

# **LÄÄKKEET RASKAUDEN JA IMETYKSEN AIKANA**

**Heli Malm, Kirsi Vähäkangas, Anna-Liisa Enkovaara ja Olavi Pelkonen**

## Alkusanat

Ensimmäinen Lääkelaitoksen julkaisema Lääkkeet raskauden ja imetyksen aikana -opas julkaistiin kahdeksan vuotta sitten. Opasta jaettiin laajalti terveydenhuoltoon, ja suuri kysyntä osoitti oppaan tarpeellisuuden. Hoitokäytännöt ja lääkevalikoima ovat kahdeksan vuoden aikana muuttuneet huomattavasti, ja uutta tietoa on kertynyt. Näin oppaan perusteellinen uudistaminen on tullut ajankohtaiseksi.

Hyvää, käytännön lääkevalintoja tukevaa tietoa on niukasti käytettävissä, mikä johtuu tutkimustiedon vähäisyydestä. Lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin ja pakkausseosteisiin sisältyvät niiden raskauden ja imetyksen aikaista käyttöä koskevat osiot, mutta niistä ei useinkaan ole merkittävää hyötyä käytännön lääke- ja hoitovalintoja tehtäessä. Nyt ilmestyvään oppaaseen on pyritty keräämään uusin tutkimustieto tiivistetysti niin, että se tukisi äidin hyvää lääkehoitoa raskauden ja imetyksen aikana.

Lääkelaitos on samaan aikaan tämän kirjasen valmistumisen kanssa yhteistyössä Stakesin ja Kelan kanssa käynnistänyt laajan rekisteritutkimushankkeen, jonka avulla toivotaan saatavan vastauksia niihin avoimiin kysymyksiin, joita tämänkin kirjasen tekstejä lukiessa syntyy.

Hannes Wahlroos  
Ylijohtaja, professori  
Lääkelaitos

## Esipuhe

Lääkehoitoa tarvitaan myös raskauden ja imetyksen aikana. Äidin sairautta tulee luonnollisesti hoitaa, koska äidin hyvinvointi on myös sikiön ja imeväisen etu. Raskauden ja imetyksen aikaiseen lääkehoitoon vaikuttaa myös äidin oma käsitys lääkehoitoihin liittyvistä riskeistä, millä on merkitystä hoitoon sitoutumisessa. Riskin pelko voi johtaa välttämättömänkin lääkehoidon laiminlyöntiin tai turhaan raskauden keskeyttämiseen, kun taas riskin väheksyminen voi pahimmassa tapauksessa aiheuttaa haittaa sikiölle ja vastasyntyneelle. Tehokkain tapa luovia *Skyllan ja Kharybdiksen* välissä on vastuullisen lääkärin neuvonta ja valistus, minkä on todettu johtavan riskien realistiseen ymmärtämiseen.

Mahdolliset lääkitykseen liittyvät riskit tulee aina arvioida tapauskohtaisesti. Äidin lääkehoito on vain harvoin aiheena raskauden keskeyttämiselle Suomessa, rekisteritietojen mukaan vain muutama keskeytys tehdään epäillyn lääkealtistumisen haitan perusteella vuosittain. Jos äiti on altistunut alkuraskaudessa lääkkeelle, joka on eläinkokeissa selvästi teratogeeninen tai jonka epäillään olevan sikiölle haitallinen, on hyvä tehdä tarkka rakenneultraäänitutkimus raskausviikoilla 18.–20.

Vaikeus raskauden aikaisen lääkehoidon haittojen arvioinnissa on useiden lääkkeiden kohdalla tutkimustiedon puute. Varsinkaan uusista lääkkeistä ei tavallisesti ole muita kuin koe-eläintutkimuksia. Vaikka vaikutusmekanismitkin olisivat tunnettuja ja koe-eläintulokset teratogeenisuuden ja muiden haittojen suhteen negatiivisia, ei ole eettisesti oikein tehdä satunnaistettuja kaksoissokkotutkimuksia odottavilla äideillä. Sensijaan satunnaisesta tai äidin sairauden vaatimasta välttämättömästä lääkehoidosta kertynyttä tietoa pyritään keräämään erilaisiin rekistereihin ja tiedostoihin, muun muassa Teratologisen tietopalvelun toimesta. Teratologinen tietopalvelu vastaa raskauden ja imetyksen aikaisen lääkityksen riskejä koskeviin kyselyihin.

Tämä kooste perustuu uusimpiin katsausartikkeleihin ja primaaritutkimuksiin. Koska useimmat artikkelista ovat tuoreita, ja monista asioista on vielä hyvinkin ristiriitaisia käsityksiä, olemme katsoneet laajan kirjallisuusluettelon tarpeelliseksi.

Luontaistuotteista ja kasvirohdosvalmisteista on oma osionsa viitteinen sivulta 61 lähtien.

Huhtikuu 2008

Heli Malm

Kirsi Vähäkangas

Anna-Liisa Enkovaara

Olavi Pelkonen

# Sisällys

## Osa 1 Lääkkeet sekä huumeet, tupakka ja alkoholi

Heli Malm, Kirsi Vähäkangas ja Olavi Pelkonen

	1
1 Yleistä lääkehoidosta	1
2 Lääkeaineiden kulku istukan läpi	2
3 Lääkeaineiden kulku äidinmaitoon	2
4 Lääkeaineiden haittoja sikiölle ja vastasyntyneelle	4
4.1 Yleistä	4
4.2 Epämuodostumat	4
4.3 Muita sikiöhaittoja	6
4.4 Imetyksen aikana haitalliset lääkkeet	10
5 Mikrobilääkkeet	11
6 Diabeteslääkkeet	16
6.1 Raskauden aikana	16
6.2 Imetyksen aikana	16
7 Epilepsialääkkeet	17
7.1 Raskauden aikana	17
7.2 Imetyksen aikana	18
8 Verenpainelääkkeet	21
8.1 Raskauden aikana	21
8.2 Imetyksen aikana	22
9 Psykykenlääkkeet	23
9.1 Yleistä	23
9.2 Masennuslääkkeet ja raskaus	23
9.3 Masennuslääkkeet ja imetys	23
9.4 Psykoosilääkkeet ja raskaus	24
9.5 Psykoosilääkkeet ja imetys	24
9.6 ADHD-lääkkeet ja raskaus	26
9.7 ADHD-lääkkeet ja imetys	26
10 Astmalääkkeet	27
10.1 Raskauden aikana	27
10.2 Imetyksen aikana	27
11 Kilpirauhasen toimintahäiriöiden lääkehoito	29
11.1 Raskauden aikana	29
11.2 Imetyksen aikana	29
12 Reumalääkkeet	30
13 Immunivasteeseen vaikuttavia lääkkeitä	32
13.1 Metotreksaatti	32
13.2 Atsatiopriini	32
13.3 Leflunomidi	33
13.4 Siklosporiini ja takrolimuusi	33
13.5 Mykofenolihappo	34
13.6 Interferonit	34

14 Uudet biologiset lääkkeet	35
14.1 Raskauden aikana	35
14.2 Imetyksen aikana	35
15 Uni- ja rauhoittavat lääkkeet	36
15.1 Imetyksen aikana	36
16 Allergialääkkeet	36
16.1 Imetyksen aikana	36
17 Verta ohentavat lääkeaineet ja trombolyytit	37
17.1 Imetyksen aikana	37
18 Tulehduskipulääkkeet ja muut kipulääkkeet	37
18.1 Imetyksen aikana	37
19 Migreenilääkkeet	38
19.1 Raskauden aikana	38
19.1.1 Migreenikohtaus ja pahoinvointi	38
19.1.2 Migreenin estolääkitys	38
19.2 Imetyksen aikana	39
20 Maha-suolikanavan lääkkeet	39
20.1 Närästyslääkkeet	39
20.1.1 Raskauden aikana	39
20.1.2 Imetyksen aikana	39
20.2 Pahoinvointilääkkeet	40
20.3 Ummetuslääkkeet	40
20.4 Ripulilääkkeet	40
21 Ihotautilääkkeet	41
21.1 Raskauden aikana	41
21.2 Imetyksen aikana	42
22 Lipidi- ja sappilääkkeet	42
23 Loislääkkeet	42
23.1 Imetyksen aikana	43
24 Ehkäisyvalmisteet ja muut hormonit	43
24.1 Ehkäisyvalmisteet	43
24.2 Kortisoni	43
24.3 GnRH:n analogit ja klomifeeni	44
25 Anestesia-aineet	44
26 Vitamiinit	44
27 Yskä- ja nuhalääkkeet	44
28 Rokotteet	44
29 Huumeet, tupakka, alkoholi ja kahvi	45
29.1 Huumeet	45
29.2 Tupakka ja vieroitushoito	46
29.2.1 Imetyksen aikana	46
29.3 Alkoholi	47
29.4 Kahvi ja kofeiini	47

30 Isän altistumisen mahdolliset vaikutukset	47
31 Lääkkeisiin liittyvä kirjallisuus	48
<b>Osa 2 Luontaistuotteet, kasvirohdosvalmisteet ja ravintolisät</b>	<b>61</b>
<b>Anna-Liisa Enkovaara</b>	
1 Mitä ovat luontaistuotteet, kasvirohdosvalmisteet ja ravintolisät?	61
2 Luontaistuotteiden käyttö	61
3 Luontaistuotteiden laatu	61
3.1 Joukossa terästettyjä tai tyhjiä tuotteita	61
3.2 Ongelmia aasialaisissa ja afrikkalaisissa rohdosvalmisteissa	62
3.3 Alkoholia luontaistuotteissa	62
4 Teratogeenisia ja haitallisia lääkekasveja	62
4.1 Teratogeenisia lääkekasveja	62
4.2 Perinteisiä, raskauden keskeytykseen käytettyjä rohdoksia	63
4.3 Haitallisia lääkekasveja	63
5 Luontaistuotteita raskauden aikana?	63
5.1 Luontaistuotteet ja raskaus	63
5.2 Luontaistuotteilla ei haittaseurantaa	66
5.3 Inkivääriä raskauspahoinvointiin?	66
5.4 Vadelman lehtiteetä synnytyksen helpottamiseksi?	67
5.5 Pellavan siemeniä ummetukseen?	67
5.6 Sennaa varovasti?	67
5.7 Merilevävalmisteita nesteenpoistoon?	67
5.8 Kalaöljyistä hyötyä?	67
5.9 Maitohappobakteereita atopian ehkäisyyn?	69
5.10 Rautaa yrttimehuista?	69
5.11 Punahattua vilustumisoireisiin?	70
5.12 Kasviestrogeeneja soijasta?	70
5.13 Lakritsista haittaa?	70
5.14 Risiiniöljyllä synnytys käyntiin?	70
5.15 Karpalaa virtsatietulehduksiin?	70
5.16 Ginseng, mäkikuisma, neidonhiuspuu ja rohtovirmajuuri	71
6 Homeopaattiset ja antroposofiset valmisteet	72
7 Imetys ja luontaistuotteet	72
8 Yhteenveto	73
9 Luontaistuotteisiin ja kasvirohdosvalmisteisiin liittyvä kirjallisuus	74
<b>Osa 3 Hakemisto</b>	<b>78</b>



## Osa 1 Lääkkeet sekä huumeet, tupakka ja alkoholi

Heli Malm, Kirsi Vähäkangas ja Olavi Pelkonen

### 1 Yleistä lääkehoidosta

Suomessa lähes 50 % raskaana olevista naisista käyttää reseptilääkkeitä (1) ja jopa 75 % äideistä on käyttänyt jotakin lääkettä raskauden aikana (2). On myös useita sairauksia, joissa koko raskauden kestävä lääkehoito on edellytys raskauden onnistumiselle (taulukko 1), ja lisäksi on tilanteita, joissa lääkehoito on välttämätöntä lapsen(kin) kannalta, kuten HIV-infektion tartunnan estäminen äidistä sikiöön ja lapseen. Toisaalta muuta kuin välttämätöntä lääkehoitoa tulisi välttää, koska monien pitkään käytössä olleidenkaan lääkeaineiden mahdollisista sikiöhaitoista ei ole varmaa tietoa. On myös muistettava, että suurin osa epämuodostumien syistä jää vaille selitystä ja että jotkut ulkoisten tekijöiden aiheuttamat kehityshäiriöt voivat näkyä vasta myöhemmällä lapsuusiällä.

Sikiön ja imeväisen turvallisuuden ja hyvinvoinnin takaamiseksi lääkehoidossa tulisi turvautua etupäässä kauan käytössä olleisiin lääkkeisiin, joista on runsaasti kokemusta raskauden ja imetyksen aikaisesta käytöstä. Monet uudemmat lääkeaineet ovat varmasti-kin spesifisempiä ja turvallisempia aikuiselle kuin jotkut vanhat lääkkeet, mutta koska uusien lääkkeiden mahdollisista riskeistä sikiölle ja vastasyntyneelle on usein vähän tietoa, niitä ei pidä käyttää ainakaan ensisijaisina lääkkeinä.

Lääkeaineiden prekliinisen ja kliinisen kehittelyn aikana niitä tutkitaan vähintään kahdella koe-eläinlajilla pre-, peri- ja postnataalisten haittojen kartoittamiseksi, mutta näiden tutkimusten ennustesarvosta – erityisesti jos vaikutuksia tulee suurilla emolle haitallisilla annoksilla – eivät edes asiantuntijat ole yksimielisiä.

### Taulukko 1. Esimerkkejä sairauksista ja tilanteista, joita hoidetaan lääkkeillä myös raskauden ja imetyksen aikana.

Infektiot
Diabetes
Epilepsia
Verenpainetauti
Masennus ja psykoosit
Astma
Kilpirauhasen toimintahäiriöt
Tromboembolia
Migreeni

Imetyksen aikana pätevät samat periaatteet kuin raskauden aikana: vain äidin hoidon kannalta perustellut lääkehoidot ovat sallittuja. Äidin lääkitys on kuitenkin harvoin aihe kieltää imetys.



## 2 Lääkeaineiden kulku istukan läpi

Suurin osa tutkituista lääkeaineista kulkeutuu melko helposti istukan läpi. Yleisperiaatteena voi siis pitää sitä, ettei istukka muodosta sikiölle suojaa äidin käyttämien lääkkeiden vaikutuksilta (3, 4, 5, 6, 7). Varsinkaan uusien lääkeaineiden kulkeutumisesta istukan läpi tai käyttäytymisestä äidissä ja sikiössä on harvoin muuta kuin eläinkokeista saatua tietoa. Tämä onkin syy, minkä takia uusien lääkeaineiden käyttöä raskauden aikana kehoitetaan välttämään. Ihmisen istukan perfuusiossa (4) ja *in vitro*-menetelmillä (5) voidaan saada tietoa lääkeaineen kulkeutumisesta istukan läpi ja istukkametaboliasta. Äidin, sikiön ja istukan muodostama kokonaisuus sisältää myös muita tekijöitä (äidin metabolia, sikiön metabolia, äidin perussairaudet jne.), joiden vaikutuksia nykyisissä kokeellisissa malleissa ei voida tutkia (kuva 1, 8).

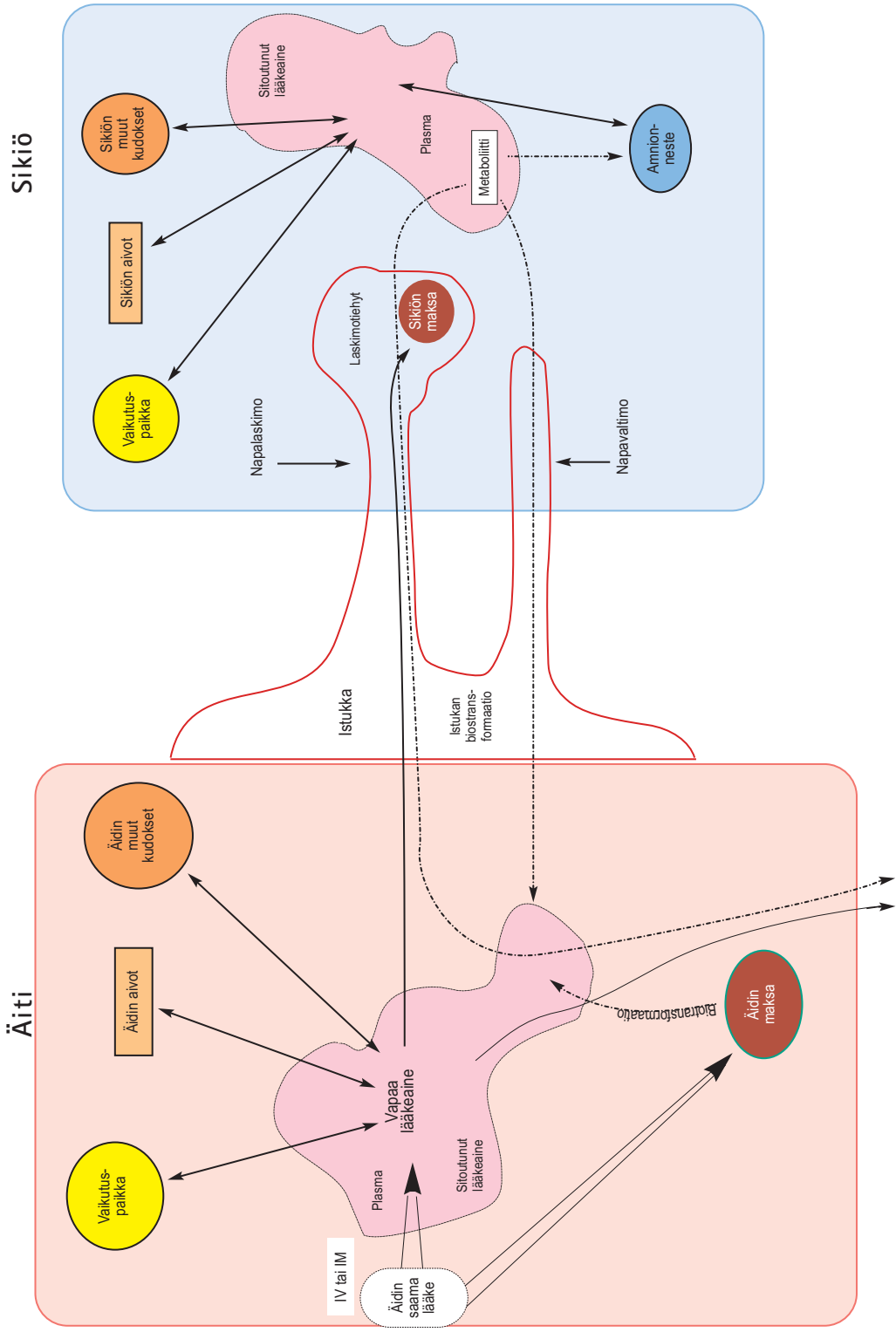
Istukka muun muassa metaboloii vieraita aineita (7, 9) ja näyttää toimivan varastopaikkana ainakin jonkin aikaa etupäässä rasvaliukoisimmille aineille. Ainakin kahden tunnin istukkaperfuusion aikana juuri rasvaliukoisimmat anestesiasissa käytetyt lääkeaineet näyttävät kertyvän istukkaan ja siirtyvän heikommin sikiön puolelle (4). Tämän havainnon kliinistä merkitystä tukee se, että kohdusta keisararleikkauksessa ulos otettava lapsi on yleensä hereillä, vaikka äiti on anestesiasissa.

Istukassa on myös lukuisia kuljetusproteiineja, jotka pääasiassa huolehtivat fysiologisten molekyylien kuljetuksesta istukan läpi, mutta voivat myös osallistua lääkeaineiden kuljetukseen (10, 11, 12). Tunnetuin esimerkki tällaisesta kuljetusproteiinista on P-glykoproteiini (MDR1), joka itse asiassa estää monien lääkeaineiden kulkeutumisen äidistä sikiöön. Kuljetusproteiinien merkitys lääkeaineiden kululle istukan läpi ja mahdollisten haittojen ilmaantumisel- le on aktiivisen tutkimustyön kohteena.

## 3 Lääkeaineiden kulku äidinmaitoon

Äidinmaidon kautta tapahtuva imeväisen altistuminen lääkeaineelle riippuu kahdesta tekijästä: lääkeaineen pitoisuudesta äidinmaidossa ja imetyn maidon määrästä. Lääkeaineen pitoisuus äidinmaidossa määräytyy lääkeaineen fysikaalis-kemiallisten ja farmakokineettisten ominaisuuksien mukaan. Pienen molekyylikoon omaavat (mp. < 500 D) lääkkeet kulkeutuvat helpommin solukalvojen läpi kuin suuremmat molekyylit. Vain vapaa, kuljetusproteiineihin sitoutumaton lääkeaine kulkeutuu maitoon. Siten lääke, jonka proteiiniin sitoutumisaste on suuri, aiheuttaa harvoin ongelmia imetyksen kannalta (13). Rasvaliukoinen aine kulkeutuu helpommin solukalvojen läpi kuin vesiliukoinen aine. Myös lääkeaineen ionisoitumisasteella on merkitystä; ionisoitumaton molekyyli läpäisee helpommin solukalvoja kuin varautunut molekyyli. Maidon pH on lievästi happamampi kuin plasman. Emäksisen aineen ionisoitumisaste muuttuu happamassa maidossa, mikä saattaa johtaa lääkeaineen kertymiseen maitoon.

Huolimatta siitä, että useimpien lääkeaineiden pitoisuudet äidinmaidossa ovat lähes samalla tasolla ja joskus suurempiakin kuin äidin plasmassa, niiden pitoisuudet vastasyntyneessä jäävät yleensä hyvin pieniksi eivätkä useinkaan aiheuta ongelmia. Imettävän äidin lääkeannoksesta päättyy keskimäärin alle 1 % lapseen (14). Vastasyntyneen kyky käsitellä lääkeaineita on kuitenkin kehittymätön, ja joissakin tilanteissa rintamaidon kautta saatu altistuminen lääkeaineelle voi aiheuttaa vaaran imeväiselle.



Kuva 1. Äiti-istukka-sikiöjärjestelmä farmakokinetiikan kannalta. Koska sikiön lääkeinemetabolia on rajoittunut, se tapahtuu pääasiassa äidin elimistössä. Mukaeltu artikkelista Mirkin Bl. Drug distribution in Pregnancy (8). Kirjassa Boreus L, Editor: Fetal pharmacology, Raven Press, New York, 1973.

## 4 Lääkkeiden haittoja sikiölle ja vastasyntyneelle

### 4.1 Yleistä

Äidin raskautta edeltävä lääkehoito ei yleensä aiheuta sikiölle vaaraa, koska valtaosa lääkkeistä poistuu äidin elimistöstä melko nopeasti. Tästä poikkeuksen muodostavat synteettiset A-vitamiinijohdokset, jotka voivat säilyä elimistössä hyvinkin kauan. Sikiön elimistö erilaistuu 5.–10. raskausviikon aikana (laskettuna viimeisistä kuukautisista, ks. kuva 2); tämä ajankohta on herkkä epämuodostumien syntymiselle. Rakenteellisten epämuodostumien lisäksi sikiön kuolema, kasvun häiriintyminen, keskenmenon vaara, ennenaikaisuus ja myöhemmin ilmaantuvat ongelmat – kuten toiminnalliset häiriöt ja kehitysviive – ovat mahdollisia.

### 4.2 Epämuodostumat

Suuria ja vakavia epämuodostumia ilmenee noin 3 %:lla vastasyntyneistä. Kun pienempiä epämuodostumia ja kehityshäiriöitä todetaan kautta lapsuusiän, epämuodostumien kokonaismäärä nousee lähelle 10 %. Epämuodostumien syy jää vielä nykyäänkin selvittämättä jopa noin 70 %:ssa tapauksista. Kaikista epämuodostumista arvioidaan lääkeaineiden aiheuttamiksi kuitenkin vain noin 1 % (15).

Epämuodostumien kehittymisen kannalta herkkä ajankohta on alkuraskauden organogeneesi, jonka vaiheita on pääpiirteissään esitetty kuvassa 2 (16). Koska aivojen kehitys jatkuu pitkälle lapsuusiän, keskushermoston haitat ovat mahdollisia koko raskauden ajan. Teratogeenisiksi vaikutuksiksi luokitellaankin usein rakenteellisten epämuodostumien lisäksi myös ulkoisten tekijöiden vaikutukset myöhempään kehitykseen, kuten haitalliset vaikutukset oppimiseen ja käyttäytymiseen (ns. toiminnalliset teratogeenit).

Myös äidin sairaus voi vaikuttaa epämuodostumavaaraan. Esimerkiksi insuliinihoitoon diabetekseen liittyy selvästi suurentunut riski muun muassa hermostoputken sulkeutumishäiriöstä (17).

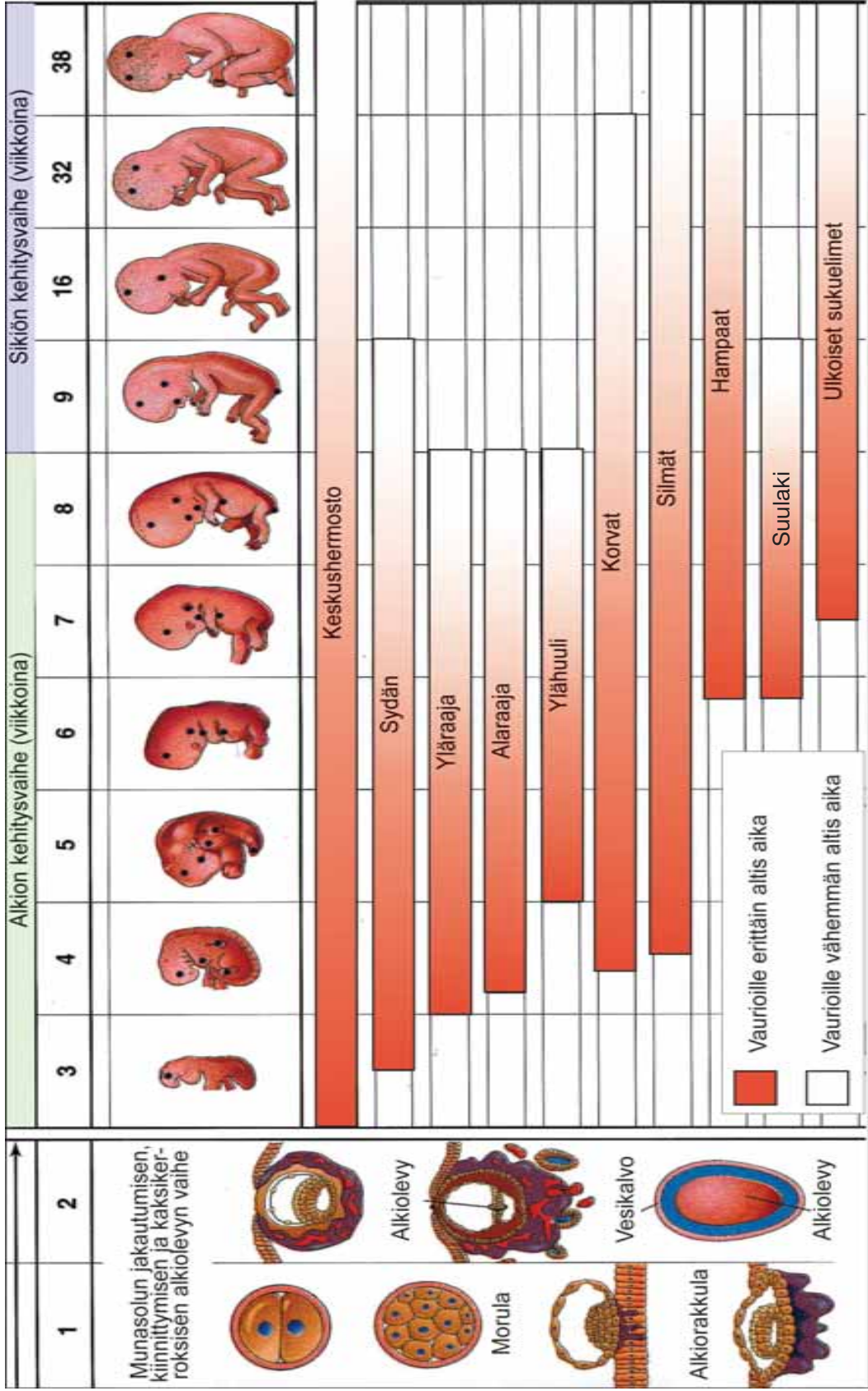
Tällaisten epämuodostumien, joista tavallisimmat ovat spina bifida ja anenkefalia, kokonaisesiintyvyyys on 7,4/10 000 raskautta (synnytykset ja sikiöindikaatiokeskeytykset) kohti Suomessa (18).

Epilepsialääkkeistä karbamatsepiini ja valproaatti lisäävät spina bifidan riskiä siten, että alkuraskauden altistumisen jälkeen absoluuttinen riski on 0,5–5 % (19). Toisaalta hermostoputken sulkeutumishäiriö voi johtua monista tekijöistä ja sen aiheuttajana myös perimällä ja ravinnolla on merkitystä. Foolihapon puute on yhdistetty keskushermostoputken kehityshäiriöihin (20, 21). Nykyään suositellaankin jo raskauden suunnitteluvaiheessa yleisesti foolihappolisää, joka varmistaa 0,4 mg:n päivittäisen saannin (ks. myös luku 7 Epilepsialääkkeet s. 17).

Epämuodostumia voi aiheutua monenlaisilla mekanismeilla. Yksi mekanismi on DNA-vaurio, ja monet lääkeaineet ovatkin sekä mutageeneja että teratogeeniä (taulukko 2 s. 8). Sikiön elimien erilaistumista säätelevät eri kudosten väliset induktiiviset vuorovaikutukset. Nämä välittyvät ns. signaalipolkujen kautta edelleen geenien ilmentymiseen. Monet tunnetut teratogeenit vaikuttavat näihin signaalipolkuihin. Esimerkiksi talidomidin teratogeneesi perustuu verisuonien muodostusta (angiogeneesi) ja ohjattua solukuolemaa (apoptoosi) säätelevien geenien toiminnan muutokseen (22, 23).

Talidomidin myynti rauhoittavana ja unilääkkeenä alkoi vuonna 1957. Vuonna 1961 lasten raajaepämuodostumien ilmaantuminen saavutti huippunsa, kunnes sen käyttö kokonaan kiellettiin. Koska angiogeneesi on syövän kasvun edellytys, talidomidia käytetäänkin nykyään mm. syöpälääkkeenä.

Myös oksidatiivisen stressin yhteydessä syntyvät vapaat happiradikaalit voivat vaikuttaa signaalipolkuihin ja haitata sikiön normaalia kehitystä. Oksidatiivisella stressillä on kokeellisesti osoitettu olevan merkitystä myös diabeteksen aiheuttamassa sikiövauriossa (24).



Kuva 2. Sikiön kehitys ja elinvaurioille herkäät ajankohdat sen aikana. Ensimmäisen kahden viikon aikana hedelmöitymisestä alkion kuolema ja spontaani keskenmeno ovat tavallisia. Mukaeltu kirjasta Moore KI, Persaud TVN: The Developing Human, Clinically Oriented Embryology, Sixth Ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1998 (16).

Varfariini estää K-vitamiinin synteesiä. K-vitamiini on tärkeä luun ja matriksin proteiinisynteesissä. Ensimmäisen kolmanneksen aikainen varfariinialtistus voi aiheuttaa luun ja ruston kehityshäiriötä (kumariiniembryopatia). Varsinkin toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana varfariini voi lisäksi aiheuttaa verenvuotoja erityisesti sikiön keskushermostoon (25).

Misoprostolin aiheuttamat sikiövauriot (distaaliset raajapuutokset ja aivorungon alueen vauriot) syntyvät todennäköisesti lääkkeen farmakologisista vaikutuksista aiheutuvan hapen puutteen pohjalta (26). Misoprostoli supistaa voimakkaasti verisuonia ja kohtulihasta.

ACE:n estäjät ja angiotensiini-II-antagonistit ovat haitallisia sikiölle erityisesti toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Ryhmän lääkkeet kulkeutuvat istukan läpi, aiheuttavat sikiölle hypotoniaa ja siten heikentävät kudosten hapen saantia aiheuttaen ilmeisesti tällä mekanismilla munuaisten kehityshäiriön (tubulaarinen dysplasia). Vaurion seurauksena kehittyä anuria ja lapsiveden määrä pienenee (27, 28). Kallon luiden defektit (pienet kallon luut, laajat saumat ja aukileet) on myös yhdistetty reniini-angiotensiiniryhmän lääkkeiden raskauden aikaiseen käyttöön. Vaikutusmekanismiksi on arvioitu heikon verenkierron pohjalta syntynyt hapen puute. Myös normaalisti sujuneista raskauksista ja terveistä lapsista on raportoitu raskauden aikaisen lääkealtistumisen jälkeen. ACE-geenin polymorfismi ja angiotensiini-II<sub>1</sub>-reseptorien monimuotoisuus ovat mahdollisesti syinä siihen, että vain osalle sikiöistä kehittyä vaurioita.

Vaikka reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttöön alkuraskauden aikana ei aikaisemmin ole epäilty liittyneen erityisiä riskejä, tuore, kuitenkin vielä vahvistamaton tutkimustulos viittaa epämuodostumariskin lisääntymiseen alkuraskauden aikaiseen lääkettälyttymiseen liittyen (29). Tutkimustulokset perustuvat kuitenkin yksittäisiin epämuodostumatapauksiin, eikä tutkimuksessa oltu vakuuttavasti suljettu pois äidin diabetesta. Suomalaisessa rekisteriaineistossa äidin diabetes selittää tämän lääkeryhmän alkuraskauden aikaiseen käyttöön liittyvän epämuodostumien esiintyvyyden (30).

#### 4.3 Muita sikiöhaittoja

Epämuodostumien lisäksi äidin käyttämät lääkkeet voivat aiheuttaa muitakin haittoja. Monet näistä johtuvat lähellä synnytystä otetuista lääkkeistä, joita vastasyntyneen maksa ei pysty vielä metaboloimaan. Raskauden aikanahan äidin maksa huolehtii pääosin vierasainemetaboliasta, vaikka sikiön maksan entsyymiaktiivisuutta onkin mitattavissa jo ensimmäiseltä raskauskolmannekselta lähtien (7). Suuret bentsodiatsepiiniannokset lähellä synnytystä voivat aiheuttaa vastasyntyneelle velttoutta, alilämpöä ja syömisvaikeuksia. Myös opioidit voivat johtaa syntymänjälkeiseen hengityslamaan ja sekä opioidit että suuret bentsodiatsepiiniannokset vastasyntyneen vieroitusoireisiin. Opioidien aiheuttamat vieroitusoireet ovat tavallisia ja voivat kestää useita viikkoja ja näkyä vasta viikkojen kuluttua syntymästä (31, 32).

Uusista masennuslääkkeistä serotoniinin takaisinoton estäjien käyttö (SSRI- ja SNRI-lääkkeet) loppuraskauden aikana voi aiheuttaa vastasyntyneelle vaikeitakin lääkeoireita (33, 34) ja lisätä merkittävästi vastasyntyneen riskiä joutua seurantaan tai tehohoitoon (35, 36). Loppuraskauden aikaisen SSRI-lääkealtistumisen on myös epäilty lisäävän riskiä vastasyntyneen keuhkoverenpainetaudille (37, 38).

Äidin systeeminen kloramfenikolihoito aiheuttaa vastasyntyneelle verenkiertokolapsin, joka voi johtaa kuolemaan ja jota kutsutaan harmaaoireyhtymäksi lapsen ulkonäön perusteella. Oireyhtymä johtuu todennäköisesti sikiön maksan ja munuaisten kypsymättömyydestä ja siitä johtuvasta kloramfenikolin eliminaation (glukuronidaation) heikkoudesta. Koska kloramfenikoli läpäisee helposti istukan ja erittyy myös maitoon, sen käyttöä äidillä muussa kuin paikallishoidossa (esim. silmätipat) pitäisi välttää loppuraskauden ja imetyksen aikana.

Keskipitkä- ja pitkävaikutteisten sulfonamidien käyttö lähellä synnytystä voi johtaa vaikeaan keltaisuuteen syrjäyttämällä bilirubiinin plasman albumiinista. Pahimmillaan tästä voi seurata kernikterus, joka johtuu bilirubiinin kertymisestä aivoihin, kun maksan glukuronidikonjugaatiokapasiteetti kuluu lääkeaineisiin.

Ihmisellä on todettu hypotalamuksessa vuorokausirytmisiä säätelevillä alueilla melatoniinireseptoreita jo sikiökaudella. Ei tiedetä, miten eksogeeninen melatoniini vaikuttaa näiden säätelymekanismien kehittymiseen (39). Raskauden aikaisen melatoniinialtistuksen on osoitettu kokeellisesti vaikuttavan eläinjälkeläisten reproduktioon liittyvien hormonien tasoon ja seksuaaliseen kehitykseen. Melatoniinin satunnaisesta tai lyhytkestoisesta käytöstä raskauden ja imetyksen aikana on tuskin ongelmaa, mutta toistuvaa tai pitkäkestoista käyttöä ei suositella.

Jälkeläisillä ilmenevien kasvaimien yhteydestä raskauden aikaiseen lääkehoitoon on toistaiseksi vain vähän systemaattista tietoa. Ihmisellä tunnetaan vain yksi transplantaarinen karsinogeeni, dietyylistilbestroli (taulukko 2 s. 8), vaikka monen aineen karsinogeeninen vaikutus koe-eläimille on selvä. Lapsuus- ja nuoruusiässä ilmenevät kasvaimet ovat kuitenkin harvinaisia, ja mahdollisen lääkealtistumisen ja haitan välisen yhteyden osoittaminen on vaikeaa.

**Taulukko 2. Sikiölle haitallisia lääkkeitä ja aineita.**

Lääke/lääkeryhmä	Sikiöhaitta	Huomioitavaa
Reniini–angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet (ACE:n estäjät, angiotensiini-II-antagonistit, reniininestäjät).	Pysyviä munuaisvaurioita kuvattu. Mahdollinen epämuodostumien vaara.	Vaara liittyy erityisesti 2. ja 3. raskauskolmanneksen aikaiseen käyttöön. Lääkitys vaihdettava mielellään jo raskauden suunnitteluvaiheessa ja viimeistään, kun raskaus todetaan.
A-vitamiinijohdokset (akne- ja psoriaasiläkkeet isotretinoiini ja asitreiini)	Vaikeita monielin epämuodostumia (sydän, keskushermosto) jopa 25 %:lla. Kehitysviive.	Käytön rajoitus, lääkkeen käytön valvonta välttämätön. Raskautta suunnittelevien informointi. Luotettavasta ehkäisystä huolehdittava. Lääkkeet säilyvät elimistössä pitkään (asitreiini jopa useita vuosia).
Aminoglykosidit	Munuais- ja ototoksisia.	Riski koskee parenteraalista käyttöä.
Androgeenit ja androgeeniset progestiinit	Tyttösikiön maskulinisatio.	Riski olemassa, jos altistuminen 8. raskausviikolta eteenpäin.
Dietyylstilbestroli	Syöpäriskin lisääntymisen jälkeläisissä (emättimen kirkassolukarsinoma).	Ei enää käytössä.
Epilepsialäkkeet valproaatti, karbamatsepiini ja fenytoiini	Monielin epämuodostumat, keskushermostoputken sulkeutumishäiriön riski (karbamatsepiini, valproaatti). Kehitysviive (valproaatti). Sormien kärkijäsenten hypoplasia (fenytoiini). Halkiot (fenytoiini, valproaatti).	Raskauden suunnittelu. Epilepsian hoitamatta jättäminen suurempi vaara sikiölle kuin lääkitseminen. Perinnöllinen alttius sikiövaurioriskin osalta mahdollinen. Suositellaan foolihappolisää (0,4 mg – 1 mg) jo raskauden suunnitteluvaiheessa ja läpi koko ensimmäisen raskauskolmanneksen. Rakenneultraääni, AFP-määritys.
Etanoli	Keskushermostovaurio, kasvun hidastuminen, epämuodostumat, keskenmeno.	Haitallinen läpi koko raskauden.
Flukonatsoli	Monielin epämuodostumat (luuston kehityshäiriöt, halkiot, sydänviat).	Mahdollinen riski liittyy suuriin systeemisten sieni-infektioiden hoidossa käytettäviin annoksiin. Emättimen hiivatulehduksen hoidossa käytettävä 150 mg:n kertannos todennäköisesti turvallinen.
Huumeet	Ennenaikaisuus, verenvuodot, infektiot, vastasyntyneen vieroitusoireet.	Haitallisia läpi raskauden.

Lääke/lääkeryhmä	Sikiöhaitta	Huomioitavaa
Lenalidomidi (talidomidin johdos)	Eläinkokeet viittaavat alkioon ja sikiöön kohdistuvaan toksisuuteen.	Valvonta välttämätön käytössä hedelmällisessä iässä olevan naisen hoitoon.
Litium	Pieni riski sydämen kehityshäiriön osalta (Ebsteinin anomalian riski alle 0,1 %).	Alkuraskauden altistuksen jälkeen sikiön sydämen kaikukuvaus noin 20. viikolla.
Metimatsoli, karbi-matsoli	Sieraintiehyeiden, ruokatorven osittainen puutos, kehitysviive.	Riski todennäköisesti pieni.
Misoprostoli (mahahaavalääke)	Aiheuttaa keskenmenoja, voi lisätä epämuodostumariskiä (raajojen kehityshäiriöt, aivohermotumakevauriot).	Markkinoilla on myös tulehduskipulääkevalmiste, jossa misoprostolia mukana estämään mahaoireita. Haitallinen koko raskauden ajan.
Radioaktiiviset lääkkeet	Mutageenisia, syöpävaara.	Vältettävä altistumista raskauden aikana. Esim. jodin <sup>[131]</sup> altistus voi vaikuttaa sikiön kilpirauhasen toimintaan.
Solunsalpaajat	Monielin epämuodostumat, keskenmeno, kasvun hidastuminen.	Lääkehoidon loputtua tulisi noudattaa varoaikaa (isän hoito) ennen raskauden alkamista.
Talidomidi	Monielin epämuodostumat: raajojen osittainen tai täydellinen puutos, silmä- ja korva-anomaliat, munuais- ja virtsateiden anomaliat. Riski alkuraskauden altistuksen jälkeen 40 % keskenmenon osalta, 25 % vaikean epämuodostuman osalta.	Uusi käyttöaihe on multipeli myelooma. Valvonta välttämätön käytössä hedelmällisessä iässä olevan naisen hoitoon.
Tetrasykliinit	Maitohampaiden värjäytyminen ja kiilteen kehityshäiriöt, kertyy luustoon.	Riski 16. raskausviikolta eteenpäin.
Tulehduskipulääkkeet	Haitallinen vaikutus hedelmällisyyteen. Keskenmenon vaaran mahdollinen lisääntyminen. Toistuvaa käyttöä 28. raskausviikolta eteenpäin vältettävä (sikiön oikovirtauskanavan ennenaikainen sulkeutuminen, munuaistoksisuus).	Haitallisia erityisesti viimeisen raskauskolmanneksen aikana.  (Parasetamoli käyttökel-poinen kaikissa raskauden vaiheissa.)
Varfariini	Luun ja ruston kehityshäiriöt, sikiön verenvuodot.	Lääkitys vaihdettava viimeistään kun raskaus todetaan.



#### 4.4 Imetyksen aikana haitalliset lääkkeet

Vaikka imetyksen aikana kiellettyjen lääkeaineiden luettelo ei ole pitkä (taulukko 3), imetysajan lääkeshoidosta pitäisi neuvotella aina etukäteen lääkärin kanssa. Valitettavasti useimmista, erityisesti uudemmista lääkkeistä ei ole tarpeeksi tietoa, jotta voitaisiin arvioida lääkkeen mahdollisesti aiheuttamaa vaaraa imeväiselle. Vain harva lääkeshoito on kuitenkin este imetykselle (40).

Imettäessä on hyvä noudattaa muutamia yksinkertaisia sääntöjä:

- vanha tunnettu lääke
- pienin tehokas lääkeannos
- kerran vuorokaudessa otettavan lääkkeen kohdalla imetys kannattaa ajoittaa siten, että lääke otetaan heti imetyksen jälkeen.



#### Taulukko 3. Esimerkkejä imetyksen aikana kielletyistä ja ongelmallisista lääkkeistä

##### Kiellettyjä lääkkeitä

Isotretinoiini  
Amiodaroni  
Doksepiini  
Dopamiiniagonistit  
(maidon tulon loppuminen)  
Ergotamiini  
Radioaktiiviset lääkkeet  
Solunsalpaajat

##### Ei suositeltavia lääkkeitä

Litium  
Barbituurihappojohdokset  
Kultavalmisteet  
Pitkävaikutteiset bentsodiatsepiinit  
Kloramfenikoli (systeminen hoito)

##### Lääkkeiden käytössä mahdollinen riski

Kinoliinit (fluorokinolonit)  
Kodeiini  
Psykenlääkkeet  
Tetrasykliinit (pitkäkestoinen käyttö)  
Siklosporiini  
Uudet epilepsialääkkeet  
Muut uudet lääkeaineet

## 5 Mikrobilääkkeet

**Taulukko 4. Bakteerilääkkeet s. 13**

**Taulukko 5. Viruslääkkeet s. 14**

**Taulukko 6. Sienilääkkeet s. 15**

Äidin hoitoa vaativa bakteeritulehdus tulee aina hoitaa huolellisesti. Toisaalta turhaa mikrobilääkkeen käyttöä on syytä välttää, koska äidin mikrobilääkkeiden käytön lähellä synnytysajankohtaa on epäilty lisäävän vastasyntyneen riskiä resistentin bakteerikannan aiheuttamaan sepsikseen (41, 42).

Lääkehoidossa on myös otettava huomioon annostuksen mahdolliset muutokset. Raskauden aikana sekä jakaantumistilavuus että munuaispuhdistuma suurenevät. Siten esimerkiksi beetalaktaamien (poikkeuksena keftriaksoni) pitoisuudet veressä ovat raskauden aikana normaalia pienempiä. Varsinkin vakavien infektioiden hoidossa tämä pitää ottaa huomioon suurentamalla annosta.

Penisilliinijohdokset ja kefalosporiinit soveltuvat käytettäväksi myös raskauden aikana. Vaikka uudemmissa kefalosporiinijohdoista on vähemmän kokemusta, viitettä sikiöriskistä ei ole ilmennyt (43).

Makrolidiryhmän lääkkeitä erytromysiinin käyttöä pidetään yleensä turvallisenä, joskin ruotsalaiseen aineistoon pohjautuvassa tutkimuksessa on epäilty kardiovaskulaari-epämuodostumien ja alkuraskauden aikaisen erytromysiinialtistumisen välistä yhteyttä (44). Suomalaiseen rekisteriaineistoon perustuvassa tutkimuksessa erytromysiinin, roksitromysiinin tai atsitromysiinin käyttöön ei todettu liittyneen epämuodostumariskin lisääntymistä (45). Muissakaan tutkimuksissa ei ole ilmennyt erityisiä riskejä makrolidien käytössä (46, 47, 48).

Tetrasykliinijohdosten käyttöä tulee välttää raskauden aikana. Vaikka epämuodostumariskiä ei ole todettu, tetrasykliinit kertyvät luustoon ja voivat aiheuttaa maitohampaiden värjäytymistä ja kiilleaurioita 16:sta raskausviikosta eteenpäin. Uudesta tähän ryhmään kuuluvasta tigesykliinistä ei ole raskauden ja imetyksen aikaista käyttökokemusta.

Kinoliiniryhmän lääkkeitä (fluorokinoloni) on vähän kokemusta. Vaikka viitteitä sikiöhaitoista ei ole ilmennyt, kinolonien käyttö tulisi rajata vain tilanteeseen, jossa turvallisemmat vaihtoehdot puuttuvat (49, 50, 51).

Trimetopriimi estää foolihapposynteesiä, ja epidemiologisissa tutkimuksissa on epäilty trimetopriimin ja epämuodostumien välistä yhteyttä (52, 53, 54). Mahdollinen riski on tämänhetkisen käsityksen mukaan kuitenkin pieni.

Keskikipitkä- ja pitkävaikutteisten sulfonamidien käyttöä tulisi välttää lähellä synnytysajankohtaa (taulukko 4, 55).

Systeeminen aminoglykosidi- ja vankomyysiinihoito tulee kyseeseen henkeä uhkaavissa infektioiden ja kuuluvat pelkästään sairaalahoitoon. Äidin lääkepitoisuuksien tarkka seuranta on välttämätön. On otettava huomioon aminoglykosidien munuais- ja ototoksisuus sikiölle, ja toisaalta riittävä lääkeannostus äidin infektion hoidon kannalta.

Tuberkuloosilääkkeiden (isoniatsidi, rifampisiini, etambutoli, pyratsiiniamidi) käyttöön ei tiedetä liittyvän sikiöhaittoja. Tuberkuloosin hoito täytyy toteuttaa hyvin myös raskauden aikana, koska hoitamaton sairaus on suurempi riski kuin lääkitykseen liittyvät mahdolliset sikiöhaitat. Lääkeresistenttien mykobakteerikantojen vuoksi joudutaan usein käyttämään kolmen tai useamman lääkkeen yhdistelmähoitoa (56).

Suomessa HIV-positiivisten ja samalla HIV-positiivisten raskaana olevien naisten määrä lisääntyy (57). HI-virus voi tarttua sikiöön koko raskauden ajan, mutta loppuraskauden aikana sikiön infektoituminen on todennäköisempää kuin alkuraskaudessa. Synnytyskanavasta saatu tartunta on lapsen kannalta suurin riski. Vastasyntynyt voi saada tartunnan myös äidinmaidon kautta. Optimaalinen lääkehoito ja HIV-äidin luopuminen imettämisestä ovat vähentäneet lapsen HIV-tartunnan riskiä Länsi-Euroopassa noin 15 %:ista alle 2 %:iin (58).

Rekisteritiedot ja kohorttitutkimukset eivät viittaa HIV-lääkkeiden merkittävään teratogeenisuuteen (taulukko 5, 59), (60, 61). Eläintutkimusten perusteella osa HIV-lääkkeistä (käänteiskopioijaentsyymien estäjiin kuuluvista nukleosidianalogeista tsalsitabiini ja abakaviiri, ei-nukleosidianalogeista delavirdiini ja proteaasin estäjistä amprenaviiri ja hydroksikarbamidi) ovat kuitenkin mahdollisesti teratogeenisia. Efavirensi on osoittanut teratogeeniseksi eläinkokeissa ja sen käyttöä tulisi välttää ainakin alkuraskauden aikana (62).

Suomessa aloitetaan yleensä raskauden aikana todetun HIV-infektion hoito yhdistelmä-lääkehoitolla (tsidovudiini+lamivudiini+lopinaviiri/ritonaviiri tai sakinaviiri/ritonaviiritehostus) (63). Lääkeyhdistelmän valintaan vaikuttavat äidin HIV-tilanne, lääkeresistenssi ja äidin lääkehaitat. Jos äidillä on raskauden toteamishetkellä HIV-lääkitys, sitä jatketaan ja tarvittaessa muutetaan, jos se raskauden tai vertikaalisen transmission estämiseksi on aiheellista (63). HIV-lääkkeiden käyttöön liittyy mitokondriotoksisuuden riski, ja on viitteitä siitä, että toksisuutta voi ilmetä myös sikiökautiseen altistumiseen liittyen. Mitokondriotoksisuuden merkitystä lapsen kehityksen kannalta ei kuitenkaan tiedetä (64).

Suuressa rekisteritutkimuksessa ei ole todettu sikiökaudellaan antiretroviraaliselle lääkehoidolle altistuneilla lapsilla merkittävää lisäystä kuolleisuudessa eikä yhtään mitokondriotoksisuuteen liittyntä kuolemantapausta (65). Eläimillä, kädelliset mukaan lukien, on havaittu pitkäaikaisia haittoja raskauden aikaisen HIV-lääkkeen altistuksen seurauksena. Tästä syystä raskauden aikana nukleosidianalogeille altistuneiden lasten pitkäaikaisseuranta on välttämätöntä (66).

HIV-positiivinen äiti ei saa imettää.

HIV-lääkkeistä ainakin ritonaviiri saattaa heikentää ehkäisytablettien tehoa.

Systeeminen sienilääkkeen käyttö raskauden aikana pitäisi rajoittaa vain vakavien infektioiden hoitoon (taulukko 6 s. 15). Emättimen hiivatulehduksen hoitoon käytettävät paikalliset valmisteet imeytyvät pienissä määrin, eikä niiden käyttöön tiedetä liittyvän riskejä. Flukonatsoli on systeemi-mykoosien hoidossa käytettävillä annoksilla todennäköisesti teratogeeninen (67), mutta 150 mg:n kerta-annoshoitoon ei näytä liittyvän suurentunutta riskiä (68).

**Taulukko 4. Bakteerilääkkeet raskauden ja imetyksen aikana (55).**

Lääke/lääkeryhmä	Suositus raskauden ja imetyksen ajan käytöstä	Muuta huomioitavaa
Penisilliinit	Käyttökelpoisia.	
Makrolidit	Käyttökelpoisia.	
Tetrasykliinit	Ei raskauden aikana. Imetyksen aikana lyhytkestoinen käyttö tuskin haitallinen.	Maitohampaiden värjäytyminen ja kiilleauriot 16. raskausviikolta lähtien, affiniteetti luuhun.
Kloramfenikoli	Paikallishoitona käyttökelpoinen.	Vastasyntyneen harmaaoireyhtymä (systemikäyttö)
Aminoglykosidit	Vain vakavan infektion hoidossa.	Ototoksisia ja munuais-toksisia.
Sulfonamidit	Keski- ja pitkävaikutteisten sulfonamidien käyttöä vältettävä loppuraskaudessa.	Vastasyntyneen kernikterus-riski.
Trimetopriimi	Vältettävä raskauden 1. kolmanneksen aikana.	Foolihapon vastavaikuttaja.
Kinoliinit (fluorokinolonit)	Vain erityistilanteessa.	Pysyvät rustovauriot koeläimillä.
Metronidatsoli	Ei viitettä epämuodostumariskin lisääntymisestä. Alkuraskauden aikana ensisijaisesti paikallishoito. Ei ole este imetykselle.	
Nitrofurantoiini	Käyttökelpoinen.	Loppuraskauden aikaan käyttöön liitetty vastasyntyneen hemolyyisin riski on erittäin pieni.
Metenamiini	Käyttökelpoinen.	
Linetsolidi, uusi oksatsolidinonijohdos	Ei suositella, ei kokemusta.	

**Taulukko 5. Viruslääkkeet raskauden ja imetyksen aikana.**

Lääke/lääkeryhmä	Suositus raskauden ja imetyksen ajan käytöstä	Muuta huomioitavaa
Asikloviiri	Voidaan käyttää raskauden ja imetyksen aikana, kun selkeä käyttöaihe.	Selkeitä haittoja sikiölle ei ole ilmennyt. Farmakokinetiikka ei muutu raskauden aikana. Kertyy maitoon, mutta haittoja ei ole kuvattu (lääke on käytössä myös vastasyntyneillä ilman erityisiä ongelmia).
Pensikloviiri	Voi käyttää paikallishoidossa.	
Gansikloviiri	Vasta-aiheinen raskauden ja imetyksen aikana.	Eläinkokeissa teratogeeninen.
Ribaviriini	Vasta-aiheinen raskauden ja imetyksen aikana.	Teratogeeninen eläimille.
HIV-lääkkeet	HIVin hoito raskauden aikana välttämätöntä. HIV-positiivinen äiti ei saa imettää.	Lapsen pitkäaikaisseuranta tärkeä.
Amantadiini	Vältettävä raskauden ja imetyksen aikana.	Mahdollisesti teratogeeninen.
Oseltamiviiri	Ei käyttökokemusta (59).	
Tsanamiviiri	Ei käyttökokemusta.	

<b>Taulukko 6. Sienilääkkeet raskauden ja imetyksen aikana.</b>		
Lääke/lääkeryhmä	Suositus raskauden ja imetyksen ajan käytöstä.	Muuta huomioitavaa
<b>Systemiset sienilääkkeet</b>		
Ketokonatsoli, flukonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli.	Ei pidä käyttää raskauden ja imetyksen aikana muuta kuin henkeä uhkaavissa tilanteissa.	Emättimen hiivatulehduksen hoidossa käytettävä flukonatsolin 150 mg:n kerta-annos todennäköisesti turvallinen.
Terbinafiini	Vältettävä systeemikäyttöä raskauden ja imetyksen aikana.	Ei viitettä riskistä, mutta vähän kokemusta.
Amfoterisiini	Voidaan käyttää vakavissa sieni-infektioissa.	Raportoitu ohimenevästä munuaisten toiminnan heikkenemisestä vastasyntyneellä. Oraalinen lääke ei juuri imeydy maha-suolikanavasta.
Griseofulviini	Ei raskauden ja imetyksen aikana. Ei tietoa erittymisestä äidinmaitoon.	Teratogeeninen koe-eläimille.
<b>Paikallisesti käytettävät sienilääkkeet</b>		
Amorolfiini	Vältettävä käyttöä.	Paikalliskäytössä imeytyminen vähäistä.
Klotrimatsoli, ketokonatsoli, ekonatsoli, tiokonatsoli	Käyttökelpoisia raskauden ja imetyksen aikana.	Systeemi-imeytyminen vähäistä.
Mikonatsoli	Käyttökelpoinen paitsi suun paikallishoidossa.	Systeemi-imeytyminen jopa 30 % suun hoidossa.
Amfoterisiini, suun hoitoon	Ei suositella raskauden aikana.	Systeemi-imeytyminen noin 10 %.
Nystatiini, suun hoitoon	Käyttökelpoinen.	Ei juuri imeydy maha-suolikanavasta.

## 6 Diabeteslääkkeet

### 6.1 Raskauden aikana

Diabeteksen hoidossa tärkeintä myös raskauden kannalta on hyvä hoitotasapaino. Huono hoitotasapaino lisää merkittävästi epämuodostumien ja sikiön makrosomian vaaraa. Siksi raskaana olevan naisen kokonaishoidon tulee olla asiantunteissa käsissä ja hoitotasapainon hyvä jo raskauden suunnitteluvaiheessa.

Insuliini on peruslääke diabeteksen hoidossa myös raskauden aikana. Se ei läpäise merkittävästi istukkaa, eikä sen käyttöön siten liity erityisiä ongelmia sikiön tai vastasyntyneen kannalta. Insuliini on peruslääke myös gestatiidiabeteksen hoidossa silloin, kun dieettihoidolla ei saada riittävää vastetta.

Viime vuosina on kuitenkin tutkittu yhä enemmän myös oraalisten diabeteslääkkeiden (metformiini ja glibenklamidi) käyttöä gestatiidiabeteksen hoidossa (69, 70).

Metformiini on ainoa käytössä oleva insuliinille herkistävä oraalinen diabeteslääke, ja se vaikuttaa turvalliselta gestatiidiabeteksen hoidossa. Sen käyttö tiettyjen potilaiden hoidossa (PCO, polykystinen munasarjaoireyhtymä) saattaa yhdessä dieetin kanssa myös pienentää gestatiidiabeteksen riskiä (71, 72). On myös ajateltu, että lääke voisi estämällä gestatiidiabeteksen kehittymistä ehkäistä myöhemmin myös aikuistyyppin diabeteksen puhkeamista riskipotilailla (72, 73). Metformiinin käytöstä alkuraskauden aikana on melko paljon kokemusta, eikä viitettä sikiövaurioriskin suurenemisesta ole havaittu, vaikka lääkettä on käytetty koko raskauden ajan (72, 74).

Glibenklamidin (glyburidin) vaikutus perustuu haiman insuliiniuotannon lisäämiseen (75, 76). On kokeellista viitettä siitä, että istukassa sijaitsevat, lääkeaineiden kuljetukseen osallistuvat proteiinit saattavat aktiivisesti estää glibenklamidin kulkeutumisen istukan läpi (77). Käyttökokemusta on vähän, mutta viitteitä teratogeenisuudesta ei ole ilmennyt liittyen alkuraskauden aikaiseen altistumiseen (70). Perinataalikomplikaatioiden ei todettu lisääntyneen satunnaistetussa, yli 400 gestatiidiabetesäitiä käsittäneessä tutkimuksessa, kun näitä verrattiin insuliinilla hoidettuihin äiteihin (76). Uudemmissa tutkimuksissa on kuitenkin epäilty glibenklamidihoidon yhteyttä pre-eklampsiaan sekä glibenklamidihoidon ja vastasyntyneen tarvitseman valvontahoidon välillä (78, 79, 80).

Muista oraalisista diabeteslääkkeistä ei ole riittävästi tietoa raskauden ja imetyksen aikaisesta käytöstä, eikä niitä pidä käyttää.

### 6.2 Imetyksen aikana

Metformiinaltistuminen äidinmaidon kautta jää vähäiseksi, eikä altistuneilla lapsilla ole kuvattu sokeritasapainon häiriöitä eikä ongelmia varhaisvaiheen kehityksessä (70, 81, 82).

Myös glibenklamidi- ja glipitsidihoidossa altistuminen näyttää jäävän vähäiseksi, eikä erityisiä ongelmia ole todettu (83). Näiden lääkkeiden imetyksen aikaiselle käytölle ei siten ole estettä. Koska vähäinen käyttökokemus perustuu vain yksittäisiin äiti-lapsipareihin, lapsen verensokeritason seuranta voi silti olla perusteltua.

## 7 Epilepsialäkkeet

Taulukko 7A. Perinteiset epilepsialäkkeet s. 19

Taulukko 7B. Uudet epilepsialäkkeet s. 20

### 7.1 Raskauden aikana

Perinteiset epilepsialäkkeet valproaatti, karbamatsepiini, fenytoiini ja fenobarbitaali (erityislupavalmiste) ovat osoittautuneet teratogeneiksi, joskaan tutkimuksissa ei ole täysin pystytty sulkemaan pois myös epilepsian vaikutusta sikiön kehitykseen (84). Hoitamaton, lääkitystä vaativa epilepsia on kuitenkin suurempi vaara sekä äidille että sikiölle kuin epilepsian hoidossa käytettävät lääkkeet. Yleistyneet kohtaukset voivat altistaa sikiön hapen puutteelle tai kohtuun kohdistuvalle mekaaniselle traumalle (85).

Tietoa epilepsialäkkeiden sikiövaikutuksista on kertynyt vuosikymmenien aikana takautuvista, potilasrekisteritietoihin perustuvista tutkimuksista (86, 87, 88), sekä prospektiivisistä kohorttitutkimuksista, joista osa kerää jatkuvasti uutta tietoa altistumisten sikiövaikutuksista (89, 90, 91, 92, 93).

Perinteiset epilepsialäkkeet lisäävät sikiön epämuodostumien vaaraa, ja uusien lääkkeiden sikiövaikutuksista on hyvin vähän tietoa. Epilepsian lääkehoito raskauden aikana onkin tasapainottelua sairauden ja lääkehoidon riskien välillä. Lääkehoito pitäisi valita siten, että se on tehokas äidin oireiden hoitoon ja samalla mahdollisimman turvallinen sikiölle (taulukot 7A ja 7B, 94).

Valproaatti on perinteisistä epilepsialäkkeistä haitallisin sikiölle. Käyttö alkuraskauden aikana suurentaa epämuodostumariskin 3–6-kertaiseksi normaaliin 2–3 %:n taustariskiin verrattuna (95, 96).

Kohorttitutkimuksissa on osoitettu riskin liittyneen valproaatin yli 1 000 mg:n vuorokausiannoksiin (87, 88, 92, 97), mutta kaikissa tutkimuksissa tämä suureen annokseen liittynyt vaara ei ole tullut esiin (91).

Erytisen haitallista näyttää olevan monilääkehoito. Riski suurenee sen myötä, mitä useampaa epilepsialäkettä samanaikaisesti käytetään (91, 93).

Valproaatin ja lamotrigiinin samanaikainen käyttö näyttää olevan erityisen haitallinen sikiön kannalta (98). Epämuodostumien lisäksi sikiökautinen altistuminen valproaattille saattaa lisätä myös kehitysviivettä (99, 100, 101). Valproaatin käyttö raskauden aikana tulisikin rajata ainoastaan tilanteisiin, joissa epilepsian hoidossa muilla lääkkeillä ei saada riittävää hoitovastetta.

Karbamatsepiinin käytön aiheuttama riskin lisäys vaihtelee eri tutkimuksissa vastaten pienimmillään normaalia taustariskiä (88, 91, 95). Vaihtelu johtunee erilaisista tutkimusasetelmista, kuten seurantatietojen keräämisestä, epämuodostumien luokittelusta ja rekisteröinnin luotettavuudesta. Onkin esitetty, että karbamatsepiinia ei pitäisi automaattisesti 'niputtaa' muiden perinteisten epilepsialäkkeiden kanssa samaan ryhmään sikiöhaittojen perusteella (102, 103).

Uusista epilepsialäkkeistä eniten kokemusta on kertynyt lamotrigiinista. Vaikka myyntiluvan haltijan ylläpitämä seurantarekisteriaineisto ei ole viitannut epämuodostumariskin suurenemiseen monoterapiassa (useita satoja raskauksia) (104), englantilaiseen aineistoon perustuvassa kohorttitutkimuksessa todettiin selvä riski merkittävien epämuodostumien osalta, kun lamotrigiinin vuorokausiannos oli yli 200 mg (91). Huuli-suilakihalkion riski on myös liitetty lamotrigiinialtistumiseen (105), joskaan muissa seurantatutkimuksissa halkion vaaraa ei ole ilmennyt (98).

Lamotrigiinin puhdistuma suurenee huomattavasti raskauden aikana, ja annosta voi joutua raskauden edetessä suurentamaan. Vastaavasti synnytyksen jälkeen annosta joudutaan usein pienentämään. Raskauden aikana tapahtuva puhdistuman suureneminen johtunee maksametabolian kiihtymisestä.

Osa epilepsialäkkeistä (karbamatsepiini, fenytoiini, lamotrigiini) voi pienentää seerumin foolihappopitoisuutta. Koska foolihapon riittävä saanti on tärkeä sikiön normaalin kehityksen kannalta, kaikille epilepsialäkkeitä käyttäville naisille suositellaan foolihappoliisää aloitettavaksi jo raskauden suunnittelu-vaiheessa (96). Kansainvälisessä kirjallisuudessa suositellaan jopa 5 mg:n päivittäistä folaattiannosta kolme kuukautta ennen raskautta jatkettavaksi läpi koko ensimmäisen raskauskolmanneksen ajan (102).



Suomalainen suositus esittää käytettäväksi päivittäistä 0,4 mg:n foolihappoannosta, ja jos perheessä on aiemmin ilmennyt hermostoputken sulkeutumishäiriö (isä, äiti, aiempi lapsi tai sikiö), päivittäistä 4 mg:n foolihappoannosta (106). Käytännössä epilepsiaa sairastavalle äidille määrätään yleensä päivittäinen 1 mg:n (=1 000 mikrog) foolihappoannos. Kiistatta ei ole kuitenkaan osoitettu foolihapon suojaavan sikiötä epilepsialääkkeiden aiheuttamilta teratogeenisilta vaikutuksilta (52, 54, 107).

K-vitamiiniprofylaksiaa on aiemmin loppuraskaudessa suositeltu äidille, joka käyttäa maksaentsyymejä indusoivaa epilepsialääkettä. Suomalaisessa laajassa, prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa ei kuitenkaan todettu suurentunutta vuotoriskiä täysiaikaisilla vastasyntyneillä (108).

Sikiövaikutusten lisäksi osalla epilepsialääkkeistä voi olla vaikutusta myös muihin lisääntymisterveyttä koskeviin tekijöihin. Esimerkiksi valproaatin käyttö voi aiheuttaa nuorten naisten hoidossa jopa 60 %:lle hormonaalisia häiriöitä (hyperandrogenismi, polykystiset ovariot, hyperinsulinemia) ja vaikeuttaa raskaaksi tulemista (109). Entsyymejä indusoivat epilepsialääkkeet (karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenytoiini, primidoni ja fenobarbitaali) lisäävät estrogeenin ja progesteronin metaboliaa, jolloin hormonaalisen ehkäisyn teho heikkenee, mikä on otettava huomioon ehkäisyä valittaessa. Toisaalta lamotrigiinin pitoisuus voi pienetä huomattavasti hormonaalisen ehkäisyn käyttäjällä ja lamotrigiiniannosta voidaan joutua suurentamaan (110). Vastaavasti lamotrigiiniannos tulisi tarkistaa ja mahdollisesti pienentää yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisen jälkeen (111).

## 7.2 Imetyksen aikana

Imetysaikana käyttökelpoisia epilepsialääkkeitä ovat karbamatsepiini, valproaatti ja fenytoiini, joille altistuminen äidinmaidon kautta jää vähäiseksi. Uusista epilepsialääkkeistä lamotrigiini voi aiheuttaa imeväiselle pitoisuuksia, joilla voi olla lääkkeellisiä vaikutuksia (112). Uusia epilepsialääkkeitä käytettäessä tulisi imetyksen jatkamista harkita tapauskohtaisesti. Selviä haittoja uusien epilepsialääkkeiden käyttöön liittyen ei imeväisen osalta kuitenkaan ole kuvattu (113, 114, 115), eikä esimerkiksi lamotrigiinin tai levetirasetamin käyttö ole yleensä este imetykselle.

### Taulukko 7A. Perinteiset epilepsialäkkeet raskauden ja imetyksen aikana.

Lääke/lääkeryhmä	Raskaus	Imetys	Huomioitavaa
Bentsodiatsepiinijohdokset (klobatsaami, nitratsepaami, klonatsepaami, diatsepaami)	Ei viitettä epämuodostumariskin lisääntymisestä. Loppuraskauden aikainen käyttö voi aiheuttaa vastasyntyneelle lääke- ja vieroitusoireita.	Imetykseen liittyvät riskit arvioitava tapauskohtaisesti, tilapäinen käyttö ei ongelma.	
Fenytoiini	Lisää epämuodostumariskiä jonkin verran (mm. sormien kärkijäsenten hypoplasia).	Lapsen maidon mukana saama lääkemäärä vähäinen, voi imettää.	Vapaan lääkkeen osuus pienenee raskauden aikana, annosta voidaan joutua suurentamaan.
Karbamatsepiini	Lisää epämuodostumariskiä jonkin verran (mm. keskushermostoputken sulkeutumishäiriö).	Lapsen maidon mukana saama lääkemäärä vähäinen, voi imettää.	Ei selviä muutoksia farmakokinetiikassa raskauden aikana.
Natriumvalproaatti, valproiinihappo	Lisää epämuodostumariskin 3–6-kertaiseksi (hermostoputken sulkeutumishäiriön riski 1–2 %, sydän- ja urogenitaalialueen epämuodostumat, kehitysviive).	Lapsen maidon mukana saama lääkemäärä vähäinen, voi imettää.	Kokonaislääkepitoisuus pienenee raskauden aikana, mutta vapaan lääkkeen osuus pysyy lähes ennallaan.
Okskarbatsepiini	Todennäköisesti verrattavissa karbamatsepiiniin.	Altistuminen maidon kautta jää vähäiseksi. Haittoja ei ole kuvattu, eikä lääkehoito estä imetystä.	Aktiivisen metabolitiin pitoisuus pienenee raskauden aikana, kliinisen hoitovasteen seuranta tärkeä.

### Taulukko 7B. Uudet epilepsialäkkeet raskauden ja imetyksen aikana.

Lääke/lääkeryhmä	Raskaus	Imetys	Huomioitavaa
Gabapentiini	Ei riittävästi kokemusta riskin arvioimista varten. Eläinkokeet eivät viittaa selvään teratogeeniseen vaikutukseen.	Lääkepitoisuudet imeväisellä pieniä, ei yleensä estä imetystä.	Lääkepitoisuudet sikiöllä suurempia kuin äidillä. Lääkkeen kulkeutuminen istukan läpi aktiivisen kuljetusmekanismien kautta? (113)
Lamotrigiini	Epämuodostumariskin suureneminen liitetty suuriin (> 200 mg) vuorokausiannoksiin. Mahdollisesti suurentunut huuli-suulakihalkion vaara.	Kulkeutuu maittoon, imeväisillä raportoitu lähes terapeuttisia lääkkeitä pitoisuuksia. Lääkitys ei yleensä ole este imetykselle, mutta lapsen seuranta on tärkeä.	Puhdistuma lisääntyy huomattavasti raskauden aikana, ja annosta joudutaan usein suurentamaan.
Levetirasetaami	Vähän kokemusta.	Kulkeutuu maittoon, mutta lääkepitoisuudet imeväisillä pieniä. Lääkitys ei yleensä ole este imetykselle.	Puhdistuma lisääntyy raskauden aikana.
Pregabaliini	Vähän kokemusta.	Ei tietoa.	
Tiagabiini	Vähän kokemusta.	Ei tietoa.	
Topiramaatti	Vähän kokemusta.	Kulkeutuu maittoon, yksittäisissä tapauksissa imeväisen lääkepitoisuudet melko pieniä. Haittoja ei ole kuvattu.	
Tsonisamidi	Eläinkokeet viittaavat teratogeeniseen vaikutukseen. Ei riittävästi kokemusta (94).	Lapsen maidon mukana saama lääkeannos voi olla merkittävä, joten imetystä ei voi varauksetta suositella.	

## 8 Verenpainelääkkeet

### Taulukko 8. s. 22

#### 8.1 Raskauden aikana

Krooninen hypertensio, joka on ollut naisella jo ennen raskautta tai ilmenee ennen 20. raskausviikkoa, on hoidon kannalta erilainen kuin raskaudelle tyypillinen korkea verenpaine, johon liittyy valkuaisvirtaisuutta ja/tai turvotuksia, sekä mahdollisesti veren hyytymishäiriötä ja maksan toiminnan häiriötä (pre-eklampsia).

Verenpainelääkityksen valintaan vaikuttavat maakohtaiset ja kulttuurien väliset erot. Englantilaisien ja amerikkalaisten katsojen mukaan kroonisen verenpainetaudin hoitoon voidaan raskauden aikana käyttää lähes kaikkia muita lääkkeitä paitsi ACE:n estäjiä tai angiotensiini-II-reseptorin salpaajia (116, 117). Monessa Euroopan maassa ja Pohjois-Amerikassa sentraalisesti vaikuttava alfa-metyylidopa onkin yleisimmin käytetty verenpainelääke raskauden aikaisen kroonisen verenpainetaudin hoidossa, mutta Suomessa lääke ei ole enää kaupan.

Suomalaisen hoitokäytännön mukaisesti diureetteja ei pidä käyttää raskauden aikana muulloin kuin erityistilanteissa, koska lääkkeet poistavat nestettä elimistöstä.

Äidin beetasalpaajahoidon on epäilty hidastavan sikiön kasvua, joskin yhteys lääkityksen ja kasvun hidastumisen välillä on epävarma (118, 119). Vastasyntyneen mahdolliset adaptaatio-ongelmat beetasalpaukseen liittyen erityisesti ennenaikaisesti syntyneillä lapsilla tulee ottaa huomioon äidin beetasalpaajahoidon aikana.

Alfa-beetasalpaaja labetaloli on tällä hetkellä Suomessa käytetyin verenpainelääke raskauden aikaisen kroonisen verenpainetaudin hoidossa. Labetaloli soveltuu myös pre-eklampsian ja hypertensiivisen kriisin hoitoon laskimonsisäisesti annettuna. Myös nifedipiini soveltuu samoihin tilanteisiin (116).

Kalsiuminestäjien käytöstä alkuraskauden aikana on vähän kokemusta. Viitteitä teratogeenisuudesta ei ole ilmennyt, kokemusta on lähinnä nifedipiinistä ja verapamiilista. Nifedipiiniä on käytetty myös ennenaikaisen synnytyksen estoon, mutta sen tehosta ja turvallisuudesta tässä yhteydessä ei ole yksiselitteistä näyttöä (120).

Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden (ACE:n estäjät, AT-II-reseptorin salpaajat ja reniininestäjät) käyttö on vasta-aiheista raskauden 2. ja 3. kolmanneksen aikana. Nämä lääkkeet voivat alentaa myös sikiön verenpainetta ja aiheuttaa muutoksia sikiön munuaisvirtaukseen, mikä edelleen voi johtaa munuaisten kehityksen häiriintymiseen ja sikiön kuolemaan tai pysyvään munuaisvaurioon (27). Hyvin tehdyt eläinkokeet ja aikaisempi, vähäinen kliininen kokemus eivät ole viitanneet suurentuneeseen sikiövaurioriskiin alkuraskauden aikaiseen käyttöön liittyen. Kuitenkin yhdessä tuoreessa tutkimuksessa todettiin alkuraskauden aikaiseen ACE:n estäjien käyttöön liittyneen selvästi suurentunut epämuodostumariski erityisesti sydän- ja keskushermostoepämuodostumien osalta (29). Lääkehoito tulisivin lopettaa tai vaihtaa jo raskauden suunnitteluvaiheessa paitsi niillä naisilla, joille hoidon jatkaminen on nefropatian ehkäisyn vuoksi perusteltu, kunnes raskaus on todettu.

Äidin diabetes selittää ACE:n estäjien käyttöön liittyvän epämuodostumariskin suomalaisessa aineistossa, ks. kappale 4.2 s. 4.

Sentraalisesti vaikuttavista verenpainelääkkeistä klonidiinia, ja alfa-adrenergisistä lääkkeitä lofeksidiinia käytetään joissakin tilanteissa huumevieroitushoidossa ehkäisemään verenpaineen nousua. Erityisesti klonidiini voi aiheuttaa nopean ja voimakkaan verenpaineen laskun, mikä voi haitata istukan verenvirtausta. Vaikka lofeksidiinin raskauden aikaisesta käytöstä ei kirjallisuudessa ole kokemusta, sen käyttöön näyttää liittyvän pienempi riski verenpaineen äkillisestä laskusta (121).

## 8.2 Imetyksen aikana

Imetyksen aikaisessa verenpainetaudin hoidossa tulisi ensisijaisesti valita lääke, josta on kokemusta imetyksen aikaisesta käytöstä tai josta on tutkittua tietoa maitoon kulkeutu-

misesta (taulukko 8). Beetasalpaajista esimerkiksi atenololi ja sotaloli (rytmihäiriölääke) kertyvät maitoon, ja lapsen maidon kautta saama lääkemäärä voi olla merkittävä (122, 123, 124). Sensijaan labetaloli, propranololi ja metoprololi ovat käyttökelpoisia.

**Taulukko 8. Verenpainetautilääkkeet raskauden ja imetyksen aikana.**

Lääke/lääkeryhmä	Raskaus	Imetys	Huomioitavaa
Diureetit	Ei suositella.	Furosemidi ja hydroklooritiatsidi käyttökelpoisia.	Nestetilavuus- ja elektrolyyttimuu- tokset, sokeritasapaino (raskaus).
Beetasalpaajat	Labetaloli ensisijainen. Karvedilolista vähän kokemusta.	Labetaloli, propranololi ja metoprololi ovat käyttökelpoisia.	Raskaus: Mahdollinen vaikutus sikiön kasvuun. Vastasyntyneen beetasalpausoireet mahdollisia.
Kalsiumkanavan salpaajat	Toissijainen vaihtoehto raskauden aikana. Nifedipiinistä eniten kokemusta.	Nifedipiini käyttökelpoinen.	Vähän kokemusta alkuraskauden aikaisesta käytöstä.
ACE:n estäjät	Vasta-aiheisia 2. ja 3. kolmanneksen aikana. Lääkehoito olisi lopetettava jo raskautta suunniteltaessa tai viimeistään kun raskaus todetaan.	Enalapriili ja kaptopriili yleensä käyttökelpoisia.	2. ja 3. raskauskolmanneksen aikaiseen käyttöön liittyy riskejä (munuaisvaurio, sikiökuolema). Mahdollinen epämuodostumien vaara.
Angiotensiini-II-salpaajat, losartaani, valsartaani	Vasta-aiheisia 2. ja 3. kolmanneksen aikana. Lääkehoito olisi lopetettava jo raskautta suunniteltaessa tai viimeistään kun raskaus todetaan.	Ei suositella, ei kokemusta.	2. ja 3. raskauskolmanneksen aikaiseen käyttöön liittyy riskejä (munuaisvaurio, sikiökuolema).
Reniininestäjä, aliskireeni	Vasta-aiheinen.	Ei suositella, ei kokemusta.	Sikiövaikutukset verrattavissa todennäköisesti muihin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttaviin lääkkeisiin.

## 9 Psyykenlääkkeet

### Taulukko 9. s. 25

#### 9.1 Yleistä

Masennuksen ja psykoosien hoidossa käytettävien lääkkeiden valikoima on suuri, ja erityisesti uudemmissa psyykenlääkkeistä on vähän käyttökokemusta raskauden ja imetyksen aikana. Litiumia lukuunottamatta psykoosi- ja masennuslääkkeitä ei yleensä pidetä teratogeeneina, mutta on otettava huomioon, että lääkkeet vaikuttavat kehittyvään keskushermostoon läpi koko raskauden ja vielä pitkälle synnytyksen jälkeen. On tärkeä arvioida lääkkeen käytön hyötyjä ja haittoja niin äidin kuin sikiön ja imeväisen kannalta. Psyykenlääkkeiden käytöstä ja turvallisuudesta raskauden ja imetyksen aikana on olemassa melko tuore suomalainen katsausartikkeli (126), jonka arvioista taulukko 9 sisältää tärkeimmät kohdat.

#### 9.2 Masennuslääkkeet ja raskaus

Trisykliset masennuslääkkeet (mm. amitriptyliini, klomipramiini, doksepiini, trimipramiini, nortriptyliini) eivät ole ryhmänä osoittautuneet teratogeeneiksi, mutta niiden loppuraskauden aikainen käyttö voi aiheuttaa vastasyntyneelle virtsaumpea ja hengitysvaikeuksia. Lisäksi on kuvattu vastasyntyneen vieroitusoireina lämmönvaihtelua, vappinaa ja yliaktiivisuutta. Myös äidin kannalta melko yleiset antikolinergiset haittavaikutukset voivat olla hankalia.

Selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien käytöstä (SSRI-lääkkeitä: fluoksetiini, sitalopraami, paroksetiini, sertraliini, fluvoksamiini ja essitalopraami) on kertynyt runsaasti kokemusta raskauden ajalta, useita tuhansia raskauksia. Vaikka tutkimustulokset ovat olleet osin ristiriitaisia, yhteenvetona voi todeta, etteivät SSRI-lääkkeet ryhmänä lisää merkittävästi epämuodostumariskiä (36, 127, 128, 129). Yksittäisistä tämän ryhmän lääkkeistä paroksetiini-altistumisen on epäilty lisäävän sydämen epämuodostumien riskiä (130), mutta yhteyttä ei kuitenkaan ole varmennettu (131).

SNRI-lääkkeistä eniten kokemusta on venlafaksiinista ja mirtatsapiinista: viitteitä epämuodostumariskistä ei ole ilmennyt (132, 133). Myös tratsodonista on jonkin verran käyttökokemusta ilman erityisiä haittoja. Muista tämän ryhmän lääkkeistä (mianseriini, milnasipraani, reboksetiini, duloksetiini) on toistaiseksi liian vähän käyttökokemusta riskin arvioimista varten.

Serotoniinin takaisinoton estoon vaikuttavien lääkkeiden käyttö loppuraskauden aikana voi aiheuttaa vastasyntyneelle vaikeitakin oireita liittyen todennäköisesti serotonergisen järjestelmän yliaktivaatioon (34, 134). Oireet ovat yleensä melko lieviä (ärtyneisyys, lisääntynyt tonus, huono syöminen, hengitysvaikeudet, itkuisuus tai itkun puuttuminen), mutta vaikeitakin, lääkehoitoa vaativia oireita on kuvattu (35, 134, 135, 136). Loppuraskauden aikana tämän ryhmän lääkkeille altistuneista lapsista 20–30 % joutuu seurantaan tai tehohoitoon. Äidin lääkannostus kannattaa tarkistaa raskauden viimeisen kolmanneksen aikana. Lääkityksen asteittaisesta purkamisesta voi harkita viimeistään kuukausi ennen arvioitua synnytysajankohtaa, jos äidin tilanne niin sallii. Lääkehoitoa ei kuitenkaan pidä lopettaa äidin hyvinvoinnin kustannuksella. SSRI-lääkkeiden käyttö raskauden jälkipuoliskolla voi lisätä vastasyntyneen keuhkoverenpainetaudin riskiä (37, 38). Vaikka SSRI-lääkkeet voivat aiheuttaa käyttäjälle trombosyyttifunktion häiriintymistä ja vuototaipumuksen lisääntymistä, ei vastasyntyneillä, *in utero* -altistuneilla lapsilla ole todettu suurentunutta riskiä.

Lääkehoitojen pitkäaikaisvaikutuksista lapsen kehitykseen on vähän tietoa. Rajallisen kokemuksen perusteella SSRI-lääkkeille sikiökaudella altistuneilla lapsilla ei ole kuitenkaan todettu erityisiä ongelmia varhaiseen kouluikään mennessä (137).

#### 9.3 Masennuslääkkeet ja imetys

SSRI-lääkehoito ei yleensä estä imetystä. Paroksetiini-, sertraliini- tai fluvoksamiini-altistuminen maidon kautta jää hyvin vähäiseksi, ja myös sitalopraami ja essitalopraami ovat imetyksen aikana yleensä käyttökelpoisia (138, 139). Fluoksetiinia käytettäessä (puoliintumisaika useita vuorokausia) tulee olla

varovainen vastasyntyneen imetyksessä silloin, kun lääkeannos on suuri, kun kyseessä on ennenaikainen vastasyntynyt tai kun lääkehoito aloitetaan vasta synnytyksen jälkeen (140).

Äidin venlafaksiinilääkityksen aikana imeväisellä on mitattu lääkepitoisuuksia, jotka ovat olleet lähes 20 % äidin lääkepitoisuuksista (keskim. 10 %). Erityisiä haittoja ei kuitenkaan ole ilmennyt, eikä lääkitys yleensä ole este imetykselle (141). Duloksetiini- tai mirtatsapiinialtistuminen rintamaidon kautta jää vähäiseksi ja äiti voi yleensä imettää (142, 143, 144). Lapsen neuvolaseuranta on kuitenkin tärkeä (uni-valverytmi, painon nousu) (taulukko 9, 145).

## 9.4 Psykoosilääkkeet ja raskaus

Psykoosien hoidossa käytettävien lääkkeiden sikiövaikutusten arviointia vaikeuttavat itse sairaus sekä alkoholin ja mahdollisesti muiden aineiden käyttö kehittyvään sikiöön. Perinteisistä psykoosilääkkeistä eniten käyttökokemusta on klooriprometiinista ja haloperidolista, eikä selvää epämuodostumariskiä ole todettu (146, 147). Suuret psykoosilääkeannokset loppuraskauden aikana voivat aiheuttaa vastasyntyneelle neurologisia oireita, jotka kuitenkin ovat ohimeneviä.

Uudemmissa, toisen polven psykoosilääkkeistä on kertynyt kokemusta tois- tai kolmannen polven lääkkeiksi liian vähän luotettavaa riskin arvioimista varten. Erityisiä viitteitä epämuodostumariskin lisääntymisestä ei kuitenkaan ole ilmennyt ketiapiiniin, klotsapiiniin, olantsapiiniin tai risperidonin käyttöön liittyen (148, 149). Aripiratsolin ja tsiprasidonin käytöstä ei juurikaan ole kokemusta (150). Toisen polven psykoosilääkkeitä voi käyttää myös raskauden aikana, kun perinteinen psykoosilääke ei tehoa tai sen käyttö aiheuttaa äidille hankalia haittoja. Lääkettä ei yleensä pidä vaihtaa raskauden jo alettua. Uusista psykoosilääkkeistä erityisesti olantsapiini ja klotsapiini voivat vaikuttaa haitallisesti veren sokeritasapainoon, joten sokeriarvojen seuranta on tärkeää jo raskauden suunnitteluvaiheessa.

Monet kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa käytettävät lääkeaineet ovat teratogeenisiä. Litiumille altistuminen alkuraskauden aikana lisää jonkin verran sikiön sydämen rakennepoikkeavuuden riskiä (151, 152). Riski on kuitenkin pieni, noin prosentin luokkaa. Litiumin käyttöön on liitetty erityisesti harvinainen, vaikea Ebsteinin anomalia (oikean kammion hypoplasia, kolmi-luuskaläpän poikkeava sijainti), mutta tämän epämuodostuman osalta riskin arvioidaan olevan selvästi alle 1 %:n. Alkuraskauden aikainen litiumille altistuminen on kuitenkin aihe sydämen kaikukuvaukselle noin 20. raskausviikolla.

Raskauden aikana on tärkeää seurata litiumin pitoisuutta äidin seerumista. Raskauden aikaisten fysiologisten muutosten myötä litiumin erityis lisääntyy, ja lääkeannosta voi joutua raskauden edetessä suurentamaan. Ennen synnytystä lääkeannosta tulisi pienentää tai lopettaa sen käyttö hetkellisesti äidillä ja lapsella ilmenevien toksisten oireiden välttämiseksi. Litiumille altistuminen raskauden aikana voi aiheuttaa vastasyntyneelle velttoutta ja hengitysvaikeuksia.

Litiumihoidon äkillinen keskeyttäminen lisää oireisen sairauden relapsiriskiä. Lääkehoito tulisikin aina purkaa vähitellen, useiden viikkojen tai kuukausien kuluessa (153).

Epilepsialääkkeistä lamotrigiinin käyttöä voi harkita mielialahäiriön hoidossa myös raskauden aikana (154). Muita epilepsialääkkeitä tulisi käyttää ensisijaisesti vain epilepsian hoitoon raskauden aikana.

## 9.5 Psykoosilääkkeet ja imetys

Perinteisiä psykoosilääkkeitä käytettäessä sikiön altistuminen rintamaidon kautta jää yleensä vähäiseksi. Uudemmissa psykoosilääkkeistä ei ole juurikaan kokemusta imetyksen aikaisesta käytöstä. Imetyksen jatkamista tulisi aina arvioida potilas-kohtaisesti (lääkeannos, lapsen ikä, muut mahdolliset lääkkeet) ja lapsella ilmenevien oireiden yhteys lääkealtistumiseen pitäisi ottaa huomioon. Uusista psykoosilääkkeistä erityisesti klotsapiiniin kohdalla jonkinasteinen varovaisuus on paikallaan lääkkeen käyttöön liittyvän haittavaikutuksen (vai-

<b>Taulukko 9. Psykenlääkkeet raskauden ja imetyksen aikana.</b>		
Lääke/lääkeryhmä	Raskaus	Imetys
<b>Masennuslääkkeet</b>		
Trisykliset masennuslääkkeet	Voi käyttää (vastasyntyneen lääke- ja vieroitusoireet).	Voi käyttää, doksepiini vasta-aiheinen.
Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät	Voi käyttää (vastasyntyneen lääke- ja vieroitusoireet).	Voi käyttää.
Mianseriini, tratsoni	Vähän kokemusta.	Voi yleensä käyttää.
Uudet masennuslääkkeet (mirtatsapiini, reboksetiini, milnasipraani, duloksetiini)	Mirtatsapiinista jonkin verran, muista ei juurikaan kokemusta.	Mirtatsapiini-, reboksetiini- ja duloksetiini-altistus maidon kautta on vähäinen (145). Milnasipraanista ei tietoa.
Venlafaksiini	Voi käyttää (vastasyntyneen lääke- ja vieroitusoireet).	Voi yleensä käyttää.
<b>Psykoosilääkkeet</b>		
Perinteiset psykoosilääkkeet (esim. perfenatsiini, haloperidoli)	Voi käyttää (vastasyntyneen lääkeoireet).	Voi yleensä käyttää.
Toisen polven psykoosilääkkeet (klotsapiini, risperidoni, olantsapiini, ketiapiini, aripipratsoli, tsiprasidoni).	Voi käyttää, kun perinteisillä ei vaikutusta. Aripipratsolia ja tsiprasidonia käyttökokeuksen puuttuessa ei suositella. Verensokeritason seuranta.	Voi yleensä käyttää. Klotsapiinin käytössä varovaisuutta. Aripipratsolia ja tsiprasidonia käyttökokeuksen puuttuessa ei suositella.
<b>Kaksisuuntaisen mielialahäiriön lääkkeitä</b>		
Litium	Voi käyttää. Vaatii lääkepitoisuuden seurannan. Sydämen kaikukuvaus noin 20. raskausviikolla.	Imetys vasta-aiheista, ellei lapsen lääkepitoisuutta ja kilpirauhasen toimintaa voi seurata.
Lamotrigiini	Voi käyttää harkiten. Puhdistuma suurenee raskauden aikana. Foolihappolisä.	Voi yleensä käyttää. Lapsen lääkepitoisuus voi olla jopa 30 % äidin lääkepitoisuudesta. Imetyksestä johtuvia haittoja ei kuitenkaan ole kuvattu.



kutus verenkuvaan) vuoksi myös imeväisen osalta, vaikka altistuminen maidon kautta näyttää jäävän vähäiseksi (140).

## 9.6 ADHD-lääkkeet ja raskaus

Metyylifenidaatista on hyvin vähän raskauden aikaista käyttökokemusta. Vaikka erityisiä viitteitä epämuodostumariskin lisääntymisestä ei ole ilmennyt, kokemusta ei ole riittävästi sen arviointia varten. Lääke saattaa lisätä ennenaikaisuuden, kasvun hidastumisen ja vastasyntyneellä ilmenevien oireiden vaaraa (155). Lääkettä voi käyttää raskauden aikana vain erityisen painavin syin.

Atomoksetiin raskauden ja imetyksen aikaista käyttöä tulee kokemuksen puuttessa välttää kokonaan.

## 9.7 ADHD-lääkkeet ja imetys

Metyylifenidaatin kulkeutumisesta maitoon on vähän kokemusta (yksittäisiä äiti-lapsipareja). Näissä tapauksissa lapsen maidon kautta saama lääkemäärä on jäänyt pieneksi, eikä todetun vähäisen lääkealtistumisen oleteta aiheuttavan erityisiä ongelmia (156, 157). Tutkituissa tapauksissa imeväiset olivat kuitenkin kuuden kuukauden ikäisiä tai sitä vanhempia. Vastasyntyneen tilanne voi olla erilainen kehittymättömästä lääkeainemetaboliasta johtuen. Lisäksi yksilöiden välillä voi olla farmakokineettisiä eroja. Kirjallisuudessa metyylyfenidaatin käyttöä ei pidetä ehdottoman vasta-aiheisena imetystä ajatellen. Mahdollisia lääkevaikutuksia (heikko painon nousu, huono nukkuminen, kiihtyneisyys) on kuitenkin seurattava. Imetyksen aikaisen metyylyfenidaattihoidon pitkäaikaisvaikutuksista lapseen ei ole tietoa.

## 10 Astmalääkkeet

### Taulukko 10 s. 28

#### 10.1 Raskauden aikana

Astma on vakava sairaus, joka hoitamattomana uhkaa sekä äidin että lapsen hyvinvointia. Astman optimaalinen hoito on tärkeä myös raskauden aikana. Se vähentää myös astman pahenemisvaiheen vaaraa sekä perinataalisten komplikaatioiden mahdollisuutta (158, 159, 160).

Vaikka tietoa on yritetty kerätä systemaattisesti astmalääkkeiden raskauden aikaisen käytön vaikutuksista, ei edes kauan käytössä olleista lääkkeistä ole yksiselitteisiä tuloksia. Astmalääkitykseen liittyvät mahdolliset riskit arvioidaan kuitenkin pieniksi (161, 162).

Hengitettävä lyhytvaikutteinen beeta-2-agonisti kohtaushoitoon ja päivittäinen estolääke tulehduksen hoitoon ovat astman hoidon peruslääkkeitä myös raskauden ja imetyksen aikana. Parhaiten tutkittuja ja turvallisimpia raskaana olevan naisen astman hoidossa ovat hengitettävistä kortikosteroideista beklometasoni ja budesonidi, beeta-2-agonisteista salbutamoli ja terbutaliini sekä allergialääkkeistä kromoglikaatti (163, 164).

Eri kortikosteroidit vaikuttavat samojen kortikoidireseptoreiden kautta, joten näiden lääkeaineiden välillä on tuskin merkittäviä eroja sikiön kehityksen kannalta. Tiotropiumin raskauden aikaisesta käytöstä on vähän kokemusta. Kokemus toisesta, pidempään käytössä olleesta antikolinergisestä lääkkeestä (ipratropium) ei kuitenkaan viittaa erityiseen riskiin tämän lääkeryhmän kohdalla (165).

Myös akuutti astmakohtaus täytyy hoitaa optimaalisesti raskauden aikana. Systeeminen steroidihoito alkuraskauden aikana voi lisätä jonkin verran huuli-suulakihalkion riskiä, mutta riski arvioidaan kuitenkin pieneksi, eikä se vaikuta merkittävästi epämuodostumien kokonaisriskiin (166).

Leukotrieni-antagonisteista on vähemmän kokemusta ja niiden käyttö tulisi varata tilanteisiin, joissa ne ovat hoidon kannalta tärkeitä. Kertynyt kokemus ei kuitenkaan viittaa merkittävään riskiin (167).

Teofylliinillä on haittavaikutuksia ja yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa, mutta riskiä epämuodostumien osalta ei ole todettu (168, 169). Teofylliinin eliminaatio hidastuu raskauden edetessä, ja loppuraskauden aikainen teofylliinin käyttö suurina annoksina voi aiheuttaa vastasyntyneelle lääkkeestä johtuvia oireita.

Omalitsumabin (monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu immunoglobuliini E:hen) käytöstä raskauden aikana ei ole kokemusta, eikä sitä pidä käyttää.

Siedätyshoitoa ei suositella aloitettavaksi raskauden aikana, mutta jo aloitettua voidaan yleensä jatkaa (170). Hoitoon liittyvien vakavien allergisten reaktioiden mahdollisuus on kuitenkin otettava huomioon.

#### 10.2 Imetyksen aikana

Astman hoidossa käytettävät lääkkeet ovat käyttökelpoisia myös imetyksen aikana. Myös lyhytkestoinen systeeminen kortikosteroidihoito suurillakin annoksilla on mahdollinen, vaikka äiti imettää.

**Taulukko 10. Astmalääkkeet raskauden ja imetyksen aikana.**

Lääke/lääkeryhmä	Suositus raskauden ja imetyksen ajan käytöstä	Muuta huomioitavaa
Hengitettävät steroidit	Käyttökelpoisia.	Beklometasonista ja bude-sonidista eniten kokemusta.
Kortikosteroidit, oraaliset tai injektoidit	Käyttökelpoisia. Pieni huuli-suulakihalki- on vaara.	Jos annos > 40 mg/vrk; 4 tunnin tauko lääkkeen oton jälkeen imetyksessä vähentää lapsen altistumista merkittävästi.
Kromonit	Käyttökelpoisia.	
Leukotrieeniantagonistit	Voidaan käyttää tilan- teessa, jossa lääkitys on astman hoitotasapainon kannalta perusteltu.	Rajoitetusti kokemusta.
Hengitettävät beeta-2- agonistit	Käyttökelpoisia.	Lyhytvaikutteisista enem- män käyttökokemusta.
Hengitettävät antikoli- nergit	Käyttökelpoisia.	
Teofylliini	Voi yleensä käyttää.	Äidin haittavaikutukset rajoittavat käyttöä.
Monoklonaaliset vasta- aineet (omalitsumabi)	Ei raskauden aikana.	Ei kokemusta.
Spesifinen immuuni- terapia	Aloitettua hoitoa voi tarvittaessa jatkaa, mut- ta uutta ei pidä aloittaa.	Anafylaksian mahdollisuus.

## 11 Kilpirauhasen toimintahäiriöiden lääkehoito

### 11.1 Raskauden aikana

Riittävä kilpirauhashormonitaso on tärkeä sikiön keskushermoston kehityksen kannalta koko raskauden ajan (171, 172). Sikiön kilpirauhanen alkaa toimia noin 10:nneellä raskausviikolla. Sitä ennen sikiö on riippuvainen äidin kilpirauhashormonien tuotannosta. Näyttää siltä, että äidin kilpirauhasen vajaatoiminta voi jo alkuraskaudessa vaikuttaa haitallisesti sikiön keskushermoston kehitykseen (171, 173). On esitetty, että ennen raskautta todetun hypotyreoosin hoidossa levotyrokksiiniannosta suurennettaisiin noin kolmanneksella heti, kun raskaus on todettu (174).

Tyroksiinin tarve voi suurentua läpi koko raskauden ja vasta synnytyksen jälkeen pienentyä raskautta edeltäneelle tasolle (175, 176). Kilpirauhasen toiminnan seuraaminen ja tyrokksiiniannoksen muuttaminen tarpeen mukaan raskauden edetessä onkin välttämätöntä.

Kilpirauhasen liikatoiminnassa käytettävä karbimatsoli metaboloituu elimistössä metimatsoliksi. Metimatsolin alkuraskauden aikaiseen käyttöön on liitetty sikiövaurioiden (ruokatorven, sieraintiehyeiden osittainen puuttuminen, kehitysviive) vaara (177). Riski on todennäköisesti hyvin pieni. Ensisijaisena tyreostaattina raskauden aikana pidetään propyyliitio-urasiilia (erityislupavalmistee), jonka käyttöön ei ole todettu liittyvän sikiövaurion vaaraa. Tyreostaattinen lääkehoito voi kuitenkin vaikuttaa myös sikiön kilpirauhasen toimintaan. Raskautta ja äidin lääkehoitoa tulee seurata tarkasti.

### 11.2 Imetyksen aikana

Tyroksiini erittyy vain vähän äidinmaitoon, eikä tällä ole vaikutusta lapseen.

Tyreostaatit kulkeutuvat maitoon, mutta imeväisillä ei ole kuvattu kilpirauhasen toiminnan muutoksia lääkkeitä käyttäessä. Maiton kautta tapahtuva altistuminen jää yleensä vähäiseksi, mutta lapsen kilpirauhasen toiminnan seuraaminen on suositeltavaa varsinkin ensimmäisten hoitokuukausien aikana, jos äiti käyttää suuria tyreostaattiannoksia (178, 179). Tyreostaateista propyyliitio-urasiili on imetyksenkin aikana ensisijainen hoitovaihtoehto (180).

## 12 Reumalääkkeet

Reumataudit ovat monimuotoinen ryhmä sairauksia, jotka voivat vaikuttaa raskaaksi tuloon ja raskauden kulkuun. Koska lääkkeiden käyttö riippuu suuresti sairauden vaikeudesta ja vaiheesta, lääkehoito on yleensä yksilöllisesti räätälöityä (taulukko 12).

Reumataudeista ja raskaudesta on ilmestynyt suomalainen katsaus, jossa käsitellään myös lääkehoitoja (181).

Viime vuosina myös nivelreuman hoito on kokenut vallankumouksen uusien lääkkeiden kehityksen sekä tehokkaan ja varhaisen lääkehoidon aloituksen myötä, joten myös lääkehoito raskauden ja imetyksen aikana on tullut uudelleen tarkasteltavaksi. Lue myös seuraavat luvut 13 **Immuunivasteeseen vaikuttavia lääkkeitä** s. 32 ja 14 **Uudet biologiset lääkkeet** s. 35 ja niihin liittyvät taulukot 14 ja 15).



**Taulukko 12. Reuman hoidossa käytettyjä perinteisiä lääkkeitä.**

Lääkeaine/-ryhmä	Käyttö raskauden aikana	Käyttö imetyksen aikana
Asetyylisalisyyli-happo	Vain erityistilanteissa. Mahdollisesti lisääntynyt riski harvinaisen epämuodostuman (gastroskiisi) osalta. Verenvuotoriski loppuraskauden aikaiseen käyttöön liittyen (äiti, lapsi). Sikiön oikovirtauskanavan ennenaikainen sulkeutuminen viikolta 28. eteenpäin.	Ei suositella imetyksen aikana pitkäkestoiseen käyttöön.
Tulehduskipulääkkeet	Ensisijaisesti suositellaan lyhytvaikutteisia (ibuprofeeni, diklofenaakki). Haitallinen vaikutus hedelmällisyyteen. Keskenmenon vaaran mahdollinen lisääntyminen. Toistuvaa käyttöä 28. raskausviikolta eteenpäin vältettävä (sikiön oikovirtauskanavan ennenaikainen sulkeutuminen, munuaistoksisuus).	Ensisijaisesti suositellaan lyhytvaikutteisia (ibuprofeeni, diklofenaakki).
Koksibit	Vasta-aiheisia.	Selekoksibin lyhytkestoinen käyttö mahdollista (182, 183). Muita koksibeja vältettävä.
Glukosamiini	Vähän kokemusta (184).	Ei kokemusta.
Auranofiini	Käyttö lopetetaan, kun raskaus todetaan.	Ei suositella.
Aurotiomalaatti	Käyttö lopetetaan, kun raskaus todetaan.	Ei suositella.
Hydroksiklorokiini	Käyttökelpoinen.	Yleensä käyttökelpoinen.
Kortikosteroidit	Käyttökelpoisia. Pieni huuli-suulakihalkion vaara.	Jos annos > 40 mg/vrk; 4 tunnin tauko lääkkeen oton jälkeen imetyksessä vähentää lapsen altistusta merkittävästi.
Sulfasalatsiini	Käyttökelpoinen.	Käyttökelpoinen.

## 13 Immuunivasteeseen vaikuttavia lääkkeitä

### Taulukko 13.

#### 13.1 Metotreksaatti

Metotreksaatin käyttö tulisi lopettaa viimeistään kolme kuukautta ennen raskauden alkamista. Toistuvassa annostuksessa lääke voi kertyä maksaan, josta se vapautuu vähitellen. Kerta-annoksen jälkeen (esim. kohdun ulkopuolisen raskauden hoidossa) riittävä varoaika on yksi kuukausi. Kun metotreksaattia annetaan toistuvasti, varoaika on syytä pidentää 3 kuukauteen (185).

Metotreksaatti voi aiheuttaa monenlaisia vaurioita vaikutusmekanismiensa pohjalta (foolihappoantagonismi, DNA-synteesin häiriö, solun jakautumisen esto ja solukuolema). Yleisimpiä poikkeavuuksia ovat kasvun hidastuminen, keskushermostoanomaliat, sydämen rakennepoikkeavuudet, huuli-suulakihalkiot, raaja-anomaliat (usein sormipuuoksia) ja poikkeavat kasvopiirteet.

Suuriin metotreksaattiannoksiin liittyvä vaara on selvä, ja kuvatut sikiövauriot ovatkin yleensä liittyneet suuriin annoksiin. Kroonisten sairauksien, kuten reuman, hoidossa käytettävät annokset ovat yleensä pieniä, alle 20 mg/viikko. Pieniannoksiseen metotreksaattialtistumiseen liittyvän riskin suuruutta on mahdotonta arvioida tämänhetkisen tiedon perusteella. Pienessä aineistossa (n. 20 raskautta) ei todettu metotreksaatile tyypillisiä sikiövaurioita lapsilla, jotka olivat altistuneet alkuraskaudessa kroonisen taudin hoitoon käytetyille annoksille (186). Kirjallisuudessa on kuvattu yksittäisiä tapauksia, joissa lyhytaikainen hoito pienellä annoksella organogeneesivaiheessa on kuitenkin johtanut lääkkeelle tyypillisiin epämuodostumiin (187). Foolihapposubstituution (tai foliinihappo, leukovoriini) merkitystä näiden poikkeavuuksien ehkäisemisessä ei tiedetä, joskin teoriassa se saattaa suojata sikiötä.

Perinnöllisillä tekijöillä (istukan ja sikiön vierasainemetabolialla, istukan kuljettajaproteiinit, ym.) on todennäköisesti merkitystä siinä, miksi toinen sikiö vaurioituu pienelle metotreksaattiannokselle altistumisen seurauksena ja toinen voi syntyä terveenä suurelkin annokselle altistumisesta huolimatta.

Metotreksaattihoidon aikana ei saa imetää.

#### 13.2 Atsatiopriini

Immunosuppressiivinen atsatiopriini ja sen päämetaboliitti 6-merkaptopuriini (6-MP) kulkeutuvat istukan läpi, mutta lääkepitoisuudet sikiöllä jäävät todennäköisesti pieniksi. Sikiöillä on mitattu pitoisuuksia, jotka ovat vastanneet vain 1–5 % (atsatiopriini) ja 1–2 % (merkaptopuriini) äidin verenkierrosta mitatuista pitoisuuksista (188). Raskauden aikaista kokemusta atsatiopriinin käytöstä on melko paljon (useita satoja raskauksia), eikä kertynyt tieto viittaa teratogeeniseen haittaan ihmiselle (189, 190, 191, 192).

Kokemusta merkaptopuriinialtistumisesta on vähemmän, mutta selvää epämuodostumariskin lisääntymistä ei tämänkään kohdalla ole ilmennyt. Sikiön kasvun hidastuman ja ennenaikaisuuden riski saattaa kuitenkin olla suurentunut näissä raskauksissa. Atsatiopriinia ja merkaptopuriinia käyttävät potilaat, joilla voi perussairaudesta ja muiden lääkkeiden käytön takia olla muutenkin suurempi raskauskomplikaatioiden vaara (esim. elinsiirtopotilaat, tulehdukselliset suolistosairaudet). Yksittäisissä tapauksissa on kuvattu vastasyntyneellä verenkuvamuutoksia (taustalla mahdollisesti tiopuriinimetyylitransferraasiensyömin polymorfismi) (189).

Atsatiopriini kulkeutuu hyvin pieninä määrinä maitoon, eikä imeväisillä ole todettu tämän lääkkeen immunosuppressiivisesta vaikutuksesta vastuussa olevia tioguanidinukleotideja (193). Lapsen altistumisen on arvioitu jäävän niin pieneksi, ettei sillä ole kliinistä merkitystä.

Atsatiopriinin käyttöä ei siten yleensä pidetä esteenä imetykselle (193, 194, 195). Koska lääkepitoisuus maidossa näyttää olevan suurimmillaan noin 2 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta, voi imeväisen altistumista vähentää pitämällä lääkkeen oton jälkeen imetyksessä 3–4 tunnin tauko. Lapsen kasvun neuvolaseuranta on tärkeä.

Tiopuriinimetyylitransferaasin (TPMT) puutos on harvinainen (n. 0,3 %:lla väestöstä), mutta se voi lisätä imeväisen riskiä näiden lääkkeiden luuydinhaitoille.

### 13.3 Leflunomidi

Leflunomidin raskauden aikaisesta käytöstä on vähän kokemusta, vain muutamia kymmeniä raskauksia ilman erityisiä sikiöhaittoja (190). Eläinkokeet viittaavat kuitenkin selvästi teratogeenisuuteen. Leflunomidi vaikuttaa DNA-synteesiin ja voi siksi olla haitallinen sikiön kehitykselle. Lääkettä ei saa käyttää raskauden aikana. Myyntiluvan haltija suosittelee luotettavan ehkäisyn käyttöä hoidon ajan ja vielä kaksi vuotta lääkeshoidon lopettamisen jälkeen. Mikäli raskaus alkaa

tänä aikana tai ehkäisystä huolehtiminen on vaikeaa, suositellaan leflunomidin poistumisen nopeuttamiseksi elimistöstä kolestyramiini- tai lääkehiilihoitoa valmistajan ohjeen mukaan (ks. valmisteyhtenveto <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Arava/169499.fi1.pdf>).

Leflunomidin kulkeutumisesta maitoon ei ole tutkittua tietoa. Lääkealtistumiseen liittyvien mahdollisten vakavien haittojen vuoksi lääkkeen käyttöä tulee välttää imetyksen aikana.

### 13.4 Siklosporiini ja takrolimuusi

Siklosporiinista ja takrolimuusista on melko paljon raskauden aikaista käyttökokemusta erityisesti elinsiirtopotilailla, eikä epämuodostuman riskiä ole todettu (196). Vaikka lapsen pienipainaisuuden on epäilty liittyneen siklosporiinin käyttöön, perussairaudenkin osuus voi olla merkittävä. Osassa seurantatutkimuksia on kuitenkin todettu ensimmäisen elinvuoden aikana muutoksia immuunivastetta kuvaavissa laboratorioarvoissa lapsilla, jotka ovat sikiökaudellaan altistuneet siklosporiinille (196, 197).

**Taulukko 13. Immuunivasteen muuntajien käyttö raskauden ja imetyksen aikana.**

Lääke/lääkeryhmä	Käyttö raskauden aikana	Käyttö imetyksen aikana.
Metotreksaatti	Äidin on lopettava käyttö 3 kk ennen raskautta ja isän kohdalla varoaika on 6 kk. Ks. kappale 29 s. 47 Isän altistuminen.	Vasta-aiheinen.
Atsatiopriini	Käyttökelpoinen. Isän kohdalla varoaika on 6 kk. Ks. kappale 29 s. 47 Isän altistuminen.	Voi yleensä imettää (195).
Leflunomidi	Käyttö lopetettava 2 vuotta ennen raskautta.	Vasta-aiheinen.
Siklosporiini	Käyttökelpoinen.	Voi yleensä imettää (201).
Takrolimuusi	Käyttö raskauden aikana voi aiheuttaa vastasyntyneelle ohimenevää munuaistoiminnan häiriötä ja hyperkalemiaa.	Ei ehdoton este imetykselle.
Mykofenolihappo	Vasta-aiheinen.	Vasta-aiheinen.
Interferonit, alfa, beeta, gamma	Vain, jos hoito on välttämätön äidin kannalta.	Voi yleensä imettää.



On epäilty, että heikentynyt immuunivaste saattaisi vähentää varhain annettujen rokotusten tehoa tai toisaalta lisätä elävien rokotevirusten patogeenisuuden vaaraa (198, 199). On myös tutkimustuloksia, joissa poikkeavuutta immuunivasteessa ei ole todettu (200). Takrolimuusin raskauden aikainen käyttö voi aiheuttaa vastasyntyneelle ohimevän munuaistoiminnan häiriön.

Siklosporiini-altistuminen maidon kautta jää yleensä vähäiseksi, mutta yksittäisillä imeväisillä on todettu lääkkeellisiä pitoisuuksia (201). Haittoja imetyksen aikaiseen lääkealtistumiseen liittyen ei ole kuvattu. Äidin siklosporiini-lääkitystä ei pidetä esteenä imetykselle, mutta laajan yksilöllisen farmakokineettisen vaihtelun vuoksi lapsen seuranta on tärkeää (munuaisfunktio, tarvittaessa lääkepitoisuus seerumista) (201, 202).

Takrolimuusin imetyksen aikaisesta käytöstä on jonkin verran kokemusta, minkä perusteella imeväisen altistuminen näyttää jäävän vähäiseksi (203). Lääkitys ei ole selvä este imetykselle, mutta vastasyntyneen kohdalla on noudatettava erityistä varovaisuutta (kehittymätön lääkeainemetabolia, mahdollisesti lisääntynyt imeytyminen maha-suolikanavasta). Tietoa mahdollisista pitkäaikaisvaikutuksista ei ole.

### 13.5 Mykofenolihappo

Mykofenolihapon raskauden aikaisesta käytöstä on raportoitu yksittäisiä tapauksia, joissa samantyyppisten epämuodostumien (mikrotia, halkiot) ilmaantuminen herättää vakavan epäilyn todellisesta yhteydestä lääkkeelle altistumisen ja sikiöhaitan välillä (196, 204). Eurooppalainen asiantuntijaryhmä

suosittelee 6 viikon varoaikaa lääkkeen käytön lopetuksesta ennen varmistusta ehkäisystä luopumista (205).

Mykofenolihappohoidon aikana ei saa imettä.

### 13.6 Interferonit

Pääasiallisesti infektioiden hoidossa käytettävistä alfa- ja gammainterferoneista ja MS-taudin hoidossa käytettävästä interferonibeetasta on toistaiseksi vähän raskauden aikaista käyttökokemusta. Interferonialfan kulkeutuminen istukan läpi sikiöön on todennäköisesti vähäistä. Luontainen interferonialfa on tärkeä raskauden jatkumisen kannalta (206). Eläintutkimuksissa suuret interferoniannokset ovat aiheuttaneet keskenmenoja. Käyttökokemusta ihmisellä on vähän mahdollisen keskenmenoriskin lisääntymisen arvioimiseksi, mutta viitteitä epämuodostumariskin suurenemisesta alkuraskauden aikaisessa altistumisessa ei interferonialfa- tai -beetahoitoon liittyen ole ilmennyt (207, 208, 209, 210).

Interferonien käyttö raskauden aikana tulisi rajata tilanteisiin, joissa lääkitys äidin sairauden hoidon kannalta on välttämätön. Näissä tilanteissa raskautta on syytä seurata erityisesti sikiön kasvun osalta (taulukko 13).

Interferonit eivät imeydy maha-suolikanavasta, eikä niiden käyttö estä imetystä.

## 14 Uudet biologiset lääkkeet

### Taulukko 14.

#### 14.1 Raskauden aikana

Biologisista reuman ja tulehduksellisten suolistosairauksien hoidossa käytettäviä lääkkeitä on vähän raskauden aikaista käyttökokemusta. Vaikka infliksimabin myyntiluvan haltijan mukaan tiedot noin 300 raskaudesta eivät viittaa erityiseen sikiövaurion riskiin, on myös raportoitu tapauksista, joissa lapsilla on todettu poikkeavuuksia (sydämen ja virtsateiden anomaliat) (211). Infliksimabi kulkeutuu sikiöön ja lääkepitoisuuksia on mitattavissa syntyneestä lapsesta vielä useita kuukausia syntymän jälkeen (212). Pitkäaikaisvaikutuksia esimerkiksi kehittyvään immuunijärjestelmään ei tunneta. Etanerseptin, adalimumabin, efalitsumabin ja natalitsumabin raskauden aikaisesta käytöstä

on kokemusta vielä vähemmän tai ei lainkaan. Tämän ryhmän lääkkeitä voi käyttää raskauden aikana vain tarkan harkinnan perusteella. Anakinran käyttö on kuitenkin vasta-aiheinen raskauden aikana.

#### 14.2 Imetyksen aikana

Biologiset tulehduslääkkeet ovat molekyylikooltaan suuria ja erittyvät siten vain vähän maitoon. Imeytyminen maha-suolikanavasta on yleensä vähäistä, mutta se voi kuitenkin olla mahdollista lapsen ensimmäisten elinviikkojen ja -kuukausien aikana. Lääkkeiden käyttöä ei voi varauksetta suositella imetyksen aikana lääkealtistumiseen liittyvien, mahdollisten vakavien vaikutusten (infektioherkkyys) vuoksi. Toisaalta lääkitys ei ole ehdoton este imetykselle (213, 214).

Anakinran käyttö on vasta-aiheinen myös imetyksen aikana.

<b>Taulukko 14. Uusien biologisten lääkkeiden käyttö raskauden ja imetyksen aikana.</b>		
Lääke	Käyttö raskauden aikana	Käyttö imetyksen aikana.
Adalimumabi	Ei suositella.	Ei yleensä suositella.
Anakinra	Vasta-aiheinen.	Vasta-aiheinen.
Efalitsumabi	Ei suositella.	Ei yleensä suositella.
Etanersepti	Ei suositella.	Ei yleensä suositella.
Infliksimabi	Vain erityistilanteissa.	Ei yleensä suositella.
Natalitsumabi	Ei suositella.	Ei yleensä suositella.

## 15 Uni- ja rauhoittavat lääkkeet

Tavanomaiset uni- ja rauhoittavat lääkkeet satunnaisesti käytettyinä raskauden ja imetyksen aikana eivät ole vaarallisia sikiön tai vastasyntyneen kannalta. Bentsodiatsepiiniryhmän lääkkeet eivät ole osoittautuneet teratogeeneiksi, eikä diatsepaamin väitettyä teratogeenisuutta ole havaittu prospektiivisissa seurantatutkimuksissa eikä suurissa epidemiologisissa tutkimuksissa (215, 216). Pitkäkestoinen käyttö ennen synnytystä voi aiheuttaa vastasyntyneelle lapselle ongelmia (hengitysvaikeudet, velttous, uneliaisuus).

Nukahtamislääkkeistä ei tsopiklonia, tsolpideemia eikä tsaleplonia suositella käytettäväksi raskauden aikana. Vaikka viitteitä haitoista ei ole ilmennyt, kokemusta on vielä vähän (217).

Eksogeenisen melatoniinin käytöstä unilääkkeenä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoa. Eläinkokeet viittaavat raskauden aikaisen melatoniinialtistuksen vaikuttavan eläinten jälkeläisten reproduktioon liittyvien hormonien tasoon ja seksuaaliseen kehitykseen (218). Kliinisten tietojen puutteen vuoksi melatoniinin säännöllinen käyttö ei ole suositeltavaa raskauden aikana tai raskautta suunniteltaessa (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/circadin/H-695-fi1.pdf>).

### 15.1 Imetyksen aikana

Tilapäinen bentsodiatsepiinin käyttö ei ole este imetykselle. Esimerkiksi oksatsepaamialtistuminen maidon kautta jää hyvin vähäiseksi. Myös midatsolaamia voi käyttää satunnaisesti.

Tsopikloni, tsolpideemi ja tsaleploni erittyvät vähäisessä määrin äidinmaitoon. Tilapäinen käyttö ei todennäköisesti aiheuta imeväiselle haittaa. Lapsen lääkealtistumisen minimoimiseksi lääke tulisi ottaa heti iltasyötön jälkeen ja imettää vasta aamulla.

Endogeenista melatoniinia on todettu äidin rintamaidossa. Eksogeeninen melatoniini erittyy todennäköisesti myös maitoon, joten sen säännöllistä käyttöä tulee välttää imetyksen aikana.

## 16 Allergialääkkeet

Useimmat allergisen nuhan paikallishoidossa käytettävät lääkkeet ovat turvallisia myös raskauden aikana (219). Tämä koskee sekä ensilinjan hoitoa (kromoglikaatti- ja kortikosteroidinäsäsumutteet ja -jauheet) että antihistamiineja. Paikallishoitoa pidetään suositeltavana, koska se tehoaa allergiaoireisiin yleensä yhtä hyvin kuin systeemilääkitys.

Oraalisista antihistamiineista loratadiini ja setiritsiini ovat ensisijaisia lääkkeitä, kun systeemihoitoa tarvitaan. Levosetiritsiini on vaikutuksiltaan verrattavissa setiritsiiniin ja desloratadiini loratadiiniin.

Hydroksitsiinin säännöllinen käyttö loppuraskauden aikana voi aiheuttaa vastasyntyneelle lieviä lääkeoireita (väsymys, huono syöminen). Pseudoefedriiniä sisältävien valmisteiden käyttöä tulisi välttää raskauden aikana. Pseudoefedriini voi vaikuttaa haitallisesti istukan verenkiertoon, ja epidemiologisissa tutkimuksissa lääkkeen alkuraskauden aikaisen käytön on epäilty lisäävän verenkiertohäiriön pohjalta syntyvien epämuodostumien ilmaantuvuutta (220).

### 16.1 Imetyksen aikana

Myös imetyksen aikana käytetään mieluiten paikallisia nenätippoja, sumutteita tai -jauheita. Systeemilääkkeistä setiritsiini ja loratadiini ovat käyttökelpoisia. Myös hydroksitsiinin käyttö on mahdollista.

Pseudoefedriiniä sisältävien yhdistelmävalmisteiden käyttö imetyksen aikana voi vähentää maidon tuloa (221), eikä niitä suositella pitkäkestoiseen käyttöön.

## 17 Verta ohentavat lääkkeaineet ja trombolyytit

Varfariini lisää epämuodostumariskiä (kumariiniembryopatia). Lisäksi se voi aiheuttaa verenvuotoja sikiölle, mikä saattaa johtaa arpeutumiseen ja vaurioihin erityisesti sikiön keskushermoston alueella. Lääkehoito tulisi lopettaa viimeistään raskaustestin ollessa positiivinen (ennen 6. raskausviikkoa). Joissakin erityistilanteissa (keinoläppäpotilas) varfariinia voi joutua käyttämään myös raskauden 2. ja 3. kolmanneksen aikana.

Suurimolekyylinen hepariini (molekyyli-paino 20 000–30 000 D) ei läpäise istukkaa ja on siten käyttökelpoinen raskauden aikana. Sen käytön yhteydessä havaitut haitat liittyvät äidin tromboemboliseen sairauteen eivätkä hepariinihoitoon. Myöskään pienimolekyylinen hepariini (mp. 4 000–6 000 D) ei näytä menevän istukan läpi, eikä se ole aiheuttanut sikiöhaittoja (222). Trombolyytit, streptokinaasi ja alteplaasi, tulevat kysymykseen äidin tromboembolisten tilojen hoidossa vain silloin, kun muut lääkkeet eivät tehoa (223, 224).

Valtimotukosten ja tiettyjen raskauskomplikaatioiden ehkäisyssä pieniannoksinen asetyylisalisyylihappo (ASA, 50–150 mg) on todennäköisesti turvallinen. Asetyylisalisyylihapon alkuraskauden aikainen käyttö kipulääkeannoksillakaan (yli 500 mg) ei näytä lisäävän epämuodostumien vaaraa (225), vaikka joissakin tutkimuksissa on epäilty harvinaisen vatsanpeitteiden puutoksen (vatsahalkio) ja asetyylisalisyylihappoaltistumisen välistä syy-yhteyttä (226, 227).

Loppuraskauden aikainen pienen ASA-annoksen käyttö ei lisää riskiä sikiön oikovirtauskanavan ennenaikaiselle sulkeutumiselle eikä synnytyksen aikaiselle verenvuodolle äidissä tai lapsessa (228, 229).

### 17.1 Imetyksen aikana

Varfariini ei juurikaan erity maitoon, eikä sen käyttö ole este imetykselle (222). Myös hepariineja voi käyttää imetyksen aikana (230).

Streptokinaasia ja alteplaasia voi käyttää imetyksen aikana, koska ne eivät imeydy maha-suolikanavasta.

## 18 Tulehduskipulääkkeet ja muut kipulääkkeet

### Taulukko 12 s. 31

Tulehduskipulääkkeiden jatkuvaa käyttöä tulisi välttää raskauden suunnitteluvaiheessa ja aivan alkuraskaudessa (estovaikutus ovulaatioon, mahdollinen keskenmenon riskin suureneminen), ja 28. raskausviikosta eteenpäin (sikiön oikovirtauskanavan ennenaikaisen sulkeutumisen ja munuaisvaurion vaara).

Tulehduskipulääkkeistä ensisijainen valinta on ibuprofeeni, jonka käytön turvallisuudesta alkuraskauden aikana on eniten näyttöä. Myös diklofenaakkia voi käyttää. Naprokseenin on epäilty lisänneen epämuodostumien riskiä (231), mutta epäilyä ei ole varmennettu.

Asetyylisalisyylihapon käyttöä kipulääkeannoksilla tulisi raskauden aikana välttää. Riskit ovat samankaltaisia kuin muillakin tulehduskipulääkkeillä. Lisäksi lääkkeen loppuraskauden aikaiseen käyttöön kipulääkeannoksilla liittyy verenvuodon vaara sekä äidin että sikiön osalta.

Koksibiryhmään kuuluvat -2-selektiiviset tulehduskipulääkkeet ovat vasta-aiheisia raskauden aikana.

Opioidikipulääkkeiden (morfiini, fenta-nyyli, hydromorfon, oksikodoni, buprenorfiini ja tramadoli) loppuraskauden aikaiseen käyttöön liittyy vastasyntyneen vieroitusoireiden vaara. Erityistä teratogeenisuutta ei näiden lääkkeiden käytössä ole ilmennyt. Toisaalta mahdollisia pitkäaikaisvaikutuksia esimerkiksi sikiön kehittyvään keskushermostoon ei tiedetä.

Parasetamoli on turvallinen lääke raskauden aikana kuumeen ja kivun hoidossa. Myös kodeiiniyhdistelmävalmisteen lyhytkestoinen käyttö kipulääkkeenä on mahdollista.

### 18.1 Imetyksen aikana

Imetyksen aikana kuumeen ja kivun hoidossa ensisijainen lääke on parasetamoli tai lyhytvaikutteinen tulehduskipulääke (ibuprofeeni tai diklofenaakki). Asetyylisalisyylihapon toistuvaa käyttöä ei suositella. COX-2-selek-

tiivisistä tulehduskipulääkkeistä selekoksibialtistuminen maidon kautta näyttää jäävän vähäiseksi, eikä lyhytkestoiselle käytölle ole estettä (182, 183).

Kodeiiniyhdistelmävalmisteen toistuvaa käyttöä tulee välttää imetyksen aikana. Tuoreessa tapauselostuksessa äidin kodeiinikipulääkitys koitui imeväisen kohtaloksi (232). Kodeiini metaboloituu CYP2D6-entsyymien kautta morfiiniksi. Kyseisessä tapauksessa lapsi menehtyi rintamaidon kautta saadun morfiinin toksisuuteen lyhyen ajan kuluessa. Selvitettäessä tapahtunutta äiti osoittautui olevan CYP2D6-entsyymien suhteen ultra-nopea metaboloija. Tapaus osoittaa sen, että yksilöllinen vaihtelu lääkemetaoliassa täytyy ottaa huomioon arvioitaessa riskiä myös tilanteissa, joissa altistumista on aiemmin pidetty turvallisena.

Euforisoivien opioidikipulääkkeiden säännöllistä käyttöä imetyksen aikana tulee välttää.

## 19 Migreenilääkkeet

### 19.1 Raskauden aikana

Migreenikohtauksen ensisijainen lääkehoito raskauden aikana on parasetamoli, ja jos se ei tehoa, ei-selektiivinen tulehduskipulääke tai parasetamolin ja kodeiinin yhdistelmävalmisteen hoitoon.

Olemassa oleva tieto triptaaneista ei viittaa epämuodostumariskin tai muiden riskien lisääntymiseen (233, 234). Kokemuksen perusteella sumatriptaania voi käyttää harkiten raskauden aikana. Muista triptaaneista on vähän kokemusta. Triptaanien vaikutusmekanismi välittyy osittain verisuonien 5-HT<sub>1</sub>-reseptorien kautta (agonistivaikutus). Kokeelliset työt ovat osoittaneet 5-HT<sub>1</sub>-reseptorivälitteisen vasokonstriktioherkkyyden napasuonissa lisääntyvän raskauden edetessä (235). Vaikka kliininen kokemus ei viittaa selvään riskiin, triptaanien mahdollinen vaikutus istukan ja sikiön verenkiertoon on otettava huomioon lääkehoitoa valittaessa.

Ergotamiinijohdokset ovat vasta-aiheisia koko raskausajan.

#### 19.1.1 Migreenikohtaus ja pahoinvointi

Proklooriperatsiini ja metoklopramidi ovat käyttökelpoisia migreenikohtaukseen liittyvän pahoinvoinnin hoidossa raskauden aikana (236).

#### 19.1.2 Migreenin estolääkitys

Beetasalpaajista metoprololi ja propranololi ovat käyttökelpoisia migreenin estohoidossa. Bisoprololista on vähemmän raskauden aikaista kokemusta, mutta ei ole syytä epäillä, että sen vaikutukset poikkeaisivat muiden beetasalpaajien vaikutuksista.

Trisyklisiä masennuslääkkeitä voi käyttää migreenin estolääkitykseen (amitriptyliini, nortriptyliini). Epilepsialääkkeiden käyttöä migreenin estolääkityksessä tulee välttää kaikissa raskauden vaiheissa. ACE:n estäjät ovat vasta-aiheisia raskauden aikana (237).

## 19.2 Imetyksen aikana

Parasetamoli on turvallinen myös imetyksen aikaiseen migreenin hoitoon. Tulehduskipulääkkeistä ensisijaisia ovat ibuprofeeni ja diklofenaakki. Koska kohtauksen hoito on lyhytkestoinen, muitakin tulehduskipulääkkeitä voi käyttää tilapäisesti. COX-2-selektiivistä lääkkeitä selekoksibi kulkeutuu pieninä määrinä maitoon, eikä erityisiä ongelmia satunnaiseen käyttöön liittyen ole odotettavissa (182).

Kodeiiniyhdistelmävalmisteen imetyksen aikainen käyttö tulee rajoittaa migreenikohtauksen hoitoon. Ks. myös kappale 18.1 s. 37.

Täsmälääkkeistä sumatriptaanialistuminen maidon kautta jää vähäiseksi, eikä kohtauksen hoitoon käytetty lääkitys estä imetystä. Muiden triptaanien käyttöä ei suositella, koska ei tiedetä, miten ne kulkeutuvat maitoon (237).

Ergotamiinia ei pidä käyttää imetyksenkään aikana. Imetyksen aikaisessa estolääkityksessä voi käyttää propranololia, metoprololia, amitriptyliiniä tai nortriptyliiniä. Vaikka uudempaa epilepsialäkettä topiramaattia on käytetty kroonisen migreenin hoitoon, sen imetyksen aikaista käyttöä tulisi migreenin hoidossa välttää. Äidin topiramaattilääkitys voi aiheuttaa lapselle maidon kautta pitoisuuksia, joilla voi olla lääkkeellisiä vaikutuksia, ja vähäisen kokemuksen vuoksi tulisi ensisijaisesti käyttää muita vaihtoehtoja.

ACE:n estäjien tehosta migreenin estohoidossa ei ole riittävästi näyttöä, eikä niitä pidä käyttää tähän tarkoitukseen imetyksenkään aikana.

## 20 Maha-suolikanavan lääkkeet

### 20.1 Närästyslääkkeet

#### 20.1.1 Raskauden aikana

Gastroesofageaalisen refluksen aiheuttama närästys on yleinen vaiva raskauden aikana, ja hankaliin oireisiin tarvitaan usein lääkettä. Ensisijainen lääke närästykseen ja ylävatsan polttoon on antasidiryhmän lääke tai sukralfaatti, josta imeytyy vain noin 2 %. Jos näillä ei saada riittävää hoitovastetta, voidaan H-2-salpaajista käyttää ranitidiiniä (238). Protonipumpun estäjistä on eniten kokemusta omepratsolista (239). Näiden lääkkeiden käytölle ei missään raskauden vaiheessa ole estettä silloin, kun lääkettä tarvitaan.

Esomepratsoli on raseemisen omepratsolin aktiivisempi S-muoto, ja se on verrattavissa omepratsoliin. Lansopratsolista, pantopratsolista ja rabepratsolista on vähemmän kokemusta, ja niiden käyttöä tulisi välttää ainakin alkuraskauden aikana. Tosin niidenkään kohdalla ei ole viitteitä sikiöhaitoista.

#### 20.1.2 Imetyksen aikana

Antasidi tai sukralfaatti on ensisijainen valinta myös imetyksen aikana.

Monet H-2-salpaajat kertyvät äidinmaitoon. Famotidiinialistutus maidon kautta jää kuitenkin melko pieneksi, ja se on tästä ryhmästä suositeltavin (14).

Protonipumpun estäjistä omepratsoli- ja pantopratsolialistutus maidon kautta jää vähäiseksi, eikä niidenkään kuuriluontoiselle käytölle ole estettä (240). Myös esomepratsolin käyttö on mahdollista. Lansopratsolin tai rabepratsolin erittymisestä maitoon ei ole tietoa, eikä niiden käyttöä suositella ensisijaisesti.

## 20.2 Pahoinvointilääkkeet

Raskaudenaikaista pahoinvointia ilmenee jopa 80 %:lla raskaana olevista naisista. Vaiva helpottuu yleensä 2. raskauskolmanneksen alussa. Ensisijainen hoitomuoto on elintapojen ja ruokailutottumusten tarkistaminen. Kun lääkehoitoa tarvitaan, pyridoksiinia, proklooriperatsiinia, meklotsiinia tai metoklopramidia voi kokeilla.

Hyperemesis gravidarum on raskauspahoinvoinnin vaikeampi ja harvinaisempi muoto (ilmaantuvuus n. 1 : 200 raskaana olevaa naista). Voimakas oksentelu voi aiheuttaa vakavia elektrolyytitasapainon häiriötä ja kuivumista, ja vaatia sairaalahoitoa.

Raskaudenaikaisen pahoinvoinnin ja hyperemesiksen lääkehoitoa käsitellään tuoreessa suomalaisessa katsausartikkelissa (241).

## 20.3 Ummetuslääkkeet

Lähes puolet raskaana olevista naisista kärsii ummetuksesta jossakin raskauden vaiheessa. Ummetuksen ilmaantumiseen vaikuttavat hormonaalisten tekijöiden lisäksi mm. vähentynyt fyysinen aktiviteetti, ravintotekijät kuten rautalisä, sekä mekaaniset tekijät (242, 243).

Tärkein ummetuksen hoito raskauden aikana on ravinnon kuitupitoisuuden lisääminen ja ulosteen massaa lisäävän laksatiivin käyttö. Synteettinen disakkaridi laktuloosi, joka toimii osmoottisena laksatiivina, soveltuu raskauden aikaisen ummetuksen hoitoon, koska se ei imeydy suolistosta (242). Kun raskauden aikana tarvitaan suolta stimuloivaa laksatiivia, bisakodyyli on ensisijainen valinta (244).

Imetyksen aikana ummetusta hoidetaan samoin periaattein kuin raskauden aikana.

## 20.4 Ripulilääkkeet

Infektioripulissa käytetään raskauden kannalta turvallista mikrobilääkettä, jos sitä tarvitaan. Loperamidi on tärkein suolen liikkeitä hillitsevä lääke, joka vaikuttaa suolen opioidireseptorien välityksellä. Sen käytöstä alkuraskaudessa on vähän kokemusta, mutta viitteitä sikiövaurioriskistä ei ole ilmennyt (245).

Infektioripulin hoidossa käytettävät mikrobilääkkeet ovat yleensä käyttökelpoisia myös imetyksen aikana. Loperamidialtistus rintamaidon kautta jää vähäiseksi, ja lyhytkestoinen käyttö on siten mahdollista imetyksen aikana. Vismuttivalmisteita tulisi välttää raskauden ja imetyksen aikana, vaikka vismutin imeytyminen maha-suolikanavasta on vähäistä.



## 21 Ihotautilääkkeet

### 21.1 Raskauden aikana

Aknen hoidossa voi käyttää ilman reseptiä saatavaa paikallishoitovalmistetta (bentsoyyliperoksidi) tai lääkärin määräämä atselaiinihappovoidetta. Aknen tai psoriaasin paikallishoitoon ei tulisi käyttää synteettisiä A-vitamiinjohdoksia (tretinoiini ja adapaleeni), vaikka imeytyminen iholta on yleensä vähäistä. Tretinoiini metaboloituu elimistössä isotretinoiiniksi, joka on teratogeeninen.

Systemiset synteettiset retinoidit, aknelääke isotretinoiini ja psoriaasilääke asitreiini ovat vasta-aiheisia raskauden aikana. Alkuraskauden aikana tapahtuvaan isotretinoiinialtistukseen liittyy suuri sikiön epämuodostumien riski. Syntyvistä lapsista jopa 25 %:lla on vaikeita epämuodostumia (erityisesti keskushermosto, sydän, korva, kasvojen ja kallon alueen luiset rakenteet). On arvioitu, että noin 40 % raskauksista, joissa on tapahtunut alkuraskauden aikainen altistuminen, keskeytyy. Isotretinoiinin käyttö tulee lopettaa viimeistään kuukautta ennen kuin luotettava ehkäisy (ehkäisytabletit tai kierukka) jätetään pois. Ottaen huomioon laajat yksilölliset vaihtelut lääkkeen farmakokinetiikassa tämä kuukauden varoaika ennen ehkäisyn poisjättämistä on hyvin perusteltu (246).

Isotretinoiinin käytön valvontaa on tiukennettu asettamalla ehtoja hedelmällisessä iässä olevien naisten hoidon osalta. Näitä ovat luotettavasta ehkäisystä huolehtiminen ja raskaustestin negatiivinen tulos ennen lääkehoidon aloitusta. Raskaustesti tulisi uusien hoidon aikana sekä viisi viikkoa lääkehoidon lopetuksesta. Yhdellä reseptillä voi määrätä lääkettä vain kuukaudeksi (<http://spc.nam.fi/indox/nam/html/nam/humspc/8/196528.shtml>).

Huolimatta tiukoista määräämisrajoituksista Teratologisen tietopalvelun tietoon on viimeisen vuoden ajalta tullut useita raskauksia, joissa varoaika tai ehkäisy on ollut riittämätön ja isotretinoiinialtistuminen on tapahtunut alkuraskauden aikana.

Psoriaasin hoidossa raskauden aikana ensisijaisia vaihtoehtoja ovat paikalliset kortikosteroidivoiteet (247). Kivihiilitervan paikallistakaan käyttöä ei suositella alkuraskaudessa, mutta käytölle ei ole ehdotonta estettä toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Kalsipotriolin imeytyminen on vähäistä, ja sitä voi käyttää pienien ihoalueiden hoitoon (247, 248).

Paikallislääke imeytyy helpommin rikkinäisiltä ihoalueilta kuin terveeseen ihon läpi. Lisäksi raskauden aikana voimistunut ihon pintaverenkierto voi lisätä sen imeytymistä. Paikallishoidossa tuleekin kiinnittää huomiota siihen, että hoidetaan vain hoitoa tarvitsevat iho-alueet ja että hoitoaika on lyhyin, mikä hoidon kannalta on välttämätöntä.

PUVA-hoito on valolle herkistävän psoraleenilääkkeen (metoksiporsaleeni tai trioksisaleeni) ja pitkäaaltoisen ultraviolettisäteily A:n (UVA-säteily) yhteisvaikutukseen perustuva hoito. Lääke voidaan annostaa systemisesti tai kylpyveteen, joissain tapauksissa myös paikallisesti. PUVA-hoitoa ei pidä käyttää raskauden aikana missään muodossa hoidon mahdollisen mutageenisuuden vuoksi (247).

Asitreiinin käyttö tulee lopettaa kaksi vuotta ennen raskauden alkua. Asitreiini metaboloituu elimistössä etretinaatiksi, joka voi varastoitua rasvakudokseen pitkäksi aikaa. Asitreiinin aiheuttamat sikiöhaitat ovat todennäköisesti verrattavissa muiden synteettisten retinoidien aiheuttamiin haittoihin.

Uusien biologisten lääkkeiden (etanersepti, infliksimabi, efalitsumabi) käyttöä raskauden aikana tulisi välttää myös psoriaasin hoidossa (ks. luku 14 s. 35). Metotreksaatin ja hydroksikarbamidin käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana (247, 248).

Atooppisen ihottuman hoidossa paikallinen glukokortikoidivalmiste on ensisijainen valinta raskauden aikana. Myös takrolimuusivoidetta voi käyttää vaikean atooppisen ihottuman hoidossa, jos kortisonivoide ei tehoa. Paikallisen takrolimuusin imeytyminen iholta on vähäistä. Kliininen kokemus elinsiirtopotilailla lääkkeen systeemikäytöstä ei viittaa merkittävään sikiövaurioriskiin (249). Pimekrolimuusista ei ole raskauden aikaista käyttökokemusta.



## 21.2 Imetyksen aikana

Systemisesti käytettävät synteettiset A-vitaamiinjohdokset (retinoidit) ovat vasta-aiheisia myös imetyksen aikana, samoin PUVA-hoito kaikissa muodoissaan, metotreksaatti ja hydroksikarbamidi. Äidin siklosporiinilääkitys ei yleensä estä imetystä (ks. kappale 13.4 s. 33).

Paikallishoitovalmisteen käyttö ei yleensä ole este imetykselle, koska paikalliskäytössä systeemi-imeytyminen jää yleensä vähäiseksi. Retinoidien pitkäkestoista paikalliskäyttöä tulee kuitenkin pyrkiä välttämään (250).

## 22 Lipidi- ja sappilääkkeit

Raskausaika on lyhyt ja jotakuinkin merkityksetön ajatellen hyperlipidemian aiheuttamia verisuonivaikutuksia, siksi lipidi-lääkkeiden käyttö on harvoin perusteltu. Kolesterolilla on keskeinen osuus sikiön normaalissa kehityksessä, siksi kolesterolin aineenvaihduntaan vaikuttavat statiinit ovat vasta-aiheisia raskausaikana. Koska kolesteroli on tärkeä jo hyvin varhaisessa alkion kehitysvaiheessa, statiinihoito tulisi lopettaa jo raskauden suunnitteluvaiheessa, ja yllätyraskauksissa heti, kun raskaus todetaan. Rajallinen kokemus vahinkoaltistuksista ei kuitenkaan viittaa selvään sikiövaurioriskiin, siten tapahtunut altistuminen ei ole aihe erityistason sikiötutkimuksiin eikä raskauden keskeytyksen harkintaan.

Fibraattien (gemfibrotsiili, fenofibraatti) raskausajan käytöstä on vähän kokemusta, eikä näitä pidä käyttää ilman perusteita. Fibraatin käyttöön voi liittyä homokysteiinitason suurenemista, joten riittävä foolihapon saanti tulee varmistaa jo raskauden suunnitteluvaiheessa (ks. myös kappale 7.1 Epilepsialääkkeit raskauden aikana s. 17–18).

Guarkumi ei imeydy maha-suolikanavasta, eikä sen käyttöön tiedetä liittyvän haittoja raskauden kannalta.

Etsetimibistä ei ole raskausajan kokemusta, eikä sen käyttöä suositella.

Sappihappoja sitovista lääkkeistä kolestyramiinia voi käyttää raskauden aikana, mutta jatkuvassa käytössä on otettava huomioon sen vaikutus rasvaliukoisten vitamiinien imeytymiseen.

Ursodeoksikoolihappoa käytetään raskauden aikaisen intrahepaattisen kolestaasin hoidossa, mutta alkuraskauden aikaisen käytön kokemusta on vähän.

Statiinien käyttöä ei suositella imetyksen aikana. Yleensä pyritään siihen, että äiti voisi ainakin 3 kuukautta olla ilman lääkettä synnytyksen jälkeen ja imettää, ja sitten, statiinihoidon aloittamisen myötä lopettaa imetyksen.

Fibraattien käytöstä imetyksen aikana ei ole juurikaan kokemusta, eikä tiedetä, miten ne erittyvät maitoon. Siksi niiden käytöstä tulisi pidättäytyä imetysaikana. Guarkumia ja kolestyramiinia voi käyttää, koska ne eivät juurikaan imeydy maha-suolikanavasta. Ursodeoksikoolihapon käyttö ei ole este imetykselle, mutta etsetimibin käyttöä pitää kokemuksen puuttuessa välttää.

## 23 Loislääkkeit

Malaria on raskauden aikana erityisen suuri vaara äidille ja sikiölle. Raskauteen liittyvät immuunivasteen muutokset voivat johtaa rajumpaan sairauden kuvaan ja lisääntyneeseen äitikuolleisuuteen. Äidin malaria lisää myös keskenmenon, ennenaikaisuuden ja pienipainoisuuden vaaraa sekä perinataalikuolleisuutta (251).

Lääkityksen antama suoja ei ole täydellinen, joten suojaavan vaatetuksen ja hyttyskarkotteiden käyttö on myös muistettava. Raskautta suunnittelevan tai jo raskaana olevan tulisi aina harkita, onko matkustaminen malaria-alueelle välttämätöntä (252).

Raskauden aikana turvallisia malaria-lääkkeitä ovat klorokiini tai klorokiinin ja proguaniilin yhdistelmävalmiste. Tästä yhdistelmälääkkeestä on runsaasti raskauden aikaista kokemusta, eikä haittoja ole todettu.

Osassa maailmaa ongelmaksi on tullut klorokiiniresistentti malaria, jonka tehokas estolääke on meflokiini. Vaikka se on suurina annoksina eläimille teratogeeninen, ihmisellä kertynyt käyttökokemus (useita satoja raskauksia, joissa alkuraskauden aikainen altistuminen) ei viittaa teratogeenisuuteen.

WHO ja CDC sallivat meflokiinin määrämisen myös niille raskaana oleville naisille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana, jotka joutuvat matkustamaan klorokiiniresistentin malarian riskialueilla. Välttämättömässä tilanteessa meflokiinin käyttöä alkuraskaudessakaan ei pidetä vasta-aiheisena (253, 254).

Sulfadoksiinin ja pyrimetamiinin yhdistelmävalmistetta voi käyttää malarian ehkäisyyn, mutta lääkeresistenssi rajoittaa sen käyttöä.

Atovakonin ja artemisiniiniyhdistelmävalmistetta voi käyttää malarian ehkäisyyn, mutta lääkeresistenssi rajoittaa sen käyttöä. Atovakonin ja artemisiniiniyhdistelmävalmistetta voi käyttää malarian ehkäisyyn, mutta lääkeresistenssi rajoittaa sen käyttöä. Atovakonin ja artemisiniiniyhdistelmävalmistetta voi käyttää malarian ehkäisyyn, mutta lääkeresistenssi rajoittaa sen käyttöä.

Suolistoloisten häätöön käytettävistä lääkkeistä pyrviini ei juurikaan imeydy maha-suolikanavasta, ja sitä voi käyttää raskauden aikana. Niklosamidista on vain vähän raskauden aikaista kokemusta ja sen käyttö tulisi rajata erityistilanteisiin.

Albendatsoli, mebendatsoli, ivermektiini ja pratsikvanteeli ovat alkio- ja sikiötoksisia, mutageenisia ja teratogeenisiä eläinkokeissa. Näiden lääkkeiden käyttö raskauden aikana tulisi rajata vain pakottaviin tilanteisiin, ja ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana käyttöä tulee välttää.

### 23.1 Imetyksen aikana

Malarian ehkäisyyn ja hoitoon käytettävät lääkkeet eivät yleensä estä imettämistä. Vaikka tietoa atovakonin ja artemisiniiniyhdistelmien kulkeutumisesta maitoon ei ole, lääkitys on yleensä melko lyhytkestoinen, eikä haittoja ole kuvattu. Pidempiaikaista lääkitystä suunniteltaessa riski tulee arvioida tapauskohtaisesti.

Pyrviini ei juurikaan imeydy maha-suolikanavasta, ja sitä voi käyttää imetyksen aikana. Myös niklosamidin imeytyminen on vähäistä, eikä häätöhoito ole este imetykselle.

Muidenkaan mainittujen lääkkeiden lyhytkestoinen tai kuuriluontoinen käyttö ei yleensä ole este imetykselle.

## 24 Ehkäisyvalmisteet ja muut hormonit

### 24.1 Ehkäisyvalmisteet

Tahaton ehkäisytablettien tai jälkiehkäisyvalmisteiden käyttö jo käynnistyneen raskauden alkuvaiheissa ei aiheuta varsinaista vaaraa sikiölle. Syproteronitakaan ei ole todettu sellaisia haittoja, että raskauden keskeytystä pitäisi harkita (180).

Estrogeeni voi estää maidon erittymistä. Maidon tulon käynnistyttyä kunnolla estrogeenia sisältävällä ehkäisyvalmisteella ei todennäköisesti kuitenkaan ole vaikutusta maidon määrään tai koostumukseen, joskin tutkimustulokset ovat ristiriitaisia ja julkaisuissa tutkimuksissa on puutteita (257). Etinyyliestradioli erittyy hyvin vähän maitoon. Lapsen on arvioitu saavan hormonia maidon mukana < 0,1 % äidin painoon suhteutetusta annoksesta (14).

Progестиiniyhdistelmillä ei tiedetä olevan merkittävää vaikutusta maidon tuotannon tai lapsen kasvun ja kehityksen kannalta, ja altistuminen äidinmaidon kautta jää vähäiseksi (257). Progестиiniehkäisy suositellaan yleensä aloitettavaksi aikaisintaan 6 viikon kuluttua synnytyksestä ja yhdistelmävalmisteilla aikaisintaan 4 kuukauden kuluttua (258). Antiandrogenista vaikutusta omaavan syproteronin käyttöä tulee välttää imetyksen aikana (180).

### 24.2 Kortisoni

Systeeminen kortikosteroidihoito lisää jonkin verran huuli-suulakihalkion vaaraa, mutta riski on pieni (259, 260). Kortikosteroidia voi käyttää raskauden aikana, jos se on tarpeen. Raskauden läpi jatkunut oraalinen prednisoni- tai metyyliiprednisolonihoido tavanomaisilla annoksilla voi aiheuttaa sikiön kasvun

hidastumista. Istukan vierasaine- ja steroidi-metabolian inhibitio, jonka ensimmäisen kolmanneksen aikana annettu glukokortikoidi saa aikaan, näyttää kestävän läpi raskauden (261).

Tutkittavaksi jää, onko glukokortikoideilla vastaava vaikutus sikiön maksaan ja muihin elimiin. Äidinmaitoon kortikosteroidista kulkeutuu vain vähäisiä määriä, eikä glukokortikoidilääkitys yleensä ole este imetykselle (ks. taulukko 12 s. 31).

### 24.3 GnRH-analogit ja klomifeeni

Sikiö saattaa altistua gonadotropiinia vapauttavan hormonin analogeille alkuraskauden aikana *in vitro* -fertilisaatiossa. GnRH-analogien teratogeenisista ja hormonaalisista sikiövaikutuksista ei ole varmaa tietoa, eikä myöskään vähäisemmistä endokrinologisista haitoista. Viitteitä teratogeenisuudesta ei ole tullut esiin (262). Raskauden kulku tai luteaalifunktio ei tällaisesta tahattomasta altistuksesta ole häiriintynyt. Vahinkoaltistuminen klomifeenille ei kokemuksen mukaan lisää merkittävästi sikiön vaaraa, mutta tutkimustietoa on vähän.

## 25 Anestesia-aineet

Kaikki tavanomaiset anestesiassa käytettävät lääkeaineet läpäisevät istukan, mutta soveltuvat käytettäväksi myös raskauden aikana. Siten yleisanestesiaa vaativa leikkaustoimenpide raskauden aikana ei aiheuta erityistä riskiä lääkevaikutusten kautta. On viitteitä siitä, että vastoin aikaisempaa käsitystä rasvaliukoisimpien anestesia-aineiden pitoisuudet nousevat hitaimmin sikiössä (4).

Normaalissa hammashoidossa käytettävät lääkeaineet, mm. puudutteen ja muut paikallisesti käytettävät lääkeaineet ovat turvallisia myös raskauden aikana.

## 26 Vitamiinit

Yleisen käsityksen mukaan vesiliukoiset vitamiinit ovat suurinakin annoksina turvallisia, kun taas rasvaliukoiset vitamiinit voivat aiheuttaa haittoja (263). B-ryhmän vitamiineista

foolihapon riittävän saannin on osoitettu olevan tärkeä alkuraskaudessa sikiön elinten erilaistumisvaiheessa (organogeneesi). Foolihapon saanti tulisikin turvata jo raskautta suunniteltaessa. Ks. kappale 7.1 s. 17.

Erityisesti A-vitamiinista ja sen johdosista on runsaasti tutkimuksia sikiövaikutuksista. Suuriannoksinen A-vitamiini on teratogeeninen eläimille ja sen on epäilty olevan haitallinen myös ihmisen sikiölle. Suositeltua vitamiinilisän päivittäisannosta, joka on 2 700 IU, ei pidä ylittää raskauden aikana. Ylimmästä turvallisesta annoksesta ei ole kuitenkaan tarkkaa tietoa, eivätkä moninkertaisesti suuremmatkaan annokset aiheuta välttämättä vaaraa sikiölle (264).

Myöskään muiden rasvaliukoisten vitamiinien saantisuosituksia ei pidä ylittää.

## 27 Yskä- ja nuhalääkkeet

Yskänlääkkeet sisältävät opioideja (etyylimorfiini, dekstrometorfaani, kodeiini), antihistamiineja (difenhydramiini) ja mukolyyttejä (karbosteini, asetylikysteini, bromiheksiini).

On todennäköistä, ettei niiden asianmukainen ja satunnainen käyttö aiheuta ongelmia sikiölle raskauden aikana tai äidinmaitoa saavalle vastasyntyneelle. Ainakin dekstrometorfaani tilapäisesti käytettynä on turvallinen. Kuitenkin yskänlääkkeiden teho on kyseenalainen ja käyttö harvoin perusteltua.

Kuuriluontoinen yskänlääkkeiden käyttö ei ole este imetykselle, mutta kodeiinia sisältävien valmisteiden pitkäaikaiskäyttöä tulee välttää (ks. kappale 18.1 s. 37).

Folkodiiniyskänlääkkeen vaikutuksista raskauden ja imetyksen aikana ei ole tutkittua tietoa.

Ksylometatsoliinivalmisteita voi käyttää raskauden ja imetyksen aikana suositeltuina annoksina.

## 28 Rokotteet

Länsimaisissa olosuhteissa raskaana olevien rokottaminen on perusteltua vain silloin, kun sairaudelle altistumisen riski on suuri, kun mahdollinen infektoituminen olisi äidille tai

sikiölle erityisen haitallista ja kun rokotteesta todennäköisesti ei aiheudu haittaa. Rokotusten antoa tulisi välttää erityisesti raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Raskaana oleva rokotetaan tavallisimmin jo tapahtuneen altistumisen yhteydessä (esim. hepatiitti B), matkustettaessa suuren riskin alueille (esim. Japanin aivotulehdus, vesikauhu, hepatiitti A) tai jos odottavalla äidillä on perussairaus, jonka vuoksi hän kuuluu niihin lääketieteellisiin riskiryhmiin, joille rokotussuojaus on aiheellinen esimerkiksi pneumokokkitauteja tai influenssaa vastaan. Odottava äiti tarvitsee myös tetanus- ja difteriasuojauksen tavalliseen tapaan.

Raskaudenaikaiseen rokottamiseen liittyy lähinnä teoreettinen riski. Heikennetyt vihuriokkoviruksen on havaittu menevän sikiöön, mutta senkään ei ole todettu aiheuttaneen sikiövaurioita. Siten vahingossa raskauden aikana annettu rokotus MPR-rokotteella tai millään muullakaan elävää heikennettyä tai inaktivoitua immunogeenia sisältävällä rokotteella ei anna aihetta harkita raskauden keskeyttämistä.

Odottavan äidin muut lapset voi rokotata tavalliseen tapaan. Imetys ei ole este sen enempää äidin kuin rintamaitoa nauttivan lapsenkaan rokottamiselle (265).

## 29 Huumeet, tupakka, alkoholi ja kahvi

### 29.1 Huumeet

Huumeita käyttävän äidin raskaus on aina riskiraskaus. Aineiden sekakäyttö, tupakointi ja alkoholin käyttö ovat yleisiä näillä äideillä. Lisäksi yksipuolinen ravinto, vitamiinien puute ja infektiot voivat olla kuvassa mukana, ja eri etiologisia tekijöitä voi olla vaikea erottaa toisistaan. Huumeiden käyttäjän raskaudessa on suurentunut vaara pienipainoisuuden, ennenaikaisuuden, sikiö- ja perinataalikuolleisuuden osalta.

Kannabistuotteiden toistuvan käytön haitat voivat ilmetä lapsen pienempänä syntymäpainona ja myöhemmin ilmenevinä keskittymiskyvyn puutteena ja lievinä kognitiivisen funktion toiminnanhäiriöinä (266, 267).

Kannabis aiheuttaa tupakointiin verrattuna suuremmat hiilimonoksidipitoisuudet äidin verenkiertoon. Kannabiksen (marihuana) aktiivinen aine, tetrahydrokannabinoli, läpäisee istukan ja voi aiheuttaa sydämen lyöntitiheyden harventumista sikiössä. Yhteyttä epämuodostumariskiä ei ole todettu.

Kokaiini ja amfetamiinijohdokset (ml. ekstaasi) supistavat verisuonia. Kokaiini aiheuttaa moninkertaisen katekolamiininousun salpaamalla välittäjäaineiden takaisinoton hermopäätteessä (noradrenaliinin lisäksi dopamiini ja serotoniini). Tämä johtaa sympatomimeettisen vaikutuksen lisääntymiseen ja keskushermostostimulaatioon. Vaikutukset voivat olla vahingollisia istukkaverenkierron kannalta ja johtaa alkion tai sikiön tilapäiseen hapenpuutteeseen ja sitä kautta elinten kehitys- tai kasvuhäiriöihin ja muihin haittoihin. Ihmisellä kokaiinin käytön ei ole todettu selvästi lisänneen epämuodostumariskiä, mutta ennenaikaisuus ja istukan ennenaikainen irtoaminen liittyyvät äidin kokaiinin käyttöön (268). Raskauden aikainen kokaiinin käyttö voi hidastaa myöhemmin lapsen pituuskasvua ja heikentää kielellistä kehitystä (269, 270).

Ekstaasin koostumus vaihtelee ja se voi sisältää eri amfetamiinijohdoksia. Alkuraskauden aikaiseen ekstaasin käyttöön voi liittyä suurentunut sikiön sydämen rakennepoikkeavuuksien vaara (271). Kasvun hidastuminen, ennenaikaisuus ja sikiökuolema ovat amfetamiinin käyttöön liittyviä selviä haittoja (272).

Heroinin käyttöön ei ole todettu liittyvän yhteyttä epämuodostumiin, mutta vastasyntyneen vieroitusoireet voivat olla vaikeita ja ne voivat näkyä vasta useiden viikkojen kuluttua syntymän jälkeen. Sensijaan tarkkaavaisuushäiriöt myöhemmällä iällä ovat näillä lapsilla selvästi yleisempiä (273).

Opioidiriippuvuuden korvaushoidon tulee olla valvottua, ja äidin tarkassa seurannassa. Buprenorfiinin tai metadonin raskauden aikaiseen käyttöön ei ole todettu liittyvän epämuodostumariskin lisääntymistä, mutta vastasyntyneen vieroitusoireet ovat yleisiä (31, 274).

Buprenorfiinin ja naloksonin yhdistelmävalmisteen käytöstä on vähemmän kokemusta. Eläinkokeissa on osoitettu, että naloksoni voi aiheuttaa oksitosiinin erityksen lisääntymistä estämällä endogeenisten opioidien inhibitorisen vaikutuksen oksitosiinin eritykseen (275). Ei ole tiedossa, onko tällä vaikutusta esimerkiksi ennenaikaisuuden riskiin ihmisellä. Väärinkäytön yhteydessä myös sikiön vieroitusoireet ovat mahdollisia.

Buprenorfiinialtistus maidon kautta jää vähäiseksi, eikä lääkkeen käyttö ole este imetykselle, jos se tapahtuu valvotusti ja väärinkäyttö ja huumeiden käyttö on poissuljettu.

## 29.2 Tupakka ja vieroitushoito

Tupakanpolton vaikutukset sikiön kasvuun ja alentuneeseen syntymäpainoon tunnetaan hyvin. Tupakoinnin ei ole todettu suurentavan selvästi epämuodostumariskiä, mutta keskenmenon ja ennenaikaisuuden vaara voi olla suurentunut. Ainakin osaksi nämä raskauden aikaiset vaikutukset välittyvät nikotiinin ja hiilimonoksidin kautta, mutta myös muut tupakansavun sisältämät aineet voivat olla haitallisia. Tupakan hiilimonoksidi vähentää sikiön hapensaantia, jota pahentaa nikotiinin aiheuttama vasokonstriktio. Tupakansavu ja monet sen aineosat ovat mutageenisia ja karsinogeenisiä koe-eläimille. Näistä aineista monien on myös osoitettu olevan transplasentaarisia karsinogeneja eläimille.

Tupakoinnin vaikutuksista raskauden tai imetyksen aikaiseen lääkehoitoon ei juurikaan ole julkaisuja. Tupakanpolto induoi suolen limakalvon ja maksan oksidatiivista lääkeainemetaboliaa ja voi näin vaikuttaa äidin lääkehoitoon. Tupakointi lisää voimakkaasti karsinogeneja aktivoivan CYP1A1-entsyymin aktiivisuutta istukassa, mutta tämän havainnon toksikologista tai kliinistä merkitystä ei käytännössä tiedetä (7).

Tupakan vieroitushoidossa on käytössä erityyppisiä nikotiinivalmisteita ja bupropioni, joka on noradrenaliinin ja dopamiinin neuronaalisen takaisinoton estäjä.

Bupropionin raskauden aikaisesta käytöstä on jonkin verran kokemusta. Haittoja ei ole kuvattu, mutta lääkkeen tehosta raskauden aikaisen tupakoinnin lopetuksen onnistumiseen ei ole riittävästi tietoa, joskin pieneen aineistoon perustuvassa työssä se vaikutti lumelääkettä tehokkaammalta (276). Nikotiini menee helposti sikiöön ja pitoisuudet ovat noin kolminkertaisia äidin nikotiinipitoisuuteen verrattuna. Nikotiinin puhdistuma lisääntyy raskauden aikana, eikä nikotiinikorvaushoidon tehokkuutta raskaana olevilla ole osoitettu (277).

Korvaushoito raskauden aikana tulee kyseeseen vain tapauksissa, joissa tupakoinnin lopettaminen ei muuten onnistu, ja silloinkin lääkärin valvonnassa ja tarkkojen ohjeiden mukaisesti. Pitkäkestoisesta nikotiinivalmisteen käytöstä raskauden ja imetyksen aikana ei ole vielä kokemusta (278).

Suurtupakoijalle voi nikotiinilaastarihoito olla suositeltavampi vaihtoehto kuin purukumi tai nenäsuihkeet, joiden käyttö aiheuttaa hetkellisesti suuria nikotiinipitoisuuksia, ja tiheästi toistuvassa käytössä altistuminen voi olla liiallista. Laastari antaa tasaisemman nikotiinipitoisuuden seerumiin. Laastari kannattaa kuitenkin poistaa yön ajaksi. Samanaikainen tupakointi voi suurentaa nikotiinitasoa huomattavasti, ja sitä pitää ehdottomasti välttää (277).

Varenikliinin raskauden aikaisesta käytöstä ei ole kokemusta, eikä sitä pidä käyttää.

### 29.2.1 Imetyksen aikana

Nikotiinikorvaushoito on mahdollista lääkärin valvonnassa. Lapsen altistuminen nikotiinille jää melko vähäiseksi. Myös bupropionialtistus rintamaidon kautta jää vähäiseksi, mutta kokemusta on toistaiseksi vähän, eikä lääkettä suositella varauksetta imetyksen aikaiseen käyttöön (279).

Varenikliinin käyttöä imetyksen aikana tulee välttää tiedon puuttuessa.

## 29.3 Alkoholi

Fetaalinen alkoholioireyhtymä (FAS) eli sikiön alkoholioireyhtymä tunnistettiin 1973 (280). Alkoholi on yksi parhaiten tunnetuista ja eniten tutkituista teratogeenisista tekijöistä ihmisillä (281). Kansainvälisten arvioiden mukaan oireyhtymä on noin yhdellä vastasyntyneellä 110:stä, mikä tarkoittaisi Suomessa noin 520 lasta vuositasolla (282).

Alkoholi aiheuttaa monenlaisia epämuodostumia ja henkisen kehityksen häiriintymistä. Lisäksi alkoholi heikentää pitkäaikaisesti lapsen immuunipuolustusta. Äidin runsas alkoholinkäyttö raskauden aikana lisää selvästi näitä haittoja, mutta kohtuullisen alkoholinkäytön vaikutukset ovat epäselvempiä. Koska yksilön kohdalla haitattoman alkoholimäärän rajaa ei voida osoittaa, käytöstä pidättäytyminen raskauden aikana on ainoa suositeltava vaihtoehto. Suurina annoksina alkoholi indusoi maksan lääkeainemetabolialla, erityisesti CYP2E1-entsyymiä, mutta tämän ilmiön merkitystä lääkehoidon kannalta ei tunneta (7). Alkoholin yhteisvaikutukset muiden keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa ovat hyvin tunnettuja, ja ainakaan kovin suuria muutoksia ei ole odotettavissa näiden yhteisvaikutusten suhteen raskauden tai imetyksen aikana.

Raskauden aikaista kokemusta disulfiraamin käytöstä on vähän. Riskit näyttävät liittyvän erityisesti tilanteisiin, joissa äiti ei voi luopua alkoholin käytöstä kokonaan, vaan samanaikainen käyttö jatkuu. Disulfiraami vaikuttaa alkoholin metaboliatuotteiden (asetaldehydi) kertymiseen, mikä sinänsä on erityisen haitallista sikiölle. Siksi disulfiraamin käyttö on vasta-aiheinen, ellei äidin samanaikaista alkoholin käyttöä voi varmuudella sulkea pois.

Disulfiraamin käyttöä imetyksen aikana ei suositella. Lääke aiheuttaa jopa 2 viikkoa kestävästi alkoholidehydrogenaasientsyymin eston. Vähäinenkin samanaikainen alkoholialtistus (esim. lääkkeen mukana, maidon kautta) voi johtaa vaikeisiin oireisiin imeväisellä. Imetyksen aikaisen disulfiraamin käytön pitäisi tapahtua tarkassa seurannassa.

## 29.4 Kahvi ja kofeiini

Kahvinjuonnin ei tiedetä lisäävän sikiövaurion riskiä. Sensijaan tulokset kahvinjuonnin yhteydestä keskenmenon vaaraan ovat ristiriitaisia. Yli 200 mg:n päiväännoksen kofeiinia (noin 3 kupillista keskivahvaa kahvia) on tuoreessa tutkimuksessa todettu lisäävän keskenmenon vaaraa (283), mutta toisessa tutkimuksessa yhteyttä kahvinjuonnin ja keskenmenon välillä ei todettu (284). Tutkimuksiin liittyy lukuisia virhelähteitä, mukaan lukien nautitun kofeiinin tarkka määrä. Kahvia voi juoda raskauden aikana, mutta käyttö kannattaa rajoittaa 2 kupilliseen päivässä.

## 30 Isän altistumisen vaikutukset

Isän (myös tulevan) lääkitys tai altistuminen lääkeaineille ja muille kemiallisille aineille voi vaikuttaa sukusoluihin (geneettinen tai epigeneettinen vaikutus) tai siemennesteessä siirtyvän altisteen kautta. Näyttöä tällaisista vaikutuksista on vähän, ja se on asian tutkimisen vaikeudesta johtuen heikkoa (285). Mutageenisten lääkkeiden (solunsalpaajat) käytön on todettu voivan aiheuttaa siittiöihin perimämuutoksia, jotka palautuvat hoidon jälkeen noin 2 vuoden kuluessa (286).

Syöpähoidoissa suositellaan 1,5–2 vuoden varoaikaa ennen raskauden alkua. Kroonisen sairauden hoidossa käytettävän pieniannoksisen solunsalpaajahoidon jälkeen riittänee noin 6 kuukauden varoaika (kahden spermatogeneesin syklin ajan). Jos raskaus alkaa tämän varoajan sisällä tai hoidon aikana, olemassa oleva tieto ei kuitenkaan viittaa erityiseen riskiin. Altistuminen ei anna aiheutta invasiivisiin sikiötutkimuksiin, eikä sikiövaurioiden riski näytä poikkeavan taustariskistä. Sensijaan mahdollisten geenitasolla ilmenevien poikkeavuuksien yleisyydestä tai merkityksestä ei ole tietoa (286). Siemennesteen kautta mahdollisesti tapahtuvan sikiön altistumisen (esim. talidomidi, lenalidomidi, sytostaatit ja finasteridi) voi tarvittaessa estää kondomin käytöllä, joskin riski tätä kautta on lähinnä teoreettinen.

## 31 Lääkkeisiin liittyvä kirjallisuus

1. Malm H, Martikainen J, Klaukka T, Neuvonen P. Prescription drugs during pregnancy and lactation – a Finnish register-based study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003; 59: 127-33.
2. Saarikoski S. Lääkeaineet, raskaus ja imetys. *TABU.* 1997; 2: 12-15.
3. Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokin.* 2004; 43: 487-514.
4. Ala-Kokko T, Myllynen P, Vähäkangas K. Ex vivo perfusion of the human placental cotyledon: implications for anesthetic pharmacology. *Int J Obstet Anesth.* 2000; 9: 26-38.
5. Audus KL. Controlling drug delivery across the placenta. *Eur J Pharm Sci.* 1999; 8: 161-165.
6. Morgan DJ. Drug disposition in mother and foetus. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1997; 24: 869-873.
7. Pasanen M, Pelkonen O. The expression and environmental regulation of P450 enzymes in human placenta. *Crit Rev Toxicol.* 1994; 24: 211-229.
8. Mirkin BL. Kirjassa: Drug distribution in pregnancy. Boreus L, editor. *Fetal pharmacology*, Raven Press, New York, 1973.
9. Hakkola J, Pelkonen O, Pasanen M, Raunio H. Xenobiotic-metabolizing cytochrome P450 enzymes in the human fetoplacental unit: Role in intrauterine toxicity. *Crit Rev Toxicol.* 1998; 28: 35-72.
10. Myllynen P, Pasanen M, Vähäkangas K. The fate and effects of xenobiotics in human placenta. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2007; 3: 331-346.
11. Ganapathy V, Prasad PD. Role of transporters in placental transfer of drugs. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005; 207 (2 Suppl): 381-7.
12. Fromm MF. Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers. *Trends Pharmacol Sci.* 2004; 25: 423-9.
13. Anderson GD. Using pharmacokinetics to predict the effects of pregnancy and maternal-infant transfer of drugs during lactation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2006; 2: 947-60.
14. Berlin CM, Briggs GG. Drugs and chemicals in human milk. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005; 10: 149-59.
15. Brent RL. Teratology in the 20th century environmental causes of congenital malformations in humans and how they were established. *Neurotoxicol Teratol.* 2004; 26: 1-12.
16. Moore KL, Persaud TVN. Kirjassa: *The Developing Human, Clinical Oriented Embryology.* Sixth ed. WB Saunders Co. Philadelphia, 1998.
17. Ritvanen A. Hermostoputken sulkeutumishäiriöt ja foolihappo. *Duodecim* 1996; 112: 975.
18. Ritvanen A. Kirjassa: *Perinnöllisyyslääketiede.* Aula P, Kääriäinen ja Palotie A, toim. Kustannus Oy Duodecim, Jyväskylä 2006.
19. Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 2005; 4: 781-86.
20. Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, ym. Spina bifida. *Lancet.* 2004; 364: 1885-95.
21. Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. *Epilepsia.* 2003; 44 (Suppl 3): 4-13.
22. Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Thalidomide. *Lancet.* 2004; 363: 1802-11.
23. Stephens TD, Bunde CJ, Fillmore BJ. Mechanism of action in thalidomide teratogenesis. *Biochem Pharmacol.* 2000; 59: 1489-99.
24. Ornoy A. Embryonic oxidative stress as a mechanism of teratogenesis with special emphasis on diabetic embryopathy. *Reprod Toxicol.* 2007; 24: 31-41.
25. van Driel D, Wessling J, Sauer PJJ, Touwen BCL, ym. Teratogen update: Fetal effects after in utero exposure to coumarins. Overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology.* 2002; 66: 127-140.
26. Pastuszak AL, Schuler L, Speck-Martins CE, Katia-Edni FA, ym. Use of misoprostol during pregnancy and Mobius' syndrome in infants. *New Engl J Med.* 1998; 338: 1881-85.
27. Tabakova S. Mode of action: angiotensin-converting enzyme inhibition - developmental effects associated with exposure to ACE inhibitors. *Crit Rev Toxicol.* 2005; 35: 747-55.
28. Barr M Jr. Teratogen update: angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Teratology.* 1994; 50: 399-409.
29. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, ym. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006; 354: 2443-51.

30. Malm H, Artama M, Gissler M, Klaukka T, Meriläinen J, Nylander O, Paldan M, Palva E, Ritvanen A, Tyrkkö K. First trimester use of ACE-inhibitors and risk of major malformations. *Kokousabstrakti European Teratology Society -kokous*. 2008
31. Kahila H, Saisto T, Kivitiö-Kallio S ym. Prospective study on buprenorphine use during pregnancy: effects on maternal and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007; 86: 185-90.
32. Lejeune C, Simmat-Durand L, Gourarier L ym. Groupe d'Etudes Grossesse et Addictions (GEGA). Prospective multicenter observational study of 260 infants born to 259 opiate-dependent mothers on methadone or high-dose buprenorphine substitution. *Drug Alcohol Depend*. 2006; 82: 250-57.
33. Nordeng H, Spigset O. Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in the third trimester of pregnancy: effects on the infant. *Drug Saf*. 2005; 28: 565-81.
34. Laine K., Kytölä J, Bertilson L. Severe adverse effects in a newborn with two defective CYP2D6 alleles after exposure to paroxetine during late pregnancy. *Ther Drug Monit*. 2004; 26: 685-87.
35. Levinson-Castiel R, Merlob P, Linder N, Sirota L, ym. Neonatal abstinence syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in term infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006; 160: 173-76.
36. Malm H, Klaukka T, Neuvonen P. Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2005; 106: 1289-96.
37. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, van Marter LJ, Werler MM, ym. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med*. 2006; 354: 579-87.
38. Källen B, Olausson OB. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008 Mar 4; [Epub ahead of print]
39. Seron-Ferre M, Torres-Farfan C, Forcelledo ML, Valenzuela GJ. The development of circadian rhythms in the fetus and neonate. *Semin Perinatol*. 2001; 25: 363-70.
40. Malm H. Lääkkeet ja imetyt. *Duodecim*. 2008; 124: 632-39.
41. Heath PT, Schuchat A. Perinatal group B streptococcal disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007; 21: 411-24.
42. Schrag SJ, Stoll BJ. Early-onset neonatal sepsis in the era of widespread intrapartum chemoprophylaxis. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25: 939-40.
43. Berkovitch M, Segal-Socher I, Greenberg R, Bulkowshtein M, ym. First trimester exposure to cefuroxime: a prospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2000; 50: 161-65.
44. Källen BAJ, Olausson PO, Danielsson BR. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod Toxicol*. 2005; 20: 209-14.
45. Malm H, Artama M, Gissler M, Klaukka T, ym. Makrolidien alkuraskauden aikaisen käytön yhteys epämuodostumiin. *Lääkäripäiväabstrakti* 2008.
46. Chun JY, Han JY, Ahn HK, Choi JS, ym. Fetal outcome following roxithromycin exposure in early pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006; 19: 189-92.
47. Sarkar M, Woodland C, Koren G, Einarson AR. Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2006; 6: 18.
48. Einarson A, Phillips E, Mawji F, D'Alimonte D, ym. A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. *Am J Perinatol*. 1998; 15: 523-25.
49. Loebstein R, Addis A, Ho E, Andreou R, ym. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998; 42: 1336-39.
50. Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T ym. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996; 69: 83-89.
51. Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, Lewis M, ym. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1994; 84: 535-538.
52. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2001; 153: 961-68.
53. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study. *Reprod Toxicol*. 2001; 15: 637-46.
54. Hernandez S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1608-14.



55. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol.* 2006; 107: 1120-38.
56. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, ym. Tuberculosis. *Lancet* 2003; 362: 887-99.
57. KTL, [http://www.ktl.fi/portal/suomi/tietoa\\_terveydesta/terveys\\_ja\\_sairaudet/infektiaudit/hiv\\_ja\\_aids/perustietoa/](http://www.ktl.fi/portal/suomi/tietoa_terveydesta/terveys_ja_sairaudet/infektiaudit/hiv_ja_aids/perustietoa/)
58. Östergren M, Malyuta R. Elimination of HIV infection in infants in Europe – challenges and demand for response. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006; 11: 54-57.
59. Whitley RJ, Monto AS. Prevention and treatment of influenza in high-risk groups: children, pregnant women, immunocompromised hosts, and nursing home residents. *J Infect Dis.* 2006; 194 Suppl2: S133-38.
60. Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, Bryson Y, ym. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1863-70.
61. Thorne C, Newell ML. The safety of agents used to prevent mother-to-child transmission of HIV: is there any cause for concern? *Drug Saf.* 2007; 30: 203-13.
62. Watts DH. Treating HIV during pregnancy: an update on safety issues. *Drug Saf.* 2006; 29: 467-90.
63. Ristola Matti, henkilökohtainen tiedonanto, 2008.
64. Vennhof N, Walker UA. Mitochondrial disease in the offspring as a result of antiretroviral therapy. *Expert Opin Drug. Saf* 2006; 5: 373-81.
65. Lindegren ML, Rhodes P, Gordon L, Fleming P. Drug safety during pregnancy and in infants. Lack of mortality related to mitochondrial dysfunction among perinatally HIV-exposed children in pediatric HIV surveillance. *Ann NY Acad Sci.* 2000; 918: 222-35.
66. Poirier MC, Olivero OA, Walker DM, Walker VE. Perinatal genotoxicity and carcinogenicity of anti-retroviral nucleoside analog drugs. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004; 199: 151-61.
67. Lopez-Rangel E, Van Allen MI. Prenatal exposure to fluconazole: an identifiable dysmorphic phenotype. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005; 73: 919-23.
68. Mastroiacovo P, Mazzone T, Botto LD, Serafini MA, ym. Prospective assessment of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluconazole. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 175: 1645-50.
69. Homko CJ, Reece EA. Insulins and oral hypoglycemic agents in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006; 19: 679-86.
70. Feig DS, Briggs GG, Koren G. Oral antidiabetic agents in pregnancy and lactation: a paradigm shift? *Ann Pharmacother.* 2007; 41: 1174-80.
71. Glueck CJ, Goldenberg N, Wang P, Loftspring M, ym. Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone and development of gestational diabetes: prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy. *Hum Reprod.* 2004a; 19: 510-21.
72. Glueck CJ, Pranikoff J, Aregawi D, Wang P. Prevention of gestational diabetes by metformin plus diet in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2008; 89: 625-34.
73. Hague WM, Davoren PM, Oliver J, Rowan J. Contraindications to use of metformin. Metformin may be useful in gestational diabetes. *BMJ.* 2003; 5: 326: 762.
74. Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, Loftspring M, Sieve L, Wang P. Height, weight, and motor social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum Reprod.* 2004b; 19: 1323-30.
75. Garcia-Bournissen F, Feig DS, Koren G. Maternal-fetal transport of hypoglycaemic drugs. *Clinical Pharmacokinetics.* 2003; 42: 303-13.
76. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis AMJ, ym. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1134-38.
77. Kraemer J, Klein J, Lubetsky A, Koren G. Perfusion studies of glyburide transfer across the human placenta: Implications for fetal safety. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195: 270-74.
78. Jacobson GF, Ramos GA, Ching JY, Kirby RS, ym. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193: 118-24.
79. Rochon M, Rand L, Roth L, Gaddipati, S. Glyburide for the management of gestational diabetes: Risk factors predictive of failure and associated pregnancy outcomes. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2006; 195: 1090-94.

80. Ramos GA, Jacobson GF, Kirby RS, Ching JY, ym. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetics with markedly elevated oral glucose challenge test and fasting hyperglycemia. *J Perinatol.* 2007; 27: 262-67.
81. Briggs GG, Ambrose PJ, Nageotte MP, Padilla G, ym. Excretion of metformin into breast milk and the effect on nursing infants. *Obstet Gynecol.* 2005; 105: 1437-41.
82. Glueck CJ, Wang P. Metformin before and during pregnancy and lactation in polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Drug Saf.* 2007; 6: 191-98.
83. Feig DS, Briggs GG, Kraemer JM, ym. Transfer of glyburide and glipizide into breast milk. *Diabetes Care* 2005; 28: 1851-55.
84. Alsdorf F, Wyszynski DR. Teratogenicity of sodium valproate. *Expert Opin Drug Saf.* 2005 ; 4: 345-53.
85. Teramo K, Hiilesmaa V, Bardy A, Saarikoski S. Fetal heart rate during a maternal grand mal epileptic seizure. *J Perinat Med.* 1979; 7: 3-6.
86. Lindhout D, Meinardi H, Meijer JW, Nau H. Anti-epileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts: changes in prescription policy paralleled by changes in pattern of malformations. *Neurology* 1992; 42: 94-110.
87. Samren EB, van Duijn CM, Christiaens GC, Hofman A, ym. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol.* 1999; 46: 739-746.
88. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T ja Isojärvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005; 64; 1874-78.
89. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, ym. Collaborative EURAP Study Group. EURAP: An international registry of antiepileptic drugs and pregnancy. *Epilepsia.* 2004; 45: 1463-64.
90. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, Alsdorf RM, ym. Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* 2005; 64: 961-65.
91. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, ym. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK, *Epilepsy and Pregnancy Register.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77: 193-98.
92. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, Solinas C, ym. Foetal malformations and seizure control: 52 months data of the Australian Pregnancy Registry. *Eur J Neurol.* 2006; 13: 645-54.
93. Tomson T, Battino D, French J, ym. Antiepileptic drug exposure and major congenital malformations: the role of pregnancy registries. *Epilepsy Behav.* 2007; 11: 277-82.
94. Robert-Gnansia E, Schaefer C. Kirjassa: Drug during pregnancy and lactation. Toim. Schaefer C, Peters P, Miller R. Elsevier 2007.
95. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Seizure.* 2008; 17: 166-71.
96. Tomson T ja Hiilesmaa V. *Epilepsy in pregnancy.* *BMJ.* 2007; 335: 769-73.
97. Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, ym. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* 1999; 33: 145-58.
98. Viguera AC, Koukopoulos A, Muzina DJ ja Baldesarini RJ. Teratogenicity and anticonvulsants: lessons from neurology to psychiatry. *J Clin Psychiatry.* 2007; 68: Suppl 9: 29-33.
99. Adab N, Kini U, Vinten J, ym. The longer-term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75: 1575-1583.
100. Kantola-Sorsa E, Gaily E, Isoaho M, Korkman M. Neuropsychological outcomes in children of mothers with epilepsy. *J Int Neuropsychol Soc.* 2007; 13: 642-52.
101. Meador K, Baker GA, Cohen MJ, Gailey E, ym. Cognitive behavioural teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2007; 11: 292-302.
102. Breen DB, Davenport RJ. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *BMJ.* 2006; 333: 615-6.
103. Pennell B. 2005 AES Annual Course: Evidence used to treat women with epilepsy. *Epilepsia.* 2006; 47 Suppl 1: 46-53.
104. Cunnington M, Ferber S, Quartey G. Effect of dose on the frequency of major birth defects following fetal exposure to lamotrigine monotherapy in an international observational study. *Epilepsia.* 2007; 48 : 1207-1210.
105. Holmes LB, Wyszynski DF, Baldwin EJ, Habecker E, ym. Increased risk of non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Birth Defects Res. (Part A)* 2006; 78: 318.

106. <http://www.stm.fi/Resource.phx/publishing/store/2004/09/pr1095673148360/passthru.pdf>
107. Kjaer D, Horvath-Puhó E, Christensen J, Vestergaard M, *ym.* Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case-control study. *BJOG*. 2008; 115: 98-103.
108. Kaaja E, Kaaja R, Matila R, Hiilesmaa V. Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology*. 2002; 58: 549-53.
109. Isojärvi J. Valproaatin vaarat naisilla. *Duodecim*. 1998; 14: 825-827.
110. O'Brien MD, Guillebaud J. Contraception for women with epilepsy. *Epilepsia*. 2006; 47: 1419-22.
111. Öhman I, Luef G, Tomson T. Effects of pregnancy and contraception on lamotrigine disposition: New insights through analysis of lamotrigine metabolites. *Seizure*. 2008; 17: 199-202.
112. Öhman I, Vitols S, Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. *Epilepsia*. 2000; 1: 709-13.
113. Öhman I, Vitols S, Tomson T. Pharmacokinetics of gabapentin during delivery, in the neonatal period, and lactation: does a fetal accumulation occur during pregnancy? *Epilepsia*. 2005; 46: 1621-24.
114. Tomson T. Gender aspects of pharmacokinetics of new and old AEDs: pregnancy and breast-feeding. *Ther Drug Monit*. 2005; 27: 718-21.
115. Johanessen SI, Helde G, Brodtkorb E. Levetiracetam concentrations in serum and in breast milk at birth and during lactation. *Epilepsia*. 2005; 46: 775-27.
116. James PPR, Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during, and after pregnancy. *Heart*. 2004; 90: 1499-1504.
117. Podymow T ja August P. Update on the Use of Antihypertensive Drugs in Pregnancy. *Hypertension*. 2008; 51: 960-69.
118. von Dadelszen P, Magee LA. Antihypertensive medications in management of gestational hypertension-pre-eclampsia. *Clin Obstet Gynecol*. 2005; 48: 441-59.
119. von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, *ym.* Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet*. 2000; 355: 87-92.
120. van Geijn HP, Lenglet JE, Bolte AC. Nifedipine trials: effectiveness and safety aspects. *BJOG*. 2005; 112 (Suppl 1): 79-83.
121. Gowing L, Farrell M, Ali R, White J. Alpha-2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18;(4): CD002024.
122. Hebert MF, Carr DB, Anderson GD, Blough D, *ym.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atenolol during pregnancy and postpartum. *J Clin Pharmacol*. 2005; 45: 25-33.
123. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs, The transfer of drugs and other chemicals into human breast milk. *Pediatrics*. 2001; 108: 776-89.
124. Shannon ME, Malecha SE, Cha AJ. Beta blockers and lactation: an update. *J Hum Lact*. 2000; 16: 240-45.
125. Beardmore KS, Morris JM, Gallery ED. Excretion of antihypertensive medication into human breast milk: a systematic review. *Hypertens Pregnancy*. 2002; 21: 85-95.
126. Malm H. Psykenlääkkeiden käyttöä turvallisuus raskauden ja imetyksen aikana. *Suom Lääkäril*. 2005; 60: 1149-54.
127. Louik C, Lin AE, Werler MM, Hernandez-Diaz S, *ym.* First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2007; 356: 2675-83.
128. Källen B, Otterblad Olausson P. Antidepressant drugs during pregnancy and infant congenital heart defect. *Reprod Toxicol*. 2006; 21: 221-22.
129. Ericson A, Källén B, Wiholm B. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999; 55: 503-508.
130. Otterblad Olausson P, Källén BA. Maternal use of selective serotonin-reuptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007; 79: 301-308.
131. Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, Boskovic R, *ym.* Paroxetine and congenital malformations: meta-analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther*. 2007. 29; 918-26.
132. Djulus J, Koren G, Einarson TR, Wilton L, *ym.* Exposure to mirtazapine during pregnancy: a prospective, comparative study of birth outcomes. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67: 1280-84.

133. Einarson A, Fatoye B, Sarkar M, Lavigne SV, *ym*. Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: a multicenter prospective controlled study. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1728-30.
134. Knoppert DC, Nimkar R, Principi T, Yuen D. Paroxetine toxicity in a newborn after in utero exposure: clinical symptoms correlate with serum levels. *Ther Drug Monit.* 2006; 28: 5-7.
135. Ferreira E, Carceller AM, Agogue C, Martin BZ, *ym*. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine during pregnancy in term and preterm neonates. *Pediatrics.* 2007; 119: 52-59.
136. Pakalapati RK, Bolisetty S, Austin MP, Oei J. Neonatal seizures from in utero venlafaxine exposure. *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 737-38.
137. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, *ym*. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry.* 2002; 159: 1889-95.
138. Castberg I, Spigset O. Excretion of escitalopram in breast milk. *J Clin Psychopharmacol.* 2006; 26: 536-38.
139. Franssen EJ, Meijs V, Ettaher F, Valerio PG, *ym*. Sitalopram serum and milk levels in mother and infant during lactation. *Ther Drug Monit.* 2006; 28: 2-4.
140. Eberhard-Gran M, Eskild A, Opjordsmoen S. Use of psychotropic medications in treating mood disorders during lactation : practical recommendations. *CNS Drugs.* 2006; 20: 187-98.
141. Berle JO, Steen VM, Aamo TO, Breilid H, *ym*. Breastfeeding during maternal antidepressant treatment with serotonin reuptake inhibitors: Infant exposure, clinical symptoms, and cytochrome P450 genotypes. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65: 1228-34.
142. Kristensen JH, Ilett KF, Rampono J, Kohan R, Hackett LP. Transfer of the antidepressant mirtazapine into breast milk. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 63: 322-27.
143. Klier CM, Mossaheb N, Lee A, Zemig G. Mirtazapine and breast feeding: Maternal and infant plasma levels. *Am J Psychiatry.* 2007; 164: 348-49.
144. Lobo ED, Loghin C, Knadler MP, Quinlan T, *ym*. Pharmacokinetics of duloxetine in breast milk and plasma of healthy postpartum women. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 103-109.
145. Hackett LP, Ilett KF, Rampono J, Kristensen JH, *ym*. Transfer of reboxetine into breastmilk, its plasma concentrations and lack of adverse effects in the breastfed infant. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006; 62: 633-38.
146. Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S, Arnon J, *ym*. Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2005; 66: 317-22.
147. Webster WS, Freeman JA. Prescription drugs and pregnancy. *Expert Opin Pharmacother.* 2003; 4: 949-61.
148. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, Wilton L, *ym*. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry.* 2005; 66: 444-49.
149. Coppola D, Russo LJ, Kwarta RF Jr, Varughese R, *ym*. Evaluating the Postmarketing Experience of Risperidone Use During Pregnancy: Pregnancy and Neonatal Outcomes. *Drug Saf.* 2007; 30: 247-64.
150. Mendhekar DN, Sunder KR, Andrade C. Aripiprazole use in a pregnant schizoaffective woman. *Bipolar Disord.* 2006; 3: 299-300.
151. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, *ym*. A re-evaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA.* 1994; 271: 146-150.
152. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z, Leibenluft E, *ym*. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry.* 2004; 161: 608-20.
153. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, Newport DJ, *ym*. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry.* 2007; 164: 1817-24.
154. Gentile S. Prophylactic treatment of bipolar disorder in pregnancy and breastfeeding: focus on emerging mood stabilizers. *Bipolar Disord.* 2006; 8: 207-20.
155. Humphreys C, Garcia-Bournissen F, Ito S, Koren G. Exposure to attention deficit hyperactivity disorder medications during pregnancy. *Can Fam Physician.* 2007; 53: 1153-55.
156. Spigset O. *ym*. Excretion of methylphenidate in breast milk. *Am J Psychiatry.* 2007; 164: 348.
157. Hackett LP *ym*. Methylphenidate and breast-feeding. *Ann Pharmacother.* 2006; 40: 1890-91.

158. ACOG Practice Bulletin No. 90. Asthma in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008; 111: 457-64.
159. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax.* 2006; 61: 169-76.
160. Stenius-Aarniala BS, Hedman J, Teramo KA. Acute asthma during pregnancy. *Thorax.* 1996; 51: 411-14.
161. Källén B. The safety of asthma medications during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf.* 2007; 6: 15-26.
162. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Momirova V, *ym.* Maternal-Fetal Medicine Units Network, The National Institute of Child Health and Development; The National Heart, Lung and Blood Institute. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 1040-45.
163. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: 34-46.
164. Blais L, Beauchesne MF, Rey E, Malo JL, *ym.* Use of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among women with asthma. *Thorax.* 2007; 62: 320-8.
165. Gabris H. Kirjassa: Drugs during pregnancy and lactation, *toim.* Schaefer C, Peters P, Miller R. Elsevier 2007, Lontoo.
166. Gluck JC, Gluck PA. Asthma controller therapy during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192: 369-80.
167. Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, Klonoff-Cohen HS, *ym.* Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research Group. Safety of leukotriene receptor antagonists in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 618-25.
168. Dombrowski MP. Asthma and pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006; 108: 667-81.
169. Stenius-Aarniala B, Riikonen S, Teramo K. Slow-release theophylline in pregnant asthmatics. *Chest.* 1995; 107: 642-47.
170. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, *ym.* British Society for Allergy and Clinical Immunology. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2008; 38: 19-42.
171. Glinoe D, Abalovich M. Unresolved questions in managing hypothyroidism during pregnancy. *BMJ.* 2007; 335: 300-302.
172. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC *ym.* Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999; 341: 549-55.
173. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulmsa T, *ym.* Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 2003; 59: 282-88.
174. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, *ym.* Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2004; 351: 241-9.
175. Brent GA. Maternal Hypothyroidism: recognition and management. *Thyroid.* 1999; 9: 661-65.
176. Toft A. Increased levothyroxine requirements in pregnancy - why, when, and how much? *N Engl J Med.* 2004; 351: 292-94.
177. Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroiacovo PP, Cournot MP, *ym.* Adverse effects of prenatal methimazole exposure. *Teratology.* 2001; 64: 262-66.
178. Azizi F, Bahrainian M, Khamseh ME, Khoshniat M. Intellectual development and thyroid function in children who were breast-fed by thyrotoxic mothers taking methimazole. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003; 16: 1239-43.
179. Momotani N, Yamashita R, Makino F, Noh JY, *ym.* Thyroid function in wholly breast-feeding infants whose mothers take high doses of propylthiouracil. *Clin Endocrinol. (Oxf).* 2000; 53: 177-81.
180. Schaefer C. Kirjassa Drugs during pregnancy and lactation, *toim.* Schaefer C, Peters P, Miller R, Elsevier, Lontoo 2007.
181. Julkunen H. Reumataudit ja raskaus. *Suom Lääkäril.* 2004; 1-2; 59: 41-46.
182. Gardiner SJ, Doogue MP, Zhang M, Begg EJ. Quantification of infant exposure to celecoxib through breast milk. *Br J Clin Pharmacol.* 2006; 61: 101-104.
183. Hale TW, McDonald R, Boger J. Transfer of celecoxib into human milk. *J Hum Lact.* 2004; 20: 397-403.
184. Sivojelezova A, Koren G, Einarson A. Glucosamine use in pregnancy: an evaluation of pregnancy outcome. *J Womens Health (Larchmt).* 2007; 16: 345-48.

185. Lloyd ME, Carr M, McElhatton P, Hall GM, Hughes RA. The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. *QJM* 1999; 92: 551-63.
186. Lewden B, Vial T, Elefant E, Nelva A, ym. French Network of Regional Pharmacovigilance Centers. Low dose methotrexate in the first trimester of pregnancy: results of a French collaborative study. *J Rheumatol*. 2004; 31: 2360-65.
187. Nguyen C, Duhl AJ, Escallon CS, Blakemore KJ. Multiple anomalies in a fetus exposed to low-dose methotrexate in the first trimester. *Obstet Gynecol*. 2002; 99: 599-602.
188. Saarikoski S, Seppälä M. Immunosuppression during pregnancy: transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to the fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 1973; 115: 1100-106.
189. Matalon ST, Ornoy A, Lishner M. Review of the potential effects of three commonly used antineoplastic and immunosuppressive drugs (cyclophosphamide, azathioprine, doxorubicin on the embryo and placenta). *Reprod Toxicol*. 2004; 18: 219-30.
190. Chambers CD, Tutuncu ZN, Johnson D, Jones KL. Human pregnancy safety for agents used to treat rheumatoid arthritis: adequacy of available information and strategies for developing post-marketing data. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8: 215.
191. Friedman S. Medical therapy and birth outcomes in women with Crohn's disease: what should we tell our patients? *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 1414-16.
192. Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, Schaefer C, ym. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007; 79: 696-701.
193. Gardiner SJ ym. Comment: Breast-feeding during maternal use of azathioprine. *Ann Pharmacother*. 2007; 41: 719-20.
194. Moretti ME, Verjee Z, Ito S, Koren G. Breast-feeding during maternal use of azathioprine. *Ann Pharmacother*. 2006; 40: 2269-72.
195. Sau A, Clarke S, Bass J, Kaiser A, Marinaki A, Nelson-Piercy C. Azathioprine and breastfeeding: is it safe? *BJOG*. 2007; 114: 498-501.
196. Fuchs KM, Coustan DR. Immunosuppressant therapy in pregnant organ transplant recipients. *Semin Perinatol*. 2007; 31: 363-71.
197. DiPaolo S, Schena A, Morrone LF, Manfredi G, ym. Immunologic evaluation during the first year of life of infants born to cyclosporine-treated female kidney transplant recipients: analysis of lymphocyte subpopulations and immunoglobulin serum levels. *Transplantation*. 2000; 69: 2049-54.
198. Cimaz R, Meregalli E, Biggioggero M, Airò P, ym. Response to tetanus vaccination in infants exposed in utero to immunosuppressants for maternal autoimmune disorders. *Lupus*. 2007; 16: 129-32.
199. Schen FP, Stallone G, Schena A, Manfredi G, ym. Pregnancy in renal transplantation: immunologic evaluation of neonates from mothers with transplanted kidney. *Transpl Immunol*. 2002; 9: 161-64.
200. Motta M, Ciardelli L, Marconi M ym. Immune system development in infants born to mothers with autoimmune disease, exposed in utero to immunosuppressive agents. *Am J Perinatol*. 2007; 24: 441-47.
201. Moretti ME, Sgro M, Johnson DW, Sauve RS, ym. Cyclosporine excretion into breast milk. *Transplantation*. 2003; 75: 2144-46.
202. Weber-Schöndorfer C. *Kirjassa: Drugs during pregnancy and lactation, toim. Schaefer C, Peters P, Miller R, Elsevier 2007, Lontoo.*
203. Gardiner SJ, Begg EJ. Breastfeeding during tacrolimus therapy. *Obstet Gynecol*. 2006; 107: 453-55.
204. Perez-Aytes A, Ledo A, Boso V, Sáenz P, ym. In utero exposure to mycophenolate mofetil: a characteristic phenotype? *Am J Med Genet. A* 2008; 146: 1-7.
205. EBPG Expert Group on Renal Transplantation: European best practice guidelines for renal transplantation Sec IV 10: pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 Suppl 4: 50-55.
206. Chard T. Interferon-alpha is a reproductive hormone. *J Endocrinol*. 1991; 131: 337-38.
207. Sjögren M, Lycke J. Graviditet vid MS kräver initierad rådgivning och anpassad terapi. God chans till komplikationsfri graviditet, normal förlossning och friskt barn. *Läkartidningen*. 2007, 36: 2500-505.
208. Boskovic R, Wide R, Wolpin J, Bauer DJ, Koren G. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort. *Neurology*. 2005; 65: 807-11.

209. Sandberg-Wollheim M, Frank D, Goodwin TM, Giesser B, ym. Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005; 65: 802-806.
210. Finazzi G, Harrison C. Essential thrombocythemia. *Semin Hematol*. 2005; 42: 230-38.
211. Carter JD, Ladhani A, Ricca L, Valeriano J, ym. A safety assesment of tNF antagonists during pregnancy; a review of the FDA database. *Kokousabstrakti* 6/2007.
212. Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N ym. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4: 1255-58.
213. Östensen M, Obrbis Eigenmann G. Etanercept in breast milk. *J Rheumatol*. 2004; 31: 1017-18.
214. Lawrence R, Schaefer C. *Kirjassa: Drugs during pregnancy and lactation, toim. Schaefer C, Peters P, Miller R. Elsevier 2007, Lontoo.*
215. Ornoy A, Arnon J, Shechtman S, Moerman L, ym. Is benzodiazepine use during pregnancy really teratogenic? *Reprod Toxicol*. 1998; 12: 511-15.
216. Czeizel AE, Szegal BA, Joffe JM, Racz J. The effect of diazepam and prometazine treatment during pregnancy on the somatic development of human offspring. *Neurotoxicol Teratol*. 1999; 21: 157-67.
217. Diav-Citrin O, Okotore B, Lucarelli K, Koren G. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to zopiclone; a prospective controlled cohort study. *Am J Perinatol*. 1999; 16: 157-60.
218. Diaz E, Castrillón P, Esquifino A, Díaz B. Effect of prenatal melatonin on the gonadotropin and prolactin response to the feedback effect of testosterone in male offspring. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2000; 72: 61-69.
219. Gilbert C, Mazzotta P, Loebstein R, Koren G. Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis; a critical review. *Drug Saf*. 2005; 28: 707-19.
220. Werler MM. Teratogen update: pseudoephedrine. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2006; 76: 445-52.
221. Aljazaf K, Hale TW, Ilett KF, Hartmann PE, ym. Pseudoephedrine: effects on milk production in women and estimation of infant exposure via breastmilk. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 56: 18-24.
222. Ramin KD, Gilstrap LC. Anticoagulants and thrombolytics during pregnancy. *Seminars in Perinatology*. 1997; 21: 149-53.
223. Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Crit Care Med*. 2005; 33: S294-300.
224. Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, Branch W, ym. Pregnancy and Thrombosis Working Group. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 197: 457.e1-21.
225. Norgård B, Puho E, Czeizel AE, Skriver MV, ym. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: a population-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192: 922-23.
226. Kozer E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, ym. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187: 1623-30.
227. Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E, Prieto L. Prenatal exposure to salicylates and gastroschisis: a case-control study. *Teratology*. 1997; 56: 241-43.
228. Kozer E, Costei AM, Boskovic R, Nulman I, ym. Effects of aspirin consumption during pregnancy on pregnancy outcomes: meta analysis. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2003; 68: 70-84.
229. Grab D, Paulus WE, Erdmann M ym. Effects of low-dose aspirin on uterine and fetal blood flow during pregnancy: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000; 15: 19-27.
230. Richter C, Sitzmann J, Lang P, Weitzel H, Huch A, Huch R. Excretion of low molecular weight heparin in human milk. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52: 708-10.
231. Källen BA, Otterblad Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod Toxicol*. 2003; 17: 255-61.
232. Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet*. 2006; 368: 704.
233. Soldin OP, Dahlin J, O'mara DM. Triptans in pregnancy. *Ther Drug Monit*. 2008; 30: 5-9.

234. Hilaire ML, Cross LB, Eichner SF. Treatment of migraine headaches with sumatriptan in pregnancy. *Ann Pharmacother.* 2004; 38: 1726-30.
235. Gupta S, Hanff LM, Visser W, Steegers EA, ym. Functional reactivity of 5-HT receptors in human umbilical cord and maternal subcutaneous fat arteries after normotensive or pre-eclamptic pregnancy. *J Hypertens.* 2006; 24:1345-53.
236. Silberstein SD. Headaches in pregnancy. *J Headache Pain.* 2005; 6: 172-74.
237. Hagen K, Stowner LJ. Treatment of migraine during pregnancy and breast feeding. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2006 ; 126: 3107-109.
238. Garbis H, Elefant E, Diav-Citrin O, Mastroiacovo P, ym. Pregnancy outcome after exposure to ranitidine and other H-2-blockers. A collaborative study of the European Network of teratology Information Services. *Reprod Toxicol.* 2005; 19; 453-58.
239. Källen BA. Use of omeprazole during pregnancy - no hazard demonstrated in 955 infants exposed during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 96: 63-68.
240. Plante L, Ferron GM, Unruh M, Mayer PR. Excretion of pantoprazole in human breast.. *J Reprod Med.* 2004; 49; 825-27.
241. Erkkola R. Raskauspahoivointi ja hyperemeesi. *Suom Lääkäril.* 2006; 61; 35-39.
242. Cullen G, O'donoghue D. Constipation and pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007; 21: 807-18.
243. Bradley CS, Kennedy CM, Turcea AM, Rao SS, ym. Constipation in pregnancy: prevalence, symptoms, and risk factors. *Obstet Gynecol.* 2007; 110: 1351-57.
244. Rost van Tonningen M. Kirjassa: *Drugs during pregnancy and lactation*, toim. Schaefer S, Peters P, Miller R. Elsevier 2007, Lontoo.
245. Einarson A, Mastroiacovo P, Arnon J Arnon A, ym. Prospective, controlled, multicentre study of loperamide in pregnancy. *Can J Gastroenterol.* 2000; 14: 185-87.
246. Nulman I, Berkovitch M, Klein J, Pastuszak A, ym. Steady-state pharmacokinetics of isotretinoin and its 4-oxo metabolite: implications for fetal safety. *J Clin Pharmacol.* 1998; 38: 926-30.
247. Weatherhead S, Robson SC, Reynolds NJ. Management of psoriasis in pregnancy. *BMJ.* 2007; 334: 1218-20.
248. Lebwohl M. A clinician's paradigm in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53 (Suppl 1): S59-69.
249. Jain AB, Shapiro R, Scantlebury VP, Potdar S, ym. Pregnancy after kidney and kidney-pancreas transplantation under tacrolimus; a single center's experience. *Transplantation.* 2004; 77; 897-902.
250. Akhavan A, Bershada S. Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 473-92.
251. Shulman CE, Dorman EK. Importance and prevention of malaria in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2003; 97: 30-35.
252. McGready R, Ashley EA, Nosten F. Malaria and the pregnant traveller. *Travel Med Infect Dis.* 2004; 2: 127-42.
253. Wiltz SA, Crawford P, Nichols W, Hayes M. Clinical inquiries. What is the most effective and safe malaria prophylaxis during pregnancy? *J Fam Pract.* 2008; 57: 51-53.
254. Nosten F, McGready R, Mutabingwa T. Case management of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis.* 2007; 7: 118-25.
255. Peters PJ, Thigpen MC, Parise ME, Newman RD. Safety and toxicity of sulfadoxine/pyrimethamine; implications for malaria prevention in pregnancy using intermittent preventive treatment. *Drug Saf.* 2007; 30: 481-501.
256. <http://www.who.int/health-topics/malaria/htm> (Maailman terveystietoa: perustietoa malariasta, kirja International travel and health: vaccination requirements and health advice. Geneva: World Health Organization, 2002).
257. Truitt ST, Fraser AB, Grimes DA, Gallo MF, ym. Hormonal contraception during lactation. Systematic review of randomized controlled trials. *Contraception.* 2003; 68; 233-38.
258. Perheentupa A. Raskauden ehkäisy imetyksen aikana. *Duodecim.* 2004; 120: 1467-73.



259. Rodriguez-Pinilla E, Martinez-Frias ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts; a case-control study. *Teratology*. 1998; 58: 2-5.
260. Oren D, Nulman I, Makhija M, Ito S, Koren G. Using corticosteroids during pregnancy. Are topical, inhaled, or systemic agents associated with risk? *Can Fam Physician*. 2004; 50: 1083-85.
261. Paakki P, Kirkinen P, Helin H-L, Pelkonen O, ym. Antepartum glucocorticoid therapy suppresses human placental xenobiotic and steroid metabolizing enzymes. *Placenta*, 2000; 21: 241-46.
262. Gonen Y, Dimfeld M, Abramovici H; Outcome of pregnancies inadvertently exposed to gonadotropin-releasing hormone analogues (GnRH-a) in early gestation. *J Assist Reprod Genet*. 1993; 10: 437-39.
263. Pelkonen O, Ruskoaho H (toim.). Kirjassa: Pelkonen & Ruskoaho; *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia*, 3. painos, 2003.
264. Mastroiacovo P, Mazzone T, Addis A, Elephant, ym. High vitamin A intake in early pregnancy and major malformations; a multicenter prospective controlled study. *Teratology*. 1999; 59: 7-11.
265. [http://www.ktl.fi/portal/suomi/julkaisut/oppaat\\_ja\\_kirjat/rokottajan\\_kasikirja/erityisryhmien\\_rokottaminen/raskaana\\_olevien\\_ja\\_imettavien\\_aitien\\_rokottaminen/](http://www.ktl.fi/portal/suomi/julkaisut/oppaat_ja_kirjat/rokottajan_kasikirja/erityisryhmien_rokottaminen/raskaana_olevien_ja_imettavien_aitien_rokottaminen/)
266. Fergusson DM, Horwood LJ, Northstone K; ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. Maternal use of cannabis and pregnancy outcome. *BJOG*. 2002; 109: 21-27.
267. Huizink AC, Mulder EJ. Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006; 30: 24-41.
268. Addis A, Moretti ME, Ahmed Syed F, Einarson TR, ym. Fetal effects of cocaine: an updated meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2001; 15: 341-69.
269. Richardson GA, Goldschmidt L, Larkby C. Effects of prenatal cocaine exposure on growth: a longitudinal analysis. *Pediatrics*. 2007; 120: e1017-27.
270. Lewis BA, Kirchner HL, Short EJ, Minnes S, ym. Prenatal cocaine and tobacco effects on children's language trajectories. *Pediatrics*. 2007; 120: e78-85.
271. McElhatton PR, Bateman DN, Evans C, Pughe KR, ym. Congenital anomalies after prenatal ecstasy exposure. *Lancet*. 1999; 354: 1441-42.
272. Cox S, Posner SF, Kourtis AP, Jamieson DJ. Hospitalizations with amphetamine abuse among pregnant women. *Obstet Gynecol*. 2008; 111: 341-47.
273. Ornoy A. The impact of intrauterine exposure versus postnatal environment in neurodevelopmental toxicity: long-term neurobehavioral studies in children at risk for developmental disorders. *Toxicol Lett*. 2003; 140-141: 171-81.
274. Jones HE, Martin PR, Heil SH, Kaltenbach K, ym. Treatment of opioid-dependent pregnant women: Clinical and research issues. *J Subst Abuse Treat*. 2008 Jan 11; [Epub ahead of print].
275. Brunton PJ, Sabatier N, Leng G, Russell JA. Suppressed oxytocin neuron responses to immune challenge in late pregnant rats: a role for endogenous opioids. *Eur J Neurosci*. 2006; 23 : 1241-47.
276. Chan B, Einarson A, Koren G. Effectiveness of bupropion for smoking cessation during pregnancy. *J Addict Dis*. 2005; 24; 19-23.
277. Coleman T. Recommendations for the use of pharmacological smoking cessation strategies in pregnant women. *CNS Drugs*. 2007; 21: 983-93.
278. Egleton RD, Brown KC, Dasgupta P. Nicotinic acetylcholine receptors in cancer: multiple roles in proliferation and inhibition of apoptosis. *Trends Pharmacol Sci*. 2008; 3: 151-58.
279. Chaudron LH, Schoenecker CJ. Bupropion and breastfeeding: a case of a possible infant seizure. *J Clin Psychiatry*. 2004 ; 65: 881-82.
280. Jones KL, Smith DW, Ulleland CN, Streissguth P. Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet*. 1973; 1: 267-71.
281. Rogers LM, Kavlock RJ. Developmental toxicology. In Klaassen (ed.) *Casarett & Doull's Toxicology. The basic science of poisons*. Fifth edition, McGraw-Hill, New York, 1996; 301-303.
282. Autti-Rämö I, Ritvanen A. Miten selvitämme, lisääntyvätkö alkoholin aiheuttamat sikiövauriot? *Suom Lääkäril* 2005; 60 (12-13); 1388-89.

- 
283. Weng X, Odouli R, Li DK. Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198: 279. e1-8.
284. Savitz DA, Chan RL, Herring AH, Howards PP, ym. Caffeine and miscarriage risk. *Epidemiology.* 2008 ; 19: 55-62.
285. Anderson D. Male-mediated developmental toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005; 207 (2 Suppl): 506-13.
286. Martin RH. Meiotic chromosome abnormalities in human spermatogenesis. *Reprod Toxicol.* 2006 ; 22: 142-47.

## Osa 2 Luontaistuotteet, kasvi-rohdosvalmisteet ja ravintolisät

Anna-Liisa Enkovaara

### 1 Mitä ovat luontaistuotteet, kasvi-rohdosvalmisteet ja ravintolisät?

Luontaistuotteella tarkoitetaan yleensä luontaistuote- ja terveystuotteissa myytäviä, lääkkeen tavoin annostettavia pillereitä, puristeita ja nesteitä, joita käytetään ihmisen terveyden ylläpitämiseen. Nykyään näitä tuotteita myydään myös tavallisissa elintarvikeliikkeissä ja apteekeissa.

Valmisteet sisältävät mm. vitamiineja, kivennäisaineita, rasvahappoja, rohdos- eli lääkekasviuutteita ja kasveista eristettyjä aineita, kuten kasviestrogeeneja ja flavonoidia. Luontaistuotteet eivät saa sisältää lääkkeitä.

Lainsäädännössä luontaistuotteet jaetaan kahteen ryhmään: elintarvikelain alaisiin ravintolisävalmisteisiin ja lääkelain tarkoittamiin kasvirohdosvalmisteisiin.

Suurin osa noin 2 500 luontaistuotteesta on Suomessa kaupan ravintolisänä. Valmistaja tai maahantuoja tekee ennen myynnin aloittamista ravintolisävalmisteesta ilmoituksen Elintarviketurvallisuusvirastolle eli Eviralle. Valmisteen nimilipussa tulee olla teksti 'Ravintolisä'.

Pieni osa luontaistuotteista on kaupan lääkelain alaisina kasvirohdosvalmisteina tai perinteisinä kasvirohdosvalmisteina. Näiden valmisteiden myynti vaatii Lääkelaitoksen rekisteröinnin tai myyntiluvan. Rekisteröinnin ja luvan myöntämisen yhteydessä valmistelle hyväksytään lääkkeellinen käyttöaihe, mikä kerrotaan pakkausmerkinnöissä. Perinteisen kasvirohdosvalmisteen pakkauksessa tulee olla teksti 'Perinteinen kasvirohdosvalmiste'.

### 2 Luontaistuotteiden käyttö

Yhdysvaltalaisen tutkimuksen mukaan noin 4–15 % naisista käytti raskauden aikana luontaistuotteita, maaseudulla jopa yli 50 % (1, 2). Suomessa luontaistuotteiden käyttöä raskauden aikana on selvitetty 1980-luvulla (3). Vuonna 1985 raskaana olleista suoma-

laisnaisista 3,6 % kertoi käyttäneensä tuotteita haastattelua edeltäneen kahden viikon aikana ja vuonna 1988 synnytyksen jälkeisessä haastattelussa 14 % naisista kertoi käyttäneensä tuotteita raskauden aikana.

2000-luvulla tehdyn norjalaistutkimuksen mukaan 36 % raskaana olleista naisista käytti tai oli käyttänyt rohdoksia sisältäviä luontaistuotteita raskauden aikana (4). Käyttö oli yleensä lyhytkestoista, useimmiten alle kolme viikkoa. Haastatellut 400 norjalaisnaista käyttivät yli 200 eri tuotetta, jotka sisälsivät 49 eri rohdosta. Suosituimpia rohdoksia olivat inkivääri, punahattu, karpalo, kamomillasaunio ja rautapitoiset yrtit. Yleisin syy raskauden aikaiseen luontaistuotteiden käyttöön olivat hengitystieoireet, joita lievitetiin muun muassa punahattuvalmisteilla. Raskauteen liittyviin oireisiin käytti valmisteita 13 % haastatelluista naisista, yleensä pahoinvointiin tai lievään kohdun supisteluun.

Noin yksi prosentti vuosina 1995–2004 synnyttäneistä ruotsalaisnaisista kertoi lääkärille tai hoitajalle käyttäneensä lääkekasveja tai kasviuutteita sisältäneitä valmisteita kolmen ensimmäisen raskauskuukauden aikana (5). Kolmasosa käyttäjistä kertoi käyttäneensä rautapitoisia yrttejä, viidesosa ginsengjuurta, 16 % punahattua ja 13 % rohtovirmajuurta sisältäneitä valmisteita.

### 3 Luontaistuotteiden laatu

#### 3.1 Joukossa terästettyjä ja tyhjiä tuotteita

Yleisin syy luontaistuotteiden aiheuttamiin haittoihin on, että tuotteeseen on joko tarkoituksella lisätty tai valmistuksen yhteydessä mukaan on vahingossa joutunut synteettisiä lääkkeitä, myrkyllisiä lääkekasveja tai raskasmetalleja (6). Tahalliset lisäykset tai tuotevirheet ovat Suomessa kaupan olevissa tuotteissa kuitenkin harvinaisia. Luontaistuote kannattaakin hankkia kotimaisista elintarvikeliikkeistä, luontaistuotekaupoista tai apteekeista, eikä postimyynnin tai internetin kautta.

Etenkin internetin ulkomaalaisilla sivustoilla myytäviin luontaistuotteisiin on voitu lisätä tehon parantamiseksi ja myynnin edistämiseksi tulehduskipulääkettä, bentsodiatsepiinia tai kortisonia. Tuotteiden pakkauksissa lääkeaineiden lisäyksistä ei ole kerrottu. Viranomaisen tietoon ei ole tullut, että suomalaisissa kaupoissa tai apteekeissa olisi myyty tällaisia terästettyjä luontaistuotteita.

Toinen luontaistuotteiden laatuongelma voi olla, ettei valmiste sisälläkään pakkauksessa ilmoitettua määrää ainetta tai rohdosta. Esimerkiksi keväällä 2006 tullilaboratorio analysoi erään Suomessa myytävän laihdutusvalmisteen (7). Analyysissä selvisi, että valmiste ei sisältänyt mitään sellaista ainetta, joka voisi tukea laihdutusta, vaan ainoastaan leivinjauhetta ja sorbitolia.

### 3.2 Ongelmia aasialaisissa ja afrikkalaisissa rohdosvalmisteissa

Aasialaiset rohdosvalmisteet saattavat sisältää haitallisia määriä raskasmetalleja, kuten elohopeaa tai lyijyä. Kesällä 2002 julkaistiin tapauselostus naisesta, joka oli vuosikautia syönyt useita erilaisia intialaisia rohdosvalmisteita (8). Nainen jatkoi näiden tuotteiden syöntiä myös raskaana ollessaan. Äidillä ja hänen ennenaikaisesti syntyneellä lapsellaan todettiin vakava lyijymyrkytys. Naisen käyttämien rohdosvalmisteiden lyijypitoisuudet analysoitiin, ja äidin todettiin saaneen koko raskauden ajan päivittäin 50-kertaisen määrän lyijyä länsimaisiin viitearvoihin verrattuna.

Suomessa Evira varoitti 2003 Euroopassa myydystä perinteisestä afrikkalaisesta *Cala-bash*-liidusta, jota suositettiin raskauspahoinvoinnin lievittämiseen (9). Tuotteen käyttö ei ollut turvallista, sillä se myös sisälsi runsaasti lyijyä.

### 3.3 Alkoholia luontaistuotteissa

Useat lääkekasvit ovat luontaistuotteissa etanoliutteina, ja nestemäinen tuote saattaa sisältää jopa 40–60 % alkoholia. Valmisteita käytetään kuitenkin pieniä määriä eli 5–20 millilitraa vuorokaudessa, joten nautitun alkoholin pitoisuus äidin verenkierrossa jää yleensä pieneksi. Alkoholin raskauden aikai-

sen käytön sikiövaikutuksista on enemmän kappaleessa 29.3 s. 47.

## 4 Teratogeenisia ja haitallisia lääkekasveja

### 4.1 Teratogeenisia lääkekasveja

Monet luontaistuotteiden ja lääkekasvien sisältämät aineet läpäisevät istukan ja kulkeutuvat sikiöön. Kirjallisuudesta löytyy kuitenkin vain pari yksittäistä tapauselostusta, joissa luontaistuotteen sisältämän rohdoskasvin tai aineen on perustellusti epäilty olleen ihmiselle teratogeeninen. Syy-yhteydet jäivät useimmiten osoittamatta.

Holstin ja kumppaneiden vuonna 2008 julkaiseman artikkelin mukaan tavanomaisia lääkekasveja sisältävien luontaistuotteiden ei todettu ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana vaikuttaneen haitallisesti ruotsalaisnaisten raskauden kulkuun eikä sikiöiden kehitykseen (5). Käyttäjien lapsilla ei ilmennyt synnynnäisiä kehityshäiriöitä enempää kuin ei-käyttäjien lapsilla. Tiedot oli kerätty naisten raskauden ja synnytyksen aikaisista potilaskertomuksista ja Ruotsin syntymärekisteristä. Tuloksiin tulee suhtautua kriittisesti, sillä luontaistuotteita ilmoitti käyttäneensä vain 0,9 % raskaana olleista naisista. Toisaalta aineisto oli poikkeuksellisen suuri eli kaikki vuosina 1995–2004 synnyttäneet ruotsalaisnaiset (n=860 215).

Taiwanissa kysyttiin noin 15 000 raskaana olevalta naiselta lääkekasvien käytöstä 1980-luvulla (10). Naisista 17 % kertoi käyttäneensä yhtä tai useampaa lääkekasvia sisältävää tuotetta raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. 11 % naisista oli käyttänyt An-Tai-Yin-nimistä ja 1,5 % Huanglian-nimistä rohdosvalmistetta. Kumpikin näistä valmisteista sisälsi perinteisiä kiinalaisia lääkekasveja. Edellistä on suositettu perinteisesti keskenmenon ehkäisyyn ja jälkimmäistä ihon hyvinvointiin. An-Tai-Yin-rohdosvalmistetta käyttäneillä äideillä osoitettiin tilastollisesti mahdollisesti olleen suurempi riski saada lapsi, jolla on tuki- ja liikuntaelinten tai silmän kehityshäiriö ja Huanglian-rohdosvalmisteen käyttäjillä lapsi, jolla on keskushermoston kehityshäiriö.

Pyrrolitsidiinialkaloideja sisältävien kasvien todettiin jo 1970-luvulla aiheuttaneen ihmisille vakavan ns. maksan laskimotukeumataudin. Suomessa harvinaiset rohdoskasvit villakko (*Senecio sp.*), heliotrooppi (*Heliotropium sp.*) ja krotalaria (*Crotalaria sp.*) sisältävät runsaasti näitä myrkyllisiä alkaloideja. Meillä tutummat rohtoraunioryrtti (*Symphytum officinale*), purasruoho eli kurkkuryrtti (*Borago officinalis*), ruttojuuri (*Petasites hybridus*) ja leskenlehti (*Tussilago farfara*) sisältävät pieniä määriä pyrrolitsidiinialkaloideja.

1980-luvun lopulla Sveitsissä vastasyntynyt lapsi menehtyi maksan vajaatoimintaan (11). Lapsen äiti oli juonut koko raskauden ajan kupillisen kaupallista yrttiteetä, joka oli valmistettu 10:stä lääkekasvista. Teen todettiin sisältäneen myrkyllisiä määriä pyrrolitsidiinialkaloideja, joiden arveltiin olleen peräisin yrttiteen sisältämästä leskenlehdestä. Äidillä ei ollut raskauden aikana maksantoinnin häiriötä.

Amerikansinisiemenrohdosta (*Caulophyllum thalictroides*, *Blue cohosh*) oli vielä 1990-luvulla käytetty Pohjois-Amerikassa synnytyksen käynnistämiseen loppuraskauden aikana (12). Rohdoksen epäiltiin aiheuttaneen vakavia ongelmia sikiöille ainakin kahdessa tapauksessa. Rohdosta ei pidä käyttää raskausaikana.

Yksi äiti aloitti amerikansinisiementä sisältäneen rohdosvalmisteen käytön kuukautta ennen laskettua aikaa synnytyksen käynnistämiseksi (13). Tehostaakseen vaikutusta hän nautti kolme tablettia päivässä suositetun yhden tabletin sijasta. Lapsi syntyi kolmen viikon kuluttua kärsien vaikeasta sydämen vajaatoiminnasta, ja vastasyntyneellä todettiin EKG:ssä akuutti sydäninfarkti. Rohdos sisältää mm. kaulosaponiinia, jonka on eläinkokeissa todettu supistaneen sydänverisuonia ja aiheuttaneen hapenpuutetta sydänlihaksessa.

Toinenkin raskaana oleva nainen joi gynekologinsa kehotuksesta amerikansinisiemenrohdosta sisältävää teetä synnytyksen käynnistämiseksi. Vastasyntyneellä todetun aivoinfarktin epäiltiin johtuneen rohdoksen käytöstä, mutta syy-yhteys jäi osoittamatta (14).

*Tripterygium wilfordii* on rohdos, jota etenkin Japanissa käytetään nivelreuman hoitoon. Ainakin yhdessä tapauksessa äidin raskauden aikaisen käytön on epäilty aiheuttaneen vakavia keskushermostoepämuodostumia lapselle (15).

#### 4.2 Perinteisiä, raskauden keskeytykseen käytettyjä lääkekasveja

Vuosisatoja naiset ovat käyttäneet erilaisia kasvirohdoksia raskauden keskeyttämiseen vaihtelevalla menestyksellä. Taulukossa 15 sivulla 64 on luettelo rohdoksista, joita on perinteisesti käytetty kuukautisvuodon edistämiseen, raskauden keskeyttämiseen tai raskauden loppuvaiheessa synnytyksen käynnistämiseen (16). Joillakin näistä rohdoksista on todettu kohtulihasta supistavaa vaikutusta joko eläimillä tai *in vitro* -olosuhteissa.

#### 4.3 Haitallisia lääkekasveja

Taulukossa 16 sivulla 65 on luettelo toksisista tai mahdollisesti haitallisista lääkekasveista, joita ei pidä käyttää ainakaan raskauden aikana (17).

## 5 Luontaistuotteita raskauden aikana?

### 5.1 Luontaistuotteet ja raskaus

Raskauden aikaisen lääkehoidon periaate on, että käytetään vain lääkkeitä, jotka ovat välttämättömiä äidin ja/tai sikiön hyvinvoinnille. Luontaistuotteiden ja kasvirohdosvalmisteiden käyttö ei yleensä ole välttämätöntä, joten on yksinkertaisinta välttää tuotteiden käyttöä raskauden aikana. Poikkeuksia ovat tietyt vitamiini- ja kivennäisainevalmisteet, esimerkiksi D-vitamiinia ja rautaa sisältävät valmisteet, joiden lisäsaanti saattaa raskauden aikana olla tarpeen.

Naisen tulee keskustella hoitajan tai lääkärin kanssa vitamiini- ja kivennäisainevalmisteiden ja muiden tuotteiden mahdollisista hyödyistä ja haitoista omalla kohdallaan.

**Taulukko 15. Esimerkkejä kasveista, joita kansanperinteen mukaan on ko-  
keiltu mm. ei-toivotun raskauden keskeyttämiseen (mukaellen Barnes, An-  
derson ja Phillipson 2007, viite 16). Suluissa on kasvin latinankielinen nimi  
ja viimeisenä kasvin yleisin englanninkielinen nimi.**

Aloet (Aloe sp.) Aloes

Amerikansinisiemen (*Caulophyllum thalictroides*) Blue cohosh

Fytolakan juuri (*Phytolacca americana*) Pokeroot

Hajupihka eli pirunpaska (*Ferula assafoetida*) Asa foetida

Humala (*Hupulus lupulus*) Hops

Hurtanminttu (*Marrubium vulgare*) Horehound

Hydrastisjuuri eli kanadanjuuri (*Hydrastis canadensis*) Goldenseal

Idänsinililja (*Scilla siberica*) Squill

Jänönvihma (*Cytisus scoparius* eli *Sarothamnus scoparius*) Broom

Kalantappokasvi, jamaikanunipalko (*Piscidia erythrina*) Jamaica dogwood

Kamomillasaunio (*Matricaria recutita* eli *Chamomilla recutita*) Chamomille

Karvasilkkiiyrtin juuri (*Asclepias tuberosa*) Pleurisy root

Kehäkukka (*Calendula officinalis*) Calendula

Konnanputket (*Hydrocotyle* sp.) Pennywort

Kreosiittipensas (*Larrea tridentata*) Chaparral

Lakritsikasvi (*Glycyrrhiza glabra*) Liquorice, licorice

Lutukka (*Capsella bursa-pastoris*) Shepherd's purse

Maissi (*Zea mays*) Cornsilk

Mesiangervo (*Filipendula ulmaria*) Meadowsweet

Misteli (*Viscum album*) Mistletoe

Nokkonen (*Urtica dioica*) Nettle

Nukula (*Leonurus cardiaca*) Motherwort

Orapihlajat (*Crataegus* sp.) Hawthorn

Pietaryrtti (*Tanacetum vulgare*) Comman tansy

Puolanminttu (*Mentha pulegium*) Pennyroyal

Ratamot (*Plantago* sp.) Plantain

Reunuspäivänkakkara (*Chrysanthemum parthenium* eli *Tanacetum parthenium*) Feverfew

Rohtokataja (*Juniper sabina*) Juniper

Rohtorautayrtti (*Verbena officinalis*) Vervain

Salvia (*Salvia officinalis*) Sage

Sarviapila eli pukinsarviapila (*Trigonella foenum-graecum*) Fenugreek

Sassafras (*Sassafras lignum*, *S. albidum*) Sassafras

Siankärsämö (*Achillea millefolium*) Yarrow

Takiaiset (*Arctium* sp.) Burdock

Tarhakylmänkukka (*Pulsatilla vulgaris*) Pulsatilla

**Taulukko 16. Lääkekasveja, joita ei pidä käyttää ainakaan raskauden aikana (mukaillen Mills ja Bone 2005 (17) ja Mills ym. 2006 (33)).**

Abrus precatorius	paternosterpapu
Aconitum sp.	ukonhatut
Acorus calamus	rohtokalmajuuri
Adonis vernalis	kevätuusuleinikki
Ammi visnaga	sudenporkkana, kella
Aristolochia sp.	piippuköynnökset
Arnica sp.	arnikat
Arum sp.	munkinhuput
Atropa belladonna	belladonna
Berberis aquifolium (Mahonia aquifolium)	mahonia
Berberis vulgaris	ruostehappomarja
Borago officinalis	purasruoho
Catha edulis	khat eli kati
Caulophyllum thalictroides	amerikansinisiemen
Chenopodium ambrosoides	amerikkalainen savikka
Cicuta virosa	myrkykeiso
Cinchona sp.	kiinapuut
Colchicum sp.	myrkkylilja
Conium maculatum	myrkkykatko
Convallaria sp.	kielot
Crotalaria sp.	krotalariat
Croton	kroton
Cynoglossum officinale	koirankieliyrtti
Daphne mezereum	näsiä
Datura sp.	hulluruohot
Digitalis sp.	sormustinkukat
Dryopteris filix-mas	kivikkoalvejuuri
Duboisia sp.	duboisiat
Ephedra sp.	efedrayritit
Gelsemium sempervirens	gelsemium
Heliotropium sp.	heliotroopit
Helleborus sp.	jouluruusut
Hyascyamus sp.	villikaalit
Hydrastis canadensis	hydrastisjuuri, kanadanjuuri
Juniperus communis	kataja
Lobelia inflata	lobelia
Mandragora officinalis	mandragora
Mentha pulegium	puolanminttu
Nerium oleander	oleanteri
Opuntia cylindrica	pilariopuntia
Papaver somniferum	ooppiumunikko
Pausinystalia yohimbe	johimbepuu
Peganum harmala	syyrianängelmä
Petroselinum crispum	persilja (maustekäyttö sallittu)
Petasites sp.	ruttojuuret
Peumus boldus	poldopuu
Podophyllum peltatum	amerikanjalkalehti
Rauwolfia sp.	käärmejuuret
Rhus toxicodendron	myrkkysumakki
Ricinus communis	risiini
Scopolia carniolica	skopolia
Solanum dulcamara	punakoiso
Solanum nigrum	mustakoiso
Staphisagriae semen	tahvonsiemen
Strophanthus sp.	strofantit
Strychnos sp.	strykniinipuut
Teucrium chamaedrys	teurikka (germander)
Thevetia sp.	keltaoleanteri
Viola sebifera (Myristica sebifera)	

Jos nainen päätyy käyttämään esimerkiksi lääkekasviuutetta sisältävää luontaistuotetta tai kasvirohdosvalmistetta raskauden aikana, sitä voi käyttää vain lyhyen aikaa ja valita Suomessa apteekeissa tai kaupoissa myytävä valmiste.

Vitamiineja ja kivennäisaineita sisältävien valmisteiden turvallisuudesta raskauden aikana on kerrottu sivulla 43, kalaöljyistä sivulla 67 ja maitohappobakteereista sivulla 69.

## 5.2 Luontaistuotteilla ei haittaseurantaa

Luontaistuotteiden käyttöön liittyneet haitat eivät välttämättä tule viranomaisten tai terveydenhoitohenkilöstön tietoon, sillä luontaistuotteille ei toistaiseksi ole haittojen seurantajärjestelmää kuten lääkkeille. Mahdollisia haitallisia oireita tai sikiövaikutuksia ei aina osata edes epäillä luontaistuotteen aiheuttamiksi, eikä yhteisvaikutuksia lääkkeiden kanssa havaita. Syitä tähän ovat muun muassa yleinen harhaluulo luontaistuotteiden täydellisestä haitattomuudesta sekä terveydenhoitohenkilöstön vähäinen vaihtoehtolääkinnän ja luontaistuotteiden tuntemus.

Luontaistuotteiden käyttäjät mieltävät tuotteet usein turvallisemmaksi kuin lääkkeet. Ne voivat kuitenkin aiheuttaa myös haittoja (6). Ilman kunnollisia tutkimuksia ja toimivaa haittaseurantaa luontaistuotteita ei voida pitää lääkkeitä turvallisempina hoitovaihtoehtoina.

## 5.3 Inkivääriä raskauspahoinvointiin?

Inkiväärin (*Zingiber officinale*) juurta on Aasiassa käytetty tuhansia vuosia mausteena sekä lääkkeenä muun muassa vatsavaivojen hoitoon. Euroopassa inkiväärin juurta sisältäviä luontaistuotteita on aktiivisesti markkinoitu 1980-luvulta alkaen nivelvaivojen ja matkapahoinvoinnin lisäksi raskauden aikaisen pahoinvoinnin hoitoon.

Tutkimusten mukaan inkiväärin juurijauhe ja -uute saattavat lievittää alkuraskauden pahoinvointia (18, 19, 20, 21). Vaikutus on ilmeisesti perifeerinen, mutta tarkkaa mekanismia ei tunneta. Inkiväärivalmisteiden käytöstä alkuraskauden pahoinvointiin on julkaistu 1991–2008 yhdeksän laadukasta kontrolloitua kaksoissokkotutkimusta (22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30). Neljässä tutkimuksessa (22, 23, 24, 25) inkiväärinjuuri lievitti raskauden aikaista pahoinvointia enemmän kuin lume (n=246), ja neljässä tutkimuksessa (26, 27, 29, 30) yhtä paljon kuin 25–75 mg B-6-vitamiinia (n=625).

Edellä mainituissa tutkimuksissa inkiväärivalmisteiden käyttö ei vaikuttanut raskauden kulkuun eikä sikiön kehitykseen. Käytetyt päiväannokset vastasivat 0,5–1,5 grammaa kuivattua inkiväärin juurta tai 0,5–1,0 grammaa inkiväärinjuuriuutetta ja ettuna 3–4 annokseen ja käyttöaika oli 3–21 päivää, yleensä alle 5 päivää.

Inkivääriä sisältävät valmisteet saattavat aiheuttaa vatsavaivoja ja närästyä (19).

Pääosin positiivisista tutkimustuloksista huolimatta suositukset inkiväärin raskauden aikaisesta käytöstä ovat ristiriitaisia. Toiset asiantuntijat arvioivat inkiväärin mahdollisen hyödyn haittaa suuremmaksi (31), toiset haitan hyötyä suuremmaksi (32, 33) ja osa korostaa tutkimusten vähyden takia varovaisuutta tulkintoihin (19). Amerikan gynekologiyhdistys (ACOG) suosittaa inkiväärinjuurivalmisteita yhtenä vaihtoehtona raskauspahoinvoinnin hoitoon (34).

Suosituksen ristiriitaisuus johtuu muun muassa tutkimuksista, joissa rottien kohtuun injektoitu inkivääritee on lisännyt keskenmenoja rottaemoilla (35), ja eräät inkiväärin sisältämät aineet ovat suurina määrinä aiheuttaneet apoptoosia eli solukuolemia soluviljelmissä (36). Toisaalta kaupallisen inkiväärinjuuriuutteen ei ole todettu vaikuttaneen rottaemon eikä -sikiön hyvinvointiin suurilla-kaan annoksilla (ad 1 g/kg) (37).

Ruoan sisältämää inkivääriä voi syödä myös raskausaikana, mutta inkivääriä sisältäviä luontaistuotteita kannattaa käyttää harkiten.



#### 5.4 Vadelman lehtiteetä synnytyksen helpottamiseksi?

Kansanlääkinnässä vadelman (*Rubus idaeus*) lehtiä on käytetty lähinnä teenä raskauspahoinvoinnin lievittämiseen, keskenmenon ehkäisyyn ja loppuraskaudessa synnytyksen helpottamiseen.

Vadelman lehtien vaikutuksia on selvitetty raskaana olleilla naisilla kahdessa saman tutkimusryhmän tutkimuksessa (38, 39).

Vadelman lehtiutetta sisältäneet tabletit eivät helpottaneet tai lyhentäneet synnytystä. Lähes 200 naista käytti tabletteja päivittäin raskauden viimeisen kuukauden aikana annoksella, joka vastasi 2,4 grammaa kuivattuja vadelman lehtiä. Vadelman lehti ei vaikuttanut äidin kuntoon, raskauden kulkuun eikä sikiön tai vastasyntyneen vointiin.

*In vitro* -tutkimuksissa eräiden vadelman lehden sisältämien aineiden on todettu relaxoivien ja toisten taas supistaneiden kohdulihasäikeitä (12, 40). Mahdollisen kohtua supistavan vaikutuksen takia vadelman lehti-valmisteiden käyttöä tulee välttää raskauden aikana (41, 42).

#### 5.5 Pellavan siemeniä ummetukseen?

Pellavan (*Linum usitatissimum*) siemeniä käytetään sellaisenaan ja rouheena ummetuksen hoitoon. Siementen sisältämät aineet sitovat suolistossa vettä, turpoavat, lisäävät ulostemassaa ja helpottavat ulostamista.

Odottavia sekä imettäviä äitejä kehoitetaan välttämään pellavan siementen tai rouheen käyttöä sellaisenaan (43, 44).

Siemeniin saattaa kertyä haitta-aineita, kuten kadmiumia, joka on raskasmetalli ja voi aiheuttaa muun muassa munuaisvaurioita.

Joissakin eläinkokeissa pellavan siemenet ovat aiheuttaneet haittoja (33), mutta ihmisillä siementen ja rouheen käytön yhteydessä ei ole todettu haitallisia vaikutuksia. Ks. myös kappale 20.3 Ummetuslääkkeet s. 40.

#### 5.6 Sennaa varovasti?

Senna (*Cassia senna*), aloe (*Aloe sp.*) ja paatsamat (*Rhamnus sp.*) ovat kontaktilaksatiiveja, joiden ulostava vaikutus perustuu suolen seinämän stimulointiin. Näitä lääkekasveja

sisältäviä luontaistuotteita ei pidä käyttää raskauden aikana itsehoidossa (45). Niillä voi suolistovaikutusten lisäksi voi olla suuri annoksina kohtua supistavia vaikutuksia. Rohdokset sisältävät antrakiniinijohdoksia, joista muutamilla on todettu bakteeritutkimuksissa mutageenisia vaikutuksia (46). Rohdosten perinteisen käytön aikana ei ole todettu haitallisia vaikutuksia sikiölle.

Markkinoilla on myös aloējuomia, joista aloe sisältämä antrakiniinijohdos eli aloiini on valmistuksen yhteydessä poistettu.

Aloējuomia ja suun kautta käytettävää aloegeeliä ei pidä käyttää raskauden aikana. Jotkut aloeta sisältävät tuotteet saattavat sisältää pieniä määriä antrakiniinijohdoksia.

#### 5.7 Merilevävalmisteita nesteenpoistoon?

Merilevä on yleisnimi meressä kasvaville leville. Luontaistuotteina käytetään sekä sinileviä (*Spirulina sp.*) että rakkoleviä, joista yleisin on *Fucus vesiculosus*. Leviä markkinoidaan niiden sisältämien valkuaisaineiden, vitamiinien ja kivennäisaineiden takia sekä suositellaan laihduttamiseen, nesteen poistoon ja parantamaan vastustuskykyä.

Merileviä sisältäviä valmisteita ei pidä käyttää raskauden eikä imetyksen aikana. Rakkolevät sisältävät jodia, jonka liiallinen saanti voi haitata äidin kilpirauhasen toimintaa ja sikiön kehitystä. Tämän lisäksi sekä rakkolevät että sinilevät imevät ympäristöstä raskasmetalleja, kuten lyijyä ja elohopeaa (47).

#### 5.8 Kalaöljyistä hyötyä?

Kala ja etenkin sen sisältämät omega-3-rasvahapot ovat tärkeitä raskaana olevalle naiselle ja sikiön kehitykselle (48, 49). Suomessa naisille suositetaan, että he syövät myös raskauden aikana ainakin kaksi kala-ateriaa viikossa. Kalalajeja tulisi käyttää monipuolisesti ja välttää kalalajeja, jotka sisältävät elohopeaa, dioksiinia ja muita ympäristömyrkköjä. Turvallisia kalalajeja raskauden aikana ovat esimerkiksi kirjolohi, muikku, siika ja seiti.

Rasvaiset kalat ja niistä saatavat kalaöljyt sisältävät omega-3-sarjan rasvahappoja, joista tärkeimmät ovat eikosapentaeenihappo eli EPA ja dokosaheksaeenihappo eli DHA. Tiedetään, että omega-3-rasvahapot ja etenkin DHA ovat tärkeitä syntyvän lapsen keskushermoston kehitykselle (49). Kehittyvä sikiö saa tarvitsemansa ravintoaineet, myös omega-3-rasvahapot äidiltä, joka saa ne yleensä ravinnostaan.

Keväällä 2007 julkaistiin Britanniassa 1990-luvulla tehty tutkimustulos, jossa todettiin, että kalan syöminen raskauden aikana useammin kuin kolme kertaa viikossa oli hyödyksi syntyneiden lasten myöhemmälle kehitykselle (48). Kolmesta kala-ateriasta raskaana olevat naiset saivat noin 1,5 grammaa omega-3-rasvahappoja viikossa. Lapsia seurattiin kahdeksan vuoden ikään asti. Kalaa yli kolme kertaa viikossa syöneiden naisten lapsilla todettiin hieman vähemmän sosiaalisia, motorisia tai älyllisiä häiriöitä kuin vähän kalaa syöneiden naisten lapsilla.

Alankomaissa seurattiin seitsemän vuotta 309 lasta, jotka olivat syntyneet 1990-luvun alussa. Seurannan tarkoituksena oli selvittää, ennustivatko vastasyntyneiden veren DHA-pitoisuudet lasten myöhempää kehitystä. Vuonna 2003 julkaistujen tulosten mukaan erilaiset DHA-pitoisuudet syntymähetkellä eivät vaikuttaneet lasten älylliseen osaamiseen seitsemän vuoden iässä (50). Vuonna 2007 julkaistiin samasta aineistosta lisää tuloksia (51), joiden mukaan suuret DHA-pitoisuudet syntymähetkellä ennustivat parempaa osaamista joissakin liikunnallisuutta mittaavissa tutkimuksissa, mutta ei kaikissa.

Pienessä australialaisessa tutkimuksessa puolet raskaana olleista naisista (n=98) sai 20. raskausviikolta lähtien kalaöljyvalmistetta, joka sisälsi 2,2 grammaa DHA:ta ja 1,1 grammaa EPAa päiväannoksessa (52). Puolet naisista sai lumevalmistetta. Syntyneiden lasten kasvua ja kehitystä selvitettiin 2,5 vuoden iässä. Lasten kehityksessä ei ollut suuria eroja omega-3-rasvahappo- ja lumevalmistetta saaneiden äitien lasten välillä.

Käden ja silmän yhteistyötä mittaavissa tutkimuksissa omega-3-ryhmän lapset pärjäsivät kuitenkin merkittävästi paremmin kuin lumeryhmän lapset. He saivat myös parempia tuloksia tutkimuksissa, jotka mittasivat puheen ymmärtämistä ja sanaston laajuutta.

Yhdysvaltojen Kansanterveyslaitoksen (NIH) 2005 teettämän katsauksen mukaan äidin raskauden aikana käyttämät omega-3-rasvahappoja sisältävät valmisteet eivät vähentäneet eivätkä lisänneet raskauskomplikaatioita, kuten verenpaineen nousua tai raskausmyrkytyksiä, eivätkä ne näyttäneet vaikuttaneen raskauden kestoon (53).

Tavanomaiset, alle 3 gramman omega-3-rasvahapon päiväannokset eivät näytä lisäävän verenvuototaipumusta (54).

Kalanmaksaöljy valmistetaan kalan maksasta, ja kalaöljyistä poiketen se sisältää myös A- ja D-vitamiineja. Raskauden aikana A-vitamiinin yliannostus voi vaurioittaa sikiötä. Tästä enemmän luvussa 26 s. 44.

Merkittävin kala- ja kalanmaksaöljyjen raskauden aikaisen käytön vaara liittyy mahdollisiin vieraisiin aineisiin, joita kaloista saadut öljyt voivat sisältää. Tällaisia ovat esimerkiksi syöpää aiheuttavat ympäristömyrkyt dioksiini ja PCB-yhdisteet sekä toksiset raskasmetallit, kuten elohopea tai lyijy. Tuotteista pystytään valmistuksen yhteydessä poistamaan nämä epäpuhtaudet. Valmistaja vastaa markkinoille tuomiensa luontaistuotteiden laadusta, puhtaudesta ja turvallisuudesta. Kahden tutkimuksen mukaan (55, 56) laadukkaat kala- ja kalanmaksaöljyvalmisteet eivät sisältäneet sikiölle haitallisia määriä ympäristömyrkyjä eivätkä raskasmetalleja.

Markkinoilla on kuitenkin myös huonolaatuisia kalaöljyvalmisteita. Huhtikuussa 2006 Britannian elintarvikeviranomaiset toteivat, että eräät heillä kaupan olleet valmisteet sisälsivät dioksiinia yli sallitun määrän (57). Valmistajat poistivat tuotteet myynnistä. Vuonna 2002 Irlannin elintarvikeviranomaiset analysoivat 15 kalaöljy- ja kalanmaksaöljyvalmistetta. Kymmenen valmistetta sisälsi dioksiineja yli sallitun määrän (58).

## 5.9 Maitohappobakteereita atopian ehkäisyyn?

Maitohappobakteerivalmisteet sisältävät eläviä, suolistossa luonnollisesti eläviä haittattomia bakteereita, joita kutsutaan myös probiooteiksi. Tunnetuimpia maitohappobakteereita ovat laktobasillit (*Lactobacillus*) ja bifidobakteerit (*Bifidobacterium*). Markkinoilla on maitohappobakteereita sisältävien ravintolisävalmisteiden ja lääkkeiden lisäksi myös terveystuotteita eli funktionaalisia elintarvikkeita, joihin on lisätty maitohappobakteereita.

Turun yliopistossa tehtiin tutkimus, jossa maitohappobakteereita annettiin ensin odottaville äideille viimeisen raskauskuukauden ajan ja sitten heidän vauvoille puolen vuoden ikään asti (59). Neljän vuoden seurannan aikana maitohappobakteereita saaneilla lapsilla todettiin atooppista ihottumaa puolet vähemmän kuin lumeryhmällä. Ryhmien välillä ei ollut eroja raskauden tai synnytyksen kulussa eikä sikiöiden tai imeväisten voinnissa. Allergisessa nuhassa ja astmassa ryhmien välillä ei ollut eroja.

Samaan tulokseen päädyttiin toisen suomalaisen työryhmän tekemässä tutkimuksessa, jossa käytettiin toista maitohappobakteerikantaa ja jossa lapset tutkittiin kahden vuoden ikäisinä (60).

Näiden suomalaistutkimusten lisäksi maitohappobakteerien osuutta atopian synnyssä ja ehkäisyssä on tutkittu kymmenissä kansainvälisissä tutkimuksissa. Viime vuonna julkaistussa katsauksessa todettiin, että useat tutkimustuokset puoltavat maitohappobakteerien allergiaoireita ehkäisevää vaikutusta (61).

Maitohappobakteerit eivät imeydy terveen ihmisen suolistosta eikä niillä ole todettu merkittäviä haittoja. Niitä sisältäviä valmisteita voi käyttää myös raskauden ja imetyksen aikana (62). Maitohappobakteerit saattavat lisätä kaasun muodostusta suolistossa aiheuttaen ilmavaivoja.

## 5.10 Rautaa yrttimehuista?

Tavanomaisten rautavalmisteiden lisäksi on rautapitoisia yrttimehutuotteita, joita markkinoidaan etenkin raskaana oleville ja imettäville naisille. Raudan ja vesiliukoisten vitamiinien lisäksi valmisteet sisältävät pieniä määriä useita yrttiuutteita ja hedelmämehuja, muun muassa väinönputken juuresta ja fenkolin siemenistä valmistettuja uutteita. Valmisteiden suositut päivänannokset sisältävät yleensä 10–18 mg rautaa. Suomalaisten ravitsemussuositusten mukaan lisääntymisikäisten naisten raudan saantisuositus on 15 mg päivässä (63). Raskauden aikana raudan tarve suurenee noin kaksinkertaiseksi eli 30–40 mg:aan päivässä, ja rautavalmisteen käyttöä suositetaan tarpeen mukaan.

Usein väitetään, että lääkkeinä ja ravintolisinä myytävät rautavalmisteet aiheuttavat enemmän vatsa- ja suolistovaivoja kuin luontaistuotteina myytävät yrttipohjaiset valmisteet. Tanskalaisen tutkimustuloksen mukaan kaksiarvoista rautaa, kuten rautafumaraattia sisältävät lääkkeet ja ravintolisät eivät 40–80 mg:n päiväannoksilla aiheuttaneet vatsavaivoja raskaana oleville naisille enempää kuin lume (64).

Muutamien yrttimehujen sisältämät väinönputki (*Angelica archangelica*) ja fenkoli eli saksankumina (*Foeniculum vulgare*) ovat perinteisiä eurooppalaisia lääkekasveja, joita on käytetty ruoansulatushäiriöiden ja vilustumisoireiden hoidossa. Kansanlääkinnässä kumpaakin rohdosta on suositettu myös myöhästyneiden kuukautisten käynnistämiseen ja mahdollisesti hedelmöityneen munasolun varhaiseen abortoimiseen.

Tämän perinnekäytön perusteella useissa kasvilääkintään myönteisestikin suhtautuvissa kirjoissa mainitaan, ettei väinönputkea ja fenkolia tule käyttää raskauden aikana. On kuitenkin epätodennäköistä, että raudan puutteeseen markkinoitujen yrttimehuvalmisteiden sisältämällä pienillä määrillä väinönputken ja fenkolin vesi-uutteita olisi haitallisia vaikutuksia raskauden kulkuun tai sikiön kehitykseen.

### 5.11 Punahattua vilustumisoireisiin?

Punahattuja (*Echinacea sp.*), joita nimitetään myös auringonhatuiksi, on perinteisesti käytetty vilustumisoreiden lievittämiseen. Vuonna 2000 julkaistussa tutkimuksessa seurattiin 206 naista, jotka olivat käyttäneet punahattu-uutetta sisältäviä luontaistuotteita noin viikon ajan raskausaikana (33, 65, 66). Puolet naisista oli käyttänyt tuotteita ensimmäisen raskauskolmenneksen aikana. Naisilla ei todettu eroja raskauden kulussa eikä keskenmenojen tai epämuodostumien määrissä vertailuryhmään verrattuna.

### 5.12 Kasviestrogeeneja soijasta?

Kasvi- eli fytoestrogeenit ovat kasveissa olevia yhdisteitä, joiden kemiallinen rakenne on samanlainen kuin naisen munasarjoista erittyvän estrogeenin tai synteettisen estrogeenin. Kasviestrogeeneilla onkin samanlaisia, mutta heikompia vaikutuksia ihmisen elimistöön kuin estrogeenilääkkeellä.

Useissa kasveissa on pieniä määriä kasviestrogeeneja. Tunnetuimpia kasviestrogeeneja ovat lignaanit ja isoflavonit, joista edellisiä on muun muassa rukiissa ja jälkimmäisiä soijapavussa. Luontaistuotteissa on soijasta tai muista kasveista, kuten puna-apilasta, eristettyjä kasviestrogeeneja.

Kasviestrogeenit kulkeutuvat istukan läpi sikiöön (67). Kasviestrogeeneja sisältävien ruoka-aineiden, kuten tofun ja ruisleivän, käyttö on turvallista myös raskauden ja imetyksen aikana, mutta eristettyjä kasviestrogeeneja sisältäviä luontaistuotteita ei mahdollisten estrogeeni vaikutusten takia pidä käyttää.

### 5.13 Lakritsista haittaa?

Lakritsimakeisten syönti on Suomessa yleistä. Terveystieteiden kannalta tämä on yleensä harmittonta, joskin eräillä yksilöillä runsas käyttö voi johtaa turvotuksiin ja verenpaineen nousuun.

Lakritsin (*Glycyrrhiza glabra*) juurta on kansanlääkinnässä käytetty muun muassa raskauden keskeyttämiseen.

Suomalaisessa tutkimuksessa seurattiin yli 1 000 raskaana olevaa, lakritsimakeisia säännöllisesti käyttänyttä naista (68). Näistä noin 100 käytti lakritsimakeisia runsaasti eli yli 250 grammaa viikossa. Toisin kuin eläintutkimuksissa, lakritsin syönnin ei todettu vaikuttaneen lapsen syntymäpainoon. Runsaat lakritsimakeisten syönti lyhensi raskauden kestoa, mutta absoluuttinen lyhenemä oli kuitenkin kliinisesti merkityksetön.

Havainto varmistui saman työryhmän tapaus-verrokkitutkimuksessa (69). Kummassakaan tutkimuksessa lakritsin syönti ei lisännyt turvotuksia, ei nostanut äidin eikä vastasyntyneen verenpainetta.

Lakritsijuurta sisältäviä luontaistuotteita ei pidä käyttää raskauden aikana. Tuotteet sisältävät vaihtelevia määriä lakritsirohdesta ja jotkut valmisteet saattavat nostaa merkittävästi äidin verenpainetta (70).

### 5.14 Risiiniöljyllä synnytys käyntiin?

Risiiniöljyä saadaan *Ricinus communis* -pensaan siemenistä. Suun kautta nautittuna se hajoaa ohutsuolessa muun muassa risinolihapoksi, joka ärsyttää suolen seinämää edistäen ulostamista. Pienet määrät öljyä ovat turvallisia, mutta risiinipensaan siemenet ovat myrkyllisiä. Jo 1–6 siemenen puuskeleminen saattaa aiheuttaa kuoleman.

Risiiniöljyä on perinteisesti suositettu synnytyksen käynnistämiseen. Tutkimuksia öljyn käytön tehosta ja turvallisuudesta on vähän. Cochrane-katsauksen tekijät löysivät vain yhden pienen ja heikkolaatuisen tutkimuksen (71).

Risiiniöljyä ei pidä käyttää itsehoidossa synnytyksen käynnistämiseen. Sen käyttö saattaa voimistaa supistuksia, mutta vaikutukset ovat hyvin yksilöllisiä ja ennustamattomia. Öljy aiheuttaa usein voimakkaan ripulin ja vatsakrampeja, jotka saattavat hankaloittaa synnytystä.

### 5.15 Karpaloa virtsatietulehduksiin?

Karpaloa (*Vaccinium oxycoccus*) ja amerikankarpaloa (*Vaccinium macrocarpon*) on perinteisesti suositettu virtsatietulehduksiin. Laimentamaton karpalomehu ja -kapselit saattavat estää toistuvia virtsatietulehduksia

(72, 73). Karpalolla ei ole bakteereita tappavaa vaikutusta eikä se lievitä tai paranna äkillistä virtsatietulehdusta.

Suomalaisessa tutkimuksessa virtsatietulehduksen sairastaneet naiset joivat laimentamatonta karpalo- ja puolukkamehutiivistettä puoli desilitraa päivässä vuoden ajan (74). Naisten virtsatieinfektion uusiutuminen väheni puoleen verrattuna niihin naisiin, jotka eivät juoneet mehua.

Karpalouutetta sisältäviä ravintolisävalmisteita ei pidä käyttää raskauden aikana, koska riittävää näyttöä valmisteiden turvallisuudesta ei ole (75).

### 5.16 Ginseng, mäkikuisma, neidonhiuspuu ja rohtovirmajuuri

Ginsengiä (*Panax ginseng*), mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), neidonhiuspuuta (*Ginkgo biloba*) tai rohtovirmajuurta eli valeriana (*Valeriana officinalis*) sisältäviä valmisteita ei pidä käyttää raskauden aikana, sillä rohdosten turvallisuudesta raskauden aikana ei ole riittävästi tutkimuksiin perustuvaa tietoa (75, 76).

Käsitykset ginsengjuuren mahdollisesti aiheuttamista hormonaalisista vaikutuksista ovat ristiriitaisia (77). Rohdoksella on epäilty olevan estrogeenin kaltaisia vaikutuksia. Kirjallisuudessa on julkaistu kymmenkunta tapausta, joissa rohdoksen käytön yhteydessä on todettu rintojen kipeytymistä (78). Sen sijaan ruotsalaisessa tutkimuksessa standardoidun ginsengjuurivalmisteiden ei todettu aiheuttaneen vaihdevuosi-ikäisillä naisilla hormonaalisia muutoksia (79). *In vitro*-tutkimuksessa yhdellä ginsengjuuren sisältämällä ginsenosidilla on todettu teratogeenista vaikutusta rotan sikiölle (80).

Kirjallisuudessa elää sitkeästi käsitys, että ginsengjuurella tai venäjänjuurella (*Eleutherococcus senticosus*) olisi androgeenista vaikutusta (77). Käsitys perustuu yhteen, 1990 julkaistuun virheelliseen tapauselostukseen (81), joka myöhemmin oikaistiin (82).

Mäkikuisman erityisuutteen saattavat tutkimusten mukaan lievittää masentuneisuutta, mutta vaikean masennuksen hoidossa uutteista ei ole apua. Mäkikuisma voimistaa lääkkeitä hajottavien entsyymien toimintaa maksassa ja heikentää täten useiden samaan aikaan käytettyjen tavanomaisten lääkkeiden vaikutuksia.

Mäkikuisma saattaa voimistaa myös ehkäisytablettien sisältämien hormonien aineenvaihduntaa maksassa, jolloin lääkkeiden ehkäisyvaikutus saattaa heikentyä. Tämä voi ilmetä ylimääräisinä vuotoina tai jopa yllättävinä raskauksina (83).

Kirjallisuudesta löytyy vain yksi tapauselostus, jossa nainen on käyttänyt mäkikuisma-valmistetta raskauden aikana (84). Nainen käytti valmistetta 24. raskausviikosta lähtien synnytykseen asti. Mäkikuisma ei vaikuttanut raskauden eikä synnytyksen kulkuun tai vastasyntyneen vointiin. Yhdessä hiiri- ja yhdessä rottakokeessa raskauden aikainen mäkikuisma ei vaikuttanut haitallisesti sikiöiden eikä vastasyntyneiden kehitykseen (85). Joissakin eläintutkimuksissa mäkikuisma lisäsi kohtulihaksen supistusherkkyyttä ja pienipainoisten vastasyntyneiden määrää.

Neidonhiuspuun lehtiuutteita sisältäviä valmisteita markkinoidaan länsimaissa muistihäiriöiden ehkäisyyn ja hoitoon. Lehtiuute sisältää aineita, jotka estävät verihiihtäjäiden kokkaroitumista ja saattavat pidentää vuotoaika. Tämän takia neidonhiuspuu-uutteita sisältäviä valmisteita ei pidä käyttää raskauden aikana (86). Joidenkin ulkomailla myytyjen neidonhiuspuuvalmisteiden on epäilty sisältäneen haitallista kolkisiinia (87), mutta tarkemmissa analyyseissä kolkisiinia ei ole todettu (88).

Useimmat rohtovirmajuurta sisältävät valmisteet ovat kaupan lääkelain alaisina kasvirohdosvalmisteina. Euroopan lääkeviraston kasvirohdosvalmistekomitean arvion mukaan rohtovirmajuurta sisältäviä valmisteita voidaan suositella lisäämään univalmiutta ja vähentämään lievää jännittyneisyyttä (89). Arvion mukaan valmisteita ei suositeta raskauden aikana, koska riittävää tietoa rohdoksen turvallisuudesta ei ole.

## 6 Homeopaattiset ja antroposofiset valmisteet

Homeopaattiset ja antroposofiset valmisteet ovat pillereitä, jotka on tehty luonnosta saatavista raaka-aineista (kasveista, eläimistä tai mineraaleista). Raaka-aineet laimennetaan voimakkaasti yleensä vedellä, alkoholilla tai sokerilla siten, että valmiit tuotteet sisältävät näitä raaka-aineita erittäin pieniä määriä.

Lääkelaitoksen rekisteröimät homeopaattiset ja antroposofiset valmisteet on laimennettu vähintään 1:10 000, josta homeopatiassa ja antroposofiassa käytetään merkintää D4. Tällaiset valmisteet ovat niin laimeita, että annostusohjeen mukaisesti käytettäessä niillä tuskin on sikiötä vaurioittavia tai kohdulihaista stimuloivia vaikutuksia.

Norjassa 4,5 % naisista ilmoitti käyttäneensä homeopaattisia valmisteita raskauden aikana (4). Homeopaatit suosittavat yleensä *Caulophyllum*-nimistä voimakkaasti laimennettua rohdosuutetta synnytyksen nopeuttamiseen. Vähäisissä lääketieteellisissä tutkimuksissa valmisteella ei ole todettu synnytystä edistävää vaikutusta (90).

## 7 Imetyksen ja luontaistuotteet

Imettävän äidin käyttämistä luontaistuotteista on harvoin haittaa lapselle edellyttäen, että äiti käyttää Suomessa myytäviä tuotteita pakkausten annostusohjeiden mukaisesti. Norjalaisen tutkimuksen mukaan yli 40 % naisista on kokeillut lääkekasveja sisältäviä luontaistuotteita maidon erityksen lisäämiseksi (4). Suomessa tähän tarkoitukseen suositetaan muun muassa fenkolia ja sarviapilaa.

Fenkolia eli saksankuminaa (*Foeniculum vulgare*) on keskiajalta lähtien käytetty imettävien äitien maidon erityksen parantajana ja pikkulasten koliikkilääkkeenä (91). Laadukkaita tutkimuksia fenkolin vaikutuksista ihmisille ei ole julkaistu.

Fenkoliöljy (*Foeniculi aetheroleum*) on fenkolin siemenistä saatava haihtuvien öljyjen seos, josta 50–90 % on transanetolia. Öljyä käytetään voimakkaasti laimennettuna lähinnä aromaterapiassa. Fenkoliöljyn sisäistä käyttöä ei suositeta, sillä jo teelusikallinen (5 ml) laimentamatonta öljyä voi aiheuttaa oksentelua, kouristuksia tai hengitysvaikeuksia.

Fenkoliöljyn sisältämällä estragolella on todettu vaikutuksia mutageenisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksissa (92). Näiden 1990-luvulla tehtyjen laboratoriotutkimusten perusteella edes fenkolivettä ei enää suositeta imeväisen koliikin hoitoon. Fenkolivesi (*Foeniculi aqua*) sisältää 0,5 mg fenkoliöljyä yhdessä millilitrassa vettä.

Myös sarviapilaa eli pukinsarviapilaa (*Trigonella foenum-graecum*) on perinteisesti käytetty maidon erityksen lisäämiseen. Tämänkään rohdoksen vaikutuksia ei ole tutkittu lääketieteellisissä tutkimuksissa (93). Haittoja käytön yhteydessä ei ole todettu.

Kaalinlehtiä on perinteisesti suositeltu rauhoittamaan maidon pakkautumista rintoihin synnytyksen jälkeen ja lievittämään tähän liittyvää kipua. 1990-luvulla tehdyssä tutkimuksessa kaalinlehdet lievittivät hieman kipua vertailuryhmään verrattuna, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (93). Kaalinlehtiä sisältänyt voide ei lievittänyt kipua. Haittaa niistä ei ole imetyksen aikana.

## 8 Yhteenveto

Terveellinen, tasapainoinen ja monipuolinen ruokavalio on raskauden aikana tärkeää sekä äidin että syntyvän lapsen hyvinvoinnille. Hoitaja tai lääkäri arvioi mahdollisten vitamiini- ja kivennäisainevalmisteiden tarpeen ja annostuksen. Kannattaa suosia tunnettujen valmistajien tuotteita ja välttää internetin ja postimyynnin kautta myytäviä vitamiini- ja kivennäisainevalmisteita.

Rasvahappoja tai maitohappobakteereja sisältävien valmisteiden positiivisista vaikutuksista syntyvän lapsen kehitykselle on toistaiseksi vähän tutkimuksia, ja niissäkin on päädytty ristiriitaisiin tuloksiin. Asiallisesti valmistetuista rasvahappo- ja maitohappobakteerivalmisteista ei tavanomaisilla annoksilla ole todettu olevan haittaa raskauden etenemiselle eikä syntyvälle lapselle.

Aasialaisia rohdosvalmisteita markkinoidaan usein yleiseen hyvinvointiin. Niiden käyttöä pitää välttää, koska valmisteet saattavat sisältää lääkeaineita ja haitallisia raskasmetalleja.

Eurooppalaisessa kansanlääkinnässä useita luontaistuotteita ja kasvirohdosvalmisteita suositetaan alkuraskauden pahoinvointiin, kohdun supistusherkkyyden rauhoittamiseen ja synnytyksen nopeuttamiseen. Valmisteista tai niiden sisältämistä aineista tai lääkekasveista ei ole riittävästi tutkimuksia, jotta niitä voi suositella tehokkaina ja turvallisina vaihtoehtoina.



## 9 Luontaistuotteisiin ja kasvirohdosvalmisteisiin liittyvä kirjallisuus

1. Ernst E. Herbal medicinal products during pregnancy: are they safe? *BJOG* 2002; 109: 227-35.
2. Refuerzo JS, Blackwell SC, Sokol RJ ym. Use of over-the-counter medications and herbal remedies in pregnancy. *Am J Perinatol* 2005; 22: 321-24.
3. Hemminki E, Mäntyranta T, Malin M, Koponen P. A survey on the use of alternative drugs during pregnancy. *Scand J Soc Med* 1991; 19: 199-204.
4. Nordeng H, Havnen GC. Use of herbal drugs in pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 371-80.
5. Holst L, Nordeng H, Haavik S. Use of herbal drugs during early pregnancy in relation to maternal characteristics and pregnancy outcome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 151-59.
6. De Smet PAGM. Health risks of herbal remedies: an update. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 1-17.
7. Elintarviketurvallisuusvirasto Eviran tiedote 2006. <http://www.evira.fi/portal/fi/elintarvikkeet/ajankoh-taista/arkisto/?id=68>.
8. Tait PA, Vora A, James S, Fitzgerald DJ, Peter BA. Severe congenital lead poisoning in a preterm infant due to a herbal remedy. *Med J Aust* 2002; 177: 193-95.
9. Elintarviketurvallisuusvirasto Eviran tiedote 2003. <http://www.evira.fi/portal/fi/elintarvikkeet/ajankoh-taista/arkisto>.
10. Chuang CH, Doyle P, Wang JD, Chang PJ, ym. Herbal medicines used during the first trimester and major congenital malformations: an analysis of data from a pregnancy cohort study. *Drug Saf* 2006; 29: 537-48.
11. Roulet M, Laurini R, Rivier L, Calame A. Hepatic veno-occlusive disease in newborn infant of a woman drinking herbal tea. *J Pediatr* 1988; 112: 433-36.
12. McFarlin BL, Gibson MH, O'Rear J, Harman P. A national survey of herbal preparation use by nurse-midwives for labour stimulation. *J Nurse Midwif* 1999; 44: 205-16.
13. Jones TK, Lawson BM. Profound neonatal congestive heart failure caused by maternal consumption of blue cohosh medication. *J Pediatr* 1998; 132: 550-52.
14. Finkel RS, Zarlengo KM. Blue cohosh and perinatal stroke. *N Engl J Med* 2004; 351: 302-303.
15. Takei A, Nagashima G, Suzuki R ym. Meningo-encephalocele associated with *Tripterygium wilfordii* treatment. *Pediatr Neurosurg* 1997; 27: 45-48.
16. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal Medicines. 3. korjattu painos. The Pharmaceutical Press, 2007; ss. 16-19.*
17. Mills S, Bone K. *The essential guide to herbal safety. Elsevier Churchill Livingstone, 2005; ss. 89-105.*
18. Borrelli F, Capasso R, Aviello G, Pittler MH, ym. Effectiveness and safety of ginger in the treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 849-56.
19. Boon SA, Shield KM. Treating pregnancy-related nausea and vomiting with ginger. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1710-13.
20. Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD000145. DOI: 10.1002/14651858.CD000145.
21. White B. Ginger: An overview. *Am Fam Phys* 2007; 75: 1689-91.
22. Fischer-Rasmussen W, Kjaer SK, Dahl C, Asping U. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 38: 19-24.
23. Vutyavanich T, Kraissarin T, Ruangsri R. Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 577-82.
24. Keating A, Chez RA. Ginger syrup as an antiemetic in early pregnancy. *Altern Ther Health Med* 2002; 8: 89-91.
25. Willetts KE, Ekangaki A, Eden JA. Effect of a ginger extract on pregnancy-induced nausea: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2003 ; 43: 139-44.
26. Sripramote M, Lekhyananda N. A randomized comparison of ginger and vitamin B6 in the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *J Med Assoc Thai* 2003; 86: 846-53.
27. Smith C, Crowther C, Wilson K ym. A randomized controlled trial of ginger to treat nausea and vomiting in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 639-45.
28. Pongrojapaw D, Somprasit C, Chanthasenanont A. A randomized comparison of ginger and dimenhydrinate in the treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *J Med Assoc Thai* 2007; 90: 1703-709.
29. Chittumma P, Kaewkiattikun K, Wiriyasiriwach B. Comparison of the effectiveness of ginger and vitamin B6 for treatment of nausea and vomiting in early pregnancy: a randomized double-blind controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2007; 90: 15-20.



30. Ensiyeh J, Sakineh MA. Comparing ginger and vitamin B6 for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy: a randomised controlled trial. *Midwifery* 2008 Feb 11 Epub ahead of print
31. Fugh-Berman A, Lione A, Scialli AR. Do no harm: Avoidance of herbal medicines during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 409-10.
32. Marcus DM, Snodgrass WR. Do no harm: Avoidance of herbal medicines during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1119-22.
33. Mills E, Duguo JJ, Perri D, Koren G. Herbal medicines in pregnancy & lactation. An evidence-based approach. Taylor & Francis, 2006.
34. Anonymous. Nausea and vomiting of pregnancy. ACOG Practice Bulletin No. 52. American College of Obstetrics and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 803-15.
35. Wilkinson JM. Effect of ginger tea on the fetal development of Sprague-Dawley rats. *Reprod Toxicol* 2000; 14: 507-12.
36. Miyoshi N, Nakamura Y, Ueda Y ym. Dietary ginger constituents, galanals A and B, are potent apoptosis inducers in Human T lymphoma Jurkat cells. *Cancer Lett* 2003; 199: 113-19.
37. Weidner MS, Sigwart K. Investigation of the teratogenic potential of a zingiber officinale extract in the rat. *Reprod Toxicol* 2001; 15: 75-80.
38. Parsons M, Simpson M, Ponton T. Raspberry leaf and its effect on labour. *J Aust Coll Midwives* 1999; 12: 20-25.
39. Simpson M, Parsons M, Greenwood J, Wade K. Raspberry leaf in pregnancy: its safety and efficacy in labour. *J Midwifery Women's Health* 2001; 46: 51-9.
40. Brown DJ. Using raspberry leaf during pregnancy: A look at safety and efficacy in labour. *Herbal Gram* 2002; 56: 24-25.
41. Barnes J. Complementary therapies in pregnancy. *Pharm J* 2003; 270: 402-4.
42. Tiran D. The use of herbs by pregnant and child-bearing women: a risk-benefit assessment. *Compl The Nurs Midwif* 2003; 9: 176-81.
43. EMEA 2006: Community herbal monograph on *Linum usitatissimum* L, semen. EMEA/HMPC/340849/2005.
44. Isolauri E ja Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology, Intestinal Microbiota (NAMI) -projektin ravitsemustutkimusryhmä: (Laitinen K, Hoppu U, Piirainen T). Raskauden ajan ruokavalio. *Kansanterveyslehti* 2004; 4.
45. EMEA 2006: Community herbal monographs on *Cassia senna* L and *Cassia angustifolia* Vahl. folium and semen. EMEA/HMPC/51869/2006 and EMEA/HMPC/51871/2006.
46. Westendorf J, Marquardt H, Poginsky B ym. Genotoxicity of naturally occurring hydroxyanthraquinones. *Mutation Res* 1990; 40: 1-12.
47. Johnson PE, Shubert LE. Accumulation of mercury and other elements by *Spirulina* (Cyanophyceae). *Nutr Rep Int* 1986; 34: 1063-70.
48. Hibbeln JR, Davis JM, Steer C ym. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet* 2007; 369: 578-85.
49. Koletzko B, Cetin I, Brenna JT; Perinatal Lipid Intake Working Group; Child Health Foundation; Diabetic Pregnancy Study Group; European Association of Perinatal Medicine; European Association of Perinatal Medicine; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Committee on Nutrition; International Federation of Placenta Associations; International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr* 2007; 98: 873-77.
50. Bakker EC, Ghys AJ, Kester AD ym. Long-chain polyunsaturated fatty acids at birth and cognitive function at 7 y of age. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 89-95.
51. Bakker EC, Hornstra G, Blanco CE, Vles JS. Relationship between long-chain polyunsaturated fatty acids at birth and motor function at 7 years of age. *Eur J Clin Nutr* 2007 Dec 19 [Epub ahead of print]
52. Dunstan JA, Simmer K, Dixon G, Prescott SL. Cognitive assessment at 2 1/2 years following fish oil supplementation in pregnancy: a randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F45-50.
53. Lewin GA, Schachter HM, Yuen D ym. Effects of omega-3 fatty acids on child and maternal health. Summary, Evidence Report/Technology Assessment No. 118. AHRQ Publication No. 05-E025-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2005.
54. Harris WS. Expert opinion: omega-3 fatty acids and bleeding-cause for concern? *Am J Cardiol* 2007; 99: 44C-46C.
55. Foran SE, Flood JG, Lewandrowski KB. Measurement of mercury levels in concentrated over-the-counter fish oil preparations: is fish oil healthier than fish? *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 1603-605.
56. Melanson SF, Lewandrowski EL, Flood JG, Lewandrowski KB. Measurement of organochlorines in commercial over-the-counter fish oil preparations: implications for dietary and therapeutic recommen-

- dations for omega-3 fatty acids and a review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 74-77
57. <http://www.food.gov.uk/news/newsarchive/2006/apr/bootsfishoil>
58. Anonymous. Fish oil capsules exceed European di-oxin limit to be enacted on 1 July 2002. *Pharm J* 2002; 7193: 487-92.
59. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, *ym.* Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1869-71.
60. Kukkonen K, Savilahti E, Haahela T *ym.* Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 192-98.
61. Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy* 2007; 62: 1223-36.
62. Reid G, Kirjaivanen P. Taking probiotics during pregnancy. Are they useful therapy for mothers and newborns? *Can Fam Physician* 2005; 51: 1477-79.
63. Suomalaiset ravitsemussuositukset. Valtion ravitsemusneuvottelukunta. Edita Publishing Oy, 2005.
64. Milman N, Byg K-E, Bergholt T, Eriksen L. Side effects of oral iron prophylaxis in pregnancy – Myth or reality? *Acta Haematol* 2006; 115: 53-57.
65. Gallo M, Sarkar M, Au W *ym.* Pregnancy outcome following gestational exposure to Echinacea; a prospective controlled study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3141-43.
66. Perri D, Dugoua JJ, Mills E, Koren G. Safety and efficacy of echinacea (*Echinacea angustifolia*, *E. purpurea* and *E. pallida*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol* 2006; 13: e262-67.
67. Todaka E, Sakurai K, Fukata H *ym.* Fetal exposure to phytoestrogens – The difference in phytoestrogen status between mother and fetus. *Environmental Research* 2005; 99: 195-203.
68. Strandberg TE, Järvenpää A-L, Vanhanen H, McKeigue PM. Birth outcome in relation to licorice consumption during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 1085-88.
69. Strandberg TE, Andersson S, Vanhanen H, McKeigue PM. Priterm birth and licorice consumption during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 803-805.
70. Breidhardt T, Namdar M, Hess B. A hypertensive urgency induced by the continuous intake of a herbal remedy containing liquorice. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 465-66.
71. Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J. Castor oil, bath and/or enema for cervical priming and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2): CD003099.
72. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2): CD001321.
73. Dugoua JJ, Seely D, Perri D, Mills E, *ym.* Safety and efficacy of cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol* 2008; 15: e80-86.
74. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, *ym.* Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *Br Med J* 2001; 322: 1571.
75. Ernst E, Pittler MH, Stevenson C, White A, Eisenberg D. (toim.) *The Desktop Guide to Complementary and Alternative Medicine.* 2. ed. Mosby Elsevier, 2006.
76. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation.* 7. painos. Lippincott, Williams ja Wilkins. 2005.
77. Seely D, Dugoua JJ, Perri D, Mills E, Koren G. Safety and efficacy of panax ginseng during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol* 2008; 15: e87-94.
78. Vogler BK, Pittler MH, Ernst E. The efficacy of ginseng. A systematic review of randomised clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999; 55: 567-75.
79. Wiklund IK, Mattsson LA, Lindgren R, Limoni C. Swedish Alternative Medicine Group. Effects of a standardized ginseng extract on quality of life and physiological parameters in symptomatic postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1999; 19: 89-99.
80. Chan LY, Chiu PY, Lau TK. An in-vitro study of ginsenoside Rb1-induced teratogenicity using a whole rat embryo culture model. *Hum Reprod.* 2003; 18: 2166-68.
81. Koren G, Randor S, Martin S, Danneman D. Maternal ginseng use associated with neonatal androgenization. *JAMA* 1990; 264: 2866.
82. Awang DV. Maternal use of ginseng and neonatal androgenization. *JAMA* 1991; 266: 363.

83. Schwarz UI, Buschel B, Kirch W. Unwanted pregnancy on self-medication with St John's wort despite hormonal contraception. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 55: 112-13.
84. Grush LR, Nierenberg A, Keefe B, Cohen LS. St John's wort during pregnancy. *JAMA* 1998; 280: 1566.
85. Dugoua JJ, Mills E, Perri D, Koren G. Safety and efficacy of St. John's wort (*hypericum*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol* 2006; 13: e268-76.
86. Dugoua JJ, Mills E, Perri D, Koren G. Safety and efficacy of ginkgo (*Ginkgo biloba*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol* 2006; 13: e277-84.
87. Petty HR, Fernando M, Kindzelskii AL ym. Identification of colchicine in placental blood from patients using herbal medicines. *Chem Res Toxicol* 2001; 14: 1254-58.
88. Li W, Sun Y, Fitzloff JF, van Breemen RB. Evaluation of commercial ginkgo and echinacea dietary supplements for colchicine using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Chem Res Toxicol* 2002; 15: 1174-78.
89. EMEA: Community herbal monograph on *Valeriana officinalis* L, radix. EMEA/HMPC/34071/2005.
90. Smith CA. Homoeopathy for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4. Art. No.: CD003399. DOI: 10.1002/14651858.CD003399.
91. Castleman M. *Terveyskasvit. Kustannusosakeyhtiö Otava*, 2000.
92. Blumenthal M, Goldberg A, Brickmann J. (toim.) *Herbal Medicine. Expanded Commission E monographs*. Newton, MA: Integrative Medicine Communications, 2000.
93. Ayers JF. The use of alternative therapies in the support of breastfeeding. *J Hum Lact* 2000; 16: 52-6.

## Osa 3 Hakemisto

## Sivu

5-HT-1-reseptoriagonistit	38
Aasialaiset rohdosvalmisteet	62, 73
Abakaviiri	12, 14
Abrus precatorius	65
ACE:n estäjät	6, 8, 21, 22, 38, 39
Achillea millefolium	64
Aconitum sp.	65
Acorus calamus	65
Adalimumabi	35
Adapaleeni	41
ADHD-lääkkeet	26
Adonis vernalis	65
Aknelääkkeet, systeemiset	8, 41
Albendatsoli	43
Alfa- ja beetareseptoreita salpaavat lääkeaineet	21, 22
Alfainterferoni	34
Alfametyyliidopa	21
Alifaattiset fentiatsiinit	24, 25
Aliskireeni	6, 8, 21, 22
Alkoholi	8, 45, 47, 62, 72
Allergialääkkeet	27, 36, 69
Almotriptaani	38, 39
Aloe sp	64, 67
Aloes	64, 67
Aloet	64, 67
Aloiini	67
Alteplaasi	37
Amantadiini	14
Amerikanjalkalehti	65
Amerikankarpalo	70
Amerikansinisiemen	63, 64, 65
Amerikkalainen savikka	65
Amfetamiini(johdokset)	8, 26, 45
Amfoterisiini	12, 15
Aminoglykosidit	8, 11, 13
Amiodaroni	10
Amitriptyliini	23, 25, 38, 39
Ammi visnaga	65
Amorolfiini	12, 15
Amprenaviiri	12, 14
Anakinra	35
Androgeenit	8

Androgeeniset progestiinit	8
Anestesia-aineet	2, 44
Angelica archangelica	69
Angiotensiini-II-reseptorin salpaajat	6, 8, 21, 22, 27
An-Tai-Yin	62
Antasidit	39
Antiandrogeenit	43
Antibiootit	11, 13
Antidepressantit	7, 23, 24, 25
Antihistamiinit	36, 44
Antipsykootit	24, 25
Antitromboottiset lääkeaineet	37
Antrakininijohdos	67
Antroposofiset valmisteet	72
Arctium sp.	64
Aripipratsoli	24, 25
Aristolochia sp.	65
Arnica sp.	65
Arnikat	65
Artemisiniinijohdokset	43
Arum sp.	65
Asa foetida	64
Asclepias tuberosa	64
Asetyylikysteiini	44
Asetyyლისისყილი	31, 37
Asikloviiri	14
Asitreiini	4, 8, 41
Astmalääkkeet	27, 28
Atenololi	21–22
AT-II-reseptorin salpaajat	6, 8, 21, 22, 27
Atomoksetiini	26
Atovakoni	42, 43
Atropa belladonna	65
Atsatiopriini	32, 33
Atselaiinihappo	41
Atsitromysiini	11, 13
Auranofiini	10, 31
Auringonhattu	70
Aurotiomalaatti	10, 31
A-vitamiini	4, 8, 44, 68
A-vitamiinijohdokset, synt.	4, 8, 41, 44
Bakteerilääkkeet	11, 13
Barbituurihappojohdokset	10, 17, 18
Beeta-2-reseptoriagonistit	27, 28

Beetainterferoni	33, 34	Crataegus sp.	64
Beetalaktaamit	11	Crotalaria sp.	63, 65
Beetasalpaajat	21, 22, 38	Croton	65
Beklometasoni	27, 28	Cynoglossum officinale	65
Belladonna	65	Cytisus scoparius	64
Bentsodiatsepiinijohdokset	6, 10, 19, 36, 62	Daphne mezereum	65
Bentsodiatsepiinin kaltaiset lääkeaineet	6, 10, 19, 36, 62	Datura sp.	65
Bentsoyyliperoksidi	41	Deksamfetamiini	8, 45, 46
Berberis aquifolium	65	Dekstrometorfaani	44
Berberis vulgaris	65	Delavirdiini	12, 14
Bifidobakteerit	69	Depressiolääkkeet	7, 23, 24, 25
Biologiset reumalääkkeet	30, 35, 41	DHA	68
Biologiset tulehduslääkkeet	30, 35, 41	Diabeteslääkkeet	4, 16
Bisakodyyli	40	Diatsepaami	6, 19, 36, 62
Bisoprololi	21, 22, 38	Dietyylistilbestroli	7, 8
Blue cohosh	63, 64	Difenhydramiini	44
Borago officinalis	63, 65	Digitalis sp.	65
Bromiheksiini	44	Dihydroergotamiini	10, 38, 39
Broom	64	Diklofenaakki	9, 31, 37, 39
Budesonidi	27, 28	Dinatriumkromoglikaatti	27, 28, 36
Buprenorfiini	6, 37, 38, 45, 46	Dioksiini	67, 68
Buprenorfiini ja naloksoni	45, 46	Disulfiraami	47
Bupropioni	46	Diureetit	21, 22
Burdock	64	Dokosaheksaeenihappo	68
B-vitamiinit	44	Doksepiini	10, 23, 25
Calabash-liitu	62	Doksisykliini	9, 10, 11, 13
Calendula	64	Dopamiiniagonistit	10
Calendula officinalis	64	Dryopteris filix-mas	65
Cannabis	8, 45	Duboisia sp.	65
Capsella bursa-pastoris	64	Duboisiat	65
Cassia senna	67	Duloksetiini	23, 24, 25
Catha edulis	65	D-vitamiini	44, 63, 68
Caulophyllum thalictroides	63, 65	Echinacea sp.	70
Chamomilla recutita	64	Efalitsumabi	35, 41
Chaparral	64	Efavirentsi	12
Chenopodium ambrosoides	65	Efedrayrtti	65
Chrysanthemum parthenium	64	Ehkäisytabletit	12, 18, 43, 71
Cicuta virosa	65	Eisakopentaeenihappo	68
Cinchona sp.	65	Ekonatsoli	12, 15
Cocain	8, 45, 46	Ekstaasi	8, 45
Colchicum sp.	65	Eletriptaani	38, 39
Common tansy	64	Eleutherococcus senticosus	71
Conium maculatum	65	Elohopea	62, 67, 68
Convallaria sp.	65	Enalapriili	6, 8, 21, 22, 38, 39
Cornsilk	64	EPA	68

Ephedra sp.	65	Ginseng	61, 71
Epilepsialääkkeet	4, 8, 10, 17–20, 38	Glibenklamidi	16
Ergotamiini, yhdistelmävalmisteet	10, 38, 39	Glipitsidi	16
Erytromysiini	11, 13	Glukokortikoidit	27, 28, 31, 38, 41, 43, 44, 62
Esomepratsoli	39	Glukokortikoidit, inhalaatiot	27, 28
Essitalopraami	7, 23, 24, 25	Glukosamiini	31
Estrogeeni	12, 18, 43, 61, 70, 71	Glycyrrhiza glabra	68, 64, 75, 76
Etambutoli	11	Glyburidi	16
Etanersepti	35, 41	GnRH-analogit	44
Etanoli	8, 47, 62, 72	Goldenseal	64
Etinyliestradioli	18, 43	Gonadotropiinia vapauttavat hormonit	44
Etsetimibi	42	Griseofulviini	12, 15
Etyylimorfiini	44	Guarkumi	42
Famotidiini	39	H-2-reseptorinsalpaajat	39
Fenkoli	69, 72	Hajupihka	64
Fenobarbitaali	10, 17, 18	Haloperidoli	23, 24, 25
Fenofibraatti	42	Hawthorn	64
Fentanyl	6, 37, 38	Heliotroopit	63, 65
Fenugreek	64	Heliotropium sp.	63, 65
Fenytoiini	8, 17, 18, 19, 38	Helleborus sp.	65
Ferula assafoetida	64	Hepariinit	37
Feverfew	64	Hepatiitti-A-rokote	45
Fibraatit	42	Hepatiitti-B-rokote	45
Filipendula ulmaria	64	Hepatiittirokotteet, yhdistelmät	45
Finasteridi	47	Heroini	8, 45
Flavonoidit	61	HIV-lääkkeet	12, 14
Flukonatsoli	8, 12, 15	Homeopaattiset valmisteet	72
Fluoksetiini	7, 23, 24, 25	Hops	64
Fluorokinolonit	10, 11, 13	Horehound	64
Fluvoksamiini	7, 23, 24, 25	Hormonaalinen ehkäisy	12, 18, 43, 71
Foeniculi vulgaris	69, 72	Huanglian	62
Foliinihappo	32	Hulluruoho	65
Folkodiini	44	Humala	64
Foolihappo	4, 17, 18, 32, 42, 44	Hupulus lupulus	64
Frovatriptaani	38, 39	Hurtanminttu	64
Fucus vesiculosus	67	Huumeet	8, 45, 46
Furosemiidi	21, 22	Hyascyamus sp.	65
Fytoestrogeenit	70	Hydrastis canadensis	64, 65
Fytolakan juuri	64	Hydrastisjuuri	64, 65
Gabapentiini	10, 17, 18, 20	Hydrocotyle sp.	64
Gammainterferoni	33, 34	Hydroklooritiatsidi	21, 22
Gansikloviiri	14	Hydroksikarbamidi (hydroksiurea)	12, 41, 42
Gelsemium	65	Hydroksiklorokiini	31, 42, 43
Gelsemium sempervirens	65	Hydroksitsiini	36
Gemfibrotsiili	42	Hydroksiurea	12, 41, 42
Ginkgo biloba	71	Hydromorfonit	6, 37, 38

Hypericum perforatum	71	Karbosisteiini	44
Ibuprofeeni	9, 31, 37, 39	Karpalo	61, 71
Ibuprofeeni ja kodeiini	9, 10, 31, 37, 38, 39	Karvasilkkijurtin juuri	64
Idänsinililja	64	Karvediloli	21, 22
Ihon sienitautien lääkkeet, paikallishoito	15	Kasviestrogeenit	70
Ihotautilääkkeet	41	Kasvirohdosvalmisteet	61
Infliksimabi	35, 41	Kataja	65
Immuunivasteeseen vaikuttavat lääkkeet	30, 32–34	Kaulosaponiini	63
Influenssarokote	44	Kefalosporiinit	11
Inkivääri	61, 66	Keftriaksoni	11
Insuliinit ja analogit	4, 16	Kehäkukka	64
Interferonit	33, 34	Keltaoleanteri	65
Ipratropiumbromidi	27, 28	Ketiapiini	24, 25
Isoflavonit	70	Ketokonatsoli	12, 15
Isoniatsidi	11	Kevätruusuleinikki	65
Isotretinoiini	4, 8, 10, 41	Khat eli kati	65
Isän altistuminen	47	Kielot	65
Itrakonatsoli	12, 15	Kihomatolälääke	43
Ivermektiini	43	Kiinapuut	65
Jodi	67	Kilpirauhashormonit	9, 29
Jamaica dogwood	64	Kinoliinit (fluorokinolonit)	10, 11, 13
Jamaikanunipalko	64	Kinolonit	10, 11, 13
Jänönvihma	64	Kivihiliterva	41
Japanin aivotulehdusrokote	45	Kivikkoalvejuuri	65
Johimbepuu	65	Klobatsaami	19
Jouluruusut	65	Klomifeeni	44
Juniper	64	Klomipramiini	23, 25
Juniper sabina	64	Klonatsepaami	19
Juniperus communis	65	Klonidiini	21
Jälkiehkäisyvalmisteet	12, 43, 71	Klooripromatsiini	23, 24, 25
Kaalilehti	72	Kloramfenikoli	7, 10, 13
Kadmium	67	Klorokiini	31, 42, 43
Kahvi	47	Klotrimatsoli	12, 15
Kalanmaksaöljy	67, 68	Klotsapiini	24, 25
Kalantappokasvi	64	Kodeiini	10, 37, 38, 39, 44
Kalaöljyt	67, 68	Kodeiini ja parasetamoli tai ibuprofeeni	10, 37, 38, 39
Kalsipotrioli	41	Kofeiini	47
Kalsiuminestäjät	21, 22	Koirankieliyrtti	65
Kalsiumkanavan salpaajat	21, 22	Kokaiini	8, 45
Kamomillasaunio	61	Koksibit	9, 31, 37, 38, 39
Kanadanjuuri	64, 65	Kolesterolilääkkeet	42
Kannabis	8, 45, 46	Kolestyramiini	42
Kaptopriili	6, 8, 21, 22, 38, 39	Kondomi	41
Karbamatsepiini	4, 8, 17, 18, 19, 38	Konnanputket	64
Karbimatsoli	9, 29		

Kortikosteroidit	27, 28, 31, 36, 38, 41, 43, 44, 62	Loislääkkeet	42–43
Kortisonit	27, 28, 31, 38, 36, 41, 43, 54, 62	Loisten häätöön tarkoitettut valmisteet	42–43
Kreosiittipensas	64	Loop-diureetit	21, 22
Kromoglikaatti	27, 28, 36	Loperamidi	40
Krotalaria	69, 65	Lopinaviiri	12, 14
Kroton	65	Loratadiini	36
Ksylometatsoliini	44	Losartaani	6, 8, 21, 22, 27
Kultavalmisteet	10, 31	Luontaistuotteet	61
Kurkkuyrtti	63, 65	Lutukka	64
K-vitamiini	6, 18	Lyijy	62, 67, 68
Käänteiskopioijaentsyymien estäjät, muut kuin nukleosidirakenteiset	12, 14	Maha-suolikanavan lääkkeet	39
Käänteiskopioijaentsyymien estäjät, nukleosidi- ja nukleotidirakenteiset	12, 14	Mahonia	65
Käärmejuuri	65	Mahonia aquifolium	65
Labetaloli	21, 22	Maissi	64
Lactobacillus	69, 73	Maitohappobakteerit	69, 73
Lakritsi	64, 70	Makrolidit	11, 13
Lakritsikasvi	64, 70	Malarialääkkeet	42–43
Laksatiivit	40	Mandragora	65
Laktobasillit	69, 74	Mandragora officinalis	65
Laktuloosi	40	Marihuana	8, 45, 46
Lamivudiini	12, 14	Marrubium vulgare	64
Lamotrigiini	10, 17, 18, 20, 24, 25	Masennuslääkkeet	7, 23, 24, 25
Lansopratsoli	39	Matricaria recutita	64
Lapamatolääke	43	Meadowsweet	64
Larrea tridentata	64	Mebendatsoli	43
Leflunomidi	33	Meflokiini	42, 43
Lenalidomidi	9, 47	Meklotsiini	40
Leonurus cardiaca	64	Melatoniini	7, 36
Leskenlehti	69	Mentha pulegium	64, 65
Leukotrieenireseptoriantagonistit	27, 28	Merilevä	67
Leukovoriini	32	Merkaptopuriini	32, 33
Levetirasetaami	10, 17, 18, 20	Mesiangervo	64
Levotyroksiininatium	29	Metadoni	45
Lignaanit	70	Metenamiini	13
Linetsolidi	13	Metformiini	16
Linum usitatissimum	67	Metimatsoli	9, 29, 36
Liquorice, licorice	64, 70	Metoklopramidi	38, 40
Lipidilääkkeet	42	Metoksiporaleni	41
Litium	9, 10, 23, 24, 25	Metoprololi	21, 22, 38, 39
Lobelia	65	Metotreksaatti	32, 33, 41, 42
Lobelia inflata	65	Metronidatsoli	12, 13
Lofeksidiini	21	Metyylidopa	21
		Metyylifenidaatti	26
		Metyyliprednisoloni	43
		Mianseriini	23, 25
		Midatsolaami	36



Migreenilääkkeet	38, 39	Närästyslääkkeet	39
Mikonatsoli, suun hoito	12, 15	Näsiä	65
Mikrobilääkkeet	11–15, 40	Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet	27, 28
Milnasipraani	7, 23, 25	Oksatsepaami	36
Mirtatsapiini	7, 23, 24, 25	Oksiklorokiini	31, 42
Misoprostoli	6, 9	Oksikodoni	6, 37, 38
Misteli	64	Okskarbatsepiini	17, 18, 19, 38
Mistletoe	64	Olantsapiini	24, 25
Montelukasti	27, 28	Oleanteri	65
Morfiini	6, 37, 38	Omalitsumabi	27, 28
Motherwort	64	Omega-3-rasvahapot	67, 68, 73
MPR-rokote	45	Omepratsoli	39
Mukolyytit	44	Ooppiumunikko	65
Munkinhuput	65	Opioidit	6, 37, 38
Mustakoiso	65	Opiumalkaloidit	6, 37, 38
Mykofenolihappo	33, 34	Opuntia cylindrica	65
Myristica sebifera	65	Oraaliset diabeteslääkkeet	16
Myrkkukatko	65	Oraaliset veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet	16
Myrkkukeiso	65	Orapihlaja	64
Myrkkylilja	65	Oseltamiviiri	14
Myrkkysumakki	65	Paatsama	67
Mäkikuisma	71	Pahoinvointilääkkeet	38, 40, 61, 62, 66, 67
Naloksoni	46	Paikallisuudutteet	44
Naprokseeni	9, 31, 37, 39	Panax ginseng	71
Naratriptaani	38, 39	Pantopratsoli	39
Natalitsumabi	35	Papaver somniferum	65
Natriumvalproaatti	4, 8, 17, 18, 19, 38	Parasetamoli	9, 37, 38, 39
Neidonhiuspuu	71	Parasetamoli ja kodeiini	10, 37, 38
Nenän tukkoisuutta lievittävät paikallisvalmisteet	44	Paroksetiini	7, 23, 24, 25
Nerium oleander	65	Paternosterpapu	65
Nettle	64	Pausinystalia yohimbe	65
Neuroleptit	24, 25	PCB-yhdisteet	68
Nifedipiini	21, 22	Peganum harmala	65
Niklosamidi	43	Pellavan siemen	67
Nikotiini	46	Penisilliinit	11, 13
Nitratsepaami	10, 19	Pensikloviiri	14
Nitrofurantoiini	13	Pennroyal	64
Nokkonen	64	Pennywort	64
Nortriptyliini	23, 25, 38, 39	Perfenatsiini	24, 25
Nukleosidianalogit HIVin hoidossa	12, 14	Persilja	65
Nukleosidit ja nukleotidit lukuun ottamatta käänteiskopioijan estäjiä	12, 14	Petasites hybridus	63, 65
Nukula	64	Petasites sp.	63, 65
Nuhalääkkeet	44	Petroselinum crispum	65
Nystatiini	12, 15		

Peumus boldus	65	Pyrrolitsidiinialkaloidit	63
P-glykoproteiini	2	Pyrviini	43
Phytolacca americana	64	Rabepratsoli	39
Pietaryrtti	64	Radioaktiiviset lääkevalmisteet	9, 10
Piippuköynnökset	65	Rakkolevä	67
Pilariopuntia	65	Raskasmetallit	62, 67, 68
Pimekrolimuusi	41	Rasvahapot	67, 68, 73
Pirunpaska	64	Ratamot	64
Piscidia erythrina	64	Rauhoittavat lääkkeet	36
Plantago sp.	64	Rautavalmisteet	61, 63, 69
Plantain	64	Rauwolfia sp.	65
Pleurisy root	64	Ravintolisät	61
Pneumokokkipolysakkaridirokote	45	Reboksetiini	7, 23, 25
Podophyllum peltatum	65	Reniini–angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet	6, 8, 21, 22
Pokeroot	64	Reniinestäjä	6, 8, 21, 22
Poldopuu	65	Retinoidit	4, 8, 10, 41, 42, 68
Posakonatsoli	12, 15	Retinoli	44
Pratsikvanteeli	43	Reumalääkkeet	30-35
Prednisoni	43	Reunuspäivänkakkara	64
Pregabaliini	10, 17, 18, 20	Rhamnus sp.	67
Primidoni	18	Rhus toxicodendron	65
Progestageenit	8, 18, 43	Ribaviriini	14
Progestiinit	8, 18, 43	Ricinus communis	65, 70
Proguaniili	42	Rifampisiini	11
Proklooriperatsiini	38, 40	Ripulilääkkeet	40
Propranololi	21, 22, 38, 39	Risiini	65, 70
Propyyliourasiili	29	Risiiniöljy	65, 70
Protonipumpun estäjät	39	Risperidoni	24, 25
Pseudoefedriini, yhdistelmävalmisteet	36	Ritonaviiri	12, 14
Psoriaasilääkkeet	51	Ritsatriptaani	38, 39
Psykoosilääkkeet	23, 24, 25	Rohdosvalmisteet	67
Psykenlääkkeet	10, 23–26	Rohtokalmajuuri	65
Pukinsarviapila	64, 72	Rohtokataja	64
Pulsatilla	64	Rohtoraunioyrtti	63
Pulsatilla vulgaris	64	Rohtorautayrtti	64
Puna-apila	70	Rohtovirmajuuri	61, 71
Punahattu	61, 70	Rokotteet	44
Punakoiso	65	Roksitromysiini	11, 13
Puolanminttu	64, 65	Rubus idaeus	67
Puolukkamehu	71	Ruostehappomarja	65
Purasruoho	63, 65	Ruttojuuri	65
PUVA-hoito	41	Sage	64
Puudutteet	44	Sakinaviiri	12, 14
Pyratsiiniamidi	11	Saksankumina	69, 72
Pyridoksiini (B-6-vitamiini)	40	Salbutamoli	27, 28
Pyrimetamiini ja sulfadoksiini	43		

Salvia	64	Strofantti	65
Salvia officinalis	64	Strophanthus sp.	65
Sappilääkkeet	42	Strychnos sp.	65
Sarothamnus scoparius	64	Strykniinipuu	65
Sarviapila	64, 72	Sudenporkkana, kella	65
Sassafras	64	Sukralfaatti	39
Sassafras albidum	64	Sulfadoksiini	43
Sassafras lignum	64	Sulfasalatsiini	31
Scilla siberica	64	Sulfonamidit ja trimetopriimi-	
Scopolia carniolica	65	valmisteet	7, 11, 13
Selekoksibi	31, 38, 39	Sumatriptaani	38, 39
Selektiiviset 5-HT-1-reseptoriagonistit	38, 39	Suun hoitoon tarkoitettut valmisteet	15
Selektiiviset beeta-2-reseptoriagonistit	27, 28	Symphytum officinale	63
Selektiiviset serotoniinin		Syproteroni	43
takaisinoton estäjät	7, 23, 24, 25	Systeemiset antihistamiinit	36, 44
Senecio sp.	63	Systeemiset kortikosteroidit	27, 28, 31,
Senna	67		38, 41, 43, 44, 62
Serotoniinin takaisinoton estäjät,		Systeemiset psoriaasilääkkeet	41
selektiiviset	7, 23, 24, 25	Systeemiset sienilääkkeet	12, 15
Sertraliini	7, 23, 24, 25	Systeemiset sienitautilääkkeet	12, 15
Setiritsiini	36	Sytostaatit	9, 10, 47
Shepherd's purse	64	Syyrianängelmä	65
Siankärsämö	64	Tahvonsiemen	65
Siedätyshoito	27, 28	Takiaiset	64
Sienilääkkeet	12, 15	Takrolimuusi	33, 34, 41
Sienitautilääkkeet	12, 15	Talidomidi	4, 9, 47
Siklosporiini	10, 33, 34, 42	Tanacetum parthenium	64
Sikotautirokote	44	Tanacetum vulgare	64
Sinilevä	67, 73	Tarhakyilmänkukka	64
Sitalopraami	7, 23, 24, 25	Teofylliini	27, 28
Skopolia	65	Terbinafiini	12, 15
SNRI-lääkkeet	7, 23, 24, 25	Terbutaliini	27, 28
Soija	70	Tervaa sisältävät valmisteet, kivihiliterva	41
Sokeritautilääkkeet	16	Tetanus-difteriatoksoidirokote	45
Solanum dulcamara	65	Tetrahydrokannabinoli	45
Solanum nigrum	65	Tetrasykliini	9, 10, 11, 13
Solunsalpaajat	9, 10, 47	Tetrasykliinijohdokset	9, 10, 11, 13
Sormustinkukka	65	Teucrium chamaedrys	65
Sotaloli	21, 22	Teurikka	65
Spirulina sp.	67	Thevetia sp.	65
Squill	64	Tiagabiini	10, 17, 18, 20
SSRI-lääkkeet	7, 23, 24, 25	Tiatsidit	21, 22
Staphisagriae semen	65	Tigesykliini	11
Statiinit	42	Tiokonatsoli	12, 15
Steroidit	27, 28, 31, 41, 43, 62	Tiotropiumbromidi	27, 28
Streptokinaasi	37	Toisen polven psykoosilääkkeet	24, 25

Topiramaatti	10, 17, 18, 20, 39	Urtica dioica	64
Torajyvääkaloidit	10, 38, 39	Vaccinium oxycoccus	70, 71
Tramadoli	6, 37, 38	Vaccinium macrocarpon	70
Tratsodoni	23, 25	Vadelman lehti	67
Tretinoiini	41	Valeriaana	71
Triatsolijohdokset	12, 15	Valeriana officinalis	71
Trigonella foenum-graecum	64, 72	Valproiinihappo	4, 8, 17, 18, 19, 38
Trimetopriimi	11, 13	Valsartaani	6, 8, 21, 22, 27
Trimipramiini	23, 25	Vankomysiini	8, 11, 13
Trioksisaleeni	41	Varenikliini	46
Triptaanit	38, 39	Varfariini	6, 9, 37
Tripterygium wilfordii	63	Venlafaksiini	7, 23, 24, 25
Trisykliset masennuslääkkeet	23, 25, 38, 39	Venäjänjuuri	71
Trombolyytit	37	Verapamiili	21, 22
Tsafirlukasti	27, 28	Verbena officinalis	64
Tsaleploni	36	Verenpainelääkkeet	21–22
Tsalsitabiini	12, 14	Vervain	64
Tsanamiviiri	14	Vesikauhurokote	45
Tsidovudiini	12, 14	Vihurirokkorokote, elävä heikenn. virus	45
Tsiprasidoni	24, 25	Villakko	63
Tsolmitriptaani	38, 39	Villikaalit	65
Tsolpideemi	36	Virola sebifera	65
Tsonisamidi	10, 17, 18, 20	Viruslääkkeet	12, 14
Tsopikloni	36	Virusrokotteet	44
Tuberkuloosilääkkeet	11	Viscum album	64
Tuhkarokkorokote	44	Vismuttivalmisteet	40
Tulehduskipulääkkeet	9, 31, 37, 39	Vitamiinit	44, 60, 62, 63, 66, 67, 68, 71
Tupakka	46	Vorikonatsoli	12, 15
Tussilago farfara	63	Väinönputki	69
Tyreostaatit	9, 29	Yarrow	64
Tyroksiini	29	Yleisanesteetit	2, 44
Ukonhatut	65	Yrttimehu	69
Ulkoisesti käytettävät aknelääkkeet	41	Yskänhillitsijät	44
Ulkoisesti käytettävät psoriaasilääkkeet	41	Yskänlääkkeet	44
Ummetuslääkkeet	40	Zea mays	64
Unilääkkeet	36	Zingiber officinale	66
Ursodekoolihappo	42		