสดงไว้ในตารางที่ 2 ส่วนทารกทุกรายได้รับยาครบถ้วน เมื่อพิจารณาปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่อาจทำให้มีการถ่ายทอดเชื้อไปสู่ทารกได้ง่ายขึ้นนั้น พบว่าส่วนใหญ่ไม่แตกต่างกันดังแสดงไว้ในตารางที่ 2 ยกเว้นจำนวนผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดที่มีค่ามากกว่า 25,000 copies/ml ในกลุ่มที่ 3 มีมากกว่ากลุ่มอื่น และจำนวนมารดาที่มีอายุมากกว่า 30 ปี ในกลุ่มที่ 2 มีมากกว่ากลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จำนวนทารกที่ติดเชื้อเอชไอวีในกลุ่มที่ 3 มีจำนวน 2 ราย กลุ่มที่ 1 มีจำนวน 1 ราย ส่วนกลุ่มที่ 2 ไม่พบทารกที่มีการติดเชื้อเอชไอวี และพบว่าอัตราการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกของผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับผลข้างเคียงของยานั้น พบว่าการเกิดผื่น ณ วันที่ 10 หลังคลอดทั้งมารดาและทารกนั้นไม่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม จำนวนมารดาที่มี Hb < 10.5 กรัม/ดล. หลังได้รับยา AZT อย่างน้อย 2 สัปดาห์และจำนวนทารกที่มีค่า Hct < 30% ณ วันที่ 10 หลังคลอดก็ไม่มีความแตกต่างเช่นเดียวกันดังแสดงไว้ในตารางที่ 3 มารดาที่มีภาวะซีดหลังได้รับ AZT มีจำนวน 13.75% ทารกมีภาวะซีด ณ วันที่ 10 หลังคลอด 6.25% ค่า SGPT ของมารดา ณ วันที่ 10 หลังคลอดส่วนใหญ่มีค่าไม่เกิน 30 IU/L มีเพียง 3 รายที่มีค่ามากกว่า 30 IU/L แต่ไม่เกิน 37 IU/L ส่วนในทารกนั้นค่าส่วนใหญ่ไม่เกิน

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบลักษณะของมารดา การคลอด และทารกในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสแต่ละสูตร

	สูตรยาต้านไวรัส			
	NVP-NVP	NVP-PB	PB-PB	P-value*
<b>ลักษณะของมารดา</b>				
จำนวน (%) ของมารดาได้รับแต่ละสูตร	30 (37.50)	29 (36.25)	21 (26.25)	
อายุของมารดา (ปี)				
มัธยฐาน	29	28	25	
interquartile range	23-31	24-32	21-28	P = 0.919
ค่า Hct ก่อนการรรักษา (%)				
มัธยฐาน	32	33.05	33.8	
interquartile range	31.4-34.2	31.3-34.1	30.6-34.9	P = 0.01
ค่า SGPT ก่อนการรรักษา (IU/L)				
มัธยฐาน	13.5	11	13	
interquartile range	10-16	9-17	9-17	P = 0.00
ค่าปริมาณไวรัสก่อนเริ่มการรรักษา (copies/ml)				
มัธยฐาน	16950	8300	36300	
interquartile range	1500-69500	1450-23400	9800-95500	P = 0.00
ค่าปริมาณซีดี 4 ก่อนเริ่มการรรักษา (เซลล์/ลบ.มม.)				
มัธยฐาน	417	449	447	
interquartile range	254-598	261-555	260-514	P = 0.532
อายุครรภ์ที่เริ่มให้ยา AZT แก่มารดา (สัปดาห์)				
มัธยฐาน	28.5	28	29	
interquartile range	28-31	28-31	28-31	P = 0.464
ระยะเวลาที่มารดาได้รับยา AZT (สัปดาห์)				
มัธยฐาน	9.15	10.3	8.4	
interquartile range	6.1-11.3	6.7-11.4	6.7-10.7	P = 0.943
จำนวนครั้งของยา AZT ที่มารดาได้รับในระยะเจ็บครรภ์ (ครั้ง)				
มัธยฐาน	2	2	2	
interquartile range	1-3	1-4	1-3	P = 0.016
<b>ลักษณะการคลอดและทารก</b>				
อายุครรภ์ขณะคลอด (สัปดาห์)				
มัธยฐาน	38.5	39.3	38.4	
interquartile range	37.3-39.7	38-39.6	38.1-39.6	P = 0.000
ระยะเวลาที่ได้รับยา AZT ของทารก (สัปดาห์)				
มัธยฐาน	1	1	1	
interquartile range	1-1	1-1	1-1	P = 0.161
ความครบถ้วนของการได้รับยา AZT ของทารก (%)	100	100	100	
จำนวนทารกที่คลอดมีชีพ (คน)	30	29	21	
น้ำหนักทารกแรกคลอด (กรัม)				
มัธยฐาน	3000	3000	2830	
interquartile range	282-3270	2650-3160	2605-3150	P = 0.742

ตัวย่อ NVP - nevirapine, PB - placebo.

\*ได้จากการคำนวณด้วยวิธี ANOVA

ตารางที่ 2 แสดงลักษณะและปัจจัยเสี่ยงที่พบในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสแต่ละสูตร

ชนิดของปัจจัยเสี่ยง	NVP - NVP ราย (%)	NVP - PB ราย (%)	PB - PB ราย (%)	P value*
จำนวนมารดาที่เริ่มให้ยา AZT เมื่ออายุครรภ์ < 30 สัปดาห์	18 (60.00)	19 (65.52)	15 (71.43)	P = 0.700
> 30 สัปดาห์	12 (40.00)	10 (34.48)	6 (28.57)	
จำนวนมารดาที่ได้รับยา AZT เป็นระยะเวลารวม < 8.5 สัปดาห์	13 (43.33)	8 (27.59)	11 (52.38)	P = 0.188
> 8.5 สัปดาห์	17 (56.67)	21 (72.41)	19 (47.62)	
จำนวนมารดาที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือด ขณะแรกรับ				
< 500 copies/ml	4 (13.33)	4 (13.79)	3 (14.29)	P = 0.995
> 500 copies/ml	26 (86.67)	25 (86.21)	18 (85.71)	
< 18,500 copies/ml	15 (50.00)	20 (68.97)	8 (38.10)	P = 0.085
> 18,500 copies/ml	15 (50.00)	9 (31.03)	13 (61.90)	
< 2,500 copies/ml	16 (53.33)	23 (79.310)	9 (42.86)	P = 0.022
> 2,500 copies/ml	14 (46.69)	6 (20.69)	12 (57.14)	
จำนวนมารดาที่มีปริมาณซีดี 4 ขณะแรกรับ				
< 200 เซลล์/ลบ.มม.	5 (16.67)	5 (17.24)	5 (23.81)	P = 0.786
> 200 เซลล์/ลบ.มม.	25 (83.33)	24 (82.76)	16 (76.19)	
< 500 เซลล์/ลบ.มม.	20 (66.67)	16 (55.17)	15 (71.43)	P = 0.456
> 500 เซลล์/ลบ.มม.	10 (33.33)	13 (44.83)	6 (28.57)	
จำนวนมารดาที่มีอายุ				
< 30 ปี	19 (63.33)	16 (55.17)	19 (90.48)	P = 0.026
> 30 ปี	11 (36.67)	13 (44.83)	2 (9.52)	
จำนวนมารดาที่มีอายุครรภ์ขณะคลอด				
< 37 สัปดาห์	3 (10.00)	3 (10.34)	2 (9.52)	P = 0.995
> 37 สัปดาห์	27 (90.00)	26 (89.66)	19 (90.48)	
จำนวนมารดาที่มีวิธีการคลอด				
ทางช่องคลอด	26 (86.67)	24 (82.76)	15 (71.43)	P = 0.377
ทางหน้าท้อง	4 (13.33)	5 (17.24)	6 (28.57)	
น้ำหนักทารกแรกคลอด				
< 2,500 กรัม	1 (3.33)	2 (6.90)	2 (9.52)	P = 0.657
> 2,500 กรัม	29 (96.67)	27 (93.10)	19 (90.48)	
จำนวนมารดาที่ได้รับ AZT ครบ (%)				
ครบ 100%	18 (60)	15 (51.72)	13 (61.90)	P = 0.726
ไม่ครบ 100%	12 (40)	14 (48.28)	8 (30.10)	
วิธีการคลอด				
ผ่าตัดคลอด	4 (13.33)	5 (17.24)	6 (28.57)	P = 0.377
คลอดทางช่องคลอด	26 (86.67)	24 (82.76)	15 (71.43)	
จำนวนทารกติดเชื้อเอชไอวี	1 (3.33)	0	2 (9.52)	P = 0.214

\*ได้จากการคำนวณโดยใช้ chi-square test

ตารางที่ 3 ผลข้างเคียงจากการใช้ยาในมารดาและทารกที่ได้รับยาต้านไวรัสแต่ละสูตร

ผลข้างเคียง	NVP - NVP ราย (%)	NVP - PB ราย (%)	PB - PB ราย (%)	P value*
จำนวนมารดาที่มีผื่น ณ วันที่ 10 หลังคลอด ไม่พบ	29 (96.67)	27 (93.10)	20 (95.24)	P = 0.820
พบ	1 (3.33)	2 (6.90)	1 (4.76)	
จำนวนทารกที่มีผื่น ณ วันที่ 10 หลังคลอด ไม่พบ	20 (66.67)	14 (48.28)	13 (61.90)	P = 0.337
พบ	10 (33.33)	15 (51.72)	8 (38.10)	
ค่า Hb ของมารดาหลังจากได้รับ AZT อย่างน้อย 2 สัปดาห์ (กรัม / ดล.)				P = 0.394
< 10.5	5 (16.67)	2 (6.90)	4 (19.05)	
< 10.5	25 (83.33)	27 (93.10)	17 (80.95)	
ค่า Hct ของทารก ณ วันที่ 10 หลังคลอด				P = 0.511
< 30%	1 (3.33)	3 (10.34)	1 (4.76)	
< 30%	29 (96.67)	26 (89.66)	20 (95.24)	

\*ได้จากการคำนวณโดยใช้ chi-square test

30 IU/L เช่นเดียวกัน มี 6 รายที่มีค่า SGPT > 30 IU/L และค่าสูงสุดคือ 58 IU/L และรายนี้ทารกไม่ได้รับ NVP แต่มารดาได้รับ NVP ขณะคลอด

### วิจารณ์

จากผลการศึกษานี้พบว่า มารดาและทารกทั้งสามกลุ่มที่ได้รับยาต่างชนิดกัน มีอัตราการถ่ายถอดเชื้อเอชไอวีไปสู่ทารกไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมารดาในกลุ่มที่หนึ่ง มีอัตราการถ่ายถอดเชื้อ 3.3%, กลุ่มที่สอง 0% และกลุ่มที่สาม 9.52% ซึ่งอัตราการถ่ายถอดเชื้อในกลุ่มที่สาม คือกลุ่มที่ได้เฉพาะ AZT ทั้งในมารดาและทารกนั้น มีค่าตรงกับการศึกษาอื่น ๆ<sup>1,6,7</sup> และผลการศึกษานี้ แสดงให้เห็นว่า NVP ไม่มีบทบาทเสริม AZT ในการช่วยลดการถ่ายถอดเชื้อจากมารดาสู่ทารก ซึ่งตรงกับการศึกษาของ Dorenbaum และคณะ<sup>8</sup> ซึ่งพบว่า หาก

มารดาได้รับ AZT เพียงอย่างเดียว หรือยาต้านไวรัสหลายชนิดร่วมกันตั้งแต่ระยะตั้งครรภ์ การให้ยาต้านไวรัส NVP เสริมการรักษาแก่มารดาและทารกนั้น ไม่ได้ประโยชน์ โดยมีอัตราการถ่ายถอดเชื้อในกลุ่มที่ได้รับ AZT ร่วมกับ NVP 2.67% เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ AZT ร่วมกับ placebo มีค่า 1.48% การศึกษานี้มีทั้งผู้ป่วยที่ได้รับ AZT เพียงอย่างเดียวและบางรายได้รับยาต้านไวรัสชนิดอื่นร่วมกัน ซึ่งไม่ได้ระบุไว้ในการศึกษาว่ามีเงื่อนไขใดในการพิจารณาว่าผู้ป่วยรายใดควรได้รับยาต้านไวรัสชนิดใด ผู้ศึกษาอาจใช้อาการทางคลินิกหรือการตรวจจำนวนไวรัสในกระแสเลือดมาประกอบการพิจารณาให้ยาต้านไวรัส ทำให้ผู้ป่วยที่เป็นไม่มากได้รับเฉพาะ AZT และผู้ป่วยที่เป็นมากได้รับยาต้านไวรัสหลายชนิดร่วมกัน ผลการศึกษาจึงพบว่า NVP ไม่มีส่วนช่วยในการป้องกันการถ่ายถอดเชื้อเนื่องจากได้มีการคัดผู้ป่วยและได้ให้จำนวนยาต้าน

ไวรัสตามความรุนแรงของโรคแล้ว แต่การศึกษาของ Thior<sup>9</sup> พบว่าการให้ NVP ร่วมกับ AZT ทั้งในมารดาและทารกสามารถลดอัตราการถ่ายทอดเชื้อได้ โดยมีอัตราการถ่ายทอดเชื้อกลุ่มที่ได้ AZT ร่วมกับ NVP 2.4% เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ AZT เพียงอย่างเดียวซึ่งมีอัตราการถ่ายทอดเชื้อ 8.3% และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณาตัวเลขอัตราการถ่ายทอดเชื้อของการศึกษาของ Thior กับการศึกษานี้พบว่าใกล้เคียงกัน แต่จากการนำผลการศึกษานี้ไปคำนวณตามหลักสถิติแล้วพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ อาจเนื่องมาจากจำนวนผู้ที่เข้ารับการศึกษานี้ในแต่ละกลุ่มมีจำนวนน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Thior นอกจากนี้เมื่อพิจารณาคุณลักษณะและความเสี่ยงของผู้ป่วยทั้งสามกลุ่ม พบว่าทั้งสามกลุ่มมีคุณสมบัติแรกรับ ได้แก่ ค่า Hct, SGPT, อายุครรภ์ แตกต่างกันในแต่ละกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนปัจจัยเสี่ยงที่ส่งเสริมให้มีการถ่ายทอดเชื้อไปสู่ทารกได้มากขึ้นนั้น<sup>10-16</sup> ได้นำข้อมูลมาวิเคราะห์แล้ว พบว่าส่วนใหญ่ไม่แตกต่างกัน ยกเว้นปัจจัยเรื่องอายุมารดามากกว่า 30 ปี และปริมาณไวรัสที่มีค่ามากกว่า 25,000 copies/ml ซึ่งทำให้มีความเสี่ยงในการถ่ายทอดเชื้อเพิ่มขึ้นนั้น พบในกลุ่มที่ 2 และกลุ่มที่ 3 มากกว่ากลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากข้อมูลเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าผู้ที่เข้ารับการศึกษานี้ในแต่ละกลุ่มมีคุณสมบัติและปัจจัยเสี่ยงที่ต่างกันตั้งแต่ก่อนเข้ารับการศึกษานี้ จึงอาจส่งผลให้ผลการศึกษามีความคลาดเคลื่อนได้ ประกอบกับจำนวนผู้เข้ารับการศึกษานี้ในแต่ละกลุ่มมีจำนวนน้อย จะยังเป็นส่วนส่งเสริมให้ผลการศึกษามีความคลาดเคลื่อนมากยิ่งขึ้นสำหรับผลข้างเคียงของยานั้น พบว่าทั้งมารดาและทารกที่ได้รับหรือไม่ได้รับยาต้านไวรัส NVP มีอัตราการเกิดผื่นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งที่มีรายงานการเกิดผื่นจากการให้ยา NVP ได้บ่อย<sup>17</sup> แต่ในการศึกษานี้ไม่พบภาวะช็อคก็ไม่มี ความแตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม แสดงว่า NVP ไม่ทำให้เกิดภาวะช็อค ภาวะช็อคในผู้ป่วยที่พบทั้งหมด 13.75% ในมารดาและ 6.25% ในทารก อาจเป็นผลจาก

AZT หรือภาวะแทรกซ้อนอื่นๆของผู้ป่วย ส่วนระดับ SGPT ในการศึกษานี้พบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีค่าสูงผิดปกติ บางรายงานพบว่า NVP ทำให้การทำงานของตับผิดปกติได้<sup>18</sup> แต่การศึกษานี้พบว่าทั้ง NVP และ AZT ไม่ได้ทำให้การทำงานของตับผิดปกติ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการให้ NVP single dose โอกาสตับผิดปกติจากการได้รับยาจึงมีน้อยกว่า

## สรุป

ผลการศึกษานี้พบว่าการให้ NVP ร่วมกับ AZT ในมารดาและทารกหรือร่วมกับ AZT ในมารดาเท่านั้น ไม่มีผลทำให้อัตราการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับการให้ AZT ในมารดาและทารกเพียงอย่างเดียว และไม่พบผลข้างเคียงจากการให้ยา NVP

## เอกสารอ้างอิง

1. 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.
2. 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 Trial Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1173-80.
3. Mandelbrot L, Landrau-Mascaro A, Rekacewicz, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001 ; 285 : 2083-93.
4. Mirochnick M, Finton T, Gagnier P, et al. Pharmacokinetics of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1 infected pregnant women and their neonates. *J infect Dis* 1998 ; 178: 368-74.

5. Mosuke P, Guay L, Bagenda D, et al. A phase I/II study of the safety and pharmacokinetics of nevirapine in HIV-infected Ugandan women and their neonates (HIVNET 006). *AIDS* 1999 ; 13 : 479-86.
6. 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.
7. สุรัญญา บรรจงภาค. การลดอัตราการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกโดยการใช้ zidovudine ระยะสั้นในโรงพยาบาลนครปฐม. *วารสารแพทย์เขต 4* 2544 ; 20 : 88-96.
8. Dorenbaum A, Cunningham CK, Celber RD, et al. Two dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission; a randomized trial. *JAMA* 2002 ; 288 : 189-98.
9. Thior I, Lockman S, Smeaton LM, et al. Breast feeding 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.
10. 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 : 217-8.
11. Manfenson LM, Lambert JS, Stiehm RE, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 385-93.
12. Mock PA, Shaffer N, Bhadrakom C, et al. Maternal viral load and timing of mother-to-child HIV transmission, Bangkok, Thailand. *AIDS* 1999 ; 13 : 407-14.
13. Simonds RJ, Steketee R, Nesheim S, et al. Impact of zidovudine use on risk and risk factors for perinatal transmission of HIV. *AIDS* 1998 ; 12 : 301-8.
14. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 394-402.
15. The International HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 977-87.
16. Tovo PA, Martino M, Gabiano C, et al. Mode of delivery and gestational age influence perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1996 ; 11 : 88-94.
17. Watts DH. Treating HIV during pregnancy : An update on safety issues . *Drug Safety issues. Drug safety* 2006 ; 29 : 467-49.
18. Baylor Ms, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004 ; 35 : 538-9.