

Heli Malm ja Maria Ellfolk

Mitä lääkkeitä voi käyttää raskauden aikana?

Raskauden aikana tulee välttää turhaa lääkkeiden käyttöä, mutta on lukuisia tilanteita, joissa äidin sairautta joudutaan hoitamaan lääkkeillä. Raskaudenaikaiset hoitopäätökset joudutaan usein tekemään ilman näyttöön perustuvaa tietoa hoidon vaikuttavuudesta ja turvallisuudesta. Tietoa kertyykin vähitellen, kun äidin sairaus vaatii lääkehoitoa tai kun äiti on käyttänyt lääkettä vielä tietämättään raskaudestaan. Harvan lääkkeen tiedetään olevan varmuudella haitallinen sikiön kehitykselle, toisaalta valtaosasta lääkkeistä on riittämätön näyttö arvioimaan sikiön vaaraa. Sikiön elinten erilaistuminen ajoittuu varhaisiin raskausviikkoihin, ja äidin lääkitys pitäisikin ehdottomasti tarkistaa jo raskauden suunnitteluvaiheessa. Ensisijaisesti tulisi valita lääke, jonka raskauden aikaisesta käytöstä on kertynyt kokemusta ja jonka käyttöön ei epäillä tai tunneta liittyvän haittoja sikiön ja äidin kannalta.

Suomessa yli puolet raskaana olevista naisista käyttää reseptilääkkeitä (1). Turhaa lääkkeiden käyttöä tulee välttää, mutta on useita tilanteita, joissa äidin sairautta joudutaan hoitamaan lääkkeillä myös raskauden aikana. Astma on yleisin krooninen sairaus, johon tarvitaan lääkitystä ja jonka lääkitykseen lähes 3 %:lla raskaana olevista on erityiskorvaus-oikeus. Epilepsia, kaksisuuntainen mielialahäiriö, tulehdukselliset suolistosairaudet ja reuma ovat esimerkkejä kroonisista sairauksista, joiden hoitoon käytettävistä lääkkeistä osa voi olla haitallisia sikiölle. Kuitenkin äidin hoitamaton sairaus voi aiheuttaa sikiölle suuremman vaaran kuin lääkitys. Kun lääkettä tarvitaan, tulisi ensisijaisesti valita lääke, josta on kertynyt tietoa raskauden aikaisen käytön turvallisuudesta.

Tämä katsaus perustuu HYKS Akuutin Myrkytystietokeskuksen alaisuudessa toimivan valtakunnallisen Teratologisen tietopalvelun keräämään ja käyttämään tietoon. Tietopalvelu toimii aktiivisena jäsenenä Euroopan ja Pohjois-Amerikan lisääntymistoksikologian alan asiantuntijoiden verkostoissa (European Network of Teratology Information Services, ENTIS ja Organization of Teratology Information Specialists, OTIS). Tietolähteenä käytetään kansainvälisiä, säännöllisesti päivitettäviä

lääke- ja lisääntymistoksikologian alan tietokantoja (Micromedex), kirjallisuushakua (PubMed), sekä oman ja muiden tietopalveluiden keräämää, osin toistaiseksi julkaisematontakin tietoa lääkkeiden sikiöhaitoista.

Raskaana olevat – haavoittuva potilasryhmä

Hedelmällisessä iässä olevat naiset ja raskaana olevat on eettisistä syistä tavanomaisesti suljettu pois lääketutkimuksista sikiöön kohdistuvien mahdollisten haittojen vuoksi, ja raskaudenaikaiset hoitopäätökset joudutaankin usein tekemään ilman näyttöön perustuvaa tietoa hoidon vaikuttavuudesta ja turvallisuudesta (2). Raskauden aikaiset fysiologiset muutokset kuten veritilavuuden kasvu ja lisääntynyt munuaiseritys, maksan lääkeainemetabolian kiihtyminen sekä äidin sairaudet kuten pre-eklampsia ja raskausmaksatauti voivat kuitenkin vaikuttaa lääkkeiden farmakokinetiikkaan. Tiedon puuttuminen voi johtaa hoidon kannalta riittämättömän lääkeannoksen käyttöön, jolloin sikiön altistumista tapahtuu ilman että äidin tilanne korjaantuu. Toisaalta myös lääkkeen käyttämättä jättäminen tutkimustiedon riittämättömyyden vuoksi voi johtaa alihoitamiseen.



Raskaana olevien naisten sisällyttäminen klinisiin lääketutkimuksiin onkin haaste, johon on kiinnitetty huomiota jo parin vuosikymmenen ajan. Eettiset syyt pikemminkin puoltavat mukaan ottamista: turvallisuus lisääntyy, kun tietoa kerätään tutkimustarkoituksessa ja kontrolloiduissa olosuhteissa ja kun seuranta on asianmukaisesti järjestetty (3). Yhdysvaltojen terveysviraston ylläpitämästä lääketutkimusrekisteristä löytyykin useita raskauden aikaisen käytön tehoa, farmakokinetiikkaa tai turvallisuutta koskevaa kliinistä lääketutkimusta (www.clinicaltrials.gov).

Suojaako istukka sikiötä?

Valtaosa lääkkeistä läpäisee istukan ja kulkeutuu sikiöön. Istukka ei siten suojaa sikiötä vierailta ja mahdollisesti vahingollisilta kemiallisilta aineilta. Erityisesti lipidiliukoiset aineet läpäisevät hyvin solukalvoja, kun taas molekyylin ionisoituminen ja suuri koko huonontavat läpäisevyyttä. Suurimolekyyliset lääkkeet kuten insuliini ja hepariinit eivät juuri läpäise istukkaa. Uusista biologisista lääkkeistä TNF-alfan estäjät kulkeutuvat todennäköisesti huonosti istukan läpi alkuraskaudessa, mutta IgG-luokan vasta-aineiden aktiivinen kuljetus käynnistyy raskauden puolivälin jälkeen ja kiihtyy raskauden edetessä (4).

Istukassa toimii useita kuljetusproteiineja, jotka voivat osallistua lääkeaineiden kuljetukseen istukan läpi. Parhaiten näistä tunnetaan P-glykoproteiini (P-gp) ja breast cancer resistant protein (BRCP), jotka kuljettavat aktiivisesti useita lääkeaineita (esimerkiksi digoksiini, monet HIV-lääkkeet, glibenklamidi) pois istukan trofoblastisoluista takaisin äidin verenkiertoon estäen lääkkeiden pääsyä sikiöön. Koska monet eri lääkkeet ovat näiden kuljetusproteiinien substraatteja, voi kahden tai useamman lääkkeen yhteiskäyttö lisätä sikiön altistumista, mikä johtuisi tällöin kuljetusproteiinivälitteisestä kilpailevasta estosta (5). Lisääntynyt altistuminen haitalliselle lääkkeelle lisäisi tällaisessa tilanteessa sikiön vaaraa. Kuljetusproteiinien merkityksestä ja lääkkeiden yhteiskäytön vaikutuksesta sikiön vaaraan tiedetään toistaiseksi kuitenkin vähän.

Miten haittoja tutkitaan

Eettiset syyt rajoittavat mahdollisuuksia tutkia lääkkeiden sikiövaikutuksia, ja tieto perustuukin uusien lääkkeiden kohdalla ensisijaisesti eläinkokeisiin tai tapauselostuksiin ja myöhemmin pääasiallisesti epidemiologisiin, havainnollisiin tutkimusmalleihin (kohortti-, tapaus-verrokki-asetelma). Lisääntymistoksisia kokeita tehtäessä käytetään kansainvälisissä sopimuksissa määritettyjä eläinlajeja. Lajista täytyy olla kokemusta koe-eläinkäytössä, ja lajin farmakokinetiikka, epämuodostumien luontainen esiintyminen, tiineyden vaiheiden vastaavuus ihmisen raskaudessa ja yleisten komplikaatioiden esiintyvyys täytyy olla tiedossa. Tutkimukset tehdään vähintään kahdella eläinlajilla, joista toinen on jyrsiä (yleensä rotta) ja toinen ei-jyrsiä (kani). Lisääntymistoksikologiaa tutkimuksia tehdessä tulee suurimman annettavan annoksen olla sellainen, että se aiheuttaa emolle myrkytysoireita. Rotilla erityisesti luustoepämuodostumat syntyvät emon myrkytysoireiden vuoksi, ja kanit abortoivat tai resorboivat herkästi sikiönsä voidessaan huonosti. Eläinkokeissa saadut tulokset eivät ole suoraan verrattavissa ihmiseen, mutta kaikki ihmisellä tunnetut sikiövaurioita aiheuttavat lääkkeet ovat kuitenkin olleet haitallisia myös jollakin eläinlajilla.

Kansalliset rekisterit tarjoavat erinomaisen materiaalin tutkimusta varten, joskin lääkekomplianssia ei rekisteritietojen pohjalta voi varmistaa (1). Etenevät kohorttitutkimukset ovat altistumista koskevan tiedon osalta usein luotettavia, mutta harvinaisten päätapahtumien (synnynnäiset epämuodostumat) osalta lisäystä esiintyvyydessä voi olla vaikeata osoittaa (6). Takautuviin tapaus-verrokkiasetelmiin puolestaan liittyy huomattava altistumista koskevan muistivirheen mahdollisuus, joka heikentää mahdollisesti todetun yhteyden luotettavuutta (7). Havainnolliset tutkimusmallit eivät pysty varmistamaan kausaalista yhteyttä lääkealtistuksen ja sikiöhaitan välillä. Toisaalta useammassa kuin yhdessä havainnoivassa tutkimuksessa esiin tuleva samankaltainen sikiöhaitta vahvistaa kausaalisen yhteyden todennäköisyyttä, erityisesti jos lääkkeen biologinen vaikutusmekanismi tukee löydöstä.

TAULUKKO 1. Sikiön kehitysvaiheet.

Raskausviikot	Mikä kehittyy	Mahdollisesti syntyvä vaurio
3–4, blastogeneesi ¹	Solut eivät vielä erikoistuneet	Vaurioitunut solu kuolee, terveet solut korvaavat sen
5–10, organogeneesi	Solut erikoistuvat, elimet muodostuvat	Epämuodostumien synty
6. vk:n loppuun mennessä	Hermostoputki sulkeutuu	Hermostoputken sulkeutumishäiriö
10. vk:n loppuun mennessä	Sydän muodostuu	Sydänviat
11–, fetogeneesi	Elinten kasvu ja toiminnallinen kehitys	Toiminnallinen haitta

¹Blastogeneesivaihe kestää kokonaisuudessaan raskausviikolle 6 ja on siten osin päällekkäinen organogeneesivaiheen kanssa.

TAULUKKO 2. Lisääntymiselle ja sikiön kehitykselle **todetusti** haitallisia lääkeryhmiä ja lääkkeitä.

Lääke	Sikiöhaitta
Androgeenit, androgeeniset progestiinit	Tyttösikiön maskulinisaatio 10. raskausviikolta eteenpäin
Epilepsialääkkeet	
Valproaatti	Haitallinen vaikutus hedelmällisyyteen. Epämuodostumariski 6–24 %, hermostoputken sulkeutumishäiriön riski noin 1 %. Kehitysviive, autismi. Ei tytöille tai fertiili-ikäisille naisille ilman pakottavaa syytä (14).
Karbamatsepiini	Epämuodostumariski 3–9 %, hermostoputken sulkeutumishäiriön riski 0,4 %, vastasyntyneen verenvuotoriski (15).
Fenytoiini	Epämuodostumariski 3–7 %, vastasyntyneen verenvuotoriski (15).
Topiramaatti	Huuli-suulakihalkion riski 1–2 %.
Flukonatsoli	Epämuodostumariski liittyy suuriin annoksiin (yli 400 mg/vrk).
Immunosuppressiolääkkeet	
Metotreksaatti	Keskenmenon riski 40 %, epämuodostumariski 4–7 %, (6). Luotettava ehkäisy 3 kuukautta lääkkeen lopetuksesta. Mies: 3–6 kuukauden varoaika lääkkeen lopetuksesta, ei ehdoton.
Mykofenolihappo	Keskenmenon riski 45–50 %, epämuodostumariski 25–30 %. Ei saa käyttää raskauden aikana ilman henkeä uhkaavaa syytä. Luotettava ehkäisy vähintään 6 viikkoa lääkkeen lopetuksesta. Mies: 3 kuukautta varoaika lääkkeen lopetuksesta; naispuolisen partnerin käytettävä luotettava ehkäisyä (24).
Talidomidi ja sen johdokset	Suurentunut keskenmenon riski, epämuodostumariski ainakin 50 %. Johdokset teratogeenisiä eläinkokeissa.
Karbimatsoli	Karbimatsoli tai metimatsoli sikiövaurion riski 1–2 %.
Varfariini ja muut kumariinijohdokset	Varfariinisikiövaurion riski 3–10 % (1. raskauskolmannes). Sikiön aivoverenvuodon riski 15–30 %, jos käyttö jatkuu 2.–3. raskauskolmanneksella.
Misoprostoli	Suurentunut keskenmenon riski, misoprostolisikiövaurion riski 1–2 %,
Litium	Sydänepämuodostuman riski 1–2 %. Vastasyntyneen lääkeoireet, hypotyreoosi, struuma.
Reniini-angiotensiini-järjestelmän salpaajat	Sikiön munuaisvaurion riski 2. raskauskolmannekselta eteenpäin. Lääkitys lopetettava viimeistään, kun raskaus todetaan.
Synteettiset A-vitamiinijohdokset	Epämuodostumariski 25 %, kehitysviive. Luotettava ehkäisy välttämätön. Lääkekohtainen varoaika 1 kuukaudesta 3 vuoteen lääkkeen lopetuksesta.
Solunsalpaajat	Varoaika lääkekohtainen. Haitallinen vaikutus hedelmällisyyteen. Epämuodostumat, keskenmeno, kasvun hidastuminen.
Tetrasykliinit	Maitohampaiden kiillelaurio 15. raskausviikolta eteenpäin.
Tulehduskipulääkkeet	Voivat vaikuttaa haitallisesti hedelmällisyyteen ja lisätä keskenmenoriskiä. Sikiön oikovirtauskanavan ennenaikainen sulkeutuminen ja munuaisten kypsymisen estyminen raskauden jälkipuoliskolla. Toistuvaa käyttöä vältettävä raskautta suunniteltaessa ja 28. raskausviikon jälkeen.
Asetyylisalisyylihappo	Edellisten (tulehduskipulääkkeet) lisäksi verenvuotovaara (äiti ja lapsi), jos käyttö lähellä syntysajankohtaa.

Lääkkeiden aiheuttamat sikiöhaitat

Epämuodostumat. Merkittäviä synnynnäisiä epämuodostumia todetaan Suomessa 3,5 %:lla vastasyntyneistä eli noin 2 000 lapsella vuosittain (8). Arviolta joka neljäs epämuodostuma johtuu geneettisistä tekijöistä. Syitä, jotka johtavat synnynnäiseen epämuodostumaan ei läheskään aina pystytä selvittämään, ja epämuodostumien ja muiden sikiöhaittojen syyt ovatkin usein monitekijäisiä: geneettisten tekijöiden ohella syyt voivat välittyä myös epigeneettisten mekanismien kautta (9). Epigeneettiset muutokset heijastavat geenien ja ympäristön välistä vuorovaikutusta, jossa osallisena voi olla lääkealtistuksen lisäksi esimerkiksi äidin sairaus tai ravinto (10). Vain harvan lääkkeen tiedetään olevan selkeästi haitallinen sikiön kehitykselle, ja karkean arvion mukaan kaikista epämuodostumista alle 5 % johtuu lääkkeistä. Haittojen taustalla olevia mekanismeja tunnetaan vain osittain.

Lasten pitkäaikainen kehitys. Lääkkeiden aiheuttamat sikiöhaitat voivat epämuodostumien lisäksi suurentaa keskenmenorisä, ennenaikaisuutta, sikiökuolemaa tai hidastaa kehitystä tai kasvua (TAULUKKO 1). Myös myöhemmin esiin tulevat vaikutukset (esimerkiksi oppimisvaikeudet, psyykinen sairastuvuus) ovat mahdollisia, mutta tällaista syy-yhteyttä voi olla vaikeata osoittaa. Esimerkkejä lääkkeistä, joiden vaikutusta kehittyvään keskushermostoon on tutkittu paljon, ovat selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI). SSRI-lääkkeet estävät serotoniinin kuljetusproteiinin (SLC6A4) toimintaa presynaptisessa hermopäätteessä, jolloin serotoniinipitoisuus synapsiraossa suurenee. Serotoniinilla on keskeinen merkitys hermosolujen erilaistumisen, myelinisaation ja synaptogeneesin säätelyssä. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että altistuminen SSRI-lääkkeille herkässä keskushermoston kehitysvaiheessa – mikä vastaa ihmisellä sikiövaihetta – voi paradoksaalisesti johtaa serotonergisen järjestelmän vaimentumiseen ja altistaa myöhemmin esiin tulevalle masennustyyppiselle käyttäytymiselle (11). SSRI-lääkkeiden raskaudenaikainen käyttö on osassa aikaisempia tutkimuksia yhdistetty jälkeläisten

suurentuneeseen autismin ja aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön (ADHD) riskiin (12). Tuoreessa suomalaisen rekisteriaineistoon perustuvassa tutkimuksessa, jossa oli lähes 16 000 raskauden aikana SSRI-lääkkeitä käyttänyttä äitiä ja jossa jälkeläisten seuranta vanhimmassa ikäryhmässä ulottui 14,9 vuoden ikään asti, ei todettu sikiökautisen SSRI-lääkealtistumisen lisäävän lasten autismin tai ADHD:n riskiä, mutta masennusdiagnoosin kumulatiivinen ilmaantuvuus oli vanhimmassa ikäryhmässä merkittävästi suurempi altistuneilla (8,2 %; 95 %:n luottamusväli 3,1–13,3) kuin lapsilla, joiden äideillä oli psykiatrinen diagnoosi mutta jotka eivät käyttäneet masennuslääkettä raskauden aikana (1,9 %; 95 %:n luottamusväli 0,9–2,9) (13). Tulokset tukevat eläinkokeista saatuja havaintoja, mutta vaativat kuitenkin lisätutkimuksia kausaaliteetin osoittamiseksi. Natriumvalproiinihappo on toisaalta esimerkiksi lääkkeestä, jonka raskaudenaikainen käyttö kiistatta lisää huomattavasti sekä epämuodostuman että kehitysviiveen ja autismin vaaraa, ja sen käytölle tytöillä ja naisilla on asetettu Euroopan lääkeviraston (EMA) taholta huomattavan tiukat rajoitukset (TAULUKKO 2) (14,15).

Ajankohta. Blastogeneesivaihe kattaa raskausviikot 3–6, eli hedelmöityksestä gastrulaatiovaiheen loppuun. Tämän ajankohdan alussa, ensimmäisten kahden viikon aikana, alkion solut ovat pluripotentteja, ja vahingoittunut solu voidaan korvata uudella tai koko alkio voi kuolla (TAULUKKO 1). Karkeasti ajatellaankin, että ennen kuukautisten pois jääntiä tapahtunut altistuminen haitalliselle lääkkeelle ei johda epämuodostuman syntymiseen, ellei aineen eliminaation puoliintumisaika ole poikkeuksellisen pitkä (esimerkiksi synteettiset A-vitamiinijohdokset isotretinoiini ja asitretiini) (TAULUKKO 2). Kokeelliset tutkimukset alkoholilla ovat kuitenkin osoittaneet, että haitallinen altistuminen voi jo tässä vaiheessa muuttaa alkion epigenomia ja aiheuttaa muutoksia geenien ilmentymiseen, mutta sikiövaurioiden synnyn osalta tietoa on toistaiseksi vähän (16). Organogeneesivaiheessa (viidennen raskausviikon alusta kymmenennen raskausviikon loppuun) kudokset erilaistuvat ja elimet muodostuvat. Tämän ajankohdan sisällä eri elimillä on oma

TAULUKKO 3. Sikiölle mahdollisesti haitallisia lääkeyhmiä ja lääkkeitä.

Lääke	Sikiöhaitta
Aminoglykosidit	Mahdollinen ototoksisuus
Amiodaroni	Sikiön ja vastasyntyneen hypotyreoosi
Antiandrogeenit	Mahdollinen poikasikiön feminisaatio
Bentsodiatsepiinit	Vastasyntyneen lääke- ja vieroitusoireet
Endoteelireseptorin salpaajat	Eläinkokeissa teratogeenisia. Mahdollinen angiogeneesin häiriintyminen
Flukonatsoli (150–300 mg)	Emättimen hiivatulehduksen hoidossa yhdistetty keskenmenoriski (25). Hiivatulehduksen hoidossa ensisijaisesti paikallishoitovalmisteet.
Gansikloviiri, valgansikloviiri	Eläinkokeissa teratogeenisia. Luotettava ehkäisy hoidon aikana. Mies: 3 kuukauden varoaika lääkkeen lopetuksesta.
Glukokortikoidit (systeminen)	Ei selkeää yhteyttä huuli-sulalahalkioon. Mahdollinen sikiön kasvunhidastuma. Vastasyntyneen lisämunuaisloma.
Mifepristoni	Keskenmenoriski noin 60 %. Ilman misoprostolia käytettäessä ei viitettä epämuodostumariskistä
Leflunomidi, teriflunomidi	Eläinkokeissa teratogeenisia. Luotettava ehkäisy 2 vuotta lääkkeen lopetuksesta. Mikäli raskaana, eliminaation nopeuttaminen kolestyramiinilla tai lääkehiilellä.
Opioidit	Mahdollinen pieni sydänvikojen ja hermostoputken sulkeutumishäiriöiden riski. Vastasyntyneen vieroitusoireet voivat kestää viikkoja.
Psykoosilääkkeet	Vastasyntyneen lääke- ja vieroitusoireet mahdollisia. Toisen polven neuroleptit voivat altistaa raskausdiabetekselle (26).
Ribaviriini	Eläinkokeissa teratogeeninen. Luotettava ehkäisy 4 kuukautta lääkkeen lopetuksesta. Mies: 7 kuukauden varoaika lääkkeen lopetuksesta, kondomin käyttö jos partneri on raskaana.
Statiinit	Ei vaikutusta epämuodostumien kokonaisesiintyvyyteen. Lääkitys lopetettava viimeistään, kun raskaus todetaan.
SSRI-lääkkeet	Mahdollinen pieni riski sydänvian osalta (paroksetiini, fluoksetiini). Vastasyntyneen adaptaatio-ongelmat (hengitysvaikeus, tonuksen lisääntyminen). Vastasyntyneen keuhkoverenpainetauti. Mahdolliset pitkäaikaisvaikutukset kehitykseen.
Testosteroni-5-alfa-reduktaasin estäjät	Mahdollinen vaikutus poikasikiön ulkogenitaalisen kehitykseen. Mies: siemennesteeseen erittyvä vähäinen määrä ei aiheuta sikiölle riskiä.
Trimetopriimi	Folaattiantagonisti. Mahdollinen suurentunut epämuodostumariski.

tietty herkkä kehitysvaiheensa, ja sikiö on erityisen altis ulkoisten tekijöiden aiheuttamien rakenteellisten vaurioiden syntymiselle (**TAULUKKO 1**).

Fetogeneesi kestää 11. raskausviikon alusta syntymään, tällöin sikiö kasvaa ja jo muodostuneiden elinten toiminta kypsyy (**TAULUKKO 1**). Vaikka varsinaisia epämuodostumia ei enää tässä vaiheessa synny, elinten kasvu ja kypsyminen voivat vaarantua ja sikiö on raskauden loppuun saakka altis ulkoisten altistusten haitallisille vaikutuksille. Keskushermostoon kohdistuvien vaikutusten lisäksi esimerkiksi vaikutus sikiöaikaiseen verenkiertoon (tulehduskipulääkkeet) ja munuaisten kypsymiseen (tulehduskipulääkkeet, reniini-angiotensiini-järjestelmään vaikuttavat verenpainelääkkeet)

ovat esimerkkejä tällaisista toiminnallisista haitoista (**TAULUKKO 2**). Loppuraskauden aikaisen lääkealtistuksen kohdalla vastasyntyneen kehittymätön lääkeainemetaboliala ja hidas munaiseritys voivat vaikuttaa siihen, että lääke säilyy pidempään vastasyntyneen elimistössä. Keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet voivat potentiaalisesti aiheuttaa vastasyntyneelle lääkeoireita tai lääkepitoisuuden pienentyessä vieroitusoireita (**TAULUKKO 3**). Raskauden aikainen opioidivieroitus buprenorfinilla tai metadonilla voi aiheuttaa syntyvälle lapselle jopa viikkoja tai kuukausia kestäviä vieroitusoireita. SSRI-lääkkeiden käyttö raskauden jälkipuoliskolla lisää vastasyntyneen riskiä joutua valvonta- tai tehohoitoon noin puolitoistakertaiseksi (17). Syitä, jotka altistavat SSRI-lääkkeiden

Ydinasiat

- ▶ Äidin sairauteen tarkoitettu lääkitys tulisi tarkistaa jo raskauden suunnitteluvaiheessa, ja lääkekuuria määrätessä lääkärin tulisi olla tietoinen potilaan mahdollisista raskaussuunnitelmista.
- ▶ Raskaudenaikaiset hoitopäätökset joudutaan usein tekemään ilman näyttöön perustuvaa tietoa hoidon vaikuttavuudesta ja turvallisuudesta.
- ▶ Raskauden aikana tulisi käyttää pienintä lääkemannosta, joka riittää äidin oireiden hoitoon.
- ▶ Tieto raskauden aikaisen lääkkeen käytön turvallisuudesta perustuu pääasiallisesti havainnollisiin tutkimusasetelmiin, jotka eivät voi varmistaa kausaliteettia.
- ▶ Epämuodostumien ja muiden välittömien sikiöhaittojen lisäksi lääkitys voi vaikuttaa myös lasten pitkäaikaiseen kehitykseen.

aiheuttamille vastasyntyneen oireille ei tunneta tarkkaan. Oireiden esiintymistä saattaa ainakin osittain säädellä *SLC6A4*-geenissä esiintyvä alleelinen vaihtelu, joka vaikuttaa kuljetusproteiinin toimintaan (11).

Antamistapa. Teratologiassa pätee annosvastesuhde. Toisin sanoen mitä suurempi haitallinen lääkeainealtistus on, sitä suurempi osa sikiöistä vaurioituu. Sikiöhaitan vaara liittyykin siksi yleensä systeemiseen (suun kautta tai parenteraaliseen) lääkkeen antoon. Paikallisessa käytössä lääkepitoisuus elimistössä jää yleensä pieneksi. Kuitenkin silmätipoista voi imeytyä merkittävä määrä lääkettä elimistöön (18), ja iholle annettavien valmisteiden imeytyminen voi raskauden aikana tapahtuvan ihon pintaverenkierron parantumisen vuoksi lisääntyä. Systeemi-imeytymistä voi vähentää huomattavasti noudattamalla ohjetta: silmätippojen laitossa silmän sisänurkan kevyt painaminen antamisen jälkeen 1–2 minuutin ajan, ja lääkevoiteiden käyttö vain hoidettavalle ihoalueelle sekä imeytymistä lisäävien lääkesiteiden välttäminen.

Isän lääkitys

Isän kautta aiheutuneet sikiövaikutukset ovat teoriassa mahdollisia, joskaan ihmisellä ei ole osoitettu yhteyttä isän lääkityksen ja sikiövaurion välillä. Genotoksiset aineet, kuten solunsalpaajat, voivat vaikuttaa perimään ja aiheuttaa kromosomipoikkeavuuksien ohella vaurioita DNA:han. Erityisen herkkiä solunsalpaajien aiheuttamille vaurioille ovat nopeasti jakautuvat solut kuten spermatogoniot ja spermatosyytit, mutta vaurioita voi syntyä myös itusolutasolla. Syövän hoidossa solunsalpaajalääkityksen on todettu lisäävän siittiöiden kromosomipoikkeavuuksia hoidon aikana, ja muutoksia on todettu edelleen vielä 1,5 vuoden jälkeen hoitojen loputtua; tilanne korjaantuu vähitellen ilmeisesti ohjelmoituneen solukuoleman kautta (19). Syövän hoidossa käytettävien solunsalpaaja-annosten kohdalla suositellaankin isälle mahdollisuuksien mukaan 1,5–2 vuoden varoaikaa ennen hedelmöittämistä. Jos raskaus on alkanut isän solunsalpaajahoidon aikana (syövän hoidossa käytetyt annokset) tai alle kuusi kuukautta hoidon lopetuksesta, voidaan tapauskohtaisesti harkita kromosomitutkimusta äidin verinäytteestä (NIPT; non-invasive prenatal testing) ja tarkkaa rakennekaikukuvausta. Invasiiviselle sikiödiagnostiikalle (istukkabiopsia, lapsivesitutkimus) ei tällaisessa tilanteessa kuitenkaan ole selkeää aihetta. Kromosomitutkimus ei myöskään paljasta lääkealtistukseen liittyviä mahdollisia sattumanvaraisesti esiintyviä geenitason mutaatioita.

Lääkkeiden vaikutukset isän kautta voivat suoraan perimään kohdistuvien vaikutusten lisäksi välittyä epigeneettisten mekanismien kautta ja vaikuttaa jälkeläisten perimän vakautteen ja siirtymällä seuraaviin sukupolviin (20). Epigenomiin kohdistuvien muutosten mahdollista merkitystä isän kautta välittyvässä teratogeneesissa ei toistaiseksi tunneta.

Lääkeaineet voivat myös erittyä siemennesteeseen, mutta kulkeutuessaan äidin systeemi-verenkierron kautta ja edelleen istukan läpi sikiöön altistuminen tätä kautta jää vähäiseksi. Lääkkeen kulkeutuminen suoraan kohdunkaulakanavasta sikiöön tai emättimen laskimoista tai lymfasuonista kohtuvaltioon voisi

TAULUKKO 4. Tavallisia sairauksia ja niiden hoitoon raskauden aikana käytettäviä lääkkeitä.

Sairaus tai oire	Mahdollisia lääkkeitä ja huomioitavaa
Akne	Paikallishoito: bentsoyyliperoksidi, klindamysiini, atselaiinihappo
Allergia	Paikallishoitolääkkeet. Antihistamiinit (des)loratadiini, (levo)setiritsiini. Pseudoefedriiniä sisältäviä valmisteita syytä välttää. Jo aloitettua siedätyshoitoa voidaan yleensä jatkaa raskauden aikana (27).
Astma	Inhaloitavat glukokortikoidit, selektiiviset beeta 2-reseptoriagonistit. Leukotrieenisalpaajat, jos käytölle selkeä aihe.
Bakteeri-infektiot	Penisilliinit, penisilliinijohdokset, kefalosporiinit, makrolidit, nitrofurantoiini, metronidatsoli. Fluorokinoloniryhmän lääkkeiden käytölle ei estettä, kun selkeä aihe.
Kipu ja kuume	Parasetamoli kaikissa raskauden vaiheissa, käytölle oltava selkeä aihe. Käyttö yhdistetty piilokiveksisyyden riskiin (28), lapsuusiän astmaan (29) sekä lasten psykomotorisen kehityksen ongelmiin (30), mutta yhteyttä ei ole varmistettu. Eläinkokeissa osoitettu vähentävä vaikutus tyttösikiön munasolujen määrään (31). Ibuprofeeni, diklofenaakki (ks. myös taulukko 2)
Migreeni kohtaushoito	Ks. Kipu ja kuume. Täsmälääkkeistä eniten kokemusta sumatriptaanista.
Migreeni estolääkitys	Metoprololi, propranololi, bisoprololi, amitriptyliini. Epilepsialääkkeitä ei migreenin estohoitoon raskauden aikana.
Nivelreuma	Sulfasalatsiini, hydroksiklorokiini, systeemiset ja nivelensisäiset kortikosteroidit, siklosporiini, atsatiopriini. Biologiset reumalääkkeet infliksimabi ja adalimumabi pyritään lopettamaan viimeistään 20. raskausviikolla, etanersepti viimeistään 32. raskausviikolla (32) ¹ .
Närästys, refluksitauti	Antasidit, sukralfaatti, H2:n salpaajat (ranitidiini), PPI-lääkkeet (omepratsoli, esomepratsoli)
Tulehdukselliset suolistosairaudet	Sulfasalatsiini, mesalatsiini, systeemisesti annosteltavat kortikosteroidit ja budesonidi, siklosporiini, atsatiopriini, 6-merkaptopuriini. Infliksimabin ja adalimumabin käyttö pyritään lopettamaan viimeistään 24. raskausviikolla, hankalimmissa tilanteissa jatketaan läpi raskauden (33) ¹

¹Biologiset lääkkeet: Altistuminen raskauden puolivälin jälkeen voi aiheuttaa vastasyntyneen lapsen immuunivasteen heikentymisen, ja eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antamista tulee välttää seitsemän kuukauden ikään saakka (32).

TAULUKKO 5. Tietolähteitä raskauden ja imetyksenaikaisen lääkitykseen liittyvistä riskeistä.

Tietolähde	Ominaisuudet ja toiminta
Teratologinen tietopalvelu – äidin lääkeneuvoonta, arkisin klo 9–12, puh. 09 4717 6500. Terveystieteiden ammattilaisille arkisin puh. 09 4717 6589 tai heli.malm@hus.fi www.hus.fi/sairaanhoido/sairaanhoidopalvelut/	Valtakunnallinen puhelinneuvonta. Raskaus ja imetys. Myös muut kemikaalit. Tapauskohtainen riskinarvio: raskauden kesto altistuksen aikana, kaikki käytössä olevat lääkkeet, muut mahdolliset riskitekijät. Palvelu kerää ja tuottaa tietoa ja tutkimusta lääkkeiden sikiövaikutuksista. Avoin kaikille.
Gravbase ja Lactbase tietokannat, Medbase OY	Raskaus ja imetys. Maksullinen.
BUMPS www.medicinesinpregnancy.org	Britannian teratologisen tietopalvelun kotisivut. Raskaus. Myös muut kemikaalit. Avoin kaikille.
MothertoBaby www.mothertobaby.org	Yhdysvaltojen teratologisten tietopalvelujen kotisivut. Raskaus ja imetys. Myös muut kemikaalit. Avoin kaikille.
Janusinfo www.janusinfo.se	Tukholman maakäräjien ylläpitämä. Tiedot perustuvat Ruotsin syntymärekisterin tietoihin. Raskaus ja imetys. Avoin kaikille.
Lactmed tietokanta https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm	Yhdysvaltain terveysviranomaisten ylläpitämä. Imetys. Avoin kaikille.

teoriassa lisätä sikiön altistumista (21). Edelleen – ainakin teoriassa – lääke voisi kulkeutua siittiön mukana munasoluun, mutta kokeelliset tutkimukset ovat osoittaneet tällaisen altistuksen jäävän merkityksettömäksi (21).

Lopuksi

Kaikille raskautta suunnitteleville naisille suositellaan runsaasti folaattia sisältävän ravinnon lisäksi foolihappolisää 0,4 mg päivässä alkaen

kaksi kuukautta ennen ehkäisyn poisjättämistä, riskiryhmissä ja joitakin lääkkeitä käyttävillä (esimerkiksi epilepsialäkkeet, litium) annos-suositus on suurempi (22) (**INTERNETTAULUKKO**). Folaatin keskeiset biologiset vaikutukset kohdistuvat DNA- ja RNA-synteesiin ja geenien metylaatioon. Riittävä folaatin saanti on tärkeä sikiön normaalin kehityksen kannalta; foolihappolisän on kiistatta osoitettu pienentävän erityisesti hermostoputken sulkeutumishäiriön riskiä (23).

Raskauden aikaiselle lääkitykselle tulee aina olla selkeä aihe, ja ensisijaisesti pitäisi valita lääke, josta on kertynyt tietoa raskauden aikai-

sen käytön turvallisuudesta. **TAULUKOSSA 4** on lueteltu tavallisia oireita ja sairauksia ja niiden hoitoon raskauden aikana soveltuvia lääkkeitä. **TAULUKOSSA 5** on puolestaan ajankohtaista, riippumatonta ja luotettavaa tietoa raskauden tai imetyksen aikaisesta lääkityksestä tarjoavia tietolähteitä. Äidin hyvinvointi on edellytys myös sikiön hyvinvoinnille, ja hoitoa vaativa sairaus täytyy hoitaa hyvin myös raskauden aikana. Äidin krooniseen sairauteen tarkoitettu lääkitys tulisi tarkistaa jo raskauden suunniteluvaiheessa, ja lyhytaikaistakin lääkekuuria määrätessä lääkärin tulisi olla tietoinen potilaan mahdollisista raskaussuunnitelmista. ■

HELI MALM, LT, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri

Teratologinen tietopalvelu, HYKS akuutti, Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen sairaala
Kliininen farmakologia, Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen sairaala

MARIA ELLFOLK, FaT, farmaseutti

Teratologinen tietopalvelu, HYKS Akuutti, Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen sairaala

SIDONNAISUUDET

Heli Malm: Ei sidonnaisuuksia

Maria Ellfolk: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Lahesmaa-Korpinen AM, Artama M, Gissler M, ym. Raskaudenaikainen lääkeidenkäyttö, syntyneiden lasten perinataaliterveys sekä epämuodostumat 1996–2010. Terveystieteen tutkimuslaitoksen raportteja 20/2014. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-302-199-0>.
2. Baylis F. Pregnant women deserve better. *Nature* 2010;465:689–90.
3. Briggs GG, Polifka JE, Wisner KL, ym. Should pregnant women be included in phase IV clinical drug trials? *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:810–5.
4. Hazes JM, Coulie PG, Geenen V, ym. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1955–68.
5. Bloise E, Ortiga-Carvalho TM, Reis FM, ym. ATP-binding cassette transporters in reproduction: a new frontier. *Hum Reprod Update* 2016;22:164–81.
6. Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, ym. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1101–10.
7. Reefhuis J, Gilboa SM, Anderka M, ym. The National Birth Defects Prevention Study: a review of the methods. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015;103:656–69.
8. Epämuodostumat 1993–2011. Terveystieteen tutkimuslaitoksen tilastoraportti 6/2014. <http://urn.fi/URN:NBN:fi-fe-201402284344>.
9. Zhang QJ, Liu ZP. Histone methylations in heart development, congenital and adult heart diseases. *Epigenomics* 2015;7:321–30.
10. Ornoy A, Reece EA, Pavlinkova G, ym. Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2015;105:53–72.
11. Oberlander TF, Gingrich JA, Ansorge MS. Sustained neurobehavioral effects of exposure to SSRI antidepressants during development: molecular to clinical evidence. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86:672–7.
12. Olivier JD, Åkerud H, Sundström Poromaa I. Antenatal depression and antidepressants during pregnancy: unraveling the complex interactions for the offspring. *Eur J Pharmacol* 2015;753:257–62.
13. Malm H, Brown AS, Gissler M, ym. Gestational exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and offspring psychiatric disorders: a national register-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;55:359–66.
14. CMDh agrees to strengthen warnings on the use of valproate medicines in women and girls. EMA lehdistötiedote 21.11.2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/11/WC500177638.pdf.
15. Meador KJ, Loring DW. Developmental effects of antiepileptic drugs and the need for improved regulations. *Neurology* 2016;86:297–306.
16. Marjonen H, Sierra A, Nyman A, ym. Early maternal alcohol consumption alters hippocampal DNA methylation, gene expression and volume in a mouse model. *PLoS One* 2015;10:e0124931.
17. Malm H, Sourander A, Gissler M, ym. Pregnancy complications following prenatal exposure to SSRIs or maternal psychiatric disorders: results from population-based national register data. *Am J Psychiatry* 2015;172:1224–32.
18. Nieminen T, Lehtimäki T, Mäenpää J, ym. Ophthalmic timolol: plasma concentration and systemic cardiopulmonary effects. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67:237–45.
19. Martin RH. Meiotic chromosome abnormalities in human spermatogenesis. *Reprod Toxicol* 2006;22:142–7.
20. McCarrey JR. Epigenetics. The epigenome: a family affair. *Science* 2015;350:634–5.
21. Scialli AR, Bailey G, Beyer BK, ym. Reprint of “Potential seminal transport of pharmaceuticals to the conceptus”. *Reprod Toxicol* 2016;59:22–30.
22. Syödään yhdessä – ruokasuositukset lapsiperheille. Terveystieteen tutkimuslaitoksen tilastoraportti 2016. https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/129744/KIDE26_FINAL_WEB.pdf?sequence=1.
23. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, ym. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med* 1999;341:1485–90.
24. EMA recommends additional measures to prevent use of mycophenolate in pregnancy. EMA lehdistötiedote 23.10.2015. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/10/news_detail_002418.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.

25. Mølgaard-Nielsen D, Svanström H, Melbye M, ym. Association between use of oral fluconazole during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth. *JAMA* 2016;315:58–67.
26. Ennis ZN, Damkier P. Pregnancy exposure to olanzapine, quetiapine, risperidone, aripiprazole and risk of congenital malformations. A systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;116:315–20.
27. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, ym. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015;70:897–909.
28. Snijder CA, Kortenkamp A, Steegers EA, ym. Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadias in the offspring: the Generation R Study. *Hum Reprod* 2012;27:1191–201.
29. Henderson AJ, Shaheen SO. Acetaminophen and asthma. *Paediatr Respir Rev* 2013;14:9–15.
30. Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, ym. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr* 2014;168:313–20.
31. Dean A, van den Driesche S, Wang Y, ym. Analgesic exposure in pregnant rats affects fetal germ cell development with inter-generational reproductive consequences. *Sci Rep* 2016;6:19789.
32. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, ym. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:795–810.

SUMMARY

Which drugs can be used during pregnancy?

In many cases the decisions on drug therapy during pregnancy have to be made without evidence-based information about the effectiveness and safety of the treatment. While few drugs are known with certainty to be harmful for fetal development, the evidence for evaluating harm to the fetus is insufficient for the majority of drugs. The differentiation of fetal organs takes place during the early weeks of pregnancy, whereby it is imperative that the mother's medication be revised already when planning a pregnancy. A drug should primarily be chosen, for which experience has accumulated about its use during pregnancy and is not suspected or known to be associated with adverse effects.