

รายงาน

ISSN 0125-7447

การเฝ้าระวังโรคประจำสัปดาห์

WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE REPORT

กองระบาดวิทยา สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข
DIVISION OF EPIDEMIOLOGY MINISTRY OF PUBLIC HEALTH

ปีที่ ๒๙
๑๓ มีนาคม ๒๕๔๑

ฉบับที่ ๑๑

NUMBER 11

VOLUME 29
MARCH 13, 1998

สารบัญ CONTENTS

การให้ Zidovudine ในการตั้งครรภ์ระยะท้าย และในระยะคลอด 153
เพื่อป้องกันการถ่ายทอดเชื้อ HIV จากแม่ไปสู่ลูก ในประเทศไทย พ.ศ. 2539 - 2541

การให้ Zidovudine ในการตั้งครรภ์ระยะท้าย และในระยะคลอด เพื่อป้องกันการถ่ายทอดเชื้อ HIV จากแม่ไปสู่ลูก ในประเทศไทย พ.ศ. 2539 - 2541

Administration of Zidovudine During Late Pregnancy and Delivery to Prevent Perinatal HIV Transmission - Thailand, 1996 - 1998.

ปัจจุบันนี้ในแต่ละปีทั่วโลก มีทารกมากกว่า 500,000 คนที่ติดเชื้อ HIV จากมารดาในระหว่างการตั้งครรภ์และการคลอด โดยเกือบทั้งหมดเกิดในประเทศกำลังพัฒนาทั้งสิ้น (1) ในพ.ศ. 2537 ได้มีการวิจัยทางคลินิก ในประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศฝรั่งเศส ที่แสดงให้เห็นว่าการให้หญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อ HIV กินยา Zidovudine (ZDV) วันละ 5 ครั้ง โดยเริ่มตั้งแต่อายุครรภ์ 14 - 34 สัปดาห์ และให้ยาทางเส้นเลือดใน ระยะคลอด รวมทั้งให้ทารกเกิดใหม่กินยานี้ต่ออีก 6 สัปดาห์หลังคลอดและงดการให้นมแม่ สามารถลดอัตราการถ่ายทอดเชื้อ HIV จากแม่ไปสู่ลูกได้ถึง 2 ใน 3 (2) สูตรการรักษานี้ได้ถูกกำหนดให้เป็นมาตรฐานการรักษา ของประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2537 (3) แต่เนื่องจาก ความซับซ้อนในวิธีการให้ยาและราคาที่สูงมาก จึงไม่สามารถนำไปประกาศใช้ในประเทศกำลังพัฒนาอื่นๆได้ ปัจจุบันนี้ ยังไม่มีการป้องกันแบบอื่นใดที่พิสูจน์ ได้ว่ามีประสิทธิผลในการลดอัตราการถ่ายทอดเชื้อจากแม่ไปสู่ลูกได้ ในปีพ.ศ. 2539 กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย และมหาวิทยาลัยมหิดล ได้ร่วมมือกับศูนย์ควบคุมโรคแห่งชาติ สหรัฐอเมริกา (CDC) ในการ ศึกษาวิจัยแบบ randomized, placebo-controlled trial ด้วยการให้สูตรการรักษาด้วยยา ZDV แบบง่าย และราคาถูกกว่า เพื่อเปรียบเทียบว่า จะสามารถลดอัตราการถ่ายทอดเชื้อจากแม่ไปสู่ลูกได้หรือไม่ บทความนี้ รายงานผลการศึกษาเบื้องต้นที่แสดงให้เห็นว่าการใช้ ZDV แบบระยะสั้นสามารถลดอัตราการถ่ายทอดเชื้อจาก

แม่ไปสู่ลูกลงไปถึงประมาณครึ่งหนึ่ง

หญิงตั้งครรภ์ ที่ติดเชื้อ HIV ได้ถูกคัดเลือกเข้าเป็นกลุ่มศึกษาโดยความสมัครใจและให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรจากโรงพยาบาล 2 แห่งในกรุงเทพฯ และถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ ZDV และกลุ่มที่ได้รับยาเปรียบเทียบกับ (placebo) โดยวิธีการสุ่ม สูตรการรักษาด้วย ZDV ประกอบด้วย ยา ZDV ขนาด 300 มก./เม็ด ให้กินวันละ 2 ครั้ง เริ่มตั้งแต่อายุครรภ์ 36 สัปดาห์จนถึงระยะคลอด และเมื่อเริ่มเจ็บท้องให้ ZDV 300 มก.กินทุก 3 ชม. จนกระทั่งคลอด แม่ทุกคนจะได้รับนมผงสำหรับใช้เลี้ยงทารก และได้รับคำปรึกษาเพื่องดการให้นมแม่ ซึ่งวิธีการนี้สอดคล้องกับแนวทางการดูแลหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อ HIV ของประเทศไทย จำนวนหญิงตั้งครรภ์ที่จะเข้าร่วมการศึกษาตามเป้าหมายคือ 392 คน เพื่อที่จะทดสอบสมมติฐานที่ว่า ZDV จะสามารถลดอัตราการติดเชื้อจากแม่ไปสู่ลูกได้ 50% จากอัตราการถ่ายทอดเชื้อในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา (placebo) 24% (power 80%, type I error เท่ากับ 0.05) จุดสิ้นสุดของการศึกษาวัดจากภาวะการติดเชื้อ HIV ของเด็กขณะอายุ 6 เดือน โดยการตรวจเลือดเด็ก ด้วยวิธี Polymerase Chain Reaction (PCR) เพื่อหา DNA ของเชื้อ HIV ที่แรกเกิด, 2 เดือน และ 6 เดือน อัตราการติดเชื้อของเด็กในแต่ละกลุ่มศึกษาคำนวณโดยวิธี Kaplan-Meier โดยใช้ผลการติดเชื้อ HIV ของเด็กภายในอายุ 6 เดือน การทดสอบสมมติฐานว่าการให้ยาไม่มีผลต่อการลดการถ่ายทอดเชื้อ ใช้ค่าสถิติ Z, normal distribution การประเมินผลการศึกษาเบื้องต้น โดยคณะกรรมการกำกับดูแลข้อมูลและความปลอดภัย (Data Safety Monitoring Board) เพื่อดูข้อมูลเบื้องต้นของประสิทธิผลของการรักษา ได้มีขึ้น 2 ครั้งเมื่อเดือน กรกฎาคม พ.ศ. 2540 และ มกราคม พ.ศ. 2541 พบว่า ค่าสถิติ Z (Critical value) ที่จะปฏิเสธสมมติฐานดังกล่าวข้างต้นเมื่อจบการศึกษามีค่าเท่ากับ 2.05 โครงการศึกษานี้ ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคน ของทั้งประเทศไทยและของศูนย์ควบคุมโรคแห่งชาติ (CDC) สหรัฐอเมริกา ในช่วงการดำเนินงานวิจัยถูกควบคุมโดยคณะกรรมการกำกับดูแลข้อมูลและความปลอดภัย (Data Safety Monitoring Board) ของสถาบันสาธารณสุขแห่งชาติ สหรัฐอเมริกา (U.S. National Institute of Health) ซึ่งมีข้าราชการอาวุโสจากกระทรวงสาธารณสุขของไทยร่วมอยู่ในคณะกรรมการนี้ด้วย

ระหว่างวันที่ 23 พฤษภาคม พ.ศ. 2539 - 31 ธันวาคม พ.ศ. 2540 มีหญิงตั้งครรภ์ที่เข้าร่วมการศึกษา 397 ราย, 4 ราย ออกจากโครงการก่อนคลอด เนื่องจาก ไม่มาตามนัด ขณะรายงานคลอดแล้ว 393 ราย ทารกเกิดมีชีพ 395 ราย (ตารางที่ 1) เมื่อเริ่มเข้าโครงการอายุของแม่มีค่ามัธยฐาน (median) เท่ากับ 24 ปี ค่ามัธยฐานของเม็ดเลือดขาว CD4 เท่ากับ 424 cells/UL มีการคลอดด้วยวิธีผ่าตัดทางหน้าท้อง (Cesarean Section) 14% ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ได้รับยาตามโครงการ 25 วัน และค่ามัธยฐานของการได้รับยาในห้องคลอดเท่ากับ 3 ครั้ง หญิงตั้งครรภ์ในโครงการมาตรงตามนัดถึง 96% เกือบทั้งหมด (99%) กินยาได้ครบเกือบทั้งหมด (มากกว่า ร้อยละ 90) ตามที่ควรจะได้ในระยะก่อนคลอดและเกือบทั้งหมด (99%) กินยาได้อย่างน้อย 1 เม็ดใน

ระยะคลอด ข้อมูลพื้นฐานทางประชากร, ลักษณะวิธีการคลอด, การมาตรวจครรภ์และรับยาตามนัด, อัตราการเกิดอาการข้างเคียงจากการให้ยา ของหญิงตั้งครรภ์ในทั้งสองกลุ่มศึกษาเหมือนกัน ไม่มีหญิงตั้งครรภ์คนใดที่ต้องหยุดการกินยากลางคัน และไม่มีการให้นมแม่แก่บุตร

จนถึงวันที่ 13 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2541 ผลการตรวจ PCR จากเลือดของลูก 391 ราย (ตารางที่ 1) มีเด็กที่พบว่าผล PCR ให้ผลบวก 52 ราย โดย 17 รายอยู่ในกลุ่มที่ได้รับยา ZDV และ 35 รายอยู่ในกลุ่มที่ได้รับ placebo โดยทั้ง 52 ราย ที่พบว่า PCR ให้ผลบวกทั้งหมด ตรวจพบภายในอายุ 2 เดือน ส่วนในเด็กที่เหลือ 339 ราย พบว่า 310 ราย PCR ให้ผลลบ ที่เด็กอายุ 2 เดือน หรือมากกว่า มี 29 รายที่ PCR ให้ผลลบตั้งแต่แรกเกิด แต่ยังไม่ทราบผลการตรวจในระยะต่อมา จากการคำนวณด้วยวิธี Kaplan-Meier ประมาณได้ว่า อัตราการถ่ายทอดเชื้อ HIV จากแม่ไปสู่ลูกในกลุ่ม ZDV เท่ากับ 9.2% (95% confidence interval, 5.0%-13.5%) ส่วนในกลุ่ม placebo เท่ากับ 18.6% (95% confidence interval, 13.0%-24.0%) ซึ่งเท่ากับสามารถลดอัตราการถ่ายทอดเชื้อ HIV จากแม่ไปสู่ลูกได้ 51% (95% confidence interval, 15%-71%) จากข้อมูลเหล่านี้ค่า Z ที่จะบอกความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มศึกษา 2 กลุ่มเท่ากับ 2.67 ($p = 0.008$) ภายใต้สมมติฐานที่ว่า ภาวะการติดเชื้อ HIV ของเด็กสามารถตรวจพบได้ภายในอายุ 2 เดือน และอัตราการติดเชื้อของเด็กที่เหลืออาจจะสูงถึง 24% โดยความน่าจะเป็นที่จะปฏิเสธสมมติฐานที่กำหนดว่าการให้ยาไม่มีประสิทธิผลเมื่อเก็บข้อมูลครบถ้วนแล้วยังคงมีสูงกว่า 98%

รายงานโดย: นพ.ปรางกรม วุฒิพงศ์, ปลัดกระทรวงสาธารณสุข, รศ.นพ.ชัยพร ภัทรากม,
รศ.นพ.พงษ์ศักดิ์ ชัยศิลป์วัฒนา, รศ.นพ.อนุวัตร รุ่งพิสุทธิพงษ์, ผศ.นพ.อัมพันธ์ เกลิมโชคเจริญกิจ, ภาควิชา
สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา, รศ.นพ.เสน่ห์ เจียสมุทร, รศ.นพ.นิรันดร์ วรรณประภา, ผศ.พญ.กุลกัญญา โชคไพบูลย์
กิจ, ศ.นพ.มนตรี คูจินดา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์, รศ.พญ.จันทพงษ์ วะสี, อ.นพ.รัตน์ เชื้อขวงค์ ภาควิชาจุล
ชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล พญ.วิมล สิริวาสนิน, นพ.ประธาน จินายน,
พญ.สุวรรณ อัสวพิริยานนท์ ฝ่ายสูติ-นรีเวชกรรม โรงพยาบาลราชวิถี กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข,
นพ.ทวี โชติพิทยสุนนท์, นพ.นริศ วารณะวัฒน์, พญ.วราภรณ์ แสงทวีสิน, นพ.สุนทร สือเผ่าพันธุ์ สถาบัน
สุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี (โรงพยาบาลเด็ก) กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข, Dr.Nathan Shaffer,
Dr. Tim Mastro, Nancy Young, ธนินดา นัยวัฒนกุล, Philip Mock ศูนย์ความร่วมมือการวิจัยโรคเอดส์
นานาชาติ, Dr. John Karon, Dr. RJ Simonds, Division of HIV/AIDS Prevention-Surveillance and
Epidemiology, National Center for HIV,STD and TB Prevention, CDC

บทบรรณาธิการ

รายงานนี้ถือได้ว่าเป็นครั้งแรก ที่มีรายงานเกี่ยวกับประสิทธิผลของการให้ยาต้านไวรัสเพื่อลดอัตราการถ่ายทอดเชื้อ HIV จากแม่ไปสู่ลูก ด้วยสูตรการรักษาแบบระยะสั้น ซึ่งมีความเป็นไปได้ที่จะนำมาใช้ทั้งในประเทศไทย และในประเทศกำลังพัฒนาอื่นๆ มากกว่าสูตรการรักษาที่ใช้อยู่ในสหรัฐฯ ในปัจจุบัน (3) เนื่องจากเป็นวิธีที่ค่าใช้จ่ายต่ำกว่ามาก (ประมาณ 2,500 บาท เทียบกับ 40,000 บาท) วิธีการให้ยาไม่ยุ่งยากซับซ้อน (เช่น เริ่มให้เมื่อระยะท้ายๆ ของการตั้งครรภ์, ระยะสั้น, ไม่ต้องกินยาบ่อย, ใช้วิธีกินในระยะคลอด และ ไม่มีการให้ยาในทารก) ซึ่งถ้ามีการนำไปใช้ในระดับชาติ เพียงในประเทศไทยประเทศเดียว ซึ่งมีหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อ HIV และคลอดประมาณปีละ 20,000 ราย ก็สามารถป้องกันการถ่ายทอดเชื้อจากมารดาสู่ทารกได้ปีละหลายพันราย

ถึงแม้ว่าการศึกษานี้ ไม่ได้ออกแบบมาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของการให้ยาแบบระยะสั้น กับการให้ยาแบบระยะยาว ซึ่งพบว่า มีประสิทธิผลมาก่อนหน้านั้น (2) การศึกษานี้พบว่า การให้ยาแบบระยะสั้นสามารถลดอัตราการถ่ายทอดเชื้อ HIV ลงได้ 51% ซึ่งน้อยกว่า การให้ยาแบบระยะยาว ที่สามารถลดการถ่ายทอดเชื้อ HIV ลงได้ 66% การให้ผลการป้องกันที่น้อยกว่าอาจเนื่องมาจาก ระยะเวลาให้ยาที่สั้นกว่า, ให้โดยการกินแทนการให้ทางเส้นเลือดในระยะคลอด, การที่ไม่ได้ให้ยาแก่ทารก ความแตกต่างของประชากรที่เป็นกลุ่มศึกษา, ความแปรปรวนของการสุ่มตัวอย่าง หรือเป็นจากสาเหตุเหล่านี้รวมๆ กัน อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ ได้แสดงให้เห็นว่าการให้ยา ZDV ในระยะสั้นกว่ามาก และให้เฉพาะช่วงตั้งครรภ์เท่านั้นก็สามารถลดอัตราการถ่ายทอดเชื้อลงได้อย่างมีนัยสำคัญ

ด้วยเหตุผลที่ยังไม่แน่ชัดว่าทำไมอัตราการถ่ายทอดเชื้อจากแม่ไปสู่ลูกในกลุ่ม placebo ที่วัดได้เพียง 18.6% จึงต่ำกว่า อัตราการถ่ายทอดเชื้อ 24.2% ซึ่งพบในการศึกษาที่โรงพยาบาลแห่งเดียวกันในช่วงปี พ.ศ. 2535- 2537 (4) การที่อัตราการถ่ายทอดเชื้อ HIV ที่ต่ำกว่าความคาดหมายเช่นนี้ เน้นให้เห็นความสำคัญของการที่ต้องมีกลุ่มศึกษาเปรียบเทียบที่ไม่ได้รับยา ในระยะเวลาศึกษาเดียวกัน เพราะถ้าสมมติว่าการให้ยาแบบระยะสั้นไม่มีประสิทธิผลและไม่มียากลุ่มเปรียบเทียบที่ไม่ได้ยา และพบว่า มีอัตราการถ่ายทอดเชื้ออยู่ที่ 18.6% เมื่อนำไปเปรียบเทียบกับอัตราการถ่ายทอดเชื้อจากการศึกษาในอดีต ก็อาจทำให้สรุปผลว่า การให้ยาอาจมีประสิทธิผล

ศูนย์ควบคุมโรคแห่งชาติ (CDC) ได้ให้การสนับสนุนการศึกษาแบบ Placebo-controlled ด้วยสูตรการรักษาแบบเดียวกันนี้ ร่วมกับกระทรวงสาธารณสุขของประเทศไอวอรี โคสต์ ในทวีปแอฟริกาตะวันตก ซึ่งไม่

(อ่านต่อหน้า 165)

การให้ Zidovudine ในการตั้งครรภ์ระยะท้าย และในระยะคลอด เพื่อป้องกันการถ่ายทอดเชื้อ HIV
จากแม่ไปสู่ลูก ในประเทศไทย พ.ศ. 2539 - 2541(ต่อจากหน้า156)

เหมือนกับประเทศไทยในเรื่องที่แม่ติดเชื้อ HIV เกือบทั้งหมดยังเลี้ยงลูกด้วยนมแม่ เนื่องจากการศึกษาในประเทศไทยแสดงให้เห็นว่าสูตรการรักษาแบบนี้มีประสิทธิภาพในการลดอัตราการถ่ายทอดเชื้อจากแม่ไปสู่ลูกในช่วงระยะเวลาแรกเกิดได้ และการวิเคราะห์ข้อมูลเบื้องต้นจากประเทศไอวอรี โคสต์ พบว่า การให้ยาแบบนี้ปลอดภัยสำหรับหญิงตั้งครรภ์ที่นั่น จึงได้หยุดการศึกษาในกลุ่ม placebo และหญิงตั้งครรภ์ในการศึกษาทุกรายจะได้รับยา ZDV แบบระยะสั้น และเนื่องจาก การเลี้ยงลูกด้วยนมแม่เกี่ยวข้องกับการถ่ายทอดเชื้อจากแม่ไปสู่ลูกด้วย (5) จึงต้องมีการติดตามศึกษาติดตามเด็กกลุ่มนี้เพื่อที่จะตอบได้ว่าการให้ยาด้วยสูตรการรักษาแบบระยะสั้นนี้จะสามารถลดอัตราการถ่ายทอดเชื้อจากแม่ไปสู่ลูกโดยรวม ในประชากรที่ยังมีการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่ได้หรือไม่

ผลจากการศึกษาวิจัยชิ้นนี้ นับเป็นการค้นพบที่สำคัญต่อการวางแผนและการดำเนินงานทางด้านสาธารณสุขในประเทศกำลังพัฒนาทั้งหลาย เพื่อที่จะนำผลการศึกษานี้ไปสู่การปฏิบัติ กระทรวงสาธารณสุข, องค์กรที่ให้การบริจาค, และหน่วยงานระดับนานาชาติที่เกี่ยวข้องทั้งหลายจำเป็นต้องพัฒนาแผนการและแนวทางปฏิบัติเพื่อที่จะเพิ่มขีดความสามารถของการให้บริการและการเข้าถึงบริการฝากครรภ์ การให้คำปรึกษาและการตรวจเลือดเพื่อหาการติดเชื้อ HIV และการจัดหา ZDV สำหรับหญิงตั้งครรภ์ มีความจำเป็นที่ต้องมีการวิจัยเชิงปฏิบัติการเพื่อหาวิธีการดีที่สุดในการที่จะนำวิธีการป้องกันด้วยวิธีนี้ไปสู่หญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อ HIV ในประเทศที่ยากจน และมีความจำเป็นในการประเมินผลของการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่ต่อประสิทธิภาพในการป้องกันของสูตรการรักษานี้ต่อไป

References

1. World Health Organization. **Global AIDS surveillance—Part I.** Weekly Epidemiology Record 1997;72:357-60.
2. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al. **Maternal viral load, zidovudine treatment, and risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant.** N Engl J Med 1996;335:1621-9.
3. CDC. **Recommendations of the U.S. Public Health Service Task Force on the use of zidovudine to**

reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus. MMWR 1994; 43(No. RR-11).

4. Shaffer N, Bhiraleus P, Chinayon P, et al. **High viral load predicts perinatal HIV-1 subtype E transmission, Bangkok, Thailand** [abstract]. XIth International Conference on AIDS, Vancouver, Canada, July 1996.
5. Bertolli J, St. Louis ME, Simonds RJ, et al. **Estimating the timing of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus in a breastfeeding population in Kinshasa, Zaire.** J Infect Dis 1996;174:722-6.

ถอดความจาก: CDC. Administration of Zidovudine during late pregnancy and delivery to prevent perinatal HIV transmission-Thailand, 1996-1998. MMWR 1998; 47 (No.8): pp.151-154.

โดย ธนันดา นัยวัฒน์กุล, (Thananda Naiwatanakul)

นพ.ครรชิต ลิ้มปกาญจนารัตน์ (Dr. Khanchit Limpakarnjanarat)

ศูนย์ความร่วมมือการวิจัยโรคเอดส์

Table 1. Study outcome of perinatal zidovudine (ZDV) trial, by treatment group-Bangkok, Thailand, 1998

Category	Treatment group	
	ZDV (n=198)	Placebo (n=199)
Median CD4+ count (cells/ μ l) at enrollment	428	410
No. women lost to follow-up before delivery	3	1
No. women who delivered infants	195	198
No. live-born children *	196	199
No. children with at least one polymerase chain reaction (PCR) result†	193	198
No. children with positive PCR	17	35
Risk for perinatal transmission (95% confidence interval)§	9.2% (5.0%-13.5%)	18.6% (13.0%-24.0%)
No. children died	3	4

* Includes one set of twins in each treatment arm.

† Excludes one child from each set of twins. In addition, one child died without a PCR result, and one child's first result is pending.

§ Estimated using Kaplan-Meier method.