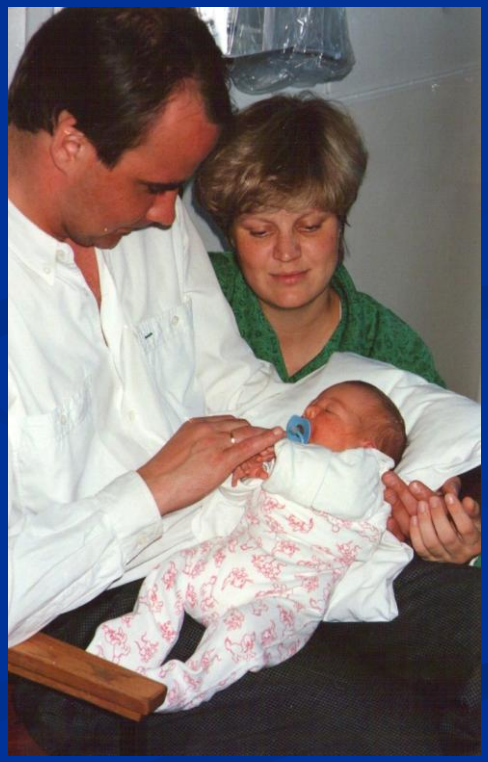
Mitä tekijöitä meidän pitäisi ottaa huomioon lääkehoidossa raskauden aikana ?



Tuija Heikkinen, LT, el
TYKS, naistenklinikka

Mitä meidän pitäisi miettiä…

Äidin sairauden optimaalinen hoito

Äidin hoitamattoman sairauden vaikutus sikiöön ja vastasyntyneeseen

Äidin lääkehoidon vaikutukset sikiöön ja vastasyntyneeseen

- keskenmenon riski
- sikiön kuolema
- anatomiset epämuodostumat
- syöpäriskin lisääntyminen
- IUGR
- suorat sikiövaikutukset
- vieroitusoireet
- toiminnalliset häiriöt

Äiti

Tekijöitä, jotka vaikuttavat äidin lääkeainepitoisuuteen raskauden aikana

- Fysiologiset muutokset raskauden aikana
- Raskauteen liittyvä sairaudet
- Metaboliset muutokset raskauden aikana

- Polymorffismit
- Kompliansi
- Interaktiot

Äidissä tapahtuvat fysiologiset muutokset

- Suoliston tyhjenemisnopeus ↓ → lääkkeen imeytyminen ↓
- Solunulkoinen tilavuus ↑ 4 – 8 L → lääkkeen seerumi/ plasmatilavuus ↓
- Plasmatilavuus ↑ 40 – 50 % → lääkkeen seerumi/ plasmatilavuus ↓
- Rasvavarastot ↑ n. 3 – 4 kg → rasvaliukoisten lääkkeiden jakaantumistilavuus ↑
- Plasman albumiinipitoisuus ↓ → vapaan lääkkeen pitoisuus ↑
- Plasman orosomukoidipitoisuus ± → ei vaikutusta

Äidissä tapahtuvat fysiologiset muutokset

- Maksan verenvirtaus ↑ → lääkkeen puhdistuma ↑
- Maksametabolia ↑ → lääkkeen puhdistuma ↑
- Munuaisten verenvirtaus ↑ 25-50 % → lääkkeen puhdistuma ↑
- Glomerulussuodos ↑ 50 % → lääkkeen puhdistuma ↑
- Ihon pintaverenkierto ↑ → ihon kautta annosteltavan lääkkeen imeytyminen ↑

Äidin maksametabolian muutokset

- P 450 (CYP) 3A4, 2D6 ja 2C9 –aktiivisuudet lisääntyvät

  → lääkeannoksen nosto raskauden aikana

- P 450 (CYP) 1A2 ja 2C19 –aktiivisuudet laskevat

  → lääkeannoksen lasku raskauden aikana

  - tupakointi !

Table 8. Steady-state maternal plasma concentrations (nmol/L) of citalopram and fluoxetine and their primary metabolites during pregnancy and lactation.

	Pregnancy (36-37 weeks)	Delivery	4 days	2 weeks	2 months
CIT	100±52	126±61	124±45	199±75*	169±69*
CIT/DDD	77±25	98±32	101±28	141±25*	132±50*
DCIT	42±12	46±14	42±10	55±14	59±21
DDCIT	19±8.6	20±7.5	17±7.4	17±6.1	15±7.9
FLU	152±107	184±121	183±122	338±166*	388±190*
DMF	364±73	310±102	281±87	365±109	310±161
Active moiety (FLU + DMF)	516±180	494±223	464±197	703±275	770±287*
Active moiety (FLU + DMF) /DDD	480±115	421±108	413±116	627±187	705±222*

Data are mean ± SD values. DDD = defined daily dose. Citalopram and fluoxetine + desmethylfluoxetine (norfluoxetine) data are also given after correction to correspond to the DDD of 20 mg of citalopram or fluoxetine. *Significantly higher versus pregnancy, $P < .05$.

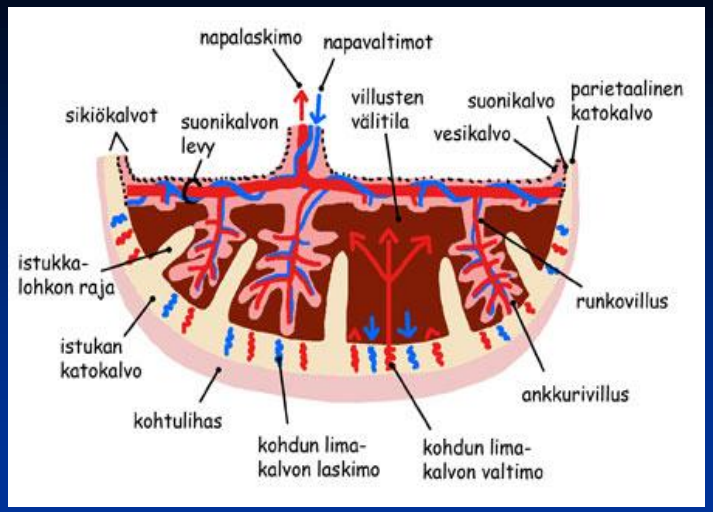
CIT $\xrightarrow{\text{2C19, 2D6, 3A4}}$ **DCIT** $\xrightarrow{\text{2D6}}$ **DDCIT**

FLU $\xrightarrow{\text{2D6}}$ **DMF**

Heikkinen T et al. , 2003.

Lähtökohta: istukka ei suojaa sikiötä lääkeainevaikutuksilta

Istukka



Lääkkeen istukkaläpäisevyyteen vaikuttavia tekijöitä

- lääkkeen ominaisuudet
- lääkkeen kuljetustapa istukan läpi
  - passiivinen diffuusio
  - aktiiviset kantajaproteiinit
- istukan metaboliakyky

Istukan kuljetusproteiinit

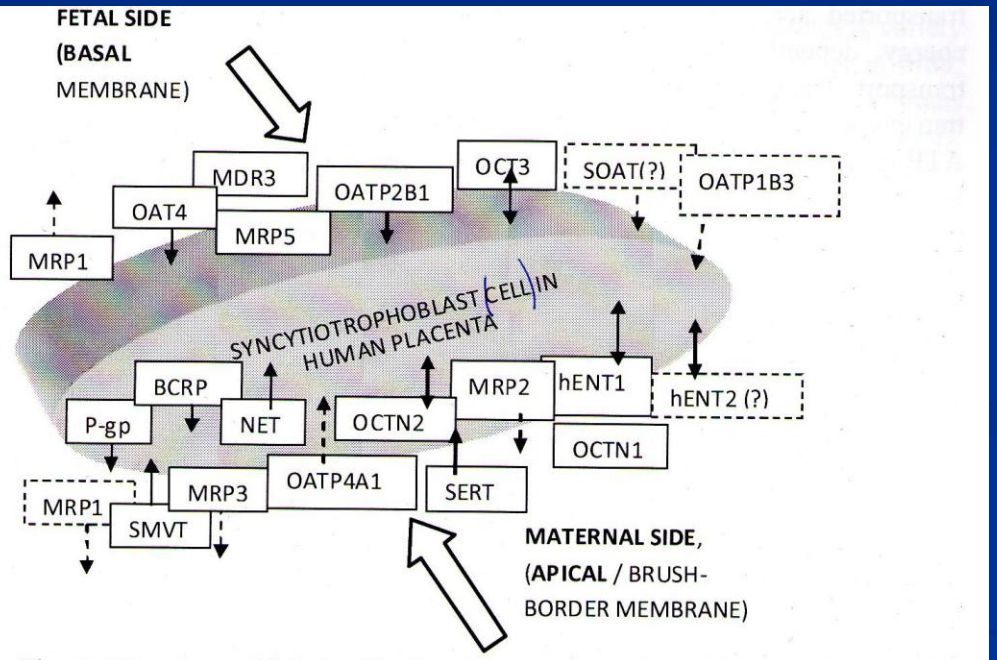


Figure 3. The transporters, which localization is known to be in human placenta (in basal/basolateral or in apical side of the syncytiotrophoblast cell). The function direction of the transporter protein (influx and/or efflux transporter) is shown by arrows. Dotted lines refer to the fact that more information is needed.

-voivat joko helpottaa tai vaikeuttaa lääkkeiden istukkaläpäisevyyttä

Rahi M et al., 2009.

In future…

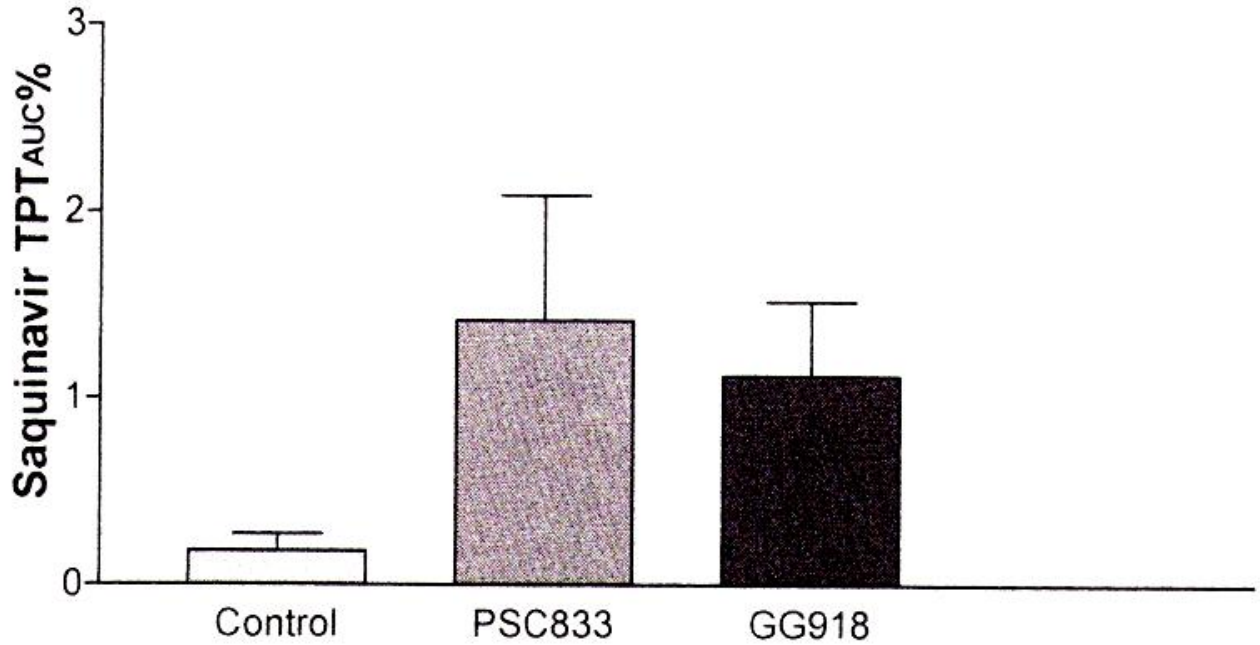


Figure 11. The TPT_{AUC} % of saquinavir in maternal-to-fetal perfusion in the control (n=12; Studies I and II) group and after perfusion with P-glycoprotein inhibitors PSC833 (valspodar) (n=6) and GG918 (n=5). TPT_{AUC}% = transplacental transfer calculated by comparing the absolute amount of drug infused into placenta with the amount of drug found in fetal venous outflow. Error bars indicate SD. $P < 0.0001$.

Rahi M et al. 2009

Sikiö
& teratogeenisuus

- suurien epämuodostumien ilmaantuvuus 2-3 %
- 2-5 % epämuodostumista lääkeaineiden aiheuttamia

- lääkkeen aiheuttamaan teratogeenisuuteen vaikuttaa
  - lääkeannos
  - altistuksen kesto
  - altistuksen ajankohta

- luokittelu
  - FDA, USA: luokat A, B, C, D, X
  - FASS, Ruotsi: A, B, C, D
  - Terveysportti: A, B, C, D

Lääkealtistuksen ajankohta

Ennen hedelmöitystä

- synteettiset A-vitamiinijohdannaiset

Gametogeneesi < 1 vrk

- kemialliset aineet, sädetys tai lämpötilan muutos eivät ole osoittautuneet haitallisiksi sikiön kehitykselle

Blastogeneesi 1-15 vrk

- " kaikki tai ei mitään "

Organogeneesi 16-72 vrk

Maturaatio 73-280 vrk

- fetopatiat

AVOID PREGNANCY
Do Not Take During Pregnancy

Sikiölle haitallisia lääkkeitä tai aineita

Talidomi	Raaja-anomaliat, silmä- ja korva-anomaliat, munuais- ja virtsateiden anomaliat
Litium	Sydämen epämuodostumariski lisääntyy hieman
Varfariini	Luun ja ruston kehityshäiriöt, kasvojen ja keskushermoston epämuodostumat, kasvun hidastuminen, sikiön verenvuodot
Epilepsialääkkeet	Suu- ja kitalakihalkiot, neuraaliputken sulkeutumishäiriöt, raajojen ja sydämen epämuodostumat, kehitysviive
Tetrasykliinit	Luu- ja hammasvauriot
A-vitamiinijohdannaiset	Pään luuston, keskushermoston ja sydämen epämuodostumat, kehitysviive

Sikiölle haitallisia lääkkeitä tai aineita

Androgeenit ja androgeeniset progestinit	Tyttösikön maskulinisoituminen
Dietyylistilbesteroli	Vaginan adenoosi, vaginan ja kohdunkaulan syöpä
Misoprostoli	Raajaepämuodostumat ja aivorungon alueen vauriot, keskenmeno
Ace-estäjät	Kasvun hidastuminen, munuaisten vajaatoiminta (2. ja 3. trimesteri)
Solunsalpaajat	Monielinepämuodostumat, keskenmeno, kasvun hidastuminen
Radioaktiiviset lääkkeet	Mutageenisia, syöpävaara
Alkoholi	Fetaalialkoholisyndrooma, keskenmeno

Sikiö

- fetaalialbumiinin määrä lisääntyy raskauden edetessä, mutta toisaalta fetaalialbumiinin affiniteetti lääkkeille on pienempi
- sikiön plasman pH yleensä hieman matalampi kuin äidin
  - "ion trapping"
  - asidoosin merkitys
- sikiön munuaisten toiminta on puutteellista, mutta muutamassa viikossa syntymän jälkeen saavutetaan aikuisten taso
- sikiön keskushermosto on kehittymätön

Sikiö

Maksametabolia

- lääkettä metaboloivia entsyymejä on löydetty jo varhaisessa kehitysvaiheessa
- lääkeainemetabolian nopeus on kuitenkin selvästi pienempi kuin aikuisilla

- P 450 (CYP) 3A7 vallitseva sikiökaudella
- P 450 (CYP) 3A4 ja 2D6:n aktiivisuus on vastasyntynellä vain murto-osa aikuisilla todetusta, mutta CYP 2D6:n aktiivisuus kehittyy jo ensimmäisten elinviikkojen aikana 1-vuotiaan tasolle

- Äidin lääkitys loppuraskauden aikana ?
- Äidin lääkitys imetysaikana ?

Esimerkkejä lääkkeiden eliminaation puoliintumisajoista vastasyntyneellä ja aikuisilla (tunteina)

Lääkeaine	Vastasyntynyt	Aikuinen
Bubivakaiini	25	1.3
Kofeiini	95	4
Diatsepaami	25-100	15-25
Nortriptyliini	56	18-22
Petidiini	22	3-4
Indometasiini	14-20	2-11

Antibiootit & raskaus

Penisilliinit	kyllä
Kafalosporiinit	kyllä
Makrolidit	kyllä
Nitrofurantoiini	kyllä*?
Metenaami	kyllä
Metronidatsoli	kyllä
Tetrasykliinit	ei
Trimetopriimi	ei * *
Kinolonit	ei ?
Aminoglykosidit	ei
Kloramfenikoli	ei
Klindamysiini	kyllä
Sulfat	kyllä*

* * vältettävä alkuraskaudessa

*vältettävä loppuraskaudessa

"Kipulääkkeet" & raskaus

Parasetamoli	kyllä
+kodeiini	kyllä*
ASA	kyllä (<2 g/vrk)
NSAID	
ibuprofeeni	kyllä
ketoprofeeni	kyllä
naprokseeni	kyllä
indometasiini	ei
koksibidit	ei
Opioidit	kyllä*

*pienillä annoksilla

Pahoinvointi- ja närästyslääkkeet & raskaus

B-6-vitamiini	kyllä
Meklotsiini	kyllä
Metoklopramidi	kyllä
Proklooriperatsiini	kyllä
Klooripromatsiini	kyllä
Antasidit	kyllä
Sukralfaatti	kyllä
H2-res.salpaajat	kyllä
Protonipumpun estäjät	kyllä
5-HT3-res.salpaajat	kyllä ?

Astmalääkkeet ja antihistamiinit & raskaus

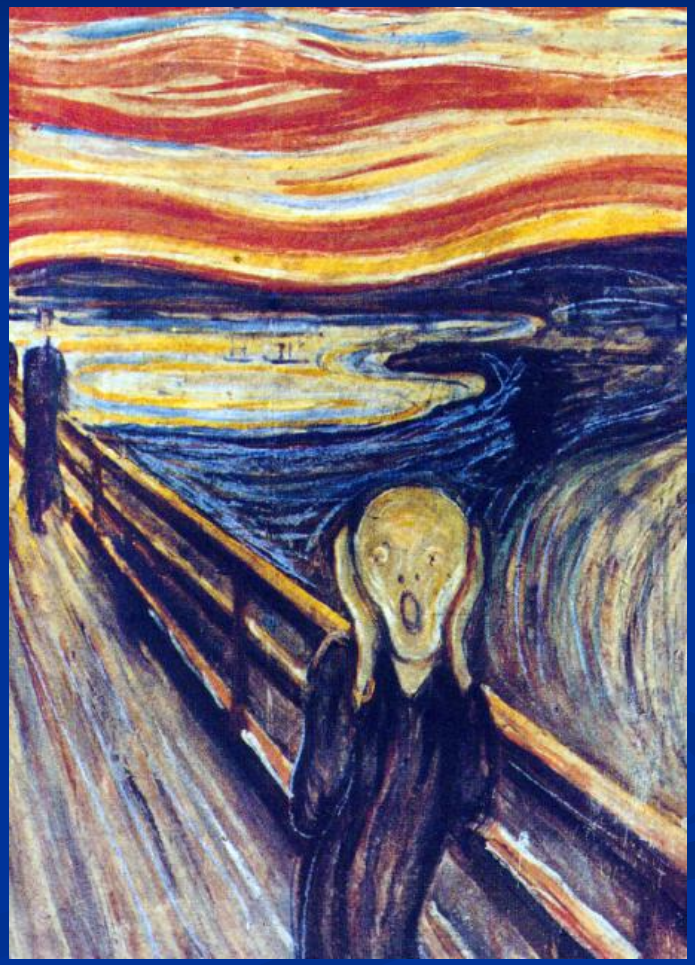
Inhal. kortikosteroidit	kyllä
Inhal.β-sympatomimeetit	kyllä
Kromoglikaatti	kyllä
Prednisoloni	kyllä
Teofylliini	ei ?
Hydroksitsiini	kyllä
Setiritsiini	kyllä
Loratadiini	kyllä

Verenpaineläkkeet & raskaus

β -salpaajat	kyllä
▪ labetaloli, metoprololi, seliprololi	
Ca-salpaajat	kyllä
▪ nifedipiini	
Metyylidopa	kyllä
Diureetit	ei
ACE-estäjät	ei
AT-1-res.antagonistit	ei

Psyykenlääkityksen hyödyt vs. haitat

- keskushermostoon vaikuttavat aineet rasvaliukoisia, poikkeus litium
- → veri-aivo-esteen läpäisy →läpäisevät myös istukan ja erittyvät äidinmaitoon
- sikiön veri-aivo-este epätäydellinen → herkempi lääkeainevaikutuksille
- Mutta ! Äidin hoitamaton psyykkinen sairaus voi olla riski sikiölle ja haitata lapsen tunteiden, kiintymyksen ja temperamentin sekä älyn ja erilaisten taitojen kehittymistä



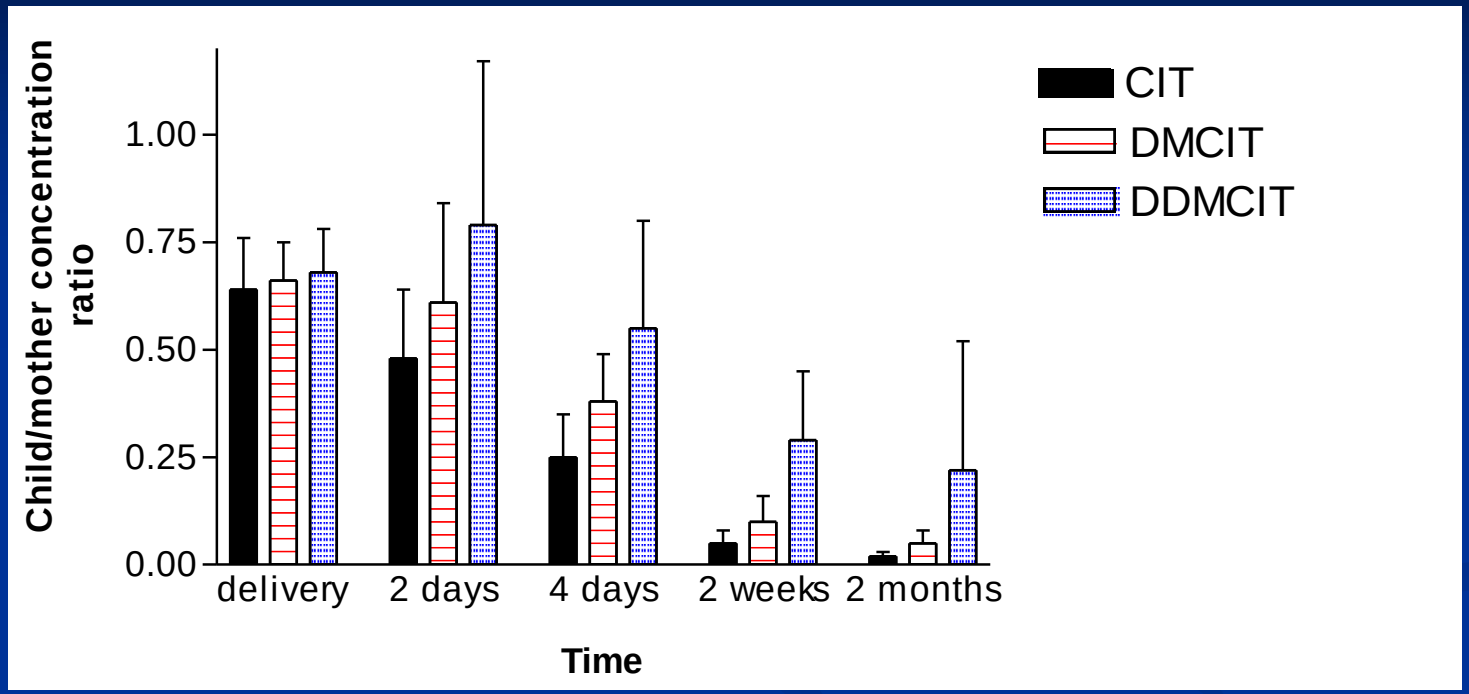
Masennuslääkkeet ja raskaus

- Trisykliset
  - voi käyttää
- SSRI-lääkkeet
  - voi käyttää
  - ACOG, 2006: paroksetiinia tulisi välttää, jos mahdollista
- Venlafaksiini, tratsodoni
  - todennäköisesti voi käyttää
- moklebemidi, mianseriini, mirtatsapiini, milnasipraani, reboksetiini
  - ei juurikaan kokemusta raskauden aikaisesta käytöstä

Masennuslääkkeet & perinataaliongelmat

- SSRI-lääkkeet
  - levottomuus, vapina, tärinä, jäykkyys, kuume, hengitysvaikeudet, suolisto-oireet
    - serotonergisiä oireita ? vieroitusoireita? toksisia oireita?
  - vastasyntyneen pulmonaalihypertension riski
- lääkityksen lopetus/annoksen lasku loppuraskaudessa ???

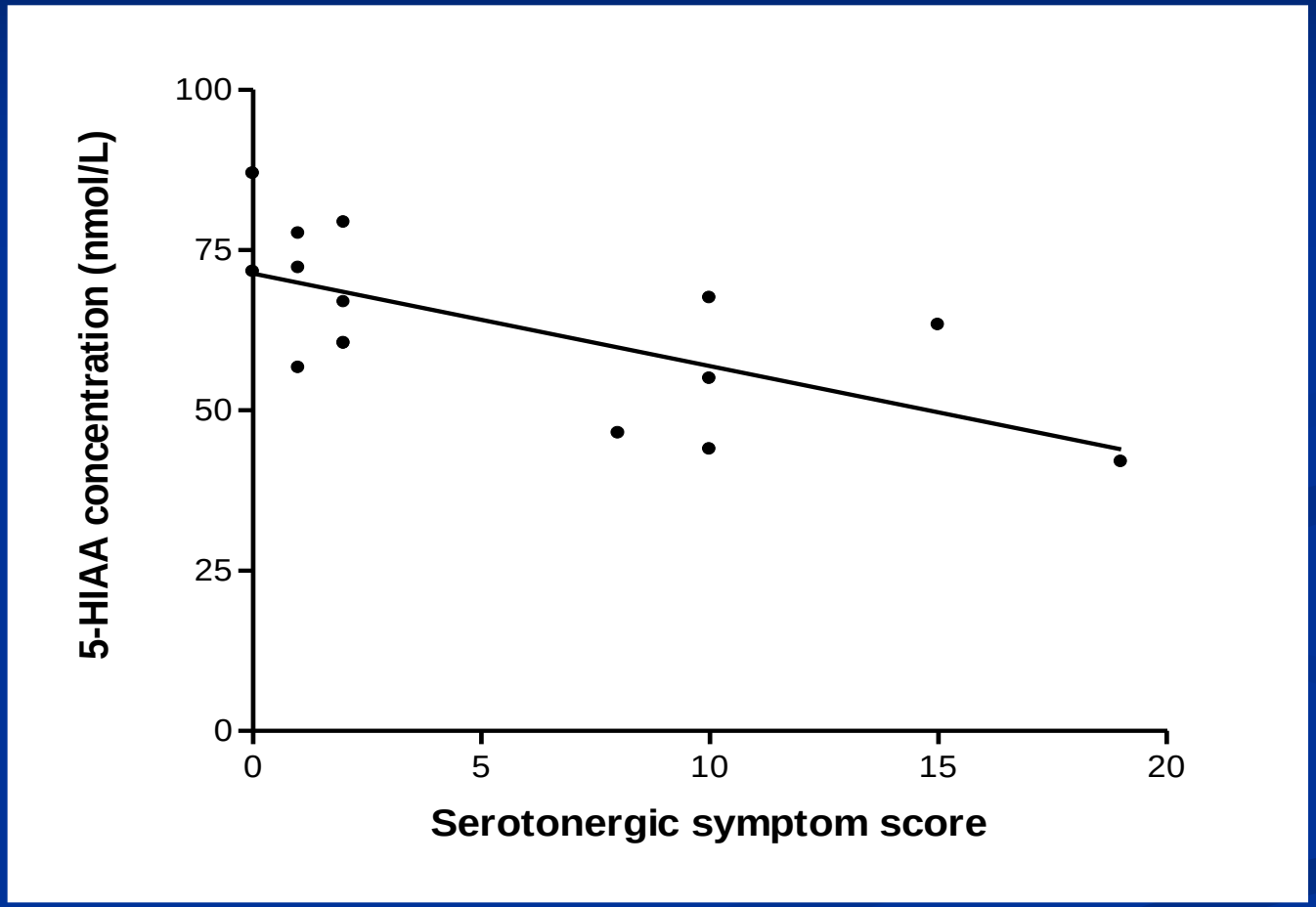
Lääkeainepitoisuudet vs. vastasyntyneellä todetut oireet



Sitalopraamin, desmetyylisitalopraamin ja didesmetyylisitalopraamin lapsi/äiti -pitoisuussuhteet synnytyksen aikana, 2 ja 4 vrk, 2 vk ja 2 kk synnytyksen jälkeen.

Heikkinen T et al. 2002

Relationship between the serotonergic symptom score during the first 4 days of life and cord blood 5-hydroxyindolacetic acid (5-HIAA) concentration (r_s=-0.66, P=0.007, n=15)



Laine K, Heikkinen T, Ekblad U, Kero P, 2003

Masennuslääkeet & toiminnalliset häiriöt

Gentile S., Galbally M., Prenatal exposure to antidepressant medications and neurodevelopmental outcome: A systematic review. J Aff Dis 128:1-9, 2011.

- haku sanoilla (1/1973- 2/2010): raskaus/vastasyntyneen toiminnallinen kehitys/ lapsen toiminnallinen kehitys/masennuslääkkeet
- löytyi 471 tiivistelmää ja julkaisua, joista 12 hyväksyttiin analyysiin
- tulokset (seuranta max. ad. 72 kk synnytyksen jälkeen)
- 10/12
  - äidin raskaudenaikaisella masennuslääkityksellä ei vaikutusta lapsen myöhempään toiminnalliseen kehitykseen
- 2/12
  - voi olla vaikutusta lapsen myöhempään toiminnalliseen kehitykseen
  - mutta, molemmissa tutkimuksissa metodologisia puutteita

- lisätutkimusta tarvitaan !

Epilepsialääkkeet & raskaus

- raskaus pitää aina olla suunniteltu !
- lääkehoidon optimointi
  - lääkityksen lopetus ?
  - monoterapia
  - annosoptimointi
  - pitkävaikutteiset lääkevalmisteet turvallisimpia
- foolihappo !
- tarkka obstetrinen ja lääkeainepitoisuuksien (neurologi) seuranta raskauden aikana !

Epilepsialääkkeet & raskaus

- **Valproaatti** (Deprakine®, Absenor®)
  - neuraaliputken sulkeutumishäiriöriski 1-2 % (riski yleensä 0.03 %)
  - suurentunut synnynnäisten sydänanomalioiden riski
  - suulakihalkioiden ja toiminnallisen teratogeenisuuden riski lisääntyy
  - suositusraja: äidin lääkeannos < 1000 mg/vrk

- **Karbamatsepiini** (Neurotol®, Tegretol®)
  - neuraaliputken sulkeutumishäiriöriski
  - suurentunut suulakihalkioiden ja lapsen pienipäisyyden riski
  - ei ole todettu vaikutusta lapsen psykomotoriseen kehitykseen

- Fenytoiini (Hydantin®)
  - synnynnäisten sydänvikojen ja suulakihalkioiden riski lisääntyy varsinkin suurimpia annoksia käytettäessä

Uudet epilepsialääkkeet & raskaus

Lamotrigiini (Lamictal®, Lamotrigin®)

- suurentunut riski huuli-suulakihalkioihin
- yhdessä valproaatin kanssa selvästi teratogeeninen !
- turvallisuusraja 200 mg/vrk

Gabapentiini (Gabapentin® jne.)

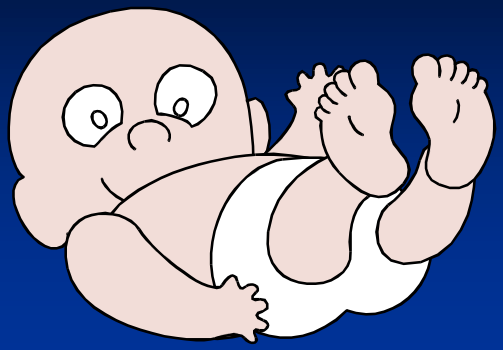
- kokemusta raskauden aikaisesta käytöstä vain vähän
- läpäisee istukan aktiivisesti ja voi täten kumuloitua sikiöön
- haittoja vastasyntyneillä ei kuitenkaan ole kuvattu

Pregabaliini, topiramaatti, levetirasetaami, tiagabiini, tsonisamidi, lakosamidi ?

Nukahtamislääkkeet & raskaus

Midatsolaami (Dormicum ®)	kyllä
Oksatsepaami (Opamox ®, Oxamin ®)	kyllä

Kysyvä ei tieltä eksy !



Teratologinen tietopalvelu (HUSLAB)
arkisin 9-12
p. 09-47176500

Lääkeinformaatiopalvelut/ Yliopistolliset keskussairaalat

www.terveysportti.fi (lääketietokanta: gravbase & lactbase)

gravbase

lactbase

A

A

Omepratsolin valmisteyhteenveto

Epidemiologisissa tutkimuksissa, joita on tehty vain vähän, omepratsolin ei ole todettu vaikuttavan haitallisesti raskauteen tai lisäävän yleistä epämuodostumien ilmaantuvuutta. Yksittäisten poikkeavuuksien osalta tietoa on kuitenkin liian vähän.

Rotilla omepratsoli ja sen metaboliitit erittyvät emon maitoon. Tiedot lasten rintamaidon kautta saamista määristä ovat riittämättömät. Omepratsolin pitoisuudet ihmisen rintamaidossa ovat noin 6 % suurimmasta omepratsolipitoisuudesta äidin plasmassa.

Omepratsolin käyttö raskauden ja imetyksen aikana vaatii tarkkaa hyöty-riski-suhteen arviointia.

A

Ursodeoksikoolihappo on luonnollisesti sappinesteessä esiintyvä sappihappo. Sen teho on hyvin osoitettu raskauden aikaisen kolestaasin hoidossa, mihin tautiin sitä pidetään ensisijaisena hoitona. Ursodeoksikoolihapon turvallisuus on osoitettu raskauden 2. ja 3. kolmanneksen aikana, jolloin kolestaasin oireet lähes aina esiintyvät. Ursodeoksikoolihapon turvallisuudesta raskauden 1. kolmanneksen aikana ei juuri ole kokemusta.

Adursalin valmisteyhteenveto

Adursal-tabletteja ei pidä käyttää raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä ilman asianmukaista ehkäisyä.

KIITOS !