

## References

1. Liu C, Paul B, Tandon R, et al. The Osteo-Odonto-Keratoprosthesis (OOKP). *Seminars in Ophthalmology*. 2005;20:113-28.
2. Strampelli B, Valao A, Tusa E. (Osteo-odonto-keratoprosthesis in a case treated for ankyloblepharon and total symblepharon). *Ann Ottalmol Clin Ocul*. 1965;91:96-106.
3. Strampelli B. (Osteo-chondro-keratoprosthesis in substitution of the osteo-odonto-keratoprosthesis in edentulous patients). *Ann Ottalmol Clin Ocul*. 1967;93:975-9.
4. Strampelli B, Marchi V. (Osteo-odonto-keratoprosthesis). *Ann Ottalmol Clin Ocul*. 1970;96:1-57.
5. Temprano J. Queratoplastias y Queratoprótesis. *Art Book* 90. 1991;265-336.
6. Alvarez de Toledo J, Barraquer R, Temprano J, et al. Osteo-odonto keratoprosthesis: a 25 years retrospective study. *An Inst Barraquer (Barc)* 1999;28 (suppl.):95-100.
7. Falcinelli C, Colliardo P, Taloni M. Biological properties of Strampelli's OOKP and surgical improvements of Falcinelli's modified OOKP: prevention against inflammation. *An Inst Barraquer (Barc)* 2003;32:201-5.
8. Hille K, Grabner G, Liu C, et al. Standards for modified osteodontokeratoprosthesis (OOKP) Surgery According to Strampelli and Falcinelli: The Rome-Vienna Protocol. *Cornea* 2005. 24:895-908.
9. Michael R, Sripattanawat R, Alvarez A, et al. Osteo-odonto Keratoprosthesis: A 40-Year Review. *Ophthalmic Research* 2005;37 (suppl 1):24#228/2427:120
10. Charoenrook V, Temprano J, de la Paz M, et al. Functional and Anatomical Results of Keratoprosthesis using Tooth and Tibia Autograft: A Review of our Experience in Spain. *Kpro Meeting 2006, Miami, USA*.
11. Falcinelli G, Falsini B, Toloni M, et al. Modified Osteo-odonto-keratoprosthesis for treatment of corneal blindness: Long-term anatomical and functional outcomes in 181 cases. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:1319-29.

# Managing Glaucoma in Pregnancy and Lactation



อรอร อังอินเนตร, พ.บ.\*

ศรียอร อังอินเนตร, พ.บ.\*\*

ระดับฮอร์โมนเพศหญิงอาจมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดต้อหิน ปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน ผลการศึกษาจาก Rotterdam Study พบว่าการหมดประจำเดือนก่อนอายุ 45 ปีเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดต้อหินชนิดมุมเปิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับการหมดประจำเดือนหลังอายุ 50 ปี (odds ratio (OR) = 2.6; 95% confidence interval (CI): 1.5, 4.8)<sup>1</sup> แต่การศึกษาจาก Blue Mountains Eye Study ได้ผลการศึกษาที่ต่างจาก Rotterdam study เนื่องจากไม่พบว่าการหมดประจำเดือนก่อนอายุ 45 ปีสัมพันธ์กับการเกิดต้อหินชนิดมุมเปิด เมื่อเปรียบเทียบกับการหมดประจำเดือนหลังอายุ 50 ปี (OR = 1.7; 95% CI: 0.7, 3.8) แต่พบว่าการมีประจำเดือนครั้งแรกหลังอายุ 13 ปี เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดต้อหินชนิดมุมเปิดอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อเปรียบเทียบกับการมีประจำเดือนก่อนอายุ 12 ปี (OR = 2.0; 95% CI: 1.0, 3.9)<sup>2</sup>

การตั้งครรภ์เป็นภาวะที่มีการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนเป็นอย่างมาก และจากหลายรายงานการศึกษาพบว่าความดันลูกตามีแนวโน้มที่จะลดลงในหญิงตั้งครรภ์<sup>3-8</sup> ซึ่งสัมพันธ์กับระดับฮอร์โมน progesterone, relaxin และ human chorionic gonadotropin ที่เพิ่มขึ้นในระหว่างตั้งครรภ์ มีผลให้เกิดการลด episcleral venous pressure และเพิ่ม aqueous outflow<sup>4,5</sup>

ความก้าวหน้าทางการแพทย์และเทคโนโลยีในปัจจุบันทำให้แพทย์สามารถวินิจฉัยผู้ป่วยต้อหินที่มีอายุน้อยได้เพิ่มขึ้น เช่น juvenile open angle glaucoma, steroid induced glaucoma, juvenile rheumatoid arthritis uveitic glau-

\* ศูนย์การแพทย์เฉพาะทางด้านจักษุวิทยา รพ. เมตตาประชารักษ์ (วัดไร่ขิง) จ. นครปฐม,

\*\* ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ คณะแพทยศาสตร์ ม.ศรีนครินทรวิโรฒ องครักษ์ จ.นครนายก

coma ซึ่งอาจเกิดความเสี่ยงของการรักษาต่อหินในระยะตั้งครรภ์ ถึงแม้ไม่มีรายงานความชุกของต่อหินในหญิงตั้งครรภ์ แต่การศึกษาของ Vaideanu และคณะ<sup>9</sup> โดยการออกแบบสอบถามแพทย์ถึงประสบการณ์ในการให้การรักษาคอหินตั้งครรภ์ที่เป็นต่อหิน จากแบบสอบถามที่ตอบกลับมา 282 ฉบับ (แบบสอบถามทั้งหมด 605 ฉบับ) พบว่า 26% เคยให้การรักษาคอหินตั้งครรภ์ที่เป็นต่อหิน และ 31% ไม่แน่ใจถึงให้การรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยกลุ่มนี้ Brauner และคณะ<sup>10</sup> ศึกษาแบบ retrospective จากประวัติหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นต่อหิน 15 คน (ต่อหิน 28 ตา) พบว่า 57% ของผู้ป่วยมีระดับความดันลูกตาคงที่และความผิดปกติของลานสายไม่เพิ่มขึ้นในช่วงที่ตั้งครรภ์ แต่ 5% ของผู้ป่วยมีความผิดปกติของลานสายตาเพิ่มขึ้นในขณะที่ความดันลูกตาคงที่หรือเพิ่มขึ้น

## การรักษา

การรักษาต่อหินในหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตรมีจุดประสงค์เพื่อควบคุมโรคไม่ให้เพิ่มมากขึ้น และหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นกับเด็ก ซึ่งแนวทางในการให้คำแนะนำและรักษามีดังนี้

### 1. ก่อนการตั้งครรภ์

ให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยต่อหินที่มีความต้องการมีบุตรเนื่องจากยารักษาต่อหินอาจมีฤทธิ์ teratogenic effect และมีผลข้างเคียงอื่นของการใช้ยาต่อ fetus

- ให้ความรู้ความเข้าใจถึงความเสี่ยงแก่ผู้ป่วยต่อหินก่อนการตั้งครรภ์

- มีการวางแผนร่วมกันระหว่างผู้ป่วยและแพทย์ เช่น ในรายที่ต่อหินจัดอยู่ในระยะ advance stage การรักษาด้วย argon laser trabeculoplasty (ALT) หรือการผ่าตัด trabeculectomy จะช่วยลดความดันลูกตา ทำให้สามารถลดการใช้ยารักษาต่อหินหรือหยุดการใช้ยา และเพื่อหลีกเลี่ยงการผ่าตัดในขณะที่มีการตั้งครรภ์<sup>10</sup>

### 2. ระยะตั้งครรภ์

ตั้งได้กล่าวแล้วว่ายารักษาต่อหินอาจมีผลต่อเด็กในครรภ์ซึ่ง US Food and Drug Administration (FDA) ของสหรัฐอเมริกาได้เริ่มกำหนดให้มีการระบุถึงความเสี่ยงต่อการใช้ยาที่จะทำให้เกิดความผิดปกติของทารก และผลที่อาจมีต่อการตั้งครรภ์ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1975 ดังแสดงในตารางที่ 1<sup>11-13</sup>

ต่อมาปรากฏว่าการแบ่งหมวดหมู่ของยาตาม FDA ได้สร้างปัญหาและทำให้ผู้ใช้ยาส่วนใหญ่เข้าใจผิดหรือไม่เข้าใจคิดว่ายาใน category X มีผลเสียมากกว่ายาที่จัดอยู่ใน category A ซึ่งอาจไม่เป็นเช่นนั้น การใช้ยาที่จัดอยู่ใน category X ต้องมีการเปรียบเทียบผลดีและผลเสียที่จะได้รับ เนื่องจากยากลุ่มนี้อาจไม่ได้มีความเสี่ยงในการใช้มากกว่ายาที่จัดอยู่ใน category C หรือ D ปัจจุบัน FDA กำลังดำเนินการเพื่อปรับปรุงระบบในการแบ่งหมวดหมู่ของยาใหม่แทนการใช้

ตารางที่ 1 แสดงการแบ่งหมวดหมู่ของยาที่ใช้ในหญิงตั้งครรภ์ตาม FDA

Category	Description
A	มีข้อมูลของการศึกษาวิจัยแบบ controlled study ที่เพียงพอในหญิงตั้งครรภ์ พบว่าการใช้ยาหมวดนี้ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อ fetal abnormalities
B	การศึกษาวิจัยในสัตว์ทดลองพบว่าการใช้ยาหมวดนี้ไม่เป็นอันตรายต่อ fetus แต่ขาดข้อมูลการศึกษาแบบ controlled study ที่เพียงพอในหญิงตั้งครรภ์ หรือการศึกษานิสัตว์ทดลองพบว่ามีผลข้างเคียงจากการใช้ยา แต่ข้อมูลการศึกษาในหญิงตั้งครรภ์แบบ controlled study ที่เพียงพอไม่พบมีความเสี่ยงต่อ fetus
C	การศึกษาวิจัยพบว่ายาามีผลข้างเคียงในสัตว์ทดลองหรือขาดข้อมูลการศึกษาในสัตว์ทดลอง และขาดข้อมูลการศึกษาแบบ controlled study ที่เพียงพอในหญิงตั้งครรภ์
D	การศึกษาวิจัยแบบ controlled study หรือ observational study ในหญิงตั้งครรภ์ที่เพียงพอพบว่ายากลุ่มนี้มีผลข้างเคียงต่อ fetus การใช้ยาต้องเปรียบเทียบกับความเสี่ยงที่อาจได้รับ
X	การศึกษาวิจัยแบบ controlled study หรือ observational study ที่เพียงพอในหญิงตั้งครรภ์หรือสัตว์ทดลองพบว่าการใช้ยามีผลข้างเคียงให้เกิด fetus abnormalities ซึ่งเป็นข้อห้ามในการใช้ยานี้ในหญิงตั้งครรภ์ และหญิงที่จะตั้งครรภ์ <sup>11-13</sup>

ระบบแบบเก่าที่กำหนดหมวดหมู่ด้วยตัวอักษร ซึ่งจะมีรายละเอียดและคำอธิบายเพิ่มขึ้น รวมทั้งข้อมูลของการใช้ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ หญิงตั้งครรภ์ และหญิงให้นมบุตร

จากการแบ่งหมวดหมู่ของยาตาม FDA ยาหยอดตา รักษาต้อหินในปัจจุบันไม่มีชนิดใดจัดอยู่ใน category A หรือ X สำหรับยาที่จัดอยู่ใน category B ได้แก่ brimonidine และ dipiverfrin ยาส่วนใหญ่จัดอยู่ใน category C13-14 และยาบางชนิด เช่น ยาผสมระหว่าง timolol และ dorzolamide จัดอยู่ใน category D14 ซึ่งจะขอล่าถึงยารักษาต้อหินที่มีการใช้แพร่หลายในปัจจุบันและผลข้างเคียงที่พบจากการใช้ยาโดยสังเขป ดังนี้

- $\alpha_2$ -adrenergic agonist: ยา brimonidine จัดใน category B แต่มีข้อควรระวังคือยาอาจออกฤทธิ์กดการทำงานของ central nervous system และกดการหายใจของทารก เนื่องจากยาสามารถผ่านรกและ blood-brain barrier ดังนั้นควรหยุดการใช้ยานี้ประมาณเดือนที่ 9 หรือก่อนมีการคลอดบุตร<sup>13</sup> ส่วน apraclonidine ที่เป็นยาในกลุ่มเดียวกันนี้จัดอยู่ใน category C<sup>15</sup>

- Beta-blocker (เช่น timolol, betaxolol, levobunolol, carteolol): ควรหลีกเลี่ยงหรือใช้ให้น้อยที่สุดในช่วง first trimester เนื่องจากมีการรายงานว่ายานี้อาจผ่านรก<sup>16</sup> การใช้ยานี้ในหญิงตั้งครรภ์อาจทำให้ fetus มี bradycardia และ arrhythmia<sup>17</sup> ส่วนการใช้ 0.1% gel forming solution timolol อาจช่วยลดความเสี่ยงเนื่องจากเป็น low dose และใช้แค่วันละครั้ง

- Carbonic anhydrase inhibitor: ยาชนิดหยอดตาจะมีระดับยาในกระแสเลือดต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาชนิดนี้แบบรับประทาน และยาแบบรับประทานอาจผ่านรกและทำให้ fetus มีภาวะ metabolic acidosis<sup>13,18</sup> ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงหรือลดการใช้ยา

- Prostaglandin analogues: เนื่องจากยานี้ผ่าน blood-placenta barrier และอาจกระตุ้นให้มีการคลอดก่อนกำหนดจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้<sup>13,15</sup> ยกเว้นกรณีที่ไม่สามารถควบคุมต้อหินได้ด้วยยาชนิดอื่น

- Cholinergic drugs: ยาที่มีการใช้ในการรักษาต้อหินอย่างแพร่หลายคือ pilocarpine ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาที่แน่ชัดในหญิงตั้งครรภ์ แต่การศึกษาในหนูทดลองในปริมาณยาที่สูงพบว่าทำให้เกิดการตายคลอด มีความผิดปกติของกระดูก และมีน้ำหนักตัวที่ลดลง<sup>19</sup>

นอกจากการแบ่งหมวดหมู่ของยาตาม FDA ยังมี การแบ่งหมวดหมู่อื่น ยกตัวอย่างเช่น national clinical guidelines for the management of drug during pregnancy, birth and the early development years of the newborn ของออสเตรเลียที่อาจเข้าใจได้ง่ายกว่า ซึ่งการแบ่งหมวดหมู่ยาตามความเสี่ยงในหญิงตั้งครรภ์แสดงในตารางที่ 2

การให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยเป็นเรื่องที่สำคัญ เนื่องจากยังไม่มียารักษาต้อหินชนิดใดที่พบว่ามีความปลอดภัยต่อเด็กในครรภ์ ดังนั้นในหญิงตั้งครรภ์ควรใช้ยาน้อยชนิดที่สุด ซึ่งจำนวนของชนิดยาที่ใช้ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของต้อหิน และเลือกยาที่จัดอยู่ในหมวดหมู่ที่ผลการศึกษาพบว่าอาจมีความเสี่ยงน้อยกว่าก่อน ถ้ายังไม่สามารถควบคุมภาวะต้อหินให้คงที่ได้จึงเพิ่มยาที่ละชนิด โดยต้องเปรียบเทียบความเสี่ยงกับประโยชน์ที่จะได้รับจากการใช้ยา สิ่งที่สำคัญที่สุดคือการแนะนำให้หญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตรงดบริเวณหัวตาและรูเปิดของท่อหน้าตา (punctal occlusion) ประมาณ 5 นาที หลังการหยอดยา เพื่อลดปริมาณของยาหยอดที่จะเข้าสู่ท่อหน้าตาและลดการดูดซึมยาเข้าสู่กระแสโลหิต

ถ้าการใช้ยารักษาต้อหินยังไม่สามารถควบคุมต้อหิน อาจต้องพิจารณาการรักษาด้วย ALT ซึ่งอาจช่วยลดความดันลูกตาได้ระยะหนึ่ง สำหรับการผ่าตัด trabeculectomy ควรพยายามหลีกเลี่ยง ยกเว้นเมื่อผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องใช้ยาหลายชนิดซึ่งอาจมีผลต่อ fetus เนื่องจากการผ่าตัดอาจมีภาวะแทรกซ้อนจากการให้ยาชาและยาดมสลบ ผู้ป่วยต้องอยู่ในท่า supine ขณะผ่าตัดซึ่งอาจมีความเสี่ยงต่อ aortic/vena caval compression และ gastroesophageal reflux ผลข้างเคียงจากการให้ยาหลังการผ่าตัด รวมทั้งควรหลีกเลี่ยงการใช้ 5-FU และ mitomycin C<sup>15</sup>

### 3. ระยะให้นมบุตร

ยารักษาต้อหินบางชนิดอาจถูกขับออกมาทางน้ำนม โดยเฉพาะยาที่มีคุณสมบัติไม่แตกตัวเป็นประจุละลายในไขมัน และมีโมเลกุลขนาดเล็ก<sup>16</sup> ยารักษาต้อหินที่สำคัญในระยะให้นมบุตรมีดังนี้

- Carbonic anhydrase inhibitor: ยานี้ถูกขับออกทางน้ำนม ซึ่งอาจมีผลต่อการทำงานของตับและไตของทารก แต่เนื่องจากระดับยาในเลือดของทารกที่มารดาได้รับยา acetazolamide มีระดับต่ำมาก<sup>20</sup> American Academy of

**ตารางที่ 2** แสดงการแบ่งหมวดหมู่ของยาที่ใช้ในหญิงตั้งครรภ์ตาม national clinical guidelines ของออสเตรเลีย

Category	Description
A	ยากลุ่มนี้มีการใช้ในหญิงตั้งครรภ์และหญิงที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์จำนวนมาก โดยไม่มีหลักฐานว่าทำให้เกิด malformations หรือผลที่เป็นอันตรายทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อ fetus
C	ยากลุ่มนี้มีฤทธิ์ทางด้านเภสัชวิทยาที่มีผลหรืออาจทำให้เกิดอันตรายต่อ fetus หรือทารกในคน โดยไม่ทำให้เกิด malformations และผลนี้อาจหายไปได้
B1	ยากลุ่มนี้มีการใช้ในหญิงตั้งครรภ์และหญิงที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์เพียงกลุ่มเล็ก แต่ไม่มีหลักฐานว่าทำให้เกิด malformations หรือผลที่เป็นอันตรายทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อ fetus การศึกษาในสัตว์ทดลองไม่พบหลักฐานว่าเพิ่มโอกาสการเกิดอันตรายต่อ fetus
B2	ยากลุ่มนี้มีการใช้ในหญิงตั้งครรภ์และหญิงที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์เพียงกลุ่มเล็ก แต่ไม่มีหลักฐานว่าทำให้เกิด malformations หรือผลที่เป็นอันตรายทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อ fetus แต่ไม่มีการศึกษาหรือขาดการศึกษาที่เพียงพอในสัตว์ทดลอง ข้อมูลที่มีอยู่ไม่พบหลักฐานว่าเพิ่มการเกิดอันตรายต่อ fetus
B3	ยากลุ่มนี้มีการใช้ในหญิงตั้งครรภ์และหญิงที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์เพียงกลุ่มเล็ก แต่ไม่มีหลักฐานว่าทำให้เกิด malformations หรือผลที่เป็นอันตรายทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อ fetus การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ามีผลเพิ่มการเกิดอันตรายต่อ fetus แต่ไม่มีข้อมูลที่แน่ชัดในคน
D	ยากลุ่มนี้อาจทำให้เกิด หรือสันนิษฐานว่าทำให้เกิดการเพิ่มอุบัติการณ์ของ fetal abnormalities แบบถาวร และยาอาจมีผลข้างเคียงทางเภสัชวิทยา
X	ยากลุ่มนี้เป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดอันตรายต่อ fetus ที่ถาวร ซึ่งไม่ควรใช้ในหญิงตั้งครรภ์หรือหญิงที่อาจตั้งครรภ์

Pediatrics จึงรับรองการใช้ยานี้ในหญิงที่ให้นมบุตร<sup>21</sup> แต่ควรพิจารณาใช้เมื่อมีความจำเป็น

- Beta-blocker: ยากลุ่มนี้ถูกขับออกทางน้ำนม<sup>22</sup> อาจทำให้ทารกมี bradycardia และ arrhythmia แม้ American Academy of Pediatrics จะรับรองการใช้ยานี้ในมารดาที่ให้นมบุตร<sup>21</sup> แต่ทารกควรได้รับการตรวจโดยกุมารแพทย์และได้รับการสังเกตถึงอาการผิดปกติที่อาจเกิดขึ้น

- $\alpha_2$ -adrenergic agonist: ยากลุ่มนี้ไม่ควรใช้ในเด็กที่อายุน้อยกว่า 6 ปี<sup>23</sup> มีรายงานทารกอายุต่ำกว่า 2 เดือนที่ใช้ยานี้มีผลข้างเคียง คือ bradycardia, hypertension, hypothermia, hypotonia และ apnea<sup>24,25</sup> เนื่องจากยานี้อาจถูกขับออกทางน้ำนม จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ในหญิงให้นมบุตร

- Cholinergic drugs: ยากลุ่มนี้ เช่น pilocarpine อาจถูกขับออกทางน้ำนมเนื่องจากมี low molecular weight แต่ยังไม่มียารายงานถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดกับทารก<sup>19</sup>

- ยาต่อหินอื่นๆ ไม่มีรายงานผลการใช้ในหญิงให้นมบุตรที่ชัดเจน

## สรุป

การรักษาต่อหินในหญิงตั้งครรภ์ต้องคำนึงถึงการควบคุมต่อหิน ความเสี่ยงในการรักษาที่มีต่อภาวะการตั้งครรภ์ ผล teratogenic effect และภาวะข้างเคียงของยาที่มีต่อทารก โดยพิจารณาถึงการจัดหมวดหมู่ของยาที่ใช้ในหญิงตั้งครรภ์ และให้นมบุตรด้วยความรอบคอบ การรักษาต่อหินด้วย laser trabeculoplasty หรือการผ่าตัด trabeculectomy ก่อนการตั้งครรภ์ จะช่วยควบคุมต่อหินและลดการใช้ยาลง โดยทั่วไปต่อหินมีการดำเนินโรคช้าและความดันในลูกตาอาจลดลงในระยะตั้งครรภ์ ดังนั้นผู้ป่วยบางรายอาจสามารถลดหรือหยุดยารักษาต่อหินในระยะดังกล่าว ถ้ามีความจำเป็นต้องให้ยารักษาควรเน้นให้หญิงตั้งครรภ์กอดหัวตาหลังการหยอดยาทุกครั้ง หากไม่สามารถควบคุมต่อหินและอาจมีความเสี่ยงต่อ fetus ในการใช้ยาหลายชนิดควรพิจารณา laser trabeculoplasty หรือการผ่าตัด trabeculectomy เป็นลำดับถัดไป และควรมีความร่วมมือกันระหว่างจักษุแพทย์ สูติแพทย์ และกุมารแพทย์ในการให้การดูแลรักษาผู้ป่วย