

การประเมินความคุ้มค่าและความเป็นไปได้ของการใช้ยาต้านไวรัสสูตรยา 3 ตัวเป็นสูตร
มาตรฐานของการป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวี จากแม่สู่ลูกในประเทศไทย

**Economic evaluation and feasibility analysis of using three-drug antiretroviral
regimens as the standard regimens for the prevention of mother-to-child
transmission of HIV in Thailand**

สรุปย่อโครงการวิจัย (Project summary)

จากแนวทางการใช้ยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูกในปัจจุบัน ซึ่งแนะนำโดยคณะกรรมการผู้ทรงคุณวุฒิด้านเอดส์ในแม่และเด็กของกระทรวงสาธารณสุข ตั้งแต่ปีพ.ศ.2550 กำหนดให้ใช้ยาต้านไวรัสสูตรยา 3 ตัว ในหญิงตั้งครรภ์ที่มี CD4 < 200 ตัว/มม³ ตั้งแต่อายุครรภ์ 14 สัปดาห์อันประกอบด้วย zidovudine (AZT) lamivudine (3TC) และ nevirapine (NVP) ส่วนหญิงตั้งครรภ์ที่มีระดับ CD4 > 200 ตัว/มม³ ตั้งแต่อายุครรภ์ 28 สัปดาห์ แนะนำให้ยา AZT ชนิดเดี่ยวในระหว่างตั้งครรภ์ร่วมกับให้ยา NVP ครั้งเดียวในระหว่างเจ็บครรภ์คลอด ซึ่งสามารถลดการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูกเหลือเพียง ร้อยละ 5.8 แต่อย่างไรก็ตาม การให้ยา NVP ครั้งเดียวในระหว่างเจ็บครรภ์คลอด ได้ก่อให้เกิดการดื้อของเชื้อต่อยา NVP ซึ่งทำให้เกิดการดื้อต่อยาอื่นๆ ในกลุ่มเดียวกัน และเป็นปัญหาการรักษาที่สำคัญเมื่อหญิงหลังคลอดเหล่านี้ต้องได้รับยาต้านไวรัสเพื่อสุขภาพของตนเอง ขณะเดียวกันในหลายประเทศได้มีการให้ยาต้านไวรัสสูตรยา 3 ตัวแก่หญิงตั้งครรภ์ทุกราย เช่น สูตรยาที่ประกอบด้วยยากลุ่ม Protease inhibitors (PI) เช่น nelfinavir (NFV), lopinavir/ritonavir (LPV/r) ซึ่งสามารถลดการถ่ายทอดเชื้อจากแม่สู่ลูกเหลือน้อยกว่าร้อยละ 1 และไม่ก่อให้เกิดปัญหาการดื้อยาเมื่อหยุดยาหลังคลอด คณะผู้เชี่ยวชาญโดยสมาคมโรคเอดส์จึงเสนอให้มีการพิจารณาปรับสูตรยาที่ใช้ดังกล่าวข้างต้น ให้เป็นยาสูตรยา 3 ตัว อย่างไรก็ตาม ยากลุ่ม PI เป็นยาที่มีราคาแพงกว่ายากลุ่มอื่น และมีผลข้างเคียงที่ทำให้เกิดไขมันในเลือดสูงและอาจทำให้เด็กที่เกิดมีน้ำหนักตัวน้อย ยังเป็นข้อที่ควรคำนึงถึง จากข้อดีและข้อด้อยของยาทั้งสองสูตร จึงควรพิจารณาอย่างรอบคอบเพื่อให้มั่นใจว่าการเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเป็นยาสูตร 3 ตัวมีความคุ้มค่าและเป็นไปได้ในทางปฏิบัติ รวมทั้งมีการเลือกใช้สูตรยาที่มีอยู่อย่างหลากหลายได้อย่างเหมาะสมที่สุด

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ 1) เพื่อประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยาต้านไวรัสสูตรยา 3 ตัว เทียบกับยาต้านไวรัสสูตร AZT + NVP ในการป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูกในประเทศไทย กรณีที่หญิงตั้งครรภ์ ที่ไม่เข้าเกณฑ์การเริ่มยาต้านไวรัสเพื่อสุขภาพของมารดา (CD4 > 200 ตัว/มม³) 2) เพื่อศึกษาความเป็นไปได้/เหมาะสม ของการปรับเปลี่ยนสูตรยา มาตรฐาน ปี พ.ศ. 2550 สำหรับการป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูก ในประเทศไทย เป็นการให้ยาต้านไวรัสสูตรยา 3 ตัว แก่หญิงตั้งครรภ์ระหว่างตั้งครรภ์ทุกราย

การศึกษานี้ใช้ระยะเวลา 9 เดือน ตั้งแต่เดือนมกราคม 2552 ถึง กันยายน 2552 ซึ่งจะรับหญิงตั้งครรภ์เข้าร่วมโครงการ และติดตามดูแลหญิงตั้งครรภ์ทุกรายจนคลอด รวมถึงดูแลลูก

หลังคลอดเพื่อป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี การศึกษานี้ประกอบด้วย การประเมินความคุ้มค่าทาง การแพทย์ ด้วยการสร้างแบบจำลองการตัดสินใจ (Decision analytic model) เพื่อเปรียบเทียบ ต้นทุนและประสิทธิผลในหน่วยของจำนวนเงินที่ลงทุนเพิ่มขึ้นต่อจำนวนทารกที่ป้องกันการติดเชื้อ ได้มากขึ้นจากการเปลี่ยนยาต้านไวรัสสูตรยา 2 ตัวเป็นสูตรยา 3 ตัว และต้นทุน อรรถประโยชน์ในหน่วยของจำนวนเงินที่ลงทุนเพิ่มขึ้นต่อปีสุขภาวะที่มากขึ้นจากการเปลี่ยนยา ต้านไวรัสสูตรยา 2 ตัวเป็นสูตรยา 3 ตัว นอกจากนี้ยังมีการศึกษาความเป็นไปได้/ความ เหมาะสมของการให้ยาต้านไวรัสสูตรยา 3 ตัว ในโรงพยาบาลทั่วไปและโรงพยาบาลชุมชนทุก แห่งโดยดำเนินการในจังหวัดน่าน 4 แห่งได้แก่ จังหวัดนครสวรรค์ จังหวัดศรีสะเกษ จังหวัด สตูล และจังหวัดสระแก้ว เพื่อประเมินตัวชี้วัดกระบวนการ (Process indicators) และตัวชี้วัด ผลลัพธ์ (Outcome indicators) เช่น จำนวนหญิงตั้งครรภ์ติดเชื้อเอชไอวีที่ยอมรับยาต้านไวรัส สูตรยา 3 ตัว และความสะดวกของการรับประทานยาต้านไวรัสสูตรยา 3 ตัว (Drug adherence) และเก็บข้อมูลเชิงคุณภาพด้วยการสนทนากลุ่มและสัมภาษณ์เชิงลึกรายบุคคลทั้งระดับ ปฏิบัติการ ผู้บริหาร ได้แก่ พยาบาลฝากครรภ์ พยาบาลห้องคลอด สูติแพทย์ กุมารแพทย์ ผู้อำนวยการโรงพยาบาล เจ้าหน้าที่ฝ่ายส่งเสริมสุขภาพของสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดที่ รับผิดชอบงานป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูก นายแพทย์สาธารณสุขจังหวัด และ ผู้บริหารในกรมอนามัยและหญิงตั้งครรภ์ติดเชื้อและครอบครัว ถึงความเห็นทั้งด้านความเป็นไป ได้และความเหมาะสมของการใช้ยาต้านไวรัสสูตรยา 3 ตัว กับสูตรยา 2 ตัว ในการศึกษาจะ เก็บข้อมูลเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับผู้เข้าร่วมโครงการไว้เป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะในรูป ที่เป็นการสรุปผลการวิจัย หรือเปิดเผยข้อมูลต่อผู้มีหน้าที่ที่เกี่ยวข้องกับการสนับสนุนและกำกับ ดูแลการวิจัย

ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้จะถูกนำเสนอต่อคณะกรรมการผู้ทรงคุณวุฒิด้านเอ็ดสในแม่ และเด็กของกระทรวงสาธารณสุข เพื่อเป็นข้อมูลตัดสินใจในการพิจารณาคัดเลือกสูตรยาต้านไวรัส ที่เหมาะสมในการป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูกสำหรับประเทศไทย

รายนามนักวิจัยในโครงการฯ

โครงการฯนี้เป็นความร่วมมือระหว่าง กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข กับ สมาคมโรคเอดส์แห่งประเทศไทย และโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ เพื่อศึกษาประเมินความคุ้มค่าและความเป็นไปได้ของการใช้ยาต้านไวรัสสูตรยา 3 ตัวเป็นสูตรมาตรฐานของการป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูกในประเทศไทย โดยมีนักวิจัยในโครงการฯ ดังนี้

1. ญญ.พิศพรรณ วีระยิ่งยง¹
2. พญ.นิตยา ภานุภาค พึ่งพาพงศ์²
3. รศ.พญ.กุลกัญญา โชคไพบูลย์กิจ³
4. นพ.สราวุธ บัญสุข⁴
5. พญ.นิพรรณพร วรมงคล⁵
6. นางนริลักษณ์ กุลฤกษ์⁵
7. นส.วันทนี กุลเพ็ง¹
8. ญญ.คัคณางค์ ไชยศิริ¹
9. ดร.นพ.ยศ ตีระวัฒนานนท์¹

¹ โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (02-590-4549,02-590-4375,089-609-5326)

² ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย (02-2530996)

³ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล (02-419-7000 ต่อ 5671)

⁴ รพ.เบญจลักษณ์เฉลิมพระเกียรติ ๘๐ พรรษา ๖ (045-605390)

⁵ สำนักส่งเสริมสุขภาพ กรมอนามัย (02-590-4417)

การประเมินความคุ้มค่าและความเป็นไปได้ของการใช้ยาต้านไวรัสสูตรยา 3 ตัวเป็นสูตร
มาตรฐานของการป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวี จากแม่สู่ลูกในประเทศไทย

**Economic evaluation and feasibility analysis of using three-drug antiretroviral
regimens as the standard regimens for the prevention of mother-to-child
transmission of HIV in Thailand**

ความเป็นมา

เป็นที่ยอมรับในระดับนานาชาติว่าประเทศไทยประสบความสำเร็จในการดำเนินนโยบายระดับชาติเพื่อป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูก ซึ่งภายใต้นโยบายดังกล่าวกิจกรรมประกอบด้วย การตรวจคัดกรองการติดเชื้อเอชไอวีในหญิงตั้งครรภ์ตั้งแต่เริ่มฝากครรภ์ การให้ยาต้านไวรัสในหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีและทารกแรกคลอด และการให้นมผงทดแทนนมมารดา ผลการดำเนินงานที่ผ่านมาพบว่า หญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีร้อยละ 64.7 เข้าร่วมโครงการเพื่อป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูก ภายในระยะเวลาการดำเนินงาน 1 ปี สามารถป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีสู่ทารกได้จำนวน 2,500 คน [1, 2]

สำหรับแนวทางการใช้ยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูกในปัจจุบัน ซึ่งแนะนำโดยคณะกรรมการผู้ทรงคุณวุฒิด้านเอดส์ในแม่และเด็กของกระทรวงสาธารณสุข ตั้งแต่ปีพ.ศ.2550 กำหนดให้ใช้ยาสูตรผสม zidovudine (AZT) lamivudine (3TC) และ nevirapine (NVP) สำหรับหญิงตั้งครรภ์ที่มีระดับ $CD4 < 200$ ตัว/มม³ ตั้งแต่อายุครรภ์ 14 สัปดาห์ หรือให้ยา AZT ชนิดเดี่ยวแก่หญิงตั้งครรภ์ที่มีระดับ $CD4 > 200$ ตัว/มม³ ตั้งแต่อายุครรภ์ 28 สัปดาห์ ร่วมกับให้ยา NVP ครั้งเดียวในระหว่างเจ็บครรภ์ สำหรับทารกแรกคลอดทั้งสองกรณีแนะนำให้ NVP หนึ่งครั้งหลังคลอดและ AZT เป็นระยะเวลา 1 หรือ 6 สัปดาห์ ขึ้นกับระยะเวลาของมารดาที่ได้รับยาต้านไวรัสขณะตั้งครรภ์ มีรายงานว่า การใช้ยาต้านไวรัสตามคำแนะนำดังกล่าวสามารถลดการติดเชื้อจากแม่สู่ลูกจากร้อยละ 30 เหลือเพียงร้อยละ 5.8 [2, 3] หญิงตั้งครรภ์ที่ $CD4 < 200$ ตัว/มม³ จะได้รับยาไปตลอดจนหลังตั้งครรภ์ เพื่อสุขภาพของตนเองด้วย อย่างไรก็ตามสิ่งที่เกิดปัญหาคือกรณีที่หญิงตั้งครรภ์มี $CD4 > 200$ ตัว/มม³ ซึ่งจะได้ยาสูตร AZT ชนิดเดี่ยว และ NVP ครั้งเดียว ซึ่งหญิงเหล่านี้จะหยุดยาต้านไวรัสหลังคลอดจนกว่า $CD4$ จะตกลง จึงจะเริ่มยาต้านไวรัสเพื่อสุขภาพของตนเองต่อไป ที่เป็นปัญหาก็เพราะการใช้ NVP ครั้งเดียว อาจก่อให้เกิดปัญหาเชื้อไวรัสดื้อยา NVP ในหญิงหลังคลอดและในทารกที่ติดเชื้อได้ถึงร้อยละ 15-75 [4-13] แม้จะให้ยา AZT+3TC แก่มารดาเป็นระยะเวลา 1 สัปดาห์หลังคลอด หรือให้ AZT ในทารก เพื่อป้องกันการดื้อยา NVP ก็ยังพบว่าก่อให้เกิดปัญหาเชื้อดื้อยาในหญิงหลังคลอด (ร้อยละ 10) และทารกที่ติดเชื้อ (ร้อยละ 57) [14] ทำให้เกิดความยากลำบากในการรักษาโดยใช้ยาต้านไวรัสสูตรที่มี NVP หรือ efavirenz (EFV) เมื่อหญิงหลังคลอดรวมถึงทารกที่ติดเชื้อเหล่านี้จำเป็นต้องได้ยาเพื่อสุขภาพของตนเอง ต่อไป [15, 16]

จากการศึกษาในหลายประเทศ แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาต้านไวรัสสูตรยา 3 ตัว ในหญิงตั้งครรภ์ทุกระดับ $CD4$ ทำให้การติดเชื้อจากแม่สู่ลูกเหลือน้อยกว่าร้อยละ 1 [17] ดังนั้นหลาย

ประเทศในทวีปอเมริกาและยุโรป จึงกำหนดให้หญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีทุกรายได้รับยาต้านไวรัสสูตร 3 ตัว นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่าสูตรยาที่ประกอบด้วยยากลุ่ม Protease inhibitors เช่น nelfinavir (NFV), lopinavir/ritonavir (LPV/r) มีความปลอดภัยสูงต่อมารดาและทารก ขณะที่สูตรยาที่ประกอบด้วยยา EFV อาจทำให้ทารกในครรภ์เกิด neural tube defect ได้จึงไม่แนะนำให้ใช้ในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ และสูตรยาที่ประกอบด้วยยา NVP ไม่แนะนำให้ใช้ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีระดับ CD4 > 250 ตัว/มม³ เพราะมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงรุนแรง ได้แก่ Stevens-Johnson syndrome และตับอักเสบได้สูงกว่าผู้ที่ CD4 < 250 ตัว/มม³ เกือบ 10 เท่า [18, 19] ดังนั้นประเทศที่มีฐานะจึงใช้ยาต้านไวรัสกลุ่ม PI โดยเฉพาะอย่างยิ่ง LPV/r [20, 21]

นอกจากนี้เป็นที่ยอมรับว่าในหญิงที่มี CD4 ยังสูง ซึ่งยังไม่ต้องการยาต้านไวรัสเพื่อสุขภาพตนเอง ควรให้หยุดยาหลังคลอดได้ ซึ่งหากใช้ยา NVP หรือ EFV การหยุดยาจะยุ่งยากกว่าเมื่อใช้ยา PI เพราะต้องหยุดยา NVP หรือ EFV ก่อนยาตัวอื่นในสูตร เพื่อป้องกันการดื้อยาตามมา ดังนั้น เมื่อพิจารณาทั้งด้านประสิทธิภาพความปลอดภัย ความง่ายในการใช้ยาจะเห็นว่ายา LPV/r จะเป็นยาที่น่าเลือกใช้มากกว่ายา NVP หรือ EFV ในหญิงตั้งครรภ์ที่ยังไม่ต้องการยาต้านไวรัสเพื่อสุขภาพตนเอง

ในประเทศไทยที่มีทรัพยากรจำกัด การเลือกสูตรยาที่เหมาะสมกับหญิงตั้งครรภ์ที่มีระดับ CD4 ต่างๆ มีความสำคัญ ควรพิจารณาทั้งความสะดวกของการรับประทานยา ผลข้างเคียงและต้นทุนของยาต้านไวรัสในแต่ละสูตร ทั้งนี้ยาต้านไวรัสสูตรที่มี NVP มีจำนวนเม็ดยาน้อยที่สุดรับประทานเพียงวันละ 2 เม็ด ยามีราคาถูกเพราะผลิตโดยองค์การเภสัชกรรม แต่มีข้อพึงระวังในส่วนของผลข้างเคียงรุนแรงที่ได้กล่าวไปแล้ว (รายละเอียดในตารางที่ 1) ยาต้านไวรัสสูตรที่มี EFV เป็นส่วนประกอบมีจำนวนเม็ดยาวันละ 3 เม็ด ยามีราคาถูก แต่มีข้อพึงระวังเรื่องการเกิดความผิดปกติของ neural tube ในทารก ยาต้านไวรัสสูตรที่มี LPV/r มีจำนวนเม็ดยาก่อนข้างมากวันละ 6 เม็ดและยามีราคาสูงกว่าสูตรยาที่มี NVP และ EFV แต่มีข้อดีเรื่องผลข้างเคียงน้อยที่สุด และสามารถหยุดยาได้ง่ายกว่าสูตรยาอื่น เนื่องจากไม่จำเป็นต้องให้ AZT+3TC ต่อหลังคลอดเพื่อป้องกันการดื้อยา [15]

ตาราง 1 แสดงข้อดีและข้อด้อยของยาแต่ละสูตร

สูตรยา	ข้อดี	ข้อด้อย
ยาสูตรที่มี NVP	1) รับประทาน 2 เม็ด 2) ยาราคาถูก (1,165 บาทต่อเดือน)	ผลข้างเคียงรุนแรง ได้แก่ Stevens - Johnson syndrome
ยาสูตรที่มี EFV	1) รับประทานยา 3 เม็ด 2) ยาราคาถูก (1,522 บาทต่อเดือน)	ไม่แนะนำช่วงไตรมาสแรกเพราะอาจเกิด neural tube defect ในทารก
ยาสูตรที่มี LPV/r	ผลข้างเคียงน้อยที่สุด	1) รับประทานยา 6 เม็ด 2) ยาราคาแพง (3,188 บาทต่อเดือน)

เหตุผลและความจำเป็นที่ต้องทำวิจัย

การให้ยาต้านไวรัสสูตรยา 3 ตัว ในหญิงตั้งครรภ์ทุกรายมีทั้งข้อดีและข้อด้อย ผู้บริหารควรพิจารณาอย่างรอบคอบ เพื่อให้มั่นใจว่ามีความคุ้มค่าและเป็นไปได้ในทางปฏิบัติ รวมทั้งมีการเลือกใช้สูตรยาที่มีอยู่อย่างหลากหลายได้อย่างเหมาะสมที่สุดจะก่อให้เกิดประโยชน์ต่อหญิงตั้งครรภ์และลูก อีกทั้งมีความเหมาะสมกับบริบทและระบบสุขภาพของประเทศไทย การศึกษานี้เกิดขึ้นเพื่อตอบสนองวัตถุประสงค์ดังกล่าวโดยมีจุดมุ่งหมายที่จะประเมินความคุ้มค่าของการให้ยาต้านไวรัสสูตรยา 3 ตัวในทุกระดับ CD4 เทียบกับสูตรยาต้านไวรัสที่กระทรวงสาธารณสุขแนะนำในปัจจุบัน ซึ่งจะช่วยให้สามารถคัดเลือกสูตรยาที่มีความคุ้มค่าในการป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูกในประเทศไทย และมีความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติของการใช้ยาต้านไวรัสสูตรยา 3 ตัวในสถานการณ์จริงในสถานพยาบาลของรัฐ ว่าควรมีการจัดการอย่างไรกับโครงการป้องกันการถ่ายทอดเชื้อจากแม่สู่ลูกหากจะนำไปใช้เป็นสูตรมาตรฐานทั่วประเทศ ข้อค้นพบจากการศึกษานี้จะนำเสนอกลับไปยังคณะกรรมการผู้ทรงคุณวุฒิฯ เพื่อพิจารณาปรับปรุงแนวทางการใช้ยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูกในระดับประเทศต่อไป

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้สูตรยาต้านไวรัสที่เป็นสูตรมาตรฐานของการป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูก
2. จำนวนเด็กติดเชื้อจากการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูกลดลง
3. ได้ต้นทุนประสิทธิผล (Cost effectiveness analysis) และต้นทุนอรรถประโยชน์ (Cost utility analysis) ของการเปลี่ยนจากสูตรยา AZT + NVP เป็นยาต้านไวรัสสูตรยา 3 ตัว ภายใต้บริบทประเทศไทยในมุมมองของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ
4. มีแนวทางในการปฏิบัติที่เป็นที่ยอมรับทั้งในตัวผู้ป่วยและครอบครัว ผู้ปฏิบัติงานและผู้บริหาร

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์ทั่วไป

1. เพื่อประเมินความคุ้มค่าของการให้ยาต้านไวรัสสูตรยา 3 ตัว เทียบกับยาต้านไวรัสสูตร AZT + NVP ในการป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูก ในประเทศไทย กรณีที่หญิงตั้งครรภ์ ที่ไม่เข้าเกณฑ์การเริ่มยาต้านไวรัสเพื่อสุขภาพของมารดา
2. เพื่อศึกษาความเป็นไปได้/เหมาะสม ของการปรับเปลี่ยนสูตรยามาตรฐาน ปี พ.ศ. 2550 สำหรับการป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูก ในประเทศไทย เป็นการให้ยาต้านไวรัสสูตรยา 3 ตัว แก่หญิงตั้งครรภ์ระหว่างตั้งครรภ์ทุกราย

วัตถุประสงค์เฉพาะ

1. เพื่อศึกษาดัชนีต้นทุนในมุมมองของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติในการให้ยาป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูกโดยเปรียบเทียบระหว่างการให้ยาต้านไวรัสสูตรยา 3 ตัว กับยาต้านไวรัสสูตร AZT + NVP
2. เพื่อประเมินประสิทธิผลในหน่วยของจำนวนทารกที่ป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวี และปีสุขภาวะที่ได้รับกลับคืนมา (Quality Adjusted Life Years—QALYs) โดยเทียบระหว่างการให้ยาต้านไวรัสสูตรยา 3 ตัว กับยาต้านไวรัสสูตร AZT + NVP
3. เพื่อประเมินต้นทุนประสิทธิผล (Cost effectiveness analysis) และต้นทุนอรรถประโยชน์ (Cost utility analysis) ของการเปลี่ยนจากสูตรยา AZT + NVP เป็นยาต้านไวรัสสูตรยา 3 ตัว ภายใต้บริบทประเทศไทย
4. เพื่อประเมินความเป็นไปได้/ความเหมาะสมในเชิง (ก) ความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติในระดับผู้ให้บริการในคลินิกฝากครรภ์ คลินิกให้คำปรึกษา ห้องคลอด และบริการหลังคลอด (ข) ความเป็นไปได้ในทางการเมืองของผู้บริหารทั้งในระดับชาติ ในระดับภูมิภาค และระดับสถานพยาบาล (ค) ความเป็นไปได้ในทางสังคมและจริยธรรมซึ่งรวมถึงการยอมรับของหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อและครอบครัวต่อการให้ยาต้านไวรัสสูตรยา 3 ตัว ความเป็นไปได้ของผลกระทบที่อาจจะเกิดขึ้นของสังคมที่มีต่อหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อ

สถานที่ศึกษาวิจัยและระยะเวลาศึกษาวิจัย

สถานที่ศึกษา โรงพยาบาลทั่วไปและโรงพยาบาลชุมชนทุกแห่งใน จังหวัดนครสวรรค์ จังหวัดศรีสะเกษ จังหวัดสตูล และจังหวัดสระแก้ว จำนวนทั้งสิ้น 46 แห่ง ซึ่งดูแลหญิงตั้งครรภ์ปีละ 32,731 คน ในปี 2549-2551 มีจำนวนหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อทั้งสิ้น 644 คน

ระยะเวลาดำเนินการ ประมาณ 9 เดือน ตั้งแต่ ม.ค.- ก.ย.2552

กิจกรรม	ม.ค.	ก.พ.	มี.ค.	เม.ย.	พ.ค.	มิ.ย.	ก.ค.	ส.ค.	ก.ย.
ประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์									
1. ทบทวนวรรณกรรม	✓								
2. ประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อกำหนดขอบเขตและคำถามการวิจัย	✓								
3. เขียนโครงร่างการวิจัย	✓								
4. สืบค้นหรือเก็บข้อมูลจากสถานพยาบาล/ผู้รับบริการ		✓	✓	✓	✓				
5. วิเคราะห์ผล						✓			
6. ร่างรายงานผลส่วนของการประเมินความคุ้มค่า							✓		
การวิจัยเชิงปฏิบัติการ									
7. พัฒนาแนวทางการดำเนินงานสำหรับผู้ปฏิบัติงานในพื้นที่		✓							
8. คัดเลือกตัวอย่างและประสานงาน		✓	✓						
9. ประชุมผู้ปฏิบัติงานใน 4 จังหวัด			✓	✓					
10. ดำเนินงานในลักษณะของโครงการนำร่อง					✓	✓	✓	✓	✓
11. เก็บข้อมูลและสัมภาษณ์ผู้เกี่ยวข้อง					✓	✓	✓	✓	✓
12. จัดทำรายงานในส่วนของการวิจัยเชิงปฏิบัติการ								✓	✓
การศึกษาเชิงคุณภาพ									
13. การสัมภาษณ์เชิงลึกและสนทนากลุ่ม					✓	✓			
14. ประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อให้ความเห็นต่อรายงานการศึกษาเบื้องต้น								✓	
15. จัดทำรายงานในส่วนของการวิจัยเชิงคุณภาพ								✓	✓

การวางแผนการวิจัย

กลุ่มเป้าหมายที่จะทำการศึกษา

1. หญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีและลูกที่คลอดจากหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวี

การศึกษานี้จะทำการคัดเลือกผู้เข้าร่วมโครงการจากหญิงตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์หรือคลอดที่โรงพยาบาลที่ศึกษาทุกรายและลูกที่คลอดจากหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีในโรงพยาบาลที่ศึกษาทุกราย ซึ่งจากข้อมูลย้อนหลัง 3 ปี ระหว่างปี พ.ศ. 2549-2551 พบว่ามีหญิงตั้งครรภ์ทั้งสิ้น 32,731 คนใน 4 จังหวัดที่จะทำการศึกษา และพบหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อจำนวน 644 คน ดังนั้นจึงคาดว่าในระยะเวลา 6 เดือนของการรับผู้เข้าร่วมโครงการนี้ จะมีหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีจำนวนทั้งสิ้น 107 คน ($644 / ((3 \times 12) / 6)$)

เกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมโครงการ

- หญิงตั้งครรภ์ชาวไทยที่ติดเชื้อเอชไอวี
- มาฝากครรภ์ในโรงพยาบาลที่เข้าร่วมโครงการ
- มีความเข้าใจรายละเอียดของโครงการ
- ให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการด้วยความสมัครใจ

เกณฑ์การแยกผู้ไม่สามารถเข้าร่วมโครงการ

- เป็นผู้ที่มีประวัติหรือการตรวจร่างกายซึ่งผู้วิจัยพิจารณาแล้วว่า จะทำให้ไม่สามารถปฏิบัติตามแนวทางของโครงการได้ หรือไม่สามารถให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการด้วยความสมัครใจได้

2. หญิงตั้งครรภ์ ผู้ให้บริการทางสาธารณสุข ผู้บริหารในหน่วยงานสาธารณสุข (สำหรับการสัมภาษณ์เชิงลึก และการสนทนากลุ่ม)

โครงการนี้จะมีการสัมภาษณ์เชิงลึก และการสนทนากลุ่ม กับหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวี ผู้ให้บริการทางสาธารณสุข และผู้บริหารในหน่วยงานสาธารณสุข โดยจะทำการคัดเลือกผู้ที่จะสัมภาษณ์เชิงลึก และสนทนากลุ่ม ดังต่อไปนี้

- หญิงตั้งครรภ์และครอบครัวที่เข้าร่วมโครงการตามข้อ 1 ที่ได้รับการคัดเลือกโดยพิจารณาจากการให้ความร่วมมือในการติดตามการรักษาและการรับประทานยาต้านไวรัส รวมถึงหญิงตั้งครรภ์และครอบครัวที่ไม่เข้าร่วมโครงการ
- เจ้าหน้าที่ผู้ให้บริการดูแลหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีและลูกของหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวี เช่น ผู้ให้คำปรึกษา/พยาบาลใน คลินิกฝากครรภ์ เกสซักรับผิดชอบงานจ่ายยาต้านไวรัส แพทย์ผู้รักษาพยาบาล โรงพยาบาลห้องคลอด เจ้าหน้าที่ดูแลหลังคลอด และผู้ประสานงานโครงการยาต้านไวรัสในโรงพยาบาลและในจังหวัด เป็นต้น
- ผู้บริหารในหน่วยงานสาธารณสุข เช่น ผู้อำนวยการโรงพยาบาล นายแพทย์สาธารณสุขจังหวัด ผู้บริหารในกรมอนามัย เป็นต้น

ขั้นตอนและวิธีการขอความยินยอม

หญิงตั้งครรภ์ทุกรายที่มาฝากครรภ์ในโรงพยาบาลที่เข้าร่วมโครงการ จะได้รับการให้คำปรึกษา ก่อนตรวจเลือดหาเชื้อเอชไอวี โดยผู้ให้คำปรึกษาประจำโรงพยาบาลตามที่ปฏิบัติอยู่ในปัจจุบัน หากพบว่าหญิงตั้งครรภ์ติดเชื้อเอชไอวี ผู้ให้คำปรึกษาประจำโรงพยาบาลจะเป็นผู้ให้ข้อมูลแนะนำโครงการวิจัยนี้ และขอความยินยอมเข้าร่วมโครงการโดยสมัครใจด้วยการลงลายมือชื่อในเอกสารแสดงความยินยอม

สำหรับการสัมภาษณ์เชิงลึกหรือสนทนากลุ่ม ผู้ที่ได้รับการคัดเลือกเข้าร่วมสัมภาษณ์เชิงลึก หรือสนทนากลุ่ม จะได้รับการแนะนำข้อมูลโครงการวิจัยนี้โดยผู้วิจัย ซึ่งจะเป็นผู้สัมภาษณ์ หรือเป็นผู้ดำเนินการสนทนากลุ่มก่อนการลงลายมือชื่อในใบยินยอมโดยสมัครใจ และการลงลายมือชื่อในใบยินยอมโดยสมัครใจจะกระทำก่อนการสัมภาษณ์หรือสนทนากลุ่ม

ระเบียบวิธีวิจัย

เพื่อตอบวัตถุประสงค์ของการวิจัยข้างต้น การวิจัยนี้ประกอบไปด้วย 2 ส่วนที่สำคัญ ได้แก่

1. การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์

ด้วยการสร้างแบบจำลองการตัดสินใจ (Decision analytic model) ได้แก่ Decision tree ซึ่งข้อมูลต้นทุนและประสิทธิผลของการให้ยาต้านไวรัสทั้ง 2 สูตรได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบทั้งในและต่างประเทศ รวมถึงการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (Meta analysis) กรณีที่ไม่สามารถหาตัวแปรต้นทุนหรือประสิทธิผลจากการทบทวนวรรณกรรมนักวิจัยจะทำการเก็บข้อมูลหรือวิเคราะห์ฐานข้อมูลจากสถานพยาบาลที่เกี่ยวข้องในประเทศไทย รายละเอียดของระเบียบวิธีวิจัยที่ใช้ประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์จะปฏิบัติตามคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพของประเทศไทย [22] ซึ่งได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาแห่งชาติ และคณะกรรมการสิทธิประโยชน์ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

ระเบียบวิธีวิจัยที่ใช้ในการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ในการศึกษาครั้งนี้อาจสรุปได้โดยย่อ ดังนี้

1) ต้นทุนประสิทธิผล (Cost-effectiveness analysis; CEA)

เป็นการเปรียบเทียบระหว่างการใช้สูตรยา 3 ตัวและสูตรยา 2 ตัว สำหรับการป้องกันการถ่ายทอดเชื้อจากแม่สู่ลูก โดยวิเคราะห์ค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นต่อจำนวนทารกที่ป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีได้ จากสูตร

$$\text{อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผล} = \frac{\text{ต้นทุนของสูตรยา 3 ตัว} - \text{ต้นทุนของสูตรยา 2 ตัว}}{\text{จำนวนทารกที่ป้องกันได้จากสูตรยา 3 ตัว} - \text{จำนวนทารกที่ป้องกันได้จากสูตรยา 2 ตัว B}}$$

2) ต้นทุนอรรถประโยชน์ (Cost-utility analysis; CUA)

เป็นการเปรียบเทียบระหว่างการใช้สูตรยา 3 ตัวและสูตรยา 2 ตัว สำหรับการป้องกันการถ่ายทอดเชื้อจากแม่สู่ลูก โดยวิเคราะห์ค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นต่อจำนวนปีสุขภาวะที่ได้รับกลับคืนมาจากการป้องกันการรื้อถอนเชื้อเอชไอวี คำนวณได้จากสูตร

$$\text{อัตราส่วนต้นทุนอรรถประโยชน์} = \frac{\text{ต้นทุนของสูตรยา 3 ตัว} - \text{ต้นทุนของสูตรยา 2 ตัว}}{\text{จำนวนปีสุขภาวะที่ได้จากสูตรยา 3 ตัว} - \text{จำนวนปีสุขภาวะที่ได้จากสูตรยา 2 ตัว}}$$

3) มุมมอง (Perspective)

มุมมองที่ใช้วิเคราะห์ความคุ้มค่าทางการแพทย์ เป็นตัวกำหนดประเภทของต้นทุนที่จะวิเคราะห์ ในการศึกษานี้เลือกวิเคราะห์ โดยใช้มุมมองของผู้จ่ายเงิน (third party payer perspective) หรือสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ซึ่งครอบคลุมเฉพาะต้นทุนตรงทางการแพทย์ (direct medical cost)

4) การจัดการกับเวลาและการใช้อัตราลด

การกำหนดรอบเวลามีความสำคัญในการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์เพื่อให้ผลการประเมินใกล้เคียงกับความเป็นจริงมากที่สุดและลดอคติจากการกำหนดระยะเวลาที่สั้นเกินไป รอบเวลาที่เหมาะสมสำหรับการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลคือ ตั้งแต่หญิงตั้งครรภ์มาฝากครรภ์จนกระทั่งคลอดและทราบผลเลือดลูก สำหรับรอบเวลาของการคำนวณต้นทุนอรรถประโยชน์ จะใช้ตั้งแต่หญิงตั้งครรภ์มาฝากครรภ์จนกระทั่งทารกทั้งที่ติดเชื้อเอชไอวีและไม่ติดเชื้อเอชไอวีเสียชีวิต (Lifetime time horizon)

ตัวแปรต้นทุนและประสิทธิผลที่เกิดขึ้น ณ เวลาที่แตกต่างกัน จะต้องปรับค่าให้เป็นมูลค่าปัจจุบันด้วย “อัตราส่วนลด” (discount rate) กำหนดที่ร้อยละ 3 ทั้งต้นทุนและประสิทธิผลสามารถคำนวณได้ดังสูตร

$$\text{การปรับมูลค่าปัจจุบัน} = \frac{\text{ต้นทุนหรือผลลัพธ์}}{(1+\text{อัตราส่วนลด})^t}$$

t; จำนวนปีที่แตกต่างจากปีพ.ศ. 2552 (ปีฐาน)

5) การวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ (Sensitivity Analysis)

ใช้การวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ด้วยวิธี Probabilistic sensitivity analysis (PSA) โดยเทคนิค second ordered Monte Carlo Simulation ซึ่งเป็นการสุ่มค่าตัวแปรที่อยู่ในช่วงของรูปแบบการกระจายข้อมูลที่กำหนดไว้ด้วยโปรแกรม Microsoft Excel® เป็นจำนวน 1,000 รอบ

2. การประเมินความเป็นไปได้ของการใช้ยาต้านไวรัสสูตรยา 3 ตัว

2.1 การวิจัยเชิงปฏิบัติการ (Operational research)

เพื่อศึกษาความเป็นไปได้/ความเหมาะสมของการให้ยาต้านไวรัสสูตร 3 ตัว ในโรงพยาบาลทั่วไปและโรงพยาบาลชุมชนทุกแห่งใน จังหวัดนครสวรรค์ จังหวัดศรีสะเกษ จังหวัดสตูล และจังหวัดสระแก้ว (ทั้งนี้เป็นการคัดเลือกอย่างเฉพาะเจาะจงโดยมีหลักเกณฑ์ว่าจังหวัดเหล่านี้ต้องไม่มีโครงการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการให้ยาต้านไวรัสสูตร 3 ตัวในหญิงตั้งครรภ์และมีความสนใจในการเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยพร้อมเพรียงกัน) เพื่อประเมินตัวชี้วัดกระบวนการ (Process indicators) และตัวชี้วัดผลลัพธ์ (Outcome indicators)

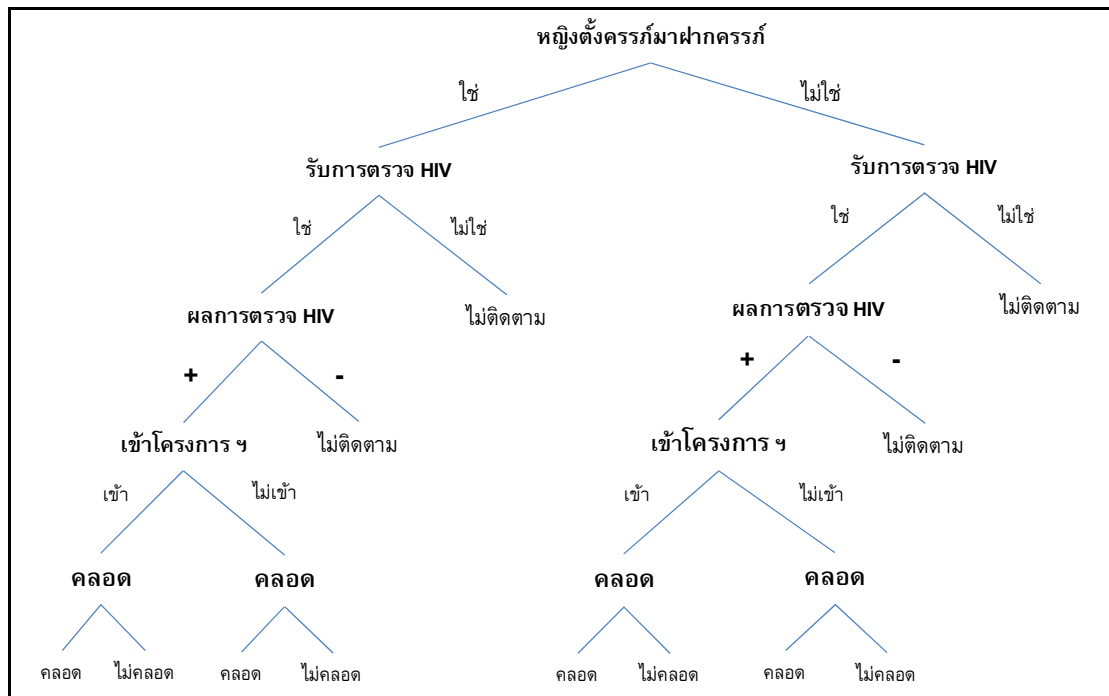
ทั้งนี้ทีมนักวิจัยจะทำการพัฒนาแนวทางการทำงานภายใต้โครงการวิจัย (Research Protocol) ซึ่งจะระบุแนวทางการปฏิบัติงานซึ่งประกอบด้วย

1. การให้คำปรึกษาและตรวจเลือดหาการติดเชื้อเอชไอวีในคลินิกฝากครรภ์
2. การให้ยาต้านไวรัสเอดส์ในหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อและลูก
3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการในหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตร 3 ตัว
4. วิธีคลอด
5. การให้นมลูก
6. การตรวจติดตามลูกและการตรวจเลือดหาการติดเชื้อเอชไอวีในลูก
7. การให้การดูแลหญิงตั้งครรภ์ที่เพิ่งทราบว่าติดเชื้อเอชไอวีขณะเจ็บครรภ์คลอด (no ANC)
8. การคุมกำเนิดหลังการคลอด

ทั้งนี้แนวทางดังกล่าวจะได้รับการพิจารณาจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและผู้ปฏิบัติงานทั้งในโรงพยาบาลศูนย์ โรงพยาบาลทั่วไป และโรงพยาบาลชุมชน เพื่อให้มีความเหมาะสมและสอดคล้องกับเวชปฏิบัติในพื้นที่มากที่สุด (การประชุมปรึกษาหารือดังกล่าวได้ดำเนินการไปแล้วเมื่อวันที่ 17 กุมภาพันธ์ 2552 ซึ่งได้แนวทางการดูแลหญิงตั้งครรภ์ภายใต้โครงการวิจัยนี้ตั้งแสดงในภาคผนวกที่ 1)

หลังจากนั้นทีมวิจัยจะจัดการอบรมให้แก่ผู้ปฏิบัติงานในพื้นที่ทั้ง 4 จังหวัดก่อนการปฏิบัติงานจริง นอกจากนี้ทีมวิจัยและผู้ประสานงานในพื้นที่จะเฝ้าติดตามให้คำปรึกษาและช่วยเหลือตลอดระยะเวลาการวิจัยเชิงปฏิบัติการระหว่างเมษายน ถึง กันยายน 2552

สำหรับตัวแปรสำคัญในการเก็บข้อมูลเพื่อทดสอบความเป็นไปได้และความเหมาะสมได้แสดงในแผนภูมิและตารางด้านล่าง



แผนภูมิที่ 1 แผนภูมิแสดงการติดตามหญิงตั้งครรภ์ในงานวิจัย

ในการติดตามหญิงตั้งครรภ์สำหรับงานวิจัยนี้จะติดตามหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีและมาฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลและหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีไม่ได้มาฝากครรภ์และมาคลอดที่โรงพยาบาล โดยจะแบ่งออกเป็น

- 1) หญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวี ฝากครรภ์และยินดียอมรับทานยาต้านไวรัสสูตรยา 3 ตัว และมาคลอดที่โรงพยาบาลที่เข้าร่วมโครงการ
- 2) หญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวี ฝากครรภ์และยินดียอมรับทานยาต้านไวรัสสูตรยา 3 ตัว แต่ไม่มาคลอดที่โรงพยาบาลที่เข้าร่วมโครงการ
- 3) หญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวี ฝากครรภ์ แต่ไม่ยินดียอมรับทานยาต้านไวรัสสูตรยา 3 ตัว ระหว่างตั้งครรภ์ อาจรับทานยาต้านไวรัสสูตรยา 2 ตัวซึ่งเป็นสูตรมาตรฐานหรือไม่รับทานยาต้านไวรัสเลย แต่มาคลอดที่โรงพยาบาลที่เข้าร่วมโครงการฯ
- 4) หญิงตั้งครรภ์ไม่มาฝากครรภ์ แต่รับทานยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูกในขณะคลอด
- 5) หญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวี ไม่มาฝากครรภ์ มาคลอดที่โรงพยาบาล แต่ไม่ทานยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูกขณะคลอด

ทั้งนี้ การแบ่งกลุ่มดังกล่าวมีวัตถุประสงค์เพื่อจะทำให้ทราบกระบวนการในการทำงานและการยอมรับของหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีในการป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูกในแต่ละกลุ่ม

ตารางที่ 2 ตารางแสดงตัวชี้วัดหลักและตัวชี้วัดร่วมสำหรับการเก็บข้อมูลในแต่ละกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างจำแนกตามคุณลักษณะ	ตัวชี้วัดหลัก (จำนวนคน)	ตัวชี้วัดร่วม							
		สูตรยา	ลักษณะทางสังคม		ลักษณะทางการแพทย์				
			อายุ	การศึกษา	อายุ ครุฑ	ระดับ CD4	จำนวน ครุฑ	โรคร่วม	อาการ แทรกซ้อน
ฝาก ครุฑ	ตรวจ เลือด	ผล HIV	เข้าร่วม โครงการ	มาตลอด					
+	+	+	+	+	✓	✓	✓	✓	✓
+	+	+	+	-	✓	✓	✓	✓	✓
+	+	+	-		✓	✓	✓	✓	
+	+	-			✓	✓	✓		
+	-				✓	✓	✓		
-	+	+	+	+	✓	✓	✓	✓	✓
-	+	+	-	+	✓	✓	✓		
-	+	-	-	+	✓	✓	✓		

ในการเก็บข้อมูลจะใช้แบบฟอร์มการเก็บข้อมูล (ภาคผนวกที่ 2) ที่บันทึกโดยเจ้าหน้าที่ของสถานพยาบาลที่ให้บริการแก่หญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งสามารถบ่งบอกถึงการยอมรับการรับประทานยาต้านไวรัสสูตรยา 3 ตัว ความร่วมมือในการกินยาต้านไวรัส หรือความสะดวกในการรับประทานยาต้านไวรัสสูตรยา 3 ตัว ความกังวลหรือผลกระทบที่มีต่อหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อในการรับประทานยาต้านไวรัสสูตรยา 3 ตัว

2.2 การวิจัยเชิงคุณภาพ

การวิจัยเชิงคุณภาพจะได้จากการทำสนทนากลุ่ม (focus group) หรือการสัมภาษณ์เชิงลึก (in-depth-interview) (ภาคผนวกที่ 3) เพื่อให้ได้ความคิดเห็น ปัญหา อุปสรรค และสิ่งที่ต้องปรับปรุงในการดำเนินงานการให้บริการในโครงการนี้ โดยผู้ทำหน้าที่สัมภาษณ์หรือสนทนากลุ่มเป็นผู้แจ้งข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย และขอความยินยอมเข้าร่วมโครงการโดยสมัครใจ การสัมภาษณ์และสนทนาแบ่งกลุ่มดังนี้

กลุ่มที่ 1 กลุ่มหญิงตั้งครรภ์และครอบครัว

ประกอบด้วยหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีและครอบครัวที่เข้าโครงการการป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูกใน 4 จังหวัดและยินดีให้สัมภาษณ์ เพื่อทราบเหตุผลที่เข้าร่วมโครงการฯ สูตรยา 3 ตัวและความยากง่ายของการรับประทานยาต้านไวรัส และหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อและครอบครัวที่ไม่เข้าโครงการ เพื่อหาสาเหตุของการไม่เข้าร่วมโครงการ

กลุ่มที่ 2 กลุ่มผู้ให้บริการทางสาธารณสุข

ประกอบด้วยเจ้าหน้าที่ของโรงพยาบาลที่เข้าร่วมโครงการ และมีหรือไม่มีหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีเข้าร่วมโครงการในโรงพยาบาลของตน โดยเจ้าหน้าที่ดังกล่าวเป็นผู้ที่ให้บริการแก่หญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีโดยตรง เช่น ผู้ให้คำปรึกษาในคลินิกฝากครุฑ เกสซกร

ผู้รับผิดชอบงานจ่ายยาต้านไวรัส แพทย์ผู้รักษาพยาบาล พยาบาลห้องคลอด เจ้าหน้าที่ดูแลหลังคลอด และผู้ประสานงานโครงการยาต้านไวรัสในโรงพยาบาลและในจังหวัด เป็นต้น เพื่อให้ทราบปัญหาและอุปสรรคในการให้บริการในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวี

กลุ่มที่ 3 กลุ่มผู้บริหาร

ประกอบด้วยผู้บริหารระดับจังหวัด ระดับเขต ระดับกระทรวง ที่เกี่ยวข้องกับโครงการ การป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูก ในจังหวัดที่เข้าร่วมโครงการป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูกและยินดีให้สัมภาษณ์ เพื่อให้ทราบปัญหาของการถ่ายทอดนโยบายและแนวทางในการแก้ไข

ข้อพิจารณาเฉพาะ

ก. การเจาะเลือดตามแนวทางดำเนินงานเพื่อป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวี จากแม่สู่ลูก และการดูแลแม่ลูกและครอบครัวที่ติดเชื้อเอชไอวี (ภาคผนวกที่ 1) จะมีการให้คำปรึกษาก่อนและหลังเจาะเลือดโดยผู้ให้คำปรึกษาที่ได้รับมอบหมายของแต่ละโรงพยาบาล รวมถึงมีการลงลายมือชื่อยินยอมให้เจาะเลือด ซึ่งข้อมูลต่างๆจะถูกเก็บเป็นความลับตามแนวทางปฏิบัติที่แต่ละโรงพยาบาลดำเนินการอยู่ในปัจจุบัน

ข. ยาที่หญิงตั้งครรภ์จะได้รับในโครงการ

GPO-VIR Z 250 (nevirapine 200 mg+lamivudine 150 mg+zidovudine 250 mg)

Zilavir (zidovudine 300 mg+lamivudine 150 mg)

LPV/r = lopinavir 200 mg+ ritonavir 50 mg

EFV = efavirenz 600 mg

AZT = zidovudine

D4T = stavudine

NVP = nevirapine

ซึ่งจะได้รับการสนับสนุนจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

ค. การดูแลหญิงตั้งครรภ์เมื่อสิ้นสุดโครงการฯ หากหญิงตั้งครรภ์ยังไม่ครบกำหนดคลอด ยังคงมีการดูแลและปฏิบัติตามแนวทางการปฏิบัติของโครงการฯ (ภาคผนวกที่ 1) เมื่อหญิงตั้งครรภ์คลอดแล้ว การดูแลเป็นไปตามสิทธิประโยชน์ในการรักษาพยาบาลของหญิงหลังคลอด ส่วนลูกจะได้รับการดูแลตามมาตรฐานของการดูแลเด็ก หรือมาตรฐานการดูแลเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีแล้วแต่กรณี ตามสิทธิประโยชน์การรักษาพยาบาลของลูก

ง. ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของผู้เข้าร่วมโครงการฯ ทั้งหญิงตั้งครรภ์ ครอบครัว และผู้ถูกสัมภาษณ์และสนทนากลุ่ม ไว้เป็นความลับและเปิดเผยได้เฉพาะในรูปแบบสรุปผลการวิจัย หรือการเปิดเผยข้อมูลต่อผู้มีหน้าที่ที่เกี่ยวข้องกับการสนับสนุนและกำกับดูแลการวิจัยเท่านั้น

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นเนื่องจาก

ยา Zidovudine (AZT) [23]

1. มีอาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน
2. ปวดศีรษะ
3. ซีด มักจะเกิดในช่วง 6 เดือนแรกของการกินยา แต่ยังสามารถเกิดขึ้นได้ตลอดเวลาที่กินยา
4. เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ พบได้น้อยกว่าอาการซีด

การป้องกันและดูแลรักษา

หากมีอาการเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหารและปวดศีรษะให้รักษาตามอาการ หากมีอาการซีดให้ลดขนาดยา AZT จาก 300 mg ทุก 12 ชั่วโมง ให้เหลือ 200 mg ทุก 12 ชั่วโมง หากพบว่าซีดมาก ให้หยุดยาและปรับเป็นยาอื่นแทน กรณีที่เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ให้หยุดยาและปรับเป็นยาอื่นแทน

ยา Lamivudine หรือ 3TC [23]

มีอาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน แต่พบได้น้อยมาก

การป้องกันและดูแลรักษา

สามารถให้ยารักษาตามอาการ

ยา Nevirapine (NVP)[23]

1. ผื่นแพ้ยา ซึ่งส่วนใหญ่ไม่รุนแรง แต่บางรายอาจเกิด Stevens-Johnson Syndrome
2. ตับอักเสบ

การป้องกันและดูแลรักษา

ผื่นแพ้ยาอาจเกิดขึ้นได้ใน 2-3 สัปดาห์แรกที่รับประทานยา และมักเป็นแบบไม่รุนแรง ให้รักษาโดยให้ยา antihistamine แต่บางรายอาจเกิด Stevens-Johnson Syndrome ดังนั้นเมื่อพบว่ามีอาการอักเสบของเยื่อต่างๆ ต้องหยุดยาทันที อย่างไรก็ตาม สามารถลดความเสี่ยงดังกล่าวโดยการให้ยา nevirapine 200 mg วันละครั้งนาน 2 สัปดาห์ หากไม่พบว่ามีอาการผื่นแพ้ ให้เพิ่มยาเป็น ทุก 12 ชั่วโมง การเกิดตับอักเสบมักเกิดในผู้ป่วยที่มีค่า CD4 มากกว่า 250 cells/mm² ซึ่งในโครงการนี้ไม่ได้แนะนำให้ใช้ยา nevirapine กับผู้ป่วยในกลุ่มนี้ และจะมีการติดตามค่าการทำงานของตับ ALT ก่อนเริ่มยาและเมื่อมีอาการสงสัยว่าจะมีตับอักเสบ เช่น มีไข้ ผื่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง หากมีอาการของตับ หรือผล ALT ≥ 2.5 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ ต้องหยุดยาทันที และตรวจติดตามจนกว่าผลจะกลับเป็นปกติ รวมถึงมีการปรับเป็นยาอื่นแทนหากพบว่ามีอาการข้างเคียงจากยา nevirapine

ยา Lopinavir/ritonavir (LPV/r) [23]

1. มีอาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย
2. ไขมันในเลือดสูง โดยเฉพาะไตรกลีเซอไรด์ น้ำตาลในเลือดสูง
3. ตับอักเสบ มีค่าเอนไซม์ตับ เช่น alanine aminotransferase (ALT) สูง
4. ภาวะไขมันกระจายตัวผิดปกติ (Lipodystrophy)
5. ทารกแรกเกิดมีน้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์

การป้องกันและดูแลรักษา

อาการไม่พึงประสงค์จากยา LPV/r ข้างต้น ส่วนใหญ่เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรง และไม่ได้พบว่ามีโอกาสเกิดขึ้นในหญิงตั้งครรภ์ สำหรับอาการทางระบบทางเดินอาหารนั้น สามารถบรรเทาได้ด้วยการแนะนำให้รับประทานยาหลังมื้ออาหาร หรือรักษาตามอาการ สำหรับตับอักเสบ จะมีการตรวจค่าเอนไซม์ตับ ALT ก่อนเริ่มยา และตรวจซ้ำหลังเริ่มยา หากมีอาการของตับอักเสบ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ตัวเหลือง ตาเหลือง หรือผล $ALT \geq 2.5$ เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ ต้องหยุดยาต้านไวรัสที่สงสัยทันที และตรวจติดตามจนกว่าผลจะกลับเป็นปกติ ตามที่ระบุไว้ใน Research Protocol ส่วนภาวะไขมันในเลือดสูง น้ำตาลในเลือดสูง และภาวะไขมันกระจายตัวผิดปกติ นั้น มักจะเกิดในผู้ที่ได้รับยา LPV/r มาเป็นระยะเวลา 3-6 เดือนขึ้นไป ซึ่งสำหรับหญิงตั้งครรภ์ในงานวิจัยนี้จะได้รับยาเพียง 12-16 สัปดาห์เท่านั้น หากเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง หรือน้ำตาลในเลือดสูง แนะนำให้หญิงตั้งครรภ์ควบคุมอาหารเป็นหลักโดยให้หลีกเลี่ยงอาหารที่มีไขมันและอาหารที่มีรสหวาน ส่วนการดูแลทารกแรกเกิดน้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์ให้ดูแลตามมาตรฐานการปฏิบัติที่มีอยู่แล้ว

ค่าชดเชยการเสียเวลาและค่าเดินทางสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการ

โครงการนี้ไม่มีค่าตอบแทนสำหรับหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีและได้รับประทานยาต้านไวรัสสูตรยา 3 ตัวในโครงการ แต่จะมีค่าตอบแทนสำหรับหญิงตั้งครรภ์และครอบครัวที่มาร่วมสัมภาษณ์เชิงลึกหรือสนทนากลุ่ม โดยมีค่าชดเชยการเสียเวลาคนละ 500 บาท และจะมีค่าเดินทางภายในจังหวัดให้ 300 บาทต่อครอบครัว

สำหรับผู้ให้บริการทางสาธารณสุขและผู้บริหารในหน่วยงานสาธารณสุข จะได้รับค่าชดเชยการเสียเวลาในการให้สัมภาษณ์เชิงลึกหรือสนทนากลุ่ม คนละ 500 บาท

เอกสารอ้างอิง

- [1] Kanshana S, Thewanda D, Teeraratkul A, Limpakarnjanarat K, Amornwichet P, Kullerk N, et al. Implementing short-course zidovudine to reduce mother-infant HIV transmission in a large pilot program in Thailand. *AIDS (London, England)*. 2000 Jul 28;14(11):1617-23.
- [2] Kanshana S, Simonds RJ. National program for preventing mother-child HIV transmission in Thailand: successful implementation and lessons learned. *AIDS (London, England)*. 2002 May 3;16(7):953-9.
- [3] National AIDS Prevention and Alleviation Committee. UNGRASS country progress report, Thailand, reporting period January 2006-December 2007.
- [4] Eshleman SH, Guay LA, Mwatha A, Cunningham SP, Brown ER, Musoke P, et al. Comparison of nevirapine (NVP) resistance in Ugandan women 7 days vs. 6-8 weeks after single-dose nvp prophylaxis: HIVNET 012. *AIDS research and human retroviruses*. 2004 Jun;20(6):595-9.
- [5] Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, Deseyve M, Cunningham S, Mirochnick M, et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *AIDS (London, England)*. 2001 Oct 19;15(15):1951-7.
- [6] Eshleman SH, Guay LA, Mwatha A, Brown ER, Cunningham SP, Musoke P, 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). *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2004 Feb 1;35(2):126-30.
- [7] Sullivan J. South African Intrapartum Nevirapine Trial: selection of resistance mutations. XIV International Conference on AIDS. Barcelona, Spain 2002.
- [8] Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S, Bowonwatanuwong C, Kantipong P, Leechanachai P, et al. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. *The New England journal of medicine*. 2004 Jul 15;351(3):229-40.
- [9] Lyons FE, Coughlan S, Byrne CM, Hopkins SM, Hall WW, Mulcahy FM. Emergence of antiretroviral resistance in HIV-positive women receiving combination antiretroviral therapy in pregnancy. *AIDS (London, England)*. 2005 Jan 3;19(1):63-7.
- [10] Servais J, Lambert C, Karita E, Vanhove D, Fischer A, Baurith T, et al. HIV type 1 pol gene diversity and archived nevirapine resistance mutation in pregnant women in Rwanda. *AIDS research and human retroviruses*. 2004 Mar;20(3):279-83.

- [11] Eshleman SH, Becker-Pergola G, Deseyve M, Guay LA, Mracna M, Fleming T, 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). *The Journal of infectious diseases*. 2001 Oct 1;184(7):914-7.
- [12] Eshleman SH, Hoover DR, Chen S, Hudelson SE, Guay LA, Mwatha A, 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. *The Journal of infectious diseases*. 2005 Jul 1;192(1):30-6.
- [13] Johnson JA, Li JF, Morris L, Martinson N, Gray G, McIntyre J, et al. Emergence of drug-resistant HIV-1 after intrapartum administration of single-dose nevirapine is substantially underestimated. *The Journal of infectious diseases*. 2005 Jul 1;192(1):16-23.
- [14] Eshleman SH, Lie Y, Hoover DR, Chen S, Hudelson SE, Fiscus SA, et al. Association between the replication capacity and mother-to-child transmission of HIV-1, in antiretroviral drug-naïve Malawian women. *The Journal of infectious diseases*. 2006 Jun 1;193(11):1512-5.
- [15] McIntyre JA MN, Gray GE, et al. Addition of short course Combivir to single-dose Viramune for the prevention of mother to child transmission of HIV-1 can significantly decrease the subsequent development of maternal and paediatric NNRTI-resistant virus. 3rd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment:. Rio de Janeiro. July 24-27, 2005.
- [16] Chaix ML, Ekouevi DK, Rouet F, Tonwe-Gold B, Viho I, Bequet L, et al. Low risk of nevirapine resistance mutations in the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1: Agence Nationale de Recherches sur le SIDA Ditrane Plus, Abidjan, Cote d'Ivoire. *The Journal of infectious diseases*. 2006 Feb 15;193(4):482-7.
- [17] Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, de Ruiter A, Lyall H, Tookey PA. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS (London, England)*. 2008 May 11;22(8):973-81.
- [18] Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2004 Apr 15;35(5):538-9.

- [19] Imperiale SM SJ, Love JT, et al. The VIRAMUNE (nevirapine) hepatic safety project: analysis of symptomatic hepatic events. 4th International Workshop on Adverse Events and Lipodystrophy in HIV. San Diego, CA September 22-25, 2005.
- [20] British HIV Association: BHIVA and CHIVA, ed. guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2008.
- [21] Department of Health and Human Services. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. November 2, 2007.
- [22] อรุษา ฉายเกล็ดแก้ว; และ ยศ ตีระวัฒนานนท์, ed. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย. นนทบุรี: บริษัท เดอะ กราฟิโก ซิสเต็มส์ จำกัด 2552.
- [23] สมนึก สังฆานุภาพ, กุลกัญญา โชคไพบูลย์กิจ, ถนอมศักดิ์ อเนกธนานนท์, นรินทร์ หิรัญสุทธิกุล, ฤดีวิไล สามโกเศศ. แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอช ไอ วีและผู้ป่วยโรคเอดส์ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2549 / 2550. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย 2549.