บทฟื้นฟูวิชาการ • Review Article

การใช้ยากลุ่มโอปิออยด์ขณะตั้งครรภ์และผลกระทบ

พัชรียา นิวัฒน์ภูมินทร์
ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10700 ประเทศไทย

Opioids Use in Pregnancy and Its Implications

Patchareya Nivatpumin
Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, Thailand

หญิงตั้งครรภ์มีความจำเป็นต้องใช้ยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ (opioids) สำหรับระงับอาการปวดเฉียบพลันและเรื้อรังต่างๆ เป็นที่ยอมรับกันว่ายาโอปิออยด์ในกระแสเลือดของหญิงตั้งครรภ์ผ่านจากมารดาไปยังทารกในครรภ์ การศึกษาแบบย้อนหลังสรุปว่าการใช้ยากลุ่มโอปิออยด์บางชนิดในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์สัมพันธ์กับการเกิด neural tube defect, gastroschisis และหัวใจพิการแต่กำเนิดของทารกในครรภ์ การใช้ยากลุ่มโอปิออยด์เป็นเวลานานในไตรมาสสุดท้ายทำให้ทารกที่คลอดออกมามีภาวะ neonatal abstinence syndrome (NAS) คือภาวะที่ทารกแรกคลอดมีอาการถอนยา (withdrawal symptom) ได้

จุดประสงค์ของบทความฟื้นวิชานี้คือรวบรวมผลการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยากลุ่มโอปิออยด์ในหญิงตั้งครรภ์ รวมทั้งการเกิดความพิการในทารกและภาวะที่ทารกแรกคลอดมีอาการถอนยา ดังนั้นการใช้ยากลุ่มนี้ในหญิงตั้งครรภ์จึงเน้นให้ยาโอปิออยด์ในขนาดที่น้อยที่สุดที่ระงับปวดได้มีประสิทธิภาพ และเฉพาะในกรณีที่พิจารณาแล้วว่ามีความจำเป็นที่เกิดประโยชน์ต่อมารดามากเมื่อเทียบกับความเสี่ยงของผลข้างเคียงที่อาจเกิดต่อทารกในครรภ์หรือทารกแรกคลอด

คำสำคัญ: ความพิการในทารก, โคดีอีน, ตั้งครรภ์, ทรามาดอล, ภาวะถอนยาในทารกแรกคลอด, เฟนทานิล, มอร์ฟีน, เมเพอริดีน

Pregnant women require opioids analgesic medications to treat various acute and chronic pain conditions. It is acknowledged that opioids in the maternal blood are transferred across the placenta to the fetus. A retrospective study suggested that some opioids used in periconceptual period and the first trimester of pregnancy were associated with an increase in neural tube defect, gastroschisis and congenital heart anomaly in human fetuses. Chronic use of opioids in pregnancy through the third trimester can cause neonatal abstinence syndrome (NAS), that is, the presence of withdrawal symptoms of opioids in the newborn.

The aim of this article is to review the literatures related to opioids use in pregnancy, including the potential teratogenic risks to fetuses and neonatal abstinence syndrome. It is imperative to emphasize that opioids should be used in pregnant woman in as low an amount as possible for effective pain control and only if benefits to the mother outweigh risks of any possible adverse effect to the fetus or the newborn.

Keywords: codeine, fentanyl, morphine, meperidine, neonatal abstinence syndrome, pregnancy, teratogenicity, tramadol

วิสัญญีสาร 2563; 46(2): 107-13. • Thai J Anesthesiol 2020; 46(2): 107-13.

บทนำ

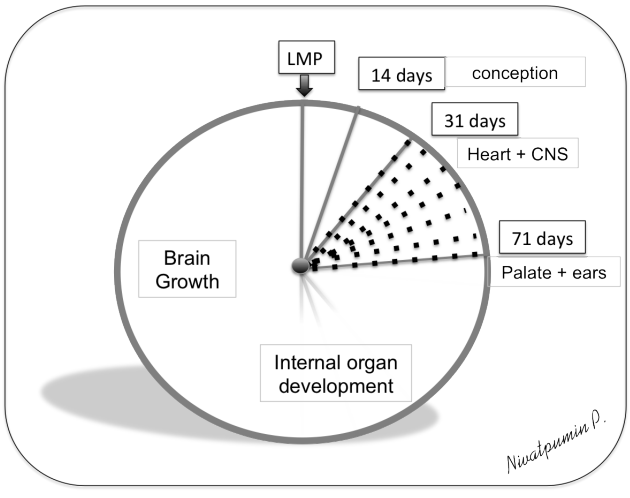
หญิงตั้งครรภ์ที่มีความจำเป็นต้องใช้ยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ (opioids) ได้แก่ หญิงตั้งครรภ์ที่มาเข้ารับการผ่าตัดต่างๆ ที่ไม่ใช่การผ่าตัดคลอดซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 0.75 ถึงร้อยละ 2 ของหญิงตั้งครรภ์[1] หัตถการที่พบบ่อยได้แก่ การเย็บผูกปากมดลูก (cervical cerclage) การผ่าตัดไส้ติ่ง

Correspondence to: Patchareya Nivatpumin, M.D., E-mail: patchareya.niv@mahidol.ac.th
Received 18 Oct 2019, Revised 24 Oct 2019, Accepted 25 Oct 2019

(appendectomy) การส่องกล้องเพื่อตัดถุงน้ำดี (laparoscopic cholecystectomy) เป็นต้น[1,2] และในปัจจุบันมีหัตถการในหญิงตั้งครรภ์ที่ทำมากขึ้นได้แก่ การส่องกล้องเพื่อแก้ไขความผิดปกติในครรภ์[3,4] เช่น การส่องกล้องเข้าในมดลูกเพื่อจี้หลอดเลือดที่เชื่อมระหว่างทารกแฝดที่มีภาวะ twin-twin transfusion syndrome[3,4] ซึ่งการผ่าตัดและหัตถการต่างๆ ทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวดในระดับที่ต่างๆ กันทั้งในระหว่างผ่าตัดและหลังผ่าตัด นอกจากนี้หญิงตั้งครรภ์อาจมีอาการปวดเรื้อรังจากโรคต่างๆ เช่น ปวดข้อ ปวดกระดูก ปวดกล้ามเนื้อ myofascial pain ปวดจากมะเร็ง หรือจากอุบัติเหตุต่างๆ ซึ่งทำให้เกิดการบาดเจ็บเช่น กระดูกหัก เป็นต้น[5,6] ในระยะเวลาประมาณ 20 ปีที่ผ่านมานี้มีอุบัติการณ์ของการใช้ยากลุ่มโอปิออยด์เพิ่มขึ้นในหญิงตั้งครรภ์ถึง 1.9 เท่า (95% confidence interval (CI) 1.83 ถึง 1.98) โดยใช้เพิ่มขึ้นในช่วงการตั้งครรภ์ไตรมาสแรก 2.27 เท่า (95%CI 2.14 ถึง 2.41) ซึ่งรายงานจากการเก็บข้อมูลจากผู้ที่ได้รับยากลุ่มโอปิออยด์อย่างน้อย 1 วันได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับยามีอาการปวดจากภาวะต่างๆ รวมทั้งมะเร็งและภาวะติดยา (opioid dependence)[7]

การให้ยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ต้องคำนึงถึงการผ่านยาจากมารดาทางรกไปทารก ซึ่งขึ้นกับปัจจัยต่างๆ ของยา ได้แก่ การละลายในไขมัน การจับกับโปรตีน การแตกตัวของยา โดยที่ยาที่ละลายในไขมันได้ดี จับกับโปรตีนน้อย แตกตัวน้อย จะส่งผ่านจากมารดาไปยังทารกได้มาก[8] ยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ทุกตัวสามารถผ่านรกและผ่าน blood-brain barrier เข้าไปในสมองของทารกได้[9] นอกจากนี้การให้ยากลุ่มโอปิออยด์ยังต้องพิจารณาถึงอายุครรภ์ของมารดา ชนิดและขนาด และระยะเวลาที่ใช้ยาด้วย[8,9]

ในการตั้งครรภ์ไตรมาสแรกเป็นช่วงเวลาของการสร้างอวัยวะต่างๆ ของทารก คือเป็นระยะเวลาตั้งแต่ 4 สัปดาห์ (31 วัน) ถึง 10 สัปดาห์ (71 วัน) หลังจากวันที่ประจำเดือนมาครั้งสุดท้าย[8] (ภาพที่ 1) การที่หญิงตั้งครรภ์ได้รับยาใดๆ ก็ตามไม่เพียงแต่ยาระงับปวดจะส่งผลข้างเคียงผิดปกติต่อทารกได้ เรียกรวมว่า teratogenicity ได้แก่ ความพิการทางกายมีลักษณะหรือโครงสร้างผิดปกติเช่น ปากแหว่ง เพดานโหว่ ผนังหน้าท้องไม่ปิด หัวใจพิการแต่กำเนิด ทารกในครรภ์โตช้า ทารกตายในครรภ์ ทารกเกิดออกมามีความบกพร่องทางสติปัญญา ผลของยาต่างๆ ที่พบจากการศึกษาในสัตว์ทดลองเกี่ยวกับความปลอดภัยต่อทารกไม่สามารถนำมาใช้ในมนุษย์ได้ทั้งหมดด้วยเหตุที่มีความแตกต่างกันทางพันธุศาสตร์เช่น ยารักษาภาวะคลื่นไส้อาเจียน thalidomide ทำให้เกิด phocomelia (ไม่มีกระดูกแขน ขา) ไม่มีใบหู โดยยานี้ไม่ทำให้เกิดความพิการในทารกสัตว์ตระกูลหนู (rodent) แต่ทำให้เกิดความพิการในคนและลิง (primate)[5,8] ผลการศึกษาที่ผ่านมาเกี่ยวกับผลของการใช้ยานี้ในหญิงตั้งครรภ์เป็นเพียงรายงานผู้ป่วยหรือเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง เนื่องจากในทางจริยธรรมแล้ว ไม่สามารถทำการศึกษาทดลองในมนุษย์แบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมได้ องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (United States Food and Drug Administration, U.S. FDA) ได้แบ่งประเภทของยาที่ใช้ในหญิงมีครรภ์ตามความเสี่ยงที่เกิดขึ้นต่อทารก โดยแบ่งเป็น category A ถึง category D และ category X[5,6,8] (ตารางที่ 1)



ภาพที่ 1 แสดงระยะเวลาตั้งครรภ์ที่มีการสร้างอวัยวะต่างๆ ในทารก ยาที่ได้รับในช่วงเวลาที่ต่างกันของการตั้งครรภ์ จะมีผลต่อทารกที่ต่างกันออกไป ระยะเวลารวมทั้งสิ้นในวงกลมคือ 280 วัน

LMP: day of last menstrual period; CNS: central nervous system

ตารางที่ 1 การแบ่งหมวดหมู่ของยาที่ใช้ในหญิงตั้งครรภ์ตามองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA)[5,6,8]

หมวดหมู่	คำอธิบาย
Category A	ยาที่มีผลการศึกษาทดลองแบบควบคุมเป็นอย่างดีในมนุษย์ ว่าไม่มีอันตรายต่อทารกในครรภ์เมื่อให้ในไตรมาสแรก (และไม่มีผลอันตรายต่อทารกเมื่อให้ในไตรมาสอื่น) โอกาสที่จะเป็นอันตรายต่อทารกน้อยมาก ไม่มียาโอปิออยด์ตัวใดอยู่ในกลุ่มนี้
Category B	ยาที่มีผลการศึกษาทดลองในสัตว์ว่าไม่มีอันตรายต่อทารกในครรภ์ แต่ไม่มีผลการศึกษาทดลองแบบควบคุมเป็นอย่างดีในมนุษย์ หรือมีผลการศึกษาทดลองในสัตว์ว่ามีอันตรายต่อทารกในครรภ์แต่มีผลการศึกษาทดลองแบบควบคุมเป็นอย่างดีในมนุษย์ว่าไม่มีอันตรายต่อทารกในครรภ์เมื่อให้ในไตรมาสแรก (และไม่มีหลักฐานแสดงถึงอันตรายต่อทารกในครรภ์เมื่อให้ในไตรมาสอื่น) ยาโอปิออยด์ในกลุ่มนี้ได้แก่ fentanyl, meperidine, methadone, morphine, nalbuphine, oxycodone
Category C	ยาที่มีผลการศึกษาทดลองในสัตว์ว่าเป็นอันตรายต่อทารกในครรภ์ ทำให้เกิด teratogenicity หรือทารกตายในครรภ์ แต่ไม่มีผลการศึกษาทดลองแบบควบคุมเป็นอย่างดีในมนุษย์ว่ามีอันตรายต่อทารกในครรภ์ หรือเป็นยาที่ไม่เคยมีการศึกษาทดลองในสัตว์และมนุษย์ ยาในหมวดหมู่นี้ควรพิจารณาให้เฉพาะกรณีที่ใช้ยาแล้วมีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นต่อทารกในครรภ์ ยาโอปิออยด์ในกลุ่มนี้ทุกตัวได้แก่ codeine, tramadol
Category D	ยาที่มีหลักฐานชัดเจนว่ามีอันตรายต่อทารกในครรภ์ อย่างไรก็ตามการใช้ยาในหมวดหมู่นี้ต้องพิจารณาว่าใช้ยาแล้วมีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นต่อทารกในครรภ์ เช่นใช้ในกรณีช่วยเหลือชีวิตผู้ป่วยหรือไม่มียาตัวอื่นใดที่ปลอดภัยกว่าที่สามารถใช้แทนได้
Category X	ยาที่มีหลักฐานชัดเจนว่ามีอันตรายต่อทารกในครรภ์ เป็นยาที่มีอันตรายต่อทารกในครรภ์มากกว่าประโยชน์ที่หญิงตั้งครรภ์ได้รับ เป็นยาที่ห้ามให้ในหญิงตั้งครรภ์หรือสงสัยว่าตั้งครรภ์

หมายเหตุ: ยาโอปิออยด์ทุกตัวจะถูกจัดอยู่ใน category D เมื่อให้ยาในขนาดสูงระยะใกล้คลอด (near term)

ความเสี่ยงต่อทารกเมื่อใช้ยาโอปิออยด์ในไตรมาสแรก

การศึกษาในสัตว์ทดลองได้แก่หนูแฮมสเตอร์ตั้งท้องที่ได้รับยา codeine, hydromorphone, morphine pentazocine, meperidine และ propoxyphene ในขนาดสูง พบการเพิ่มขึ้นของความผิดปกติทางระบบประสาทของทารกแบบ neural tube defect[10,11] ส่วนการใช้ยาในมนุษย์นั้นไม่สามารถทำการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมได้ มีรายงานจากการศึกษาของ Yazdy และคณะ[12] เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังโดยการสัมภาษณ์และวิเคราะห์แบบ case-control ถึงการใช้ยาโอปิออยด์ใน 8 สัปดาห์หลังจากประจำเดือนมาครั้งสุดท้าย พบว่ามีผู้ใช้ยาโอปิออยด์ดังต่อไปนี้ buprenorphine, butorphanol, codeine, diphenoxylate, fentanyl, heroin, hydrocodone, hydromorphone, meperidine, methadone, morphine, nalbuphine, oxycodone, propoxyphene และ tramadol ซึ่งยาที่ใช้มากที่สุดคือ codeine, hydrocodone และ oxycodone ผลการศึกษาพบว่าผู้ที่ใช้ยากลุ่มโอปิออยด์ในช่วงแรกของการตั้งครรภ์มีความเสี่ยงต่อทารกที่เกิดมาจะมีภาวะ neural tube defect เป็น 2.2 เท่าของผู้ที่ไม่ใช้ยากลุ่มโอปิออยด์ [adjusted odds ratio (OR) 2.2 (95%CI 1.2 ถึง 4.2)][12] จากการศึกษาของ Broussard และคณะ[13] ทำการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังจาก The National Birth Defects Prevention Study ประเทศสหรัฐอเมริกาโดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มโอปิออยด์ชนิดใดๆ ก็ตามโดยนับระยะเวลาที่ได้รับตั้งแต่ 1 เดือนก่อนการตั้งครรภ์จนถึงการตั้งครรภ์ไตรมาสแรก พบว่าในผู้ที่ใช้ยากลุ่มโอปิออยด์ให้กำเนิดทารกที่มีความผิดปกติดังต่อไปนี้ได้แก่ หัวใจพิการแต่กำเนิดชนิด conoventricular septal defects เพิ่มความเสี่ยง 2.7 เท่า (95% CI, 1.1 ถึง 6.3) atrioventricular septal defects เพิ่มความเสี่ยง 2.0 เท่า (95% CI, 1.2 ถึง 3.6) hypoplastic left heart syndrome เพิ่มความเสี่ยง 2.4 เท่า (95% CI, 1.4 ถึง 4.1) Tetralogy of Fallot เพิ่มความเสี่ยง 1.7 เท่า (95% CI 1.1 ถึง 2.8) การเกิดความผิดปกติของระบบประสาทแบบ spina bifida เพิ่มความเสี่ยง 2.0 เท่า (95% CI, 1.3 ถึง 3.2) และเพิ่มความเสี่ยงต่อความผิดปกติของผนังหน้าท้องแบบ gastroschisis 1.8 เท่า (95% CI, 1.1 ถึง 2.9) ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ใช้ยากลุ่มโอปิออยด์ โดยยาที่ใช้มากที่สุดคือ codeine (ร้อยละ 34.5) hydrocodone (ร้อยละ 34.5) oxycodone (ร้อยละ 14.4) และ meperidine (ร้อยละ12.9) ผลการศึกษาจึงสรุปว่าการใช้ยากลุ่มโอปิออยด์ในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์สัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติของระบบประสาทแบบ neural tube defect ความผิดปกติของผนังหน้าท้องแบบ gastroschisis และหัวใจพิการแต่กำเนิด[13] การศึกษาแบบ systematic review ได้ผลการศึกษาใกล้เคียงกันคือในมารดาที่ใช้ยากลุ่มโอปิออยด์ในขณะตั้งครรภ์ไตรมาสแรกเพิ่มความเสี่ยงต่อหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิด atrial septal defect และ ventricular septal defect ในทารก ความผิดปกติของระบบประสาทแบบ neural tube defect และพบว่าเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดปากแหว่ง (cleft lip) และเท้าปุก (clubfoot)[14]

ผลของยาโอปิออยด์ต่อการเจริญเติบโตของทารกในครรภ์

Hadi และคณะ[15]ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบการเจริญเติบโตของทารกในหญิงตั้งครรภ์ที่ใช้ยากลุ่มโอปิออยด์ โดยวัดความยาวทารก ความยาวเส้นรอบวงศีรษะและน้ำหนักแรกคลอด ผลการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ของการใช้ยากับการเจริญเติบโตของทารก[15] Kelly และคณะ[16] ได้ศึกษาเปรียบเทียบถึงหญิงตั้งครรภ์ที่ใช้ oxycodone พบว่าไม่มีความแตกต่างของความยาวทารก ความยาวเส้นรอบวงศีรษะและน้ำหนักแรกคลอด เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ใช้ยาเช่นกัน การศึกษาอื่นๆ ที่ผ่านมายังไม่พบความสัมพันธ์ของการเกิด small for gestational age (SGA) ในทารกที่เกิดจากหญิงตั้งครรภ์ที่ใช้ยา codeine, oxycodone และโอปิออยด์อื่นๆ[17,18] อย่างไรก็ตามพบทารกมี large gestational age (LGA) สัมพันธ์กับหญิงตั้งครรภ์ที่มีการใช้ propoxyphene (OR 1.4, 95% CI 1.3 ถึง 1.7) และ codeine (OR 1.3, 95% CI 1.1 ถึง 1.4)[17]

ผลของยากลุ่มโอปิออยด์ต่อการคลอดก่อนกำหนด

นิยามของการคลอดก่อนกำหนดคือการคลอดก่อน 37 สัปดาห์ของการตั้งครรภ์ ผลการศึกษาพบการเกิดก่อนกำหนดในทารกที่เกิดจากหญิงที่ได้ยา oxycodone ในช่วงตั้งครรภ์ พบได้ร้อยละ 8.2 เมื่อเทียบกับหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่ได้รับยาพบได้ร้อยละ 2.3[16] นอกจากนี้มีการศึกษาพบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญของหญิงตั้งครรภ์ที่ใช้ tramadol กับการคลอดก่อนกำหนด (OR 1.3, 95% CI: 1.04 ถึง 1.62)[17] จากการศึกษาของ Nezvalová-Henriksen และคณะ[18] ไม่พบความสัมพันธ์ของการใช้ codeine กับการคลอดก่อนกำหนด

ความเสี่ยงต่อทารกในการเกิด neonatal abstinence syndrome (NAS)

ภาวะ neonatal abstinence syndrome (NAS) คือภาวะที่ทารกแรกคลอดมีอาการถอนยา (withdrawal symptom)[6,19] ซึ่งพบมากในทารกที่เกิดจากมารดาที่ได้ยากลุ่มโอปิออยด์ต่อเนื่องยาวนานขณะตั้งครรภ์ นอกจากนี้ยังพบในทารกที่เกิดจากมารดาที่ได้รับยากลุ่ม benzodiazepine ยากลุ่ม selective norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) ยากลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) หรือ tricyclic antidepressant (TCA) จากการศึกษาของ Kellogg และคณะ ถึงหญิงตั้งครรภ์ 167 รายที่ใช้ยากลุ่มโอปิออยด์ในขณะตั้งครรภ์จนถึงไตรมาสที่ 3 พบทารกที่เกิดมามีภาวะ NAS ได้ร้อยละ 5[20] อุบัติการณ์โดยรวมพบ NAS ได้ 1.1 ถึง 5.6 รายต่อทารกแรกเกิด 1,000 ราย[21] ยากลุ่มโอปิออยด์ที่ใช้ในขณะตั้งครรภ์ทุกตัวสามารถผ่านไปยังทารกในครรภ์ได้ดี เนื่องจากมีโมเลกุลขนาดเล็ก บางตัวชอบจับกับไขมัน (lipophilic) จึงผ่านรกได้ง่าย[8,9] และเมื่ออายุครรภ์มากขึ้นปริมาณยาก็จะผ่านมากขึ้นตามไปด้วย[22] ภาวะ NAS นี้เกิดจากการที่หญิงตั้งครรภ์ใช้ยากลุ่มโอปิออยด์หรือยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทดังกล่าวข้างต้นอย่างต่อเนื่องถึงไตรมาสที่สาม แล้วทารกที่คลอดออกมามีระดับของยาลดลงอย่างทันที จึงทำให้มีผลต่อระบบต่างๆ ของทารกคือ ระบบหายใจ ระบบไหลเวียนเลือด ระบบประสาทและระบบทางเดินอาหาร[21,23] โดยพบอาการและอาการแสดงของ NAS หลังทารกคลอดออกมาประมาณ 24-72 ชั่วโมง อยู่ได้นานถึง 30 วัน[21,23] ถ้ามารดาได้รับยา methadone หรือ buprenorphine ทารกอาจมีอาการ NAS เกิดขึ้นได้ช้าคือ 72 ชั่วโมงเป็นต้นไป กลไกของการเกิด นั้นไม่ชัดเจน อาการต่างๆ ที่เกิดขึ้นของ NAS คาดว่า เกิดจากทารกสร้างสารสื่อประสาท norepinephrine และ acetylcholine มากขึ้นจึงทำให้เกิดอาการในระบบต่างๆ (ตารางที่ 2) อาการกระสับกระส่าย ร้องกวน ไม่นอนของทารกเกิดจากการมี serotonin และ dopamine ในระบบประสาทส่วนกลางลดลง[21] การวินิจฉัยคือดูจากอาการและอาการแสดงในทารก ประวัติในมารดา การตรวจทางห้องปฏิบัติการทางพิษวิทยาของเลือด ปัสสาวะและขี้เทาในทารก[21,23]

ตารางที่ 2 อาการและอาการแสดงของ neonatal abstinence syndrome (NAS)[6,20,22,23]

ระบบ	อาการและอาการแสดง
ระบบทางเดินหายใจ	หายใจเร็ว หอบ
ระบบไหลเวียนเลือด	ชีพจรเต้นเร็ว
	มีลักษณะของการขาดสารน้ำ
ระบบทางเดินอาหาร	อาเจียน
	ถ่ายเหลว
ระบบประสาท	ตัวสั่น
	ชักเกร็ง กระตุก
	เคลื่อนไหวผิดปกติ
	มี tone ของกล้ามเนื้อผิดปกติ
อาการอื่นๆ	ไม่นอน ร้องกวนมากผิดปกติ

การรักษาภาวะ NAS มีวัตถุประสงค์เพื่อประคับประคองการทำงานของร่างกายที่สำคัญได้แก่ การให้อาหาร การนอนหลับของทารก ป้องกันภาวะแทรกซ้อนต่างๆ เช่น การขาดน้ำ อาการชัก เพิ่มความสัมพันธ์ระหว่างมารดาและบุตร รวมทั้งให้ความรู้ความเข้าใจแก่คนในครอบครัวถึงภาวะที่ทารกเป็น

และแนวทางการดูแลร่างกาย จิตใจและสังคม[23] การรักษาภาวะ NAS ในระยะแรกมีทั้งแบบไม่ใช้ยา และการใช้ยา การรักษาแบบไม่ใช้ยาได้ผลดีมากและควรทำกับทารกทุกคน โดยการอุ้ม ปลอบ ห่อตัว ให้อยู่ในห้องที่มีเสียงเงียบและแสงสลัว กระตุ้นหรือรบกวนตัวทารกให้น้อยที่สุดบางรายใช้จุกนมหลอกได้ผลดี ให้สารน้ำให้เพียงพอ ให้นมบ่อยๆ โดยให้นมที่มีพลังงานและสารอาหารเพียงพอ ถ้าผู้ป่วยได้รับยา methadone หรือ buprenorphrine เพื่อการรักษาและทราบขนาดที่แน่นอนต่อวัน สามารถให้นมแม่ได้เมื่อลูกคลอดออกมา แต่ในรายที่ติดยาไม่ทราบชนิดของยาที่แท้จริง ใช้ยาหลายชนิด และไม่ทราบขนาดยาที่ใช้ ให้ใช้นมผสมแทนการให้นมแม่[21,23] มีรายงานถึงการให้นมแม่มีผลลดความรุนแรงของภาวะ NAS[24] ต้องทำการตรวจดูน้ำหนักและการเจริญเติบโตของทารกทุกราย ยาที่ใช้รักษาภาวะ NAS ได้แก่ buprenorphine, clonidine, methadone, morphine, phenobarbital ทารกที่มีภาวะ NAS ร้อยละ 40-80 พบว่าต้องอยู่ในโรงพยาบาลนานและได้รับการรักษาเป็นเวลานานและมีภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ[19] การศึกษาแบบ metaanalysis พบว่าเด็กในวัยก่อนเข้าเรียนที่เกิดจากมารดาที่ใช้ยากลุ่มโอปิออยด์อย่างต่อเนื่องขณะตั้งครรภ์มีการรับรู้ (cognitive) การพัฒนาด้านจิตใจและร่างกาย (psychomotor) และพฤติกรรม (behavior) ที่ลดลงอย่างผิดปกติ[9] ผลในระยะยาวของเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น NAS เมื่อเป็นทารกนั้น ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต[9,21,23,24]

ยากลุ่มโอปิออยด์ที่ใช้บ่อยในประเทศไทย

ยา morphine

การแบ่งหมวดหมู่ของยาที่ใช้ในหญิงตั้งครรภ์ตามองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาจัดยา morphine ใน category B[5,6,8] ยา morphine ถูกส่งผ่านจากมารดาไปผ่านรกทารกได้อย่างรวดเร็ว[25] จากการศึกษาแบบย้อนหลังของ Broussard และคณะ[13] ไม่พบความเสี่ยงต่อความพิการในทารกที่เพิ่มขึ้นจากการใช้ morphine ในช่วงไตรมาสแรก[13] ยา morphine ทำให้เกิดภาวะ NAS ได้มากโดยเฉพาะในมารดาที่ติดยา[25]

ยา meperidine

การแบ่งหมวดหมู่ของยาที่ใช้ในหญิงตั้งครรภ์ตามองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาจัดยา meperidine ใน category B[5,6,8] ยา meperidine ถูกส่งผ่านจากมารดาผ่านรกไปยังทารกได้อย่างรวดเร็วโดยพบยาในเส้นเลือดสายสะดือทารกภายใน 2 นาทีหลังให้ยาทางหลอดเลือดดำแก่มารดา[26] โดยพบระดับยาในสายสะดือ 70-77% ของระดับยาในเลือดมารดา[25] จากการศึกษาแบบย้อนหลังของ Broussard และคณะ[13] ไม่พบความเสี่ยงต่อความพิการในทารกที่เพิ่มขึ้นจากการใช้ meperidine ในช่วงไตรมาสแรก[13] การใช้ยา meperidine เป็นระยะเวลานานจนถึงไตรมาสที่ 3 ทำให้มีภาวะ NAS ได้ การใช้ยา meperidine เพื่อบรรเทาอาการเจ็บครรภ์คลอดบุตรภายใน 2-3 ชั่วโมงก่อนทารกคลอดจะพบภาวะกดการหายใจในทารกที่คลอดออกมาได้[25]

ยา fentanyl

การแบ่งหมวดหมู่ของยาที่ใช้ในหญิงตั้งครรภ์ตามองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาจัดยา fentanyl ใน category B[5,6,8] การศึกษาของ Cooper และคณะ[27] พบว่าการให้ fentanyl ในหญิงตั้งครรภ์ 38 รายที่มาเข้ารับการยุติการตั้งครรภ์ที่อายุครรภ์ 8-14 สัปดาห์ โดยให้ fentanyl ในขนาด 2 มคก./กก. ตรวจพบยา fentanyl ในรกและสมองของทารกทุกราย อย่างรวดเร็วภายใน 10 นาทีหลังฉีดยาโดยขนาดยาในรกไม่ลดลงหลังจากเวลาผ่านไป 30 นาทีแล้วต่างจากขนาดยาในซีรัมของมารดาที่ลดลงตั้งแต่ 10 นาทีหลังฉีดยา แสดงถึงการผ่านของยา fentanyl จากมารดาผ่านรกไปยังทารกอย่างรวดเร็ว[27] จากการศึกษาแบบย้อนหลังของ Broussard และคณะ[13] ไม่พบความเสี่ยงต่อความพิการในทารกที่เพิ่มขึ้นจากการใช้ fentanyl ในช่วงไตรมาสแรก[13] รายงานผู้ป่วยแสดงถึงการใช้ fentanyl patch ในมารดาที่มีอาการปวดเรื้อรังในขนาด 125 มคก.ต่อชั่วโมงตลอดการตั้งครรภ์ พบว่าทารกที่เกิดมามีภาวะ NAS ได้[28]

ยา tramadol

การแบ่งหมวดหมู่ของยาที่ใช้ในหญิงตั้งครรภ์ตามองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาจัดยา tramadol ใน category C[5,6,8] การใช้ยา tramadol ในไตรมาสแรกมีความเสี่ยงต่อการแท้งบุตร[29] มีรายงานผู้ป่วยถึงการใช้ยา tramadol ปริมาณ 400-800 มก.ต่อวันในไตรมาสที่สาม ทำให้ทารกที่เกิดมามีภาวะ neonatal abstinence syndrome ได้[29] จึงไม่แนะนำให้ใช้ยา tramadol ในหญิงตั้งครรภ์โดยเฉพาะในไตรมาสแรก จะให้เมื่อไม่มียาชนิดอื่นที่สามารถใช้แทน ให้แพทย์ผู้ใช้ยาพิจารณาประโยชน์ของการใช้ tramadol ว่ามีมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดกับทารก[5,8,29]

ยา codeine

การแบ่งหมวดหมู่ของยาที่ใช้ในหญิงตั้งครรภ์ตามองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาจัดยา codeine ใน category C[5,6,8] การศึกษาแบบย้อนหลังในสตรีมีครรภ์ประมาณ 23,000 ราย เปรียบเทียบรายที่ไม่ใช้ codeine กับ

รายที่ใช้ codeine 1 เดือนก่อนการตั้งครรภ์และขณะตั้งครรภ์ไตรมาสแรก พบว่าการใช้ยา codeine เพิ่มความเสี่ยงต่อหัวใจพิการแต่กำเนิดในทารกแบบ atrioventricular septal defects (OR 3.6, 95%CI 1.3 ถึง 10.2) hypoplastic left heart syndrome (OR 3.1, 95%CI 1.4 ถึง 6.9) และความผิดปกติของระบบประสาทแบบ hydrocephalus (OR 2.6, 95%CI 1.0 ถึง 6.7)[13] อย่างไรก็ตามมีผลการศึกษาที่ขัดแย้งกันจากการศึกษาของ Nezvalová-Henriksen และคณะ[18] พบว่าการใช้ยา codeine ขณะตั้งครรภ์ไม่มีผลต่อความพิการในทารกที่เกิดมา (OR 0.9, 95%CI 0.8 ถึง 1.1)[18] อย่างไรก็ตามไม่แนะนำให้ใช้ยา codeine ในหญิงตั้งครรภ์โดยเฉพาะไตรมาสแรก จะให้เมื่อไม่มียาชนิดอื่นที่สามารถใช้แทน โดยให้แพทย์ผู้สั่งยาพิจารณาประโยชน์ของการใช้ codeine ว่ามีมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดกับทารก[5,8] มีรายงานการเกิดภาวะ NAS ในทารกที่เกิดจากมารดาที่ได้รับยา codeine ขณะตั้งครรภ์อย่างต่อเนื่อง[25]

แนวทางการใช้ยากลุ่มโอปิออยด์ในหญิงตั้งครรภ์

จากแนวทางการรักษาอาการปวดเรื้อรังที่ไม่ใช่มะเร็งโดยการใช้ยากลุ่มโอปิออยด์ (Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain) โดย American Pain Society ปี พ.ศ.2552[30] และแนวทางการรักษาอาการปวดเรื้อรังโดยการใช้ยากลุ่มโอปิออยด์โดยศูนย์ควบคุมและป้องกันโรค (Centers for Disease Control and Prevention- CDC) ประเทศสหรัฐอเมริกา (CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain) ซึ่งถูกตีพิมพ์ใน Journal of American Medical Association (JAMA) ปี พ.ศ. 2559[31] ได้แนะนำการใช้ยากลุ่มโอปิออยด์ในหญิงตั้งครรภ์ ได้แก่ การให้ข้อมูลแก่หญิงตั้งครรภ์เสมอ ถึงประโยชน์ของยาที่ได้รับเมื่อเปรียบเทียบกับความเสี่ยงต่อทารกที่อาจเกิดขึ้น แนะนำให้ใช้การระงับปวดแบบไม่ใช้ยากลุ่มโอปิออยด์ หรือใช้ยากลุ่มโอปิออยด์น้อยที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ เลือกใช้ยากลุ่มโอปิออยด์เพื่อระงับปวดที่รุนแรงที่ไม่มียาตัวอื่นให้เลือกใช้แทนเท่านั้น สำหรับหญิงตั้งครรภ์ใกล้คลอดที่ใช้ยากลุ่มโอปิออยด์ต่อเนื่อง เช่นมีภาวะติดยา ให้เตรียมบุคลากรและความพร้อมในการดูแลทารกแรกคลอดที่อาจเกิดภาวะ neonatal abstinence syndrome[30,31]

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่มโอปิออยด์เพื่อระงับอาการปวดจากการผ่าตัดระหว่างการตั้งครรภ์ถ้าสามารถทำได้ โดยแนะนำให้ใช้การระงับปวดจากการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วนแทน ถ้าเป็นการระงับความรู้สึกแบบทั่วไป แนะนำให้ใช้เลือกใช้ยากลุ่มโอปิออยด์ทางหลอดเลือดดำเพื่อระงับปวดที่รุนแรงโดยให้ตามความจำเป็นเท่านั้น[1,32]

สรุป

การใช้ยากลุ่มโอปิออยด์ในหญิงตั้งครรภ์ ผู้ให้ต้องระมัดระวังอย่างถ้วนถี่เสมอว่ายาผ่านทางรกไปยังทารกในครรภ์ได้ จึงควรใช้เฉพาะกรณีที่จำเป็นเท่านั้นโดยต้องพิจารณาว่ายานั้นทำให้เกิดประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดความพิการต่อทารกโดยเฉพาะในไตรมาสแรก และการใช้ยากลุ่มโอปิออยด์ต่อเนื่องในไตรมาสสุดท้ายอาจทำให้ทารกที่คลอดออกมามีภาวะ neonatal abstinence syndrome ได้ ผู้อ่านควรติดตามข้อมูลจากการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตถึงผลของยากลุ่มโอปิออยด์ชนิดต่างๆ ต่อทารกในครรภ์

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ปราโมทย์ เอื้อโสภณ อาจารย์ประจำหน่วยระงับปวด ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ผู้ให้ความรู้และคำแนะนำ

References

1. Reitman E, Flood P. Anaesthetic considerations for non-obstetric surgery during pregnancy. Br J Anaesth 2011;107(Suppl 1):i72-8.
2. Van De Velde M. Nonobstetric surgery during pregnancy. In: Chestnut DH, Wong CA, Tsen LC, Ngan Kee WD, Beilin Y, Mhyre JM, editors. Chestnut's obstetric anesthesia: principles and practice. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. p.358-79.
3. Rollins MD, Rosen MA. Anesthesia for fetal surgery and other intrauterine procedure. In: Chestnut DH, Wong CA, Tsen LC, Ngan Kee WD, Beilin Y, Mhyre JM, editors. Chestnut's obstetric anesthesia: principles and practice. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. p.128-47.
4. Nivatpumin P, Pangthipampai P, Jirativanont T, Dej-arkom S, Triyasunant N, Tempeetikul T. Anesthetic techniques and incidence of complications in fetoscopic surgery. J Med Assoc Thai 2016;99(5):602-10.
5. Bauchat J, Wong CA. Pain management during pregnancy and lactation. In: Benzon HT, Raja SN, Fishman SM, Liu SS, Cohen SP, editors. Essential of pain medicine. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p.249-52.
6. Nivatpumin P. Acute pain management in pregnancy and breastfeeding mother. In: Sanansilp V, Tangwiwat S, Raksakietisak M, editors. Acute pain management. Bangkok: P.A. Living;2019. p.307-20.

7. Epstein RA, Bobo WV, Martin PR, et al. Increasing pregnancy-related use of prescribed opioid analgesics. Ann Epidemiol 2013 ;23(8):498-503.
8. Gin T, Yankowitz J. Pharmacology and nonobstetric drugs during pregnancy and lactation. In: Chestnut DH, Wong CA, Tsen LC, Ngan Kee WD, Beilin Y, Mhyre JM, editors. Chestnut's obstetric anesthesia: principles and practice. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. p.303-25.
9. Baldacchino A, Arbuckle K, Petrie DJ, McCowan C. Erratum: neurobehavioral consequences of chronic intrauterine opioid exposure in infants and preschool children: a systematic review and meta-analysis. BMC Psychiatry [Internet]. 2015 Jun 25. doi: 10.1186/s12888-015-0438-5
10. Geber WF, Schramm LC. Congenital malformations of the central nervous system produced by narcotic analgesics in the hamster. Am J Obstet Gynecol 1975;123(7):705-13.
11. Williams J, Price CJ, Sleet RB, et al. Codeine: developmental toxicity in hamsters and mice. Fundam Appl Toxicol 1991; 16:401-13.
12. Yazdy MM, Mitchell AA, Tinker SC, Parker SE, Werler MM. Periconceptional use of opioids and the risk of neural tube defects. Obstet Gynecol 2013;122(4):838-44.
13. Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J, et al. National Birth Defects Prevention Study. Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects. Am J Obstet Gynecol 2011;204(4):314.e1-314.
14. Lind JN, Interrante JD, Ailes EC, et al. Maternal Use of Opioids During Pregnancy and Congenital Malformations: A Systematic Review. Pediatrics 2017;139(6), pii: e20164131.
15. Hadi I, da Silva O, Natale R, Boyd D, Morley-Forster PK. Opioids in the parturient with chronic nonmalignant pain: a retrospective review. J Opioid Manag 2006;2(1):31-4.
16. Kelly L, Dooley J, Cromarty H, et al. Narcotic-exposed neonates in a First Nations population in northwestern Ontario: incidence and implications. Can Fam Physician 2011;57(11):e441-7.
17. Källén B, Borg N, Reis M. The use of central nervous system active drugs during pregnancy. Pharmaceuticals (Basel) 2013;6(10): 1221-86
18. Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of codeine on pregnancy outcome: results from a large population-based cohort study. Eur J Clin Pharmacol 2011; 67(12):1253-61
19. Yazdy MM, Desai RJ, Brogly SB. Prescription opioids in pregnancy and birth outcomes: A review of the literature. J Pediatr Genet 2015;4(2):56-70.
20. Kellogg A, Rose CH, Harms RH, Watson WJ. Current trends in narcotic use in pregnancy and neonatal outcomes. Am J Obstet Gynecol 2011;204(3):259.e1-259.e4
21. Kocherlakota P. Neonatal abstinence syndrome. Pediatrics 2014;134(2):e547-61.
22. Nanovskaya TN, Nekhayeva, Hankins GDV, Ahmed MS. Transfer of methadone across the dually perfused preterm human placental lobule. Am J Obstet Gynecol 2008: 198:126. e1-e4.
23. Reddy UM, Davis JM, Ren Z, Greene MF, Opioid Use in Pregnancy, Neonatal Abstinence Syndrome, and Childhood Outcomes Workshop Invited Speakers. Opioid Use in Pregnancy, Neonatal Abstinence Syndrome, and Childhood Outcomes: Executive Summary of a Joint Workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, American College of Obstetricians and Gynecologists, American Academy of Pediatrics, Society for Maternal-Fetal Medicine, Centers for Disease Control and Prevention, and the March of Dimes Foundation. Obstet Gynecol 2017;130(1):10-28.
24. Bagley SM, Wachman EM, Holland E, Brogly SB. Review of the assessment and management of neonatal abstinence syndrome. Addiction Science and Clinical Practice [Internet]. 2014 Sep 9;9(1):19. doi: 10.1186/1940-0640-9-19.
25. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 9th ed. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins; 2011.
26. Crawford JS, Rudofsky S. The placental transmission of pethidine. Br J Anaesth 1965; 37:929-33.
27. Cooper J, Jauniaux E, Gulbis B, Quick D, Bromley L. Placental transfer of fentanyl in early human pregnancy and its detection in fetal brain. Br J Anaesth 1999;82(6):929-31.
28. Regan J, Chambers F, Gorman W, MacSullivan R. Neonatal abstinence syndrome due to prolonged administration of fentanyl in pregnancy. BJOG 2000;107(4):570-2.
29. Bloor M, Paech MJ, Kaye R. Tramadol in pregnancy and lactation. Int J Obstet Anesth 2012;21(2):163-7.
30. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. J Pain 2009;10(2):113-30.
31. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain-United States, 2016. JAMA 2016;315(15):1624-45.
32. Olutoye OA, Baker BW, Belfort MA, Olutoye OO. Food and Drug Administration warning on anesthesia and brain development: implications for obstetric and fetal surgery. Am J Obstet Gynecol 2018;218(1):98-102.