

Retseptiravimite kasutamine rasedatel Eestis – 2008. ja 2019. aasta andmete võrdlus

Jana Lass^{1, 2, 4}, Maile Kartau³, Silva Kasela⁴, Laura Birgit Luitva⁴

Taust ja eesmärk. Rasedate retseptiravimikasutus on kogu maailmas aastate jooksul suurenenud, samas rasedusaegse kasutamise kohta käiv info on ametlikus ravimiinfos napp. Uuringu eesmärk oli võrrelda retseptiravimite kasutamist rasedatel Eestis 2008. ja 2019. aastal ning hinnata info olemasolu ravimite rasedusaegse kasutamise riskide kohta erinevates infoallikates.

Metoodika. Võrreldi 2008. ja 2019. aastal sünnitanud naiste retseptiravimikasutust Eesti Haigekassa andmetel. Toimeained jagati riskikategooriatesse ravimite andmebaaside SPC (*Summary of Product Characteristics*), FDA (*Food and Drug Administration*), ADEC (*Australian Drug Evaluation Committee*) ja Gravbase kategoriseerimise alusel ning võrreldi erinevates infoallikates olevat infot.

Tulemused. Võrreldes 2008. aastaga vähenes nende rasedate osakaal, kes ostsid vähemalt ühe retseptiravimi, 2019. aastaks 75%-lt 68%-le. Välja ostetud ravimite arvu mediaan oli vähemalt ühe retsepti ravimid välja ostnud rasedatel mõlemal aastal 2. Sagedasim diagnoos retseptidel oli 2019. aastal naise infertiilsus – 12,6% vs. 3,4% retseptidest 2008. aastal. 2019. aastal kirjutati välja 380 toimeainet, millest SPC andmetel on lubatud rasedatel kasutada 7,7% ning vastunäidustatud on 42,6%, samas Gravbase'i andmetel on 20% ravimitest rasedatele lubatud rühmas ning 7,6% vastunäidustatud. Vaid 19% (n = 73) toimeainetest kuulusid erinevate allikate alusel samasse riskikategooriasse.

Järeldus. Kuna info retseptiravimite rasedusaegse kasutamise ohtude kohta sageli SPCs puudub, on vaja, et rasedusaegse ravimiinfo andmebaasid oleks paremini kättesaadavad.

RASEDATE RAVIMIKASUTUS

Ravimite tarvitamine raseduse ajal on viimastel aastakümnetel suurenenud (1, 2). On leitud, et kõrge elatusasemega riikides määratakse neljale naisele viiest raseduse ajal vähemalt üks retseptiravim ning käsimüügiravimeid kasutatakse veelgi sagedamini (3). Kasutus varieerub väikseimast Põhja-Euroopas (44–60% rasedatest kasutab vähemalt üht retseptiravimit) kuni 93%-ni Prantsusmaal (1, 2). Keskmiselt võtab rase kolme ravimit ning pea kolmandik rasedatest vähemalt viit ravimit (4). Vanuserühmade lõikes erinevate uuringute põhjal üldistusi teha ei ole võimalik. Näiteks kasutasid ühe uuringu valimist kõige rohkem retseptiravimeid rasedad vanuses üle 45 (1), teises uuringus aga alla 20aastased naised (2).

Ravimite tarvitamine on raseduse ajal tihti möödapääsmatu, kuna raseduse ajal vajavad ravi nii varasemad kroonilised haigused kui ka rasedusperioodil tekkinud haigused, näiteks erinevad infektsioonid ja rasedusele iseloomulikud seisundid. Mõlemal juhul on ravi äärmiselt oluline, sest krooniliste haiguste ägenemisel ja haiguste ravimata jätmisel võivad olla tõsisemad tagajärjed kui ravimi tarvitamisega kaasnevad võimalikud ohud (5). Näiteks on mitmeid antihüpertensiivseid ravimeid (sh beetablokaatoreid) epidemioloogilistes vaatlusuuringutes seostatud loote kasvupetusega, kuid hüpertensioon ise võib põhjustada mitmeid kardiovaskulaarseid ja platsentaarseid düsfunktsioone, mis põhjustavad samuti loote kasvupetust (6). Rasedatele manustatakse ravimeid ka loote

Eesti Arst 2023;
102(2):79–88

Saabunud toimetusse:
27.07.2022
Avaldamiseks vastu võetud:
23.11.2022
Avaldatud internetis:
23.02.2023

¹ Tartu Ülikooli Kliinikumi apteek,
² Tartu Ülikooli farmaatsia instituut,
³ Tartu Raekoja apteek,
⁴ Tartu Ülikooli genoomika instituut

Kirjavahetajaautor:
Jana Lass
jana.lass@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
rasedus, ravimikasutus

haigestumise ennetamiseks (nt HIV-nakku-sega emale), loote haiguste sünnieelseks raviks (nt südamerütmihäired) või enneaegse sünnituse korral loote kopsude ettevalmistamiseks glükokortikosteroididega.

Rasedusaegse ravimikasutuse riskid

Ravimite efektiivsus, optimaalne annus ning ohutus määratakse kindlaks prekliinilistes ning kliinilistes uuringutes. Kuna rasedaid kaasatakse kliinilistesse uuringutesse harva, on raseduse ajal ravimite kasutamisega seotud teave napp ning põhineb peamiselt loomkatsetel (3). Andmete vähesuse tõttu on paljud ravimid raseduse ajal märgistatud vastunäidustatuks või antakse nende kasutamise kohta ravimiomaduse kokkuvõttes hoiatus. Enamasti tulenevad ohutusteadmised andmetest, mis on kogutud müügiloa saamise järel rasedatelt naistelt, kes on ravimit kasutanud (3). Vaid umbes 5% ravimitest on rasedatel ja rinnaga toitvatel emadel adekvaatselt uuritud ja tulemused ravimiomaduste kokkuvõttes kirjas (7).

Ravimite kasutamisel raseduse ajal täheldatakse nende terapeutilise efekti kõrval ebasoovitavaid kõrvaltoimeid lootele. Kaasasündinud väärarengute esinemissagedus on hinnanguliselt 2–3% kõikidest sündidest ning arvatakse, et ligi 10% neist võib olla põhjustatud ravimitest (8).

Ravimite rasedusaegse kasutamise riskide klassifikatsioon

Ravimite rasedusaegse kasutuse ohutuse hindamiseks on aegade jooksul loodud erinevaid klassifikatsioone. Käesolevas uurimistöös kasutati Ameerika toidu- ja raviameti (FDA – *Food and Drug Agency*), Austraalia ravimite hindamise komitee (ADEC – *Australian Drug Evaluation Committee*) ja Gravbase'i riskihindamise klassifikatsioone. Klassifikatsioonide põhjal jagatakse ravimid riskiteguritel põhinevatesse kategooriatesse ja antakse hinnang, mil määral välistab või tõestab olemasolev kliiniline teave riski lootele. Ohutusinfot sisaldavad ka ravimi omaduste kokkuvõtted (SPC – *Summary of Product Characteristics*), mis on Euroopa Liidu tervishoiutöötajatele ametlikud ravimiteabeallikad (9).

FDA võttis ravimite teratogeensuse hindamiseks kasutusele klassifikatsiooni 1979. aastal. Selle põhjal jaotati ravimid 5 kategooriasse: A, B, C, D ja X (10). A-kategooria tähendab seda, et kontrollitud

inimuuringute põhjal risk lootele puudub, ning X, et esineb tõestatud risk lootele (inimuuringute või loomkatsete põhjal) ning et risk kaalub selgelt üle võimaliku kasu. X-kategooriasse kuuluvad ka ravimid, millel puudub rasedusaegse kasutamise näidustus, kuid mille teratogeensust ei ole tõestatud (nt rasestumisvastased vahendid ja viljatusravi preparaadid).

2015. aastal asendati FDA klassifikatsioon raseduse ja imetamise tähistamise reegluga (PLLR – *Pregnancy and Lactation Labeling Rule*). Uue süsteemi kohaselt ei jaotata enam ravimeid kategooriatesse, vaid iga ravimi kohta on kirjutatud kokkuvõte, mis sisaldab riskianalüüsi lootele, kliinilisi kaalutlusi (annuste kohandamine, kliinilised mõjud, tahtmatu kokkupuude raseduse alguses jms) ning kokkuvõtteid loom- ja inimuuringutest (11).

ADEC klassifikatsioonisüsteem töötati välja 1989. aastal ning aluseks võeti varasemad süsteemid – FDA ning FASS (*The Swedish Catalogue of Approved Drugs*). ADEC süsteem koosneb samuti viiest kategooriast (A, B, C, D, X), kuid erinevalt FDA süsteemist jaguneb B-kategooria sõltuvalt loomkatsete andmetest eraldi kolmeks alarühmaks ning erinevalt FDA klassifikatsioonist ei järgi ravimite liigitamine kategooriatesse hierarhilist struktuuri. See tähendab, et B-kategooriasse paigutatud raviainete risk ei ole väiksem kui C-kategooria ravimitel (12).

Põhjamaades ja ka Eestis kasutatav andmebaas Gravbase sisaldab infot umbes 1300 ravimi kohta (13). Teave põhineb nii Euroopa Ravimiametis kui FDA-s heaks kiidetud meditsiinilisel ja tootjapoolsel infol. Ohutuse alusel jagatakse toimeained nelja kategooriasse: A, B, C, D (vt tabel 1). Lisaks ohutuskategooriale annab andmebaas alternatiivse ravimi kohta soovitusi, taustinfot ohutusteabe kohta ning viiteid uuringutele.

Riskiravimite kasutus raseduse ajal

Erinevate riikide uuringute kohaselt puutub raseduse ajal teadaolevalt teratogeensete ravimitega kokku 3% (Itaalia) kuni 50% (Prantsusmaa) naistest (2). Potentsiaalselt teratogeenseid ravimeid kasutatakse uuringute andmetel enim esimesel trimestril, kuna hinnanguliselt on umbes 50% rasedustest planeerimata ning 60% rasedustest kinnitatakse alles pärast neljandat rasedusnädalat (8). Norras kasutas esimesel

Tabel 1. Andmebaasi Gravbase ohu taseme klassifikatsioon (Synbase, 2021)

Kategooria	Risk
A	Kontrollitud inimuringute põhjal puudub väärengute ning otseste ja kaudsete kõrvaltoimete risk lootele.
B	Teave raseduse ajal kasutamise kohta on vähene ning kontrollitud inimuringuid ei ole korraldatud. Loomkatsete põhjal väärengu ja kõrvaltoimete suurenemise risk ei kasva.
C1	Teave raseduse ajal kasutamise kohta on vähene ning kontrollitud inimuringuid ei ole korraldatud. Loomkatsetes on avaldunud risk või loomkatsete teratogeensed andmed puuduvad.
C2	Loomkatsed ega piiratud inimuringud ei näita riski suurenemist, kuid raseduse hilises järgus kasutamine võib tekitada kõrvaltoimeid vastsündinu- või lapseas.
D	Tõestatud risk lootele või tugev kahtlus väärengu või kõrvaltoimete tekke suhtes. Ravim on üldiselt rasedatele vastunäidustatud, kuid mõnel juhul võib kasu kaaluda üle kahju.

trimestril 17% rasedatest naistest võimalikke teratogeenseid ravimeid ning see protsent suurenes 10 aastaga 19-le (1). Kanada uuringus leiti, et 7,8% naistest kasutas raseduse ajal vähemalt üht X-kategooria ravimit (2). Lootele potentsiaalselt ohtlike ravimite (nt AKE (angiotensiini konverteeriva ensüümi) inhibiitorid, epilepsiaravimid) ning raseduse katkestamise ja tõsiste kaasasündinud väärengute seoseid uurides leiti, et teratogeensete ravimitega kokku puutunud rasedustest katkestati 47% ning 8,2%-l lastest diagnoositi vääreng (8).

Uurimistöö eesmärk on anda ülevaade retseptiravimite kasutamisest rasedatel Eestis aastal 2019 ning võrrelda tulemusi 2008. aasta andmetega, samuti hinnata ja võrrelda raseduse ajal ravimite kasutamise riskide kohta teada oleva informatsiooni olemasolu erinevates allikates.

METOODIKA

Kasutati Eesti Haigekassa andmeid 2008. ja 2019. aastal sünnitanud (vaginaalsed ja keisrilõike teel sünnitused) naiste kohta. Raseduse eeldatavaks kestuseks võeti 270 päeva ning analüüsist jäeti välja enneaegselt sünnitanud naised, kuna nende puhul ei võimaldanud haigekassa andmed raseduse kestust hinnata.

Haigekassast saadi info 2019. aastal sünnitanutele väljastatud 45 407 retsepti kohta. Edasisest analüüsist jäid välja 5170 retsepti, mille alusel oli ravim välja ostetud peale raseduse lõppemise kuupäeva ja lisaks veel 6053 puudulike andmetega retsepti. Analüüsiks jäi 34 184 retsepti, mille alusel oli ravim välja ostetud. 2008. aastal sünnitanute analüüsis kasutati 37 402 retsepti andmeid.

Iga retsepti kohta saadi järgmised andmed: retsepti väljakirjutanud arsti ravi-asutuse piirkond, retsepti väljakirjutanud arsti eriala, isiku kodeeritud identifitseerimisnumber, diagnoos, ravimpreparaat (anatomilis-terapeutiline keemiline kood (ATC) ja nimetus), ravimpreparaadi ATC-rühm, ravimpreparaadi koodikeskuse kood ehk ravimi pakendi kood, väljakirjutamise kuupäev, väljaostmise kuupäev, väljastatud originaalpakendite arv.

Andmete analüüs

Andmete kirjeldavaks analüüsiks kasutati tabelarvutusprogrammi MS Excel ja statistikatarkvara R. Kirjeldavas analüüsis hinnati ja võrreldi 2019. ja 2008. aastal sünnitanud naiste vanusjaotust, ravimikasutust – kui palju retsepte inimese kohta välja osteti –, sagedamini väljastatud toimeaineid ning diagnoose, mille alusel ravimeid väljastati, ning ravimikasutust vanuserühmade (kuni 19aastased, 20–34aastased ning 35aastased ja vanemad) ja trimestrite kaupa. 2008. aasta rasedate kohta puudusid uuringu tegemise ajal andmed vanuse kohta, seega rasedate vanusjaotust 2019. aastaga võrrelda ei olnud võimalik.

Välja ostetud toimeained ning toimeainete kombinatsioonid jagati SPC, FDA, ADEC ja Gravbase'i andmete alusel riskikategooriatesse. Juhul kui retseptil oli mitu toimeainet (kombinatsioonpreparaatide korral), rühmitati see rangemasse kategooriasse.

TULEMUSED

2019. aastal sünnitas vaginaalselt või keisrilõike teel ajaliselt 13 018 naist. Rasedate keskmine vanus oli 30,7 aastat ja mediaanvanus 31 aastat. Noorim sünnitaja

oli 14aastane ning vanim 51 aastat vana. Võrreldes 2008. aastaga oli sünnitusi vähem – 2008. aastal sünnitas ajalisel 15 912 naist. 2008. aastal sünnitajate vanusjaotuse kohta andmed puuduvad.

Rasedate ravimikasutuse üldine iseloomustus

2019. aastal tarvitas vähemalt üht retseptiravimit 68% rasedatest ($n = 8806$) ning rasedatele väljastati 34 184 retsepti. Keskmiselt ostis rase välja ravimeid 3,9 retsepti alusel (1–67 retsepti). 2008. aastal oli rasedate ravimikasutus suurem: 75% rasedatest ($n = 11 935$) kasutas vähemalt üht retseptiravimit. Kokku väljastati 37 402 retsepti (keskmiselt 3,1; vahemik 1–35 retsepti). Välja ostetud ravimite retseptide arvu mediaan oli mõlemal aastal 2. Retseptide arvu jaotus oli aastatel 2008 ja 2019 statistiliselt oluliselt erinev (hii-ruut-testi p -väärtus väiksem kui $2,2 \cdot 10^{-16}$). Rohkem kui 9 retsepti osakaal oli 2019. aastal ligikaudu 2,5 korda suurem kui 2008. aastal (vt joonis 1).

2019. aastal oli kõige sagedasem diagnoos, millega rasedatele retsepte väljastati, naise infertiilsus (12,6% retseptide koguarvust), samas 2008. aastal oli selle diagnoosi alusel retsepte 3,4%. Oluliselt oli sagenenud ka järgmiste diagnoosikoodidega retseptide väljastamine: O23, O99, E03, Z31, O10, O13 (vt tabel 2).

2008. aastal oli sagedamini ravitav diagnoos kandidoos (16,7% retseptidest), kuid 2019. aastal kirjutati selle diagnoosi alusel

välja vaid 6% retseptidest. Märkimisväärselt oli vähenenud retseptide kirjutamine ka rauavaegusaneemia ja varase rasedusaegse verejooksu raviks.

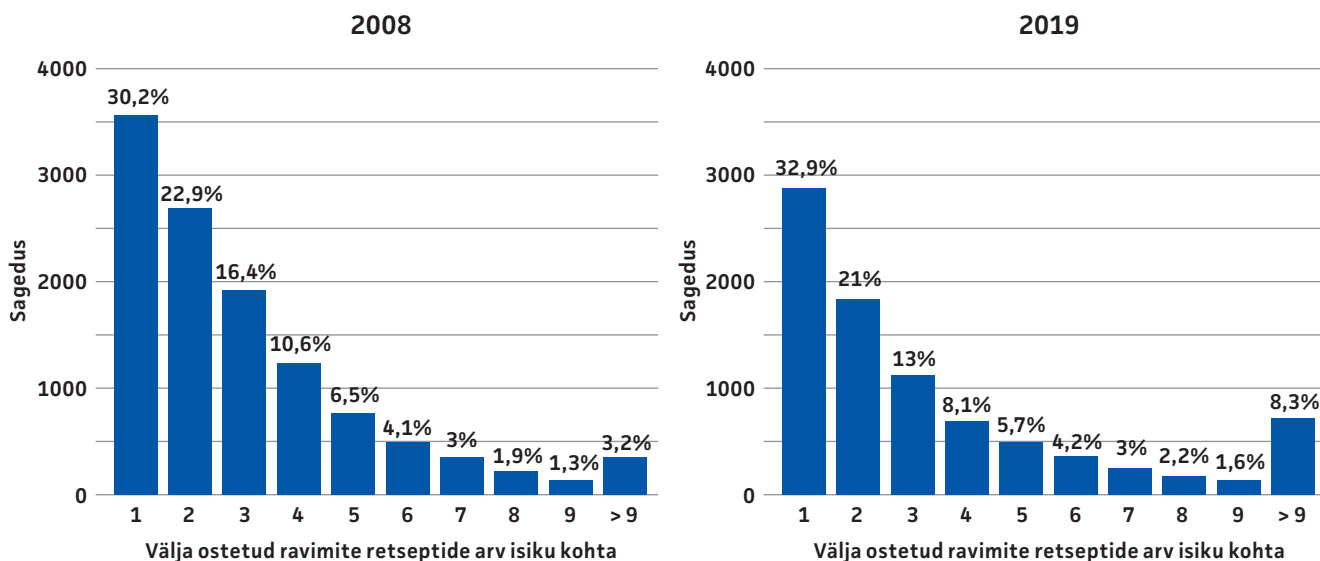
Toimeainete valik on aastate jooksul laienenud. 2019. aastal oli välja kirjutatud erinevaid toimeaineid 336, koos kombinatsioonpreparaatidega 380. 2008. aastal oli erinevaid toimeaineid 293. Keskmiselt oli ühele inimesele 2019. aastal välja kirjutatud 2,2 toimeainet, 2008. aastal 2,3.

2019. aastal oli rasedatele sagedamini välja kirjutatud toimeaine progesteron (9,4% retseptidest), samas 2008. aastal ei olnud progesterooni ühelegi rasedale välja kirjutatud. Progesterooni määrati rasedatele peamiselt viljatusraviks, samuti kunstliku viljastamise toetamiseks (eostumist kaavitav käitlus). Eelnevalt oli näha (vt tabel 2), et nende diagnoosidega ravimite määramine on 12 aastaga hüppeliselt suurenenud.

Ravimikasutuse analüüs vanuserühmade kaupa

Analüüsinud 2019. aasta rasedate retseptiravimikasutust vanuserühmade kaupa, suurt erinevust ravimikasutuses ei ilmnenud. Nooremas vanuserühmas ostis välja vähemalt ühe retseptiravimi 70% rasedatest, keskmises 66% ning vanemas rühmas 71% rasedatest (vt joonis 2). Ravimi väljaostnud ja mitte väljaostnud isikute vanusjaotused olid erinevad (hii-ruut-testi p -väärtus võrdub $6,7 \cdot 10^{-6}$).

Vanuse suurenedes kasvas keskmine retseptide arv, mille alusel oli ravim välja



Joonis 1. Välja ostetud ravimite retseptide arv raseda kohta 2008. ja 2019. aastal

Tabel 2. Kümme sagedasemat diagnoosi, millega 2019. aastal rasedatele retsepte väljastati

RHK-10 kood	Diagnoos	Retseptide arv		Protsent retseptide koguarvust	
		2019	2008	2019	2008
N97	Naise infertiilsus	4308	1275	12,6	3,4
O23	Rasedusaegsed kuse-suguelundite nakkused	4146	2351	12,1	6,3
O99	Ema mujal klassifitseeritud, kuid rasedust, sünnitust ja sünnitusjärgset perioodi tüsistavad muud haigused	3123	1266	9,1	3,4
D50	Rauavaegusaneemia	2802	5905	8,2	15,8
O20	Varane rasedusaegne verejooks	2160	5211	6,3	13,9
B37	Kandidoos	2037	6229	6,0	16,7
E03	Muu hüpotüreooos	1058	270	3,1	0,7
Z31	Eostumist kaavitav (kaasaaitav) käitlus	723	1	2,1	0
O10	Rasedust, sünnitust või sünnitusjärgset perioodi tüsistav eelnev hüpertensioon	551	342	1,6	0,9
O13	Olulise proteinuuriata rasedushüpertensioon	548	392	1,6	1,0

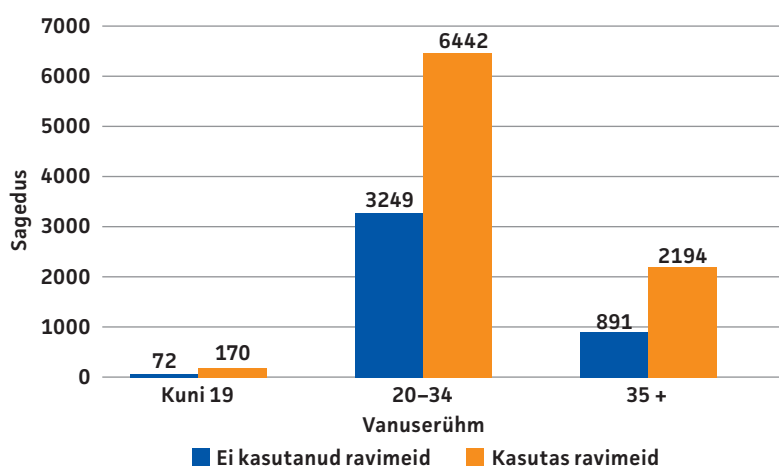
Tabel 3. Kümme sagedasemat 2019. aastal rasedatele määratud toimeainet ning nende riskikategoriad

Toimeaine	Retseptide arv		Protsent retseptide koguarvust		Gravbase'i riskirühm
	2019	2008	2019	2008	
Progesteron	3203	0	9,4	0	A
Raud(III)hüdroksiid-polümaltoos	2940	0	8,6	0	A
Naatriumoksapariin	2351	570	6,9	1,5	C
Ekonasool	2344	2775	6,9	7,4	A
Düdrogesteron	2200	4617	6,4	12,3	C
Klotrimasool	2114	5031	6,2	13,5	A
Nitrofurantoiin	1497	1222	4,4	3,3	A
Naatriumlevotüroksiin	1377	320	4	0,9	A
Labetalool	1362	882	4,0	2,4	A
Amoksitsilliin	791	458	2,3	1,2	A

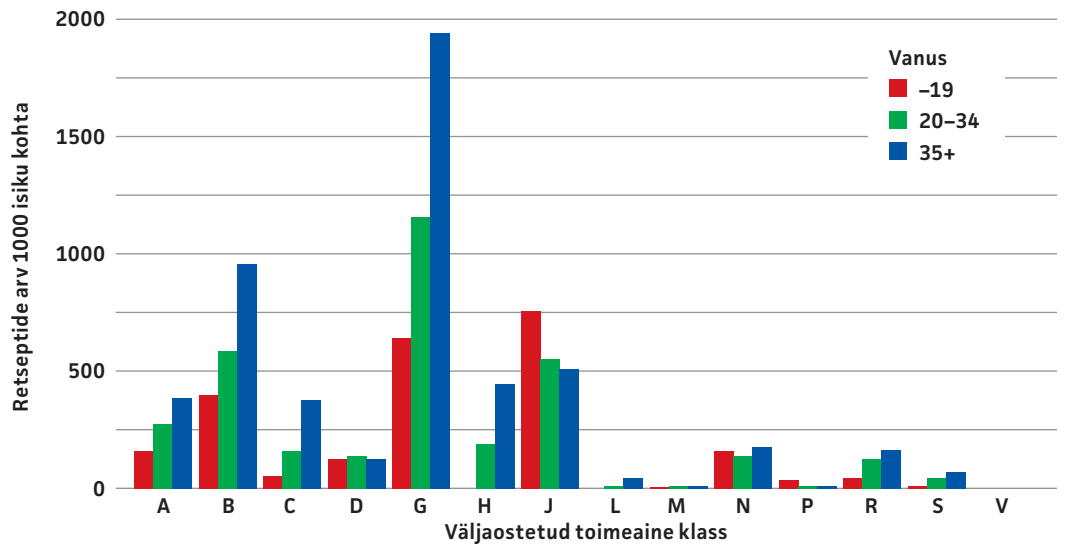
ostetud. Nooremas vanuserühmas osteti välja ravimeid keskmiselt 2,4, keskmises 3,4 ning vanemas rühmas 5,3 retsepti alusel. Samuti erines vanuserühmades ravimite valik (vt joonis 3). Üldiselt suurenes ravimite tarvitamine vanemas eas enamikus ATC-klassides, erandiks on infektsioonivastased ained (J), mille kasutamine oli suurem nooremas eas.

Ravimikasutuse analüüs trimestrite alusel

2019. aastal oli ravimeid kasutanud esimesel trimestril 4930, teisel trimestril 4436 ja kolmandal 5395 rasedat. 2019. aastal oli kõige rohkem retsepte isiku kohta välja ostetud esimesel trimestril (2,9 retsepti



Joonis 2. 2019. aastal sünnitanute ravimikasutus vanuserühmade kaupa.

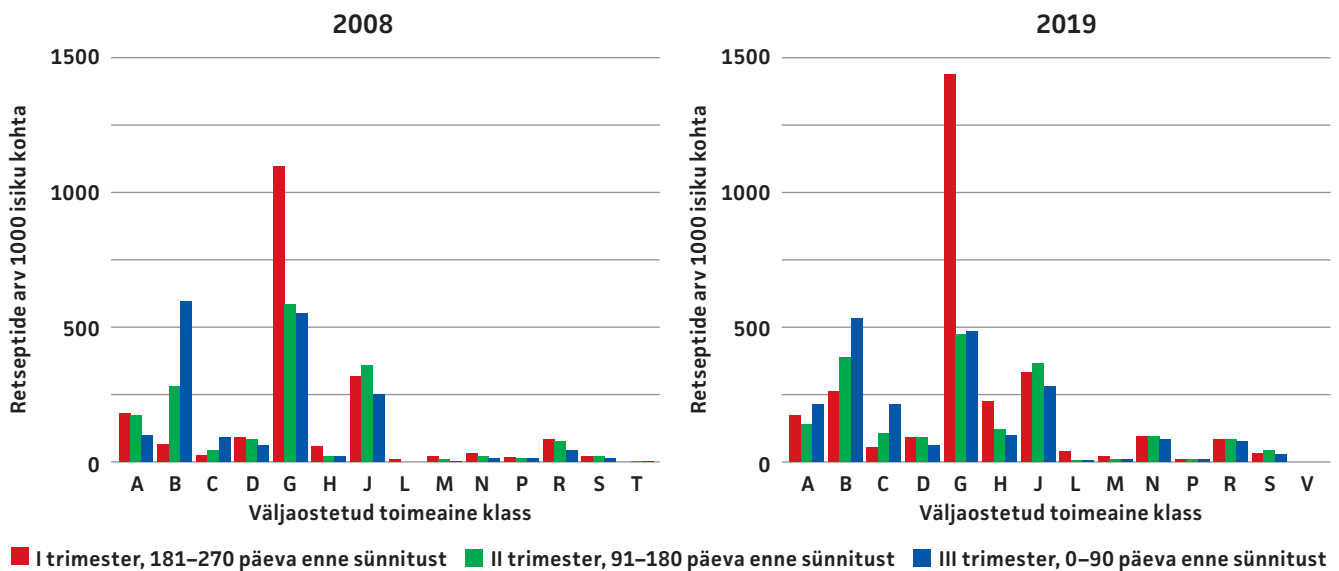


Joonis 3. 2019. aastal sünnitanute retseptide arv 1000 isiku kohta vanuserühmade ja ATC (anatomilis-terapeutiline keemiline kood) klasside (X-teljel) kaupa.

vs. 1,9 teisel ja 2,1 kolmandal trimestril). Oluliselt suurem oli ravimite kasutus 35aastastel ja vanematel naistel esimesel trimestril (keskmiselt 4,1 retsepti raseda kohta).

2008. aastal sünnitanute analüüsis tuli samuti välja, et kõige rohkem rasedaid kasutas ravimeid kolmandal trimestril (esimesel 5975, teisel 6466 ja kolmandal 7968 rasedat). Kõige enam retsepte isiku kohta väljastati esimesel trimestril (keskmiselt 2), teisel trimestril osteti välja keskmiselt 1,7 ja kolmandal 1,8 retsepti.

Nii 2008. kui ka 2019. aastal vähenes ravimeid väljaostnute seas ravimite kasutamine raseduse edenedes enamikus toimeainerühmades (vt joonis 4). Esimesel trimestril oli võrreldes teise ja kolmanda trimestriga oluliselt suurem urogenitaalsüsteemi ravimite ja suguhormoonide (G) kasutamine. Erandid olid vere ja vereloomeorganite ravimid (B) ja kardiovaskulaarsüsteemi ravimid (C), mille kasutamine trimestri suurenedes kasvas. Aastal 2019 oli võrreldes 2008. aastaga suurenenud seedekulgl ja ainevahetuse ravimite (A) kasutamine kolmandal trimestril.



Joonis 4. 2008. ja 2019. aastal sünnitanute retseptide arv 1000 isiku kohta trimestrite ja ATC (anatomilis-terapeutiline keemiline kood) klasside (X-teljel) kaupa.

2019. aastal rasedatele määratud ravimite riskikategooriate analüüs

Aastal 2019 kirjutati rasedatele naistele välja retsepte 380 erineva toimeainega või toimeainete kombinatsiooniga. FDA kuni 2015. aastani kasutusel olnud klasifikatsiooni alusel oli lubatud raseduse ajal kasutada (A-kategooria, kontrollitud inimuuringute põhjal risk lootele puudub) vaid kolme 2019. aastal rasedatele välja kirjutatud toimeainet – aspart-insuliin, foolhape ja naatriumlevotüroksiin (vt tabel 4). Vastunäidustatud (D- ja X-kategoorias) oli ligi 15% toimeainetest. Kuna enamiku ravimite kohta puudub ametlik informatsioon, siis olid need rühmitatud C-kategooriasse.

ADEC ohutusandmete alusel puudus oht raseduse ajal kasutamiseks 11,3%-l ravimitest ning vastunäidustatud oli 13% välja kirjutatud ravimitest.

Andmebaasi Gravbase alusel oli 20% ravimitest A-grupis ning vastunäidustatud oli 7,6% toimeainetest ja nende kombinatsioonidest. Mitmete toimeainete kohta polnud infot üheski allikas.

SPC alusel on lubatud rasedatel kasutada vaid 7,7% kasutatud toimeainetest või toimeaine kombinatsioonidest ning vastunäidustatud oli 42,6% ravimitest. Kuna andmed SPCdes olid kohati ebaselged, osutus ravimite kategoriseerimine keeruliseks. Raske oli tõlgendada lauseid nagu „Tohib kasutada üksnes selge vajaduse korral“, „Ettevaatusena on eelistatav kasutamist vältida“, „Ei ole soovitatav võtta, kui see ei ole hädavajalik“ jts. Probleemiks osutus ka asjaolu, et mõningate ravimite puhul on eri tootjatel erinevad soovitusel. Näiteks fenoksumetüülpenitsilliini puhul on preparaadi „Ospen 1 000 000 RÜ õhukese polümeerkat-

Tabel 4. 2019. aastal rasedatele välja kirjutatud toimeainete või toimeainete kombinatsioonide jaotumine (arv ja osakaal) FDA, ADEC ja Gravbase'i riskikategooriatesse

Riskikategooria	Toimeainete hulk					
	FDA		ADEC		Gravbase	
	nr	%	nr	%	nr	%
A	3	0,8	43	11,3	76	20
B	68	17,9	125	32,9	85	22,4
C	158	41,6	76	20	142	37,4
D	32	8,4	49	12,9	29	7,6
X	24	6,3	1	0,3	–	–
Info puudub	95	25	86	22,6	48	12,6
Kokku	380	100	380	100	380	100

FDA – Ameerika toidu- ja ravimiamet (*Food and Drug Agency*), ADEC – Austraalia ravimite hindamise komitee (*Australian Drug Evaluation Committee*)

Tabel 5. Näited vastuoludest erinevate süsteemide vahel

Toimeaine	FDA	ADEC	Gravbase	SPC
Beeta-1a/1b-interferoon	C	D	A	Lubatud kasutada ettevaatusega
Beetametasoon	C	B3	A	Kaaluda kasu ja kahju suhet
Sulfasalasiin	B	A	C2	Kaaluda kasu ja kahju suhet
Desloratadiin	C	B1	A	Rasedale vastunäidustatud
Düdrogesteron	B	A	C1	Lubatud kasutada ettevaatusega
Erütromütsiin	B	A	C1	Lubatud
Hüdroksüklorokviin	C	D	A	Kaaluda kasu ja kahju suhet
Kodeiin/paratsetamool	C	A	C2	Lubatud kasutada ettevaatusega
Metoprolool	C	C	A	Kaaluda kasu ja kahju suhet

FDA – Ameerika toidu- ja ravimiamet (*Food and Drug Agency*), ADEC – Austraalia ravimite hindamise komitee (*Australian Drug Evaluation Committee*), SPC – ravimi omaduste kokkuvõte (*Summary of Product Characteristics*)

tega tabletid“ SPC vastavas lõigus info, et „ettevaatusena parem vältida kasutamist raseduse ajal“, kuid sama toimeaine ja annusega preparaadi „Vepicombin Novum 1 000 000 RÜ, õhukese polümeerikattega tabletid“ infos, et „võib raseduse ajal kasutada“ (14).

Erinevate andmebaaside teavet võrreldes tuli välja, et süsteemides esineb vastuolusid (vt tabel 5). Vaid ligi 19% ehk 73 välja kirjutatud toimeainetest kuulusid samasse riskikategooriasse. 64 ehk ligikaudu 17% toimeainete puhul esines suuri vastuolusid. Märkimisväärseks vastuoluks peeti seda, kui toimeaine paigutus erinevatesse kategooriatesse varieerus kahe või enama klassi jagu.

Riskiravimite kasutamine 2019. aastal

Gravbase'i klassifikatsiooni alusel oli 2019. aastal määratud D-riskikategooria (vastunäidustatud) ravimeid järgmistest ravimirühmadest: reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) mõjutavad ravimid (66 retsepti), retseptiga mittesteroidsed põletikuvastased ained (etorikoksiib, tselekoksiib, 110 retsepti), epilepsiaravimid (topiramaat, karbamasepiin, valproehape, 96 retsepti), aknevastased ravimid (adapaleen, isotretinoiin, tretinoiin, 41 retsepti), muud ravimid (metotreksaat 2, penitsillamiin 6, podofüllotoksiin 7, tamoksifeen 5, sulfametoksasool-trimetoprim, 39 retsepti) ja leetrite elusvaktsiin (3 retsepti).

On kindlaks tehtud, et AKE inhibiitorite ja ARBide (angiotensiin II retseptorite blokaatorite) kasutamine raseduse ajal suurendab kaasasündinud vääringute riski. Nende kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril, kuid kasutamist tuleks vältida ka raseduse alguses. Nimetatud ravimirühmadega kokkupuude võib põhjustada lootel kolju luustumise häireid ja neerude arenguhäireid ning vastsündinu neerupuudulikkust ja hüpotensiooni. Raseduse tuvastamisel või rasedust planeerivatel naistel tuleks RAASi mõjutavad ravimid asendada mõne teise hüpertensiooniravimiga (13). Anti-epileptikumidest on teistest suuremat riski vääringute tekkeks täheldatud valproehappel, mistõttu tuleks seda ravimit fertiilses eas naistel võimaluse korral vältida (15).

ARUTELU

Ravimikasutus

Eestis on retseptiravimite kasutus võrreldes teiste Põhja-Euroopa riikidega pigem suur, samas on aga retseptiravimite kasutus aastate võrdluses vähenenud – 2008. aastal kasutas 75% rasedatest, kelle rasedus lõppes ajalisel, vähemalt ühte retseptiravimit ning 2019. aastal oli see osakaal 68%. Näiteks suurenes Norras retseptiravimite kasutamine rasedate seas 57%-lt 2005. aastal 62%-ni 2015. aastal (1) ning ka Kanadas 2001.–2006. aasta andmete põhjal korraldatud uuringu järgi ravimikasutus samuti sagenes (16). Samas on Eestis suurenenud retseptide hulk isiku kohta – 2008. aastal ostis iga retsepti saanud rase välja ravimeid keskmiselt 3,1 ja 2019. aastal 3,9 retsepti alusel.

Kuna retseptiravimite valik varieerub maailma eri paigus suuresti, erineb ka Eesti rasedate ravimikasutus teiste riikide ravimikasutusest. Sarnaselt Norras tehtud uuringuga leidsime, et enim välja ostetud toimeaine on progesteron (1), ning sarnaselt Prantsusmaaga on Eestis olulisel kohal rauapreparaatide kasutamine. Samas kasutatakse Eestis vähem seedetrakti mõjutavaid ravimeid, sh antiemeetikume, ja valuvaigisteid (2). Retseptiravimikasutuse erinevused riigiti on selgitatavad ka sellega, et osa ravimeid on ühes riigis käismüügiravimi staatuses, samal ajal teises riigis retseptiga väljastatavad.

Eesti rasedatel suurenes vanuse kasvades keskmine retseptide hulk, mille alusel ravimeid välja osteti. Ka varasemates uuringutest on ravimikasutus vanuserühmades varieerunud. Näiteks määrati Norras enim retseptiravimeid 45aastastele ja vanematele (1). Kanada uuringust tuli aga välja, et vähemalt ühe retseptiga ostis ravimi välja alla 20aastastest rasedatest 69%, 20–25aastastest 67% ning üle 40aastastest rasedatest 65%. Kõige väiksem oli retseptiravimeid välja ostnute osakaal 30–35aastaste rasedate seas (62%) (16).

Eestis oli nii 2008. kui ka 2019. aastal kõige rohkem rasedaid ostnud ravimeid välja kolmandal trimestril, kuid retseptide hulk inimese kohta oli suurim esimesel trimestril. Varasemas teadustöös leiti, et rasedate osakaal, kes ostis välja vähemalt ühe retseptiravimi, oli suurim esimesel

trimestril (2). Samas vähenes Kanadas läbi viidud uuringus raseduse ajal retseptiravimeid kasutanute osakaal trimestrite lõikes (16). Seega erinevad varasemate uuringute ning käsitletud uurimistöö tulemused.

Ravimite riskikategooriad raseduse ajal kasutamisel

Sarnaselt teiste uuringutega leidsime, et ravimite rasedusaegse kasutamise riskikategooriad varieeruvad erinevate andmebaaside vahel (17–19). Suure varieeruvuse üheks põhjuseks võib olla andmete erinev tõlgendamine ravimite riskikategooriatesse paigutamisel. Seega mõjutab ravimi raseduse ajal kasutamise riskikategooria määramist kasutatud infoallikas.

Uuringud on näidanud, et arstid vaatavad ravimi määramisel rasedusaegse kasutamisega seotud infot peamiselt ravimiomaduste kokkuvõtetest – SPCdest (20). 2015. aastal Euroopas tehtud uuringus, kus hinnati SPCdes oleva teabe sisu raseduse ajal ravimite määramiseks, tuli välja, et ligi 90% SPCdest ei kajastanud, kas ravim läbib platsentat, ja ligi 70%-l kokkuvõtetest oli märgitud, et rasedusaegse kasutamise kliiniline kogemus puudub. Ravimi kasutamise soovitusel raseduse ajal olid 57%-l kokkuvõtetest ebaselged ning ravimite kasutamist piirati rohkem kui 90% SPCdes hoolimata sellest, et piiranguid toetavat teavet polnud esitatud. Vaid 3,7% SPCdest lubas ravimeid raseduse ajal kasutada. Seega leiti SPCde infos ravimite kasutamise kohta raseduse ajal olulisi puudujääke. Uuringust järeldus, et müügiloa saamise järel ei olnud ravimomaduste kokkuvõtteid täiendatud ning anti soovitus müügiloa saamise järel saadud andmete põhjal SPCsid ajakohastada (9). Selle uuringu põhjal võib väita, et rasedusaegse ravimikasutuse kohta pole SPCdest võimalik alati leida piisavalt infot ning lisaks tuleb kasutada mitmetes riikides olevat teratoloogiainfo keskust (*Teratology Information Services* (TIS) nt Roots, Ameerikas või Prantsusmaal) või teisi andmebaase.

Eestis on esmatasandi arstiabis kättesaadav andmebaas Gravbase, samuti FDA ja ADEC andmebaasid. Käesolev uuring kinnitas, et rasedusaegse ravimikasutuse ohutuse info erineb neis andmebaasides märkimisväärselt. Samas tekitab eri allikates erinev info rasedusaegse ravimi-

kasutuse soovitustes vastuolu, mis võib halvendada ravisoostumust ja ka tuua kaasa riske rasedale. Seetõttu on tervitav Euroopas algatatud ConcePTION projekt, mille eesmärk on luua erinevate riikide ekspertide ja teratoloogiainfo keskuste hinnangutel põhinev teadmistepank, et ühtlustada ja koondada tõendus põhine info rasedusaegse ravimikasutuse kohta (21).

KOKKUVÕTE

Eesti rasedate retseptiravimikasutus 2008. ja 2019. aastal näitab, et Eestis on võrreldes teiste riikidega rasedate retseptiravimikasutus suurem ning raseduse ajal kasutatakse Eestis ka rasedatele vastunäidustatud retseptiravimeid. Kuna info rasedusaegse kasutamise ohtude kohta sageli SPCdes puudub, peaksid rasedusaegse ravimiinfo andmebaasid olema paremini kättesaadavad. Praegu on näiteks andmebaas Gravbase Eestis kättesaadav vaid esmatasandi meditsiinitöötajatele. Kuigi info erineb kohati ka andmebaasides, on peamine tagada, et retseptiravimite kasutus rasedatel oleks sihipärane ja ei kasutataks potentsiaalselt teratogeenseid ja muid ohtlikke ravimeid.

SUMMARY

Use of prescription medicines in pregnant women in Estonia: comparison of the data for 2008 and 2019

Jana Lass^{1,2,4}, Maile Kartau³, Silva Kasela⁴, Laura Birgit Luitva⁴

Background and aim. Use of prescription medicines during pregnancy has been increasing worldwide. At the same time, discrepancies between online information sources regarding medicine use during pregnancy are common. The aim of the current study was to analyse and compare the use of prescription medicines during pregnancy in Estonia in 2019 and 2008 and to analyse the information about the safety of medicine use during pregnancy in different databases.

Methods. A retrospective study was carried out in 2021 using the health service and prescription data of the Estonian Health Insurance Fund.

¹ Pharmacy, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,
² Department of Pharmacy, University of Tartu, Estonia,
³ Raekoja Pharmacy, Tartu, Estonia,
⁴ TÜ Genoomika instituut Institute of Genomics, University of Tartu, Estonia

Correspondence to:
Jana Lass
jana.lass@kliinikum.ee

Keywords:
pregnancy, medicines use

Results. The use of prescription medicines has decreased: in 2008 75% of the pregnant women used prescription medicines, while in 2019 their proportion was 68%. The median number of prescriptions per pregnancy was 2 in both years. The most common diagnosis was infertility in 2019 (12.6% of prescriptions compared to 3.4% in 2008). There were 380 active substances prescribed in 2019, of which 7.7% were officially indicated to pregnant patients according to the SPC and 42.6% were contraindicated. However, 20% were indicated and 7.6% contraindicated according to the Gravbase. Only 19% (73 active substances) belonged to the same risk category according to the different data sources.

Conclusion. As the SPCs often lack data about the risks related to the medicines use during pregnancy, accessibility of trustworthy databases for doctors, nurses and pharmacists is of great importance.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Engeland A, Bjørge T, Klungsøyr K, et al. Trends in prescription drug use during pregnancy and postpartum in Norway, 2005 to 2015. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2018;27:995–1004.
2. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2011;20:895–902.
3. Weiner CP, Buhimschi C, Swaan P. Drug-prescribing challenges during pregnancy. *Curr Obst Gynaecol* 2005;15:157–65.

4. Stock SJ, Norman JE. Medicines in pregnancy [version 1; peer review: 3 approved]. *F1000 Research* 2019;8:1–8.
5. Ayele Y, Mekuria AN, Tola A, et al. Prescription drugs use during pregnancy in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Medicine* 2020;8:2050312120935471.
6. Haas DM, Marsh DJ, Dang DT, et al. Prescription and other medication use in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018;131:789.
7. Thurin NH, Pajouheshnia R, Roberto G, et al. From inception to Conception: genesis of a network to support better monitoring and communication of medication safety during pregnancy and breastfeeding. *Clin Pharmacol & Therap* 2022;111:321–31.
8. Kulaga S, Zagazadeh A, Bérard A. Prescriptions filled during pregnancy for drugs with the potential of fetal harm. *Int J Obst Gynaecol* 2009;116:1788–95.
9. Arguello B, Salgado TM, Fernandez-Llimos F. Assessing the information in the Summaries of Product Characteristics for the use of medicines in pregnancy and lactation. *British J Clin Pharmacol* 2015;79:537–44.
10. Addis A, Sharabi S, Bonati M. Risk classification systems for drug use during pregnancy: Are they a reliable source of information? *Drug Safety* 2000;23:245–53.
11. Brucker MC, King TL. The 2015 US Food and Drug Administration Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *J Midwifery Women's Health* 2017;62:308–16.
12. Therapeutic Goods Administration. Prescribing medicines pregnancy database. <https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database> (vaadatud 24.10.2021)
13. Synbase and mebaas <https://synbase.eu/> (vaadatud 23.10.2021)
14. Ravimiregister, <https://www.ravimiregister.ee/> (vaadatud 13.10.2021).
15. Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psych* 2006;77:193–8.
16. Daw JR, Mintzes B, Law MR, et al. Prescription drug use in pregnancy: a retrospective, population-based study in British Columbia, Canada (2001–2006). *Clin Therapeutics* 2012;34:239–49.e2.
17. Wilmer E, Chai S, Kroumpouzou G. Drug safety: pregnancy rating classifications and controversies. *Clin Dermatol* 2016;34:401–9.
18. Hämeen-Anttila K, Nordeng H, Kokki E, et al. Multiple Information sources and consequences of conflicting information about medicine use during pregnancy: a multinational internet-based survey. *J Med Internet Res* 2014;16:e60.
19. Nörby U, Noël-Cuppers B, Hristoskova S, et al. Online information discrepancies regarding safety of medicine use during pregnancy and lactation: An IMI Conception study. *Expert Opin Drug Saf* 2021;20:1117–24.
20. Brown E, Hotham E, Hotham N. Pregnancy and lactation advice: how does Australian product information compare with established information resources? *Obstet Med* 2016;9:130.

Antidepressantide tõhusus valu ravis

Antidepressantide kasutamine on viimastel aastakümnetel oluliselt suurenenud, peamiselt tänu nende sagedasemale ordineerimisele valu, eelkõige kroonilise valu raviks. Hinnanguliselt määratakse antidepressante valu raviks sagedamini kui depressiooni raviks, eriti eakatele patsientidele.

Austraalias Sydney ülikoolis tehti 2022. aasta juunikuuni avaldatud kirjanduse metaanalüüs, milles hinnati erinevate antidepressantide tõhusust ja ohutust eri valusündroomide ravis. Analüüsi aastatel 2012–2022 rahvusvahe-

listes andmebaasides refereeritud 25 süstemaatilise ülevaate põhjal enam kui 25 000 patsiendi andmeid. Hinnati 8 antidepressantide klassi tõhusust 22 eri valusündroomi ravis.

Mööduka tõenduspõhisusega olid tõhusad vaid nimmevalu, põlve osteoartriooni valu, operatsioonijärgse valu, fibromüalgia ning neuropaatilise valu ravis kasutatud SNRI-d – serotoniini-noradrenaliini tagasihaaret pärssivad ravimid (nt duloksetiin). Andmed teiste antidepressantide tõhususe kohta teiste valusündroomide ravis ei olnud piisava tõenduspõhisusega. Kuigi tritsüklilised antidepressandid

moodustavad kolm neljandikku valuravi eesmärgil ordineeritud antidepressantidest, ei ole autorite hinnangul kirjanduse andmetel nende tõhusus enamiku valusündroomide ravis piisavalt tõendatud.

Esitatud metaanalüüsi alusel peavad autorid vajalikuks igal konkreetsel juhul kaaluda määratava antidepressandi sobivust valusündroomi leevendamiseks – tuleks kasutada nüansse arvestavat lähenemist.

REFEREERITUD

Ferreira GE, Abdel-Shaheed C, Underwood M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of antidepressants for pain in adults: overview of systematic reviews. *BMJ* 2023;380:e072415.

LÜHIDALT