

โรคเอสแอลอี และการตั้งครรภ์

สุจิโรต์ หานญทวีชัย พ.บ., อ.ว.อายุรศาสตร์*

บทคัดย่อ

โรคเอสแอลอีเป็นโรคระบบภูมิคุ้มกันที่พบได้บ่อยในหญิงวัยเจริญพันธุ์ โดยทั่วไปโอกาสในการตั้งครรภ์ไม่แตกต่างจากคนปกติ แต่การตั้งครรภ์ในผู้ป่วยเอสแอลอีถือว่ามีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนและผลลัพธ์การตั้งครรภ์ที่ไม่ดีได้แก่ ครรภ์เป็นพิษ คลอดก่อนกำหนด การสูญเสียบุตร และ ทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์ นอกจากนี้ยังมีโอกาสเกิดการกำเริบของโรคขณะตั้งครรภ์ ซึ่งสัมพันธ์กับอาการและการกำเริบของโรคในช่วงก่อนการตั้งครรภ์หรือช่วงการปฏิสนธิ ดังนั้นจึงควรแนะนำและเตรียมผู้ป่วยให้พร้อมก่อนการวางแผนมีบุตรโดยอาการของโรคควรสงบและสามารถหยุดยากภูมิคุ้มกันได้ก่อนตั้งครรภ์อย่างน้อย 6 เดือน ติดตามอาการและอาการแสดงทางคลินิก ร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการตั้งแต่ไตรมาสแรกอย่างน้อยทุก 1 เดือนจนถึงช่วงหลังคลอด รวมถึงการตรวจประเมินทารกในครรภ์ การพิจารณารักษายาภาวะกำเริบต้องคำนึงถึงประโยชน์และผลข้างเคียงของยาที่อาจเกิดขึ้น แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตอรอยด์และ hydroxychloroquine เช่นเดียวกับยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์และแอสไพริน ซึ่งต้องเฝ้าระวังผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิด สำหรับยากดภูมิคุ้มกันที่มีพิษต่อเซลล์ (cytotoxic drugs) ควรหลีกเลี่ยง ยกเว้นกรณีที่มีการกำเริบรุนแรงและถ้าจำเป็นต้องได้รับยากลุ่มเหล่านี้ ควรใช้ยา azathioprine เป็นตัวแรก

Abstract

Systemic lupus erythematosus and pregnancy

Sujirote Hanthavichai MD

Department of Medicine, BMA Medical College and Vajira Hospital

SLE is the most common autoimmune disease in childbearing age women. SLE patients are as fertile as normal women, their pregnancy associated with complications such as pre-eclampsia, premature labor, fetal loss and intrauterine growth retardation. In addition, there is chance for flaring of SLE during pregnancy which has relation with activity before pregnancy or at conception. SLE patients should be in remission and should not be on immunosuppressive agents for at least 6 months prior to pregnancy. Mothers should be assessed for activity and fetus should be monitored at least every month after the first trimester and until postpartum period including fetal monitoring. Treatment of active disease should be considered and weighed between benefits and adverse effects. Corticosteroid, hydroxychloroquine and NSAID are recommended and generally safe but should be closely monitored. Cytotoxic agents is not used if there is no severe exacerbation and in such case azathioprine is preferred.

*ภาควิชาอายุรศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

บทนำ

ภาวะการตั้งครรภ์ในโรคทางอายุรศาสตร์ เป็นปัญหาที่สำคัญ โดยเฉพาะโรคเอสแอลอีซึ่งเป็นโรคออโตอิมมูนที่สำคัญ และพบบ่อยในหญิงวัยเจริญพันธุ์ แพทย์จึงควรทราบถึงแนวทางการรักษา เพื่อทำให้การควบคุมโรคเอสแอลอีไม่ให้เกิดภาวะการตั้งครรภ์ ตลอดจนการดูแลรักษาผู้ป่วย ทารก และผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์ให้ประสบผลสำเร็จและหลีกเลี่ยงการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการตั้งครรภ์

อุบัติการณ์ของการตั้งครรภ์

โดยทั่วไปภาวะการเจริญพันธุ์ไม่แตกต่างจากประชากรทั่วไป¹ แต่มีปัจจัยบางประการที่ทำให้การตั้งครรภ์ลดลงได้แก่ การกำเริบของโรค การได้รับยากอร์ติโคสเตียรอยด์ในขนาดสูง ไตวายเรื้อรังระยะท้าย และรังไข่ล้มเหลว (ovarian failure) เป็นต้น^{2,3} จึงไม่ควรห้ามผู้ป่วยตั้งครรภ์ทุกราย แต่ควรแนะนำถึงอัตราเสี่ยงที่อาจเพิ่มขึ้นของภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ และการเสียชีวิตของทารกในครรภ์

การคุมกำเนิด

ผู้ป่วยเอสแอลอีควรได้รับการวางแผนการตั้งครรภ์ และความรู้ในการคุมกำเนิดก่อนการมีบุตรทุกราย โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่ไม่อยู่ในระยะสงบ มีการกำเริบของโรคในอวัยวะที่สำคัญ หรือได้รับยากดภูมิคุ้มกัน วิธีคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดได้แก่การทำหมัน ควรแนะนำในผู้ป่วยที่มีบุตรเพียงพอแล้ว การใช้ยาขับประทานคุมกำเนิดในอดีตมีความวิตกกังวลเกี่ยวกับยาคุมกำเนิดเอสโตรเจนอาจทำให้โรคกำเริบมากขึ้น⁴ แต่ในปัจจุบันยาคุมกำเนิดมีปริมาณเอสโตรเจนน้อยลง จึงน่าจะมีความปลอดภัยมากขึ้น⁵ ผลการศึกษา SELENA Trial (The Safety of Estrogens Lupus Erythematosus National Assessment) ในอนาคตจะเป็นแนวทางในการใช้และดูแลรักษาในผู้ป่วยเอสแอลอีที่สำคัญ⁶ ยาคุมกำเนิดโปรเจสเทอโรนมีความปลอดภัยแต่ประสิทธิภาพด้อยกว่า มีผลข้างเคียงทำให้ประจำเดือนไม่สม่ำเสมอ บวม น้ำหนักเพิ่มขึ้น และเสี่ยงต่อการตั้งครรภ์นอกมดลูกมากขึ้น การใช้วิธี barrier method ถือเป็นวิธีคุมกำเนิดที่ปลอดภัยที่สุดโดยเฉพาะผู้ที่บริหารยาไม่สม่ำเสมอ หรือมีข้อห้ามในการใช้การคุมกำเนิดวิธีอื่นแต่อาจไม่มีความสะดวก และประสิทธิภาพด้อยกว่ายาคุมกำเนิด การใช้ intrauterine device ทำให้อุบัติการณ์การติดเชื้อเพิ่มขึ้นโดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันจึงไม่แนะนำให้ใช้

ผลของการตั้งครรภ์ต่อการกำเริบของโรค

จนถึงปัจจุบันนี้ยังไม่สามารถสรุปได้แน่นอนว่า การตั้งครรภ์มีผลทำให้อัตราการกำเริบของโรคเพิ่มขึ้นหรือไม่^{7,8} การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาระหว่างการตั้งครรภ์บางอย่างอาจคล้ายกับการกำเริบของโรคได้ เช่น ผื่นแดงที่ใบหน้าและฝ่ามือ การเพิ่มขึ้นของไขขาวในปัสสาวะ เกร็ดเลือดต่ำ และภาวะผมร่วงหลังคลอด⁹ การกำเริบในส่วนมากมักเป็นอวัยวะไม่สำคัญ (minor organ) ได้แก่ ผื่นผื่นหนังอักเสบ ข้ออักเสบ เชื้อนอักเสบ (serositis) หรือมีอาการเล็กน้อย เช่น ไข้ อ่อนเพลีย โรคแทรกซ้อนในอวัยวะสำคัญ (major organ) เช่น ไตอักเสบ เกร็ดเลือดต่ำหรือโรคในระบบประสาทส่วนกลางพบเป็นส่วนน้อย การกำเริบสามารถเกิดได้ทุกระยะของการตั้งครรภ์รวมถึงระยะหลังคลอด จึงควรได้รับการตรวจติดตามอย่างใกล้ชิด พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบหรือไม่อยู่ในระยะสงบขณะเริ่มตั้งครรภ์ หรือช่วงการปฏิสนธิมีโอกาสเสี่ยงต่อการกำเริบของโรคเพิ่มมากขึ้นระหว่างการตั้งครรภ์ อุบัติการณ์ของการกำเริบขณะตั้งครรภ์ในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะสงบ และที่มีอาการของโรคก่อนการตั้งครรภ์ประมาณ 10-30% และ 60%¹⁰ ตามลำดับ จึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยตั้งครรภ์เมื่อโรคอยู่ในระยะสงบ และไม่มีไตอักเสบ กำเริบอย่างน้อยเป็นเวลา 6 เดือนก่อนการปฏิสนธิ หรือเริ่มการตั้งครรภ์ โดยทั่วไปถ้าระยะสงบของโรคยังยาวนาน โอกาสตั้งครรภ์โดยไม่มีการกำเริบจะยิ่งสูง

ผลของโรคเอสแอลอีต่อการตั้งครรภ์และทารกในครรภ์

พบว่าอุบัติการณ์ภาวะครรภ์เป็นพิษเพิ่มขึ้น¹¹ โดยมีเป็นปัจจัยเสี่ยงคือผู้ป่วยที่มีแอนติฟอสโฟไลปิดแอนติบอดี และการได้รับ prednisolone ขนาดสูง (เกิน 30 mg/d) และอัตราการคลอดก่อนกำหนดสูงขึ้นมีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคือภาวะกำเริบของโรคและความดันโลหิตสูง ผลต่อทารกในครรภ์ พบว่าอุบัติการณ์ของการสูญเสียทารก ซึ่งหมายถึงการแท้ง (abortion) และการตายคลอด (stillbirth) และอุบัติการณ์การเติบโตช้าในครรภ์ (intrauterine growth retardation) เพิ่มขึ้น¹² ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการสูญเสียทารก ได้แก่ ภาวะกำเริบของโรค¹³ ไตอักเสบ antiphospholipid antibodies และประวัติการแท้งและตายคลอดก่อนหน้านี

พยาธีกำเนิดการกำเริบของโรคเอสแอลอีระหว่างการตั้งครรภ์

ในระหว่างการตั้งครรภ์มีการเปลี่ยนแปลงทางด้านภูมิคุ้มกัน และฮอร์โมนหลายประการที่อาจมีผลต่อการกำเริบ¹⁴ ได้แก่

การเปลี่ยนแปลงของฮอโมนเอสโตรเจน¹⁵ การเพิ่มขึ้นของโปรแลคตินในระหว่างการตั้งครรภ์ การเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกันและไซโตไคน์จากระบบอาศัยเซลล์ (TH1) เป็นระบบอาศัยแอนติบอดี (TH2) Fetomaternal cell trafficking หรือ microchimerism หมายถึงการเกิดเซลล์ทารกเข้าไปในระบบหมุนเวียนโลหิตของมารดาเมื่อการตั้งครรภ์ดำเนินไปจำนวนเซลล์จะเพิ่มจำนวนขึ้นซึ่งเซลล์เหล่านี้ทำให้เกิดการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันในมารดา¹⁶

นอกจากสาเหตุข้างต้นปัจจุบันมีการศึกษาถึงกลไกอื่นที่ทำให้ทราบถึงพยาธิกำเนิดใหม่ๆ และสามารถนำมาใช้ในการทำนายการกำเริบได้ เช่น ระดับ inhibin A และ hCG พบว่าระดับต่ำลงและสูงกว่าการตั้งครรภ์ปกติในช่วงไตรมาสที่สองและสาม โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคหรือมีโรคแทรกซ้อนทางสูติกรรมจะมีระดับ hCG สูงกว่า 75 percentile ดังนั้นอาจใช้เป็นตัวทำนายการกำเริบหรือภาวะแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์ได้¹⁷ ระดับ antiendothelial cell antibody (AECA) พบว่าระดับ IgG-AECA ที่สูงขึ้นในผู้ป่วยเอสแอลอีเกี่ยวข้องกับการกำเริบไตอักเสบ หรือการเกิดหลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) ในช่วงไตรมาสแรก และระดับที่สูงขึ้นในไตรมาสที่สามมีความสัมพันธ์กับการกำเริบในช่วงหลังคลอด ระดับไตเตอร์ของ IgG-AECA อาจใช้เป็นตัวทำนายการกำเริบของโรคได้ในขณะที่ IgM-AECA อาจมีบทบาทในการป้องกันอันตรายต่อเส้นเลือดและลิ่มภูมิต้านทานต่อทารกในครรภ์¹⁸

การวางแผนการรักษาและการประเมินผู้ป่วยในระหว่างตั้งครรภ์

การประเมินมารดา แนะนำให้ประเมินผู้ป่วยทุกเดือน และควรตรวจถี่ขึ้นในกรณีที่มีการกำเริบ หรือภาวะแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์ การซักประวัติ และตรวจร่างกายยังเป็นสิ่งจำเป็นหลักในการตรวจและประเมินผู้ป่วย ในแต่ละครั้งควรประเมินสัญญาณชีพโดยเฉพาะการวัดความดันโลหิต และภาวะของโรค (disease activity) การตรวจทางห้องปฏิบัติการแนะนำให้ตรวจ CBC ระดับครีตินิน ระดับกรดยูริก หน้าทำการงานของตับ ระดับฮิเลคโตรไลต์ การตรวจวิเคราะห์ปัสสาวะตรวจปริมาณโปรตีนและครีตินินในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ระดับคอมพลีเมนต์ C3 และ C4 ระดับไตเตอร์ของ anti-dsDNA และ ANA เพื่อใช้เป็นค่าพื้นฐานในการเปรียบเทียบและกรณีที่สงสัยว่ามีการเปลี่ยนแปลงเพื่อช่วยแยกโรค สำหรับแอนติ-ฟอสโฟไลปิดแอนติบอดีแนะนำให้ตรวจครั้งเดียวในช่วงไตรมาสแรก ความผิดปกติของผลตรวจบางอย่างอาจพบได้ในการตั้ง

ครรภ์ปกติ เช่น ระดับ ESR ที่สูงขึ้น ชีดเกร็ดเลือดต่ำ ไข่ขาวในปัสสาวะ ระดับคอมพลีเมนต์ 3 และ 4 ที่เพิ่มขึ้น^{19,20}

การประเมินทารกในครรภ์ แนะนำให้ตรวจ anti-Ro และ anti-La ในมารดาทุกรายเพื่อวินิจฉัยกลุ่มอาการเอสแอลอีในทารกแรกเกิด (congenital lupus syndrome) ถ้าผลบวกให้ตรวจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงของหัวใจเป็นระยะๆ ตั้งแต่อายุครรภ์ 16 ถึง 18 สัปดาห์ ถ้าพบความผิดปกติของการนำไฟฟ้าหัวใจสามารถให้การรักษาโดยให้ dexamethasone หรือ betamethasone และการทำ plasmapheresis²⁷ ร่วมกับการใช้ ultrasound เพื่อประเมินวันครบกำหนดคลอด การเจริญเติบโตของทารกและระยะของรก (placenta grading) และทำ non-stress และ contraction stress test หรือ biophysical profile ทุกสัปดาห์ตั้งแต่อายุครรภ์ 26 สัปดาห์เพื่อตรวจหาภาวะ fetal distress

การวินิจฉัยแยกโรคภาวะลูปัสกำเริบระหว่างการตั้งครรภ์มีความสำคัญอย่างยิ่ง เพราะให้การรักษาแตกต่างกันโดยภาวะไตอักเสบลูปัสควรได้รับยาเพรดนิโซโลนหรือยากดภูมิคุ้มกัน และควรให้คลอดในภาวะครรภ์เป็นพิษ หากได้รับเพรดนิโซโลนอาจทำให้ผู้ป่วยครรภ์เป็นพิษอาการแย่งหรืออาจกระตุ้นให้เกิดครรภ์เป็นพิษขึ้นร่วมด้วยได้ นอกจากนี้ทั้ง 2 ภาวะอาจเกิดขึ้นพร้อมกันได้ และในบางกรณีก็ไม่สามารถให้การวินิจฉัยแยกภาวะทั้งสองได้ มีความพยายามที่จะวินิจฉัยไตอักเสบลูปัสขณะตั้งครรภ์อย่างถูกต้องโดยอาศัยทั้งอาการทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังนี้

1) อาการกำเริบอื่นๆ ที่พบร่วมด้วย เช่น ข้ออักเสบ ผื่นผิวหนังจากเส้นเลือดอักเสบ แผลในปาก ต่อมเหงื่อโตที่พบร่วมกับไข่ขาวในปัสสาวะและ active urine sediment เช่น white cell cast, red cell cast แสดงถึงการกำเริบ

2) ความดันโลหิตสูง พบในผู้ป่วยครรภ์เป็นพิษทุกรายขณะที่ผู้ป่วยไตอักเสบลูปัสมักไม่พบความดันโลหิตสูง

3) ระดับคอมพลีเมนต์ C3 และ C4 จะต่ำลงในภาวะกำเริบในขณะที่ครรภ์เป็นพิษมักมีค่าเพิ่มขึ้น

4) การให้เพรดนิโซโลนในรายที่ไม่แน่ใจการวินิจฉัยเป็น therapeutic trial พบว่าภาวะครรภ์เป็นพิษจะแย่งในขณะไตอักเสบจะตอบสนองต่อการเพิ่มขนาดของเพรดนิโซโลน

5) การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ได้แก่ ระดับ neopterin และระดับ retinol-binding protein ในปัสสาวะมีความสัมพันธ์กับโรคเอสแอลอี และไตอักเสบลูปัสตามลำดับระดับ IL-2 receptor ในเลือดที่เพิ่มขึ้นเป็นตัวทำนายไตอักเสบ การตรวจการขับแคลเซียมในปัสสาวะลดลงจากการตรวจปัสสาวะ

ครั้งเดียว ($< 11.5 \text{ mg/dl}$) หรือปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ($< 195 \text{ mg}$) พบว่ามีความเกี่ยวข้องกับภาวะครรภ์เป็นพิษ²⁸

ในกรณีที่ไม่สามารถแยกจากการกำเริบของโรคได้ ถ้าอายุครรภ์เกิน 28 สัปดาห์สามารถตัดสินใจให้คลอดได้ถ้าคลอดแล้วอาการดีขึ้นเป็นการสนับสนุนภาวะครรภ์เป็นพิษ แต่ถ้าอายุครรภ์น้อยกว่า 28 สัปดาห์ทารกยังไม่เจริญเติบโตพอจะคลอดออกมามีชีวิตได้ อาการของโรคไม่รุนแรงยังสามารถให้ตั้งครรภ์ต่อไปได้ อาจให้รักษาแบบภาวะกำเริบ ถ้าอาการดีขึ้นเป็นการสนับสนุนภาวะกำเริบของโรคมมากกว่า การทำให้สิ้นสุดการตั้งครรภ์หรือการทำแท้งไม่สามารถทำให้โรคสงบลงได้จึงไม่แนะนำให้ทำ

การวางแผนการรักษาขณะคลอด

พิจารณาให้คลอดในผู้ป่วยครรภ์เป็นพิษที่ใกล้ครบกำหนดคลอดหรืออายุครรภ์เกิน 34 สัปดาห์, ครรภ์เป็นพิษรุนแรงถึงแม้จะยังไม่ครบกำหนดคลอด และกรณีตรวจพบภาวะ fetal distress สำหรับวิธีการการคลอดนั้นเหมือนกับการตั้งครรภ์โดยทั่วไปโดยถือตามข้อบ่งชี้ทางสูติกรรมถึงแม้โอกาสในการคลอดทางการผ่าตัดหน้าท้องจะสูงขึ้น ไม่มีข้อห้ามใช้การดมยาสูดและการให้ยาชาเฉพาะที่ (local anesthesia) ร่วมกับเฝ้าระวังทารกอย่างต่อเนื่อง (continuous fetal monitoring) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาสเตียรอยด์เป็นเวลานานให้ยา hydrocortisone ขนาด 100 มิลลิกรัมทางเส้นเลือดขณะเริ่มคลอดและให้ทุก 8 ชั่วโมงใน 24 ชั่วโมงถัดไป

ผู้ป่วยที่มีเกร็ดเลือดต่ำและมีแอนติบอดีต่อเกร็ดเลือดให้รักษาเหมือนผู้ป่วย ITP กล่าวคือถ้าผู้ป่วยไม่มีประวัติเลือดออกเกร็ดเลือดต่ำพบเป็นครั้งแรกในระหว่างการตั้งครรภ์และไม่มี indirect anti-platelet antibodies ไม่มีความจำเป็นต้องประเมินเกร็ดเลือดทารก กรณีที่ไม่แน่ใจจำนวนและหน้าที่การทำงานของเกร็ดเลือดทารกให้ตรวจโดยการเก็บเลือดทางสายสะดือหรือหนังศีรษะทารกและให้คลอดทางการผ่าตัดหน้าท้องเพื่อลดการกระทบเทือนและภาวะเลือดออกในสมอง

การวางแผนการรักษาหลังคลอด

แนะนำให้นัดดูอาการทางคลินิกและตรวจระดับคอมพลีเมนต์วันเว้นวันในช่วง 7 วันแรกหลังจากนั้นให้ตรวจทุกอาทิตย์จนถึง 6 สัปดาห์หลังคลอด ลดขนาดของยาสเตียรอยด์หรือยากดภูมิคุ้มกันจนถึงระดับที่ใช้ช่วงก่อนตั้งครรภ์ หรือหยุดยาถ้าสามารถทำได้ แนะนำผู้ป่วยถึงวิธีการคุมกำเนิดที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย

ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับยาช่วงหลังคลอดมีแนวทางในการให้มนตร ดังนี้

ยาแอสไพรินควรใช้อย่างระมัดระวังในช่วงระหว่างให้นมนบุตร และควรหลีกเลี่ยงการให้ในขนาดสูง สำหรับยาในกลุ่ม NSAIDS แนะนำยาที่มีระยะครึ่งชีวิตสั้น และเมตาโบไลต์เป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์ได้แก่ ibuprofen, indomethacin และ naproxen ซึ่งปลอดภัยสำหรับการให้มนบุตร ควรหลีกเลี่ยงยาที่ยับยั้ง enterohepatic circulation เช่น sulindac และห้ามใช้ยาในทารกที่ตัวเหลืองเนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด kernicterus กรณีที่สามารถหลีกเลี่ยงได้ควรเลือกใช้ยาแก้ปวดชนิดอื่นเช่น พาราเซตามอล

ยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์แนะนำให้ใช้ prednisolone และ prednisone แพทย์บางท่านแนะนำให้ยาก่อนการให้นมนบุตรอย่างน้อย 4 ชั่วโมงถ้าได้รับยา prednisolone เกิน 20 มิลลิกรัมต่อวัน ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยา dexamethasone และ betamethasone ในมารดาที่ให้นมนบุตร

ยา hydroxychloroquine สามารถให้ได้ แต่ควรใช้อย่างระมัดระวังเนื่องจากถูกกำจัดได้ช้าและสามารถสะสมได้

ยาในกลุ่ม cytotoxic agents เช่น metotrexate, cyclophosphamide, azathioprine และ cyclosporine A เป็นข้อห้ามในการให้นมนบุตร เนื่องจากทารกมีโอกาสเสี่ยงเกิดการกดภูมิคุ้มกัน เจริญเติบโตช้า และมะเร็งในอนาคตได้

แนวทางการป้องกันภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยตั้งครรภ์ เอสแอลอีที่มี แอนติฟอสโฟไลปิดแอนติบอดี

การป้องกันการเกิดโรคในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ หรือประวัติการเกิดโรคมามาก่อน เนื่องจากโอกาสเสี่ยงในการเกิดภาวะทารกเสียชีวิตก่อนช่วงต่ำโดยเฉพาะถ้าตั้งครรภ์ครั้งแรก แนะนำให้เฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด หรือให้แอสไพรินขนาดต่ำในผู้ป่วยที่มีไตเตอร์ของ IgG ACA (anticardiolipin antibody) ในระดับสูงหรือมี LA (lupus anticoagulant)²³ สำหรับผู้ป่วยที่มีประวัติสูญเสียบุตรหรือหลอดเลือดอุดตันมาก่อนแนะนำให้แอสไพรินในมารดาที่มีประวัติสูญเสียบุตรแต่ไม่ประวัติหลอดเลือดอุดตันมาก่อน^{24,25} ในปัจจุบัน heparin เป็นยาหลักในการป้องกันโรคแทนยาในกลุ่มสเตียรอยด์แม้ว่าขนาดที่ใช้ยังไม่เป็นที่ตกลงโดยทั่วไปแนะนำขนาด 5000 U วันละสองครั้งแต่ผู้เชี่ยวชาญบางท่านเห็นควรให้ในขนาดสูงกว่าโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีประวัติหลอดเลือดอุดตันมาก่อน ในระหว่างการบริหารยามีความจำเป็นต้องตรวจหาระดับ heparin ในพลาสมาโดยใช้วิธี Factor Xa inactivation เพื่อใช้ในการปรับขนาดยา เนื่องจากขณะ

ดั่งครรภ์ heparin จะถูกกำจัดเร็วขึ้นและระยะเวลาถึงระดับสูงสุดจะสั้นลง และตรวจค่า activated prothrombin time (aPTT) เป็นค่าพื้นฐานก่อนการให้ยา ยังไม่มีการศึกษาถึงการให้ low molecular weight heparin (LMWH) แต่ดูเหมือนจะเป็นทางเลือกแทน unfractionated heparin (UFH) ได้ ผู้ป่วยควรได้รับแคลเซียม (2000 mg/d) วิตามินดี และการออกกำลังกายเพื่อป้องกันภาวะกระดูกพรุนจากการใช้ heparin เป็นเวลานาน การใช้ยา warfarin ช่วงไตรมาสแรกมีผลทำให้ทารกพิการได้จึงควรหลีกเลี่ยง แต่สามารถใช้ในไตรมาสที่สองและสามได้ด้วยความปลอดภัยและดูแลอย่างใกล้ชิด บทบาทของ IVIG มีจำกัดมักให้กรณีที่มีอาการรุนแรง (catastrophic antiphospholipid syndrome) หรือมีปัญหาคืออื่นร่วมด้วยเช่น เกร็ดเลือดต่ำ

แนวทางการรักษาและความปลอดภัยของยาขณะตั้งครรภ์

ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ไม่ทำให้เกิดความพิการในทารก แต่มักพบผลข้างเคียงโดยเฉพาะถ้าได้ในช่วงท้ายของการตั้งครรภ์ที่สำคัญคือการปิดของเส้นเลือด ductus arteriosus ในไตรมาสที่สาม โดยยา indomethacin และ ibuprofen พบได้บ่อยกว่า aspirin และสามารถทำให้เกิด primary pulmonary hypertension ในทารกแรกเกิดได้ ผลข้างเคียงอื่นๆ ได้แก่ การทำงานของไตลดลง เลือดไปเลี้ยงสมองลดลง ภาวะน้ำคั่งในช่องท้องมากกว่าปกติ และ necrotizing enterocolitis ในทารกคลอดก่อนกำหนด ควรระมัดระวังการใช้ยาแอสไพริน ขนาดสูงในช่วง 2-3 สัปดาห์สุดท้ายเนื่องจากมีผลต่อการทำงานของเกร็ดเลือดและการหดตัวของมดลูก จึงควรใช้ NSAIDs แทนในช่วงสองไตรมาสแรกจนถึงอายุครรภ์ 26-28 สัปดาห์ หลังจากนั้นควรใช้ยา acetaminophen แทน และควรพิจารณาใช้กรณีที่มีประโยชน์ที่ได้รับมากกว่าผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น

ยาด้านมาลาเรีย พบว่า hydroxychloroquine มีความปลอดภัยมากกว่า chloroquine ขนาดของยาที่ไม่เกิน 6.5mg/kg/day และ 3.5 mg/kg/day ตามลำดับ มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงน้อยมาก²⁹ แนะนำให้ควรหยุดยาก่อนการตั้งครรภ์อย่างน้อย 3 เดือน ถ้าพบว่าตั้งครรภ์แล้วแนะนำให้รับประทานยาต่อ³⁰ เนื่องจากอาจเกิดการกำเริบได้ถ้าหยุดยา และทารกยังคงได้รับยาอยู่หลังหยุดยาเนื่องจากครึ่งชีวิตของยาที่ยาวมาก

คอร์ติโคสเตียรอยด์ ขนาดและวิธีการขึ้นกับอาการและความรุนแรงของโรคเป็นสำคัญ การให้ยาในขนาดสูงเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อเบาหวาน ความดันโลหิตสูง ภาวะน้ำตาลตกก่อนกำหนด

ครรภ์เป็นพิษ และผลข้างเคียงอื่นๆ เช่น ต้อกระจก การติดเชื้อกระดูกขาดเลือด (avascular necrosis of bone) และกระดูกพรุนแทรกซ้อนได้ควรเฝ้าระวังและให้การรักษายาอย่างใกล้ชิด นอกจากนี้ควรให้แคลเซียมร่วมกับวิตามินดีเสริมเพื่อป้องกันภาวะกระดูกพรุน FDA ได้จัดให้ prednisolone และ methylprednisolone อยู่ในกลุ่ม risk category B สำหรับ dexamethasone และ betamethasone จัดอยู่ใน risk category C ผลข้างเคียงจากยาในทารกพบได้น้อยมาก

ยากดภูมิคุ้มกันได้แก่ azathioprine, cyclophosphamide จัดอยู่ใน risk category D และยากลุ่มใหม่ cyclosporin A จัดอยู่ใน risk category C ถ้ามีความจำเป็นควรให้ยา azathioprine เนื่องจากมีความปลอดภัยมากกว่าและยังไม่พบความสัมพันธ์กับความผิดปกติแต่กำเนิดอย่างชัดเจน^{31,32,33} โดยทั่วไปไม่แนะนำให้ใช้เนื่องจากพบความผิดปกติแต่กำเนิดและมีผลข้างเคียงมาก³⁴ นอกจากนี้มีการใช้ plasmapheresis ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่มีการกำเริบรุนแรงและไม่ตอบสนองต่อยากดภูมิคุ้มกันที่ให้ พบว่าการกำเริบลดลง ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการดีขึ้น และสามารถลดขนาดคอร์ติโคสเตียรอยด์ได้^{35, 36}

สรุป

ภาวะการตั้งครรภ์ในผู้ป่วยเอสแอลอีเป็นปัญหาที่สำคัญและท้าทายสำหรับแพทย์ ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำและการวางแผนตั้งแต่ก่อนตั้งครรภ์

หนังสืออ้างอิง

1. Khamashta MA, Hughes GRV. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8: 424-9.
2. Mok CC, Lau CS, Wong RWS. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 831-7.
3. Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM. Risk of sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse patients therapy. *Ann Intern Med* 1993; 119: 366-9.

4. Petri M. Systemic lupus erythematosus : women's health issues. *Bull Rheum Dis.* 2000; 49: 8-12.
5. Jungers P, Dougados M, Pelissier C, Kuttent F. Influence of oral contraceptive therapy on the activity of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 618-23.
6. Askanase A, Buyon J. Reproductive health of SLE. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2002; 16: 265-80.
7. Mok CC, Wong RWS. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J* 2001; 77: 157-8.
8. Khamashta MA, Ruiz-Irastorza G, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Rheum Dis Clin N Am* 1997; 23: 15-30.
9. Buyon JP, Kalunian KC, Rausey-Goldman R. Assessment disease activity in SLE patients during pregnancy. *Lupus* 1999; 8: 667-84.
10. Petri M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Rheum Dis Clin N Am* 1994; 20: 87-110.
11. Kitridou RC. The mother in systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubios' lupus srythematosus.* 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p.19-25.
12. Houser M, Fish A, Tagatz G, Williams P, Michael A. Pregnancy and systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 409-13.
13. Georgiou P.E, Politi E.N, Katsimbri P, Sakka V. Outcome of lupus pregnancy: a controlled study. *Brit Soc Rheum* 2000; 39: 1014-9.
14. Lockshin M. Lupus erythematosus and allied disorders in pregancy. *Bull N.Y. Acad Med* 1987; 63: 797-802.
15. Petri M. Pregnancy in SLE. *Baillere's Clinical Rheumatology* 1998; 12: 449-76.
16. Bruce I, Laskin C. Sex hormones in systemic lupus erythematosus : a controversy for modern time (Editorial). *J Rheum* 1997; 24: 1461-3.
17. Johnson K, McAlindon T. Microchimerism in a female patients with systemic lupus erythematosus. *American Collage of Rheum* 2001; 44: 2107-11.
18. Maymon R, Cuckle H. Maternal serum human chorionic gonadotrophin levels in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Prenat Diagn* 2001; 21: 143-5.
19. Mendonca L, Khamashuta M. Natural immune response involving anti-endothelial cell antibodies in normal and lupus pregnancy. *American Collage of Rheum* 2000; 43: 1511-5.
20. Scott J.S. Systemic lupus erythematosus and allied disorders in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1979; 6: 461-71.
21. Mascola M, Repke J. Obstetric management of the high-risk lupus pregnancy. *Rheum Dis Clin N Am* 1997; 23: 119-32.
22. Duerbeck N, Coney P. Systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Comp Ther* 1997; 29: 123-9.
23. Repke J, Petri M. Management of the pregnant lupus patient. *Maryl Med J* 1991; 40: 917-21.
24. Amigo M, Khamashta M. Antiphospholipid (Hugehes) syndrome in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 2000; 26: 331-48.
25. Amigo M, Khamashta M, Hughes GRV. Antiphospholipid syndrome in SLE. *Bailliere's Clinical Rheumatology* 1998; 12: 477-93.
26. Elder MG, DeSweit M, Robertson A. Low-dose aspirin in pregnancy. *Lancet* 1988; 20: 410.
27. Tseng C, Buyon J. Neonatal lupus syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 1997; 23: 31-52.
28. Silverman E. Congenital heart block and neonatal lupus syndrome : prevention is the goal. *J Rheum* 1993; 20: 1101-4.
29. Repke J. Hypertensive disorders of pregnancy. *J Reprod Med* 1998; 43: 350-4.
30. Parke A. Antimalarial drugs, systemic lupus erythematosus and pregnancy. *J Rheum* 1988; 15: 607-10.
31. Parke A, West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheum* 1996; 23: 1715-6.

-
32. Ramsay-Goldman R, Meintus J. Pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressive drugs. *J Rheum* 1993; 20: 1152-7.
 33. Sharon E, Jones J, Diamon H, Kaplan D. Pregnancy and azathioprine in systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 1: 25-8.
 34. Meehan R, Dorsey J. Pregnancy among patients with systemic lupus erythematosus receiving immunosuppressive therapy. *J Rheum* 1987; 14: 252-8.
 35. Kirshon B, Wasserstrum N, Willis R, McCabe E. Teratogenic effects of first-trimester cyclophosphamide therapy. *Obstet & Gynecol* 1988; 72: 462-4.
 36. Thomson BJ, Watson ML, Liston WA, Lambie AT. Plasmapheresis in a pregnancy complicated by acute systemic lupus erythematosus. Case report. *British J Obstet & Gynecol* 1985; 92: 532-4.
 37. Chubbard H, Portony B. Systemic lupus erythematosus in pregnancy treated with plasmapheresis. *British J Dermatol* 1979; 101: 87-9.