

# Valproehappe kasutamine fertiilses eas naistel

Katrin Kurvits<sup>1</sup>, Maia Uusküla<sup>1</sup>, Ott Laius<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Ravimiamet,  
<sup>2</sup> TÜ traumatoloogia ja  
ortopeedia kliinik

Kirjavahetajaautor:  
Katrin Kurvits  
katrin.kurvits@  
ravimiamet.ee

Võtmesõnad:  
valproehape, teratogeensus,  
riskivähendamise meetmed,  
retseptiandmed

Epilepsia raviks registreeriti valproehape Euroopas 1967. aastal ning see on üks maailmas enim kasutatud antiepileptikum, mis on efektiivne enamiku epilepsia vormide puhul (1). Hilisemates uuringutes on tõestatud ka valproehappe efektiivsus maniakaalsete episoodide ravis ja meeleolu stabiliseerivad omadused ning alates 1995. aastast on ravimil näidustus bipolaarse häire raviks. Mõnedes riikides on valproehape registreeritud ka migreenihoogude profülaktikaks, lisaks on tema võimalikku toimet uuritud veel teiste seisundite – neuropaatilise valu, pahaloomuliste kasvaja – ravis (2).

Pikaajaline kasutamiskogemus on näidanud, et valproehape on üldiselt hea talutavusega, sagedasemateks kõrvaltoimeteks on sedatsioon, väsimus, treemor, kehakaalu tõus, seedetrakti ja vereloome häired, maksatoksilisus (3, 4).

Tõsisem risk on valproehappe teratogeensus. Esimesed teated väärarengutest (lülisambalõhestus) valproehapet kasutanud naiste lastel pärinevad 1980ndate algusest, siis aga puudus ühtne veendumus, et kahjulikud toimed lootele olid põhjustatud ravimist ja mitte epilepsiast endast (5). Nüüdseks on selge, et lastel, kelle emad kasutavad valproehapet raseduse ajal, on kaasasündinud väärarengute (neuraalorüü defektid, südame- ja urogenitaaldefektid, huule- ja suulaelõhed, jäsemedefektid, kraniostenooos) risk suurem võrreldes teiste epilepsiaravimite kasutamisega (6). Lisaks on näidatud, et üsasisene kokkupuude valproehappega suurendab neuroloogiliste arenguhäirete – varajase arengupeatuse, hilisema kõnelema ja kõndima hakkamise, mälu- ja probleemide, nõrgemate intellektuaalsete võimete ning autismispektri häirete ja lapsepõlve autismi – riski 30–40% (7, 8).

Teratogeensusu riski ja selle vähendamise võimaluste selgitamiseks vaadati 2013. aastal Euroopa Ravimiameti juhtimisel läbi olemasolevad ohutuse ja efektiivsuse

andmed ning ekspertide seisukohad valproehappe ja sarnaste ainete kasutamise kohta tütarlastel, fertiilses eas naistel ja rasedatel naistel.

2014. aasta novembris piirati valproehappe kasutamist epilepsia ja bipolaarse häire ravis järgmiste kriteeriumitega:

- fertiilses eas tütarlastel ja naistel ning rasedatel tohib ravi valproehappega alustada ainult juhul, kui muu ravi on ebaefektiivne või ei ole talutav;
- rasedumisvõimelised naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasedumisvastast vahendit ning arstid peavad neid teavitama valproehappe rasedusaegse kasutamise ohtudest;
- rasedunud või raseduda soovivatel naistel tuleb ravi valproehappega lõpetada (8).

Riskide vähendamiseks saadeti tervishoiutöötajatele valproehappe kohta ohutusala teabekiri ja koostati arstidele väljakirjutamisjuhend ning teabematerjal patsientidele. Eestis edastasid müügiloa hoidjad vastavad materjalid valproehapet välja kirjutavatele arstidele 2014. aasta detsembris.

Piirangute rakendamise järel on meetmete tõhususe hindamiseks mitmes riigis tehtud uuringuid, mille tulemused näitavad, et meetmed ei ole soovitud eesmärki täitnud. Täiendavate riskivähendamise meetmete asjakohasuse hindamiseks otsustas Euroopa Ravimiamet 2017. aasta märtsis valproehappe kasutamise andmed uuesti läbi vaadata (9).

## EESMÄRK

Hinnata, kas Eestis täidavad riskivähendamise meetmed oma eesmärki, kui suur on fertiilses eas naiste osakaal valproehapet saavate patsientide hulgas ning kas enne ravi alustamist valproehappega on kasutatud teisi ravimeid epilepsia või bipolaarse häire raviks. Uurida, kui suur hulk fertiilses eas naistest kasutab ravi ajal kontratseptiive ja kas neil on esinenud rasedusi.

## MEETODID

Eesti Haigekassa retseptikeskusele tehti päring perioodil 01.01.2015–31.12.2016 valproehappega (ATC kood N03AG01) ravi alustanutele välja kirjutatud retseptide kohta. Ravi alustanuteks arvati patsiendid, kellele varasema aasta jooksul valproehapet välja ei kirjutatud.

Valproehappe ravi algus defineeriti kui esimese valproehappe ostu kuupäev. Kui kahe järjestikuse retsepti alusel tehtud ostude vahe oli väiksem kui 60 päeva, siis need arvati sama raviperioodi ostudeks. Kui raviperioodis oli oste mitu, siis raviperioodi lõpp arvutati, liites viimase ostu kuupäevale viimase ostu koguse ja keskmise päevase ravimikoguse jagatise. Keskmise päevane ravimikogus on arvatud järgmise valemi järgi:

$$\frac{\text{keskmise päevane ravimikogus} = (\text{summa ostetud ravimikogustest esimesel kuni eelviimasel ostul})}{(\text{viimase ostu kuupäev} - \text{esimese ostu kuupäev})}$$

Kui isikul oli ainult üks ost, arvutati raviperioodi lõpp lähtuvalt valproehappe defineeritud päevadoosist (1500 mg) (10).

Isikute diagnoosid põhinevad valproehappe esmase väljakirjutamise diagnoosil, mis on klassifitseeritud rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni (RHK-10) järgi (11). Epilepsiaga patsiendid defineeriti kui isikud diagnoosikoodidega G40 (epilepsia) ja G41 (epileptiline staatus). Bipolaarse häirega patsiendid defineeriti kui isikud diagnoosikoodidega F31 (bipolaarne häire) ja F30 (*mania*), sest enamik maniakaalseid episoodide esineb bipolaarse häire kontekstis. Vaadati eraldi ka migreeni (G43) ja peavalu sündroomiga (G44) patsiente, teiste psüühika- ja käitumishäiretega patsiente (F00–F99) ning muude diagnoosidega patsiente.

Lisaks tehti päring teiste epilepsia ja bipolaarse häire raviks kasutatavate retsepti alusel väljaostetud ravimite kohta perioodil 01.01.2014–31.12.2016. Alternatiivse ravimi kasutamiseks defineeriti aasta jooksul enne valproehappega ravi alustamist vähemalt ühe retsepti alusel mõne teise epilepsia või bipolaarse häire raviks kasutatava ravimi ostu (võimalikud toimeained on loetletud tabelis 1).

Kontratseptsiooni kasutamise hindamiseks tehti päring retsepti alusel väljaostetud hormonaalsete kontratseptiivide (ATC

rühmad G02B, G03A) ja mittehormonaalsete emakasiseste vahendite paigaldamiste (tervishoiuteenused koodidega 2930L, 7352) kohta perioodil 01.01.2014–31.12.2016 (12). Kuna mõnele patsiendile võis emakasisene vahend olla paigaldatud juba varem, tehti

**Tabel 1.** Epilepsia ning bipolaarse häire raviks lisaks valproehappele kasutatavate ravimite loetelu

Epilepsia			
Toimeaine	ATC kood	Toimeaine	ATC kood
fenobarbitaal	N03AA02	sultiaam	N03AX03
primidoon	N03AA03	lamotrigiin	N03AX09
bensobarbitaal	N03AA80	topiramaat	N03AX11
fenütoiin	N03AB02	gabapentiin	N03AX12
etosuksimiid	N03AD01	levetiratsetaam	N03AX14
klonasepaam	N03AE01	pregabaliin	N03AX16
karbamasepiin	N03AF01	lorasepaam	N05BA06
okskarbamepiin	N03AF02	klobasaam	N05BA09
vigabatriin	N03AG04	perampaneel	N03AX22
Bipolaarne häire			
Toimeaine	ATC kood	Toimeaine	ATC kood
karbamasepiin	N03AF01	paliperidoon	N05AX13
lamotrigiin	N03AX09	imipramiin	N06AA02
kloorpromasiin	N05AA01	klomipramiin	N06AA04
levomepromasiin	N05AA02	amitriptüliin	N06AA09
flufenasiin	N05AB02	nortriptüliin	N06AA10
perfenasiin	N05AB03	fluoksetiin	N06AB03
peritsiasiin	N05AC01	tsitalopraam	N06AB04
haloperidool	N05AD01	paroksetiin	N06AB05
melperoon	N05AD03	sertraliin	N06AB06
droperidool	N05AD08	fluvoksamiin	N06AB08
sertindool	N05AE03	estsitalopraam	N06AB10
ziprasidoon	N05AE04	tranüülsüpromiin	N06AF04
flupentiksool	N05AF01	moklobemiid	N06AG02
kloorprotikseen	N05AF03	mianseriin	N06AX03
züklopentiksool	N05AF05	mirtasapiin	N06AX11
pimosiid	N05AG02	bupropioon	N06AX12
klosapiin	N05AH02	tianeptiin	N06AX14
olansapiin	N05AH03	venlafaksiin	N06AX16
kvetiapiin	N05AH04	milnatsipraan	N06AX17
sulpiriid	N05AL01	reboksetiin	N06AX18
amisulpriid	N05AL05	duloksetiin	N06AX21
liitium	N05AN01	agomelatiin	N06AX22
risperidoon	N05AX08	vortiooksetiin	N06AX26
aripiprasool	N05AX12		

päring ka kontratseptiivseadme järelevalve (RHK-10 kood Z30.5) kohta.

Hormonaalsete kontratseptiivide raviperioodi arvutamisel lähtuti WHO kinnitatud defineeritud päevadoosidest (10). Mittehormonaalsete emakasiseste vahendite kasutamise ajaks arvati paigaldamise või viimase järelevalve kuupäev kuni uuritava perioodi lõpuni (emakasisene vahend paigaldatakse tavaliselt 3–10 aastaks).

Rasestumiste tuvastamiseks tehti päring perioodil 01.01.2015–31.12.2016 kinnitatud raseduste (RHK-10 koodid Z32.1, Z33–Z35) ja abortlõppega raseduste (RHK-10 koodid O00–O08) kohta.

Haigekassa kasutab anonüümseks muudetud kodeeritud tunnuseid, mis

võimaldavad erinevatest andmebaasidest tehtud päringute andmeid kokku viia ja isikupõhiselt analüüsida.

## TULEMUSED

Aastatel 2015–2016 alustas ravi valproehap-  
pega 1506 isikut, kellest veidi vähem kui pooled (n = 718, 48%) olid naised. Fertiilses eas (vanuses 15–49 aastat) naised oli 299 (42% kõigist naissoost patsientidest). Patsientide soo ja vanuse jaotus on esitatud joonisel 1.

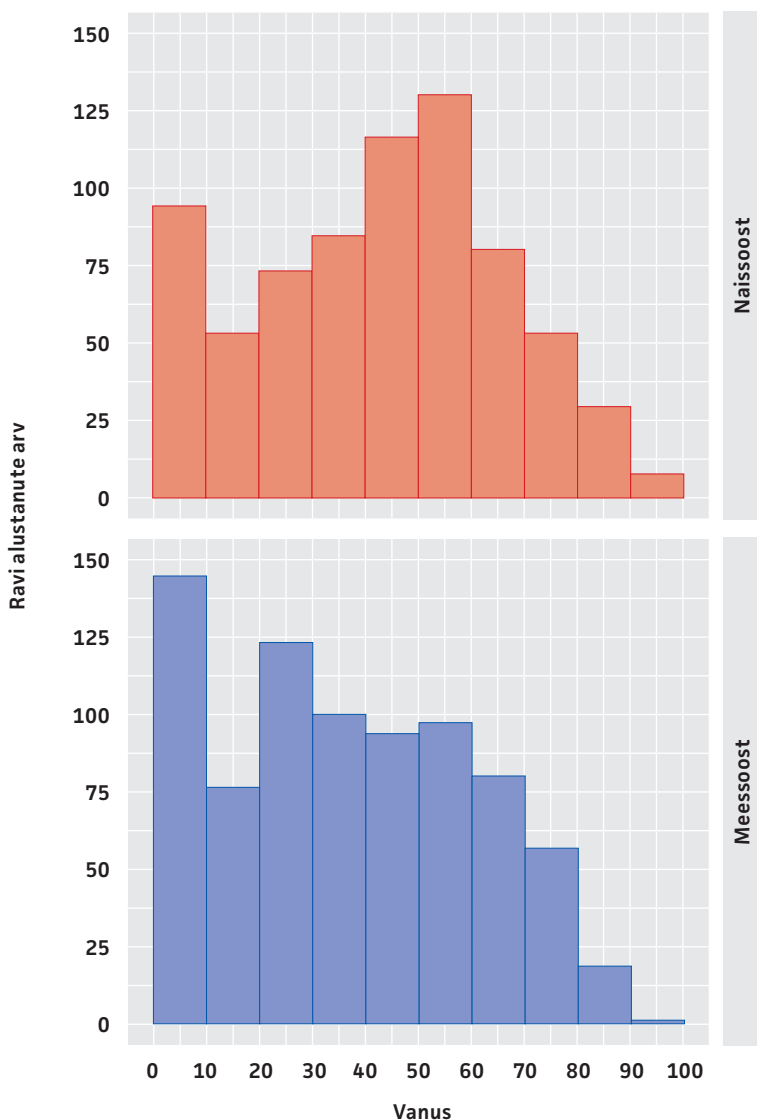
Joonisel 2 on esitatud diagnooside osakaalud eri patsiendirühmades. Kõigi uuringuperioodil ravi alustanute hulgas määrati valproehapet epilepsia raviks 51%-le ning bipolaarse häire raviks 8%-le patsientidest ehk kokku määrati 59%-le patsientidest valproehapet nagu ametlikult näidustatud. Fertiilses eas naiste hulgas olid nende diagnooside osakaalud vastavalt 30% ja 15%. Psüühika- ja käitumishäirete puhul määrati valproehapet fertiilses eas naistele sagedamini kui üldises populatsioonis (57% vs. 42%). Lisaks bipolaarsele häirele on valproehapet üsna sageli määratud ka skisofreenia, skisotüüpsete ja luululiste häirete korral (vt tabel 2). 11%-le fertiilses eas naistest kirjutati valproehapet välja migreeni ja peavalusündroomide raviks.

Enamiku (90%) esmastest retseptidest oli välja kirjutatud neuroloog või psühhiaater.

Kolmandik fertiilses eas naistest kasutas valproehapet lühiajaliselt: perioodil 01.01.2015–31.09.2016 alustas ravi 252 fertiilses eas naist, kellest 79 (31%) ostis valproehappe välja vaid korra. Raviperioodi kestuse mediaan oli 52 päeva, mis epilepsia (83 päeva) ja bipolaarse häire (90 päeva) korral oli pikem, kuid teiste diagnooside puhul lühem (vt tabel 3).

Epilepsia diagnoosiga fertiilses eas naistest kasutas enne valproehapet aasta jooksul alternatiivset ravimit 42% patsientidest, samas kui kõigi ravi alustanute hulgas oli vastav näitaja 35%. Kõige sagedamini kasutati karbamasepiini. Bipolaarse häirega fertiilses eas naistest sai eelnevalt alternatiivset ravi 67%, mida kõigi uute kasutajate hulgas oli pisut enam (70%). Kõige sagedamini kasutati eelnevalt kvetiapiini.

Valproehappe ravi alustamisel kasutas kontratseptiive 14% (n = 41) fertiilses eas naistest, kellest 35-l kestis see kuni valproehappe ravi lõpuni. Kõige suurem oli kontratseptiivide kasutamine migreeni ja

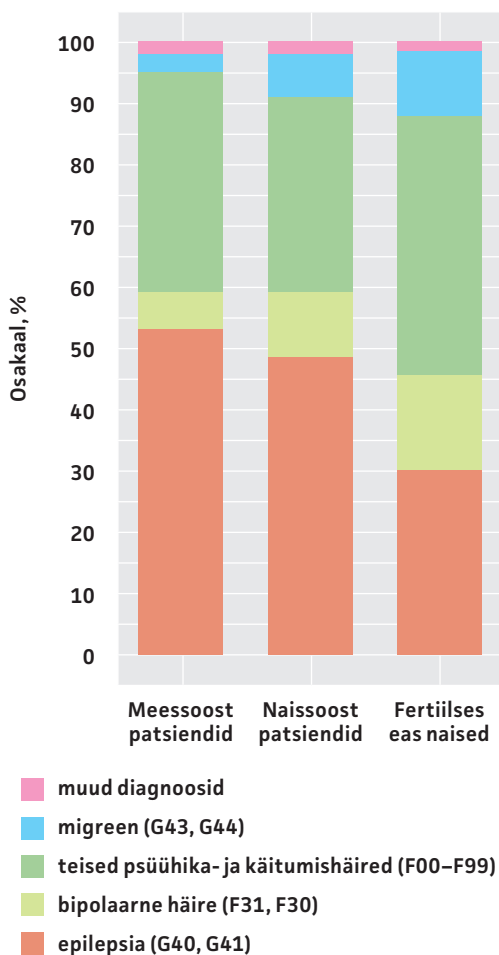


Joonis 1. Aastatel 2015–2016 ravi valproehap-  
pega alustanute jaotus soo ja vanuse järgi.

peavalusündroomi diagnoosiga naiste hulgas (25%), kõige väiksem psüühika- ja käitumishäirete diagnoosiga naiste hulgas (6%).

Uringuperioodil diagnoositi 29 rasedust, millest 7 juhul toimus spontaanabort, 11 lõppes meditsiinilise abordiga ning edasi kestnud rasedusi oli 11. Enamik nendest ei langenud arvutatud valproehappega ravi perioodidele, vaid leidis aset enne valproehappe kasutamist (n = 14), pärast valproehappega ravi lõppemist (n = 6) või valproehapperavi kahe perioodi vahelisel ajal (n = 5). Valproehappe raviperioodile langes kolm raseduse diagnoosimist. Lisaks oli ühele patsiendile ligikaudu viiendal raseduskuul valproehapet korra välja kirjutatud generaliseerunud idiopaatilise epilepsia diagnoosiga.

Valproehappega ravi ajal rasestunud kolmele naisele määrati valproehapet psüühika- ja käitumishäirete raviks (korduv meeoleluhäire, oluline käitumishäire, residuaalne afektiivne häire). Kaks naist kasutas kontratseptsiooni valproehappega ravi alustamisel, kuid ravi kestel oli kontratseptiivi kasutamine katkenud. Kaks rasedust diagnoositi vastavalt 5 ja 11 kuud pärast valproehapperavi alustamist. Üks rasedus diagnoositi üks kuu pärast ravi alustamist valproehappega ning see näitab, et patsient võis olla rasestunud juba enne valproehappe määramist. Kaks rasedust lõppes meditsiinilise abordiga ja üks rasedus kestis edasi. Edasi kestnud raseduse puhul ravi valproehappega katkestati – pärast



**Joonis 2.** Valproehappe väljakirjutamise diagnooside osakaal 2015–2016 aastal ravi alustanute hulgas eri patsiendirühmade kaupa.

**Tabel 2.** Fertiilses eas naiste diagnoosid, mille puhul valproehapet välja kirjutati

Diagnoos (RHK-10 kood)	Fertiilses eas naiste arv (osakaal)
Epilepsia ja epileptiline staatus (G40, G41)	91 (30%)
Generaliseerunud epilepsia ja epileptilised sündroomid (G40.3, G40.4)	31
Bipolaarne häire, <i>mania</i> (F31, F30)	46 (15%)
Teised psüühika- ja käitumishäired (F00–F99)	124 (42%)
Orgaanilised – k.a sümptomaatilised – psüühikahäired (F00–F09)	17
Psühhoaktiivsete ainete tarvitamisest tingitud psüühika- ja käitumishäired (F10–F19)	9
Skisofreenia, skisotüüpsed ja luululised häired (F20–F29)	44
Meeleoluhäired, v.a bipolaarne häire, <i>mania</i> (F32–F39)	18
Neurootilised, stressiga seotud ja somatoformsed häired (F40–F49)	18
Täiskasvanu isiksus- ja käitumishäired (F60–F69)	6
Vaimne alaareng (F70–F79)	12
Migreen, muud peavalusündroomid (G43, G44)	32 (11%)
Ülejäänud	6 (2%)

**Tabel 3.** Aastatel 2015–2016 valproehappe ravi alustanud fertiilses eas naiste näitajad diagnooside kaupa

Näitaja	G40, G41	F31, F30	teised F00–F99	G43, G44	muud
<b>Fertiilses eas naiste arv:</b>	<b>91</b>	<b>46</b>	<b>124</b>	<b>32</b>	<b>6</b>
2015 ravi alustanute arv	47	19	56	12	3
2016 ravi alustanute arv	44	27	68	20	3
<b>Ravikuuride arv:</b>					
1	64	39	78	24	4
2	18	7	38	8	2
3 ja enam	9		8		
<b>Ravi kestus:</b>					
ravikuuri kestuse mediaan	83	90	40	20	61
<b>Alternatiivne ravi:</b>					
aasta jooksul enne valproehapet	38 (42%)	31 (67%)	-	-	-
<b>Kontratseptsioon:</b>					
valproehappe ravi alustamisel	12 (13%)	9 (20%)	11 (9%)	8 (25%)	1 (17%)
kogu valproehappe ravi ajal	9 (10%)	9 (20%)	8 (6%)	8 (25%)	1 (17%)
<b>Raseduste arv:</b>					
uuringuperioodil kokku	6	3	15	5	
valproehappe ravi ajal			3		

rasedust kinnitavat diagnoosi valproehapet patsiendile enam välja ei kirjutatud.

## ARUTELU

Kuigi fertiilses eas naiste osakaal kõigi ravi alustanute hulgas ei olnud väga suur (20%), oli ootamatu, et valproehapet oli epilepsia diagnooside (30%) pärast vähem välja kirjutatud kui psühhiaatriliste ja käitumishäirete puhul (57%). Fertiilses eas naiste retseptiandmete uuring Ameerika Ühendriikides näitas sama – 83% valproehappe retseptidest kirjutati välja muudel näidustustel kui epilepsia, millest omakorda 74% psühhiaatriliste diagnooside alusel (13). Uurimuse lühike vaatlusperiood ajalisi suundumusi hinnata ei võimalda, kuid võrreldes 2016. aastat 2015. aastaga, on valproehappe väljakirjutamine mitte-epileptiliste diagnooside puhul suurenenud ja epilepsia diagnooside korral vähenenud.

Ootustele vastupidine oli ka lühike ravikestus. Arvestades, et tegemist on krooniliste haigustega, mis vajavad pikaajalist ravi, jäi suurel osal (30%) patsientidest ravi valproehappega väga lühikeseks.

Ka alternatiivsete ravimite kasutamine enne valproehappega ravi alustamist fertiilses eas naistel (epilepsiaga 42%-l, bipolaarse häirega 67%-l) võinuks olla suurem. Vaid kolmandikul epilepsiaga fertiilses eas

naistest oli generaliseerunud epilepsia diagnoos, mille puhul võib valproehappega ravi alustamist eelneva teiste ravimite kasutamiset pidada asjakohaseks. Alternatiivsete ravimite kasutamine oli aga enam-vähem samal tasemel kõigi uute ravi alustanute seas täheldatuga (vastavalt 35%, 70%).

Murettekitav on asjaolu, et kuigi valproehappe kahjulikud toimed lootele on teada aastaid ning efektiivse rasestumisvastase meetodi samaaegne kasutamine seati tingimuseks juba 2014. aastal, on kontratseptiive kasutavate naiste osakaal fertiilses eas naiste hulgas suhteliselt väike (14%) ning see näitaja on sarnane ka kogupopulatsioonis (16%). Hinnanguliselt kasutas 2015. aastal hormonaalseid kontratseptiive ja emakasiseseid vahendeid ligi 50 000 naist 300 000 fertiilses eas naise kohta (14–16). Olukord ei ole parem ka teistes riikides: Iirimaa läbi viidud retseptiandmete uuringus oli fertiilses eas naiste osakaal, kellele koos valproehappega kirjutati välja ka foolhapet ja hormonaalset kontratseptiivi, veelgi väiksem – ≤ 10% (17). Samas võiks hormonaalsete kontratseptiivide kasutamist hoopiski soodustada asjaolu, et erinevalt paljudest teistest antiepileptikumidest ei mõjuta valproehappe suukaudsete kontratseptiivide toimet, kuna ei indutseeri maksa ensüümsüsteemi (18, 19).



Kuigi ravi ajal valproehappega rasestus vähe naised (1%), lõppes kolmest rasedusest kaks meditsiinilise abordiga, mida oluks võimalik ära hoida korrapärase usaldusväärse kontratseptsiooniga.

Lisaks täheldasime, et uurimuses vaadeldud naistel tekkis uuringuperioodi jooksul 29 rasedust, millest 62% lõppesid kas iseenesliku aborti (sh eostumise anomaaliatega) või meditsiinilise abordiga, mida on võrreldes kogupopulatsiooniga (32%) kaks korda enam (20).

Retseptiandmetel põhinevate uurimuste puuduseks on, et ei ole teada, kas ja kuidas patsient tegelikult ravimit kasutas. Ravimi väljaostmine ei pruugi alati tähendada, et patsient kasutas ära kogu ravimi. Samuti ei ole teada, miks ravi katkestati – kas soovitud toime puudumise, kõrvaltoimete või teiste põhjuste tõttu. Lisaks võivad uurimuses kasutatud emakasiseste vahendite andmed olla puudulikud, kui naisele võis emakasisene vahend olla paigaldatud mitu aastat varem ning kui naine ei käinud uuritava perioodi jooksul vahendi kontrollvisiidil, samas puuduvad andmed vahendi ennetähtaegse eemaldamise kohta, mistõttu ei tohiks see viga oluline olla. Puudusena võib välja tuua ka selle, et ravimi väljakirjutamise diagnoosid ei pruugi alati peegeldada ravimi tegelikku näidustust ja patsiendi seisundit. Siinkohal on oluline märkida järgmist: kuna uurimus hõlmas ainult ravi alustanud patsiente ja uuritud periood oli suhteliselt lühike, ei saa saadud tulemusi üldistada kõigi valproehappe kasutajate kohta.

## JÄRELDUSED

Kokkuvõtvalt võib väita, et kuigi valproehape on mõnedel patsientidel (generaliseerunud epilepsiaga) kõige tõhusam ravim, võiks suurel osal patsientidest (eelkõige psühhiaatriliste ja muude näidustuste puhul) fertiilses eas naistel eelistada teisi ravimeid ning alles nende toime puudumisel või sobimatuse korral minna üle valproehappele. Lisaks tuleb patsientidele selgitada valproehappega kaasnevaid riske ja tõhusa rasestumisvastase meetodi kasutamise vajalikkust, et ära hoida soovimatut rasestumist ja vältida üsasisest kokkupuudet valproehappega.

## SUMMARY

### Prescribing valproic acid for women of childbearing age

Katrin Kurvits<sup>1</sup>, Maia Uusküla<sup>1</sup>, Ott Laius<sup>1,2</sup>

Valproic acid is a widely used antiepileptic. It is effective against most seizure types and is generally well tolerated. However, in utero, valproic acid exposure poses an increased risk of congenital malformations and may affect early neurodevelopmental parameters in 30–40% of children, including talking and walking in the later period, lower intellectual abilities, poor language skills (speaking and understanding) and memory problems. Therefore, it is recommended to avoid the use of valproic acid during pregnancy and in women of reproductive age, if possible.

This study was undertaken to describe the prescribing practice of valproic acid for women of childbearing age in Estonia.

We retrieved all new user valproic acid prescriptions in the period of 2015–2016 from the prescription database of the Estonian Health Insurance Fund. Persons for whom valproic acid had not been prescribed in the previous year were defined as new users. Additionally, the prescriptions of alternative medication for epilepsy and bipolar disorder, the prescriptions of hormonal contraceptives and the records of the insertion and surveillance of intrauterine devices in the period of 2014–2016, as well as the records of diagnosed pregnancies in the period of 2015–2016 for those patients were obtained.

During 2015–2016 there were 1506 new valproic acid users, of those 299 (20%) were women of childbearing age (15–49). Among the women of childbearing age valproic acid was prescribed in 30% for epilepsy (ICD-10 codes G40, G41), in 15% for bipolar disorder and mania (ICD-10 codes F31, F30), in 42% for other mental and behavioural disorders (ICD-10 codes F00–F99), in 11% for migraine and other headache syndromes (ICD-10 codes G43, G44) and in 2% for other diagnoses. Most women used valproic acid short-term, the duration of the median treatment episode being 52 days, which was longer in patients with epilepsy and bipolar disorder and shorter in patients with other mental and behavioural disorders and migraine.

<sup>1</sup> Estonian State Agency of Medicines, Tartu, Estonia, <sup>2</sup> Department of Traumatology and Orthopedics, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to:  
Katrin Kurvits  
katrin.kurvits@ravimiamet.ee

Keywords:  
valproic acid,  
teratogenicity, risk  
minimisation measures,  
prescription data

Alternative medication was used prior to valproic acid usage in 42% of women of childbearing age with epilepsy and in 67% of women of childbearing age with bipolar disorder and mania. Only 14% of the women of childbearing age used contraceptives at the initiation of valproic acid, of those 85% used contraceptives until the end of the treatment period. There were three pregnancies during valproic acid treatment, of these two were terminated by medical abortion and one pregnancy continued. In the case of continued pregnancy, valproic acid treatment was discontinued after the pregnancy was diagnosed.

In conclusion, awareness should be raised, particularly in non-epilepsy specialists, regarding the prescribing risks of valproic acid in women of reproductive age. Alternative therapies and effective contraceptives should be more widely used.

## KIRJANDUS / REFERENCES

- Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002;16:695–714.
- Johannessen CU, Johannessen SI. Valproate: past, present, and future. *CNS Drug Rev* 2003;9:199–216.
- Greenberg RG. Therapeutic index estimation of antiepileptic drugs: a systematic literature review approach. *Clin Neuropharmacol* 2016;39:232–40.
- Tomson T, Battion D, Perucca E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol* 2016;15:210–8.
- Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: How much are we endangering the embryo and fetus? *Repr Toxicol* 2009;28:1–10.
- Jentink J, Loane MA, Dolk H, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010;362:2185–93.
- Velez-Ruiz NJ, Meador KJ. neurodevelopmental effects of fetal antiepileptic drug exposure. *Drug Saf* 2015;38:271–8.
- European Medicines Agency. CMDh agrees to strengthen warnings on the use of valproate medicines in women and girls, 2014. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate\\_and\\_related\\_substances/human\\_referral\\_prac\\_000032.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate_and_related_substances/human_referral_prac_000032.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f).
- European Medicines Agency. New review of valproate use in pregnancy and women of childbearing age, 2017. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate\\_and\\_related\\_substances/human\\_referral\\_prac\\_000066.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate_and_related_substances/human_referral_prac_000066.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f).
- WHO Collaboration Center. <http://www.whocc.no>.
- ICD-10 classification system. <http://www.who.int/classifications/icd/en/>.
- Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu. <https://www.riigiteataja.ee/akt/130122016013>.
- Adedinsowo DA, Thurman DJ, Luo YH, et al. Valproate prescriptions for nonepilepsy disorders in reproductive-age women. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2013;97:403–8.
- Ravimiamet. <http://www.ravimiamet.ee/ravimistatistika>.
- Eesti Haigekassa. <https://www.haigekassa.ee/et/haigekassa/aruanded-eelarved-statistika/tervishoiuteenused>
- Statistikaameti andmebaas. [http://pub.stat.ee/px-web.2001/Database/Rahvastik/01Rahvastikunaitajad\\_ja\\_koosseis/04Rahvaarv\\_ja\\_rahvastiku\\_koosseis/04Rahvaarv\\_ja\\_rahvastiku\\_koosseis.asp](http://pub.stat.ee/px-web.2001/Database/Rahvastik/01Rahvastikunaitajad_ja_koosseis/04Rahvaarv_ja_rahvastiku_koosseis/04Rahvaarv_ja_rahvastiku_koosseis.asp).
- Murphy S, Bennett K, Doherty CP. Prescribing trends for sodium valproate in Ireland. *Seizure* 2016;36:44–8.
- Genton P, Semah F, Trinka E. Valproic acid in epilepsy: pregnancy-related issues. *Drug Saf* 2006;29:1–21.
- Ravimiregister. [http://ravimiregister.ravimiamet.ee/Data/SPC/SPC\\_1086555.pdf](http://ravimiregister.ravimiamet.ee/Data/SPC/SPC_1086555.pdf)
- Tervise Arengu Instituudi tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. <http://tai.ee/et/tegevused/registrid/meditsiini-line-sunniregister-ja-raseduskatkestusandmekogu/statistika>.

## Vere magneesiumisisalduse võimalik seos dementsuse arenguga

Nii suure kui ka väikse magneesiumisisaldusega veres võib kaasneda suurem risk dementsuse tekkeks. Praegused dementsuse ennetus- ja ravimeetodid on piiratud, seega on oluline selle haiguse ennetamiseks leida uusi riskitegureid. Oleks äärmiselt kasulik, kui saaks dementsuse tekkeriski vähendada toitumise jälgimise või toidulisandite tarvitamise kaudu.

Prospektiivne rahvastikupõhine uuring hõlmas 9569 inimest, kelle keskmise vanus oli 65 aastat (nendest 56,6% naised), kellel polnud varem dementsust diag-

noositud ning kellel määrati magneesiumi sisaldus veres. Uuritavaid jälgiti keskmiselt 8 aasta jooksul kuni 2015. aasta jaanuarini. Selle aja jooksul diagnoositi 823 inimesel dementsus, neist 662-l oli Alzheimeri tõbi. Dementsust hinnati DSM-III-R (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders, version III, revised*) kriteeriumite põhjal.

Jälgitavad jaotati nende vere magneesiumisisalduse alusel viide rühma. Nii magneesiumi suure kui ka väikse sisalduse korral oli dementsuse tekke tõenäosus kuni 30% suurem. Väikse magneesiumisisalduse (< 0,79 mmol/l) rühmas arenes 1771 inimesest dementsus 160-l (10,2 juhtu 1000 inimaasta

kohta). Suure magneesiumisisaldusega (> 0,9 mmol/l) 1748 inimesest tekkis dementsus 179 uuritava (11,4 juhtu 1000 inimaasta kohta). Vahepealses rühmas arenes 1387 inimesest dementsus 102-l (7,8 juhtu 1000 inimaasta kohta).

On vaja täiendavaid uuringud selle kohta, kas dementsuse tekke ning vere magneesiumisisalduse vahel esineb seos. Selle olemasolu korral oleks võimalik dementsuse arengu suhtes riskirühma kuuluvaid inimesi kergesti skriinida.

## REFEREERITUD

Kieboom B, Licher S, Wolters F. Serum magnesium is associated with the risk of dementia. *Neurology*. 2017; doi:10.1212/WNL.0000000000004517.

## LÜHIDALT