

FARMAKOTERAPIE V GRAVIDITĚ

MUDr. Tomáš Binder, CSc.

Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Článek v přehledu uvádí obecně specifickou podávání léčivých přípravků v jednotlivých stadiích těhotenství. V další části posuzuje léčivé přípravky z hlediska jejich teratogenního potenciálu a škodlivosti v období fetálního vývoje. V závěru jsou uvedena obecná doporučení farmakoterapie žen ve fertilním věku a v průběhu těhotenství a přehled doporučených léčivých přípravků u nejčastěji se vyskytujících nemocí.

Klíčová slova: farmakoterapie, těhotenství.

PHARMACOTHERAPY IN PREGNANCY

The article presents the review of specificity of drug administration in various stages in pregnancy. In farther part the article adjudicates the drugs from the viewpoint of their teratogenicity and maleficence during the fetal developmental period. The general recommendations for pharmacotherapy in women in fertile age and during pregnancy and the review of recommended drugs in most frequent diseases are adduced in the end of the article.

Key words: pharmacotherapy, pregnancy.

Interní Med. 2006; 10: 447–450

1. Specifika farmakoterapie v těhotenství

S nutností farmakoterapie v průběhu gravidity se setkáváme stále častěji. Je to ovlivněno celou řadou faktorů, mezi které řadíme především zvyšující se věk rodiček a s tím související počet chronických onemocnění, které si ženy do těhotenství přinášejí. Dalším faktorem je velmi nízká fertilita našich žen (počet těhotenství připadajících na jednu ženu), která v roce 2005 nedosáhla ani 1,3. Na druhé straně přibývá i žen, které jsou sice těžce nemocné, ale mateřský pud je silnější než podstupovaná rizika spojená s těhotenstvím a porodem. Zvyšuje se počet těhotenství z tzv. programu asistované reprodukce a s tím souvisí stoupající počet vícečetných těhotenství. Neustále se rozšiřují možnosti fetální diagnostiky a snaha léčit plod „in utero“. Nové medicínské poznatky vedly k odhalení stavů, které způsobují infertilitu a lze je farmakologicky tak ovlivnit, aby těhotenství proběhlo úspěšně. Absolutně tak stoupá počet těhotenství, která jsou z nějakého důvodu více či méně riziková. Tyto všechny faktory se přímo i nepřímou odrážejí v potřebě farmakoterapie k zajištění úspěšného průběhu gravidity. Farmakoterapie však nesmí představovat zvýšené riziko pro vývoj plodu in utero. S ohledem na plod proto stále u většiny léčivých přípravků platí co nejvyšší obezřetnost a zdrženlivost při jejich podávání v průběhu gravidity.

Těhotenství a laktace je z hlediska farmakoterapie obdobím, kdy je nutné brát v úvahu při volbě léku možné poškození plodu, ohrožení průběhu samotného těhotenství nebo zdraví novorozence. Působení léčivého přípravku je ovlivněno mnoha faktory, z nichž zásadním je jeho **schopnost pronikat placentární bariérou**. Dalšími důležitými faktory jsou **expoziční dávka, celková doba podávání léku, schopnost plodu lék eliminovat a naopak kumulace léku v těle plodu, případně v plodové**

vodě. Velmi důležitým faktorem je časové období gestace, ve kterém léčivý přípravek podáváme.

Z tohoto hlediska rozdělujeme gestaci na tato důležitá období:

- Preimplantační a implantační období** tj. období trvající přibližně prvních 14 dnů od oplodnění. Zde platí pravidlo „vše, nebo nic“. Rýhující se vajíčko, je-li poškozeno, zanikne nebo dokáže dalším dělením lékové poškození beze zbytku eliminovat.
- Období organogeneze** je z hlediska teratogenního působení léčebných přípravků nejcitlivější, a proto vyžaduje nejvyšší opatrnost při volbě podávaných léků. Toto období končí 12. gestačním týdnem, ale z bezpečnostních důvodů, pro možnou chybu ve výpočtu gestačního stáří, je lépe je o 2 týdny prodloužit.
- Období fetálního vývoje** je z hlediska teratogenního působení léčebných přípravků relativně nejbezpečnější. Léčebné přípravky však mohou v tomto období působit na plod toxicky, a tak může dojít k závažnějšímu poškození funkce některého z orgánů plodu, ovlivnění funkce placenty, a tak způsobit růstovou retardaci plodu až jeho smrt.
- Poslední měsíc gravidity** vyžaduje zvláštní pozornost. Dlouhodobě působící léčebné přípravky mohou působit na novorozence i po porodu. Novorozenelec ztratí možnost eliminovat metabolity placentou. Tak se může snadno stát,

že snížená detoxifikační schopnost hlavně nezralých jater novorozence způsobí prodloužené a nežádoucí působení podávaných přípravků.

- Období laktace** je posledním obdobím, kdy léčebné přípravky podané matce mohou ovlivnit i organismus novorozence.

2. Posuzování léků z hlediska jejich bezpečnosti

Incidence vrozených vývojových vad se pohybuje v lidské populaci okolo 3 procent bez ohledu, zda byli novorozenci v průběhu těhotenství vystaveni účinkům nějakého přípravku nebo ne. To komplikuje v mnoha případech rozpoznání, zda použitý léčebný přípravek má, nebo nemá zvýšený teratogenní potenciál. Proto byly zřízeny národní i mezinárodní instituce, které shromažďují zprávy o možných nežádoucích účincích přípravků a na základě těchto informací vydávají doporučení k jejich užití v průběhu těhotenství. Je známo poměrně málo přípravků, u kterých je jednoznačně prokázán teratogenní efekt na lidský zárodek. U velké většiny přípravků zvýšené teratogenní působení nebylo prokázáno, ale protože není možné léčebné přípravky z hlediska teratogenního působení na lidských zárodcích testovat, nelze tyto účinky jednoznačně vyloučit. U řady nových přípravků chybí dostatek informací. Přípravky jsou z hlediska svého možného působení na lidský zárodek kategorizovány. Jedna z nejuznávanějších kategorizací léků je podle ame-

Tabulka 1. Kategorizace léků podle FDA

• A – kontrolované studie u těhotných neprokázaly riziko poškození
• B – studie na zvířatech neprokázaly riziko a kontrolované studie u těhotných nebyly provedeny
• C – prokazatelně teratogenní nebo embryocidní efekt u zvířat, studie na těhotných nebyly provedeny nebo nejsou dostupné údaje u zvířat ani u těhotných
• D – existují doklady rizika pro lidský plod, ale z důvodů nenahraditelnosti v kritických situacích mohou být podány
• X – riziko jednoznačně převažuje nad prospěchem

Tabulka 2. Prokázané teratogeny v I. trimestru těhotenství

fenytoin, karbamazepin, valproát	defekty neurální trubice
lithium	srdeční malformace
warfarin po 6. týdnu gestace	kostní deformity, chondrodysplázie, defekty CNS
retinoidy	defekty CNS, srdce, končetin, jater
danazol	virilizace, pseudohermafroditismus
cytostatika	cytotoxicita, četné malformace

Tabulka 3. Prokazatelně škodlivé léky v období fetálního vývoje

inhibitory ACE	renální selhání, oligohydramnion
betablokátory (atenolol)	retardace růstu
tyreostatika (carbimazol, thiamazol, propylthiouracil)	hypotyreóza
benzodiazepiny, barbituráty	útlum CNS
nesteroidní antirevmatika	předčasný uzávěr ductus arteriosus, oligohydramnion
tetracykliny po 16. gestačním týdnu	poruchy vývoje skloviny, kostní hmoty
warfarin	intrakraniální krvácení
cytostatika	různé poruchy vývoje

rické FDA (Food and Drug Administration) (tabulka 1). Přípravky s prokázaným teratogenním účinkem jsou uvedeny v tabulce 2. Přípravky s prokazatelně škodlivým účinkem na plod v období fetálního vývoje uvádí tabulka 3.

3. Působení jednotlivých léků

3.1. Kyselina acetylosalicylová (ASA) a nesteroidní antirevmatika (NSA)

Tyto přípravky působí jako antagonisté syntézy prostaglandinů. Stejně jako nesteroidní antirevmatika (NSA) mají antiprogesteronové účinky. Jejich dlouhodobé podávání v druhé polovině těhotenství by mohlo vést k dysfunkci ledvin, která se v UZ obzvláště může manifestovat redukcí množství plodové vody – oligohydramniem. Negativní účinky se projevují i na kardiopulmonální soustavě, kdy mohou vyvolat konstrikci ductus arteriosus.

3.1.1. Acetylosalicylová kyselina (ASA)

Acetylosalicylová kyselina (Aspirin) je průběhu těhotenství užívána téměř jednou polovinou těhotných. V řadě zemí je aspirin podáván jako prevence rozvoje preeklampsie. Výsledky však jsou kontroverzní. Anopyrin je užíván u žen s trombofilií a rekurentním potrácením v průběhu I. trimestru. Užívání ASA bylo dáváno do souvislosti se zvýšeným výskytem rozštěpových vad obličeje a intrauterinních úmrtí. Velká studie na více jak 14 000 těhotných však zvýšenou teratogenitu kyseliny salicylové neprokázala, přesto její podávání v III. trimestru není bez rizika. ASA je podávána pro svůj antiagregační efekt v malých dávkách. Výše popisované negativní účinky (ovlivnění funkce ledvin a kardiopulmonální soustavy) se tudíž nemohou projevit. Denní dávka by se musela pohybovat kolem 300 mg. Chronická me-

dikace však může vyvolat krvácivé projevy u matky a vzácně i u plodu.

3.1.2. Indometacin a ostatní nesteroidní antirevmatika (NSA)

Indometacin je užíván jako analgetikum a v mnoha zemích pro antiprogesteronový efekt jako tokolytikum. Teratogenní účinky nebyly prokázány. Indometacin však může způsobit reverzibilní konstrikci ductus arteriosus plodu in utero. Tento nežádoucí účinek je závislý na podané dávce a projevuje se in utero u plodů po 32. gestačním týdnu. Z dalších účinků indometacinu je třeba zmínit redukcí množství plodové vody – oligohydramnion. U novorozence vystavenému účinku indometacinu in utero se může objevit plicní hypertenze a renální insuficience. U nezralých novorozenců je navíc vyšší incidence rozvoje nekrotizující enterokolitidy. Po porodu nedonošených plodů je užíván k nechirurgickému uzávěru ductus arteriosus.

V běžné praxi najdou uplatnění spíše Ibuprofen a Diklofenak, které je možné v těhotenství, především v I. a II. trimestru, podávat jako účinné analgetikum. Krátkodobé podávání je pro plod bezpečné.

3.2. Antibiotika a antiinfekční léky

Těhotné ženy pochopitelně nejsou imunní vůči infekcím, a tak antibiotika patří mezi často podávané léky v průběhu gravidity. Indikaci k podání a jejich výběru by s ohledem na plod měla být věnována patřičná pozornost.

a) Tetracykliny

Všeobecně se traduje, že podávání tetracyklinů v těhotenství je kontraindikované. Neexistuje však důkaz, že podávání tetracyklinů v průběhu I. trimestru by bylo spojeno se zvýšeným rizikem vrozených vývo-

jových vad. Mnoho těhotenství bylo z tohoto důvodu v minulosti zbytečně přerušeno. Nicméně podávání tetracyklinů těhotné je kontraindikované. Pokud jsou tetracykliny podávány po 16. gestačním týdnu, dochází k hypoplazii zubní skloviny a jejímu hnědavému zbarvení a poruchám tvorby kostní hmoty.

b) Aminoglykosidy

Jsou podle kategorizace FDA zařazeny do skupiny D. Jsou spojeny s 1–2% rizikem ototoxicity (streptomycin a kanamycin). Jiný teratogenní efekt než vrozená hluchota nebyl u této skupiny antibiotik prokázán.

c) Ostatní antibiotika

Peniciliny, cefalosporiny a linkosamidy jsou podle FDA zařazeny do skupiny B a jsou považovány za relativně bezpečné léky. Teratogenní účinky nebyly prokázány. Mohou být tedy podávány i v průběhu I. trimestru. Totéž s výjimkou klaritromycinu (kategorie C) platí v podstatě i pro makrolidy. Pro nedostatek informací se však vyhneme jejich podávání v průběhu I. trimestru. Makrolidy jsou v současnosti doporučovány jako léky první volby při předčasném odtoku plodové vody při snaze o prodloužení těhotenství u kriticky nezralých plodů.

d) Sulfonamidy

Jejich užívání v těhotenství není spojeno s teratogenním rizikem. Jsou-li však podány nedlouho před porodem, mohou u novorozence způsobit hyperbilirubinemii.

e) Sulfametoxazol a trimetoprim

Údaje o teratogenním působení trimetoprimu nejsou jednoznačné. Lék působí jako antagonist folátu. Vyšší dávky podle posledních studií mohou způsobit různé strukturální defekty. Je prokázána vyšší incidence výskytu poruch uzávěru neurální trubice, rozštěpových a srdečních vad.

f) Chinolony

O možném teratogenním působení je velmi málo informací. Na malých souborech těhotných však zvýšená incidence vrozených vývojových vad prokázána nebyla. Jejich podávání nelze v průběhu těhotenství doporučit.

g) Tuberkulostatika

Vyjmě streptomycinu nebyl u ostatních tuberkulostatik (etambutol, rifampicin a isoniazid) prokázán zvýšený teratogenní potenciál.

h) Metronidazol

Pro metronidazol se traduje, že je v těhotenství možné užít jen vaginální lokální léčbu. Poslední

velké studie však neprokázaly teratogenní působení metronidazolu na lidský zárodek.

ch) Aciklovir

Jeho podávání v průběhu těhotenství není spojeno s vyšším teratogenním rizikem pro plod. Podáváme je jen v přísně indikovaných případech. Lék se výrazně kumuluje v plodové vodě.

i) Antiretrovirové léky

Léky užívané k léčbě těhotných s HIV jsou svým mechanismem účinku (interference s nitrobuněčnou replikací viru) primárně podezřelé z možného teratogenního účinku.

Tyto předpoklady se u zidovudinu a lamivudinu nepotvrdily. O teratogenním potenciálu inhibitorů proteáz, inhibitorů nukleosid reverzní transkriptázy a inhibitorů non-nukleosid reverzní transkriptázy chybí dostatek informací. Snižují výrazně riziko vertikálního přenosu z matky na plod. U HIV pozitivních žen obvykle začíná podávání antiretrovirových léků po ukončeném 32. gestačním týdnu.

3.3. Antikoagulancia

a) Hepariny

Nefrakcionované i frakcionované hepariny neprocházejí placentární bariérou, a tudíž nejsou spojeny s výskytem vrozených vývojových vad.

b) Warfarin

Warfarin je spojen až s 10–15% výskytem vrozených vad. Kritické období je po 8. gestačním týdnu. Způsobuje mentální poruchy, křeče, hypoplazii nosu, poruchy epifýz. Později v II. a III. trimestru jsou vady zřejmě v souvislosti s krvácivými projevy u plodu. Projevují se jako poruchy CNS nejčastěji jako ageneze corpus callosum.

3.4. Antiepileptika

Obecně je pro celou skupinu antiepileptik charakteristické, že jejich užívání v těhotenství je spojeno s vyšším výskytem vrozených vad. Incidence se pohybuje průměrně 70/1000. Antiepileptika mohou způsobit poruchy uzávěru neurální trubice, rozštěpové vady obličeje a srdeční vady. Méně závažné defekty způsobené antikonvulzanty jsou hypoplazie prstů a nehtů, hypertelorismus, krátký nos, abnormity ušních boltců. Riziko malformit narůstá při léčbě kombinací antikonvulzivních přípravků.

a) Hydantoináty

Užívání hydantoinátových přípravků je spojeno s rizikem rozvoje intrauterinní růstové retardace plodu (IUGR), mikrocefalií a mentální retardací a výskytem jednoho nebo více tzv. „minor“ defektů.

Incidence tzv. „hydantoinátového syndromu“ se odhaduje průměrně na 10 % exponovaných plodů.

b) Valproátové preparáty

Kyselina valproová může u plodu způsobit v 1–5 % spinu bifidu. Obvykle je však užívání těchto přípravků v průběhu těhotenství spojeno s výskytem menších defektů v oblasti obličeje, které tvoří tzv. „fetální valproátový syndrom“. Ve srovnání s ostatními antiepileptiky je riziko malformací plodu 2–3× vyšší.

c) Karbamazepin

Typy malformací jsou prakticky totožné jako u valproátových a hydantoinových přípravků. Incidence je o něco nižší.

d) Barbituráty

Užívání barbiturátů v graviditě je spojeno s vyšším rizikem výskytu rozštěpových vad.

e) Nová antiepileptika

V posledních letech byla do praxe uvedena řada nových přípravků (lamotrigin, gabapentin, felbamát a tiagabin), u kterých chybí dostatek informací o teratogenním potenciálu. Omezená data jsou k dispozici jen u lamotriginu, kde se ukazuje, že incidence vrozených vad, především rozštěpových, je srovnatelná se staršími antiepileptiky.

3.5. Antihypertenziva

Většina užívaných přípravků v léčbě hypertenze není spojena se zvýšeným rizikem výskytu vrozených vývojových vad. Chronická medikace betablokátory může způsobit intrauterinní růstovou retardaci plodu (IUGR). Výjimku tvoří ACE inhibitory, které, pokud jsou podávány v průběhu druhého a třetího trimestru, mohou způsobit oligohydramnion, IUGR, hypoplazii lebečních kostí a plic nebo intrauterinní smrt plodu. U novorozence se může objevit anurie. Příčinou je velmi pravděpodobně protrahovaná hypertenze a hypoperfuze fetálních ledvin.

3.6. Ostatní léky

a) Penicilamin

Většina těhotenství, kdy je žena léčena penicilaminem (Wilsonova choroba), končí porodem zdravého novorozence. V jiných indikacích není v průběhu těhotenství doporučován.

b) Misoprostol

Novorozenci vystavení in utero účinkům misoprostolu vykazují vyšší incidenci vrozených vývojových vad. Patří sem především tzv. Mobiusův syndrom (faciální paralýza) a defekty v limbické ob-

lasti. Vyskytují se však i jiné defekty jako artrogrypóza, hydrocefalus, holoprosencefalie a exstrofie močového měchýře.

c) Benzodiazepiny

Poslední studie neprokázaly zvýšený teratogenní potenciál těchto přípravků. Nejvíce studií se týká diazepamu. U novorozence je popsán tzv. „floppy syndrom“, který zahrnuje hypotonii, letargii a obtíže spojené s kojením.

d) Interferon

Podávání interferonu není spojeno se zvýšeným rizikem vrozených vad. Může však způsobit intrauterinní růstovou retardaci plodu.

4. Praktický průvodce

4.1. Údaje výrobců léků

Po thalidomidové aféře, kdy bylo postiženo víc jak 10 000 novorozenců poruchami vývoje končetin, se výrobci léků chrání proti případným soudním sporům. Prakticky nenaleznete příbalový leták, kde by byl přípravek indikován k podávání v případě obtíží v průběhu gravidity. Texty informací o přípravcích jsou většinou velmi obecné a neaktualizované. Opakovaně se stává, že je v letáku přípravek deklarován jako striktně kontraindikovaný v průběhu těhotenství, ale kontraindikace je ve skutečnosti relativní. V případech, kdy je více než vhodné takový přípravek podat, se lékař vystavuje riziku forenzních důsledků, objeví-li se postižení plodu, které s podaným přípravkem zjevně nemá souvislost. Je však třeba konstatovat, že se úroveň „souhrnných informací o přípravku“ (příbalových letáků) u nových léků výrazně zlepšuje.

4.2. Doporučení pro léčbu žen fertilního věku

- Předepisovat především přípravky, které byly klinicky testovány na teratogenicitu a jejich účinnost.
- Přípravky nově uváděné na trh předepisujeme až v případě, kdy nelze použít starší, již zavedené.
- Jestliže se nemůžeme vyhnout podání teratogenního přípravku, je bezpečná kontracepce nezbytná.

4.3. Doporučení pro léčbu těhotných žen

- Před koncepcí volte prověřenou medikaci v případě, že je nezbytná léčba chronického onemocnění.
- Náhlé přerušování dlouhodobé léčby chronického onemocnění může vyvolávat zhoršení nemoci se závažnými důsledky pro matku i plod.

- c) Dávejte vždy přednost monoterapii v co nejnižší účinné dávce.

4.4. Přehled doporučených léků

v těhotenství

- a) **hypertenze** – metyldopa, betablokátory (metoprolol), dihydralazin i. v. (v současnosti k velké škodě skončila registrace pro ČR)
- b) **antibiotika** – peniciliny, cefalosporiny, linkosamidy, od druhého trimestru makrolidy (cotrimoxazol)
- c) **chemoterapeutika** – k léčbě infektu močových cest furantoin (poměrně často těhotnými špatně tolerován)
- d) **antimykotika** – nystatin, klotrimazol
- e) **antimalarika** (profylaxe) – chlorochin fosfát 500 mg/týdně, proguanil 100–200 mg/denně
- f) **analgetika** – paracetamol do 2 g/denně, nesteroidní antirevmatika (Ibuprofen, Diclofenac) léky druhé volby v I. a II. trimestru, opioidy (Tramadol, Pethidin) pro krátkodobou medikaci
- g) **antiemetika** – dimenhydrinat, metoclopramid
- h) **antialergika** – starší antihistaminika (dimetinden, clemastin), chromoglykanová kyselina, glukokortikoidy (lokálně, inhalačně), léky druhé volby – loratadin, fexofenadin
- i) **antikoagulancia** – heparin, nízkomolekulární hepariny (LMWH), vyloučit kumarinové deriváty z léčby ve všech stádiích těhotenství
- j) **astma** – inhalace – beta-2 – mimetika, glukokortikoidy (budesonid), chromoglykanová kyselina, lék druhé volby – teofylin
- k) **antitussika/expectorancia** – první volba – dextromethorphan, ambroxol, druhá volba – kodein, acetylcystein
- l) **antidepresiva** – tricyklická (amitriptylin), selektivní inhibitory reabsorpce serotoninu – SSRI (fluoxetin, citalopram, paroxetin)
- m) **kortikoterapie** – prednison – krátkodobě do 1 000 mg/denně, dlouhodobě 0,3–0,5 mg/kg/den
- n) **zánětlivá onemocnění střev** – mesalazin (poslední trimestr do 2 g/d), prednison
- o) **gastroesofageální reflux** – první volba – antacida (magaldrat, hydrolacit), druhá volba – anta-

gonisté histamin H2 receptorů (ranitidin), inhibitory protonové pumpy (omeprazol)

- p) **benzodiazepiny** – preparáty s krátkým poločasem, rozdělené do dvou a více denních dávek, léčbu přerušit nebo ukončit 2 týdny před porodem
- q) **psychózy** – starší fenothiaziny, haloperidol
- r) **epilepsie** – monoterapie, nízké dávky, prověřené léky (fenobarbital, karbamazepin, lamotrigin) suplementace kyselinou listovou 5 mg/denně.

Závěr

K podávání léčebných přípravků v průběhu těhotenství je potřeba přistupovat velmi obezřetně. Toto pravidlo bude platit vždy. Na druhé straně je zbytečné a často velmi škodlivé nechat těhotnou trpět bolestí nebo horečkami a odmítat jí podat léky z důvodu, že je těhotná.

Tento článek nemůže postihnout všechny patologické stavy, které se v těhotenství mohou vyskytnout. Cílem bylo podat přehled nejčastěji používaných skupin léčebných přípravků, které je možné a vhodné v průběhu těhotenství podat, a přípravků, kterých je třeba se vyvarovat.

Úloha perinatologa, ale i praktického lékaře spočívá rovněž v poradenské oblasti. Měli by být schopni a ochotni těhotné dostatečně srozumitelně vysvětlit nutnost léčby, prospěch i rizika. Svěvolné přerušení chronické léčby těhotnou ženou, se kterým se čas od času setkáváme, může vést k ohrožení jejího zdraví, vývoje plodu a samotného průběhu těhotenství.

Mateřský pud je velmi silný, stále častěji se setkáváme se ženami, které přes všechna rizika a lékařská varování podstupují těhotenství a porod. Jejich rozhodnutí jsme nuceni respektovat a učinit vše pro zdárný průběh těhotenství. V těchto případech jsme často nuceni podávat léky, které se s běžnými pravidly farmakoterapie v graviditě neslučují. Tato „neobvyklá“ medikace v průběhu těhotenství by měla probíhat vždy pod vedením příslušného odborníka v úzké spolupráci porodníka a neonatologa.

MUDr. Tomáš Binder, CSc.

Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06, Praha 5
e-mail: bindert@seznam.cz

Literatura

1. Andrews EB, Yankanas BC, Cordeto JE et al. Acyklovir in pregnancy registry: Six years experience. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 7.
2. Briggs GG, Freeman RK, Yafe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 7th Edition Lippincott Williams and Wilkins, 2005.
3. Creasy RK, Resnik R. *Maternal – Fetal Medicine: Principles and Practice* 5th Edition, Saunders, Elsevier Inc. (USA) 2004.
4. Diav-Citrin O, Schechtman S, Amon J et al. Pregnancy outcome after exposure to metronidazole: a prospective controlled cohort study. *Teratology* 2001; 63: 186.
5. Gilbert C. "Floppy syndrome" and maternal diazepam *Lancet* 1977; 2: 244
6. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA et al. The teratogenicity of anticonvulsant agents *N Eng J Med*; 2001; 344: 1132.
7. Institute of Medicine. *Nutrition during pregnancy and Lactation: An Implementation Guide*. Subcommittee for a Clinical Application Guide, Committee on Nutritional Status during Pregnancy and Lactation, Food and Nutrition Board. Washington, DC, National Academy Press, 1992a.
8. Institute of Medicine. *Nutrition Services in Perinatal Care*, Report of the Committee on Nutritional Status during Pregnancy and Lactation, Food and Nutrition Board. Washington, DC, National Academy Press, 1992b.
9. Interim Report: 1/1/89–1/31/01. Wilmington, NC, Antiretroviral Pregnancy Registry. May 2001.
10. Nelson K, Holmes LB. Malformations due to spontaneous mutations in newborn infants. *N Eng J Med* 1989; 320: 19.
11. Paulus W. A practical guide to drugs in pregnancies Advanced ICAS Training Course on „Perinatal Management of High-Risk Pregnancies – a Rational Approach“ October 2005, University Hospital Ulm, Germany.
12. Rosenthal T, Oparil S. The effect of antihypertensive drugs on the fetus. *J Hum Hyperten* 2002; 16: 293.
13. Scone JR, Heinonen O, Kaufman D et al. Aspirin and congenital malformations *Lancet* 1976; 1: 1373.
14. Sheppard TH. *The catalog of Teratogenic Agents*, 9th ed. Baltimore, John Hopkins University Press, 1998.
15. Sheppard TH, Brent RI, Jones KI et al. Update on new developments in the study of human teratogens *Teratology* 2002; 65: 153.
16. Van den Vayver IB, Moise KJ, Ou CN. The effect of gestational age and fetal indomethacin levels on the incidence of constriction of the fetal ductus arteriosus *Obstet Gynecol* 1993; 82: 500.
17. Watts DH. Management of the human immunodeficiency virus infection in pregnancy. *N Eng J Med* 2002; 346: 1879.