

Zdravila v nosečnosti II: Klinični vidiki

Drugs in pregnancy II: Clinical aspects

Matej Avanzo, Alenka Šavc, Mojca Kerec Kos

POVZETEK: Pri uporabi zdravil v nosečnosti se moramo zavedati, da skoraj vse učinkovine v določeni meri prehajajo iz materinega krvnega obtoka skozi placento v krvni obtok ploda. Nekatere učinkovine dosežejo na strani ploda farmakološko pomembne koncentracije. Za večino zdravilnih učinkovin njihov neškodljiv vpliv na plod ni dokazan, kar zelo oteži ocenitev razmerja med tveganjem in koristjo pri uporabi določene učinkovine med nosečnostjo. V prispevku predstavljamo posamezne skupine zdravilnih učinkovin, ki jih nosečnice najpogosteje uporabljajo in varnost njihove uporabe med nosečnostjo.

Ključne besede: nosečnost, zdravila, neželeni učinki, plod

ABSTRACT: When using drugs in pregnancy, it is necessary to be aware of the fact that almost all drugs enter into fetal blood from maternal blood system by crossing the placenta. Some drugs reach pharmacologically significant concentrations in a fetus. As for most drugs their harmless effect on a fetus is not proved, the evaluation of the risk – benefit ratio of drug administration during pregnancy is difficult. In the contribution for the drugs most often used by pregnant woman their safety during the pregnancy is indicated.

Keywords: pregnancy, drugs, adverse effects, fetus

1 Uvod

Leta 1957 se je na trgu pojavil talidomid, uspavalo in pomirjevalo, ki so ga še posebej priporočali za uporabo v nosečnosti. Pred prihodom na trg so testirali le njegovo akutno toksičnost, ne pa kronične toksičnosti in teratogenosti. Neka snov je teratogena, če lahko povzroči nepravilen razvoj plodovih organov, kar se kaže z motnjami v strukturi in/ali funkciji teh organov. Posledice teratogenosti so lahko upočasnjena rast ali smrt ploda, nastanek in razvoj malignih novotvorb (karcinogeneza) ali pa strukturne ali funkcionalne okvare plodovih organov (malformacija). Talidomid so uspešno tržili in leta 1961 so v zahodni Nemčiji prodali približno milijon tablet dnevno. V istem letu so ugotovili povezavo med talidomidom in novorojenčki z izraženimi malformacijami ušes, nog in rok ter zdravilo umaknili s tržišča. Kot posledica uživanja talidomida se je rodilo približno 10.000 otrok s prirojenimi okvarami (1, 2).

Izkušnja s talidomidom opozarja na možne nevarnosti in zaplete povezane z jemanjem zdravil med nosečnostjo. Verjetnost, da neka teratogena učinkovina povzroči okvare ploda, je povezana tudi s stopnjo razvoja ploda oz. s tem kdaj v nosečnosti ženska jemlje zdravilo. V obdobju približno 16 dni po oploditvi lahko učinkovina povzroči okvaro vseh celic zarodka, kar lahko sproži njegovo smrt in splav. Med 17. in 60. dnevom poteka rast in razvoj organov (organogeneza) in to obdobje je najbolj občutljivo za delovanje teratogenih učinkovin. Pojavijo se lahko funkcionalne in morfološke malformacije. Od 60. dneva po oploditvi ter vse do rojstva je plod

relativno bolj odporen na vplive teratogenih snovi, ki pa vseeno lahko povzročijo motnje v velikosti in številu celic, kar vodi do deformacij ploda (1, 3).

Marsikatera nosečnica mora zaradi akutnih težav ali določenih kroničnih bolezni jemati zdravila kljub znanemu tveganju za plod. V raziskavi, narejeni na Finskem, so ugotovili, da je od 43.470 nosečih žensk 46,2% žensk prejelo med nosečnostjo vsaj eno zdravilo na recept, 12,7% pa tri ali več različnih zdravil. Najpogosteje uporabljena zdravila so bili sistemski antibiotiki. V študiji niso upoštevali zdravil brez recepta in potencialnega zdravljenja v bolnišnici. Z razvojem nosečnosti se znotraj vseh ATC skupin poraba zdravil zmanjšuje, medtem ko uporaba zdravil za zdravljenje kroničnih bolezni (astma, epilepsija, diabetes) ostaja enaka (4). Tudi v raziskavi, ki je zajela 41.293 nosečih žensk v Nemčiji, so ugotovili, da je 85,2% žensk med nosečnostjo prejelo vsaj eno zdravilo na recept in to brez upoštevanja vitaminov, mineralov, joda in železa. Zaskrbljujoče je, da je 9,4% nosečnic prejelo sedem do devet zdravil, 4,1% pa celo deset ali več. V nosečnosti je naraslo število receptov za antacide, antiemetike ter za protimikrobne učinkovine namenjene ginekološkim infekcijam, zmanjšalo pa se je predpisovanje analgetikov, protivnetnih in protirevmatičnih učinkovin ter mišičnih relaksantov (5).

V nadaljevanju prispevka je za skupine učinkovin, ki se nosečnicam najpogosteje predpisujejo za zdravljenje akutnih in kroničnih obolenj, podana varnost njihove uporabe v nosečnosti.

2 Zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov

Holesterol in drugi produkti, ki nastanejo pri njegovi biosintezi, so esencialni za plodov razvoj, saj omogočajo sintezo steroidov in celičnih membran. Zaviralci HMG-CoA reduktaze (statini) zmanjšajo nastajanje holesterola in njegovih derivatov, zato ima lahko njihova uporaba med nosečnostjo škodljive posledice za plod. Uporaba statinov je zato med nosečnostjo kontraindicirana. Varne alternative ni. Prekinitev jemanja zdravil za zmanjšanje serumskih lipidov med nosečnostjo naj ne bi imela pomembnega vpliva pri dolgotrajnem zdravljenju primarne hiperholesterolemije (8, 12, 13).

3 Nesteroidne protivnetne učinkovine

Nesteroidne protivnetne učinkovine so pogosto uporabljene v nosečnosti. Prostaglandini imajo pomembno vlogo pri regulaciji krvnega obtoka matere in ploda, pri kontrakciji maternice ter sprožitvi poroda. Acetilsalicilna kislina, diklofenak in indometacin dobro prehajajo skozi placento. Za nobeno nesteroidno protivnetno učinkovino ni jasnih dokazov o potencialni teratogenosti za človeka. Ugotovljeno je, da se zaradi inhibicije trombocitov poveča verjetnost neonatalnih krvavitev, vpliva pa lahko tudi na ledvično funkcijo ploda. Uporaba večjih odmerkov acetilsalicilne kisline, predvsem v tretjem trimesečju, lahko povzroči motnje v hemostazi matere in ploda, predčasno zaprtje plodovega arterioznega duktusa ter podaljša nosečnost in porod. Majhni odmerki (50–150 mg dnevno) naj bi preprečevali razvoj gestacijske hipertenzije. Po FDA sistematiki spada acetilsalicilna kislina v skupino C, v tretjem trimesečju pa v skupino D (6, 14–17). Indometacin se jemlje z namenom preprečevanja prezgodnjega poroda (16). Paracetamol (skupina B) je varen v vseh treh trimesečjih nosečnosti, v ustreznih odmerkih in v krajšem časovnem obdobju. Večji odmerki skozi daljši čas povzročajo kraniofacialne nepravilnosti ter okvare prstov, jeter in ledvic. Selektivni COX-2 inhibitorji (npr. celekoksib in rofekoksib) so potencialni tokolitiki, ki zaustavijo ali ublažijo popadke in s tem preprečijo predčasen porod. Povzročajo podobne neželene učinke za plod kot neselektivni COX inhibitorji, le da naj bi bili ti manj pogosti. Zaradi majhnega števila raziskav s to skupino učinkovin se njihova uporaba v nosečnosti ne priporoča (6, 8, 14).

4 Antiemetiki

Slabost in bruhanje spremljata kar 70 do 85% nosečnosti. Kot antiemetiki se pri nas uporabljajo antagonisti serotonina ter antagonisti histaminskih receptorjev H₁. Zadnji so v lekarnah na voljo brez recepta (difenhidramin - Dramina). Nekateri podatki nakazujejo možnost povezave med jemanjem difenhidramina v prvem trimesečju in neznačilnim vzorcem prirojenih nepravilnosti (urogenitalni sistem, oči, ušesa, volčje žrelo, srčne napake, cerebralna hipoplazija). Pri njegovem dolgotrajnem jemanju se lahko pojavijo znaki odtegnitvenega sindroma pri novorojenčkih, pri nedonošenčkih pa retrolateralna fibroplazija. Nevarnost uporabe teh učinkovin sicer ni potrjena (14, 18).

5 Zdravila za kislinsko pogojene bolezni

Gastroezofagealni refluks in peptična razjeda se pojavljata pri 45 do 85% žensk med nosečnostjo (5). Če sprememba prehrane in načina življenja ne pomagata, je potrebna terapija z zdravili. Priporoča se zdravljenje z antacidi ali sukralfatom, ki praktično ne predstavljajo tveganja za plod tudi ob uporabi v prvem trimesečju nosečnosti. Uporaba aluminijevih, magnezijevih in kalcijevih spojin v normalnih terapevtskih odmerkih naj ne bi bila problematična s stališča povzročanja poškodb ploda, natrijevemu hidrogenkarbonatu pa naj se nosečnice izogibajo, saj lahko povzroči metabolno alkalozo. Terapija z antagonisti histaminskih receptorjev H₂ je smiselna v primeru, ko simptomov ne uspemo odpraviti z antacidi. Priporoča se predvsem uporaba ranitidina, saj je edini antagonist histaminskih receptorjev H₂ z dokazano varno uporabo med nosečnostjo, tudi v prvem trimesečju. Dolgotrajna uporaba cimetidina je lahko problematična zaradi njegovega potencialnega antiandrogenega delovanja, kar so opazili predvsem pri živalih. Uporaba zaviralcev protonске črpalke, npr. omeprazole, je med nosečnostjo relativno varna. Zaradi posameznih poročil o povečani toksičnosti za plod, ugotovljeni v študijah na živalih, ter povečani nevarnosti za srčne malformacije pri ljudeh, omeprazol sodi v FDA kategorijo C. Uporaba novejših zaviralcev protonске črpalke (npr. lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol) zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti uporabe pri nosečnicah ni priporočljiva, še zlasti v prvem trimesečju nosečnosti (19, 20).

6 Anksiolitiki in antidepresivi

Med anksiolitiki se najpogosteje uporabljajo benzodiazepini. Večinoma dobro prehajajo placento. Ob daljši uporabi so njihove plazemske koncentracije celo večje pri plodu kot pri nosečnici. Podatki o teratogenosti benzodiazepinov so si nasprotujoči. Če je njihova uporaba res nujna, priporočajo benzodiazepine, ki so že dalj časa na tržišču in to v najnižjih učinkovitih odmerkih. Zdravljenje naj bo tudi čim bolj kratkotrajno in naj se proti koncu nosečnosti prekine. Jemanje benzodiazepinov tik pred porodom lahko povzroči hipotonijo in depresijo dihanja ter odtegnitveni sindrom pri novorojenčku (21–23).

Pri zdravljenju depresije se pojavljajo tri skupine učinkovin. Pri neselektivnih zaviralcih prevzema monoaminov niso našli povezav z neonatalnimi abnormalnostmi. Priporoča pa se, da se terapija prekine pred pričakovanim porodom, ker lahko njihova uporaba v zadnjem trimesečju nosečnosti vodi v nespečnost, cianozo, zaprtje in zastajanje urina pri novorojenčkih. Med selektivnimi zaviralci prevzema serotonina je največ raziskav narejenih s fluoksetinom. V raziskavi njegove uporabe v prvem trimesečju, pojavljanje nekaterih opisanih motenj kot so malformacije, spontani splav in predčasni porod, niso mogli povezati z omenjeno terapijo. Ob jemanju v drugem in tretjem trimesečju so opisani pojavi s perinatalnimi zapleti npr.: premajhna porodna teža, pljučna hipertenzija in slabša neonatalna adaptacija. Zaviralci monoaminooksidaz so v nosečnosti kontraindicirani, saj so teratogeni in lahko povzročijo hipertenzijo ter hujše žilne okvare tako pri nosečnici kot pri plodu (16, 22–24).

7 Zdravila za zdravljenje diabetesa

Prva generacija sulfonamidnih antidiabetikov (klorpropamid) prehaja skozi placento in stimulira plodovo trebušno slinavko. To poveča koncentracijo insulina v krvnem obtoku ploda, kar lahko vodi do škodljivih učinkov za plod. Pri drugi generaciji sulfonamidnih derivatov (glibenklamid, glipizid, gliklazid) so podatki o prehodu skozi placento nasprotujoči. Ostale skupine peroralnih antidiabetikov so manj raziskane in je njihova uporaba v nosečnosti odsvetovana. Tako je pri nosečnicah z diabetesom, ki jemljejo peroralne antidiabetike, le-te nujno potrebno zamenjati z insulinom, ki zaradi velike molekulske mase ne prehaja skozi placento in ni teratogen (11, 25).

8 Zdravila za sistemske zdravljenje bakterijskih infekcij

Ta skupina učinkovin se med nosečnostjo uporablja za zdravljenje infekcij pri nosečnici in pri plodu, zato je potrebno vedeti ali uporabljena učinkovina prehaja skozi placento in v kakšni meri. Betalaktamski antibiotiki, penicilini in cefalosporini prehajajo skozi placento, vendar doslej zbrani podatki ne kažejo na povezavo med jemanjem v prvem trimesečju in zvečanem teratogenim delovanjem ali kasnejšim fetotoksičnim učinkom. Pri določenih cefalosporinih (cefaklor, cefaleksim, ceftriakson, cefuroksim) nekatere ugotovitve nakazujejo možnost povezave med jemanjem v prvem trimesečju ter nastankom kardiovaskularnih nepravilnosti in volčjim žrelom, vendar je število zbranih primerov premajhno za ustrezne sklepe. Eritromicin, makrolidni antibiotik, prehaja skozi placento, vendar do sedaj zbrani podatki ne kažejo na možnost, da bi v običajnih terapevtskih odmerkih povečal tveganje za nastanek malformacij in se tako lahko uporablja med nosečnostjo. Med nosečnostjo je uporaba penicilinov, cefalosporinov in eritromicina varna in predstavlja ustrezno alternativo ostalim skupinam protimikrobnih zdravil.

Raziskave na živalih so pokazale, da fluorokinoloni lahko okvarijo sklepni hrustanec. Omenjenih neželenih učinkov na plod pri nosečnicah še niso opazili, vendar do nadaljnjih raziskav uporaba fluorokinolonov med nosečnostjo ni priporočljiva. Tudi aminoglikozidni antibiotiki lahko prehajajo skozi placento. Večina do sedaj zbranih podatkov ne kaže na povečano tveganje za teratogeno delovanje ob jemanju terapevtskih odmerkov, vendar je količina podatkov nezadostna za dokončno oceno tveganja. Za aminoglikozidne antibiotike je znano, da lahko povzročijo okvaro sluha in ravnotežja, zato jih uporabimo le v primerih, ko pričakovana korist za mater opravičuje tveganje za otroka. Kombinacija sulfametoksazola in trimetoprima v prvem trimesečju poveča tveganje za nastanek večjih prirojenih nepravilnosti, pri čemer prevladujejo motnje v zapiranju nevralne cevi, pri dodajanju folne kisline pa kardiovaskularne in urogenitalne nepravilnosti. Uporaba je odsvetovana tudi v zadnjem mesecu nosečnosti, ker lahko povzroči zlatenico, hemolitično anemijo in kernikterus pri novorojenčku. Uporaba tetraciklinov je med nosečnostjo kontraindicirana. Pri plodu lahko povzročijo trajno obarvanost zob, hipoplazijo sklenine ter upočasnjeno rast kosti in nohtov. Možen je tudi hepatotoksičen učinek pri nosečnici (6–14, 32–33).

9 Antihipertenzivi

V nosečnosti je zdravljenje z zdravili nujno pri hudi hipertenziji, medtem ko pri milejši hipertenziji to pogosto ni potrebno še zlasti zato, ker pride v prvem in drugem trimesečju nosečnosti pogosto do fiziološkega znižanja krvnega tlaka. V Veliki Britaniji in Združenih državah Amerike hipertenzijo med nosečnostjo najpogosteje zdravijo z metildopo, predvsem zaradi dolgoletnih pozitivnih izkušenj s to učinkovino. Zaviralci kalcijevih kanalčkov so relativno varni za zdravljenje hipertenzije v pozni nosečnosti, zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti pa se njihova dolgotrajna uporaba zlasti v prvem trimesečju ne priporoča. Pri uporabi zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta brez intrinzične simpatikomimetične aktivnosti, predvsem pri atenololu, se lahko pojavi zastoj v znotraj maternični rasti, neonatalna depresija dihanja, bradikardija in hipoglikemija. Pojav neželenih učinkov je pogostejši ob uporabi atenolola v zgodnjih fazah nosečnosti, povezan pa je tudi z dolžino zdravljenja. Uporaba ostalih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta v nosečnosti je manj problematična, a podatki o varnosti so pomanjkljivi. Diuretiki se nosečnicam ne predpisujejo pogosto, ker njihova uporaba vodi do spremenjenih koncentracij elektrolitov v organizmu ter do zmanjšane volumna plazme, kar lahko vodi do motenj rasti pri plodu. Še posebej je odsvetovana uporabi triamterena, ki vpliva na metabolizem folne kisline, in spironolaktona, ki ima poleg vpliva na folno kislino tudi antiandrogene efekte na plod. Uporaba ACE inhibitorjev in antagonistov receptorjev za angiotenzin II je v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti kontraindicirana, saj lahko te učinkovine povzročijo pri plodu številne okvare, predvsem ledvične. Uporaba ACE inhibitorjev v zgodnji nosečnosti naj bi bila za plod sicer manj tvegana, a se zaradi pomanjkljivih podatkov o varnosti njihova uporaba tudi v tem obdobju nosečnosti ne priporoča (3, 7–9, 13, 16, 26–29).

10 Antiepileptiki

Pri otrocih, katerih matere imajo epilepsijo in se zdravijo s katerimkoli antiepileptikom, je pogostost prirojenih okvar dva do trikrat večja kot pri normalni populaciji, vendar tudi nezdravljena epilepsija predstavlja veliko tveganje za okvare ploda. Fenitoin, natrijev valproat in karbamazepin hitro prehajajo skozi placento ter so teratogeni. Povzročijo lahko poškodbe nevralne cevi, centralnega živčnega sistema, obraza in kardiovaskularne poškodbe. Pri novejših antiepileptiki kot sta lamotrigin in gabapentin teratogenosti na živalih niso dokazali, vendar je premalo podatkov o varnosti njihove uporabe pri nosečnicah, da bi lahko izključili teratogene učinke. Pri nosečnicah se tako priporoča monoterapija z najmanjšim učinkovitim odmerkom antiepileptika ter spremljanje koncentracije učinkovine v krvi. Sočasno je priporočljivo jemanje folne kisline, saj antiepileptiki povzročijo njeno pomanjkanje, ta pa je bistvena za normalen razvoj ploda (6–9, 11–13, 30).

11 Zdravila za obstruktivne pljučne bolezni

Nenadzorovana astma pri nosečnicah lahko povzroči zaplete in celo smrt matere ali ploda, zato je korist nadzorovanega zdravljenja vsekakor večja od tveganja. Bronhoselektivni agonisti adrenergičnih

receptorjev beta-2 (salbutamol, salmeterol, formeterol) v dosedanjih raziskavah niso pokazali jasnih znakov nevarnosti za plod, a o njihovi uporabi ni veliko podatkov. Ob pogosti uporabi salbutamola v tretjem trimesečju se lahko pojavijo motnje srčnega ritma pri plodu (bradikardija) in prehodna hipoglikemija. V primeru velikih odmerkov salmeterola in formeterola so pri živalih opazili zapoznelo zakostenitev ploda. Te učinkovine se največkrat uporabljajo skupaj z nižjimi odmerki glukokortikoidov. Slednji naj ne bi predstavljali velikega tveganje za plod, vendar zasledimo poročila o pojavu prirojenih napak (poškodbe ušes, volčje žrelo) ob uporabi v prvem trimesečju nosečnosti. Med glukokortikoidi namenjenimi inhaliranju je največ raziskav opravljenih z budezonidom. Pojavljanje prirojenih napak ob njegovi uporabi ni večje od siceršnjih pričakovanih vrednosti. Teofilin bi bil kljub redkim raziskavam in nasprotujočim rezultatom lahko povezan s pojavom kardiovaskularnih napak in nepravilnostmi v zapiranju nevrnalne cevi ploda. Uporaba velikih odmerkov teofilina proti koncu nosečnosti lahko pri novorojenčku povzroči tahikardijo, razdražljivost in bruhanje. Antagonisti levkotrienskih receptorjev (montelukast in zafirlukast) se uporabljajo za zdravljenje blagih oblik obstruktivne pljučne bolezni. Redki opisani primeri njihove uporabe ne kažejo potencialnega tveganja za plod, prav tako tega ne kažejo raziskave na živalih (14, 31).

12 Sklep

Od nesreče s talidomidom je zdravljenje z zdravili med nosečnostjo postalo razlog za zaskrbljenost. Različne raziskave kažejo, da med nosečnostjo večina žensk uporablja vsaj eno zdravilo, ki je lahko namenjeno akutnemu ali kroničnemu zdravljenju. Za nekatere skupine zdravil ni na voljo absolutno varnih alternativ in tako je na tehtnico postavljena morebitna teratogenost učinkovin in z njimi povzročene prirojene okvare ploda ter tveganje za mater in plod ob nezdravljeni bolezni. Velik problem pri uporabi zdravil v nosečnosti predstavlja pomanjkanje zanesljivih informacij o varnosti uporabe učinkovin. V nosečnosti je tako zelo pomembna preiščena izbira zdravila, ki prepreči okvare ploda ter omogoči uspešen zaključek nosečnosti.

13 Literatura

- Rang HP, Dale MM, Ritter JM et al. Pharmacology, 5. izdaja, Churchill Livingstone, 2003: 724–737.
- Koren G, Pastuszak A., Ito S. Drugs in pregnancy. N Engl J Med 1998; 338 (16): 1128–1137.
- Khedun SM, Maharaj B, Moodley J. Effects of antihypertensive drugs on the unborn child; What is known, and how should this influence prescribing? Paediatr Drugs 2000; 2 (6): 419–436.
- Malm H, Martikainen J, Klaukka T et al. Prescription drugs during pregnancy and lactation—a Finnish register-based study. Eur J Clin Pharmacol 2003; 59: 127–133.
- Egen-Lappe V, Hasford J. Drug prescription in pregnancy: analysis of a large statutory sickness fund population. Eur J Clin Pharmacol 2004; 60: 659–666.
- Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. Clin Pharmacokinet 2004; 43 (8): 487–514.
- Pacifici GM, Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. Clin Pharmacokinet 1995; 28 (3): 235–269.
- Shehata HA, Nelson-Piercy C. Drugs to avoid. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001; 15: 971–986.
- Vickers M, Brackley K. Drugs in pregnancy. Curr Obstet Gynaecol 2002; 12: 131–137.
- Niebyl JR. Antibiotics and other anti-infective agents in pregnancy and lactation. Am J Perinatol 2003; 20: 405–414.
- Physicians' desk reference. 58th ed. Montvale: Thomson PDR, 2004.
- Scheinfeld NS, Davis A. Teratology and drug use during pregnancy.
- Baza podatkov o zdravilih
- Geršak K, Bratanič B. Zdravila v nosečnosti in med dojenjem. Ljubljana, 2005
- Ostesen M. Optimisation of antirheumatic drug treatment in pregnancy. Clin Pharmacokinet 1994; 27 (6): 486–503.
- Jacqz-Aigrain E, Koren G. Effects of drugs on fetus. Semin Fetal Neonatal Med 2005; 10: 139–147.
- TERIS; Teratogen Information System: Aspirin. <http://depts.washington.edu>.
- Davis M. Nausea and vomiting of pregnancy; An evidence-based review. J Perinat Neonat Nurs 2004; 18 (4): 312–328.
- Broussard CN, Richter JE. Treating Gastro-Oesophageal Reflux Disease During Pregnancy and Lactation. Drug Saf 1998; 19(4): 325–337.
- Richter JE. Review article: The management of heartburn in pregnancy. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 749–757.
- Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. Psychiatr Serv 2002; 53 (1): 39–49.
- McGrath C, Buist A, Norman TR. Treatment of anxiety during pregnancy; Effects of psychotropic drug treatment on the developing fetus. Drug Saf 1999; 20 (2): 171–186.
- Gjere NA. Psychopharmacology in pregnancy. J Perinat Neonat Nurs 2001; 14 (4): 12–25.
- McElhatton PR, Garbis HM, Elefant E, et al. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European network of teratology information services (ENTIS). Reprod Toxicol 1996; 10 (4): 285–294.
- Merlob P, Levitt O, Stahl B. Oral antihyperglycemic agents during pregnancy and lactation. Pediatr Drugs 2002; 4 (11): 755–760.
- Olesen C, de Vries CS, Thrane N, et al. Effect of diuretics on fetal growth: A drug effect or confounding by indication? Pooled Danish and Scottish cohort data. Br J Clin Pharmacol 2001; 51 (2): 153–157.
- Magee LA. Antihypertensives. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001; 15 (6): 827–845.
- Rosenthal T, Oparil S. The effect of antihypertensive drugs on the fetus. J Hum Hypertens 2002; 16: 293–298.
- Antolič G, Novak-Antolič Ž. Zdravila za srce v nosečnosti. Farm Vestn 2003; 54: 5–9.
- Lowe S. Anticonvulsants and drugs for neurological disease. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001; 15: 863–876.
- Gluck JC, Gluck PA. Asthma controller therapy during pregnancy. Am J Obst Gynec 2005; 192: 369–380.
- Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. Reprod Toxicol 1999; 13: 531–536.
- Micromedex® Healthcare Series (2005): Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado