

Heli Malm

Mitä raskaudenaikaisesta psyykenlääkkeiden käytöstä on hyvä tietää?

Psykoosilääkkeistä kertynyt kokemus ei viittaa sikiön merkittävään epämuodostumariskiin, mutta tieto olantsapiinista ja risperidonista on kuitenkin ristiriitaista. Toisen polven psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä verengluukoosiarvoja tulisi seurata raskauden suunnitteluvaiheesta lähtien. Masennuslääkkeistä fluoksetiini ja paroksetiini on yhdistetty suurentuneeseen synnyntäisen sydänvian riskiin, mutta syysuhdetta ei ole varmistettu. Mielialantasaajana käytettävistä lääkkeistä lamotrigiinin ja litiumin käyttö on mahdollista. Valproiinihapon (natriumvalproaatti) käyttö mielialantasaajana on ehdottoman vasta-aiheista sen käyttöön liittyvän synnyntäisten epämuodostumien ja kehitysviiveen suurentuneen riskin vuoksi. Rauhoittavien ja unilääkkeiden käytön tulisi olla tilapäistä. Raskaudenaikaiset fysiologiset muutokset voivat vaikuttaa lääkkeiden farmakokinetiikkaan. Erityisesti litiumpitoisuuden säännöllinen seuranta on välttämätöntä, ja lamotrigiini-pitoisuuden seuranta on suositeltu. Kaikki keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet voivat aiheuttaa vastasyntyneelle ohimeneviä lääkeoireita.

Aidin hoitamaton psyykinen sairaus voi altistaa riskikäyttäytymiselle ja raskauskomplikaatioille. Kun lääkehoito katsotaan aiheelliseksi, sitä on yleensä välttämätöntä jatkaa myös raskauden aikana. Viime vuosien aikana laajat vakuutus- ja rekisteriaineistoihin perustuvat tutkimukset ovat tuoneet lisää tietoa psykoosi- ja masennuslääkkeiden sekä mielialantasaajien käytön turvallisuudesta raskauden aikana, ja vain harvan lääkkeen käyttö on selvästi vasta-aiheista (1–5). Sikiön elinten erilaistuminen ajoittuu ensimmäisen raskauskolmanneksen ajalle, ja lääkitys tulisi suunnitella sikiönkin kannalta mahdollisimman turvalliseksi jo raskauden suunnitteluvaiheessa. Lääkitysten muuttaminen raskauden jo alettua voi olla vaativaa ja johtaa ojasta allikkoon.

Onko annos riittävä?

Lääkkeiden sikiölle aiheuttamat haitat ovat annosriippuvaisia, ja yleinen suositus on käyttää pienintä mahdollista äidin hoidon kannalta riit-

tävää annosta. Perinnöllisten tekijöiden lisäksi myös raskaudenaikaiset fysiologiset muutokset voivat vaikuttaa lääkkeiden farmakokinetiikkaan ja vaatia annosmuutoksia.

Raskauden aikana plasmatilavuus suurenee lähes puolella ja johtaa lääkeainetta kuljettavien proteiinien pitoisuuden pienenemiseen, jolloin vapaana olevan lääkeaineen pitoisuus voi suurentua. Toisaalta munuaisten verenvirtaus kiihtyy ja munuaisten kautta erittyvien lääkeaineiden poistuminen nopeutuu. Maksan lääkeaineenvaihdunta kiihtyy: keskeisistä siihen liittyvistä sytokromi P₄₅₀ (CYP) -entsyymeistä CYP2C9-, CYP2D6- ja CYP3A4-aktiivisuus samoin kuin UDP-glukuronyylitransferaasi (UGT) -aktiivisuus lisääntyvät raskauden edetessä.

Muutokset vaikuttavat voimakkaimmin lääkkeiden farmakokinetiikkaan raskauden jälkipuoliskolla ja erityisesti viimeisen raskauskolmanneksen aikana (6,7). Ennen raskautta riittävänä pidetty annos saattaa osoittautua riittämättömäksi raskauden edetessä ja altistaa

psykkisten oireiden hankaloitumiselle. Lääke-
vasteen heiketessä on tärkeää miettiä, onko an-
noksen suurentamiseen aihetta ennen kuin har-
kitaan lääkityksen vaihtoa tai lisälääkitystä (4).

Psykoosilääkkeet

Toisen polven psykoosilääkkeiden käyttö raskaana olevien hoidossa on lisääntynyt tasaisesti 2000-luvun alusta ja lähes syrjäyttänyt ensimmäisen polven psykoosilääkkeiden käytön. Vuonna 2016 jo lähes 1 % raskaana olevista käytti toisen polven psykoosilääkkeitä. Yleistyminen selittyy ensisijaisesti ketiapiiniin käytön lisääntymisellä (2). Ketiapiinia käytetään varsinaisen käyttöaiheensa (skitsofrenia, kaksisuuntainen mielialahäiriö) lisäksi unettomuuden ja ahdistuksen hoitoon pienempinä annoksina. Psykoosilääkkeiden hyödyistä unettomuuden hoidossa ei kuitenkaan ole riittävästi näyttöä (8).

Raskaudenaikainen farmakokinetiikka.

Toisen polven psykoosilääkkeet kulkeutuvat sikiöön. Pienimmät napaveripitoisuudet on kuvattu ketiapiinilla, sen pitoisuus napaveressä on vastannut keskimäärin vain noin neljänestä äidin lääkepitoisuudesta (9). Erityisesti ketiapiinin ja aripipratsolin farmakokinetiikka muuttuu raskauden aikana, ja annosta voidaan joutua suurentamaan loppuraskautta lähestyttäessä (TAULUKKO 1) (4,7). Annos palautetaan raskautta edeltäväksi yleensä vähitellen synnytyksen jälkeen, kun maksan aineenvaihdunta normalisoituu kahden ensimmäisen viikon aikana (4).

Epämuodostumat. Eniten kokemusta raskaudenaikaisesta käytöstä on kertynyt ketiapiinista, olantsapiinista ja aripipratsolista, joiden käytön ei aikaisemmissa tutkimuksissa ole osoitettu lisäävän epämuodostumien kokonaisriskiä (TAULUKKO 1) (1,10–12). Pohjois-amerikkalaisessa vakuutustietoihin perustuvassa tutkimuksessa risperidonin käyttö lisäsi epämuodostuman riskiä (korjattu riskisuhde, RR 1,26) ja marginaalisesti sydänepämuodostuman riskiä (RR 1,26) (1).

Toisen polven psykoosilääkkeet voivat vaikuttaa glukoosiaineenvaihduntaan lisäämällä insuliiniresistenssiä ja haittaamalla haiman

beetasolujen toimintaa (13). Alkuraskauden hyperglykemia lisää epämuodostumariskiä, ja erityisesti sydämen ja keskushermoston epämuodostumat on liitetty diabeettiseen sikiövaurioon.

Aiemmista tutkimuksista poiketen suomalaisen rekisteriaineistoon perustuvassa tutkimuksessamme olantsapiiniin käyttöön liittyi kaksinkertainen epämuodostumien kokonaisriski ja lähes nelinkertainen lihasten ja luiden epämuodostumien riski verrattuna raskauksiin, joissa äiti ei käyttänyt psykoosilääkitystä (14). Riski näytti olevan suurentunut myös verrattuna ensimmäisen polven psykoosilääkkeiden käyttäjiin, mutta se ei säilynyt tässä vertailussa enää tilastollisesti merkitsevänä.

Omien tulostemme ja aikaisemman tutkimustiedon perusteella ketiapiini tai aripipratsoli ovat toisen polven psykoosilääkkeistä ensisijaisia valintoja raskauden aikana. Klotsapiiniin käyttö on mahdollista selvästi perustelluissa tilanteissa (TAULUKKO 1). Raskaana olevien venkuvaa seurataan klotsapiinihoidon aikana samoin periaattein kuin raskaana olemattomien. Amisulpridin, brekspipratsolin, asenapiinin, lurasidonin, sertindolin ja tsiprasidonin käytöstä on hyvin vähän kokemusta, eikä niiden käyttöä suositella. Ensimmäisen polven psykoosilääkkeiden käyttöön ei ole osoitettu liittyvän suurentunutta epämuodostumariskiä (TAULUKKO 1) (1,11).

Raskauskomplikaatiot ja vastasyntynt.

Äidin hyperglykemia johtaa sikiön hyperglykemiaan ja edelleen sikiön insuliinituotannon kiihtymiseen. Anabolisena hormonina insuliini kiihdyttää sikiön kasvua. Omassa tutkimuksessamme toisen polven psykoosilääkkeitä raskauden aikana säännöllisesti käyttäneiden riski sairastua raskausdiabetekseen oli yli 60 % suurempi kuin äitien, jotka eivät käyttäneet psykoosilääkkeitä (korjattu kerroinsuhde 1,62) (2).

Aikaisemmin erityisesti olantsapiini ja ketiapiini on yhdistetty suurentuneeseen raskausdiabeteksen riskiin (15). Tutkimuksessamme raskausdiabeteksen riski oli suurin klotsapiiniin (33 %) ja aripipratsolin (32 %) käyttäjillä (2). Psykoosilääkkeille altistuneiden vastasyntyneiden hoito valvonta- tai teho-osastolla oli yleisempää kuin altistumattomien. Kun toisen

TAULUKKO 1. Psykoosilääkkeet, mielialantasaajat ja raskaus.

Lääke	Epämuodostumariski (viite)	Meta-bolia	Huomioitavaa
Toisen polven psykoosilääkkeet			Verenglukoosiarvojen seuranta
Ketiapiini	Ei lisää riskiä (1,4,5,10–12,14)	CYP3A4 CYP2D6	Annokseen suhteutettu lääkepitoisuuden pieneneminen lähes 80 % raskautta edeltävästä tilanteesta viimeiseen raskauskolmannekseen mennessä (7)
Olantsapiini	Tulokset ristiriitaisia (1,11,12,14)	CYP1A2 CYP2D6	Raskaudella ei merkittävää vaikutusta farmakokinetiikkaan (7)
Risperidoni	Mahdollinen vähän suurentunut riski, ei varmistettu (1,11,12,14)	CYP2D6	Vähän tietoa raskauden vaikutuksesta farmakokinetiikkaan
Aripipratsoli	Ei lisää riskiä (1,11,12,14)	CYP2D6 CYP3A4	Annokseen suhteutettu lääkepitoisuuden pieneneminen yli 50 % raskautta edeltävästä tilanteesta viimeiseen raskauskolmannekseen mennessä (7)
Klotsapiini	Ei viitettä riskistä, kokemusta rajallisesti (11,12,14)	CYP1A2 CYP3A4 CYP2D6	Vähän tietoa raskauden vaikutuksesta farmakokinetiikkaan
Tsiprasidoni	Ei viitettä riskistä, kokemusta rajallisesti (11,12)	CYP 3A4	Vähän tietoa raskauden vaikutuksesta farmakokinetiikkaan (7)
Ensimmäisen polven psykoosilääkkeet			
Haloperidoli	Ei viitettä riskistä, kokemusta rajallisesti (11)	CYP3A4 CYP2D6	Vähän tietoa raskauden vaikutuksesta farmakokinetiikkaan (7)
Perfenatsiini	Ei viitettä riskistä, kokemusta rajallisesti (11)	CYP2D6	Annokseen suhteutettu lääkepitoisuuden pieneneminen yli 50 % raskautta edeltävästä tilanteesta viimeiseen raskauskolmannekseen mennessä (7)
Mielialantasaajana käytettäviä lääkkeitä			
Lamotrigiini	Annos < 325 mg/vrk ei lisää epämuodostumariskiä (19)	UGT1A4 UGT2B7	Pitoisuus pienenee voimakkaasti raskauden edetessä (4,20) Yleistä foolihapposuositusta suurempi annos (1–5 mg/vrk) harkinnan mukaan, aloitetaan 2 kk ennen ehkäisystä luopumista ja jatketaan 12. raskausviikolle (40)
Litium	Pieni suurentunut synnynäisen sydänvian riski (absoluuttinen riski 2 %) (5,10,24) Oikean puolen ulosvirtauskanavan ahtauman riski 6:1 000 Ebsteinin anomalian riski 1–2:1 000	Erityy muuttumaton virtsaan	Litiumlääkitystä ei saa purkaa äkillisesti ilman pakottavaa syytä. Annokseen suhteutettu lääkepitoisuuden pieneneminen yli 30 % alkutilanteesta viimeiseen raskauskolmannekseen mennessä Pitoisuuden seuranta kolmen viikon välein ja vähintään viikoittain 34. raskausviikolta lähtien (23) Pitoisuus tulisi lisäksi tarkistaa, jos hoitovaste on huono tai ilmenee voimakasta raskausoksenteleua ja muita nestetasapainohäiriötä aiheuttavia tiloja tai pre-eklampsiaa Lääkeannos suositellaan jaettavaksi kahteen vuorokausiannokseen (4) Synnytys: Lääkitystä ei tarvitse välttämättä tauottaa synnytyksen ajaksi (23) Pitoisuuden tarkka seuranta synnytyksen aikana, 2 vrk synnytyksen jälkeen ja tämän jälkeen 1–2 kertaa viikossa, kunnes stabiili tilanne on saavutettu Tulehduskipuläläkkeet voivat vaikuttaa munuaisten toimintaan ja suurentaa litiumpitoisuutta Yleistä foolihapposuositusta suurempi annos (1–5 mg/vrk) harkinnan mukaan, aloitetaan 2 kk ennen ehkäisystä luopumista ja jatketaan 12. raskausviikolle (40)
Karbamatsepiini	Epämuodostumariski suurentunut		Ei saa käyttää mielialan tasaamiseen raskauden aikana (5)
Valproiinihappo	Epämuodostumariski huomattava (absoluuttinen riski annoksen mukaan jopa 24 %) Kehityksen viivästymisen ja autismin riski huomattavasti suurentunut		Ei saa käyttää mielialan tasaamiseen raskauden aikana (18) Raskaudenehkäisyohjelmaa noudatettava

CYP = sytokromi P₄₅₀ UGT = UDP-glukuronyylitransferaasi

polven psykoosilääkkeiden käyttäjien vastasyntyneitä verrattiin ensimmäisen polven psykoosilääkkeiden käyttäjien lapsiin, ei neonataalivaiheen ongelmassa kuitenkaan todettu eroja (2). Ekstrapyramidaalioireet ovat mahdollisia mutta palautuvia.

Pitkäaikaisen injektiovalmisteen käyttö. Pitkäaikaisesti vaikuttavan injektiovalmisteen psykoosilääkkeen käytön jatkaminen raskauden aikana on mahdollista painavasta syystä (16). Edellytys käytölle on, että valmistemuoto on hyvin siedetty ja että äidin hoito vaarantuisi huonon hoitomyöntyvyyden takia, jos käytettäisiin tavanomaista lääkehoitoa.

Lasten pitkäaikaiskehitys. Kertynyt tutkimustieto psykoosilääkkeiden mahdollisista pitkäaikaisvaikutuksista kehittyvään keskushermostoon on niukkaa. Tutkimusasetelmissa on huomioitu puutteellisesti äidin sairaus ja sen vaikeus, ympäristöön liittyvät tekijät sekä perinnöllisten tekijöiden vaikutus. Psykoosilääkkeiden raskaudenaikainen käyttö on yksittäisissä tutkimuksissa liitetty viivästyneeseen motoriseen kehitykseen, joka on kuitenkin seurannassa korjaantunut (17).

Mielialantasaajat

Epämuodostumat. Valproiinihapon ja karbamatsepiinin käyttäminen mielialantasaajana raskausaikana on vasta-aiheista, sillä niiden käyttöön liittyy epämuodostumariski, ja valproiinihapon käyttöön myös jälkeläisten kehityksen viivästymisen sekä autismin suurentunut riski (TAULUKKO 1) (4,5,10,18).

Lamotrigiinin käyttö epilepsiaa sairastavien naisten yksilääkehoitona ei lisännyt epämuodostumariskiä taustariskiin nähden yli 6000 raskauden aineistossa (19). Kun riskiä tarkasteltiin annoksen mukaisesti, yli 325 mg:n päivänannokset lisäsivät riskiä hieman. Havaittu riskin pieni lisääntyminen voi selittyä äidin vaikeammalla sairaudella, mutta tilanteen salliessa lamotrigiiniannos kannattaa kymmenen ensimmäisen raskausviikon aikana pyrkiä pitämään tätä pienempänä.

Litiumin käyttöön liittyvä synnynnäisen sydänvian riski on pieni, eikä äidille tärkeätä

litiumlääkitystä pidä purkaa raskaussuunnitelmien vuoksi (TAULUKKO 1) (5).

Farmakokinetiikka raskauden aikana. Lamotrigiini metaboloituu UDP-glukuronyylitransferaasientsyymien (UGT1A4, vähäisemmissä määrin myös UGT2B7) kautta inaktiiviseksi aineenvaihduntatuotteiksi, jotka erittyvät edelleen virtsaan. UGT-entsyymiaktiivisuus lisääntyy estrogeenin vaikutuksesta. Yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana lamotrigiinipitoisuus pienenee keskimäärin 50 %, ja annosta joudutaan usein suurentamaan (20). Yhdistelmäehkäisytablettien lopetuksen yhteydessä raskautta suunniteltaessa annosta tulee vastaavasti pienentää.

Raskauden alettua lamotrigiinipitoisuus pienenee jo ensimmäiseltä raskauskolmannekselta lähtien pääasiassa estradiolin indusoiman entsyymiaktiivisuuden lisääntymisen vuoksi (20,21). Tutkimustieto lamotrigiinin farmakokinetiikan raskaudenaikaisista muutoksista perustuu pääosin epilepsiapotilaisiin, mutta samansuuntaisia tuloksia on saatu myös kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden osalta (4).

Geneettinen polymorfismi UGT1A4-entsyymin osalta vaikuttanee siihen, miksi noin yhdellä viidestä lamotrigiinin farmakokinetiikka ei raskauden aikana kuitenkaan oleellisesti muutu (21). On myös esitetty, että sikiön sukupuoli (tyttösikiö, äidin suuremmat estrogeenipitoisuudet) voisi osaltaan selittää sen, että yksilöllistä vaihtelua on raportoitu myös saman äidin eri raskauksissa (22). Lamotrigiinipitoisuuden pieneneminen voi johtaa mielialaa tasaavan vaikutuksen heikkenemiseen. Kirjallisuudessa on suositeltu lääkepitoisuuden ja mielialaoireiden kuukausittaista seuranta raskauden alusta lähtien (4).

Epilepsiapotilaiden osalta on suositeltu, että raskaudenaikainen lamotrigiinipitoisuuden pieneneminen 15–25 %:lla alkutilanteesta on aihe harkita lääkeannoksen suurentamista ja yli 25 %:n pieneneminen on jo selvä syy suurentaa annosta (20). Lamotrigiinin käytöstä mielialantasaajana ei ole erillistä ohjeistusta. Tilanne tulee arvioida potilaan sairaushistorian, raskaudenaikaisen voinnin ja lääkepitoisuuden perusteella. Jos lamotrigiiniannosta suurene-

taan raskauden aikana, annos täytyy vastaavasti asteittain palauttaa raskautta edeltäväksi 2–3 viikon kuluessa synnytyksestä (4,20).

Vastasyntyneen litiumpitoisuudet vastaavat äidin pitoisuutta (23). Eritys lisääntyy raskauden edetessä. Annokseen suhteutettu litiumpitoisuus pienenee jo ensimmäiseltä raskauskolmannekselta lähtien ja on pienimmillään toisen sekä kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Tarkka lääkepitoisuuden seuranta on välttämätöntä (**TAULUKKO 1**) (4,23,24).

Raskauskomplikaatiot ja vastasyntynyt. Selvää näyttöä lamotrigiinin tai litiumin käyttäjien raskauskomplikaatioiden lisääntymisestä ei ole osoitettu (24,25). Litiumin käyttöön liittyvät vastasyntyneen lääkeoireet ovat mahdollisia mutta yleensä lieviä, kun äidin litiumpitoisuus pysyy terapeuttisella alueella (23).

Lasten pitkäaikainen kehitys. Sikiökaution altistumisen lamotrigiinille tai litiumille ei ole osoitettu vaikuttavan kognitiiviseen kehitykseen, mutta tutkimustietoa on rajallisesti (24,26).

Masennuslääkkeet

Masennuslääkkeiden raskaudenaikainen käyttö on lisääntynyt tasaisesti. Vuonna 2018 lääkkeitä käytti Suomessa 5,4 % raskaana olevista. Masennuslääkkeistä eniten käytettiin selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI-lääkkeet) (THL, Lääkehoito ja raskaus, julkaisematon tieto). Trisyklisten masennuslääkkeiden käyttö on pysynyt vähäisenä 20 viime vuoden aikana.

Farmakokinetiikka raskauden aikana. Raskauden vaikutusta masennuslääkkeiden farmakokinetiikkaan tunnetaan huonosti. Yksittäiset tutkimukset viittaavat siihen, että trisyklisten masennuslääkkeiden lisäksi mahdollisesti myös fluvoksamiinin, fluoksetiinin ja paroksetiinin aineenvaihdunta – joka näiden lääkkeiden osalta välittyy pääosin CYP2D6-entsyymin kautta – kiihtyy raskauden aikana ja voi johtaa hoidon kannalta riittämättömiin lääkepitoisuuksiin loppuraskauden aikana (10,27). Tietoa on kuitenkin rajallisesti, ja myös CYP2D6-genotyypillä voi olla merkitystä. Lääkepitoisuuden seuranta tulee harkita,

Ydinasiat

- ▶ Valtaosa psyykenlääkkeistä on käyttökelpoisia myös raskauden aikana, eikä äidille tärkeää lääkettä pidä lopettaa.
- ▶ Valproiinihapon käyttö mielialantasajana on kuitenkin ehdottoman vasta-aiheista.
- ▶ Usean psyykenlääkkeen farmakokinetiikka voi muuttua raskauden edetessä, jolloin annosta voidaan joutua suurentamaan hoitovasteen saavuttamiseksi.
- ▶ Vastasyntyneen lääkeoireet ovat mahdollisia mutta useimmiten nopeasti ohimeneviä.
- ▶ Sikiöaikaisen altistumisen merkitystä lasten pitkäaikaiskehitykseen tunnetaan huonosti.

mutta ainakin toistaiseksi raskaudenaikaiset annosmuutokset tehdään ensisijaisesti kliinisen kuvan perusteella.

Epämuodostumat. SSRI-lääkkeiden sekä serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeet) venlafaksiinin ja duloksetiinin käytöstä on kertynyt runsaasti kokemusta raskauden ajalta, yhteensä sadoista tuhansista raskauksista (**TAULUKKO 2**). Tulokset eivät ole osoittaneet näiden lääkkeiden vaikuttavan merkittävästi epämuodostumien kokonaisriskiin (4,5,27–30).

SSRI-lääkkeistä essitalopraami, sitalopraami ja sertraliini ovat ensisijaisia valintoja. Fluoksetiinin ja paroksetiinin käyttö on toistuvasti liitetty suurentuneeseen spesifisten sydänpämuodostumien riskiin (**TAULUKKO 2**) (30,31). Riskin suurenemista selittävät ainakin osittain äidin sairaus ja siihen liittyvät tekijät sekä muut, perheeseen liittyvät taustatekijät, mutta kausaalista yhteyttä ei voida kokonaan sulkea pois (3,29).

Muista masennuslääkkeistä mirtatsapiinin ja bupropionin, samoin kuin trisyklististä masennuslääkkeistä amitriptyliinin ja nortriptyliinin, ei ole osoitettu lisäävän epämuodostumariskiä (3,5,10,32–34). Tietoa masennuslääkkeistä on koottu **TAULUKKON 2**.

TAULUKKO 2. Masennuslääkkeet ja raskaus.

Lääke	Epämuodostumariski	Raskauskomplikaatiot	Vastasyntyneen ongelmat
SSRI-lääkkeet			
Fluoksetiini Sitalopraami Paroksetiini Fluvoksamiini Sertraliini Essitalopraami	Turvallisimmat vaihtoehdot sertraliini, essitalopraami ja sitalopraami Fluoksetiiniin ¹ ja paroksetiiniin liittyy mahdollisesti hieman suurentunut sydänapämuodostuman riski (5,27,30,31)	Suurentunutta keskenmenoriskiä ei ole osoitettu Ennenaikaisuuden riski ei ole suurentunut (27,36) Suurentunutta synnytykseen liittyvän verenvuodon riskiä ei ole osoitettu (5,36)	Riski joutua valvonta- tai tehosastolle noin 15 % (vs altistumattomien 10 %) (36) Vastasyntyneen keuhkoverenpainetaudin riski suurentunut (esiintyvyys 3:1 000 vs altistumattomien 2:1 000) (5) SSRI- ja SNRI-lääkkeiden pitkäkestoisten ja 20. raskausviikon jälkeisen käytön yhteydessä lasta tulisi seurata ainakin kahden päivän ikään asti ennen kotiuttamista (27)
SNRI-lääkkeet			
Venlafaksiini Duloksetiini	Ei suurentunutta epämuodostumariskiä (28,29)	Synnytykseen liittyvän verenvuodon riski suurentunut (3,6 % vs altistumattomien 2,3 %) (28)	
Milnasipraani	Vähän kokemusta	–	–
Trisykliset masennuslääkkeet			
Amitriptyliini	Ei suurentunutta epämuodostumariskiä (5,34)	Äidin antikolinergiset oireet mahdollisia	Vastasyntyneen antikolinergiset oireet mahdollisia
Nortriptyliini	Ei viitettä epämuodostumariskistä, kokemusta rajallisesti (5,34)		
Doksepiini	Vähän kokemusta		
Klomipramiini	Mahdollinen sydänapämuodostuman suurentunut riski (34), alkuraskauden aikaista käyttöä tulee välttää		
Muut masennuslääkkeet			
Mirtatsapiini	Ei suurentunutta epämuodostumariskiä (32,34)	Ei vakuuttavaa osoitusta ennenaikaisuuden riskistä (32)	Vastasyntyneen lääkeoireet mahdollisia, samantyyppisiä kuin SSRI- ja SNRI-lääkkeiden aiheuttamat
Mianseriini	Ei viitettä epämuodostumariskistä, kokemusta rajallisesti (34)	–	Vastasyntyneen lääkeoireet mahdollisia
Bupropioni	Ei suurentunutta epämuodostumariskiä (5,33)		
Tratsodoni	Ei viitettä epämuodostumariskistä, kokemusta rajallisesti (5)		
Vortiooksetiini, reboksetiini, agomelatiini	Vähän kokemusta, ei suositella		

¹ Fluoksetiinin puoliintumisaika on pitkä, noin kaksi viikkoa

SSRI = selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, SNRI = serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät

Raskauskomplikaatiot ja vastasyntynyt. Äidin masennus sinänsä lisää ennenaikaisen synnytyksen riskiä. Laajassa meta-analyysissä masennuslääkkeiden (valtaosa SSRI-lääkkeitä) käyttö lisäsi ennenaikaisuuden riskiä yli 60 % verrattuna äiteihin, joilla oli masennukseen liittyvä psykiatrinen sairaus mutta ei lääkitystä (35).

Oma suomalaisen rekisteriaineistoon perustuva tutkimuksemme käsitti yli 15 000 raskautensa aikana SSRI-lääkettä ostanutta naista. SSRI-lääkkeitä käyttäneiden äitien osalta ennenaikaisen ja erityisesti hyvin ennenaikaisen synnytyksen (ennen 32. raskausviikkoa) riski oli kuitenkin pienempi kuin äitien, joilla oli masennusdiagnoosi mutta jotka eivät käyttäneet

TAULUKKO 3. Anksiolyytit, rauhoittavat aineet, unilääkkeitä ja raskaus.

Lääke	Epämuodostumariski	Huomioitavaa
Bentsodiatsepiinit	Eivät lisää epämuodostumariskiä (5,10) Ensisijainen vaihtoehto oksatsepaami	Säännöllinen käyttö lähellä synnytysajankohtaa voi johtaa vastasyntyneen oireisiin (hengityksen pysähdys, uneliaisuus, velttous) tai lääkepitoisuuden pienentyessä vieroitusoireisiin (ärtyneisyys, vapina, itkuisuus, itkun puuttuminen). Toistuvaa käyttöä lähellä synnytysajankohtaa on syytä välttää. Säännöllistä lääkitystä ei saa purkaa äkillisesti (5).
Hydroksitsiini (antihistamiini)	Ei lisää epämuodostumariskiä (34)	Vastasyntyneen lääkeoireet mahdollisia, jos lääkettä on loppuraskauden aikana käytetty säännöllisesti.
Bentsodiatsepiinien kaltaiset lääkkeet: tsopikloni, tsolpideemi	Eivät lisää epämuodostumariskiä (4,5,10)	Mahdollisuuksien mukaan vain lyhytaikainen käyttö.
Melatonini	Epätodennäköinen	Ei suositella. Lääkkeellisen melatoniniin vaikutuksia sikiön kehitykseen ei tunneta (mahdollinen vaikutus uni-valvertymin kehittymiseen, lisääntyminen).
Valeriaana	Ei tutkittua tietoa	Ei suositella.

masennuslääkkeitä raskausaikana (36). Tutkimusasetelmien monimuotoisuus ja äidin sairauden vaikeuden huomioonvaatavuus todennäköisesti selittävät ristiriitaisia löydöksiä.

SSRI- ja SNRI-lääkkeet kulkeutuvat sikiöön, ja altistuminen raskauden puolivälin jälkeen voi johtaa sikiössä pitkäkestoisesti suurentuneeseen serotonergiseen tonukseen (37). Lääkityksen purkaminen loppuraskauden aikana ei siten välttämättä vähennä vastasyntyneen riskiä saada lääkeoireita, eikä lääkityksen rutiinimaiselle purkamiselle tai annoksen vähentämiselle loppuraskauden aikana ole perustetta (27). Tärkeän lääkityksen lopettaminen voi myös altistaa äidin oireiden palautumiselle synnytyksen jälkeen ennen hoitovasteen saavuttamista lääkkeen uudelleenaloituksen jälkeen.

Lasten pitkäaikaiskehitys. Tutkimustieto serotoniinijärjestelmään vaikuttavien masennuslääkkeiden sikiöaikaisista vaikutuksista lasten pitkäaikaiskehitykseen on ristiriitaista. Äidin sairaus ja sen vaikeus, perinnöllinen alttius sekä ympäristötekijöiden huomioiminen havainnoivissa tutkimusasetelmissä on vaativaa ja voi puutteellisesti huomioituna vaikuttaa tuloksiin. Eläinkokeissa on osoitettu, että altistuminen SSRI-lääkkeelle herkässä keskushermoston kehitysvaiheessa voi haitata keskushermoston serotonergisen järjestelmän kypsymistä ja johtaa myöhemmin pieneen serotoniinipitoisuuteen, mikä altistaa masennuksen myöhemmälle kehitykselle (37).

Omassa tutkimuksessa sikiökauteen altistuminen SSRI-lääkkeille lisäsi lasten riskiä sairastua masennukseen ennen 15 vuoden ikää. Vertailukohtana olivat lapset, jotka olivat sikiökaudella altistuneet äidin masennukselle mutta eivät masennuslääkkeille (38). Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön (ADHD), ahdistuksen tai autismin riski ei ollut suurentunut, mutta vastakkaisiakin tuloksia on esitetty (5,27). Omat tuloksemme jälkeläisten masennuksen osalta ovat alustavia, ja lasten seuranta on tarkoitus jatkaa 22 vuoden ikään saakka.

Toistaiseksi kertynyt tutkimustieto ei oikeuta lopettamaan lääkitystä äidiltä, joka siitä selvästi hyötyy. Toisaalta lääkitykselle täytyy aina olla selkeä aihe. Raskaudenaikaisen masennuksen hoidossa tulisi aina huomioida psykososiaalisen tuen merkitys, ja hyödyllisiksi osoitettujen psykoterapeuttisten interventioiden saatavuus tulisi turvata.

Anksiolyytit, rauhoittavat aineet ja unilääkkeet

Raskaudenaikaisten unihäiriöiden hoidossa tulee ensisijaisesti käyttää lääkkeettömiä keinoja. Jos lääkkeitä tarvitaan, käytön tulisi mahdollisuuksien mukaan olla lyhytaikaista. Bentsodiatsepiiniryhmän lääkkeistä ensisijainen vaihtoehto on oksatsepaami. **TAULUKOSSA 3** on lueteltu keskeisiä ryhmän lääkkeitä.

ADHD-lääkkeet

ADHD:n lääkehoito voi tulla kyseeseen tapauksissa, joissa äidin arvioidaan selvästi hyötyvän siitä (10). Pohjoisamerikkalaisiin vakuustietoihin ja pohjoismaisiin rekistereihin perustuvassa monikeskustutkimuksessa amfetamiinjohdosten lääkkeellisen käytön ei osoitettu vaikuttavan epämuodostumariskiä, mutta metyyliifenidaatin käyttö liittyi marginaalisesti suurentuneeseen sydänvian riskiin (39). Metyyliifenidaatin ja amfetamiinjohdosten käyttö on liitetty suurentuneeseen pre-eklampsiariskiä ja amfetamiinjohdosten käyttö suurentuneeseen enneaikaisuuden riskiin. Metyyliifenidaattia tai amfetamiinjohdoksia käyttävän äidin raskaus vaatii tarkkaa seuranta neuvolassa ja tarvittaessa äitiyspoliklinikassa.

Lopuksi

Psykylläkkeiden raskaudenaikaista farmakokinetiikkaa koskevan tiedon karttuessa voidaan välttää tilanteita, joissa äidin optimaalinen hoito voi vaarantua. Psykylläkkeiden raskaudenaikaisen käytön turvallisuutta koskeva tieto koskee pääosin raskautta ja vastasyntyntä. Lääkkeet kuitenkin kulkeutuvat istukan läpi ja edelleen sikiön keskushermostoon. Ne saattavat vaikuttaa keskushermoston kypsymiseen ja kehittymiseen herkässä kehitysvaiheessa.

Sikiökaudella altistuneiden lasten kognitiivista kehitystä tulisi tulevaisuudessa seurata ainakin varhaiseen kouluikään saakka ja psykikistä sairastavuutta jopa aikuisiän kynnykselle. Laajoista kansallisista rekisteriaineistoista saatavia tietoja voidaan yhdistää lasten kliiniseen seurantaan. ■

HELI MALM, dosentti, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri

Teratologinen tietopalvelu, HUS, Akuutti, etäpalvelut, Helsingin yliopisto ja HUS, Helsingin yliopistollinen sairaala Lastenpsykiatrian yksikkö, Turun yliopisto Kliinisen farmakologian osasto, Helsingin yliopisto Yksilöllisen lääkehoidon tutkimusohjelma, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto
Twitter: @HeliiMalm1

SIDONNAISUUDET

Heli Malm: Luentopalkkio/asiiantuntijapalkkio (Medbase OY), luottamustoimet (Valvira, raskaudenkeskeytys- ja sterilisaatiolautakunta, varajäsen)

VASTUUTOIMITTAJA

Hanna Savolainen-Peltonen

KIRJALLISUUTTA

- Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Paterno E, ym. Antipsychotic use in pregnancy and the risk for congenital malformations. *JAMA Psychiatry* 2016;73:938–46.
- Ellfolk M, Leinonen MK, Gissler M, ym. Second-generation antipsychotics and pregnancy complications. *Eur J Clin Pharmacol* 2020;76:107–15.
- Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, ym. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med* 2014;370:2397–407.
- Clark CT. Psychotropic drug use in perinatal women with bipolar disorder. *Semin Perinatol* 2020;44:151230.
- Raffi ER, Nonacs R, Cohen LS. Safety of psychotropic medications during pregnancy. *Clin Perinatol* 2019;46:215–34.
- Pariente G, Leibson T, Carls A, ym. Pregnancy-associated changes in pharmacokinetics: a systematic review. *PLoS Med*, julkaistu verkossa 1.11.2016. DOI:10.1371/journal.pmed.1002160.
- Westin AA, Brekke M, Molden E, ym. Treatment with antipsychotics in pregnancy: changes in drug disposition. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103:477–84.
- Unettomuus. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Unitutkimusseura ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2020. www.käypähoito.fi.
- Schoresanitis G, Westin AA, Deligiannidis KM, ym. Excretion of antipsychotics into the amniotic fluid, umbilical cord blood, and breast milk: a systematic critical review and combined analysis. *Ther Drug Monit* 2020;42:245–54.
- Betcher HK, Wisner KLJ. Psychotropic treatment during pregnancy: research synthesis and clinical care principles. *Women's Health (Larchmt)* 2020;29:310–8.
- Betcher HK, Montiel C, Clark CT. Use of antipsychotic drugs during pregnancy. *Curr Treat Options Psychiatry* 2019;6:17–31.
- Damkier P, Videbech P. The safety of second-generation antipsychotics during pregnancy: a clinically focused review. *CNS Drugs* 2018;32:351–66.
- Chen J, Huang XF, Shao R, ym. Molecular mechanisms of antipsychotic drug-induced diabetes. *Front Neurosci* 2017;11:643.
- Ellfolk M, Leinonen MK, Gissler M, ym. Second-generation antipsychotic use during pregnancy and risk of congenital malformations. *Eur J Clin Pharmacol* 2021; 77:1737–45.
- Park Y, Hernandez-Diaz S, Bateman BT, ym. Continuation of atypical antipsychotic medication during early pregnancy and the risk of gestational diabetes. *Am J Psychiatry* 2018;175:564–74.
- Ballester-Gracia I, Perez-Almarcha M, Galvez-Llompant A, ym. Use of long acting injectable aripiprazole before and through pregnancy in bipolar disorder: a case report. *BMC Pharmacol Toxicol* 2019;20:52.
- Poels EMP, Schrijver L, Kamperman AM, ym. Long-term neurodevelopmental consequences of intrauterine exposure to lithium and antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2018;27:1209–30.
- Valproate and related substances. Amsterdam: European medicines Agency 2018. www.ema.europa.eu.
- Tomson T, Battino D, Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol* 2019;32:246–52.
- Arfman IJ, Wammes-van der Heijden

- EA, Ter Horst PGJ, ym. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in women with epilepsy before, during, and after pregnancy. *Clin Pharmacokinet* 2020;59:427–45.
21. Karanam A, Pennell PB, French JA, ym. Lamotrigine clearance increases by 5 weeks gestational age: relationship to estradiol concentrations and gestational age. *Ann Neurol* 2018;84:556–63.
 22. Petrenaite V, Öhman I, Ekström L, ym. UGT polymorphisms and lamotrigine clearance during pregnancy. *Epilepsy Res* 2018;140:199–208.
 23. Molenaar NM, Poels EMP, Robakis T, ym. Management of lithium dosing around delivery: an observational study. *Bipolar Disord* 2021;23:49–54.
 24. Poels EMP, Bijma HH, Galbally M, ym. Lithium during pregnancy and after delivery: a review. *Int J Bipolar Disord* 2018;6:26.
 25. Pariente G, Leibson T, Shulman T, ym. Pregnancy outcomes following in utero exposure to lamotrigine: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 2017;31:439–50.
 26. Huber-Mollema Y, van Iterson L, Oort FJ, ym. Neurocognition after prenatal levetiracetam, lamotrigine, carbamazepine or valproate exposure. *J Neurol* 2020;267:1724–36.
 27. Ornoy A, Koren G. SSRIs and SNRIs (SRI) in pregnancy: effects on the course of pregnancy and the offspring: how far are we from having all the answers? *Int J Mol Sci* 2019;20:2370.
 28. Huybrechts KF, Bateman BT, Pawar A, ym. Maternal and fetal outcomes following exposure to duloxetine in pregnancy: cohort study. *BMJ*, julkaistu verkossa 19.2.2020. DOI:10.1136/bmj.m237.
 29. Furu K, Kieler H, Haglund B, ym. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design. *BMJ*, julkaistu verkossa 17.4.2015. DOI:10.1136/bmj.h1798.
 30. Malm H, Artama M, Gissler M, ym. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk for major congenital anomalies. *Obstet Gynecol* 2011;118:111–20.
 31. Reefhuis J, Devine O, Friedman JM, ym. Specific SSRIs and birth defects: Bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports. *BMJ* 2015;351:h3190.
 32. Smit M, Dolman KM, Honig A. Mirtazapine in pregnancy and lactation - a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26:126–35.
 33. Hendrick V, Suri R, Gitlin MJ, ym. Bupropion use during pregnancy: a systematic review. *Prim Care Companion CNS Disord* 2017;19:17r02160.
 34. Evidensbaserad kunskapsstöd. Tukholma: Region Stockholm 2021. <https://janus-med.sll.se/#/home/fosterpaverkan>.
 35. Huybrechts KF, Sanghani RS, Avorn J, ym. Preterm birth and antidepressant medication use during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e92778.
 36. 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.
 37. Gingrich JA, Malm H, Ansorge MS, ym. New insights into how serotonin selective reuptake inhibitors shape the developing brain. *Birth Defects Res* 2017;109:924–32.
 38. 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.
 39. Huybrechts KF, Bröms G, Christensen LB, ym. Association between methylphenidate and amphetamine use in pregnancy and risk of congenital malformations: a cohort study from the International Pregnancy Safety Study Consortium. *JAMA Psychiatry* 2018;75:167–75.
 40. Lapsiperheen ravintosuosituukset. Helsinki: Valtion Ravitsemusneuvottelukunta ja THL 2019. www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/137459/URN_ISBN_978-952-343-254-3.pdf?sequence=1&isAllowed=y.