

การใช้ยาที่มีความเสี่ยงต่อความพิการรุนแรงของทารกในครรภ์

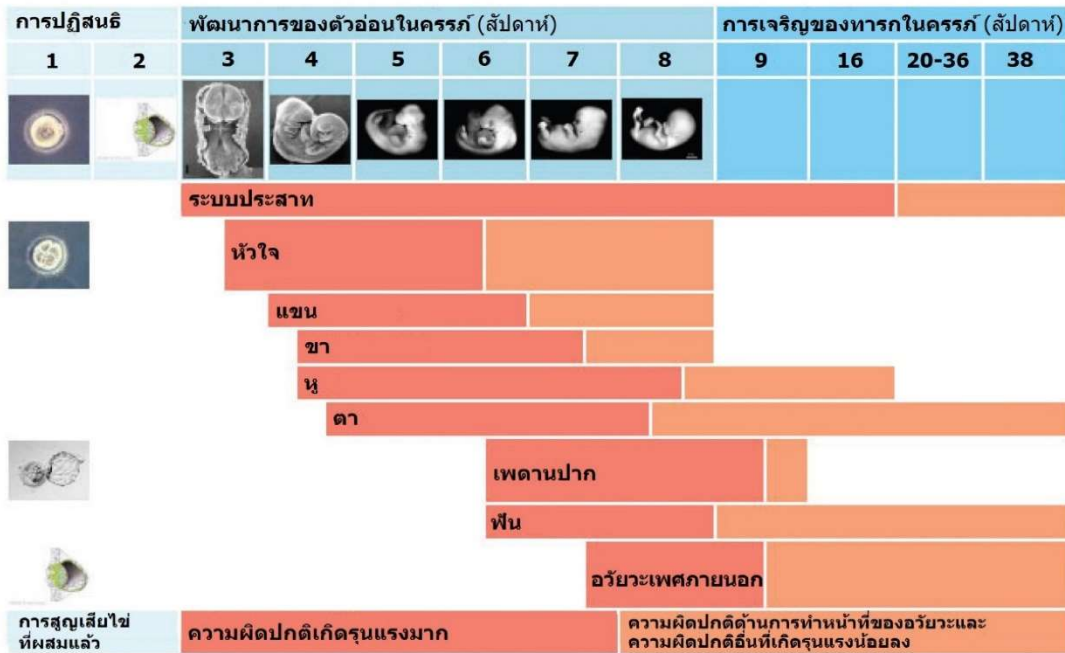
รองศาสตราจารย์ ดร. เกสิทธิ์กรหญิง นงลักษณ์ สุขวานิชย์ศิลป์

หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ยาหลายอย่างมีความเสี่ยงที่จะทำให้ทารกในครรภ์พิการรุนแรงจึงห้ามใช้ในหญิงมีครรภ์ ผู้ที่มีโอกาสตั้งครรภ์ได้หากจะใช้ยาต้องมีการคุมกำเนิดด้วยวิธีที่มีประสิทธิภาพสูง และหากยานั้นมีผลต่อยีนหรือถูกขับออกมาทางน้ำอสุจิได้ผู้ชายที่ใช้ยาต้องมีการป้องกันทุกครั้งเมื่อมีเพศสัมพันธ์กับผู้ที่มีโอกาสตั้งครรภ์ได้ การใช้ยาที่มีความเสี่ยงต่อความพิการรุนแรงของทารกในครรภ์ไม่ว่าผู้จะเป็นผู้หญิงหรือผู้ชายต้องปฏิบัติตามข้อแนะนำอย่างเคร่งครัดทั้งในเรื่องการคุมกำเนิดและเรื่องอื่นที่เกี่ยวข้อง ในบทความนี้ให้ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับพัฒนาการของทารกในครรภ์, อายุครรภ์ที่ทารกมีความเสี่ยงต่อความพิการอย่างรุนแรงจากยา, ตัวอย่างยาที่มีความเสี่ยงต่อความพิการรุนแรงของทารกในครรภ์, ข้อปฏิบัติในการใช้ยาที่มีความเสี่ยงต่อความพิการรุนแรงของทารกในครรภ์ และข้อแนะนำเมื่อต้องใช้ยาที่มีความเสี่ยงต่อความพิการรุนแรงของทารกในครรภ์

พัฒนาการของทารกในครรภ์

ภายหลังการปฏิสนธิ (การปฏิสนธิ หมายถึงการที่ตัวอสุจิผสมกับไข่ซึ่งเป็นการเริ่มต้นของการตั้งครรภ์) ไข่ที่ผสมแล้วจะมีการแบ่งตัวเจริญขึ้นเรื่อย ๆ พร้อมทั้งเคลื่อนตัวสู่ภายในมดลูกในช่วงเวลาที่มดลูกมีความพร้อมที่จะรับการฝังตัวของตัวอ่อนหรือเอ็มบริโอ (embryo) ซึ่งการฝังตัวเกิดสมบูรณ์ปลายสัปดาห์ที่ 2 หลังการปฏิสนธิ จากนั้นตัวอ่อนจะเจริญและมีการสร้างอวัยวะต่าง ๆ ทั้งอวัยวะภายนอกและอวัยวะภายใน ตั้งแต่ระบบประสาท, หัวใจ, แขน, ขา, หู, ตา, เพดานปาก, ฟัน, อวัยวะเพศภายนอก เป็นต้น (รูปที่ 1) โดยใช้เวลาลดลงช่วงไตรมาสที่ 1 (สามเดือนแรกของการตั้งครรภ์) ต่อจากนั้นอวัยวะที่สร้างแล้วจะมีพัฒนาการขึ้นเรื่อย ๆ ทั้งขนาดและการทำหน้าที่ จนเป็นทารกที่มีความสมบูรณ์ทั้งลักษณะของอวัยวะและการทำหน้าที่ของอวัยวะ เพื่อพร้อมที่จะเจริญเติบโตและมีพัฒนาการต่อไปหลังการคลอด จะเห็นได้ว่าทุกช่วงอายุครรภ์มีความสำคัญต่อทารกในครรภ์ ด้วยเหตุนี้หากมีสิ่งใดที่รบกวนต่อพัฒนาการของตัวอ่อนและการเจริญของทารกในครรภ์ เช่น การสัมผัสยาผ่านทางมารดาจึงเสี่ยงต่ออันตรายที่จะเกิดกับทารกในครรภ์ในลักษณะที่แตกต่างกันตามอายุครรภ์



รูปที่ 1 พัฒนาการของตัวอ่อนและการเจริญของทารกในครรภ์ในช่วง 38 สัปดาห์ของการตั้งครรภ์

คำอธิบาย—ภายหลังจากการปฏิสนธิที่ผสมแล้วมีการแบ่งตัวและเจริญขึ้นเรื่อย ๆ พร้อมทั้งเคลื่อนตัวสู่ภายในมดลูกในช่วงเวลาที่มดลูกมีความพร้อมที่จะรับการฝังตัวของตัวอ่อน ซึ่งการฝังตัวเกิดสมบูรณ์ปลายสัปดาห์ที่ 2 จากนั้นตัวอ่อนจะเจริญและมีการสร้างอวัยวะทั้งอวัยวะภายนอกและอวัยวะภายใน ต่อจากนั้นอวัยวะที่สร้างแล้วจะมีพัฒนาการทั้งขนาดและการทำหน้าที่จนเป็นทารกที่มีความสมบูรณ์ หากมีสิ่งใดมาขัดขวางในขั้นตอนก่อนการฝังตัวจะเกิดการสูญเสียที่ผสมแล้วนั้น หรือหากมีสิ่งใดมารบกวนพัฒนาการของตัวอ่อนและการเจริญของทารกในครรภ์ อาจทำให้ทารกในครรภ์เสี่ยงต่ออันตรายในลักษณะต่าง ๆ ตามอายุครรภ์ แถบสีส้มเข้มแสดงถึงช่วงอายุครรภ์ที่เสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติที่รุนแรงมาก ส่วนแถบสีส้มอ่อนแสดงถึงช่วงอายุครรภ์ที่เสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติด้านการทำหน้าที่ของอวัยวะและความผิดปกติอื่นที่เกิดรุนแรงน้อยลง [ภาพดัดแปลงจาก: Hill MA. Embryology-human abnormal development. https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Human_Abnormal_Development]

อายุครรภ์ที่ทารกมีความเสี่ยงต่อความพิการอย่างรุนแรงจากยา

พัฒนาการของตัวอ่อนและการเจริญของทารกในครรภ์เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องจนเป็นทารกในครรภ์ที่สมบูรณ์ ทุกช่วงอายุครรภ์ล้วนมีความสำคัญ หากพิจารณาในด้านผลกระทบที่ทำให้ทารกเกิดความพิการอย่างรุนแรง (แถบสีส้มเข้มในรูปที่ 1) จะเห็นได้ว่าไตรมาสที่ 1 (สามเดือนแรกหรือช่วงเริ่มตั้งครรภ์จนถึงอายุครรภ์ราว 12 สัปดาห์) มีความสำคัญมากเนื่องจากเป็นช่วงที่มีการสร้างอวัยวะต่าง ๆ ของทารกในครรภ์ ยาหลายอย่างมีความเสี่ยงสูงที่จะทำให้ทารกในครรภ์พิการรุนแรง ส่วนความพิการจะเกิดกับอวัยวะใดนั้นขึ้นกับชนิดของยาและปริมาณที่ได้รับ ส่วนผลกระทบที่เกิดช่วงไตรมาสที่ 2 (เดือนที่ 4-6 ของการตั้งครรภ์) แม้ว่าจะมีผลน้อยต่อการสร้างอวัยวะจนอาจไม่ปรากฏความพิการที่ชัดเจนแต่อาจกระทบต่อความสมบูรณ์และการทำหน้าที่ของอวัยวะที่สร้างแล้วนั้น (แถบสีส้มอ่อนในรูปที่ 1) ส่วนผลกระทบที่เกิดช่วงไตรมาสที่ 3 หรือไตรมาสสุดท้าย (เดือนที่ 7-9 ของการตั้งครรภ์) อาจส่งผลต่อความสมบูรณ์ในการทำหน้าที่ของอวัยวะต่าง ๆ ของทารกในครรภ์ได้เช่นกัน

ยาที่มีความเสี่ยงต่อความพิการรุนแรงของทารกในครรภ์

ยาหลายอย่างมีความเสี่ยงที่จะทำให้ทารกในครรภ์พิการรุนแรง ตัวอย่างยาที่จะกล่าวถึงมีดังนี้

1. ทาลิโดไมด์ (thalidomide) เป็นยาตัวแรกที่มีการรายงานว่าทำให้ทารกในครรภ์พิการรุนแรง ในอดีตยานี้ใช้บรรเทาอาการคลื่นไส้และอาเจียนในหญิงมีครรภ์ในช่วงปี ค.ศ. 1957-1961 จนพบว่าทำให้ทารกที่คลอดออกมามีแขนและขาถูก และอวัยวะหลายระบบทำงานของผิดปกติ (รูปที่ 2) จึงเลิกใช้ แต่ด้วยเหตุที่ยานี้มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลายอย่าง โดยเฉพาะฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องกับการปรับลดภูมิคุ้มกันที่ทำงานมากเกินไป, ฤทธิ์ต้านการอักเสบ และอาจมีฤทธิ์ต้านการเจริญของเซลล์มะเร็งบางชนิด จึงนำมาใช้อีกครั้งเมื่อราวปี ค.ศ. 1998 เพื่อรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน เช่น โรคมัลติเพิลสเคอโรซิสหรือโรคเอ็มเอส (multiple sclerosis หรือ MS), โรคที่เกิดจากสิ่งปลูกถ่ายใหม่ต่อต้านร่างกายผู้รับ (graft-versus-host disease) และโรคเรื้อนระยะที่มีอาการทางผิวหนังที่ซับซ้อน (erythema nodosum leprosum)



รูปที่ 2 ทารกพิการคลอดจากมารดาที่ใช้ยาทาลิโดไมด์ขณะตั้งครรภ์ในช่วงปี ค.ศ. 1957-1961

[ที่มาของภาพ: <https://thalidomide.ca/wp-content/uploads/2017/11/bebe-nu-flou.jpg>]

2. ยากดภูมิคุ้มกัน นอกเหนือจากยาทาลิโดไมด์ที่กล่าวข้างต้นแล้วยังมียากดภูมิคุ้มกันอีกมากมายที่มีความเสี่ยงต่อความพิการรุนแรงของทารกในครรภ์ เช่น เมโทเทรกเซต (methotrexate), ไมโคฟีโนเลต (mycophenolate mofetil และ mycophenolate sodium), เลฟลูโนไมด์ (leflunomide), ไซโคลฟอสฟาไมด์ (cyclophosphamide) ยาในกลุ่มนี้ใช้รักษาโรคหรือภาวะผิดปกติชนิดที่ระบบภูมิคุ้มกันทำงานมากเกินไปหรือไวเกิน เช่น ใช้ลดปฏิกิริยาการปฏิเสธเนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่ปลูกถ่าย (graft rejection), ใช้รักษาโรคภูมิคุ้มกันตนเอง เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis), โรคเอสแอลอี (systemic lupus erythematosus หรือ SLE), โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) นอกจากนี้ยาบางชนิดยังใช้รักษาโรคมะเร็งบางอย่างอีกด้วย ความเสี่ยงที่จะเกิดผลเสียรุนแรงต่อทารกในครรภ์มีหลายอย่าง เช่น การตาย, การแท้งตั้งแต่อายุครรภ์ยังไม่มาก, ความพิการหรือความ

ผิดปกติของอวัยวะหลายอย่าง เช่น หน้า (ปากแหว่ง, เพดานปากโหว่), กระโหลก, หู (และอาจไม่มีใบหู), ตา, นิ้วมือ, แขนและขา, หัวใจและหลอดเลือด, ทางเดินอาหาร, ระบบประสาท ซึ่งความผิดปกติพบได้แม้ใช้ยาในขนาดต่ำเพื่อทดแทนกัน หากใช้ยาในขนาดสูงเพื่อรักษาโรคมะเร็งจะยิ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดผลเสียต่อทารกในครรภ์

3. ยารักษาโรคมะเร็ง ยารักษาโรคมะเร็งทั้งหลายมีความเสี่ยงที่จะทำให้ทารกในครรภ์พิการรุนแรง เนื่องจากยาล้วนมีเป้าหมายต่อเซลล์ที่กำลังแบ่งตัว จึงส่งผลกระทบต่อตัวอ่อนในครรภ์ซึ่งมีการเจริญและการสร้างอวัยวะต่าง ๆ ทั้งอวัยวะภายนอกและอวัยวะภายใน อีกทั้งยารักษาโรคมะเร็งอาจเป็นพิษต่อยีน (genotoxicity) โดยมีผลกระทบต่อสารพันธุกรรมดีเอ็นเอ โครโมโซม หรือโปรตีนที่เกี่ยวข้อง ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของทารกที่ถือกำเนิดจากเซลล์สืบพันธุ์ที่ผิดปกติได้

4. อนุพันธ์วิตามินเอ วิตามินเอในขนาดสูงทำให้ทารกในครรภ์พิการได้ เช่นเดียวกับยาที่เป็นอนุพันธ์วิตามินเอ เช่น ไอโซเตรทีนอยิน (isotretinoin), อาซิเตรติน (acitretin) ซึ่งไอโซเตรทีนอยินเป็นยารักษาสิวชนิดรับประทาน ใช้รักษาสิวที่เป็นรุนแรง ส่วนอาซิเตรตินเป็นยารักษาโรคสะเก็ดเงินที่เป็นรุนแรง ยาเหล่านี้มีความเสี่ยงที่จะทำให้ทารกในครรภ์มีความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ภาวะโพรงสมองคั่งน้ำ (hydrocephalus), สมองน้อยหรือซีรีเบลลัม (cerebellum) มีลักษณะผิดปกติ ตลอดจนเกิดความผิดปกติของอวัยวะอื่นหลายอย่าง เช่น ศีรษะ (เล็กกว่าปกติ), หน้า (เพดานปากโหว่), กระดูกโครงสร้าง, หู (และอาจไม่มีใบหู), ตา, ระบบหัวใจและหลอดเลือด และยังทำให้แท้งตั้งแต่อายุครรภ์ยังไม่มาก

5. เลนาลิโดไมด์ (lenalidomide) ยานี้เป็นอนุพันธ์ของทาลิโดไมด์ ใช้รักษาโรคมะเร็งบางชนิดที่เกิดกับระบบเลือดและน้ำเหลือง ออกฤทธิ์ชะลอหรือหยุดยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ จึงส่งผลกระทบต่อตัวอ่อนในครรภ์ซึ่งมีการเจริญและการสร้างอวัยวะต่าง ๆ ทั้งอวัยวะภายนอกและอวัยวะภายใน ตลอดจนอาจทำให้ทารกที่คลอดออกมามีแขนและขาขุดได้คล้ายกับการใช้ยาทาลิโดไมด์ขณะตั้งครรภ์ตามที่กล่าวข้างต้น

6. ยาต้านไทรอยด์ ข้อมูลจากการศึกษาทางระบาดวิทยาและจากรายงานผู้ป่วยเฉพาะรายเกี่ยวกับความเสี่ยงต่อการเกิดทารกพิการแต่กำเนิดเมื่อมารดาใช้ยาด้านไทรอยด์ที่เป็นคาร์บิมาโซล (carbimazole) และเมทิมาโซล (methimazole หรือชื่ออื่นคือ thiamazole) ขณะตั้งครรภ์โดยเฉพาะช่วงไตรมาสแรกและโดยเฉพาะเมื่อใช้ยาขนาดสูง พบความผิดปกติของทารกที่คลอด เช่น ไม่มีผิวหนังปกคลุมบางส่วนแต่กำเนิด, กระโหลกศีรษะและหน้าผิดปกติ, ผนังท้องพิการทำให้อวัยวะในช่องท้องโผล่, ทางเดินอาหารผิดปกติ และภาวะผนังกันหัวใจห้องล่างรั่ว

7. ยารักษาโรคลมชัก ยาบางชนิดในกลุ่มนี้ เช่น เฟนิทอยน์ (phenytoin), วาลโปรเอตหรือกรดวาลโพรอิก (valproate หรือ valproic acid), คาร์บามาเซพีน (carbamazepine) อาจทำให้ทารกในครรภ์มีความผิดปกติของอวัยวะบางอย่าง เช่น หน้า (ปากแหว่ง, เพดานปากโหว่), หัวใจ, เล็บและนิ้ว (การเจริญบกพร่อง), ศีรษะ (เล็กกว่าปกติ) ตลอดจนพบความผิดปกติของท่อประสาท (neural tube defects) และพัฒนาการด้านประสาทบกพร่อง

8. ยาอื่น ยังมียาอีกหลายชนิดที่มีความเสี่ยงต่อความพิการรุนแรงของทารกในครรภ์ เช่น โดลูเทกราเวียร์ (dolutegravir) ซึ่งเป็นยาต้านไวรัส ยานี้อาจทำให้ทารกในครรภ์มีความผิดปกติของท่อประสาท, ยาวาร์ฟาริน (warfarin) ซึ่งเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดหรือยากันเลือดเป็นลิ่ม (anticoagulant) อาจทำให้ทารกในครรภ์พิการและเสียชีวิต

ข้อปฏิบัติในการใช้ยาที่มีความเสี่ยงต่อความพิการรุนแรงของทารกในครรภ์

1. ก่อนใช้ยา ผู้ที่จะใช้ยาจะได้รับการอธิบายให้เข้าใจถึงความเสี่ยงของยาที่จะทำให้ทารกในครรภ์พิการรุนแรง พร้อมทั้งมีเอกสารรายละเอียดที่สามารถอ่านทุกเวลาที่ต้องการ
2. ต้องปฏิบัติตามคำแนะนำหรือข้อกำหนดของโครงการที่ดูแลเรื่องการใช้ยา โดยเฉพาะเรื่องการป้องกันการตั้งครรภ์หากผู้ที่ใช้ยาเป็นผู้หญิง หรือป้องกันผลกระทบต่อคู่คนที่ตั้งครรภ์หรืออาจเสี่ยงที่จะตั้งครรภ์หากผู้ที่ใช้ยาเป็นผู้ชาย นอกจากนี้แพทย์ผู้สั่งใช้ยา เกสซักรที่เกี่ยวข้องกับการจ่ายยา และร้านยาในกรณีที่มีการจัดยาตามใบสั่งยา ต้องให้การรับรองในการปฏิบัติตามข้อกำหนดของโครงการ
3. ห้ามใช้ในผู้หญิงมีครรภ์ทุกราย ยกเว้นการใช้เพื่อรักษาโรคร้ายแรงและไม่มีการรักษาอื่นที่เป็นทางเลือก โดยเปรียบเทียบถึงประโยชน์ที่มารดาได้รับว่ามีมากกว่าความเสี่ยงต่อทารกในครรภ์ เช่น ใช้รักษาโรคมะเร็ง, ไข้กตุภูมิคุ้มกันเมื่อเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้รุนแรง
4. ห้ามใช้ในผู้หญิงทุกรายที่มีโอกาสจะตั้งครรภ์ได้ เว้นแต่จะมีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพสูงและมีการทดสอบการตั้งครรภ์อย่างสม่ำเสมอ ตามรายละเอียดที่กล่าวข้างล่างนี้ สำหรับผู้ที่ตัดมดลูกออกหรือตัดรังไข่ทั้งสองข้างและได้รับการยืนยันแล้วว่าเป็นหมัน หรือผู้ที่ได้รับการยืนยันทางการแพทย์แล้วว่าอยู่ในวัยหลังหมดประจำเดือน ผู้หญิงเหล่านี้จัดว่าเป็นผู้ที่ไม่สามารถตั้งครรภ์ได้

• การคุมกำเนิด

–ระยะเวลาการคุมกำเนิด ผู้หญิงทุกรายที่มีโอกาสจะตั้งครรภ์ได้ ก่อนใช้ยาที่มีความเสี่ยงต่อความพิการรุนแรงของทารกในครรภ์ต้องมีการคุมกำเนิด (วิธีการคุมกำเนิดมีกล่าวข้างล่าง) โดยเริ่มต้นคุมกำเนิดตั้งแต่น้อยกว่า 1 เดือนก่อนเริ่มใช้ยา จากนั้นคุมกำเนิดต่อเนื่องไปตลอดช่วงที่ใช้ยาหรือพักยาชั่วคราว และต่อเนื่องไปอีกระยะหนึ่งหลังหยุดใช้ยาซึ่งจะนานเพียงใดขึ้นอยู่กับชนิดยา โดยพิจารณาจากค่าครึ่งชีวิต (half-life) ในการกำจัดยา (ครึ่งชีวิต เป็นช่วงเวลา ซึ่งทุก ๆ ช่วงเวลานี้ปริมาณยาในร่างกายถูกกำจัดออกไปครึ่งหนึ่ง) และความเป็นพิษต่อยีนยาที่ไม่เป็นพิษต่อยีนให้คุมกำเนิดต่อเนื่องไปอีกหลังหยุดใช้ยาเป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่า 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิต โดยถือว่ายาถูกกำจัดออกจากร่างกายเกือบหมดในเวลา 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิต (ถ้ายาใดมีข้อมูลที่แท้จริงว่าถูกกำจัดหมดในเวลาเท่าใดให้ใช้เวลานั้น และถ้าน้อยกว่า 1 สัปดาห์ให้ใช้เวลาที่ 1 สัปดาห์) หากยาเป็นพิษต่อยีนต้องบวกเวลาในการคุมกำเนิดเพิ่มอีก 6 เดือนเพื่อให้ไข่ที่เจริญอยู่ในถุงไข่ (follicle) เกิดการตกไข่หมดแล้ว คือต้องคุมกำเนิดเป็นเวลาไม่น้อยกว่า 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตและบวกเพิ่มอีก 6 เดือน (หาก 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตยังไม่ถึง 2 วัน อาจคิดเพียง 6 เดือน) หากยาที่มีผลต่อจำนวนโครโมโซม (aneugenicity) เท่านั้น อาจกำหนดไว้ที่เวลาไม่

น้อยกว่า 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตยาและบวกเพิ่มเพียง 1 เดือน (หาก 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตยาไม่ถึง 2 วัน อาจคิดเพียง 1 เดือน) ตัวอย่างเช่น ระยะเวลาในการคุมกำเนิดหลังหยุดใช้ยาสำหรับเมโทเทรกเซตกำหนดไว้ยาวนาน 6 เดือน, ไฮโคลฟอสฟาไมด์กำหนดไว้ยาวนาน 12 เดือน เป็นต้น สำหรับอาชีพที่เสี่ยงสูงแม้ว่ายาจะถูกกำจัดเกือบหมดภายใน 2 เดือน แต่ระยะเวลาในการคุมกำเนิดหลังหยุดใช้ยากำหนดไว้ยาวนาน 3 ปี โดยค่านี้อาจมีบางส่วนเปลี่ยนเป็นอีเทรทีเนต (etretinate) ในอดีตเคยใช้อีเทรทีเนตในการรักษาโรคสะเก็ดเงินที่เป็นรุนแรง แต่ยามีความเสี่ยงสูงต่อความพิการรุนแรงของทารกในครรภ์จึงเลิกใช้ เมื่อใช้ยาอาชีพที่เสี่ยงสูงกับการดื่มแอลกอฮอล์จะมีบางส่วนเปลี่ยนเป็นอีเทรทีเนต (เกิดปฏิกิริยา transesterification) ส่วนจะมีอีเทรทีเนตที่เกิดจากกรณีอื่นได้หรือไม่นั้นยังไม่ชัดเจน ด้วยเหตุนี้ระยะเวลาในการคุมกำเนิดหลังหยุดใช้ยาจึงคิดตามค่าครึ่งชีวิตของอีเทรทีเนต และหากคิดจากค่าครึ่งชีวิตยาวที่สุดคือ 168 วันแล้ว ในการกำจัดอีเทรทีเนตออกไปกว่า 98% จะใช้เวลาราว 3 ปี

--วิธีการคุมกำเนิด ผู้หญิงทุกรายที่มีโอกาสจะตั้งครรภ์ได้ ก่อนใช้ยาที่มีความเสี่ยงต่อความพิการรุนแรงของทารกในครรภ์ต้องมีการคุมกำเนิด (ระยะเวลาการคุมกำเนิดดูที่กล่าวข้างต้น) ด้วยวิธีที่มีประสิทธิภาพสูงอย่างน้อย 1 วิธี อาจใช้วิธีคุมกำเนิดชั่วคราวแบบระยะยาวด้วยการใส่ห่วงอนามัยหรือการใช้ยาคุมกำเนิดชนิดฝัง วิธีเหล่านี้เหมาะกับกรณีที่ต้องใช้ยาที่มีความเสี่ยงนั้นเป็นระยะเวลานาน เช่น การใช้ยากดภูมิคุ้มกันเพื่อรักษาโรคเรื้อรัง แต่หากเป็นการคุมกำเนิดแบบอื่นที่มีประสิทธิภาพ แต่มีปัจจัยจากผู้ใช้ที่อาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพของยา เช่น การรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิด, การใช้ยาคุมกำเนิดชนิดแผ่นแปะผิวหนัง, การใช้ห่วงคุมกำเนิดชนิดสอดช่องคลอด, ยาคุมกำเนิดชนิดฉีด ถ้าใช้วิธีเหล่านี้ต้องมีการคุมกำเนิดไม่น้อยกว่า 2 วิธีพร้อมกัน ซึ่งส่วนใหญ่ใช้การรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดเป็นวิธีหลัก ร่วมกับอีกวิธีหนึ่งซึ่งมักเป็นการใช้ห่วงอนามัย การคุมกำเนิดที่กล่าวมาในกรณีหลังนี้เหมาะกับการใช้ยาที่มีความเสี่ยงต่อความพิการรุนแรงของทารกในครรภ์เพียงระยะสั้นหรือนานปานกลาง เช่น การใช้ยาเพื่อรักษาสิว อย่างไรก็ตามในการใช้ยาบางอย่างอาจจะแนะนำให้ใช้การคุมกำเนิด 2 วิธีพร้อมกันแม้วิธีหลักจะมีประสิทธิภาพสูงก็ตาม สำหรับการคุมกำเนิดโดยงดการมีเพศสัมพันธ์เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพสูงหากสามารถปฏิบัติได้จริง ในทางตรงกันข้ามหากปฏิบัติไม่ได้จะเป็นวิธีคุมกำเนิดที่ด้อยประสิทธิภาพที่สุด

ในการเลือกวิธีคุมกำเนิดนั้น ผู้ที่ไม่อาจตระหนักถึงความสำคัญของการคุมกำเนิดหรือเป็นผู้ที่มีการรับรู้บกพร่องจนไม่อาจสร้างความมั่นใจว่าจะมีการคุมกำเนิดอย่างมีประสิทธิภาพได้จริง อาจต้องพยายามแนะนำให้ใช้การคุมกำเนิดชั่วคราวแบบระยะยาวด้วยการใส่ห่วงอนามัยหรือการใช้ยาคุมกำเนิดชนิดฝัง

• การทดสอบการตั้งครรภ์

--ก่อนใช้ยาที่มีความเสี่ยงต่อความพิการรุนแรงของทารกในครรภ์ ผู้หญิงทุกรายที่มีโอกาสจะตั้งครรภ์ได้ต้องทดสอบว่าไม่ได้ตั้งครรภ์ ตั้งแต่ก่อนเริ่มต้นการคุมกำเนิดและตลอดช่วงที่มีการคุมกำเนิด (ระยะเวลาการคุมกำเนิดดูที่กล่าวข้างต้น) โดยในช่วงรอบเดือนแรกหลังจากเริ่มใช้ยาอาจต้องทดสอบทุกสัปดาห์ เดือนต่อ ๆ ไป

ทดสอบทุก 4 สัปดาห์ในผู้ที่มิรอบประจำเดือนปกติ ส่วนผู้ที่มิรอบประจำเดือนผิดปกติให้ทดสอบทุก 2 สัปดาห์ และเมื่อหยุดใช้ยาให้ทดสอบเป็นระยะ ๆ ต่อไปอีกตลอดช่วงที่มีการคุมกำเนิด โดยอาจเว้นช่วงที่ทดสอบห่างขึ้น

--การทดสอบการตั้งครรภ์ให้ทำภายใต้คำแนะนำของบุคลากรทางการแพทย์และต้องใช้วิธีที่มีความไวสูง

--การทดสอบการตั้งครรภ์ควรทำในวันที่จะต้องรับยา หรือล่วงหน้าไม่เกิน 3 วันก่อนถึงวันที่ต้องรับยา

5. จำกัดจำนวนยาที่แพทย์สั่งใช้ในแต่ละครั้งให้สอดคล้องกับวิธีคุมกำเนิด หากใช้วิธีรับประทานยาเม็ด คุมกำเนิดจำนวนยาที่สั่งใช้ไม่ควรเกินสำหรับ 30 วัน อย่างไรก็ตามหากใช้วิธีคุมกำเนิดแบบระยะยาวจำนวนยาที่สั่งใช้แต่ละครั้งจะเป็นไปตามความเหมาะสม การสั่งใช้ยาใหม่ต้องมีผลการทดสอบว่าไม่ได้ตั้งครรภ์ ทั้งนี้วันที่ ทดสอบการตั้งครรภ์ วันที่สั่งใช้ยาและวันที่จ่ายยา ควรเป็นวันเดียวกัน กรณีที่ซื้อยาจากร้านยานอกสถานพยาบาล อาจล่าช้าได้แต่ไม่ควรเกิน 7 วันนับจากวันที่ระบุในใบสั่งยา

6. หากมีเพศสัมพันธ์เกิดขึ้นโดยไม่ได้มีการคุมกำเนิดตามวิธีที่กำหนด ให้รีบปรึกษาแพทย์ผู้ให้การรักษายาบางชนิดอาจระงับให้หยุดใช้ชั่วคราวหากเกิดกรณีดังกล่าวขึ้น เช่น อาซิเทรดิน ทั้งนี้ขึ้นกับความจำเป็นที่ต้องใช้ยา แต่ละชนิดซึ่งไม่เหมือนกันเทียบกับความรุนแรงของความเสียหายต่อทารกในครรภ์

7. หยุดใช้ยาทันทีที่เกิดการตั้งครรภ์ และรีบพบแพทย์ผู้ให้การรักษา ซึ่งแพทย์และผู้ที่ใช้ยาจะร่วมกัน พิจารณาเพื่อแก้ไขปัญหาทั้งเรื่องการรักษาโรคที่เป็นอยู่และเรื่องการตั้งครรภ์ รวมถึงการที่ต้องพบแพทย์ ผู้เชี่ยวชาญหรือมีประสบการณ์ด้านการศึกษาเกี่ยวกับการเกิดความผิดปกติของทารกในครรภ์ (teratology) เพื่อ ประเมินความเสี่ยงและให้คำปรึกษาเกี่ยวกับการตั้งครรภ์

8. กรณีที่ผู้ใช้ยาเป็นผู้ชาย ให้ปฏิบัติดังนี้

--สวมถุงยางอนามัยทุกครั้งที่มีเพศสัมพันธ์ เนื่องจากยาอาจถูกขับออกทางน้ำอสุจิ (semen) อีกทั้งยาอาจ เป็นพิษต่ออสุจิและส่งผลผ่านทางตัวอสุจิ (sperm) ที่บกพร่อง สิ่งเหล่านี้เป็นความเสี่ยงที่อาจทำให้ทารกในครรภ์ พิการได้ ยาที่ถูกขับออกทางน้ำอสุจิอาจถูกดูดซึมผ่านชั้นเยื่อช่องคลอดเข้าสู่ร่างกายผู้หญิง (อาจมีปริมาณเพียง เล็กน้อย แต่เมื่อไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนด้านความปลอดภัยจึงต้องมีการป้องกัน) ด้วยเหตุนี้เมื่อมีเพศสัมพันธ์กับคู่นอนที่ มีโอกาสจะตั้งครรภ์ได้ซึ่งคู่นอนไม่ได้มีการคุมกำเนิดด้วยวิธีที่มีประสิทธิภาพอยู่ก่อน ผู้ชายที่ใช้ยาต้องสวมถุงยาง อนามัยทุกครั้งตลอดช่วงที่ใช้ยาหรือพักยาชั่วคราว และต่อเนื่องไปอีกหลังหยุดใช้ยาเป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่า 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตยา เพื่อให้มีการกำจัดยาออกจากร่างกายจนเกือบหมด (ถ้ายาใดมีข้อมูลที่แท้จริงว่าถูกกำจัด หมดในเวลาเท่าใดให้ใช้เวลานั้น และถ้าน้อยกว่า 1 สัปดาห์ให้ใช้เวลาที่ 1 สัปดาห์) และหากยาที่ใช้เป็นพิษต่อ อสุจิจะต้องสวมถุงยางอนามัยทุกครั้งเมื่อมีเพศสัมพันธ์ต่อเนื่องไปอีกหลังหยุดยาไม่น้อยกว่า 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตยา และบวกเพิ่มอีก 3 เดือน เพื่อให้ตัวอสุจิที่ได้รับผลกระทบจากยานั้นหมดสิ้นไป (หาก 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตยาไม่ถึง 2 วัน อาจคิดเพียง 3 เดือน) ทั้งนี้การทำหมันโดยการตัดท่อน้ำอสุจิทั้ง 2 ข้าง (vasectomy) เป็นการตัดท่อน้ำอสุจิของตัวอสุจิ แม้จะทำให้ผู้นั้นไม่สามารถมีบุตรได้แต่การหลั่งน้ำอสุจียังคงเกิดขึ้น

--หากคุณอนัตตั้งครรรค์ ให้รับแจ้งแพทย์ผู้ให้การรักษาเพื่อขอรับคำปรึกษา และควรให้คุณอนพบแพทย์ผู้เชี่ยวชาญหรือมีประสบการณ์ด้านการศึกษาเกี่ยวกับการเกิดความผิดปกติของทารกในครรภ์ เพื่อประเมินความเสี่ยงและให้คำปรึกษาเกี่ยวกับการตั้งครรรค์

--ไม่บริจาดตัวสุจริตตลอดช่วงที่ไ้ยาหรือพักยาชั่วคราว และต่อเนื่องไปอีกระยะหนึ่งหลังหยุดไ้ยาจนยาถูกขับออกจากร่างกายจนหมด หรือนานไม่น้อยกว่า 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตยา และหากยาที่ใช้เป็นพิษต่อยีนต้องบวกเวลาเพิ่มอีก 3 เดือน

ข้อแนะนำเมื่อต้องไ้ยาที่มีความเสี่ยงต่อความพิการรุนแรงของทารกในครรภ์

เมื่อต้องไ้ยาที่มีความเสี่ยงต่อความพิการรุนแรงของทารกในครรภ์ มีข้อแนะนำสำหรับผู้ไ้ยาดังนี้

1. ไม่ว่าผู้ไ้ยาจะเป็นผู้ชายหรือผู้หญิงต้องตระหนักถึงผลเสียอย่างร้ายแรงของยาต่อทารกในครรภ์
2. ต้องปฏิบัติตามข้อแนะนำในการไ้ยาอย่างเคร่งครัด ตลอดช่วงที่ไ้ยาหรือพักยาชั่วคราว และต่อเนื่องไปอีกระยะหนึ่งหลังหยุดไ้ยา ซึ่งจะนานเพียงใดขึ้นกับชนิดยา ทั้งเรื่องการคุมกำเนิดและการทดสอบการตั้งครรรค์เมื่อผู้ไ้ยาเป็นผู้หญิง และเรื่องการสวมถุงยางอนามัยทุกครั้งที่มีเพศสัมพันธ์เมื่อผู้ไ้ยาเป็นผู้ชาย
3. ผู้ไ้ยาต้องงดการบริจาดเลือดตลอดช่วงที่ไ้ยาหรือพักยาชั่วคราว และต่อเนื่องไปอีกระยะหนึ่งหลังหยุดไ้ยาจนยาถูกขับออกจากร่างกายจนหมด หรือนานไม่น้อยกว่า 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตยา (หากน้อยกว่า 1 สัปดาห์ให้ไ้เวลา 1 สัปดาห์) สำหรับอาชีพที่เสี่ยงต้องรอไม่น้อยกว่า 3 ปีหลังหยุดไ้ยาไม่ว่าผู้ไ้ยาจะเป็นผู้หญิงหรือผู้ชาย (ตามรายละเอียดที่กล่าวข้างต้น)
4. ผู้ชายต้องงดการบริจาดตัวสุจริตตลอดช่วงที่ไ้ยาหรือพักยาชั่วคราว และต่อเนื่องไปอีกระยะหนึ่งหลังหยุดไ้ยาจนยาถูกขับออกจากร่างกายจนหมด หรือนานไม่น้อยกว่า 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตยา และหากยาที่ใช้เป็นพิษต่อยีนต้องบวกเวลาเพิ่มอีก 3 เดือน (ตามรายละเอียดที่กล่าวข้างต้น)
5. ต้องไม่แบ่งปันยาของตนเองให้กับผู้อื่น ในกรณีที่มียาเหลือใช้หรือมียาหมดอายุให้ส่งคืนไปยังหน่วยงานที่ได้รับยามา
6. กรณีที่ไ้ยาอาชีพที่เสี่ยง ต้องงดดื่มแอลกอฮอล์ในช่วงที่ไ้ยาและช่วง 2 เดือนหลังหยุดยา เพื่อให้ร่างกายกำจัดอาชีพที่เสี่ยงจนหมด เนื่องจากแอลกอฮอล์จะทำให้อาชีพที่เสี่ยงเปลี่ยนเป็นอีเทรทีเนตได้ (โดยปฏิกิริยา transesterification) ซึ่งอีเทรทีเนตมีความเสี่ยงสูงที่จะทำให้ทารกในครรภ์ความพิการรุนแรง
7. หากผู้หญิงที่ไ้ยาหรือคุณอนของผู้ชายที่ไ้ยาเกิดตั้งครรรค์หรือสงสัยว่าจะตั้งครรรค์ ให้แจ้งแพทย์ผู้ให้การรักษาทันที ซึ่งแพทย์และผู้ไ้ยาจะร่วมกันพิจารณาเพื่อแก้ไขปัญหา ทั้งเรื่องการรักษาโรคที่เป็นอยู่ของผู้หญิงที่ไ้ยา และเรื่องการตั้งครรรค์ของผู้หญิงที่ไ้ยาหรือของคุณอนของผู้ชายที่ไ้ยา รวมถึงการที่ต้องพบแพทย์ผู้เชี่ยวชาญหรือมีประสบการณ์ด้านการศึกษาเกี่ยวกับการเกิดความผิดปกติของทารกในครรภ์ เพื่อประเมินความเสี่ยงและให้คำปรึกษาเกี่ยวกับการตั้งครรรค์แก่บุคคลเหล่านั้น

8. ผู้ที่ใช้ยาไม่ว่าผู้ชายหรือผู้หญิง ควรศึกษาเอกสารที่เป็นข้อมูลผลิตภัณฑ์ยาและเอกสารคำแนะนำจากโครงการที่เกี่ยวข้องกับยาที่ใช้นั้นอย่างละเอียดและอย่างสม่ำเสมอ เพื่อความมั่นใจว่าได้ปฏิบัติตามข้อคำแนะนำอย่างถูกต้องโดยไม่หลงลืมสิ่งใด

เอกสารอ้างอิง

1. Hill MA. Embryology--human abnormal development, modified: August 19, 2020. https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Human_Abnormal_Development. Accessed: July 6, 2022.
2. Vargesson N. The teratogenic effects of thalidomide on limbs. *J Hand Surg Eur Vol* 2019; 44:88-95.
3. Andersen SL, Andersen S. Antithyroid drugs and birth defects. *Thyroid Res* 2020. doi: 10.1186/s13044-020-00085-8. Accessed: August 5, 2022.
4. Andersen SL, Knøsgaard L, Olsen J, Vestergaard P, Andersen S. Maternal thyroid function, use of antithyroid drugs in early pregnancy, and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104:6040-8.
5. Sadun RE, Wells MA, Balevic SJ, Lackey V, Aldridge EJ, Holdgagte N, *et al*. Increasing contraception use among women receiving teratogenic medications in a rheumatology clinic. *BMJ Open Qual* 2018. doi: 10.1136/bmjoc-2017-000269. Accessed: August 5, 2022.
6. USFDA, Department of Health and Human Services. Oncology pharmaceuticals: reproductive toxicity testing and labeling recommendations. Guidance for industry, May 2019. <https://www.fda.gov/media/124829/download>. Accessed: August 5, 2022.
7. European Medicines Agency. SWP recommendations on the duration of contraception following the end of treatment with a genotoxic drug, March 22, 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/safety-working-party-recommendations-duration-contraception-following-end-treatment-genotoxic-drug_en.pdf. Accessed: August 5, 2022.
8. Suzuki N, Takai Y, Yonemura M, Negoro H, Motonaga S, Fujishiro N, *et al*. Guidance on the need for contraception related to use of pharmaceuticals: the Japan Agency for Medical Research and Development Study Group for providing information on the proper use of pharmaceuticals in patients with reproductive potential. *Int J Clin Oncol* 2022; 27:829-39.

9. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare, Clinical Effectiveness Unit. FSRH CEU statement on contraception for women using known teratogenic drugs (February 2018). <https://www.fsrh.org/documents/fsrh-ceu-statement-contraception-for-women-using-known/>. Accessed: August 5, 2022.
10. Thalidomide BMS (thalidomide) 50 mg hard capsules, revised: February 22, 2022. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6317#gref>. Accessed: August 5, 2022.
11. Revlimid (lenalidomide) capsules, for oral use. Highlights of prescribing information, revised: May 2022. https://packageinserts.bms.com/pi/pi_revlimid.pdf. Accessed: August 5, 2022.
12. Roaccutane (isotretinoin) 20mg soft capsules, revised: March 27, 2022. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1114/smpc#gref>. Accessed: August 5, 2022.
13. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. Selected practice recommendations for contraceptive use, 3rd edition 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252267/9789241565400-eng.pdf>. Accessed: August 5, 2022.
14. Methotrexate 2.5mg Tablets BP, revised: May 27, 2022. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4608/smpc#gref>. Accessed: August 5, 2022.
15. Cellcept (mycophenolate mofetil) 500mg film-coated tablets, revised: July 22, 2022. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1103/smpc#gref>. Accessed: August 5, 2022.
16. Myfortic (mycophenolic acid as mycophenolate sodium) 180, 360 mg gastro-resistant tablets, revised: May 23, 2022. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5560/smpc#gref>. Accessed: August 5, 2022.
17. Acitretin 25 mg capsules, revised: November 6, 2020. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5264/smpc#gref>. Accessed: August 5, 2022.
18. Phenytoin 100mg film-coated tablets, revised: December 13, 2021. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4225/smpc#gref>. Accessed: August 5, 2022.
19. RxList - The Internet Drug Index for prescription drug information. <https://www.rxlist.com/script/main/hp.asp>. Accessed: August 5, 2022.