

การใช้กลุ่มยาจิตเวชในหญิงตั้งครรภ์ (Psychotropic drugs in Pregnancy)

คุณธิดา ยั่งสังข์ ภ.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

Kunthida Youngsang B.Pharm

Department of Pharmacy, Maharaj Nakhon Si Thammarat

บทนำ

การใช้กลุ่มยาจิตเวชในหญิงตั้งครรภ์พบได้บ่อย ทั้งผู้ป่วยกลุ่มเดิมที่ใช้ยารักษาอาการอย่างต่อเนื่อง หรือผู้ป่วยที่มีอาการในระหว่างการตั้งครรภ์หรือหลังคลอดยาจิตเวชส่วนใหญ่สามารถผ่านรกเข้าสู่ทารกในครรภ์มารดาส่งผลกระทบต่อระบบประสาทส่วนกลางและพัฒนาการทางสมองของทารกตั้งแต่อยู่ในครรภ์มารดาจนถึงระยะหลังคลอด อย่างไรก็ตามการศึกษาความเป็นพิษของยาที่มีต่อทารกในครรภ์ทำได้ค่อนข้างยาก หากไม่พบรายงานว่ายายาตัวใดมีผลต่อทารกในครรภ์มารดาก่อน ไม่ได้แสดงว่ายาดังกล่าวนั้นมีความปลอดภัยต่อทารกในครรภ์ รวมทั้งควรคำนึงถึงผลกระทบที่อาจเกิดต่อมารดาที่ไม่ได้รับการรักษา ซึ่งหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะทางจิตเภทที่ไม่ได้รับการรักษาอาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดอันตราย ได้แก่ การดูแลตัวเองหรือการตัดสินใจบกพร่อง การทำอะไอย่างหุนหันพลันแล่น รวมทั้งผลกระทบต่อทารกในครรภ์หรือทารกแรกคลอด ได้แก่ การทำแท้ง การทอดทิ้งเด็กหรือการทำร้ายเด็ก ดังนั้นผู้ป่วยที่มีอาการทางจิตเภทที่รุนแรงหรือมีอาการกำเริบอยู่บ่อยครั้งควรได้รับยารักษาช่วงระหว่างการตั้งครรภ์และหลังคลอด บทความนี้เป็นการรวบรวมข้อมูลแนวทางในการเลือกยาที่เหมาะสมสำหรับหญิงตั้งครรภ์ในการรักษาโรคทางด้านจิตเภท ทั้งโรคซึมเศร้า โรคจิตเภท โรคอารมณ์สองขั้ว โรควิตกกังวลหรือนอนไม่หลับ เพื่อให้ผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์มีความปลอดภัยสูงสุดในการใช้ยาในกลุ่มจิตเวช

วิธีการสืบค้นข้อมูล

สืบค้นข้อมูลผ่านฐานข้อมูลผลงานวิชาการประกอบด้วย Pubmed, ScienceDirect, Google Scholar ในเดือนมีนาคม ปีค.ศ. 2021 ขั้นตอนในการสืบค้นโดยใช้คำค้นหา Pregnancy, Psychotropic drugs, Antidepressants, Antipsychotics, Mood stabilizers, Anxiolytic drugs, Hypnotic drugs โดยไม่ได้ระบุประเทศและปีที่ทำการศึกษาในการสืบค้นข้อมูล

หลักการทั่วไปสำหรับการใช้ยาในสตรีตั้งครรภ์

หญิงตั้งครรภ์จะมีการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ในระหว่างการตั้งครรภ์หลายประการ ได้แก่ การลดลงของ gastric acid และการเปลี่ยนแปลงของระบบ hepatic enzyme P450 การเพิ่มขึ้นของ glomerular filtration rate และ renal blood flow ซึ่งมีผลกับการกำจัดยาบางชนิด การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ดังกล่าว จึงต้องมีการเฝ้าระวังการใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์อย่างใกล้ชิด รวมทั้งการใช้ยาในช่วงไตรมาสแรก ซึ่งเป็นช่วงที่มีการสร้างอวัยวะที่สำคัญของทารกในครรภ์ ยาอาจจะส่งผลทำให้เกิดการก่อวิรูปในทารก (physical teratogenesis หรือ neonatal toxicity) ส่วนในช่วงไตรมาสสุดท้ายอาจจะส่งผลในระยะยาวต่อระบบประสาทและพฤติกรรมของทารกได้⁽¹⁾

องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาได้จัดแบ่งกลุ่มยาตามระดับความปลอดภัยต่อมารดาและทารกในครรภ์ออกเป็น 5 ประเภท (pregnancy category) ดังนี้ A,B,C,D,X มาตั้งแต่ ค.ศ. 1979⁽²⁾ แต่ภายหลังได้ถูกยกเลิกเนื่องจากข้อมูลที่ใช้ในการจำแนกประเภทอาจไม่ชัดเจนหรือไม่สอดคล้องกับข้อมูลที่อาจมีการเพิ่มเติมภายหลังนอกจากนี้การประเมินถึงประโยชน์ที่ได้รับจากการใช้ยาเทียบกับความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นกับทารกในครรภ์มีความซับซ้อนมากกว่าที่จะอธิบายด้วยข้อมูลตามการแบ่งแบบระบบตัวอักษร ด้วยเหตุนี้ปี ค.ศ. 2008 องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา จึงมีแนวคิดที่จะปรับปรุงข้อมูลในเรื่องนี้ และปลายปี ค.ศ. 2014 จึงได้ออกข้อกำหนดใหม่ (Pregnancy and Lactation Labeling Rule 2014) เพื่อปรับปรุงข้อความเรื่องความเสี่ยงของยาที่มีต่อการตั้งครรภ์และการให้นมบุตร เป็นรูปแบบใหม่ที่มีข้อมูลชัดเจนขึ้น โดยให้ใส่ลงในเอกสารที่เป็นข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา (product labeling หรือ product package insert) ซึ่งเป็นการอภิปรายข้อมูลที่สนับสนุนข้อสรุป และข้อมูลอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องแก่ มารดาได้แก่ pregnancy exposure registry, risk summary, clinical considerations และ data แทนการระบุเป็น pregnancy category อย่างไรก็ตามการศึกษาความเป็นพิษของยาที่มีต่อทารกในครรภ์ทำได้ค่อนข้างยาก หากไม่พบรายงานว่ายาวาตัวใดมีผลต่อทารกในครรภ์มารดามาก่อน ไม่ได้แสดงว่ายาดังกล่าวนั้นมีความปลอดภัยต่อทารกในครรภ์⁽³⁾

การใช้กลุ่มยาจิตเวชในหญิงตั้งครรภ์

การใช้กลุ่มยาจิตเวชในหญิงตั้งครรภ์พบได้บ่อย ทั้งผู้ป่วยกลุ่มเดิมที่ใช้ยารักษาอาการอย่างต่อเนื่องหรือผู้ป่วยที่มีอาการในระหว่างการตั้งครรภ์หรือหลังคลอด ทางองค์การอนามัยโลก

รายงานว่าผู้หญิงโดยปกติมีโอกาสเกิดภาวะซึมเศร้าระหว่างการตั้งครรภ์ได้ถึงร้อยละ 10 ถึง 15 ขณะที่ร้อยละ 20 ของหญิงตั้งครรภ์จะเสี่ยงต่อภาวะซึมเศร้าหลังคลอด ซึ่งภาวะดังกล่าวเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดครรภ์เป็นพิษ การแท้งบุตร หรือการคลอดก่อนกำหนด⁽⁴⁾ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีอาการที่รุนแรงหรือเสี่ยงต่ออาการกำเริบจึงควรได้รับการรักษา โดยยาจิตเวชส่วนใหญ่สามารถผ่านรกเข้าสู่ทารกในครรภ์และส่งผลกระทบต่อระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้มีผลต่อพัฒนาการของสมองในทารกตั้งแต่อยู่ในครรภ์มารดาจนถึงระยะหลังคลอด ซึ่งการรักษาด้วยกลุ่มยาจิตเวชในหญิงตั้งครรภ์ควรพิจารณาถึงข้อดีและข้อเสียของยาที่อาจจะส่งผลกระทบต่อสติปัญญา และพฤติกรรมของเด็กทั้งในระยะสั้นและระยะยาว รวมถึงผลกระทบที่อาจเกิดต่อมารดาที่ไม่ได้รับการรักษา ดังนั้นในการรักษาด้วยกลุ่มยาจิตเวชในหญิงตั้งครรภ์ควรพิจารณาดังนี้⁽³⁾

- ใช้ยาในขนาดต่ำที่สุดที่ตอบสนองต่อการรักษาผู้ป่วยและเฝ้าระวังผลข้างเคียงที่อาจเกิดต่อทารกในครรภ์อย่างใกล้ชิด
- หลีกเลี่ยงการใช้ยาหลายกลุ่มเนื่องจากเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเสริมฤทธิ์ความเป็นพิษต่อทารกในครรภ์
- หลีกเลี่ยงการใช้ยาในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ โดยเฉพาะช่วง 17-60 วัน หลังปฏิสนธิ เนื่องจากเป็นช่วงที่เสี่ยงที่สุดต่อการเกิดภาวะเป็นพิษต่อทารกในครรภ์มารดา
- พิจารณาเพิ่มหรือลดขนาดยาลง เนื่องจาก การเปลี่ยนแปลงทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาในหญิงตั้งครรภ์

โรคซึมเศร้าในหญิงตั้งครรภ์

โรคซึมเศร้าในหญิงตั้งครรภ์พบประมาณร้อยละ 10 ถึง 15 ผู้ที่เคยมีประวัติเป็นซึมเศร้ามาก่อน มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดโรคซึมเศร้าซ้ำระหว่าง

ตั้งครรภ์หรือหลังคลอด นอกจากนี้พบว่าภาวะซึมเศร้าที่ไม่ได้รับการรักษาสัมพันธ์กับน้ำหนักแรกคลอดต่ำ การคลอดก่อนกำหนด การดูแลตนเองและทารกแย่งลง จนอาจรุนแรงถึงขั้นทำร้ายทารกได้ ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านซึมเศร้าอยู่และมีความเสี่ยงต่อการกำเริบควรได้รับยาต้านซึมเศร้าต่อไประหว่างตั้งครรภ์และหลังคลอด^(5,6)

การรักษาด้วยยาแก้ซึมเศร้า(Antidepressants)

- **ยา กลุ่ม Selective Serotonin reuptake inhibitor (SSRIs)**

เป็นกลุ่มยาทางเลือกแรกในหญิงตั้งครรภ์ โดยพบว่ายา Fluoxetine ได้รับการศึกษาอย่างแพร่หลายว่ามีความปลอดภัยต่อทารกในครรภ์ ส่วนยา Sertraline เป็นยาที่ผ่านรกน้อยที่สุด มีการศึกษาแบบ cohort study ในหญิงตั้งครรภ์ ที่ได้รับยาแก้ซึมเศร้ากลุ่มต่าง ๆ ในช่วงไตรมาสแรก พบว่ามีเพียง Fluoxetine และ Sertraline ที่ไม่เจอรายงานการเกิด major malformation รวมทั้ง cardiovascular malformation⁽⁷⁾

- **ยา กลุ่ม Serotonin and Norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)**

มีการศึกษารับรองความปลอดภัยน้อยกว่ากลุ่ม SSRIs ได้แก่ Venlafaxine บางการศึกษาพบว่าการได้รับในไตรมาสแรก สัมพันธ์กับภาวะไม่มีสมองและกะโหลกศีรษะ(anencephaly), โรครูรั่วที่ผนังกันหัวใจห้องบน (atrial septal defect secundum) ในทารกได้ ส่วนการได้รับในไตรมาสสองและสามสัมพันธ์กับการเกิดครรภ์เป็นพิษในมารดา^(8,9)

- **ยา กลุ่ม Tricyclic Antidepressants (TCAs)**

มีการศึกษาพบว่าการใช้ยา กลุ่ม TCAs ระหว่างการตั้งครรภ์ของมารดาได้แก่ Amitriptyline, Nortriptyline และ Imipramine ไม่พบว่าทำให้

เกิดความผิดปกติที่ชัดเจนในทารก แต่อาจทำให้ทารกมีความดันผิดปกติ สั่นหรือเกร็งได้ในช่วงหลังคลอดใหม่ ๆ ประกอบกับมีผลข้างเคียงค่อนข้างมากสำหรับมารดา ได้แก่ ท้องผูก ความดันโลหิตต่ำ ง่วงซึม หัวใจเต้นเร็ว จึงไม่แนะนำให้ใช้ TCAs รักษาในหญิงตั้งครรภ์^(7,9)

- **ยา กลุ่มอื่นๆ**

ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่มอื่นๆ เช่น Bupropion, Mirtazapine, Trazodone ยังมีการศึกษาค่อนข้างจำกัดด้านความปลอดภัยต่อทารกในครรภ์ โดยจากการศึกษา ยังไม่พบการเกิด major malformations ที่ชัดเจน^(7,9,10)

โรคจิตเภทในหญิงตั้งครรภ์

โรคจิตเภทช่วงตั้งครรภ์ที่ไม่ได้รับการรักษาอาจมีความเสี่ยงการเกิดอันตรายทั้งต่อมารดา ได้แก่ การดูแลตัวเองหรือการตัดสินใจบกพร่อง การทำอะไรอย่างหุนหันพลันแล่น รวมทั้งผลกระทบต่อทารกในครรภ์หรือทารกแรกคลอด ได้แก่ การทอดทิ้งเด็กหรือการทำร้ายเด็ก ดังนั้นผู้ป่วยที่มีอาการโรคจิตกำเริบอยู่บ่อยครั้งหรือมีอาการที่รุนแรงควรได้รับยารักษาช่วงระหว่างตั้งครรภ์และตลอดจนถึงหลังคลอด⁽³⁾

การรักษาด้วยยารักษาโรคจิตเภท (Antipsychotics)

- **ยารักษาโรคจิตเภทกลุ่มเก่า (First-generation antipsychotics)**

ยาในกลุ่ม high-potency (Haloperidol, Perphenazine) พบว่ามีความปลอดภัยสำหรับหญิงตั้งครรภ์ เนื่องจากมีผลด้าน anticholinergic, hypotension, antihistamine ต่ำ แต่ควรเฝ้าระวังผลด้าน drug-induced extrapyramidal reaction (EPS) คืออาการสั่นเกร็งที่อาจจะเกิดกับทารกในช่วงหลังคลอดได้ รวมทั้งควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานีโดออกฤทธิ์ยาว (Long acting Antipsychotics)

ได้แก่ Fluphenazine decanoate, Haloperidol decanoate เนื่องจากอาจมีผลเป็นพิษต่อทารกในครรภ์และระยะหลังคลอดได้ในระยะเวลานาน^(11,12)

- **ยารักษาโรคจิตเภทกลุ่มใหม่ (Second-generation antipsychotics)**

ยากลุ่มนี้อาจมีผลต่อหญิงตั้งครรภ์ในปัญหาทางด้าน metabolic เช่น เพิ่มความเสี่ยงการเกิดภาวะเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์ โดย Clozapine, Olanzapine, Risperidone มีแนวโน้มสูง ขณะที่ Aripiprazole และ Quetiapine มีโอกาสเกิดน้อยกว่า ส่วนผลจากยากลุ่มนี้ที่มีต่อทารกพบว่าเด็กมีขนาดตัวใหญ่กว่าอายุ และแนวโน้มการลดลงของ insulin sensitivity^(13,14)

ทั้งนี้จากการศึกษาไม่มีข้อมูลว่ายารักษาโรคจิตเภท (Antipsychotics) ทำให้เกิด major malformation ที่แน่ชัด เนื่องจากมีการศึกษารับรองจำนวนไม่มากนัก ดังนั้นจึงหลีกเลี่ยงการใช้ยาขนาดสูงหรือการใช้ยาหลายขนานร่วมกัน และมีการศึกษาที่แนะนำให้พิจารณาเลือกใช้ Quetiapine, Risperidone, Haloperidone, Olanzapine เนื่องจากเป็นกลุ่มยาที่ผ่านรกน้อย โดย Quetiapine เป็นยาที่ผ่านรกน้อยที่สุด⁽¹³⁾

โรคอารมณ์สองขั้วในหญิงตั้งครรภ์

หญิงตั้งครรภ์ที่มีประวัติเป็นโรคอารมณ์สองขั้ว มีความเสี่ยงสูงที่อาการกลับมาเป็นซ้ำหากหยุดยาทำให้มีอาการคงที่ และความเสี่ยงจะยิ่งเพิ่มขึ้นช่วงหลังคลอด ความเสี่ยงต่อการกำเริบซ้ำของโรคทั้งในช่วงก่อนและหลังคลอดสูงมากหากหยุดยาอย่างกะทันหันพบว่ามีโอกาสเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคในหญิงตั้งครรภ์ในช่วง 40 สัปดาห์ที่หยุดใช้ Lithium สูงถึงร้อยละ 52 ดังนั้นผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงหรือเคยมีอาการกำเริบควรได้รับการรักษาด้วยยาอย่างต่อเนื่อง⁽¹⁵⁾

การรักษาด้วยยาทำให้อารมณ์คงที่

- **Lithium**

การใช้ยา Lithium ระหว่างตั้งครรภ์แต่เดิมพบว่าสัมพันธ์กับการเกิด Ebstein's anomaly ซึ่งเป็นภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิด (cardiac malformation) โดยเป็นความผิดปกติของ tricuspid valve ซึ่งสูงกว่าประชากรทั่วไปประมาณ 10 เท่า แต่การศึกษาภายหลังเป็นการศึกษาขนาดใหญ่แบบ retrospective cohort พบว่าความผิดปกติดังกล่าวอาจพบได้น้อยกว่าที่ผ่านมาโดยขึ้นอยู่กับขนาดยา Lithium ที่ใช้ โดยค่า adjusted risk ratio ของการเกิด cardiac malformation จะเพิ่มขึ้นเมื่อมารดาได้รับ Lithium ในขนาดที่สูงขึ้น โดย risk ratio อยู่ที่ 1.11 เมื่อได้รับ Lithium ในขนาดที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 600 มก./วัน ในขณะที่ risk ratio เพิ่มขึ้นเป็น 3.22 เมื่อได้รับขนาดมากกว่า 900 มก./วัน

ดังนั้นหากมีความจำเป็นต้องใช้ Lithium ระหว่างการตั้งครรภ์ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ Lithium ในไตรมาสแรก หรือใช้ในขนาดต่ำที่สุดและแบบแบ่งให้หลายครั้งต่อวัน และควรมีการทำ echocardiography ในระหว่างการตั้งครรภ์ นอกจากนี้การตั้งครรภ์ไตรมาสที่ 3 จะมีการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์คือมีการเพิ่มขึ้นของ GFR ควรมีการตรวจระดับ Lithium ทุกเดือน และทุกสัปดาห์ในช่วงใกล้คลอด รวมทั้งช่วงหลังคลอดหญิงตั้งครรภ์จะมี renal clearance ลดลงอย่างมาก ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษจาก Lithium จึงควรหยุดยาเป็นเวลา 2-3 วัน ก่อนวันกำหนดคลอด และแนะนำให้เริ่ม Lithium ทันทีหลังคลอด^(15,16)

- **กลุ่มยาปรับอารมณ์ (Mood Stabilizers)**

มีการศึกษาอย่างแพร่หลายว่าการได้รับยา Valproic acid ระหว่างการตั้งครรภ์ ทำให้ทารก

เกิด malformation ได้หลากหลาย ที่พบบ่อยคือ spina bifida ซึ่งเป็นความผิดปกติอย่างรุนแรงของการปิดตัวของ neural tube โดยอัตราการเพิ่มจากร้อยละ 0.005 ในประชากรทั่วไปเป็นร้อยละ 8 ในทารกที่มารดาได้รับ Valproic acid ในช่วงไตรมาสแรก รวมทั้งอาจทำให้เกิดภาวะอื่นๆ ในทารก ได้แก่ ภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิด atrial septal defect, ภาวะปากแหว่งเพดานโหว่ (cleft palate), ภาวะความผิดปกติของรูเปิดท่อปัสสาวะ (hypospadias) และ ภาวะนิ้วเกิน (polydactyly) พบได้มากขึ้นกว่ามารดาที่ไม่ได้รับ Valproic acid ขณะตั้งครรภ์² ถึง 7 เท่า โดยความเสี่ยงของการเกิด malformation แปรผันตามขนาดยาที่ได้รับ โดยจะเพิ่มขึ้นมากเมื่อได้รับ Valproic acid 1000 mg/วัน ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา Valproic acid ในระหว่างตั้งครรภ์

สำหรับ Carbamazepine มีผลต่อเด็กในครรภ์คล้าย Valproic acid คือการเกิด spina bifida แต่พบน้อยกว่าและรุนแรงน้อยกว่า โดยอัตราการเกิดเพิ่มขึ้น 2 เท่าเมื่อเทียบกับเด็กที่มารดาไม่ได้รับ Carbamazepine ในระหว่างตั้งครรภ์ นอกจากนี้อาจทำให้ทารกเกิดภาวะขาดวิตามินเค (fetal vitamin K deficiency) ด้วย จึงควรให้ vitamin K ในเดือนสุดท้ายของการตั้งครรภ์ และให้ทันทีหลังคลอด

มีการศึกษาอย่างแพร่หลายมากขึ้นสำหรับ Lamotrigine ซึ่งเป็นยาที่แนะนำในหญิงตั้งครรภ์ โดยพบว่ามีความปลอดภัยน้อยกว่า Valproic acid และ Carbamazepine แต่สำหรับการใช้ยา Lamotrigine ในระหว่างตั้งครรภ์พบว่าจะมีการกำจัดยาเพิ่มมากขึ้นในไตรมาสที่สอง ซึ่งมีผลลดระดับยาต่ำลงร้อยละ 65 จากระดับยาเดิม ในขณะที่ไตรมาสสาม จะเพิ่มการกำจัดยาสูงถึงร้อยละ 94 ดังนั้นจึงต้องปรับขนาดยาให้เพียงพอที่จะสามารถควบคุมอาการของโรคในหญิงตั้งครรภ์^(17,18)

โรควิตกกังวลและนอนไม่หลับในหญิงตั้งครรภ์

หญิงตั้งครรภ์จะมีการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนในร่างกาย ทั้งสรีระร่างกายรวมถึงมีผลทำให้อารมณ์เปลี่ยนแปลงได้ง่าย เกิดความวิตกกังวลหรือเกิดภาวะนอนไม่หลับได้ ทั้งในระหว่างการตั้งครรภ์และพบได้บ่อยหลังจากการคลอด หญิงตั้งครรภ์ที่มีความวิตกกังวลสูงและปรับตัวได้ไม่ดี มีโอกาสเกิดภาวะซึมเศร้าร่วมด้วย ซึ่งภาวะดังกล่าวอาจส่งผลกระทบต่อตัวมารดา รวมถึงทารกในครรภ์อีกด้วย⁽¹⁹⁾

การรักษาด้วยยารักษาโรควิตกกังวลและนอนไม่หลับ (Anxiolytics and Hypnotics)

● ยากลุ่ม Benzodiazepine

การศึกษาที่ผ่านมาพบว่ายากลุ่มนี้มีความเป็นพิษสูงต่อทารกในครรภ์พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะปากแหว่งเพดานโหว่ (oral clefts) รวมทั้งสัมพันธ์กับการตีบตันของทางเดินอาหารมีรายงานการเกิด oral clefts ในทารกแรกคลอด 7 รายจากทั้งหมด 1000 รายที่ได้รับ Diazepam ขณะอยู่ในครรภ์มารดา⁽²⁰⁾ รวมทั้งพบว่าการศึกษาในกลุ่มนี้ในไตรมาสสาม เด็กแรกเกิดอาจมีภาวะติดยาหรือถอนยาในกลุ่มนี้ได้ มีอาการง่วงซึม การนอนหลับผิดปกติ การหายใจลำบาก ระบบทางเดินอาหารผิดปกติ ซึ่งพบได้ในช่วงหลังคลอดทันทีจนยาวนานเป็นเดือนดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่มนี้ในช่วงไตรมาสแรกและช่วงใกล้คลอด หรือหากมีความจำเป็นต้องใช้ควรใช้ในขนาดต่ำสุดหรือเลือกใช้ยาที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้น ได้แก่ Lorazepam^(20,21)

สรุป

ผลการศึกษาความเป็นพิษของกลุ่มยาจิตเวชที่มีต่อทารกในครรภ์ค่อนข้างจำกัด ดังนั้นการใช้กลุ่มยาจิตเวชในหญิงตั้งครรภ์ควรพิจารณาถึงข้อดีข้อเสีย ผลกระทบต่อทารกในครรภ์และผลพัฒนาการของสมองในทารกตั้งแต่อยู่ในครรภ์มารดาจนถึงระยะหลังคลอด รวมทั้งผลกระทบที่อาจเกิดต่อมารดาที่ไม่ได้รับการรักษาซึ่งแนวทางใน

การเลือกยาที่แนะนำสำหรับหญิงตั้งครรภ์ สรุปได้ดังนี้

กลุ่มยา	ยาที่ควรเลือกใช้ในหญิงตั้งครรภ์
Antidepressants	แนะนำในกลุ่มSSRIs (Sertraline, Fluoxetine)
Antipsychotics	ไม่มีหลักฐานแน่ชัดว่ายามีผล major malformation พิจารณาเลือกยาที่ผ่านรกน้อย ได้แก่ Quetiapine, Risperidone, Haloperidone, Olanzapine หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ต่อออกฤทธิ์ยาว (Fluphenazine decanoate, Haloperidol decanoate)
Mood stabilizers	หลีกเลี่ยงการใช้ Valproic acid หลีกเลี่ยงการใช้ Lithium ในไตรมาสแรก Lamotrigine อาจเป็นตัวเลือกสำหรับ bipolar depression
Anxiolytics and Hypnotics	หลีกเลี่ยงการใช้ Benzodiazepine ในไตรมาสแรกและช่วงท้ายของการตั้งครรภ์

เอกสารอ้างอิง

1. Leslie K. Pregnancy and lactation labeling (drugs) final rule. U.S. food and Drug Administration [online] 2014[Cited 2021 March 5];1: 1-28. Available from: <https://s3.amazonaws.com/public-inspection.federalregister.gov/2014-28241.pdf>
2. Thomson PDR. FDA Use-in-Pregnancy Ratings. Perinatology [online] 2003[Cited 2021 March 8];57:35-39. Available from: www.perinatology.com/exposures/Drugs/FDACategories.htm
3. มาโนช หล่อตระกูล. การใช้ยาจิตเวชในทางคลินิก: ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล; พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร; 2560.
4. Cuijpers P., Munoj R.F., Clarke G.N., Lewinsohn P.M. Psychoeducational treatment and prevention of depression : the Coping with Depression Course thirty years later. Clin Psychol Rev 2005;29, 449-58.
5. Katherine L., Deborah A., Eric S., Paul S., Alan J., Henrietta L., et al. Risk-Benefit Decision Making for Treatment of Depression During Pregnancy. Am J Psychiatry 2000;157:1933–1940.
6. Dunkel, S. C., Tanner L. Anxiety depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. Curr Opin Psychiatry 2012;25(2),141-8.

7. Rachel M., Pingsheng W., Richard C., William O., William D., Tina V., et al. Maternal antidepressant use and adverse outcomes: a cohort study of 228,876 pregnancies, *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(1): 1–49.
8. London M. L., Ladewig P. W., Ball J.W., Bindler R. C. Venlafaxine : more dangerous than most Selective serotonergic antidepressants. *Prescrire international* 2016;25(170):96-9.
9. Hedvig N., Marleen M., Olav S., Gideon K., Adrienne E., Malin E. Pregnancy Outcome After Exposure to Antidepressants and the Role of Maternal Depression. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:186-194.
10. Thomas R., Adrienne E., Orr S.T., James S.A., Prince C.B. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta- analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoeconomics and Drug Safety* 2005; 14: 823–827.
11. Sheila W., Shaila M., Maria R., Katherine F., Annie J. Antipsychotic Medication During Pregnancy and Lactation in Women With Schizophrenia: Evaluating the Risk. *Can J Psychiatry* 2002;47(10):959-65.
12. Adrienne E., Drienne E., Use and Safety of Antipsychotic Drugs During Pregnancy. *Journal of Psychiatric Practice* 2009;15(3):183-92.
13. Zandra N., Per D. Pregnancy Exposure to Olanzapine, Quetiapine, Risperidone, Aripiprazole and Risk of Congenital Malformations. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2015;116:315–320.
14. Jeffrey N., Martha R., Lindsay D. Jennifer D., Aquila J., Stephanie W., et al. Atypical Antipsychotic Administration During Late Pregnancy: Placental Passage and Obstetrical Outcomes. *Am J Psychiatry* 2007;164:1214–20.
15. Kramer A., Knoppert-Van K, Bipolar and pregnant? No problem! A clinical evaluation of lithium use during pregnancy. *European Neuropsychopharmacology* 2003;13(4):246-59.
16. Elisabetta P., Krista F., Brian T. , Jacqueline M., Rishi J., Helen M., et al. Lithium Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Malformations. *N Engl J Med* 2017;376(23):2245–54
17. Sima I., Page B., Management of epilepsy during pregnancy. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9(2) :118–29.

18. Torbjorn T., Hai X., Dina B. Major congenital malformations in children of women with epilepsy. *Seizure: Eur J Epilepsy* 2015;10:488-93.
19. Kessler R. , Keller M. , Wittchen H. The epidemiology of generalized anxiety disorder. *PsychiatrClinNorth Am*2001;1:19-39.
20. Lisa R., Antonio A., Régis V., Barry P., Gideon K., Thomas R. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and casecontrol studies. *BMJ Clinical Research* 1998;317:839-43.
21. Robert M., Chairperson B., Gail M., Daniel A., Philip D., Douglas N., et al. Use of Psychoactive Medication During Pregnancy and Possible Effects on the Fetus and Newborn. *American Academy of Pediatrics* 2000;105(4):880-7.