



ได้รับอนุญาต
จาก ศ.น.พ.

CME PLUS
Continuing Medical Education

การตั้งครรภ์ และการติดเชื้อไวรัสภูมิคุ้มกันบกพร่อง

(Pregnancy and Human Immunodeficiency Viral Infection)

uw.กนกร ลุนกรจิต วท.บ., พ.บ.

ประกาศนียบัตรชั้นสูงทางวิทยาศาสตร์การแพทย์คลินิก

มหาวิทยาลัยมหิดล

วุฒิปริญญาวิทยาศาสตรและนรีเวชวิทยา

เลขที่ใบประกอบโรคศิลป์ 9216

รหัส 3-3220-000-9301/160402

วัตถุประสงค์การศึกษา

1. เพื่อให้ทราบเกี่ยวกับระบาดวิทยา
2. เพื่อให้ทราบเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรค
3. เพื่อให้ทราบเกี่ยวกับอาการและอาการแสดง
4. เพื่อให้ทราบเกี่ยวกับการตรวจวินิจฉัย
5. เพื่อให้ทราบเกี่ยวกับการวินิจฉัยทางน้ำเหลือง
6. เพื่อให้ทราบเกี่ยวกับผลของการตั้งครรภ์ต่ออุบัติการณ์โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง
7. เพื่อให้ทราบเกี่ยวกับผลของโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องต่อการตั้งครรภ์
8. เพื่อให้ทราบเกี่ยวกับวิธีการให้ยาต้านไวรัส HIV ในสตรีตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อ HIV
9. เพื่อให้ทราบเกี่ยวกับการติดเชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารก
10. เพื่อให้ทราบเกี่ยวกับแนวปฏิบัติทางคลินิกในการดูแลสตรีตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อ HIV
11. เพื่อให้ทราบเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารก
12. เพื่อให้ทราบเกี่ยวกับการติดเชื้อเอชไอวีกับเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์
13. เพื่อให้ทราบเกี่ยวกับการป้องกันทารกติดเชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารก
14. เพื่อให้ทราบเกี่ยวกับการดูแลทารกที่เกิดจากมารดาที่ติดเชื้อเอชไอวี

■ ต่อจากฉบับที่แล้ว

การพิจารณาให้ยาป้องกันโรคติดเชื้ออวัยวะในระหว่างตั้งครรภ์

1. *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii* เพื่อเป็นการป้องกันเชื้อทั้ง 2 ชนิด จึงต้องรับประทานยา Trimethoprim-sulfamethoxazole ซึ่ง Trimethoprim จะห้ามการสังเคราะห์กรดโฟลิก ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อความพิการของทารกในครรภ์ ผู้ที่ตั้งครรภ์หรือวางแผนที่จะตั้งครรภ์ และรับประทาน Trimethoprim-sulfamethoxazole อยู่ จึงควรได้รับโฟเลตเสริมเพื่อป้องกันภาวะดังกล่าว (4 มิลลิกรัมต่อวัน) โดยควรได้รับอย่างน้อย 1 เดือนก่อนตั้งครรภ์

2. เริ่มที่อวัยวะเพศ (Genital herpes)

หญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อ HIV จะมีอาการของเริ่มได้บ่อยครั้งกว่าผู้ที่ไม่ได้ติดเชื้อ HIV ถ้าเชื้อ Herpes simplex virus (HSV) ถ่ายทอดไปยัง

ทารกและเกิดการติดเชื้อเริ่มในทารกแรกเกิดจะมีอาการรุนแรงถึงแม้จะได้รับการวินิจฉัยและรักษาในระยะแรกก็ตาม ควรรักษาเริ่มที่มีอาการในระหว่างตั้งครรภ์ และให้ยาเพื่อลดอาการในรายที่เป็นบ่อย สตรีที่มีอาการเริ่มขณะเจ็บครรภ์หรือมีน้ำเดินถือเป็นข้อบ่งชี้ในการผ่าท้องทำคลอด ไม่แนะนำให้ acyclovir เพื่อป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเริ่มสู่ทารกแรกเกิด ในไตรมาสสุดท้ายแก่หญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อ HIV ทุกราย

3. วัณโรค

เนื่องจากยารักษาวัณโรคอาจก่อให้เกิดความพิการของทารกในครรภ์ได้ จึงแนะนำให้เริ่มการรักษาหลังจากไตรมาสแรกไปแล้ว ในผู้ป่วยที่มีประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยเป็นวัณโรคแต่ไม่ติดหรือมีเพียงผลทดสอบ tuberculin skin test ที่ผิวหนังเป็นผลบวก (มีตุ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิเมตร) ควรได้รับ isoniazid ในการป้องกันและควรได้รับวิตามินบี 6 ร่วมด้วย เพื่อป้องกันภาวะประสาทอักเสบ

4. Toxoplasmosis

สตรีตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อ HIV และมีอาการทุกรายควรได้รับการตรวจ antibodies ต่อเชื้อ Toxoplasma ชนิด IgG หลังได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อ HIV ผู้ที่มีผลลบควรได้รับคำแนะนำให้หลีกเลี่ยงการสัมผัสหรือเข้าใกล้อุจจาระแมว เนื้อ หรือผักที่ไม่สุก ส่วนผู้ที่มีผลบวกควรได้รับยา Trimethoprim-sulfamethoxazole เพื่อป้องกันการติดเชื้อนี้

ภาวะแทรกซ้อนและการรักษาในสตรีตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อ HIV

A. ภาวะเสี่ยงทางโภชนาการและปัญหาเรื่องน้ำหนักตัวขึ้น

น้อย มารดาที่ติดเชื้อ HIV ต้องได้รับการติดตามเรื่องภาวะโภชนาการและการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวตลอดการตั้งครรภ์ หากพบความผิดปกติต้องได้รับคำปรึกษาและแก้ไขปัญหา และสาเหตุของภาวะทุพโภชนาการ

B. อาการคลื่นไส้ อาเจียน ในระยะแรกของการตั้งครรภ์อาจ

มีอาการแพ้ท้องทำให้คลื่นไส้ อาเจียนมาก ผู้ป่วยบางคนอาจมีภาวะขาดน้ำและภาวะกรดในเลือด โดยเฉพาะผู้ที่รับประทานยาต้านไวรัส HIV ดังนั้นจึงควรเริ่มยาต้านไวรัสในระยะไตรมาสที่ 2 เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะดังกล่าวและลดความเสี่ยงต่อความพิการของทารกจากยาต้านไวรัส

C. ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงและภาวะไขมันในเลือดสูง ในราย

ที่ได้รับยากลุ่มต้านเอนไซม์โปรตีเอส (Protease inhibitors: PIs) อาจชักนำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงและภาวะไขมันในเลือดสูง จึงควรได้รับการทดสอบ Glucose tolerance test การตรวจติดตามระดับน้ำตาลในเลือดและตรวจ triglyceride, LDL cholesterol ในผู้ที่รับประทานยากลุ่มนี้ที่อายุครรภ์ 24 สัปดาห์ และ 34 สัปดาห์ ทารกที่เกิดจากมารดาที่ระดับน้ำตาลสูงผิดปกติควรได้รับการตรวจคัดกรองภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำด้วย หลังคลอด 1 และ 4 ชั่วโมง

ตารางการให้ยาป้องกันเชื้อฉวยโอกาสในสตรีตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อ HIV

Infectious agent	Usual Manifestation	Drug for Prophylaxis	Approach in pregnancy
1. Pneumocystis	Pneumonia	Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX)	- Prophylaxis and therapy same as for nonpregnant person. - Notify neonatologist of maternal sulfa therapy
2. <i>Toxoplasma gondii</i>	Encephalitis, brain abscess, pneumonitis, retinochoroiditis	TMP-SMX	As noted previously
3. <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC)	Fever, sweats, weight loss, fatigue, diarrhea, abdominal pain	Azithromycin weekly or clarithromycin daily	- Azithromycin is the first choice for primary prophylaxis in pregnancy. Clarithromycin has teratogenic affect in animals. - For maintenance therapy, use azithromycin plus ethambutol.
4. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Asymptomatic or pulmonary disease	Isoniazid plus pyridoxine (B6) for 9 months	If multiple-drug resistant TB in pregnancy, obtain expert consultation.
5. <i>Candida</i> species	Vaginal, oral, or esophageal infections	Oral fluconazole	- Prophylaxis not indicated in pregnancy. - Craniofacial and skeletal abnormalities reported after prolonged exposure to fluconazole in utero
6. <i>Cryptococcus neoformans</i>	Meningoencephalitis	Oral fluconazole	- Anomalies as noted previously after prolonged fluconazole exposure. Consider switching to amphotericin B in first trimester for chronic suppression.
7. <i>Histoplasma capsulatum</i>	Disseminated disease with fever, fatigue, weight loss, pulmonary symptoms	Oral itraconazole	Uncertain safety of chronic itraconazole in pregnancy, consider switching to amphotericin B in first trimester for chronic suppression.
8. <i>Coccidioides immitis</i>	Focal or diffuse pneumonitis	Oral fluconazole	- Consider switching to amphotericin B in first trimester for chronic suppression.
9. Cytomegalovirus	Retinitis, esophagitis, encephalitis or pneumonitis	Oral or parenteral ganciclovir, parenteral foscarnet or cidofovir, intraocular ganciclovir.	To manage chronic suppressive therapy in pregnancy, obtain in consultation with experts.
10. Herpes simplex virus	Genital or oral ulceration	Acyclovir, famciclovir	Prophylaxis and therapy same as nonpregnant.



D. ภาวะกรดแลคติก ภาวะนี้พบได้น้อยแต่เป็นอันตรายถึงชีวิต มักเกิดในสตรีตั้งครรภ์ที่รับประทานยาต้านไวรัสกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitors โดยเฉพาะ didanosine (ddi) และ stavudine (D4T) ดังนั้น จึงควรหลีกเลี่ยงการให้ยาทั้งสองในสตรีตั้งครรภ์ โดยภาวะนี้จะมีการเมื่อยตามตัว คลื่นไส้ อาเจียน ปวด และไม่สบายในท้อง หากสงสัยควรตรวจเลือดเพื่อหา lactate, electrolytes และ liver function tests โดยเฉพาะในช่วงไตรมาสที่ 3

E. ภาวะเหลือง ในสตรีตั้งครรภ์ที่รับประทาน nevirapine อาจมีอาการของตับอักเสบ หากมีระดับเอนไซม์ของตับสูงเกิน 5 เท่าปกติ ตัวเหลือง ตาเหลือง ต้องรีบหยุดยาด้านไวรัส

การถ่ายทอดเชื้อ HIV จากมารดาสู่ทารก

ในภาวะปกติที่ไม่มีการใช้ยาด้านไวรัส หรือให้การป้องกันอย่างอื่น อัตราการถ่ายทอดเชื้อจากมารดาสู่ทารกประมาณ 25% ในปี พ.ศ. 2540 ประเทศไทยเริ่มมีการป้องกันการถ่ายทอดเชื้อ HIV จากมารดาสู่ทารก พบว่าอัตราการถ่ายทอดเชื้อ HIV จากมารดาสู่ทารกลดลงเป็น 6.38% ใน พ.ศ. 2549 และเหลือ 3.6% ในปี พ.ศ. 2552 การเข้าใจในช่วงเวลาของการถ่ายทอดเชื้อ และปัจจัยเสี่ยงในการติดเชื้อจะช่วยในการป้องกันการถ่ายทอดเชื้อ HIV จากมารดาสู่ทารกได้ดีขึ้น เชื้อ HIV ไม่สามารถติดเข้าไปในเซลล์ไข่ได้ เนื่องจากไม่มีตัวรับไวรัสที่ผิวของเซลล์ไข่ แต่เชื้อสามารถติดตัวอสุจิได้ อย่างไรก็ตาม หลังติดเชื้อแล้วตัวอสุจิมักจะไม่เคลื่อนไหว ทำให้ไม่ผสมพันธุ์กับไข่ นอกจากนี้การติดเชื้อ HIV ขณะไตรมาสแรกมีโอกาทำให้เกิดการแท้งขึ้นได้มากกว่าการตั้งครรภ์ปกติ ดังนั้นจึงทำให้ทารกที่ติดเชื้อจากระยะแรก ๆ ของการตั้งครรภ์มีจำนวนน้อย ในขณะที่คลอดทารกอาจได้รับเชื้อโดยสัมผัสเลือดและสิ่งคัดหลั่งที่ติดเชื้อจากมารดา ตลอดไปจนถึงจากน้ำนมมารดา หากได้รับการเลี้ยงดูด้วยนมมารดาถึงแม้ว่าการติดเชื้อจะเกิดขึ้นได้ตลอดการตั้งครรภ์ แต่พบว่า 80% เกิดขึ้นในระยะคลอดและหลังคลอด จึงทำให้การให้ยาด้านไวรัสและการผ่าตัดคลอดก่อนการเจ็บครรภ์สามารถป้องกันการถ่ายทอดเชื้อไวรัส HIV จากมารดาสู่ทารกได้

ปัจจัยเสี่ยงต่อการถ่ายทอดเชื้อ HIV จากมารดาสู่ทารก

- a. ระยะของโรคและเชื้อ HIV ระดับความรุนแรงของโรค ทั้งทางคลินิก (ระยะโรค), ไวรัสวิทยา (ปริมาณเชื้อไวรัสในเลือดมารดา) และน้ำเหลือง (ระดับ CD4) ความรุนแรงของสายพันธุ์ของไวรัสที่จะติดเชื้อรวมทั้งคุณสมบัติของตัวรับไวรัสบนผิวเซลล์ทารกมีผลต่อการติดเชื้อ HIV จากมารดาสู่ทารก
- b. ปัจจัยทางสูติศาสตร์ การติดเชื้อแบคทีเรียของน้ำคร่ำและเยื่อหุ้มน้ำคร่ำในครรภ์มารดา การคลอดก่อนกำหนด ถุงน้ำคร่ำแตกเกิน 4 ชั่วโมง การคลอดทางช่องคลอด การคลอดที่ใช้เครื่องมือช่วยและเกิดบาดแผลต่อทารก
- c. ปัจจัยจากรก การติดเชื้อส่วนใหญ่จะเกิดในระยะคลอดบุตร เนื่องจากรกมีกลไกในการป้องกันเชื้อ HIV จากมารดาสู่ทารก แต่บางครั้งเชื้ออาจผ่านเข้าไปในกระแสเลือดทารกได้โดยเซลล์มารดาที่ติดเชื้อหลุดเข้าไปโดยตรงหรือเซลล์ของรกติดเชื้อ โดยเฉพาะ Hofbauer cell ซึ่งเป็น macrophages ชนิดหนึ่งจึงมีตัวรับของไวรัส HIV (CD4) ที่ผิวเซลล์ หรือกินไวรัสเข้าไปได้ อย่างไรก็ตาม เซลล์ trophoblast ที่ติดเชื้อ HIV จะหยุดการแบ่งตัว และหลุดลอกเข้าสู่เลือดมารดาใน intervillous ทำให้ป้องกัน

ทารกติดเชื้อ นอกจากนี้ยังพบว่ายาด้านไวรัสที่ใช้ได้ผลดีในการป้องกันการถ่ายทอดเชื้อ HIV จากมารดาสู่ทารกคือ Zidovudine จะถูกกระตุ้นให้ออกฤทธิ์ในเซลล์ Hofbauer และ trophoblast

d. การได้รับนมมารดาพบความเสี่ยงของอัตราการถ่ายทอดโดยผ่านทางน้ำนมมารดาประมาณ 14-29% อุบัติการณ์ในการพบเชื้อ HIV ในน้ำนมประมาณ 58% โดยพบมากที่สุดภายใน 3 เดือนแรกหลังคลอดบุตร และมีความสัมพันธ์กับระดับภูมิคุ้มกันที่ต่ำของมารดา การติดเชื้อในระยะหลังคลอดพบ 66% เกิดในช่วง 6 สัปดาห์แรก แต่อย่างไรก็ตาม อัตราการติดเชื้อยังขึ้นกับภูมิคุ้มกันของทารก เช่น ภาวะความเป็นกรดในกระเพาะอาหารของทารก เซลล์ที่ผลิต IgA ที่เยื่อบุทางเดินอาหาร อายุครรภ์ที่ครบกำหนดของทารก เนื่องจากทารกที่เกิดก่อนกำหนดมีระบบภูมิคุ้มกันที่ยังไม่สมบูรณ์มารดาที่ติดเชื้อ HIV หลังคลอดควรงดเลี้ยงทารกด้วยนมมารดาในสถานที่ที่สามารถจัดหานมผสมและน้ำสะอาดได้ ในประเทศไทยสามารถรับนมผสมได้ฟรีจนทารกอายุได้ 6 เดือน แต่ในพื้นที่ที่มารดาไม่สามารถรับนมได้ตลอด หรือไม่สามารถหาน้ำสะอาดได้ เช่น ในพื้นที่ป่าเขา หรือย้ายบ้านบ่อย ๆ จากการทำงาน แนะนำให้เลี้ยงทารกด้วยนมมารดาอย่างเดียว (exclusive breast feeding) เนื่องจากพบว่า อัตราการติดเชื้อ HIV ของทารกที่เลี้ยงด้วยนมมารดาอย่างเดียวน้อยกว่าทารกที่เลี้ยงด้วยนมมารดาสลับกับนมผสม การให้นมผสมพบว่าทำให้เกิดการอักเสบขึ้นที่เยื่อบุทางเดินอาหาร และกระตุ้นให้เชื้อผ่านเข้าสู่ทารกได้มากขึ้น ในขณะที่ในน้ำนมมารดาพบสาร glycosaminoglycan ที่ช่วยยับยั้งการเกาะของไวรัส HIV กับ CD4 และ lactoferrin ลดการเพิ่มจำนวนของไวรัส

การป้องกันการถ่ายทอดเชื้อ HIV จากมารดาสู่ทารก

การป้องกันการติดเชื้อของทารกที่เกิดจากมารดาที่ติดเชื้อ HIV ซึ่งสามารถทำได้โดย

A. ทางสูติศาสตร์

การติดเชื้อ HIV จากมารดาประมาณ 50-60% จะเกิดขณะเจ็บครรภ์คลอดและคลอด การแตกของถุงน้ำคร่ำเกิน 4 ชั่วโมง พบว่ามีการถ่ายทอดเชื้อจากมารดาสู่ทารกเพิ่มมากขึ้น การผ่าตัดคลอดก่อนการเจ็บครรภ์ช่วยป้องกันการถ่ายทอดระหว่างเลือดมารดาและทารกในระยะเจ็บครรภ์ และลดโอกาสของทารกที่จะสัมผัสกับสิ่งคัดหลั่งในช่องคลอดมารดา ทำให้สามารถป้องกันการถ่ายทอดเชื้อ HIV จากมารดาสู่ทารกได้ โดยมีอัตราการถ่ายทอดเชื้อลดลง 50% โดยเฉพาะในสตรีตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อ HIV ที่มีจำนวนไวรัส HIV ในเลือดมากกว่า 1,000 เซลล์/มิลลิลิตร (เนื่องจากหากจำนวนเชื้อไวรัสในเลือดมีจำนวนน้อยกว่านี้ การผ่าตัดคลอดมีอัตราการถ่ายทอดไม่แตกต่างจากการคลอดทางช่องคลอด) ควรได้รับการแนะนำให้ผ่าตัดคลอดแบบเตรียมล่วงหน้า เพื่อลดอัตราการถ่ายทอดเชื้อจากมารดาสู่ทารก นอกเหนือจากการให้ยาด้านไวรัสในปัจจุบันมียาด้านไวรัส HIV ให้ใช้หลายตัวมากขึ้น การใช้ HAART (Highly active antiretroviral treatment) ในสตรีตั้งครรภ์เพื่อลดระดับจำนวนไวรัสในเลือด อาจลดอัตราการผ่าตัดคลอดในสตรีกลุ่มนี้ลง การใช้ 0.25% chlorhexidine ทำความสะอาดช่องคลอด พบว่ามีประโยชน์ในการลดการถ่ายทอดเชื้อ HIV จากมารดาสู่ทารก แต่จะไม่ได้ประโยชน์หากมีการแตกของถุงน้ำก่อน ทารกคลอดนานเกินกว่า 4 ชั่วโมง

B. ให้อาต้านไวรัส HIV

ในสตรีตั้งครรภ์ที่มีข้อบ่งชี้ที่ต้องได้รับยาด้านไวรัสเพื่อการรักษา เช่น มีอาการของโรค HIV มีระดับ CD4 น้อยกว่า 200 เซลล์/มิลลิลิตร

ควรได้รับยาต้านไวรัสแบบ HAART (Highly active antiretroviral treatment) ดังกล่าวในตอนต้นแล้วนั้น สามารถป้องกันการถ่ายทอดเชื้อจากมารดาสู่ทารกได้อยู่แล้ว เพราะสูตรยาแบบ HAART สามารถลดจำนวนไวรัสให้อยู่ในระดับที่ต่ำ แต่ในมารดาที่ติดเชื้อ HIV และยังไม่มียาต้านไวรัสในการได้รับยาต้านไวรัส ก็สมควรได้รับยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเช่นกัน โดยในปัจจุบันยาที่แนะนำให้ใช้ ได้แก่ Zidovudine (AZT), Lamivudine (3TC), Nevirapine (NVP) และ Kaletra (lopinavir + ritonavir: LPV/r)

AZT (zidovudine) เป็นยาในกลุ่ม Nucleoside reverse transcriptase inhibitor ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งน้ำย่อย reverse transcriptase ของไวรัส HIV ทำให้ไวรัสไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้โดยที่การใส่ยานี้มีความปลอดภัยต่อหญิงตั้งครรภ์และทารกในครรภ์ โดยใช้เวลา 30 นาที ในการที่ให้ยาถึงระดับรักษาในเลือดมารดาและทารก AZT จะลดจำนวนไวรัสในกระแสเลือดมารดาก่อนที่ทารกจะสัมผัสกับเชื้อโดยผ่านทางรก และการให้ยาต่อในทารกหลังคลอด หลังสัมผัสกับเชื้อก็เป็นอีกกลไกหนึ่ง ที่ป้องกันการติดเชื้อ นอกจากนี้ AZT ยังมีการเปลี่ยนแปลงเป็นอนุพันธ์ที่ออกฤทธิ์ในรูปของ triphosphate ที่รก ทำให้ป้องกันเชื้อที่ผ่านทางรก และยังลดจำนวนเชื้อไวรัส HIV ในช่องคลอดได้ดี ยานี้สามารถผ่าน Blood brain barrier เข้าสู่เซลล์ประสาทได้ดี ทำให้ยาสามารถลดจำนวนเชื้อในเซลล์ประสาทที่ถือว่าเป็นแหล่งเก็บกักเชื้อรองจากเม็ดเลือดขาวชนิด T-lymphocyte ของทารกได้อีกด้วย ในแง่ของการดื้อยาพบว่า ต้องใช้ AZT ติดต่อกัน 18-24 เดือน จึงเกิดการดื้อยา แต่การใช้เพื่อป้องกันการถ่ายทอดเชื้อจากมารดาสู่ทารกใช้เวลาที่สั้นประมาณ 4-6 เดือน การหยุดยาพบว่า เชื้อกลับมามีจำนวนต่อยาได้ใหม่ แต่มีรายงานพบการดื้อยาของเชื้ออยู่ได้นานมากกว่า 1 ปีหลังหยุดยา ดังนั้น หากใช้ยานี้เพียงตัวเดียว (เพื่อป้องกันการถ่ายทอดเชื้อ) กับผู้ที่มียาระดับไวรัสในเลือดสูง จึงควรระวังการดื้อยานี้ที่จะเกิดขึ้นทำให้ไม่สามารถใช้ได้ผลดีในคราวต่อไป การใช้ AZT แบบยาเดี่ยวจึงแนะนำให้ใช้ในรายที่มีระดับ CD4 ตั้งแต่ 200 เซลล์/มิลลิลิตรขึ้นไป ส่วนผู้ที่มีระดับ CD4 น้อยกว่า 200 เซลล์/มิลลิลิตร ควร

ได้ยาด้านไวรัสอย่างน้อย 3 ตัว (HAART) ถึงแม้ว่าจะตั้งครรภ์ก็ตาม ส่วนระยะเวลาที่เหมาะสมในการเริ่มให้ยาเพื่อป้องกันการถ่ายทอดเชื้อจากมารดาสู่ทารก ควรเริ่มตั้งแต่ระยะ antenatal ในสหรัฐอเมริกาแนะนำให้เริ่มตั้งแต่ไตรมาสที่ 2 (14 สัปดาห์) ในประเทศไทยแนะนำให้เริ่มในไตรมาสที่ 3 (28 สัปดาห์) เนื่องจากพบว่า อัตราการถ่ายทอดเชื้อไม่แตกต่างกันมาก แต่มีความต่อเนื่องในการรับประทานยา (drug adherence) มากกว่า

3TC (lamivudine) เป็นยาในกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitor เช่นเดียวกับ AZT แต่ไม่มีการใช้เป็นยาเดี่ยวเหมือน AZT เพราะมีโอกาสดื้อยาได้ง่ายหากใช้เพียงตัวเดียว การใช้จะให้ร่วมกับ AZT เพื่อหวังฤทธิ์ในการลดจำนวนไวรัสเสริมกับ AZT

NVP (nevirapine) เป็นยาในกลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งน้ำย่อย reverse transcriptase ของไวรัส HIV ทำให้เชื้อไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้เช่นกัน ยานี้ถึงแม้มีความปลอดภัยในการใช้ต่อหญิงตั้งครรภ์และทารกในครรภ์ แต่มีโอกาสเกิดตับอักเสบและอาการแพ้ยาขึ้นได้ การใช้ยานี้เพื่อป้องกันการถ่ายทอดเชื้อ แนะนำให้รับประทานครั้งเดียว เมื่อเริ่มเจ็บครรภ์จริงจึงมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนข้างต้นน้อย ยาจะใช้เวลาอย่างน้อย 2 ชั่วโมง ก่อนที่จะผ่านเข้าไปในกระแสเลือดทารก และใช้เวลาประมาณ 6 ชั่วโมงในการถึงระดับสูงสุดในกระแสเลือดมารดา ดังนั้น ในรายที่ผ่าท้องทำคลอดแบบเตรียมล่วงหน้าควรให้ยา Nevirapine ก่อนการผ่าตัดอย่างน้อย 6 ชั่วโมง จึงได้ผลดีที่สุดในการป้องกันการถ่ายทอดเชื้อ สิ่งที่ควรตระหนักคือ เนื่องจากยานี้มี half life ยาว (ประมาณ 28 วัน) ดังนั้น มีโอกาสที่เกิดการดื้อยาได้ประมาณ 26% ต่อการสัมผัสยาหนึ่งครั้ง จึงแนะนำให้ใช้ยา AZT 300 มิลลิกรัม และ 3TC (lamivudine) 150 มิลลิกรัม รับประทานทุก 12 ชั่วโมง หลังคลอดต่อไปอีก 7 วัน เพื่อป้องกันเชื้อดื้อต่อยา Nevirapine

Kaletra (LPV/r) เป็นยาสูตรผสมของ lopinavir และ ritonavir ซึ่งมีความสามารถในการลดเชื้อไวรัสได้ดี และผ่านรกได้ไม่ดี จึงไม่มีผลข้างเคียงต่อทารก แต่ต้องให้ยาป้องกันการถ่ายทอดเชื้อในทารกหลังคลอดด้วย

ตารางแสดงทางเลือกที่แนะนำสำหรับหญิงติดเชื้อ HIV ตั้งครรภ์ เพื่อป้องกันการถ่ายทอดเชื้อสู่ลูก แต่ยังไม่ต้องการการรักษาเพื่อสุขภาพของแม่

Maternal AZT (Zidovudine) + infant ARV prophylaxis (Option A)	Maternal triple ARV prophylaxis (Option B)
<p>สำหรับแม่ ให้ AZT 1 x 2 ตั้งแต่อายุครรภ์ 14 สัปดาห์ จนถึงเจ็บครรภ์คลอด ให้ NVP (nevirapine) ครั้งเดียว ขณะเจ็บครรภ์และให้ AZT + 3TC (lamivudine) หลังคลอดต่ออีก 7 วัน เพื่อป้องกันเชื้อ HIV ดื้อต่อยา NVP (แต่หากแม่ได้ยา AZT ก่อนคลอดมากกว่า 4 สัปดาห์ อาจพิจารณาเลือกไม่ใช้ sd-NVP (single dose nevirapine) และ AZT + 3TC หลังคลอด แต่ต้องให้ AZT ตลอดจนคลอดและหยุดเมื่อคลอด</p>	<p>สำหรับแม่ การให้ยาด้านไวรัส 3 ตัว เมื่อป้องกันเริ่มตั้งแต่อายุครรภ์ 14 สัปดาห์ และให้ต่อจนกระทั่งคลอด หรือจนกระทั่งทารก 1 สัปดาห์ หลังทารกหยุดกินนมแม่ โดยสูตรยาที่แนะนำให้เลือก ได้แก่ AZT + 3TC+ LPV/r (lopinavir/ritonavir) หรือ AZT + 3TC + ABC (abacavir) หรือ AZT + 3TC + EFV (efavirenz) หรือ TDF (tenofovir) + 3TC (or FTC) + EFV</p>
<p>สำหรับทารกที่กินนมแม่ ให้ NVP ตั้งแต่เกิดวันละครั้ง อย่างน้อย 4-6 สัปดาห์ และต่ออีก 1 สัปดาห์หลังหยุดนมแม่</p> <p>สำหรับทารกที่กินนมผสมทดแทนนมแม่ ให้ NVP วันละครั้ง หรือให้ NVP ครั้งเดียว + AZT 1 x 2 ตั้งแต่คลอดจนถึง 4-6 สัปดาห์</p>	<p>สำหรับทารกโดยจะไม่คำนึงว่าจะใช้นมอะไรเลี้ยงทารก ให้ NVP วันละครั้ง หรือให้ NVP ครั้งเดียว + AZT 1 x 2 ตั้งแต่คลอดจนถึง 4-6 สัปดาห์</p>



แนวทางการดูแลหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อ HIV ที่แนะนำโดย องค์การอนามัยโลก

ในข้อแนะนำปี ค.ศ. 2010 องค์การอนามัยโลกได้แนะนำการป้องกันการถ่ายทอดเชื้อ HIV จากแม่สู่ลูก โดยอยู่บนพื้นฐานของสิ่งสำคัญ 2 ประการ ได้แก่

- a. การให้ยาต้านรีโทรไวรัส (ARV) ตลอดชีวิตแก่ผู้ติดเชื้อ HIV ที่ต้องการการรักษาเพื่อสุขภาพของหญิงนั้น ต้องมีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการลดการถ่ายทอดเชื้อจากแม่สู่ลูกด้วย
- b. สำหรับหญิงที่ติดเชื้อ แต่ยังไม่ต้องการการรักษาจะให้ยาต้าน ARV เพื่อป้องกันการถ่ายทอดเชื้อจากแม่สู่ลูกในระยะตั้งครรภ์ คลอด และระยะให้นมบุตร ในสถานการณ์ที่การให้นมมารดาเป็นสิ่งจำเป็น

a. การให้ยาต้านรีโทรไวรัส

ในข้อแนะนำเดิมจะเริ่มให้ยาต้านรีโทรไวรัสเมื่อระดับ CD4 น้อยกว่า 200 เซลล์/มิลลิลิตร ในข้อแนะนำใหม่เปลี่ยนเป็นเท่ากับหรือน้อยกว่า 350 เซลล์/มิลลิลิตร ในทุกราย และในแม่ที่มีอาการทางคลินิกตาม WHO clinical stage 3-4 โดยไม่คำนึงถึงระดับค่า CD4 สูตรยาที่ให้ได้ แนะนำให้ยาที่ประกอบด้วย AZT และ 3TC เป็นส่วนประกอบพื้นฐาน ร่วมกับยาอื่นอีกหนึ่งหรือมากกว่า

ดังนั้น ตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก ปี ค.ศ. 2010 ได้แนะนำให้ตรวจคัดกรองการติดเชื้อ HIV ในหญิงตั้งครรภ์ผู้ที่ทราบว่าติดเชื้อ และได้รับยาต้านรีโทรไวรัสอยู่แล้ว ก็ให้ได้รับต่อไปจนระยะคลอดและหลังคลอด แต่ควรใช้ยาอื่นแทน EFV เช่น ใช้ NVP (ถ้าไม่มีข้อห้าม) ทดแทนชั่วคราวในระยะก่อน 14 สัปดาห์ หรือในระยะ 28 วันแรกของทารกตั้งครรภ์ เนื่องจาก EFV มีความเสี่ยงต่อการเกิด neural tube defect (เพิ่มความเสี่ยงจาก 0.1% เป็น 1%) ได้ในทารกที่ได้รับยานี้ และการปิดของ neural tube ส่วนใหญ่จะเกิดภายใน 28 วันแรก หลังปฏิสนธิ นอกจากนี้หญิงที่ได้รับยาที่มี EFV เป็นส่วนประกอบของสูตรยาควรเปลี่ยน EFV เป็นยาอื่น

ตารางคำแนะนำขององค์การอนามัยโลกในการให้ยาเพื่อรักษา (ART) และป้องกันการถ่ายทอดเชื้อ HIV จากแม่สู่ทารกในหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อ HIV และวินิจฉัยได้ในระยะเจ็บครรภ์หรือระยะหลังคลอด (ไม่ได้ฝากครรภ์)

สถานการณ์	ทางเลือก		สูตรยาต้านรีโทรไวรัส
หญิงตั้งครรภ์ที่วินิจฉัยได้ว่าติดเชื้อ แต่ยังไม่จำเป็นต้องได้ยาต้านไวรัสเพื่อการรักษา : ทารกได้นมทดแทนนมแม่อย่างเดียว	Option A	Women	AZT + sd-NVP ขณะเจ็บครรภ์ AZT + 3TC หลังคลอด 1 สัปดาห์
		Infant	sd-NVP + AZT หรือ NVP 4-6 สัปดาห์
	Option B	Women	AZT + 3TC + LPV/r or AZT + 3TC + ABC or AZT + 3TC + EFV or TDF + 3TC (or FTC) + EFV ให้ต่อเนื่องไปจนหลังคลอดและตลอดชีวิตเพื่อการรักษาแม่ หากแม่มีอาการตาม WHO stage 3, 4 หรือพบว่าผล CD4 ≤ 350 cell/mm ³ แต่หยุดยาทุกตัวพร้อมกันหากไม่มีเงื่อนไขดังกล่าว
		Infant	AZT or NVP for 4-6 สัปดาห์
หญิงตั้งครรภ์ติดเชื้อที่มีอาการทางคลินิกตาม WHO stage 3, 4 หรือมีภาวะเลือดจาง (Hb < 7 กรัม/เดซิลิตร)	Women		TDF + 3TC (or FTC) + EFV
	Infant		AZT or NVP for 4-6 สัปดาห์

แทนเมื่อวางแผนจะมีลูก และเปลี่ยนกลับมาใช้ EFV หลังตั้งครรภ์ได้ 14 สัปดาห์ในรายที่ทราบว่าติดเชื้อขณะตั้งครรภ์ และมีข้อบ่งชี้ว่าต้องได้รับการรักษาด้วย HAART เพื่อสุขภาพของแม่ควรได้ยาที่มี AZT + 3TC เป็นสูตรพื้นฐานร่วมกับยาต้านรีโทรไวรัสอีก 1-2 ตัว เช่น NVP, LPV ร่วมกับ RTV (ritonavir) เป็นต้น โดยเริ่มต้นให้ยาให้เร็วที่สุด ส่วนในรายที่ยังไม่มีข้อบ่งชี้ว่าต้องได้รับยาต้านรีโทรไวรัสเพื่อสุขภาพแม่ แต่เป็นการให้ยาด้านไวรัสเพื่อป้องกันการถ่ายทอดเชื้อจากแม่สู่ลูกให้เริ่มให้เมื่ออายุครรภ์ 14 สัปดาห์ เป็นต้นไป โดยสูตรยาประกอบด้วยยา AZT + 3TC เป็นสูตรพื้นฐาน ร่วมกับยาต้านรีโทรไวรัสอีก 1-2 ตัว เช่น NVP, LPV ร่วมกับ RTV (ritonavir) เป็นต้นเช่นกัน

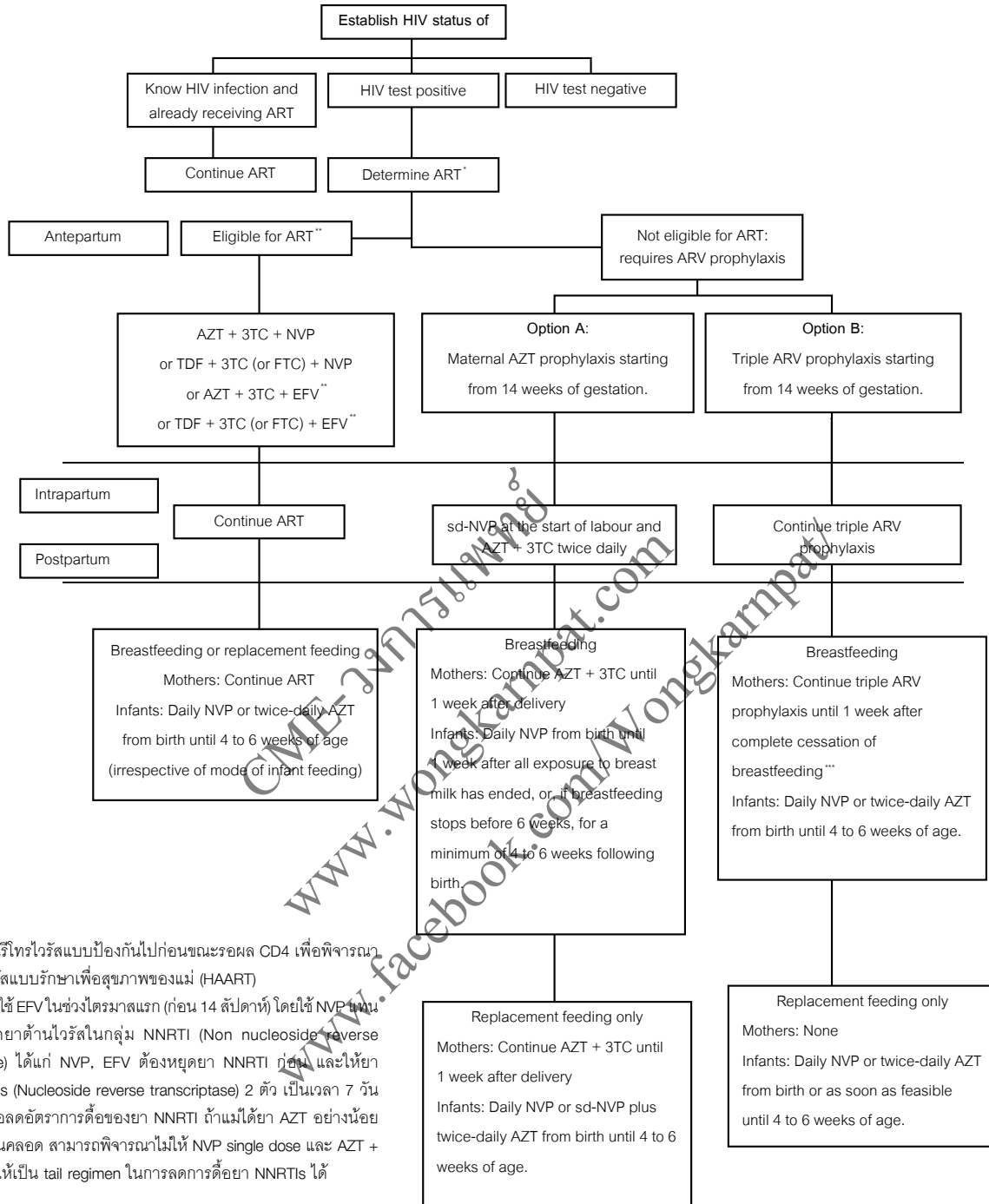
b. แม่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อขณะเจ็บครรภ์คลอด (Women diagnosed with HIV infection in labor)

ในแม่ที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกว่าติดเชื้อ HIV ในช่วงเจ็บครรภ์คลอดหรือหลังคลอด และไม่ได้ยาในช่วงฝากครรภ์ (หรือไม่ได้ฝากครรภ์) หากแม่มีอาการทางคลินิกตาม WHO stage 3 หรือ 4 ด้วย อาจพิจารณาให้ยาต้านไวรัส 3 หรือตามสูตร HAART เพื่อรักษาสุขภาพแม่ โดยไม่ต้องรอผล CD4 ว่าเท่ากับหรือต่ำกว่า 350 เซลล์/มิลลิลิตร เนื่องจากต้องใช้เวลานาน แต่มีความจำเป็นต้องป้องกันการติดเชื้อก่อน จึงต้องตัดสินใจให้ยาไปเลย แต่การให้ยาสูตร 3 ตัว หรือ Option B ต้องใช้เวลาหลายสัปดาห์ (อย่างน้อย 4 สัปดาห์) เพื่อมีผลลดจำนวนไวรัส ดังนั้น จึงแนะนำให้ใช้สูตรที่มี NVP ในการใช้ป้องกันการถ่ายทอดเชื้อจากแม่สู่ลูกแก่ลูกหลังคลอด หรือ Option A หากพิจารณาการให้ยาต้านรีโทรไวรัส 3 ตัว ในแม่แบบ Option B พร้อมกับให้ NVP หรือ AZT แก่ลูก 3-4 สัปดาห์

Option A (maternal AZT plus infant ARV prophylaxis)

แม่: ให้ sd-NVP ทันทีระหว่างเจ็บครรภ์คลอด และให้ AZT + 3TC ทุก 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 1 สัปดาห์

รูปแสดงผังคำแนะนำสำหรับการป้องกันการถ่ายทอดเชื้อจากมารดาสู่ทารก ปี ค.ศ. 2010 ของ WHO



* เริ่มให้ยาด้านรีโทรไวรัสแบบป้องกันไปก่อนขณะรอผล CD4 เพื่อพิจารณาให้ยาด้านรีโทรไวรัสแบบรักษาเพื่อสุขภาพของแม่ (HAART)
 ** หลักเลี่ยงการใช้ EFV ในช่วงไตรมาสแรก (ก่อน 14 สัปดาห์) โดยใช้ NVP แทน
 *** เมื่อต้องหยุดยาด้านรีโทรไวรัสในกลุ่ม NNRTI (Non nucleoside reverse transcriptase) ได้แก่ NVP, EFV ต้องหยุดยา NNRTI ทั้งหมด และให้ยาในกลุ่ม NRTIs (Nucleoside reverse transcriptase) 2 ตัว เป็นเวลา 7 วัน แล้วหยุด เพื่อลดอัตราการดื้อของยา NNRTI ถ้าแม่ได้ยา AZT อย่างน้อย 4 สัปดาห์ก่อนคลอด สามารถพิจารณาไม่ให้นVP single dose และ AZT + 3TC ในแม่ที่ให้เป็น tail regimen ในการลดการดื้อยา NNRTIs ได้

ลูก (ถ้ากินนมแม่): ให้ NVP ตั้งแต่เกิดและให้ต่อไปอีก 1 สัปดาห์ หลังหย่านมแม่แล้ว แต่ถ้าหยุดก่อน 6 สัปดาห์ ให้ NVP นานอย่างน้อย 4-6 สัปดาห์

ลูก (ไม่กินนมแม่): ให้ sd-NVP + AZT ทุก 12 ชั่วโมง หรืออาจให้เฉพาะ NVP ตั้งแต่เกิดจนอายุ 4-6 สัปดาห์หลังคลอด หากผล CD4 พบว่า ≤ 350 เซลล์/มิลลิลิตร หรือมีอาการทางคลินิกตาม WHO stage 3, 4 ให้พิจารณาเริ่ม

Option B (maternal triple ARV prophylaxis, relevant only if breastfeeding)

แม่: ให้ยาด้านรีโทรไวรัส 3 ตัว ตั้งแต่เจ็บครรภ์ จนหลังจกคลอด หย่านมแล้ว 1 สัปดาห์

ลูก: ให้ NVP ต่อเนื่องจากเกิดไปอย่างน้อย 6 สัปดาห์ (เพราะอัตราการติดเชื้อหลัง 6 สัปดาห์ จะน้อยและแม่ได้จากยาด้านรีโทรไวรัสแบบ 3 ตัวอยู่แล้ว ทำให้โอกาสลดลงอีก)



เอกสารอ้างอิง

1. Anna Coutoudis et al. "Method of Feeding and Transmission of HIV-1 from Mothers to Children by 15 Months of Age: Prospective Cohort Study from Durban, South Africa." AIDS 2001;15:379-87.
2. Biggar RJ. Vaginal cleansing and the gold standard. Journal of Women's Health 2005;14:531-3.
3. Burgess T. Determinants of transmission of HIV from mother to child. Clin Obstet Gynecol 2001;44:198-209.
4. Bunyasong S., Tunnirundom Y. et al. Maternal-Fetal Medicine.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Revised Recommendations for HIV Testing of Adults, Adolescents and Pregnant Women in Health-Care Settings. MMWR 2006;55(RR14):1-17.
6. Cunningham FG, Leveno JK, Bloom SL, et al. Williams Obstetrics. 22nd ed. Mc Graw-Hill Company. 2005:1310-25.
7. Eshleman et al. Characterization of nevirapine resistance mutations in women with subtype A vs. D HIV-1 6-8 weeks after single-dose nevirapine (HIVNET 012). Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology 2004;35:126-30.
8. Fundarò Carlo, Genovese Orazio, Rendeli Claudia, Tamburrini Enrica, Salvaggio Elio. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. AIDS 2002;16:25:299-300.
9. Global report UNAIDS Report on the global AIDS epidemic 2012.
10. Sarnar L, Fakoya A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. Sex Transm Inf. 2002;78:58-9.
11. Watts HD. Maternal therapy for HIV in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2001;44:182-197.
12. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents (2010 revision), 2010.

CME PLUS Quiz

1. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors :

- A. Abacavir (ABC)
- B. Didanosine (ddl)
- C. Emtricitabine
- D. Lamivudine (3TC)
- E. all of the above

2. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors :

- A. Delavirdine
- B. Efavirenz
- C. Nevirapine
- D. all of the above
- E. none of the above

3. Protease inhibitors :

- A. Amprenavir
- B. Atazanavir
- C. Fosamprenavir
- D. Indinavir
- E. all of the above

4. Fusion inhibitors :

- A. Enfuvirtide
- B. Abacavir (ABC)
- C. Didanosine (ddl)
- D. Delavirdine
- E. Amprenavir

5. Zidovudine (AZT) :

- A. Category A
- B. Category B
- C. Category C
- D. Category D
- E. Category X

6. Didanosine (ddl) :

- A. Category A
- B. Category B
- C. Category C
- D. Category D
- E. Category X

7. Efavirenz :

- A. Category A
- B. Category B
- C. Category C
- D. Category D
- E. Category X

8. Enfuvirtide :

- A. Category A
- B. Category B
- C. Category C
- D. Category D
- E. Category X

9. 3TC =

- A. Lamivudine 150 mg
- B. Zidovudine 300 mg
- C. Nevirapine 200 mg
- D. Efavirenz 600 mg
- E. Tenofovir 300 mg

10. FTC =

- A. Emtricitabine 200 mg
- B. Zidovudine 300 mg
- C. Lamivudine 150 mg
- D. Nevirapine 200 mg
- E. Efavirenz 600 mg

การตั้งครรภ์และการติดเชื้อไวรัสภูมิคุ้มกันบกพร่อง

(Pregnancy and Human Immunodeficiency Viral Infection)

กระดาษคำตอบ

CME PLUS CONTINUING MEDICAL EDUCATION

นพ. พญ.

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพ

ว

ชื่อ.....นามสกุล.....อายุ.....ปี.....
 สาขา.....ร.พ.
 ร.พ.รัฐบาล ร.พ.เอกชน คลินิก อื่น ๆ.....ที่อยู่เลขที่.....
 หมู่.....ซอย.....อาคาร.....ชั้นที่.....
 แขวง/ตำบล.....เขต/อำเภอ.....จังหวัด.....
 รหัสไปรษณีย์.....โทรศัพท์.....โทรสาร.....มือถือ.....E-mail.....

ให้ขีดเครื่องหมาย ✓ หรือ X หน้าข้อที่ถูกต้องที่สุดเพียงคำตอบเดียว

	A	B	C	D	E
1	A	B	C	D	E
2	A	B	C	D	E
3	A	B	C	D	E
4	A	B	C	D	E
5	A	B	C	D	E
6	A	B	C	D	E
7	A	B	C	D	E
8	A	B	C	D	E
9	A	B	C	D	E
10	A	B	C	D	E

เรื่อง การตั้งครรภ์และการติดเชื้อไวรัสภูมิคุ้มกันบกพร่อง
 (Pregnancy and Human Immunodeficiency Viral Infection)

รหัส 3-3220-000-9301/160402

หมายเหตุ แพทย์ผู้ตอบ 1 ชุดมาตรฐาน จะต้องตอบถูก 6 ใน 10 ข้อ จะได้รับ 2 หน่วยกิตชั่วโมง ในกรณี 1 ชุด มี 10 ข้อ
 ข้อเสนอแนะในการจัดทำ CME

โปรด!! ส่งกระดาษคำตอบของท่านมาที่

บริษัท สรรพสาร จำกัด (ศูนย์ข้อมูล CME) ภายใน 3 เดือน 71/16 ถ.บรมราชชนนี แขวงอรุณอมรินทร์ เขตบางกอกน้อย กทม. 10700
 โทร. 0-2435-2345 ต่อ 225, 109 แฟกซ์ 0-2435-4024