

สตรีตั้งครรภ์กับยาจิตเวช

จารุรินทร์ ปิตานูพงศ์¹

Abstract:

Psychotropic drugs and pregnancy

Pitanupong J.

Department of Psychiatry, Faculty of Medicine,

Prince of Songkhla University, Hat Yai, Songkhla 90110 Thailand

Songkla Med J 2003; 21(1): 63-70

Use of psychotropic drugs in pregnancy is common. Psychotropic drugs can pass across the placenta and have the potential for teratogenicity and neonatal effects. There is little data on the newer drugs so the lowest risk in the first trimester would appear to be to use the high-potency antipsychotic drugs, clozapine, nortriptyline and fluoxetine. Fluoxetine may cause low birth weight. Lithium, carbamazepine and valproic acid are associated with congenital malformation, especially Ebstein's anomaly and neural tube defect, so they are contraindicated in pregnancy. A review of the treatments for anxiety has shown a higher incidence of teratogenicity in women taking benzodiazepines, so shorter-acting benzodiazepines may be acceptable later in pregnancy, but should be avoided if possible in the first trimester.

Key words: psychotropic drug, pregnancy, teratogenicity, neonatal effect

¹พ.บ. ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110
รับต้นฉบับวันที่ 2 พฤษภาคม 2545 รับลงตีพิมพ์วันที่ 27 กันยายน 2545

บทคัดย่อ:

การใช้ยาจิตเวชในสตรีตั้งครรภ์นั้นพบได้บ่อย ยาจิตเวชส่วนใหญ่สามารถผ่านรกเข้าสู่ทารกในครรภ์มารดาได้ในเวลารวดเร็ว ทำให้มีความเป็นพิษต่อทารกในครรภ์มารดาและช่วงหลังคลอด การศึกษาจนถึงปัจจุบันนี้พบว่า ยารักษาโรคจิตกลุ่ม high-potency และ clozapine ปลอดภัยสำหรับสตรีตั้งครรภ์และทารกในครรภ์มารดา ในกลุ่มยาแก้ซึมเศร้า nortriptyline และ fluoxetine มีผลข้างเคียงต่อสตรีตั้งครรภ์ต่ำ แต่มีข้อควรระวังในเรื่องยา fluoxetine เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะทารกน้ำหนักตัวน้อย ส่วนการใช้ยาปรับสภาพอารมณ์ในสตรีตั้งครรภ์พบว่า การใช้ lithium ในช่วงไตรมาสแรก จะเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ Ebstein's anomaly ยา carbamazepine และ valproic acid จะเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด neural tube defects นอกจากนี้ การใช้ยาคลายกั๊งวลและยานอนหลับกลุ่ม benzodiazepines มีข้อควรระวังในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ และช่วงใกล้คลอด หากมีความจำเป็นต้องใช้ ควรเลือกยากลุ่มที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้น

บทนำ

การใช้ยาจิตเวชในสตรีตั้งครรภ์นั้นพบได้บ่อย การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าร้อยละ 36 ของสตรีตั้งครรภ์ใช้ยากลุ่มคลายกั๊งวลและยานอนหลับหรือยาแก้ซึมเศร้า ร้อยละ 10 ใช้ยารักษาโรคจิต และร้อยละ 90 ใช้ยาอื่นนอกเหนือจากวิตามินอย่างน้อย 1 ชนิดในระหว่างการตั้งครรภ์¹ นอกจากนี้พบว่ายาจิตเวชส่วนใหญ่สามารถผ่านรกเข้าสู่ทารกในครรภ์มารดาได้ในเวลาที่รวดเร็ว โดยมีระดับยาสูงกว่าที่ตรวจพบในระบบไหลเวียนเลือดของมารดา โดยเฉพาะในสมองส่วนกลาง ทำให้มีผลต่อพัฒนาการของสมองในทารกตั้งแต่ออยู่ในครรภ์มารดาจนถึงระยะหลังคลอด² อย่างไรก็ตาม การศึกษาเพื่อพิสูจน์ความเป็นพิษของยา (teratogenicity) ที่มีต่อทารกในครรภ์มารดานั้นทำได้ค่อนข้างยาก หากไม่พบรายงานว่ายาดังกล่าวมีผลต่อทารกในครรภ์มารดามาก่อน ไม่ได้แสดงว่ายาดังกล่าวนั้น

มีความปลอดภัย ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาในสัตว์ทดลองเป็นเพียงข้อมูลเตือนให้ระวังอันตรายที่อาจจะเกิดกับทารกในครรภ์มารดาเนื่องจากมนุษย์และสัตว์ทดลองนั้นมีความแตกต่างกัน ตัวอย่างเช่น การศึกษาพบว่ายา thalidomide ไม่ทำให้เกิดภาวะผิดปกติในสัตว์ทดลอง แต่กลับพบว่า ยาดังกล่าวนั้นมีผลต่อทารกในครรภ์มารดา³ ดังนั้นการใช้ยาจิตเวชในสตรีตั้งครรภ์ควรพิจารณาถึงข้อดีและข้อเสียของยาที่อาจมีผลต่อสติปัญญาและพฤติกรรมของเด็กทั้งในระยะสั้นและระยะยาว รวมถึงผลกระทบที่อาจเกิดต่อมารดาที่ไม่ได้รับการรักษา⁴⁻⁶ บทความนี้จะทบทวนถึงผลของยาจิตเวชในด้านผลต่อทารกในครรภ์มารดา

องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (Food and Drug Administration, FDA) ได้แบ่งระดับความเสี่ยงของยาที่ใช้ในสตรีตั้งครรภ์เป็น 5 กลุ่ม (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 FDA Use-in-Pregnancy Ratings⁷

| Category | Interpretation |
|----------|--|
| A | Controlled studies show no risk. Adequate, well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate risk to the fetus. |
| B | No evidence of risk in humans. Either animal findings show risk, but human findings do not, or if no adequate human studies have been done, animal findings are negative. |
| C | Risk cannot be ruled out. Human studies are lacking, and animal studies are either positive for fetal risk or lacking as well. However, potential benefits may justify the potential risk. |
| D | Positive evidence of risk. Investigational or postmarketing data show risk to the fetus. Nevertheless, potential benefits may outweigh the potential risk. |
| X | Contraindicated in pregnancy. Studies in animals or humans, or investigational or postmarketing reports have shown fetal risk that clearly outweighs any possible benefit to the patient. |

ภาวะพิษที่เกิดต่อทารกในครรภ์มารดานั้นควรรวมถึงผลที่จะเกิดกับทารกแรกเกิดด้วย ซึ่งได้แก่

1. Structural malformations
2. Intrauterine fetal death
3. Altered fetal growth
4. Neurobehavioral teratogenicity เกิดจากทารกในครรภ์มารดาได้รับยาในช่วงไตรมาสที่ 2 และ 3 โดยเป็นความผิดปกติของสมองส่วนกลาง ซึ่งได้แก่ delayed behavioral maturation, impaired problem solving, impaired learning⁸⁻¹⁰
5. Acute neonatal effects ได้แก่ intoxication และ neonatal abstinence syndromes ทารกในครรภ์มารดาที่ได้รับยาเป็นระยะเวลานานจะเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ intoxication หรือ tolerance ในช่วงหลังคลอด นอกจากนี้พบว่าทารกคลอดขนาดยาในช่วงก่อนคลอดจะเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อภาวะ neonatal drug withdrawal symptoms⁸

หลักการใช้ยาในสตรีตั้งครรภ์เพื่อลดอัตราเสี่ยงต่อการเกิดอันตรายกับทารกในครรภ์มารดา คือ

1. หลีกเลี่ยงการใช้ยาทุกชนิดในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์โดยเฉพาะช่วงวันที่ 17-60 วันหลังปฏิสนธิ เนื่องจากเป็นช่วงที่เสี่ยงที่สุดต่อการเกิดภาวะเป็นพิษต่อทารกในครรภ์มารดา
2. ใช้ยาขนาดต่ำที่สุดและเฝ้าระวังผลข้างเคียงที่อาจเกิดต่อทารกในครรภ์มารดาอย่างใกล้ชิด
3. หลีกเลี่ยงการใช้ยาหลายกลุ่มเนื่องจากเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเสริมฤทธิ์ความเป็นพิษต่อทารกในครรภ์มารดา
4. พิจารณาเพิ่มหรือลดขนาดยา เนื่องจากคุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาในสตรีตั้งครรภ์มีการเปลี่ยนแปลง เช่น อาจต้องเพิ่มขนาดยาแก้มซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic antidepressants ในช่วงไตรมาสที่ 3 ของการตั้งครรภ์เป็น 1.6 เท่าของขนาดยาที่ใช้ในภาวะปกติ⁷⁻⁸

ยารักษาโรคจิต (Antipsychotic drug)

จัดแบ่งกลุ่มยารักษาโรคจิตตาม FDA ได้ตั้งตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงการจัดแบ่งกลุ่มยาจิตเวชตาม FDA⁷

| | ความเสี่ยงต่ำ | ความเสี่ยงปานกลาง | | ความเสี่ยงสูง |
|----------------|---------------------------|--|--|-----------------------|
| | Category = A | Category = B | Category = C | Category = D or X |
| ยารักษาโรคจิต | | clozapine | Phenothiazine (chlorpromazine, thioridazine, trifluoperazine, perphenazine) Butyrophenones (haloperidol) Thioxanthenes (flupentixol) risperidone olanzapine quetiapine | zotepine |
| ยาแก้มซึมเศร้า | flupentixol tryptophan | TCA's (maprotiline) SSRI's (fluoxetine, paroxetine, sertraline) | TCA's (amoxapine, clomipramine, desipramine, doxepin, nortriptyline) SSRI's (citalopram, fluvoxamine) MAOI's (isocarboxazid, phenelzine, tranlycypromine) mianserin mirtazapine moclobemide nefazodone trazodone venlafaxine | TCA's (amitriptyline) |

ตารางที่ 2 (ต่อ)

| | ความเสี่ยงต่ำ Category = A | ความเสี่ยงปานกลาง Category = B Category = C | | ความเสี่ยงสูง Category = D or X |
|-----------------------------|-------------------------------|---|---|---|
| ยาปรับสภาพอารมณ์ | | | Anticonvulsants (carbamazepine, gabapentin) | Lithium Anticonvulsants (D) (valproate, phenytoin, phenobarbital) |
| ยาคลายกังวล และยานอนหลับ | | bupirone | clonazepam zaleplon | alprazolam chlordiazepoxide diazepam lorazepam oxazepam temazepam (x) zolpidem zopiclone |

ผลของยารักษาโรคจิตต่อทารก

1. Teratogenic effects

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าไม่มียารักษาโรคจิตชนิดใดมีผลต่อทารกในครรภ์มารดาในด้าน structural birth defects, behavioral, emotional หรือ cognitive abnormalities¹¹⁻¹³ มีเพียงรายงานถึงภาวะ neurobehavioral abnormalities ในสัตว์ทดลอง²

2. Neonatal effects

มีรายงานพบทารกแรกเกิดที่มารดาได้รับยารักษาโรคจิตกลุ่ม low-potency มีอาการ tachycardia, gastrointestinal dysfunction, sedation และ hypotension โดยอาการจะคงอยู่ประมาณ 2-3 วัน และความรุนแรงของอาการขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่ทารกได้รับยาขณะอยู่ในครรภ์มารดา ส่วนทารกแรกเกิดที่มารดาได้รับยารักษาโรคจิตกลุ่ม high-potency จะมีอาการด้าน extrapyramidal เช่น hyperactivity, hyperactive deep tendon reflexes, motor restlessness, tremors, posturing หรือ flapping ของมือ muscle tone เพิ่มขึ้น และ abnormal movements ซึ่งอาการดังกล่าวอาจคงอยู่นานเป็นเวลาหลายเดือน¹⁴

โดยทั่วไปยารักษาโรคจิตกลุ่ม high-potency (fluphenazine, haloperidol, perphenazine, thiothixene และ trifluoperazine) ปลอดภัยสำหรับสตรีตั้งครรภ์ เนื่องจากมีผลด้าน anticholinergic, hypotension และ antihistamine ต่ำ แต่ควรระวังผลด้าน drug-induced extrapyramidal reaction ที่อาจจะเกิดกับทารกในครรภ์ในช่วงหลังคลอด ส่วนข้อมูลศึกษาการใช้ยา cloza-

pine ในสตรีตั้งครรภ์ในปัจจุบันนี้พบว่าค่อนข้างปลอดภัย ส่วนยา olanzapine, pimozide และ risperidone นั้นยังไม่มีข้อมูลการศึกษาที่ยาวนานเพียงพอที่จะสรุปได้ นอกจากนี้ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาฉีด long-action (depot) ในกลุ่ม high-potency (fluphenazine decanoate, haloperidol decanoate) ในสตรีตั้งครรภ์ เนื่องจากอาจมีผลเป็นพิษต่อทารกในครรภ์มารดาและในระยะหลังคลอดได้ในระยะเวลาอันยาวนาน อย่างไรก็ตาม ไม่พบรายงานภาวะขาดยาต้านโรคจิต (withdrawal) ตัวใดทั้งในมารดาและทารกแรกเกิด⁸

ยาแก้ซึมเศร้า (Antidepressants)

จัดแบ่งกลุ่มยาแก้ซึมเศร้าตาม FDA ดังตารางที่ 2

ผลของยาแก้ซึมเศร้าต่อทารก

1. Teratogenic effects

ไม่มีรายงานความเป็นพิษของยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม TCAs, monoamine oxidase inhibitors, paroxetine, sertraline, venlafaxine และ fluoxetine ที่มีต่อทารกในครรภ์มารดาที่ชัดเจน นอกจากรายงานการพบ birth defect ในทารก 1 ราย จากทารกทั้งหมด 100 ราย ที่มารดาได้รับยา trazodone^{8,15-22} ส่วนความผิดปกติในด้าน neurobehavior นั้น มีเพียงรายงานการเกิดภาวะดังกล่าวในสัตว์ทดลอง^{14,23} ส่วนทารกในครรภ์ที่มารดาได้รับยากกลุ่ม TCAs หรือ fluoxetine นั้นพบว่าไม่มีความผิดปกติของ global IQ หรือพัฒนาการด้านภาษาและพฤติกรรม²⁴

2. Neonatal effects

มีรายงานทารกแรกเกิดที่ได้รับยา desipramine, imipramine และ nortriptyline ขณะอยู่ในครรภ์มารดาในระยะหลังคลอดมีอาการ periodic apnea, cyanosis, tachypnea, irritability, seizure, feeding difficulties, heart failure, tachycardia, myoclonus, respiratory distress และ urinary retention²⁵⁻²⁶

โดยทั่วไปยาแก้ซึมเศร้า nortriptyline นิยมใช้ในสตรีตั้งครรภ์เนื่องจากผลข้างเคียงด้าน sedation, ระบบทางเดินอาหาร, และหัวใจ รวมทั้งการเกิด hypotension จะต่ำ แต่ควรใช้ยาในขนาดต่ำที่สุดเพื่อควบคุมอาการ ทั้งนี้เนื่องจากสตรีตั้งครรภ์มีการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาในด้าน renal function และ total body water โดยเฉพาะช่วงไตรมาสที่สามของการตั้งครรภ์ ซึ่งอาจทำให้ต้องเพิ่มขนาดยามากกว่าที่ใช้ในภาวะปกติทั่วไป^{8,27} ส่วนยา fluoxetine นั้นมีความปลอดภัยสูงเทียบเท่ากับ nortriptyline เนื่องจากไม่มีรายงานความเสี่ยงต่อทารกในครรภ์มารดาที่ได้รับยาในช่วงไตรมาสแรก แต่มีรายงานถึงการเพิ่มความเสียหายต่อภาวะทารกน้ำหนักตัวน้อย ถ้าได้รับยาอย่างต่อเนื่องตั้งแต่อายุครรภ์ 25 สัปดาห์เป็นต้นไป²⁸

ข้อมูลการศึกษายา fluvoxamine, paroxetine และ sertraline จนถึงปัจจุบันนี้ยังไม่มีรายงานว่าเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเป็นพิษต่อทารกในครรภ์มารดา ส่วนการใช้ยา monoamine oxidase inhibitors ในสตรีตั้งครรภ์นั้นควรหลีกเลี่ยง เนื่องจากเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อภาวะ hypertension ในช่วงตั้งครรภ์ ถึงแม้ไม่มีรายงานถึงภาวะพิษต่อทารกในครรภ์มารดาก็ตาม⁷ ส่วนยา mirtazapine, nefazodone, trazodone และ venlafaxine จนถึงปัจจุบันนี้ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะสรุปถึงความปลอดภัยจึงควรหลีกเลี่ยงใช้ในสตรีตั้งครรภ์²⁹

ยาปรับสภาพอารมณ์ (Mood stabilizer)

จัดแบ่งกลุ่มยาปรับสภาพอารมณ์ตาม FDA ได้ ดังตารางที่ 2

ผลของยาปรับสภาพอารมณ์ต่อทารก

1. Teratogenic effects

ในอดีตที่ผ่านมาพบการเกิด congenital cardiovascular malformation โดยเฉพาะ Ebstein's anomaly กับทารกในครรภ์มารดาที่ได้รับ lithium ในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์³⁰ แต่การศึกษาในระยะต่อมาแบบ cohort, case control พบภาวะ Ebstein's anomaly ที่เกิดจาก lithium ค่อนข้างน้อย โดยพบในอัตราที่ต่ำกว่าการศึกษาในระยะแรก³¹ คือ ร้อยละ 2.8 ในขณะที่พบอัตราการเกิดภาวะดังกล่าวในกลุ่มประชากรทั่วไปร้อยละ 2.4 อย่างไรก็ตาม บางรายงานพบอัตราการเกิด malformation จาก

lithium ในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ร้อยละ 4-12 ซึ่งสูงกว่าอัตราที่พบในกลุ่มประชากรทั่วไป ดังนั้นการติดตามตรวจหาภาวะ Ebstein's anomaly ตั้งแต่ทารกอยู่ในครรภ์มารดาจะช่วยลดโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะดังกล่าวได้⁷

ส่วนในกลุ่มยา anticonvulsant นั้น มีรายงานการเกิด facial dysmorphism, cleft lip และ palate, cardiac defects, digital hypoplasia และ nail dysplasia กับทารกในครรภ์มารดาที่ได้รับยา phenytoin, carbamazepine และ valproic acid ในระหว่างตั้งครรภ์³²⁻³³ นอกจากนี้พบอัตราการเกิด neural tube defects (spina bifida) จากการใช้ยา carbamazepine ร้อยละ 1 และจากยา valproic acid ร้อยละ 1-2³⁴ ซึ่งสูงกว่าอัตราที่พบในกลุ่มประชากรทั่วไปถึง 50 เท่า⁷ และพบว่า valproic acid ทำให้เกิดภาวะ intrauterine growth retardation, hyperbilirubinemia, hepatotoxicity, skeletal dysplasia และ fetal distress³⁵

2. Fetal and neonatal effects

ทารกในครรภ์มารดาที่ได้รับ lithium ช่วงไตรมาสที่ 2, 3 ของการตั้งครรภ์และในช่วงหลังคลอด อาจพบภาวะ fetal thyroid goiter, hypothyroidism⁷ และถ้าได้รับ lithium ในขนาดที่เป็นพิษ ทารกแรกคลอดจะมีอาการ cyanosis, hypotonia, bradycardia, atrial flutter, hepatomegaly, T-wave inversion, cardiomegaly, gastrointestinal bleeding, diabetes insipidus, seizure และ shock อย่างไรก็ตาม ภาวะดังกล่าวจะหายไปภายใน 1-2 สัปดาห์หลังคลอด³⁵ ส่วนทารกในครรภ์มารดาที่ได้รับยา carbamazepine นั้น อาจพบภาวะการขาด vitamin K-dependent clotting factors แบบชั่วคราวในช่วงหลังคลอด ซึ่งอาจทำให้เกิดเลือดออกในสมอง แต่ภาวะดังกล่าวสามารถป้องกันได้โดยให้ vitamin K 10-20 มก./วัน แก่มารดาตั้งแต่ช่วงอายุครรภ์ 36 สัปดาห์เป็นต้นไปจนถึงวันครบกำหนดคลอดบุตร³⁶ นอกจากนี้มีรายงานภาวะ fetal valproate syndrome ซึ่งประกอบด้วย congenital heart defects ร่วมกับภาวะขาดยา valproic acid โดยมีอาการ irritability, jitteriness, hypotonia และ feeding problems โดยสาเหตุนี้ อาจมาจากทารกได้รับยา valproic acid ตั้งแต่ช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ และได้รับยาในขนาดสูง⁷

เนื่องจาก lithium เป็นยาหลักที่ใช้รักษาโรคอารมณ์แปรปรวน และโอกาสเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคอารมณ์แปรปรวนในสตรีตั้งครรภ์ในช่วง 40 สัปดาห์ที่หยุดใช้ lithium สูงถึงร้อยละ 52 ซึ่งอัตราการกลับเป็นซ้ำใกล้เคียงกับกลุ่มผู้ป่วยสตรีทั่วไปที่หยุดใช้ lithium 40 สัปดาห์ (ร้อยละ 58)³⁷ นอกจากนี้พบว่าในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่อาการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 64 เป็นภาวะซึมเศร้าหรือภาวะผสม (mixed type) ทำให้มีความจำเป็นต้องได้รับยาแก้ซึมเศร้าในช่วงตั้งครรภ์เพื่อป้องกันการเกิดภาวะซึมเศร้า

หลังจากที่หยุดใช้ lithium ซึ่งอาจทำให้โอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแมเนียสูงขึ้น ดังนั้นก่อนพิจารณาหยุด lithium ในสตรีตั้งครรภ์ควรพิจารณาถึงโอกาสเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคกับโอกาสเสี่ยงที่ lithium ทำให้เกิดภาวะ congenital abnormalities ต่อทารกในครรภ์มารดาโดยเฉพาะช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ US Public Health Services (USPHS) ได้เสนอแนะถึงการให้ lithium ในสตรีตั้งครรภ์ ว่าควรทำ cardiac ultrasonography ในช่วง 18-20 สัปดาห์ของการตั้งครรภ์ และควรเจาะระดับยา lithium ในเลือดทุกเดือน และทุกสัปดาห์ในช่วงใกล้คลอด หลีกเลี่ยงภาวะขาดเกลือหรือรับประทานอาหารจัดเพื่อป้องกันภาวะ lithium toxicity นอกจากนี้ควรให้ lithium ต่อทันทีในช่วงหลังคลอดเพื่อป้องกันภาวะซึมเศร้าหลังคลอด³⁸

โดยปกติสตรีตั้งครรภ์ควรได้รับ folic acid 400 นาโนกรัม (0.4 มก.)/วัน เพื่อป้องกันการเกิดภาวะ spina bifida ของทารกในครรภ์มารดา ในสตรีตั้งครรภ์กลุ่มเสี่ยง เช่น มีประวัติบุตรคนก่อนเป็น neural tube defects ควรได้รับ folic acid ในปริมาณที่มากกว่าสตรีตั้งครรภ์ทั่วไปคือ 4 มก./วัน ส่วนสตรีตั้งครรภ์ที่ได้รับยา carbamazepine หรือ valproic acid นั้นจัดเป็นกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ spina bifida เช่นกัน แต่ยังไม่มีความชัดเจนว่าการได้รับ folic acid 4 มก./วัน จะช่วยลดโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะดังกล่าว ดังนั้นสตรีตั้งครรภ์ทุกคนควรได้รับ folic acid อย่างน้อย 400 นาโนกรัม/วัน ถ้าเป็นกลุ่มเสี่ยงอาจตรวจหาระดับ maternal serum α -fetoprotein (MSAFA) หรือ sonography และ amniocentesis หาระดับ α -fetoprotein ในช่วง 20 สัปดาห์แรกของการตั้งครรภ์เพื่อค้นหาภาวะ neural tube defects⁸

ยาคลายกังวลและยานอนหลับ (Anxiolytic and hypnotics)

จัดแบ่งกลุ่มยาคลายกังวลและยานอนหลับตาม FDA ได้ดังตารางที่ 2

ผลของยาคลายกังวลและยานอนหลับต่อทารก

1. Teratogenic effects การศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ยากลุ่ม benzodiazepines มีความเป็นพิษสูงต่อทารกในครรภ์มารดา โดยพบว่า การใช้ยา chlordiazepoxide ในช่วง 1 เดือนแรกของการตั้งครรภ์จะเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเป็นพิษต่อทารกในครรภ์มารดาถึงร้อยละ 11.4 แต่ถ้าได้รับยาหลัง 1 เดือนแรกของการตั้งครรภ์ โอกาสเสี่ยงจะลดลงเป็นร้อยละ 3.6 มีรายงานการเกิด oral clefts ในทารกแรกคลอด 7 รายจากทารกแรกคลอด 1,000 รายที่ได้รับยา diazepam ขณะอยู่ในครรภ์มารดา นอกจากนี้มีรายงานถึงภาวะ cognitive impairment หรือ neurobehavioral teratogenicity ใน

สัตว์ทดลองที่ได้รับยา clorazepate ขณะอยู่ในครรภ์ แต่ในทารกที่มีประวัติได้รับยากลุ่ม benzodiazepines ขณะอยู่ในครรภ์มารดาเมื่ออายุครบ 8 เดือนนั้นไม่พบความผิดปกติด้าน motor และด้าน cognitive และเมื่ออายุครบ 4 ปี พบว่าผล IQ ปกติ อย่างไรก็ตาม บางรายงานพบภาวะ delayed motor development และ mental retardation ในเด็ก 7 รายจากเด็ก 8 รายที่ได้รับยากลุ่ม benzodiazepines ขณะอยู่ในครรภ์มารดา ดังนั้นเพื่อความปลอดภัยต่อทารกในครรภ์มารดาจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่ม benzodiazepines ในช่วงไตรมาสแรก ถ้ามีความจำเป็นต้องใช้ยากลุ่ม benzodiazepines ควรใช้ยากลุ่มที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้น ส่วนยา buspirone จนถึงปัจจุบันนี้ยังไม่มีรายงานความเป็นพิษต่อทารกในครรภ์มารดา^{7, 8} ข้อมูลการศึกษายา zolpidem, zopiclone, zalepon นั้นยังมีน้อย ดังนั้นเพื่อความปลอดภัยควรหลีกเลี่ยงใช้ยาดังกล่าวในสตรีตั้งครรภ์⁷

2. Neonatal effects

ผลของยากลุ่ม benzodiazepines ที่มีต่อทารกในครรภ์มารดาในช่วงหลังคลอดคือ ง่วงซึม ติดยา และถอนยา ซึ่งประกอบด้วย อาการ hypertonia, hyperreflexia, restlessness, irritability, seizures, abnormal sleep patterns, inconsolable crying, tremors or jerking of the extremities, bradycardia, cyanosis, chewing movements และ abdominal distention โดยอาการดังกล่าวสามารถพบได้ในช่วงหลังคลอดทันทีจนถึง 3 สัปดาห์หลังคลอด บางรายงานพบภาวะดังกล่าวคงอยู่ในช่วงหลังคลอดนานหลายเดือน ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของการติดยาและเภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่ม benzodiazepines ที่ได้รับ มีรายงานการเกิด floppy baby syndrome ซึ่งประกอบด้วยอาการ muscle hypotonia, low Apgar scores, hypothermia, impaired response to cold และ neurologic depression โดยสัมพันธ์กับการใช้ยากลุ่ม benzodiazepines ที่มีฤทธิ์ยาว และใช้ยาดังกล่าวในขนาดสูงคือ ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ diazepam 30 mg/วัน⁷⁻⁸ อย่างไรก็ตาม มีรายงานการเกิด floppy baby syndrome และ respiratory depression ในทารกแรกคลอดที่มารดาได้รับยา lorazepam ซึ่งมีฤทธิ์สั้นทางเส้นเลือดในช่วงใกล้คลอดได้เช่นกัน⁷

จะเห็นได้ว่าการใช้ยากลุ่ม benzodiazepines มีข้อควรระวังหลายประการ โดยเฉพาะช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ และช่วงใกล้คลอด หากมีความจำเป็นต้องใช้ยากลุ่มดังกล่าวควรเลือกใช้กลุ่มที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้น เช่น alprazolam หรือ lorazepam มากกว่าในกลุ่มที่มีค่าครึ่งชีวิตยาว เช่น diazepam และ clonazepam แต่เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง alprazolam และ lorazepam นั้น ดูเหมือนว่า lorazepam จะมีข้อดีกว่า เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิดภาวะถอนยาในทารกแรกคลอดต่ำกว่าเมื่อเทียบกับ alprazolam⁸

สรุป

การใช้ยาจิตเวชในสตรีตั้งครรภ์มีข้อควรคำนึงถึง คือ ผลของยาจิตเวชต่อทารกในครรภ์ในระยะสั้น และในระยะยาวด้านพัฒนาการทางสมอง อย่างไรก็ตาม อาจมีความจำเป็นที่จะต้องใช้อาหารจิตเวชในสตรีตั้งครรภ์ เนื่องจากช่วงเวลาดังกล่าวเป็นช่วงที่เสี่ยงต่อการเกิดโรคทางจิตเวชมากกว่าภาวะปกติ ดังนั้นแพทย์ควรพิจารณาเลือกยาโดยคำนึงถึงข้อดีข้อเสีย และความจำเป็นที่จะต้องใช้อาหาร

เอกสารอ้างอิง

1. Rayburn W, Wible KJ, Bledsoe P. Changing trends in drug use during pregnancy. *J Reprod Med* 1982; 27: 569-575.
2. Elia J, Katz IR, Simpson GM. Teratogenicity of psychotherapeutic medications. *Psychopharmacology bulletin*. Philadelphia:Medical Collage of Pennsylvania (EPPI); 1987; 23: 531-586.
3. Iams J, Rayburn WF. Drug effects on the fetus. In: *Therapy in obstetrics and gynecology*. Norwalk: Appleton-Century Crofts, 1982: 9-17.
4. Cogill SR, Caplan HL, Alexandra H, Robson KM, Kumar R. Impact of maternal depression on cognitive development of young children. *Br Med J* 1986; 292: 1165-1167.
5. Field T, Healy B, Goldstein S, Perry S, Bendall D. Infants of depressed mothers show "depressed" behavior even with nondepressed adults. *Child Dev* 1988; 59: 156-179.
6. Stein A, Gath D, Bucher J, Bond A, Sa S, Cooper PJ. The relationship between post-natal depression and mother-child interaction. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 46-52.
7. Bazire S. Psychotropics in problem areas. In: *Psychotropic drug directory 2001/02*. Snow Hill: Mark Allen Publishing, 2001: 172-222.
8. American Academy of Pediatrics, Committee on drugs. Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn. *Pediatrics* 2000; 105: 880-887.
9. Goldberg HL. Psychotropic drugs in pregnancy and lactation. *Int J Psychiatry Med*. 1994; 24: 129-147.
10. Altshuler LL, Cohe L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 592-606.
11. Kimberley HL, Craig GJ, Carol DP, Nicole H. Antipsychotics during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1342.
12. Arnon J. The use of psychiatric drugs in pregnancy and lactation. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2000; 37: 205-222.
13. Slone D, Suskind V, Heinonen OP, Monson RR, Kaufman DW, Shapiro S. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight and intelligence quotient score. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 128: 486-488.
14. Averbach JG, Hans SL, Marcus J, Maeir S. Maternal psychotropic medication and neonatal behavior. *Neurotoxicol Teratol* 1992; 14: 399-406.
15. Szigethy EM, Ruiz P. Depression among pregnant adolescents: an integrated treatment approach. *Am J psychiatry* 2001; 158: 22-27.
16. Wisner KL, Perel JM, Wheeler SB. Tricyclic dose requirements across pregnancy. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1541-1542.
17. Wisner KL, Zarin DA, Holmboe ES, Appelbaum PS, Gelenberg AJ, Leonard HL, et al. Risk benefit decision making for treatment of depression during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1933-1940.
18. Einarson A, Fatoye B, Sarkar M, Lavigne SV, Brochu J, Chambers C, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: A multicenter prospective controlled study. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1728-1730.
19. Addis A, Koren G. Safety of fluoxetine during the first trimester of pregnancy: a metaanalytical review of epidemiological studies. *Psychol Med* 2000; 30: 89-94.
20. Stowe ZN, Owens MJ, Landry JC, Kitts CD, Ely T, Llewellyn A, et al. Sertraline and desmethylsertraline in human breast milk and nursing infants. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1255-1260.

21. Wisner KL, Perel JM, Blumer J. Serum sertraline and n-desmethylsertraline level in Breast-feeding mother-infant pairs. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 690-692.
22. Spinelli MG. Interpersonal psychotherapy for depressed antepartum women: a pilot study. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1028-1030.
23. Ali SF, Buelke SJ, Newport GD, Slikker WJ. Early neuro-behavioral and neurochemical alteration in rats prenatally exposed to imipramine. *Neurotoxicology* 1986; 7: 365-380.
24. Borison RL. Clinical efficacy of serotonin-dopamine antagonists relative to classic neuroleptics. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 24-29.
25. Shearer WT, Schreiner RL, Marshall RE. Urinary retention in a neonate secondary to maternal ingestion of nortriptyline. *J Pediatr* 1972; 81: 570-572.
26. Webster PA. Withdrawal symptoms in neonates associated with maternal antidepressant therapy. *Lancet* 1973; 2: 318-319.
27. Wisner KL, Perel JM, Wheeler SB. Tricyclic dose requirements across pregnancy. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1541-1542.
28. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1996; 335: 1010-1015.
29. Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin re-uptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998; 279: 609-610.
30. Schou M, Goldfield MD, Weinstein MR, Villeneuve A. Lithium and pregnancy: Report from the register of lithium babies. *Br Med J* 1973; 2: 135-136.
31. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML. A reevaluation of risk of in utero exposure to Lithium. *JAMA* 1994; 271: 146-150.
32. Yerby MS, Leppik I. Epilepsy and the outcomes of pregnancy. *J Epilepsy* 1990; 3: 193-199.
33. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996; 334: 168-175.
34. Omtzigt JG, Grobbee DE, Pijpers L. The risk of spina bifida aperta after first-trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology* 1992; 42: 119-125.
35. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk.* 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins. 1994; 135-147.
36. Moslet U, Hansen ES. A review of vitamin K, epilepsy and pregnancy. *Acta Neuro Scand* 1992; 85: 39-43.
37. Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldossarini RJ. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 179-184.
38. Rifkin A, Oaks G. Lithium discontinuation during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1741-1742.