

Lootekahjustuse riskiga ravimite kasutamine rasedumisvõimelises eas naistel

Katrin Kurvits¹, Maia Uusküla¹

Teratogeen on keemiline, füüsikaline või bioloogiline tegur, mis võib rasedusaegsel kokkupuutel pöördumatult häirida embrüo või loote arengut, põhjustades raseduse katkemist, loote surma, kaasasündinud väärarenguid või arenguhäireid. Hoolimata teadaolevatest riskidest on teratogeensete ravimite kasutamine kliinilises praktikas vahel vältimatu juhul, kui haigus ise võib ohustada nii ema kui ka arenevat loodet enam kui ravim. Selliste ravimite määramine rasedumisvõimelises eas naistele eeldab süstemaatilist riskihindamist, tõhusate raseduse vältimise meetmete rakendamist ning tervishoiutöötajate koostööd, et tagada ravimite maksimaalne ohutus nii patsiendile kui ka raseduse korral lootele.

RASEDUSAEGSE KOKKUPUUTE RISKI VÄHENDAMINE

Rasedusaegne kokkupuude lootekahjustuse riskiga ravimitega esineb kõige sagedamini esimesel trimestril, kuna ligikaudu pooled rasedustest on planeerimata ning enamik rasedustest kinnitatakse alles pärast neljandat rasedusnädalat (1). Seega on lootekahjustuse riskiga ravimite kasutamisel raseduse planeerimine ja ettevaatusabinõude järgimine ülioluline.

Ravimi omaduste kokkuvõte on ravimi olulisim riskijuhtimise tööriist, milles kirjeldatakse konkreetse ravimiga seotud riskid ning meetmed nende vähendamiseks, et

ravimi kasu-riski suhe oleks soodne. Kui ravimil on tuvastatud või potentsiaalne lootekahjustuse risk, antakse ravimiteabes vastunäidustus või soovitus ravimi mittekasutamiseks raseduse ajal (kas kogu raseduse vältel või asjakohasel perioodil) ja/või rasedumisvõimelistel naistel (välja arvatud juhul, kui järgitakse ettevaatusabinõusid rasedusaegse kokkupuute ennetamiseks).

Ravimiohutuse hea tava (2) kohaselt hõlmab rasedusaegse kokkupuute ennetamine järgmist:

1. Iga naissoost patsiendi puhul tuleb hinnata individuaalset rasedumisvõimelisust, arvestades tema seksuaalset sätumust ja aktiivsust.
2. Riskinõustamisega tuleb tagada patsiendi teadlikkus lootekahjustuse riskist, raseduse planeerimise olulisusest, raseduse vältimise meetmete järgimise vajadusest, võimaliku raseduse korral vajadusest kohe arstiga nõu pidada. Riskinõustamine peab hõlmama ka ravi vajalikkuse selgitamist ja alternatiivsete, väiksema lootekahjustuse riskiga ravivõimaluste kaalumist.
3. Tuleb välistada rasedus, s.t teha rasedust välistav laboriuuring. Rasedustestimist tuleb korrata vastavalt kliinilisele vajadusele, seda eriti juhtudel, kui kontratseptsioon on olnud puudulik. Sõltuvalt konkreetse ravimi farmakokineetilistest omadustest võib olla rasedustestimine nõutud ka pärast ravi lõpetamist kuni ravimi süsteemse ekspositsiooni lõpuni.
4. Tõhusa rasedumisvastase meetodi kasutamist tuleb ideaaljuhul alustada vähemalt üks kuu

enne ravi alustamist, jätkata järjepidevalt kogu ravi vältel ning pärast ravi lõppu kuni ravimi süsteemse ekspositsiooni lõpuni (s.t viis poolväärtusaega pärast viimast annust). Kõrge riskiga ravimite puhul on soovitatav kasutada kahte üksteist täiendavat rasedumisvastast meetodit, millest vähemalt üks on kõrge efektiivsusega meetod (nt emakasisene vahend või implantaat). Sobivaima vahendi valimisel tuleb lähtuda naise individuaalsetest riskiteguritest (nt suguelu iseloom, vanus, kaasnevad haigused) ja eelhistusest. Tähelepanu tuleb pöörata ka hormonaalsete rasedumisvastaste vahendite koostoimetele teiste ravimitega, eeskätt ensüümi indutseerivate ravimitega.

5. Eriarstipoolne ravi jälgimine – regulaarselt, nt kord aastas, hinnata ravi jätkamise vajadust ja sobivust ning kaaluda muid sobivaid ravivõimalusi, eriti enne seksuaaleluga alustamist, kui naine soovib raseduda või kui ilmneb rasedus. Võimaliku rasedusaegse kokkupuute korral tuleb konsulteerida lootemeditsiinialase pädevusega arstiga, et teha asjakohased raviotsused, mis võivad hõlmata ravimi kasutamise lõpetamist, alternatiivsele ravile üleminekut, annuse vähendamist, prenataalset jälgimist ja/või raseduse katkestamist.

Hea tava kõrval on oluline

- hoiduda vereleovutamistest, et vältida embrüo/loote kokkupuudet ravimiga vereülekandel rasedale. Lisaks, kui ravim teada-

¹ Ravimiamet

Kirjavahetajaautor:
Katrin Kurvits
katrin.kurvits@ravimiamet.ee

olevalt eritub seemnevedelikku, tuleb meespatsiente nõustada spermadoonorlusest hoidumise suhtes;

- tagada täiendavate hariduslike, ohutusalaste materjalide olemasolu, et teavitada tervishoiutöötajaid ja patsiente lootekahjustuse riskist ja selle vähendamiseks ettenähtud ettevaatusabinõudest. Nende hulka kuuluvad näiteks tervishoiutöötaja juhend, kontrollnimekiri või riskiteadlikkuse vorm, et toetada riskinõustamise läbiviimist; patsiendijuhend või -kaart riski ja ettevaatusabinõude järgimise vajaduse meelespidamiseks.

Täiendavaid meetmeid rakendatakse sõltuvalt ravimi lootekahjustuse riski suurusest ja ravimi kasutamise kliinilisest kontekstist (nagu näidustus, selle levimus rasestumisvõimelistel naistel, ravi tüüpiline kestus).

Kõrge riskiga olukordades rakendatakse rasestumise vältimise programmi, mille eesmärk on embrüo/loote kokkupuute vältimine ravimiga, tagades, et naissoost patsient ei ole ravi alguses rase, ei rasestu ravi ajal ega kindlaksmääratud aja jooksul pärast ravi lõpetamist (sõltuvalt ravimi farmakokineetikast). Sellisteks ravimiteks on näiteks **akneravim isotretinoiin, psoriaasiravim atsitreiin, epilepsiavastased ravimid valproehape ja topiramaat ning hulгимüeloomi ravimid talidomiid, lenalidomiid ja pomalidomiid**. Talidomiidile ja selle analoogidele rakendatakse lisaks kontrollitud jaotussüsteemi – väljastamine kindlaks määratud apteekidest arsti täidetud kontrollitud väljastamise vormi alusel, veendumaks, et enne ravimi väljastamist on kõiki nõutud ettevaatusabinõusid järgitud.

Täiendavad ohutusalased materjalid on kättesaadavad ravimiregistris, lähitulevikus saavad need integreeritud Tervisejuhtimise töölaua ravimiskeemi, patsiendile suunatud materjale kuvatakse juba Terviseportaali retseptivaates.

RISKIVÄHENDAMISE MEETMETE JÄRGIMISE TAGAMINE

Vaatlusuuringud on näidanud, et kuigi tervishoiutöötajate teadlikkus lootekahjustuse riskist on kõrge, rasedusaegse kokkupuute ennetamise meetmeid praktikas siiski sageli ei järgita (3, 4, 5).

Ka Eestis korraldatud ravimikasutuse uuringud, mille käigus on hinnatud teratogeensete ravimite (nt isotretinoiin (6, 7), valproehape (8), talidomiid ja selle analoogid (9), mükofenolaat) kasutamisel raseduse vältimise meetmete järgimist, on näidanud, et suur osa rasestumisvõimelises eas naisi ei kasuta ravi ajal efektiivset rasestumisvastast vahendit ning ravi ajal esineb jätkuvalt rasestumisi. Efektiivse kontratseptsiooni samaaegne kasutamine nendes uuringutes on olnud ligikaudu 20–30% (6–9), mis on samas suurusjärgus üldrahvastikuga (2019. aastal 29%) (10). Potentsiaalselt eksponeeritud rasedustest enamik katkestati.

Ohutu ravi eelduseks on arsti-patsiendi usalduslik ja avatud suhe. Patsienti tuleb käsitleda raviprotsessis aktiivse partnerina, kellele on tagatud arusaadav ja tasakaalustatud teave nii ravi kasu kui ka riskide kohta. Rasedusaegse kokkupuute ennetamise tõhusus sõltub otseselt patsiendi teadlikkusest ja ravisoostumusest. Uuringud on näidanud, et nõustamine avaldas paremat mõju naiste rasedusaegset ravimite kasutamist puudutavatele teadmistele, suhtumisele ja praktilisele (11). Näiteks on valproehape puhul näidatud, et rasestumiseelset nõustamist saanud naiste rühmas esines oluliselt vähem raseduse katkestamist, enneaegseid sünde ja suuri kaasasündinud väärareid kui nõustamata naiste rühmas (12).

Rasestumisvastaste vahendite suhtes nõustamisel on oluline rõhutada, et raseduse katkestamine või iseeneslik katkemine on tõsised terviseriskid, mis sageli ületavad rasestumisvastaste vahenditega kaasneva võivad riske, ning et

ebakindlate meetodite kasutamine viib suure tõenäosusega aja jooksul rasestumiseni. Teratogeensete ravimite ohutu kasutamine eeldab erinevate tervishoiutöötajate – sh eriarstide, perearstide, ämmaemandate ja apteekrite – koordineeritud koostööd. Seda enam, et meditsiinilise seisundi ravi ja rasestumisvastaste vahendite määramist võivad läbi viia erinevad tervishoiutöötajad. Selged vastutusala ja tõhus infovahetus aitavad vältida lünki patsiendi käsitluses ning toetavad järjepidevat kvaliteetset raviteekonda.

Kuigi põhirõhk on kanda arstil, on ohutuse tagamisel tähtis roll ka apteekritel. Apteekrite ülesanne on ravimit väljastades veenduda, et patsient on ravimi kasutamisega seonduvatest riskidest ja ettenähtud ettevaatusabinõudest teadlik. Osal lootekahjustust põhjustada võivatel ravimitel (nt isotretinoiin, valproehape, topiramaat) on lootekahjustuse riski meeldetuletus ka ravimi välispakendil.

Digilahendustel on suur potentsiaal patsiendiohutusele kaasa aidata. Tervisejuhtimise töölaua ravimiskeemi kasutuselevõtt annab kõigile patsiendi ravis osalevatele tervishoiutöötajatele ühtse ja selge ülevaate patsiendi kasutatavatest ravimitest, mis loob võimaluse ravi jälgimise kvaliteedi ja ravisoostumuse parendamiseks. Ravimiskeemis hakatakse kuvama ka (nende olemasolul) täiendavaid riskivähendamise meetmeid, mis loodetavasti tuletab tervishoiutöötajatele meelde ja suurendab teadlikkust tõsistest riskidest ja nende vähendamiseks ettenähtud ettevaatusabinõuete järgimist.

MÜKOFENOO LHAPPE AMBULATOORNE KASUTAMINE RASESTUMISVÕIMELISES EAS NAISTEL: EFEKTIIVSE KONTRATSEPTSIOONI KASUTAMINE JA RASESTUMINE RAVI AJAL

Mükofenoolhape on immuunsupressiivne ravim, mis Eestis on heaks

kiidetud siiriku äratõukereaktsiooni vältimiseks (13). Lisaks on mükofenoolhappe näidustuseväliselt laialt levinud mitmete immuunvahendatud haiguste ravis, nagu süsteemne erütematoosluupus, süsteemne sklerooos, idiopaatilised põletikulised müopaatid (14).

Mükofenoolhappe on inimesele tugev teratogeen. Mükofenoolhappe rasedusaegsel kokkupuutel suureneb spontaansete abortide (esinemissagedus 45–49%) ja kaasasündinud väärarengute (esinemissagedus 23–27%) risk. Seetõttu ei tohi mükofenoolhapet kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kellel ei ole laboratoorselt välistatud rasedus ning kes ei kasuta väga efektiivset kontratseptsiooni (13).

Lootekahjustuse riski vähendamiseks on mükofenoolhapet sisaldavate ravimite müügiloa tingimusena täiendava meetmena ette nähtud arstile ja patsiendile teabematerjalid, mis kordavad üle ravimiteabes toodud ettevaatusabinõusid raseduse vältimiseks.

Mükofenoolhappe ambulatoorset kasutamist rasestumisvõimelises eas naistel hinnati riskivähendamise meetmete tõhususe aspektist: samaaegne efektiivse kontratseptsiooni kasutamine, potentsiaalselt mükofenoolhappes kokkupuutunud rasedused ning raviaegsel rasestumisel üleminek alternatiivsele ravile. Rasedustestide tegemist ravi eel ja ajal ei hinnatud.

MEETODID

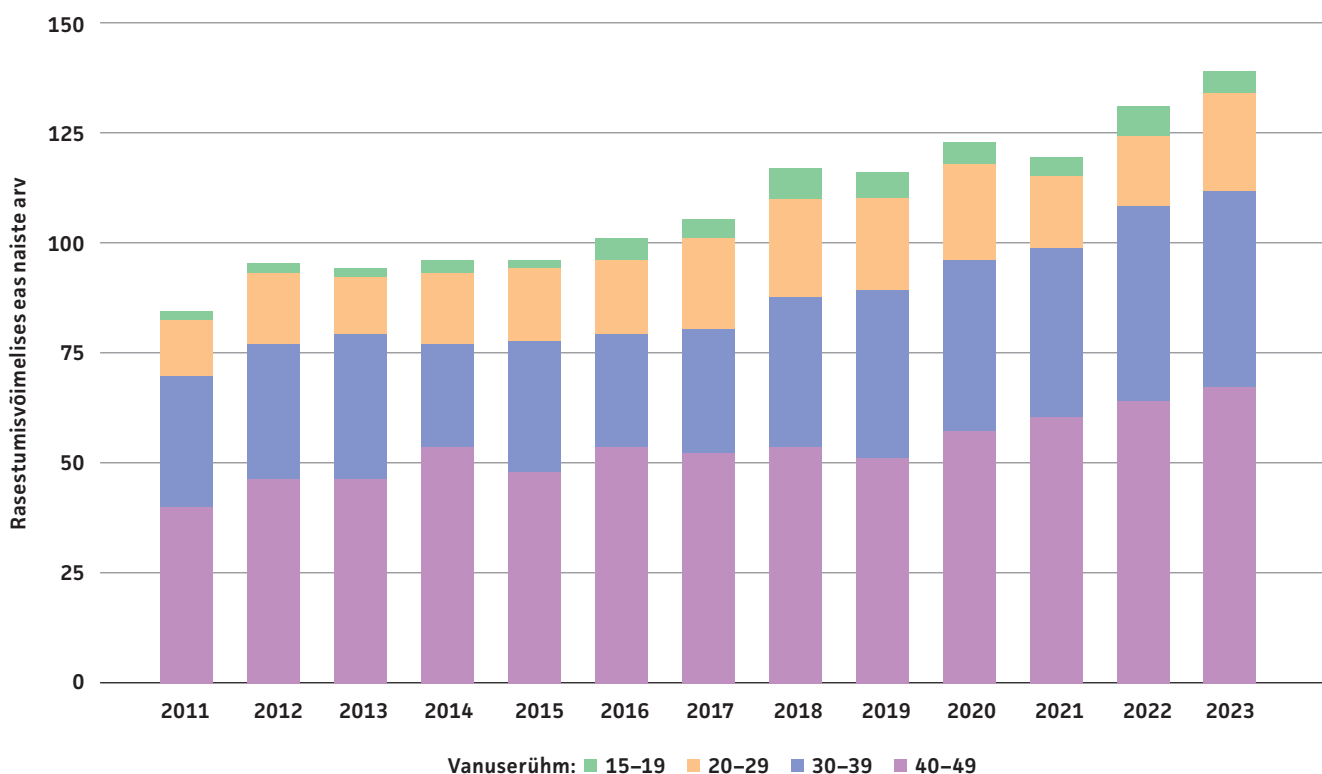
Uuring põhines Tervisekassa retseptikeskuse ja ravikindlustuse andmekogu andmetel. Uuringusse kaasati rasestumisvõimelises eas (15–49aastased) naised, kes olid perioodil 01.01.2011–31.12.2023 vähemalt ühe korra mükofenoolhapet (ATC-kood L04AA06) välja ostnud. Uuringust ei jäetud välja viljatuse diagnoosiga (RHK-10 N97, Z30.2, Z90.7, O82.2) naisi (n = 39), sest märkimisväärse hulgal neist (n = 17) oli hiljem raseduse diagnoosiga raviarve. Efektiivse kontratseptsiooni hindamiseks kasutati

hormonaalsete kontratseptiivide (ATC-rühmad G02B, G03A, G03DA02) retseptiandmeid ning kontratseptiivseadme paigaldamise raviarveid (diagnosikood Z30.1, tervishoiuteenuse koodid 2930L, 7352).

Piisav kontratseptsioon defineeriti kui kontratseptiivi kasutamine algas enne mükofenoolhappes ravi alustamist, kestis kogu ravi vältel ja kuni 6 nädalat pärast ravi lõpetamist. Potentsiaalselt mükofenoolhappes kokkupuutunud raseduseks loeti rasedust või abortlõppega rasedust, mis oli diagnoositud mükofenoolhappes ravi ajal või 42 päeva jooksul pärast kasutamise lõppu. Alternatiivsele ravile üleminekut hinnati teiste äratõukereaktsiooni vältimiseks kasutatavate ravimite väljaostude põhjal.

TULEMUSED

Aastatel 2011–2023 kasutas mükofenoolhapet 662 naist, kellest 44% (n = 294) olid rasestumisvõimelises eas. Rasestumisvõimelises eas naissoost kasutajate arv suurenes uurin-



Joonis 1. Mükofenoolhappes ravi saanud rasestumisvõimelises eas naiste arv aastatel 2011–2023 vanuserühmade kaupa.

guperioodil 65% – 2011. aastal oli 84 rasestumisvõimelises eas naist, 2023. aastal oli 139 rasestumisvõimelises eas naist (vt joonis 1).

Enamikule (63%) rasestumisvõimelises eas naistest määrati mükofenoolhapet siiriku äratõuke-reaktsiooni vältimiseks, 37% puhul autoimmuunhaiguste raviks.

Mükofenoolhappega ravi ajal kasutas 30% rasestumisvõimelises eas naistest efektiivset kontratseptsiooni. Vaid 10%-l raviepisoodidest oli piisav kontratseptsioon, 13% raviepisoodidest olid osaliselt kaetud. Kontratseptsiooni kasutati mõnevõrra sagedamini 20–29aastaste ja 30–39aastaste hulgas (vt tabel 1). Näidustusepõhiselt kasutasid kontratseptsiooni siirikuga naised mõnevõrra harvem (20% episoodidest) kui autoimmuunhaigusega naised (27% episoodidest). Aastate lõikes kontratseptsiooni kasutamises selget trendi esile ei tulnud.

Mükofenoolhappe raviga ajaliselt kokku langenud rasestumisi oli 6 (5,6 rasedust 1000 naiseaasta kohta), neist 3 puhul oli üsasisene kokkupuude ravimiga tõenäoline (sh 1 viljatuse diagnoosiga naisel) ning 3 juhul üsasisene kokkupuude võimalik (ei saa kindel olla, kas pärast viimast ostu võeti ravim lõpuni). Tuvastatud rasedustest 2 juhul katkestati rasedus meditsiiniliselt, oli 1 raseduse peetumine, 1 elussünd ning 2 juhul raseduse tulem teadmata (puudus sünnitusele, raseduse katkemisele või katkestamisele viitav diagnoos). Edasi kestnud raseduste (n = 3) puhul jäeti mükofenoolhappe ära ning ravi jätkati alternatiivsete ravimitega (asatiopriin, tsüklosporiin, takroliimus).

ARUTELU

Uuringu tulemused näitavad, et mükofenoolhappe määramisel rasestumisvõimelises eas naistele on arenguruumi – riskivähendamise meetmeid ei järgita piisavalt. Suur osa rasestumisvõimelises eas naisi Eestis ei kasutanud mükofe-

Tabel 1. Rasestumisvõimelises eas naiste mükofenoolhappe raviepisoodidel kontratseptsiooni kasutamine

		Kontratseptsioon puudus n, (%)	Kontratseptsioon piisav/osaline n, (%)
Vanuserühm^a	15–19aastased	22 (84,6)	4 (15,4)
	20–29aastased	94 (71,8)	37 (28,2)
	30–39aastased	176 (73,9)	62 (26,1)
	40–49aastased	221 (83,1)	45 (16,9)
Näidustus	siirikelundi seisund	358 (79,9)	90 (20,1)
	autoimmuunhaigus	155 (72,8)	58 (27,2)
Väljakirjutaja eriala	nefroloogia	288 (80,9)	68 (19,1)
	reumatoloogia	112 (75,7)	36 (24,3)
	teised erialad	106 (73,1)	39 (26,9)
Raviepisoodi algusaasta	2011	76 (82,6)	16 (17,4)
	2012	33 (76,7)	10 (23,3)
	2013	26 (81,2)	6 (18,8)
	2014	30 (76,9)	9 (23,1)
	2015	30 (90,9)	3 (9,1)
	2016	29 (65,9)	15 (34,1)
	2017	34 (81,0)	8 (19,0)
	2018	39 (76,5)	12 (23,5)
	2019	34 (72,3)	13 (27,7)
	2020	41 (80,4)	10 (19,6)
	2021	37 (75,5)	12 (24,5)
	2022	47 (73,4)	17 (26,6)
2023	57 (77,0)	17 (23,0)	

^a Vanus raviepisoodi alguses.

noolhapperavi ajal efektiivset kontratseptsiooni. Kuigi potentsiaalse mükofenoolhappe kokkupuutega raseduste arv oli väike (2%), tuleb siiski meeles pidada, et efektiivse kontratseptsiooni mittekasutamisel on rasestumise ja spontaanse abordi või lootekahjustuse oht suurenenud.

Mükofenoolhappe on raseduse ajal vastunäidustatud ning rasedust planeerivad naised tuleks vähemalt 6 nädalat enne rasestumise katset üle viia ohutumale alternatiivile (15).

Ravimiteabes toodud vastunäidustused, ettevaatusabinõud ja hoiatused on müügiloa tingimus, s.t nende järgimine tagab ravimi soodsa kasu-riski suhte (16). Mükofenoolhappe näitel nende juhiste mittejärgimine (sh riskide mitte-

selgitamine, rasedustestide tegemata jätmine, rasestumisvastaste vahendite mittemääramine), mis viib planeerimata rasestumiseni ja tervisekahju tekkele (raseduse iseeneslik katkemine või peetumine, raseduse meditsiiniline katkestamine, lootekahjustus), on välditav raviviga.

Ravivigade vältimiseks on arstil soovitatav järgida ravimiteabes toodud juhiseid ning dokumenteerida tegevused patsiendi haigusluku, sh rasedustestide tegemise ajad ja tulemused, patsiendi nõustamine, riskivähendamise materjalide üleandmine, kontratseptiivi(de) määramine või kinnitus abstinentsi kohta.

Mükofenoolhappe raviaegsetest rasedustest tuleb teatada Ravimi-ametile ja ravimi müügiloa hoidjale.

Mükofenoolhappe puhul on tervis-
hoiutöötajad võimalikust rasedus-
aegsest kokkupuutest teavitanud
2 korral (mõlemad juhud samal
patsiendil).

KIRJANDUS

1. Kulaga S, Zargarzadeh AH, Bérard A. Prescriptions filled during pregnancy for drugs with the potential of fetal harm. *BJOG* 2009;116:1788–95.
2. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XVI Addendum I-Risk minimisation measures for medicinal products with embryo-fetal risks, 2025.
3. Oliveri NMB, Hansen JM, Almarsdóttir AB, Jacobsen R. The Awareness and adherence of the valproate pregnancy prevention program: a questionnaire survey among healthcare professionals, pharmacists, and patients in Denmark. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20:2215.
4. Abtahi S, Pajouheshnia R, Durán CE, et al. Impact of 2018 EU Risk Minimisation Measures and Revised Pregnancy Prevention Programme on Utilisation and Prescribing Trends of Medicinal Products Containing Valproate: An Interrupted Time Series Study. *Drug Saf* 2023;46:689–702.
5. Durán CE, Riera-Arnau J, Abtahi S, et al. Impact of the 2018 revised Pregnancy Prevention Programme by the European Medicines Agency on the use of oral retinoids in females of childbearing age in Denmark, Italy, Netherlands, and Spain: an interrupted time series analysis. *Front Pharmacol* 2023;14:1207976.
6. Ivask M, Kurvits K, Uusküla M, Juppo A, Laius O, Siven M. Compliance with Pregnancy Prevention Recommendations for Isotretinoin Following the Amendment of the European Union Pregnancy Prevention Program: A Repeat Study in Estonia. *Drugs Real World Outcomes* 2024;11:91–8.
7. Uusküla A, Pisarev H, Kurvits K, Laius O, Laanpere M, Uusküla M. Compliance with Pregnancy Prevention Recommendations for Isotretinoin in Estonia in 2012–2016. *Drugs Real World Outcomes* 2018;5:129–36.
8. Kurvits K, Uusküla M, Laius O. Valproehappe kasutamine fertiilses eas naistel. *Eesti Arst* 2017;96:544–550.
9. Kurvits K, Uusküla M, Laius O, Kiisk K. Talidomiid ja selle analoogid – näide tänapäevasest riskijuhtimisest ravimiohutuses. *Eesti Arst* 2019;98:168–72.
10. Kurvits K, Laius O, Uusküla M, Laanpere M. Trends in the use of hormonal contraception in Estonia 2005–2019 and the risk of arterial and venous thromboembolism: a population-based study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2021;26:413–20.
11. Devkota R, Khan GM, Alam K, et al. Impacts of counseling on knowledge, attitude and practice of medication use during pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17:131.
12. Zhang YY, Song CG, Wang X, et al. Clinical characteristics and fetal outcomes in women with epilepsy with planned and unplanned pregnancy: A retrospective study. *Seizure* 2020;79:97–102.
13. Ravimiregister. Cellcept ravimi omaduste kokkuvõte. Vaadatud 20.01.2026, <https://www.ravimiregister.ee/>.
14. Bhat R, Tonutti A, Timilsina S, Selmi C, Gershwin ME. Perspectives on Mycophenolate Mofetil in the Management of Autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2023;65:86–100.
15. Russell MD, Dey M, Flint J, et al. BSR Standards, Audit and Guidelines Working Group. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology* 2023;62:e48–e88.
16. Võlaõigusseadus (21.11.2025). Riigi Teataja I. Vaadatud 22.01.2026, <https://www.riigiteataja.ee/akt/111112025016>.