

การรักษาไวรัสตับอักเสบบีในหญิงตั้งครรภ์

นิวัตร จิรพิชญนาวิน

กองอายุรกรรม แผนกทางเดินอาหารและโรคตับ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทนำ

ไวรัสตับอักเสบบีเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญยิ่ง องค์การอนามัยโลก คาดการณ์ว่ามีผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังทั่วโลกประมาณ 350 ล้านราย และมีผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากการเป็นไวรัสตับอักเสบบีชนิดเฉียบพลันและเรื้อรังประมาณ 600,000 รายต่อปี¹ ในกลุ่มประเทศที่มีความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสูง พบว่าสามารถถ่ายทอดได้ทั้งทางปริกำเนิดและทางอื่นๆ เช่น ทางเลือด หรือเพศสัมพันธ์^{2,3} ความเสี่ยงในการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังจะแปรผกผันกับอายุของผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อ โดยพบว่าทารกที่เกิดจากมารดาซึ่งเป็นไวรัสตับอักเสบบีชนิดอีแอนติเจน (HBeAg) เป็นบวกมีโอกาสติดเชื้อได้ร้อยละ 90 ในขณะที่เด็กอายุ 1 ปี และ 5 ปีมีโอกาสติดเชื้อร้อยละ 20 และ 30 ตามลำดับ และผู้ใหญ่ที่ได้รับเชื้อมีการติดเชื้อน้อยกว่าร้อยละ 5⁴⁻⁶ ดังนั้นหญิงวัยเจริญพันธุ์จึงเป็นแหล่งสำคัญที่ทำให้เกิดการแพร่เชื้อได้

การรักษาไวรัสตับอักเสบบีในหญิงวัยเจริญพันธุ์

ปัจจุบันมียารักษาไวรัสตับอักเสบบี 7 ชนิดที่ได้รับการรับรองโดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ได้แก่ interferon (standard และ pegylated), lamivudine, adefovir, entecavir, telbivudine, และ tenofovir³ ปัจจุบันที่มีผลต่อการเลือกวิธีการรักษาในผู้ป่วยหญิงที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ ได้แก่

ความปลอดภัยในขณะที่ตั้งครรภ์และให้นมบุตร ประสิทธิภาพของยา โอกาสเกิดการดื้อยา รวมทั้งเวลาที่จะเริ่มรักษา เช่น หากผู้ป่วยวางแผนว่าจะตั้งครรภ์ในระยะอันใกล้ การรักษาอาจชะลอไปจนกว่าผู้ป่วยจะคลอดบุตรแล้ว⁷ ทั้งนี้ต้องมีการประเมินอย่างรอบคอบทั้งด้านการอักเสบของตับ ปริมาณพังผืดในตับ ด้วยการเจาะชิ้นเนื้อตับหรือวิธีการตรวจแบบ non-invasive อื่นๆ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีความรุนแรงของโรคน้อย การพิจารณาเริ่มการรักษาจึงมักทำภายหลังคลอดบุตรแล้ว เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มักอยู่ในระยะ immune-tolerant phase (ปริมาณ HBV DNA สูง, ALT ปกติ, inactive liver biopsy)^{3,7}

ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาควรมีการวางแผนเรื่องการตั้งครรภ์ซึ่งอาจส่งผลต่อการเลือกตัวยารวมทั้งระยะเวลาที่ใช้ในการรักษา แม้ว่า interferon จะไม่สามารถใช้รักษาผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์ได้ แต่ในผู้ป่วยหญิงวัยเจริญพันธุ์ที่ยังไม่ตั้งครรภ์ interferon อาจเป็นตัวเลือกที่ดีเนื่องจากมีระยะเวลาในการรักษาที่แน่นอน (48 สัปดาห์) และมีโอกาสเกิด HBe seroconversion ได้มาก⁸ tenofovir เป็นตัวเลือกที่ดีเนื่องจากมีประสิทธิภาพในการรักษาดี โอกาสการดื้อยาต่ำและมีความปลอดภัยในหญิงตั้งครรภ์⁹ ส่วน lamivudine นั้นมีความปลอดภัยในหญิงตั้งครรภ์ แต่มีโอกาสดื้อยาสูงจึงไม่เหมาะเป็นยาตัวแรกในผู้ป่วยที่ไม่ได้ตั้งครรภ์^{3,7,10}

การรักษาไวรัสตับอักเสบบีในหญิงตั้งครรภ์ระยะต้น

ปัจจุบันยังไม่มียาต้านไวรัสตัวใดที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในการรักษาไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์ หากผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัสอยู่ตั้งแต่ก่อนตั้งครรภ์ การพิจารณาว่าจะให้ยาต่อในขณะตั้งครรภ์หรือจะหยุดการรักษา การตัดสินใจรักษาต้องพิจารณาระหว่างสุขภาพของมารดากับทารกในครรภ์ ด้านของทารกในครรภ์ปัจจัยหลักที่ต้องคำนึงถึงคือผลของยาที่มารดาได้รับกับการเจริญของทารก (embryogenesis) ด้านมารดาต้องพิจารณาว่าหากหยุดยาหรือเปลี่ยนชนิดยาจะส่งผลกระทบต่อโรคตับที่เป็นอยู่อย่างไร โดยทั่วไปหากมารดามีปริมาณพังผืดในตับมาก (significant fibrosis) ก็ควรได้รับยาต่อเพื่อหลีกเลี่ยงการกำเริบหรือทรุดลงของโรคซึ่งในที่สุดก็จะส่งผลกระทบต่อสุขภาพของทารกในครรภ์

ยารักษาไวรัสตับอักเสบบีทุกตัวยับยั้งเอนไซม์ nucleoside / nucleotide polymerase แม้ว่ายาเหล่านี้จะออกฤทธิ์โดยตรงที่ RNA-dependent DNA polymerase ของไวรัส แต่ยาที่ยังออกฤทธิ์รบกวนการแบ่งตัวของดีเอ็นเอในไมโทคอนเดรีย ซึ่งจะทำให้เกิดผลเสียต่อไมโทคอนเดรีย และเกิดภาวะคั่งของกรดแลคติกตามมาได้¹¹

ข้อมูลความปลอดภัยของยาต้านไวรัสตับอักเสบบีในหญิงตั้งครรภ์มาจาก 2 แหล่งใหญ่ๆ คือ Antiretroviral Pregnancy Registry (APR)¹⁰ และ Development of Antiretroviral Therapy Study (DART)¹² โดยในช่วงเดือนมกราคม ค.ศ. 2010 APR ได้รวบรวมข้อมูลจากหญิงตั้งครรภ์จำนวน 11,867 ราย ส่วนใหญ่มีการติดเชื้อเอชไอวี แต่มี 112 รายที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี พบว่ามีอัตราการความผิดปกติของทารกแรกเกิด (birth defect) ร้อยละ 2.7 ของทารกแรกเกิดทั้งหมด¹⁰ ซึ่งใกล้เคียงกับที่ Center for Disease Control and Protection (CDC) birth defect surveillance system ได้รายงานไว้ เมื่อเทียบอัตราการความผิดปกติของทารกแรกเกิดระหว่างกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยาต้านไวรัสตับอักเสบบีช่วงต้น (ไตรมาสแรก) กับช่วงปลายของการตั้งครรภ์ (ไตรมาสที่สองและสาม) พบว่าไม่แตกต่างกัน (**ตารางที่ 1**) พบว่ามีอัตราการความผิดปกติของทารกแรกเกิด ร้อยละ 2.7 ในหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยาตั้งแต่ไตรมาสแรก และร้อยละ 2.5 ถ้าเป็นไตรมาสที่สองหรือสาม อย่างไรก็ตาม lamivudine และ tenofovir เป็นยา 2 ตัวที่มีข้อมูลในคนที่มีความปลอดภัยมากที่สุด ไตรมาสแรก ส่วน telbivudine และ entecavir นั้นมีข้อมูลการใช้ในผู้ป่วยเพียง 5 และ 12 รายตามลำดับแต่ก็ยังไม่มีความเสี่ยงว่าเกิดผลเสีย แม้ว่าข้อมูลจาก APR จะมีประโยชน์ค่อนข้างมากแต่ก็มีข้อจำกัด คือ ระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยสั้น บันทึกเฉพาะความผิดปกติแรกเกิด ไม่ได้มีข้อมูลความผิดปกติที่ตามมาภายหลังเมื่อเด็กเติบโตขึ้น เช่น ความผิดปกติทางด้านหัวใจหรือระบบประสาทไว้ด้วย

จาก DART study ซึ่งทำการศึกษาแบบ multicenter randomized trial ในผู้ป่วยเอชไอวีที่มีอาการ หรือเป็นมาก หรือผู้ป่วย AIDS ในแอฟริกาเป็นระยะเวลาจนถึง 6 ปี พบว่ามีอัตราการเกิดความผิดปกติของทารกแรกเกิดร้อยละ 3 ซึ่ง

ตารางที่ 1 อัตราความผิดปกติของทารกแรกเกิดในหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยาต้านไวรัสตับอักเสบบีช่วงไตรมาสแรกเทียบกับไตรมาสที่สองหรือสาม

| ยา | อัตราความผิดปกติของทารกแรกเกิด, จำนวน (ร้อยละ) | |
|------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------|
| | รับยาที่ไตรมาสแรก | รับยาที่ไตรมาสที่สองหรือสาม |
| Lamivudine | 99/3481 (2.8) | 130/5194 (2.5) |
| Adefovir | 0/37 (0) | 0/0 (0) |
| Telbivudine | 0/5 (0) | 0/3 (0) |
| Tenofovir | 19/879 (2.2) | 11/501 (2.2) |
| Entecavir | 0/12 (0) | 0/2 (0) |
| ได้รับยาต้านไวรัสบีใดๆ ก็ตาม | 118/4414 (2.7) | 141/5700 (2.5) |

ใกล้เคียงกับร้อยละ 2.7 ที่รายงานโดย CDC birth defect surveillance system เช่นกัน¹²

หญิงตั้งครรภ์ที่เป็นไวรัสตับอักเสบบีควรให้การรักษาต่อ เปลี่ยนยา หรือหยุดยา

หากผู้ป่วยได้รับการรักษาอยู่ก่อนแล้ว ควรพิจารณาความจำเป็นว่าต้องเปลี่ยนเป็นยาที่มีความปลอดภัยกว่าหรือไม่ เช่น ถ้าผู้ป่วยได้ entecavir อยู่ซึ่งจัดอยู่ใน pregnancy category C ก็ควรพิจารณาเปลี่ยนเป็นยาที่มีความปลอดภัยกว่า¹³ โดยยา 2 ชนิดที่ใช้อยู่ ในหญิงตั้งครรภ์คือ lamivudine และ tenofovir แม้ว่ายา lamivudine จะจัดอยู่ใน pregnancy category C เช่นเดียวกัน เนื่องจากมีรายงานการเกิดโชนในกระต่ายเมื่อได้รับยาในไตรมาสแรก แต่ lamivudine เป็นยาตัวแรกที่ได้รับการรับรองให้ใช้รักษาไวรัสตับอักเสบบีจึงมีข้อมูลการใช้ยาก่อนข้างมากตามข้อมูลของ APR จึงแนะนำว่า lamivudine เป็นยาที่ปลอดภัยแม้จะจัดอยู่ใน category C ก็ตาม ส่วน tenofovir จัดอยู่ใน category B และมีข้อดีคือโอกาสดื้อยาน้อยมาก^{13,14} ส่วนยา telbivudine มีการใช้น้อยกว่าอันเนื่องมาจากเหตุผล 2

ประการคือ ข้อแรกยังมีข้อมูลในหญิงตั้งครรภ์น้อยและเป็นยาที่มีโอกาสดีได้พอควร¹⁵

ผู้ป่วยอาจพิจารณาเลือกหยุดยาแทนที่จะเปลี่ยนยา โดยเฉพาะในมารดาที่ต้องการหลีกเลี่ยงผลเสียที่อาจเกิดกับทารกจริงๆ อย่างไรก็ตามธรรมชาติการดำเนินโรคไวรัสตับอักเสบบีหลังหยุดยาในหญิงตั้งครรภ์ก็ยังไม่ทราบแน่ชัด จากข้อมูลที่ผ่านมาพบว่ามีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงในขณะตั้งครรภ์น้อยมาก แต่ก็มีรายงานการเกิดภาวะตับวายจนต้องได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ¹⁶ ข้อมูลการศึกษาในหญิงที่ไม่ได้ตั้งครรภ์และมีพังผืดในตับน้อยพบว่าหลังหยุดยาผู้ป่วยจะมีปริมาณไวรัสสูงขึ้นแต่มีอาการกำเริบทางคลินิกน้อยมาก^{17,18} ในทางกลับกันในผู้ป่วยที่มีพังผืดในตับมากหรือเป็นตับแข็งอยู่แล้วการหยุดยาอาจทำให้ตับแย่ง (decompensation) ได้¹⁹

โดยสรุปแล้วแม้ความเสี่ยงของการให้ยาต้านไวรัสตับอักเสบบีจะอยู่ในเกณฑ์ต่ำมาก แต่ก็ควรพิจารณาหยุดยาระหว่างตั้งครรภ์ เพื่อหลีกเลี่ยงผลกระทบที่อาจเกิดกับทารกในช่วงไตรมาสแรก โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ตับไม่มีพังผืดที่รุนแรง

การรักษาไวรัสตับอักเสบบีในหญิงตั้งครรภ์ไตรมาสสาม

เชื่อว่าการถ่ายทอดของไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารกช่วงปริกำเนิดเกิดขึ้นในขณะคลอด เพราะการให้ hepatitis B immunoglobulin (HBIG) ภายใน 12 ชั่วโมงหลังคลอดร่วมกับฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีอีก 3 เข็มในช่วง 6 เดือนหลังคลอดสามารถลดอัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีช่วงปริกำเนิดได้ จากการศึกษาของ Beastly และคณะ พบว่าการให้ HBIG สามารถลดอัตราการติดเชื้อจากมารดาที่มี HBeAg เป็นบวกไปสู่ทารกจากมากกว่าร้อยละ 90 เหลือร้อยละ 26^{20,21} และเมื่อให้ร่วมกับการฉีดวัคซีนสามารถลดอัตราการติดเชื้อไวรัสบีเหลือเพียงร้อยละ 3 ถึง 7^{22,23} ในรายที่การให้ HBIG และวัคซีนไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อได้พบว่าส่วนใหญ่เกิดในมารดาที่มีปริมาณไวรัสสูงมากกว่า 10^8 copies/ml²⁴ โดยรวมแล้วพบอัตราการติดเชื้อได้ร้อยละ 3 ในมารดาที่มีปริมาณไวรัสในเลือดสูงแม้ว่าจะได้รับการป้องกันแล้วก็ตาม²⁵ และอัตราการติดเชื้อจะเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 7 ในมารดาที่มี HBeAg เป็นบวก และร้อยละ 9 ในมารดาที่มีปริมาณไวรัสสูงกว่า 10^8 copies/ml

การรักษาด้วยยาต้านไวรัสในหญิงตั้งครรภ์ไตรมาสที่สามจะสามารถป้องกันการติดเชื้อไวรัสบีของทารกได้หรือไม่นั้นปัจจุบันยังทราบแน่ชัด⁷ หลักการในการรักษาจึงเทียบเคียงจากหลักการรักษาไวรัสอื่น การให้ยาต้านไวรัส (รวมถึง lamivudine) ในมารดาที่ติดเชื้อเอชไอวีพบว่ามีประสิทธิภาพในการลดการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารก²⁶ เช่นเดียวกับการให้ยาต้านไวรัสในการป้องกันการติดเชื้อเริม²⁷ เป็นต้น

มีการศึกษาแบบ pilot โดย van Zonneveld และคณะ²⁸ ในหญิงตั้งครรภ์ 8 รายที่มีปริมาณไวรัสสูงกว่า 10^9 copies/ml ได้รับ lamivudine ที่สัปดาห์ที่ 34 ของการตั้งครรภ์ พบว่ามีทารก 1 รายที่มีการติดเชื้อเมื่อเทียบกับ 7 ใน 25 ราย (ร้อยละ 28) ใน matched historical control ผลการศึกษานี้นำไปสู่การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบกับยาหลอกโดยให้ lamivudine ในมารดาที่มีปริมาณไวรัสสูงและมี HBeAg เป็นบวก²⁹ ร่วมกับให้ HBIG และฉีดวัคซีนในทารกทั้งสองกลุ่ม พบว่าที่อายุ 1 ปี ทารกที่คลอดจากมารดาที่ได้รับ lamivudine มีอัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร้อยละ 18 เทียบกับร้อยละ 39 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก แต่เนื่องจากการศึกษานี้มีปัญหาในการติดตามผู้ป่วยจึงยากที่จะแปลผล เมื่อแปลผลเฉพาะในรายที่มีการติดตามการรักษาครบถ้วนอัตราการติดเชื้อของทารกที่อายุ 1 ปี ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ (ร้อยละ 6 ในกลุ่มที่ได้รับ lamivudine และร้อยละ 12 ในกลุ่มยาหลอก)

ข้อมูลจาก meta-analysis แสดงประสิทธิภาพของ lamivudine ในการลดการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารก³⁰ รวบรวมจากการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบ 10 การศึกษาในหญิงตั้งครรภ์ซึ่งติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจำนวน 951 ราย^{29,31-39} ประเมินทารกที่ได้รับ immunoprophylaxis แรกคลอดและมารดาที่รับยา lamivudine เริ่มตั้งแต่สัปดาห์ที่ 24 ถึง 32 ของการตั้งครรภ์จนถึง 1 เดือนหลังคลอด พบว่าทารกในกลุ่มมารดาที่ได้รับ lamivudine มีอัตราของ intrauterine exposure โดยดูจากผลการเจาะ HBsAg ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และตรวจพบ HBV DNA ลดลงร้อยละ 13-24 อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ทารกในกลุ่มมารดาที่ได้รับ lamivudine มีอัตราการติดเชื้อปรีกำเนิดที่ 9-12 เดือนลดลงร้อยละ 1.4 ถึง 2

โดยดูจาก HBsAg และ HBV DNA เป็นบวก

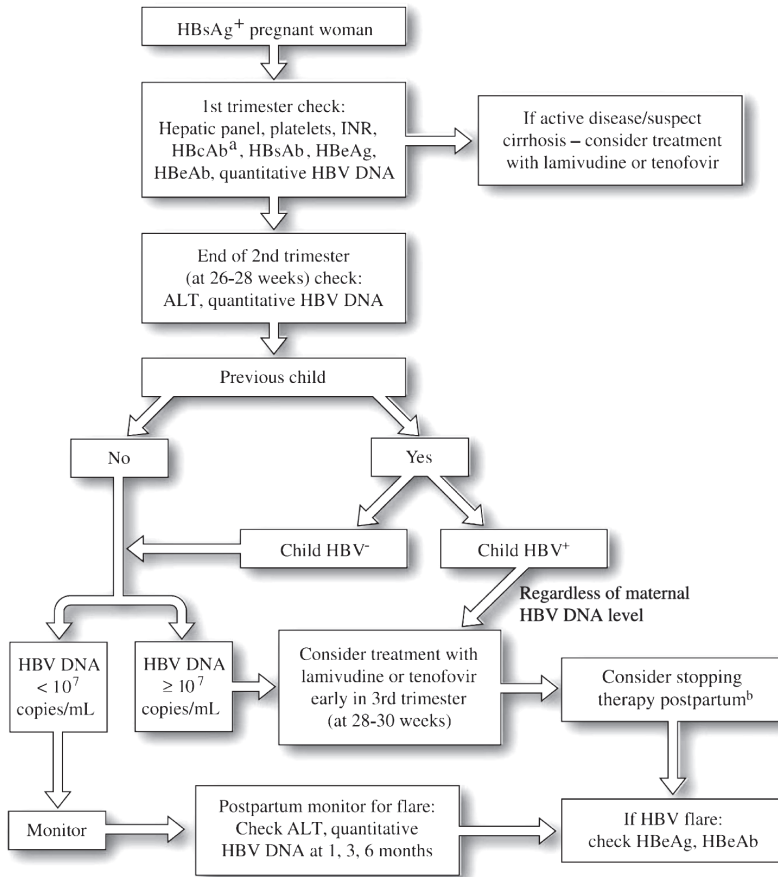
การศึกษาในประเทศจีนในหญิงตั้งครรภ์จำนวน 31 รายที่ได้รับการรักษาด้วย telbivudine เริ่มตั้งแต่ 28 ถึง 32 สัปดาห์ของการตั้งครรภ์จนถึง 1 เดือนหลังคลอด เปรียบเทียบกับ 30 รายที่ไม่ได้รับยาซึ่งมีปริมาณไวรัสใกล้เคียงกันที่ตั้งต้นและขณะคลอด พบว่าปริมาณไวรัสของหญิงที่ได้รับ telbivudine มีปริมาณลดลงอย่างมีนัยสำคัญจาก $7.38 \log_{10}$ ที่ตั้งต้นเหลือ $4.08 \log_{10}$ ก่อนคลอด ทารกทุกรายได้รับ HBIG และฉีดวัคซีน ไม่พบการติดเชื้อในกลุ่มมารดาที่ได้รับ telbivudine ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้รับยาพบอัตราการติดเชื้อร้อยละ 13⁴⁰

ส่วน tenofovir นั้นยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารก แต่คาดว่าประสิทธิภาพใกล้เคียงกับ lamivudine หากพิจารณาถึงคุณลักษณะของยาที่ค่อนข้างยากน่าจะเป็นที่ดื้อกทางเลือกหนึ่ง

แม้ว่าการรักษาด้วยยาต้านไวรัสในหญิงตั้งครรภ์ไตรมาสที่ 3 จะสามารถลดปริมาณไวรัสได้อย่างชัดเจนและนำมาซึ่งการป้องกันการติดเชื้อในทารกได้ แต่ผลการศึกษายังคงเป็นที่ถกเถียงกันและยังไม่มีข้อมูลในระยะยาวในด้านความเสี่ยงที่อาจเกิดกับมารดา เช่น การดื้อยา การกำเริบของไวรัสภายหลังหยุดยา โดยมีการศึกษาที่พบว่าร้อยละ 42 ของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้านไวรัสขณะตั้งครรภ์มีการกำเริบของโรคภายหลังคลอดเมื่อเทียบกับร้อยละ 62 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาและหยุดหลังคลอด⁴¹

แนวทางการดูแลรักษาไวรัสตับอักเสบบีในหญิงตั้งครรภ์

แนวทางการดูแลรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในหญิงตั้งครรภ์แสดงใน **ภาพที่ 1**⁴² เริ่มตั้งแต่ช่วงฝากครรภ์ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจหาไวรัสตับอักเสบบีตั้งแต่ไตรมาสแรก หากตรวจพบไวรัสตับอักเสบบี ควรตรวจเพื่อประเมินภาวะความรุนแรงของโรค โดยตรวจการทำงานของตับ ซีโรโลยี ปริมาณเกล็ดเลือด หากผู้ป่วยมีระดับเอนไซม์ ALT สูงร่วมกับมีปริมาณไวรัสมาก หรือสงสัยว่าจะมีภาวะตับแข็ง ควรเริ่มรักษาทันทีโดยไม่คำนึงถึงอายุครรภ์ ส่วนในรายที่ ALT ไม่สูงและปริมาณไวรัสน้อย ควรติดตามเฝ้าระวังต่อไปเพราะอาจเกิดการกำเริบของตับอักเสบบีได้ใน



^a In addition, measure HBcAb IgM if positive and acute hepatitis B is suspected.

^b Discontinue therapy between 0 and 6 months—ideal time to discontinue remains unclear.

ภาพที่ 1 แนวทางการดูแลไวรัสตับอักเสบบีในหญิงตั้งครรภ์^{16,41}

ช่วงท้ายของการตั้งครรภ์และหลังคลอดได้^{16,41}

ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจวัดปริมาณไวรัส (HBV DNA viral load) ช่วงปลายไตรมาสที่สอง (26-28 สัปดาห์ของการตั้งครรภ์) เพื่อประเมินว่าต้องให้การรักษาหลังจากนั้นหรือไม่ ผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสมากกว่า 10⁷ copies/ml ควรพิจารณาเริ่มการรักษาตั้งแต่ต้นไตรมาสที่สาม (28-30 สัปดาห์ของการตั้งครรภ์) แต่อาจ

พิจารณาหยุดการรักษาได้ภายหลังคลอดบุตร ระยะเวลาที่สามารถหยุดการรักษา ภายหลังตั้งครรภ์ยังไม่มีแนวทางที่ชัดเจน มีการศึกษาที่สามารถหยุดการรักษาได้ที่ 1 เดือนหลังคลอด³⁰ แต่ในทางปฏิบัติมักให้การรักษาต่อเนื่องจนถึง 6 เดือนหลังคลอด แต่ไม่ว่าจะหยุดการรักษาเมื่อใดก็ตามผู้ป่วยมีโอกาสเกิดการกำเริบของตับอักเสบได้ ดังนั้นจึงควรติดตามผู้ป่วยเป็นระยะอย่างน้อย 6 เดือนหลังหยุดการรักษา ส่วนปัจจัยอื่นที่มีผลในการตัดสินใจหยุดการรักษาคือความต้องการในการให้นมบุตร ซึ่งมีข้อมูลในด้านความปลอดภัยของการได้ยาระหว่างให้นมบุตรค่อนข้างน้อย ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ผู้ป่วยให้นมบุตรขณะรับประทานยา^{43,44}

กรณีที่ผู้ป่วยเคยตั้งครรภ์มาก่อนและทารกไม่ได้ติดเชื้อจากมารดา ให้พิจารณาที่ปริมาณไวรัสหากสูงกว่า 10^7 copies/ml จึงพิจารณาเริ่มการรักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ไม่เคยตั้งครรภ์มาก่อน อย่างไรก็ตามถ้าทารกจากการตั้งครรภ์ครั้งก่อนมีการติดเชื้อจากมารดาความเสี่ยงในการติดเชื้อของทารกในครรภ์นี้จะสูงขึ้นด้วย⁷ กรณีนี้ควรพิจารณาให้การรักษาในช่วงไตรมาสที่สามโดยไม่คำนึงถึงปริมาณไวรัสของมารดาในช่วงปลายไตรมาสที่สอง

การถ่ายทอดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากการให้นมบุตร

แม้ว่าข้อมูลจากการศึกษาในช่วงแรกจะระบุว่าไวรัสตับอักเสบบีสามารถถ่ายทอดผ่านทางน้ำนมได้ แต่ต่อมาพบว่าเมื่ออัตราการติดเชื้อใกล้เคียงกันทั้งทารกที่ได้รับนมมารดาและนมผสม ช่วงปี ค.ศ. 1975 ก่อนที่จะมีการฉีดวัคซีนในทารกแรกเกิด อัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาที่มี HBeAg เป็นบวกพบได้ร้อยละ 53 ในทารกที่ดื่มนมมารดาและร้อยละ 60 ในทารกที่ดื่มนมผสม⁴⁵ แต่ข้อมูลนี้ค่อนข้างจำกัดเนื่องจากมีอัตราการติดเชื้อจากการตั้งครรภ์สูงซึ่งอาจไม่บ่งบอกถึงอัตราการติดเชื้อจากการให้นมที่แท้จริง หลังจากเริ่มมีการให้ immunoprophylaxis Hill และคณะ⁴⁶ ศึกษาพบว่าอัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในทารกที่ดื่มนมมารดาและนมผสมมีความใกล้เคียงกัน (ร้อยละ 0 และ 3 ตามลำดับ) ดังนั้นแนวทางการรักษาในปัจจุบันจึงบ่งชี้ว่าการให้นมบุตรไม่เป็นข้อห้ามในมารดาที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ไม่ได้รับประทานยาต้านไวรัส³

แม้ว่าจะมีข้อมูลว่า lamivudine และ tenofovir สามารถหลั่งออกมาทางน้ำนมได้ แต่ข้อมูลเกี่ยวกับการได้รับยาต้านไวรัสเหล่านี้ทางน้ำนมมีค่อนข้างน้อย จากข้อมูลของหญิงติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยา lamivudine หรือ tenofovir ปัจจุบันจึงไม่แนะนำให้ผู้ป่วยให้นมบุตรหากได้รับยาต้านไวรัสอยู่^{43,44}

สรุป

ปัจจัยที่มีผลต่อการตัดสินใจให้การรักษาไวรัสตับอักเสบบีในหญิงตั้งครรภ์คือภาวะโรคตับที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ก่อน ประสิทธิภาพรวมทั้งความปลอดภัยของยาต้านไวรัสต่อทารกในครรภ์ แม้ว่าในปัจจุบันจะมีข้อมูลความปลอดภัยของยาอยู่บ้าง แต่ก็ยังไม่มียาใดที่ได้รับการรับรองอย่างแน่ชัดว่าสามารถใช้รักษาผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่มีไวรัสตับอักเสบบีได้อย่างปลอดภัย ยาที่น่าจะปลอดภัยกว่าตัวอื่นคือ lamivudine และ tenofovir ดังนั้นหากผู้ป่วยมีโรคตับที่มีความรุนแรงก็ควรพิจารณารักษา นอกจากนี้ประโยชน์ของการรักษาไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสสูงในไตรมาสที่สามก็ยังไม่ชัดเจนมากนัก คงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization: Hepatitis B: World Health Organization fact sheet 204 (revised August 2008). Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en>. Accessed April 2011.
2. Yao GB. Importance of perinatal versus horizontal transmission of hepatitis B virus infection in China. *Gut* 1996;38:S39-S42.
3. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:1-36.
4. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985;151:599-603.
5. Tassopoulos NC, Papavangelou GJ, Sjogren MH, et al. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology*

- 1987;92:1844-50.
6. Chang MH. Natural history of hepatitis B virus infection in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(Suppl): E16-E19
 7. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SB, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1315-41.
 8. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-95.
 9. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442-55.
 10. Antiretroviral Pregnancy Registry: Available at <http://www.apregistry.com>. Accessed April 2011.
 11. Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S185-S189.
 12. Munderi P, Wilkes H, Tumukunde D, et al. Pregnancy and outcomes among women on triple-drug antiretroviral therapy (ART) in the DART trial [poster WEPEB261]. Presented at the Fifth IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape Town, South Africa; July 19-22, 2009.
 13. FDA Pregnancy class definitions: Available at 1. http://en.wikipedia.org/wiki/Pregnancy_category
 14. Berg T, Marcellin P, Zoulim F, et al. Tenofovir is effective a monotherapy or in combination with emtricitabine in adefovir treated patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 2010 (Epub ahead of print).
 15. Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007;357:2576-88.
 16. Nguyen G, Garcia RT, Nguyen N, et al. Clinical course of hepatitis B virus infection during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:755-64.
 17. de Man RA, Wolters LM, Nevens F, et al. Safety and efficacy of oral entecavir given for 28 days in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*

2001;34:578-82.

18. Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, et al. Long-term follow up of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol* 2000;32:300-6.
19. Lim SG, Wai CT, Rajnakova A, et al. Fatal hepatitis B reactivation following discontinuation of nucleoside analogues for chronic hepatitis B. *Gut* 2002;51:597-9.
20. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Hepatitis B immune globulin (HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. Initial report of a randomised double blind placebo-controlled trial. *Lancet* 1981;2:388-93.
21. Beasley RP, Hwang LY, Stevens CE. Efficacy of hepatitis B immune globulin for prevention of perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state: final report of a randomized double blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1983; 3:135-41.
22. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983;2:1099-102.
23. Lee C, Gong Y, Brok J, et al. Effect of hepatitis B immunization in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2006;332:328-36.
24. del Canho R, Grosheide PM, Mazel JA, et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, The Netherlands, 1982-1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine* 1997;15:1624-30.
25. Wiseman E, Fraser MA, Holden S, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust* 2009;190:489-92.
26. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001;285:2083-93.
27. Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. *Lancet* 2007;370:2127-37.

28. van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, et al. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2003;10:294-7.
29. Xu WM, Cui YT, Wang L, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009;16:94-103.
30. Shi Z, Yang Y, Ma L, et al. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:147-59.
31. Li XM, Yang YB, Hou HY, et al. Interruption of HBV intrauterine transmission: a clinical study. *World J Gastroenterol* 2003;9:1501-3.
32. Shi M, Li X, He J, et al. Lamivudine in interruption of HBV intrauterine infection. *Clin Med Chin* 2005;21:77-8.
33. Han ZH, Chen YH, Li LW, et al. Effect and safety of preventing HBV vertical transmission by lamivudine treatment. *Clin J Intern Med* 2005;44:378.
34. Li WF, Jiang R, Wie Z, Li Y. Clinical effect and safety of lamivudine in interruption of chronic HBV maternal to infant transmission. *Chin Hepatol* 2006;11:106-7.
35. Feng HF, Zhang SF. Effect on interruption of hepatitis B virus vertical transmission by lamivudine. *J Appl Clin Pediatr* 2007;22:1019-20.
36. Xiang GJ, Sun JW, Jiang SQ, et al. Evaluation of therapeutic effect in HBV vertical transmission by lamivudine treatment combined with active-passive immunization for pregnant women. *Clin Prac Med* 2007;2:14-6.
37. Yang JH. The clinical observation of effect of lamivudine on blocking mother to infant transmission of chronic HBV. *Int Med Health Guid News* 2008;14:76-8.
38. Yang S, Liu M, Wang L. Effect of high viral hepatitis B virus DANN loads on vertical transmission of hepatitis B virus in late pregnant women. *Zhonghua Fu Chan Za Zhi* 2008;43:329-31.
39. Shi Z, Li X, Yang Y, Ma L. Clinical research on the interruption of mother to child transmission of HBV-a randomized, double-blind, placebo-controlled study.

Presented at Unite for Sight 6th Annual Global Health Conference. New Haven, CT: Yale University; April 18-19, 2009.

40. Zhang LJ, Wang L. Blocking intrauterine infection by telbivudine in pregnant chronic hepatitis B patients. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2009;17:561-3.
41. ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HL. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J Viral Hepat* 2008;15:37-41.
42. Natalie H. Bzowej. Hepatitis B therapy in pregnancy. *Curr Hepatitis Rep* 2010;9:197-204.
43. Lamivudine [package insert]. Research Triangle Park, NC. GlaxoSmithKline; 2009. Available at http://us.gsk.com/products/assets/us_epivir.pdf. Accessed August 2010.
44. Tenofovir DF [package insert]. Foster City, CA. Gilead Sciences; 2010. Available at http://www.gilead.com/pdf/viread_pi.pdf. Accessed August 2010.
45. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975;2:740-1.
46. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, et al. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 2002;99:1049-52.