

Farmakoterapie v graviditě

Tomáš Binder

Gynekologicko-porodnická klinika Masarykovy nemocnice a Univerzity J. E. Purkyně, Ústí nad Labem

Článek se zabývá pravidly výběru léčebného prostředku v průběhu těhotenství a laktace. Je uvedena novelizovaná FDA kategorizace léčebných prostředků z hlediska jejich bezpečnosti pro plod a rozdělení těhotenství do jednotlivých z hlediska farmakoterapie specifických časových období. To představuje hlavní kritéria, které ovlivňují volbu léčebného prostředku. Podání léků s prokázanými teratogenními nebo toxickými účinky na vyvíjející se embryo a plod je, až na velmi specifické situace, kontraindikováno. V přehledu jsou uvedeny další faktory, které je třeba brát při volbě léčebného prostředku v těhotenství a v době laktace do úvahy. Patří k nim ty, které ovlivňují samotnou farmakokinetiku podaného léku a dále ty, které ovlivňují míru nežádoucí lékové expozice plodu, novorozence či kojence. Uvedeny jsou nejčastěji používané léčebné prostředky a jejich účinky na plod. Na závěr, krom obecných doporučení farmakoterapie žen ve fertilním věku, v době těhotenství a v období laktace, je v článku uveden přehled volně prodejných léčebných prostředků a léčivých bylin, které jsou považovány za bezpečné pro těhotnou ženu a její plod a seznam léčebných prostředků a bylin, jejichž užívání není bez rizik a těhotná žena by se jich měla vyvarovat.

Klíčová slova: těhotenství, laktace, farmakoterapie, kategorizace léků.

Pharmacotherapy in pregnancy

The article deals with the rules for selection of a medicinal product during pregnancy and lactation. An updated FDA categorization of medicinal products is presented in terms of their fetal safety and division of pregnancy into discrete, pharmacotherapy-specific periods of time. These are the major criteria determining the selection of a medicinal product. Administration of drugs shown to have teratogenic or toxic effects on the developing embryo and fetus is, except for very specific situations, contraindicated. Also mentioned are additional factors that need to be taken into account when selecting a medicinal product during pregnancy and lactation. They include the ones that interfere with pharmacokinetics of the drug administered as well as those affecting the rate of adverse medication exposure of the fetus, newborn, or infant. The most commonly used medicinal products and their effects on the fetus are presented. Finally, in addition to general recommendations on pharmacotherapy in women of childbearing age, in pregnancy, and during lactation, the article provides an overview of over-the-counter medications and medicinal herbs that are considered to be safe for both the pregnant woman and her fetus, as well as a list of medicinal products and herbs the use of which is not free of risks and should be avoided in pregnancy.

Key words: pregnancy, lactation, pharmacotherapy, drug categorization.

Specifika farmakoterapie v těhotenství

S potřebou farmakoterapie v průběhu gravidity se setkáváme stále častěji. Těhotenství ženu před nemocí nijak nechrání, nemoc může negativně ovlivnit průběh těhotenství a vývoj plodu a naopak těhotenství samo může významně ovlivnit průběh onemocnění. Některé

závažné nemoci se vyskytují výhradně v těhotenství. V současnosti k těmto všeobecně známým skutečnostem přistupují další z hlediska farmakoterapie důležité faktory. K těm řadíme fenomén odloženého mateřství, kdy v současnosti činí průměrný věk primipar v ČR 29,3 roku a s tím související zvyšující se počet chronických onemocnění, které si ženy do těhotenství přiná-

šejí. Dále stoupající počet těhotenství po některé z metod asistované reprodukce, kdy jsou vráceny do reprodukce i páry, které přirozeným výběrem byly z reprodukce vyřazeny. Rozšiřují se možnosti prenatalní diagnostiky a snaha léčit plod „in utero“ (např. srdeční arytmie plodu). Nové medicínské poznatky vedly k odhalení stavů, které způsobují infertilitu a lze je farmakologicky ovlivnit, tak aby

těhotenství proběhlo úspěšně (antifosfolipidový syndrom, nosičství trombofilních mutací apod.). Absolutně tak stoupá počet těhotenství, která jsou z nějakého důvodu více či méně riziková. Tyto všechny faktory se přímo i nepřímo podílejí na potřebě farmakoterapie k zajištění úspěšného průběhu gravidity. Farmakoterapie však nesmí představovat zvýšené riziko pro vývoj plodu „in utero“. Proto platí, a to i do budoucna pro většinu léků, apel být co nejvíce obezřetná a zdrženlivá při jejich podávání v průběhu gravidity.

Těhotenství a laktace jsou z hlediska farmakoterapie obdobími, kdy je nutné brát v úvahu při volbě léku kromě možného poškození plodu i ohrožení samotného průběhu těhotenství nebo zdraví novorozence. Působení léku je ovlivněno fyziologickými změnami, ke kterým v průběhu těhotenství dochází a ke kterým je nutné brát zřetel při dávkování léků. K nejdůležitějším změnám patří postupně významné **zvýšení cirkulujícího objemu krve, výrazné zvýšení průtoku krve ledvinami, vznik utero-placentárního oběhu a působení placentárních hormonů**. Mezi matkou a plodem probíhá obousměrný přenos látek. Pro tento přenos má zásadní význam velký povrch placentární membrány. Látky včetně léků mohou procházet placentární bariérou různými transportními mechanismy: prostou difúzí, facilitovanou difúzí, aktivním transportem nebo pomocí pinocytózy.

Zásadní pro výběr léku je jeho **teratogenní potenciál, toxicita pro vyvíjející se plod a charakteristiky, které umožňují jeho průnik placentární bariérou**. Dalšími důležitými faktory jsou **expoziční dávka, celková doba podávání léku, poločas účinku, molekulární hmotnost, vazebná schopnost na plazmatické bílkoviny, distribuční objem, rozpustnost v tucích či vodě, kumulace léku v plodové vodě a potenciál placenty lék z organismu plodu eliminovat**.

Demokratické změny ve společnosti po roce 1989 umožnily, aby se šířily názory odmítající ověřené vědecky podložené medicínské postupy, se kterými se ztotožňuje početně omezená, ale ne bezvýznamná skupina občanů. Odmítají očkování svých dětí, propagují alternativní vedení porodu bez přítomnosti lékařů a uchylují se k metodám přírodní medicíny a léčbě pomocí bylin. Zdaleka ne všechny léčivé byliny jsou v těhotenství bezpečné. Řada kroků těchto alternativních aktivistek může ohrozit je samotné a některé aktivity začínají ohrožovat celou společnost (opětný výskyt některých nemocí, např. spalniček). Setkáváme

se s případy, kdy ženy chronicky nemocné svévolně vysadí v průběhu těhotenství zavedenou medikaci často ze zbytečné obavy, že farmaka poškodí vyvíjející se plod. Neuvědomují si, že nemoc, která přestane být pod kontrolou, může vážně narušit průběh těhotenství a jeho konečný výsledek. Chronicky nemocné ženy by měly vždy své kroky ohledně plánování těhotenství a léčby před zamýšlenou koncepcí konzultovat se svým ošetřujícím lékařem (23, 24).

Zásadním faktorem je časové období těhotenství, ve kterém je lék podáván.

Z tohoto hlediska rozdělujeme gestační tato důležitá období:

- **Preimplantační a implantační období**, tj. období trvajících 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 potenciálního teratogenního působení léků nejcitlivější, a proto vyžaduje nejvyšší opatrnost při volbě podávaných léků. Toto období začíná 3. a končí 9. 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 léků relativně nejbezpečnější. Léky však mohou v tomto období působit na plod toxicky, a tak může dojít k závažnějšímu i nevratnému poškození funkce některého z orgánů plodu nebo k negativnímu ovlivnění funkce placenty, které může vést k růstové restrikci plodu (FGR) či potenciálně až k jeho intrauterinní smrti.
- **Poslední měsíc gravidity** vyžaduje zvláštní pozornost. Dlouhodobě působící léky mohou působit na novorozence i po porodu. Novorozenec ztratí možnost eliminovat metabolity placentou. Tak se může snadno stát, že snížená detoxifikační schopnost hlavně nezralých jater novorozence způsobí prodloužené a nežádoucí působení léků.
- **Období laktace** je posledním obdobím, kdy léky podané matce mohou přecházet do mateřského mléka, a tak ovlivnit i organismus novorozence (1, 2, 3, 4, 5, 10).

Posuzování léků z hlediska jejich bezpečnosti

Incidence vrozených vývojových vad se pohybuje v lidské populaci okolo 3 %, a to bez ohledu zda byli novorozenci v průběhu těhotenství vystaveni účinkům nějakého léku nebo ne. To komplikuje v mnoha případech rozpoznání, zda použitý lék má nebo nemá zvýšený teratogenní potenciál. Proto byly zřízeny národní i mezinárodní instituce, které shromažďují zprávy o možných nežádoucích účincích léků a na základě těchto informací vydávají doporučení k jejich použití v průběhu těhotenství. Je známo poměrně málo léků, u kterých je jednoznačně prokázán teratogenní efekt na lidský zárodek. U velké většiny léků zvýšené teratogenní působení prokázáno nebylo, ale protože není možné z etických důvodů léky z hlediska teratogenního působení na lidský zárodek testovat, nelze tyto účinky jednoznačně vyloučit. U řady nových léků chybí dostatek informací.

Léky jsou z hlediska svého možného působení na lidský zárodek kategorizovány. Jedna z celosvětově nejuznávanějších kategorizací léků je podle americké organizace FDA (Food and Drug Administration) uvedena v tab. 1. Poslední novelizací prošla v prosinci 2014 (22). Léky s prokázaným teratogenním účinkem jsou uvedeny v tab. 2. Léky s prokazatelně škodlivým účinkem na plod v období fetálního vývoje uvádí tab. 3. Objevují se stále nové léky a s tím souvisí i potřeba získat aktuální informace o jejich působení v těhotenství (1, 2, 3, 4, 5). V ČR je zřízena teratologická telefonní linka a na internetu jsou dostupné aktuální informace o léčebných prostředcích na celé řadě serverů (www.reprotox.org, www.depts.washington.edu/terisweb, <http://toxnet.nlm.nih.gov>, www.safefetus.com).

Tab. 1. Kategorizace léků podle FDA (novelizace prosinec 2014)

Kategorie	Účinky na lidský plod
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 může být lék podán
X	riziko jednoznačně převažuje nad prospěchem

Přehled účinků vybraných léčebných prostředků v těhotenství

Kyselina acetylsalicylová (ASA)

Acetylsalicylová kyselina je průběhu těhotenství užívána téměř jednou polovinou těhotných. ASA je podávána především jako prevence rozvoje preeklampsie. Aby se preventivní účinek mohl projevit, je třeba začít s podáváním ASA nejpozději v 16. gestačním týdnu. Podává se 100 max. 150 mg (Anopyrin) 1x denně per os. ASA působí antiagregačně, neovlivňuje koagulaci a přesto je často podávána ženám s vrozenou i získanou trombofilií v souvislosti s habituálním potrácením. Benefit této léčby nebyl jednoznačně prokázán. 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 acetylsalicylové neprokázala, přesto její podávání ve 3. trimestru není bez rizika. Může mít toxické účinky na kardiopulmonální soustavu, způsobit dysfunkci ledvin a vést ke krvácivým stavům u matky i plodu. Je doporučeno ukončit podávání ASA po ukončeném 34., maximálně 36. gestačním týdnu (6).

Indometacin a ostatní nesteroidní antirevmatika (NSA)

Indometacin je užíván jako analgetikum a v mnoha zemích pro antiprogesterinový efekt jako tokolytikum. V ČR nejsou NSA jako tokolytika povolena. Obecně jsou NSA těhotnými velmi dobře tolerovány. Teratogenní účinky nebyly prokázány. Indometacin však může in utero způsobit reverzibilní **konstrikci ductus arteriosus** plodu s fatálními důsledky. 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 redukcii množství plodové vody – **oligohydramnion**. U novorozence vystavenému účinku indometacinu in utero se může objevit plicní hypertenze a renální insuficience. U nezralých novorozenců navíc je vyšší incidence rozvoje nekrotizující enterokolitidy. Rutinně se Indometacin používá u nedonošených dětí k medikamentóznímu uzávěru perzistujícího ductus arteriosus.

Ibuprofen je možné v těhotenství podávat, je v těhotenství analgetikem druhé volby po paracetamolu. Platí pro něj však stejná omezení v průběhu 3. trimestru jako u ASA. V obvyklém

Tab. 2. Prokázané teratogeny v 1. trimestru těhotenství

fenytoin, carbamazepin, 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

Tab. 3. Prokazatelně škodlivé léky v období fetálního vývoje

inhibitory ACE	renální selhání, oligohydramnion
beta-blokátory (atenolol)	retardace růstu
tyreostatika (carbimazol, thiamazol, propylthiouracil)	hypothyreóza
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

doporučeném dávkování neovlivňuje funkci ductus arteriosus plodu (7).

Antibiotika a anti-infekční léky

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

Peniciliny, cefalosporiny a linkosamidy

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 1. trimestru.

Makrolidová antibiotika

Totéž s výjimkou klaritromycinu (kategorie C) platí v podstatě i pro makrolidy. Pro nedostatek informací se však vyhneme jejich podávání v průběhu 1. trimestru. Makrolidy (Erytromycin) jsou v současnosti doporučovány jako léky první volby při předčasném odtoku plodové vody (PROM) při snaze o prodloužení těhotenství u kriticky nezralých plodů. Erytromycin v injekční formě však v současné době není v ČR dostupný. Azitromycin nepokrývá na rozdíl od Erytromycinu dostatečně spektrum mikroorganismů, na které při předčasném odtoku plodové vody preventivně cílíme.

Tetracykliny

Podávání tetracyklinů v těhotenství je kontrindikované. Ale neexistuje důkaz, že podává-

ní tetracyklinů v průběhu 1. trimestru by bylo spojeno se zvýšeným rizikem vrozených vývojových vad. Mnoho těhotenství bylo z tohoto důvodu v minulosti zbytečně přerušeno. Zuby se zakládají po 8. týdnu gravidity, tedy v době kdy se ustavuje placentární oběh. Tetracykliny omylem užívané před tímto obdobím velmi pravděpodobně nevedou ke vzniku vývojových vad plodu. Za prokázané lze považovat, že pokud jsou tetracykliny podávány po 16. gestačním týdnu dochází k hypoplazii zubní skloviny a jejímu hnědavému zbarvení a poruchám tvorby kostní hmoty. Působí i hepatotoxicky (10).

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. Gentamycin v indikovaných případech (PROM) krátkodobě (ne déle než 5 dnů) podáváme, ale vždy v kombinaci (PNC, Ampicilin).

Sulfonamidy

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

Sulfametoxazol a trimetoprim

Údaje o teratogenním působení trimetoprimu nejsou jednoznačné. Lék působí jako antagonist a folátů. Vyšší dávky podle posledních studií mohou způsobit různé strukturální defekty. Je prokázána vyšší incidence výskytu

poruch uzávěru neurální trubice, rozštěpových a srdečních vad. Podávání obou přípravků je v těhotenství kontraindikované.

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 (8, 9, 10).

Tuberkulostatika

Vyjma streptomycinu (ototoxicita), nebyl u ostatních tuberkulostatik (etambutol, rifampicin a isoniazid) prokázán zvýšený teratogenní potenciál (1, 10).

Metronidazol

Pro metronidazol se traduje, že je v těhotenství možné užít jen vaginální lokální léčbu. Metronidazol přechází přes placentární bariéru i do mateřského mléka. Studie na zvířatech při perorálním použití odpovídající přibližně humánní dávce neprokázaly žádné fetotoxické účinky. Studie na těhotných nebyly prováděny. Metronidazol by se neměl ženám podávat v průběhu 1. trimestru a v době kojení. V průběhu 2. a 3. trimestru je možné jej v indikovaných případech podávat i perorálně (11).

Acyklovir

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 (12).

Antiretrovirové léky

Léky užívané k léčbě těhotných s pozitivitou HIV jsou svým mechanismem účinku (interference s nitrobutenovou 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 a zidovudin by měl být vždy součástí léčebných opatření u HIV pozitivní matky (13, 14).

Antikoagulancia

Hepariny

Nefrakcionované i frakcionované hepariny neprocházejí placentární bariérou, a tudíž nejsou spojeny s výskytem vrozených vývojových vad. Epidurální analgezií při porodu lze podle guidelines anesteziologů aplikovat, pokud je časový interval od aplikace heparinu alespoň 8 hodin. Obecně antikoagulační léčbu v den porodu přerušujeme a pokračujeme cca 4 hodiny po vlastním porodu.

Warfarin

Warfarin je spojen až s 10–15% výskytem vrozených vývojových vad. Kritické období je po 8. gestačním týdnu. Způsobuje mentální poruchy, křeče, hypoplázií nosu, poruchy epifýz. Později ve 2. a 3. trimestru jsou vady zřejmě v souvislosti s krvácivými projevy u plodu. Projevují se jako poruchy CNS, nejčastěji jako ageneze corpus callosum. Do 6. týdne těhotenství je podávání warfarinu pokládáno za bezpečné (1, 10). Do mateřského mléka přechází jen malé množství léku, které nemůže negativně ovlivnit zdraví kojence. Existuje jedna výjimka, kdy podáváme kumariny v průběhu 2. trimestru těhotenství, a to u žen s umělou srdeční chlopní v mitrální pozici. Riziko vzniku trombu na chlopní je enormně vysoké, profylaktické podání heparinů toto riziko dostatečně nesnižuje, a proto i s vědomím rizik pro plod, přecházíme na podávání warfarinu a v průběhu 3. trimestru se vracíme k podávání heparinů. U všech těhotenství, kdy byl tento způsob léčby doposud použit, jsme nezaznamenali mateřské komplikace ani postižení plodu.

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 antikonvulsanty jsou hypoplázie prstů a nehtů, hypertelorismus, krátký nos, abnormity ušních boltců. Riziko malformit narůstá při léčbě kombinací antikonvulsivních preparátů.

Hydantoináty

Užívání hydantoinátových preparátů je spojeno s rizikem rozvoje intrauterinní růstové restrikce plodu (FGR), mikrocefálie a mentální retardace a výskytem jednoho nebo více tzv. „minor“ defektů. Incidence tzv. „*hydantoinátového syndromu*“ se odhaduje průměrně na 10% exponovaných plodů.

Valproátové preparáty

Kyselina valproátová může u plodu způsobit v 1–5% spinu bifidu. Obvykle je však užívání těchto preparátů 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 2–3x vyšší.

Karbamazepin

Typy malformací jsou prakticky totožné jako u valproátových a hydantoinátových preparátů. Incidence je o něco nižší.

Barbituráty

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

Nová antiepileptika

V posledních letech byla do praxe uvedena řada nových léčebných 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 (15).

Obecně v léčbě epilepsie v průběhu těhotenství platí preference monoterapie v dávce, která zabrání epiparoxysmům. Teratogenicitu antiepileptik snížíme podáváním kyseliny listové v dávce 5 mg/den.

Antihypertenziva

Většina užívaných léků v léčbě hypertenze není spojena se zvýšeným rizikem výskytu vrozených vývojových vad. Chronická medikace betablokátory může způsobit intrauterinní růstovou restrikci plodu (FGR). Výjimku tvoří ACE inhibitory, které pokud jsou podávány v průběhu druhého a třetího trimestru mohou způsobit oligohydramnion, FGR, hypoplázií lebečních kostí a plic nebo intrauterinní smrt plodu. U novorozence se může objevit anurie. Příčinou je

velmi pravděpodobně protrahovaná hypotenze a hypoperfuze fetálních ledvin (16).

Penicilamin

Většina těhotenství, kdy je žena léčena penicilaminem (Wilsonova choroba) končí porodem zdravého novorozence. V jiných indikacích není lék v průběhu těhotenství doporučován (1, 10).

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 oblasti. Vyskytují se však i jiné defekty jako artrogrypóza, hydrocefalus, holoprosencefalie a exstrofie močového měchýře (10).

Benzodiazepiny

Poslední studie neprokázaly zvýšený teratogenní potenciál těchto léků. Nejvíce studií se týká diazepamu. U novorozence je popsán tzv. „*floppy syndrom*“, který zahrnuje hypotonii, letargii a obtíže spojené s kojením (17).

Interferon

Náhodné podávání interferonu v průběhu těhotenství neprokázalo zvýšené riziko vrozených vývojových vad u plodu. Informací však není dostatek. Prokázáno je, že interferon může způsobit intrauterinní růstovou restrikci plodu. Jeho podávání v těhotenství nelze doporučit (10).

Paracetamol

Paracetamol je v těhotenství považován za analgetikum a antipyretikum první volby. Maximální denní dávka (Paralen) by neměla přesáhnout 1500 mg. V těhotenství není doporučeno podávat preparáty, u kterých je paracetamol kombinovaný s dalšími povzbuzujícími prostředky (např. kofein, pseudoefedrin) (1, 10).

Antidiabetika

Přibližně u 90 % žen s gestačním diabetem vystačíme v léčbě s dietou a zvýšenou tělesnou aktivitou. U zbylých 10 % je potřeba přidat v léčbě inzulin. Inzulin je hlavním lékem i těhotných diabetiček I. a II. typu. Perorální antidiabetika jsou v průběhu těhotenství kontraindikována s výjimkou metforminu. Metformin je možné u vybraných těhotných diabetiček v průběhu těhotenství podávat (1, 10).

Tyreoidální léky

S poruchami funkce štítné žlázy se u těhotných setkáváme poměrně často. V řadě vyspělých zemí je prováděno v graviditě skríningové vyšetření funkce štítné žlázy. V ČR je zatím jen doporučeno.

Hypotyreóza v těhotenství je spojena s nežádoucími mateřskými a fetálními komplikacemi. Je zde signifikantně vyšší riziko potratu, vzniku preeklampsie, gestačního diabetu, předčasného porodu a abrupce placenty. Substituční terapie hormony štítné žlázy tato rizika snižuje. Adekvátní hladina hormonů štítné žlázy je pro vývoj plodu kruciální, především ovlivňuje neuropsychický vývoj plod a novorozence jak během gestace, tak v prvním roce života. Nedostatek mateřských hormonů negativně ovlivňuje IQ, verbální a nonverbální komunikační schopnosti jsou opožděny, mohou se vyvinout poruchy pozornosti a chování (ADHD). Diagnóza je stanovena na základě sérových hladin TSH, které se liší podle jednotlivých trimestrů (2,5 ml μ/l v I. trimestru a 3 ml μ/l ve druhém a třetím trimestru). Pokud je hladina TSH abnormální, zda se jedná o subklinickou nebo manifestní formu, je třeba stanovit hladinu volného T4 nebo stanovit index volného T4. U manifestní formy je hladina volného T4 nízká a TSH zvýšený. Sérové tyroidní protilátky jsou zvýšené u autoimunní tyreoiditidy.

Levotyroxin (Euthyrox, Letrox) je hlavním lékem hypotyroidismu. V průběhu těhotenství je třeba jeho dávkování upravovat tak, abychom zajistili eutyroidismus. Cílem je tedy navodit fyziologický stav. Hladiny TSH se kontrolují ve 4týdenních intervalech. Dávka levotyroxinu se po porodu vrátí k dávkování před koncepcí. Při léčbě je třeba mít na paměti, že souběžně podávané preparáty železa či kalcia snižují efektivitu levotyroxinu a měly by se podávat cca 2 hodiny před jeho podáním. Adekvátní přísun jódu v potravě je obecně v těhotenství doporučeno. Doporučená dávka je 150 μg/denně.

Kortikoidy

a) Dexametazon, betametazon se vyznačují dobrým průnikem placentární bariérou. Využívají se k indukci plicní zralosti nezralých plodů. Efekt trvá 10–14 dnů. Za celé těhotenství by se měla podat pouze 1 kúra (24–48hodinová schémata), opakované podávání způsobuje poruchy myelinizace CNS u exponovaných dětí.

b) Prednison, metylprednison, hydrokortison podávaný v malých dávkách do 10 mg je možno při chronické medikaci v graviditě použít. Pronikají obtížně placentární bariérou (do 10 %). Při stavech, které vyžadují podání vysoké dávky (ataka sklerosis multiplex, imunní trombocytopenická purpura atd.), by měla být aplikace kortikoidů po co nejkratší nezbytnou dobu. U plodu způsobují Cushingův syndrom a přechodnou supresi funkce nadledvin. U matky se rozvine hypertenze a akné (18).

Tokolytika

Jsou substance, které tlumí děložní kontrakce. Indikací je oddálení předčasného porodu. Neexistuje tokolytikum, které by odvrátilo předčasný porod. Průměrně jej oddálí o 48 hod. Tokolytika je nutné podávat vždy intravenózně. V ČR jsou registrovány tato tokolytika: beta2-mimetikum, hexoprenalin (Gynipral) a atosiban (Tractosile).

a) Magnézium sulfát i.v. je stále hojně používán v praxi v průběhu těhotenství, přesto že nemá žádné tokolytické účinky. Působí vasodilatačně a přispívá k celkovému zklidnění těhotné ženy. Tak může pravděpodobně pozitivně ovlivnit vnímání děložních stahů těhotnou ženou, spekuluje se i o podílu placebo efektu, skutečný předčasný porod nijak neovlivní. Přesto jeho podávání v těhotenství má své opodstatnění, působí na plod, zvláště nezralý, neuroprotektivně. Antikonvulzivní účinky magnézia sulfátu podaného ve vysokých dávkách se využívá v léčbě hrozícího eklamptického záchvatu. Vysoké dávky magnézia způsobí u novorozence hypotonii.

b) hexoprenalin (Gynipral) i.v. je velmi účinné tokolytikum. Má silné ionotropní účinky. Před jeho aplikací je nutné natočit těhotné ženě EKG. Gynipral by se neměl podávat déle než 48 hodin, zvyšuje se riziko vzniku plicního edému. Během infuze monitorujeme tepovou frekvenci těhotné ženy a podle ní upravujeme rychlost podávané infuze. Intravenózní bolus Gynipralu aplikujeme během porodu k zastavení děložní činnosti v případech, kdy je plod bezprostředně ohrožen hypoxií a je rozhodnuto ukončit porod císařským řezem. O aplikaci Gynipralu informujeme vždy anesteziologa, kombinace svodné anestezie a Gynipralu

může vést k velmi obtížně zvládnutelné hypotenzii a hypotonii dělohy.

- **c) atosiban (Tractocile)** působí tokolyticky na principu kompetice obsazení oxytocinových receptorů v děloze. Velkou výhodou je, že u Tractosilu nebyly pozorovány žádné vedlejší nežádoucí účinky na matku či plod. Sporný je jeho tokolytický efekt v nízkých gestačních týdnech. Tractosile by měl být tokolytikem první volby u kardiaček, thyreopatií, astmatu, insulin dependentních diabetiček a těhotných nad 35 let (10).

Uterokinetika a uterotonika

- **a) Oxytocin** podávaný v dávce 2 až 5 IU v infuzi 500 ml 5% glukózy posiluje primárně nebo sekundárně slabé děložní kontrakce. Má krátký biologický poločas cca 18 minut, a proto je snadné úpravou rychlosti infuze regulovat sílu a frekvenci děložních kontrakcí tak, aby chom zamezili nadměrné děložní činnosti a neohrozili plod hypoxií. Oxytocin se rutinně aplikuje po porodu plodu intravenózně opět v dávce 2 IU jako prostředek k aktivnímu vedení 3. doby porodní. Urychluje odloučení placenty a snižuje krevní ztrátu. Abychom dosáhli uterotonického efektu, je potřeba aplikovat vyšší dávku, 5 IU i.m. nebo 10 IU v infuzi. K udržení dostatečného uterotonického efektu je dávky často nutné vzhledem ke krátkému poločasu oxytocinu opakovat. Při opakované infuzní aplikaci je nezbytné rodičku monitorovat pro možný vznik plicního edému.
- **b) Duratocin** je agonistou oxytocinu. Jeho nespornou výhodou je dlouhý biologický poločas 67 minut, pokrývá tedy nejrizikovější časový úsek, ve kterém dochází k děložní hypotonii. Primárně se tedy aplikuje po porodu u žen, u kterých je riziko vzniku děložní hypotonie zvýšené (vícečetné těhotenství, makrosomie plodu, polyhydramnion, forceps z vyšších pánevních rovin apod.). Aplikuje se jednorázově 100 µg i.v.
- **c) Metylergometrin** patří do skupiny ergotaminových alkaloidů. Aplikuje se v dávce 20 µg i.v. především v indikaci aktivního vedení 3. doby porodní. Účinek trvá cca 30 minut a dávku je přípustné opakovat až 3x. Působí spasticky nejen na myometrium, neměl by se podávat u žen s hypertenzí, preeklampií, HELLP syndromem a při rozsáhlejších varixech dolních

končetin či vulvy. Vyvolává zvracení a tak se zvyšuje při císařském řezu riziko aspirace.

- **d) Prostin M15, 15-metyl prostaglandin F2a (Carboprost)** je mocné tokolytikum, které se aplikuje v dávce 250 µg i.m., i.v. nebo přímo do děložního svalu. Dávku je možné v případě potřeby zhruba po 1 hodině opakovat. Reakce na aplikovaný prostin jsou individuální. Nežádoucí účinky jsou poměrně časté, ale ve většině případů jsou přechodné a reverzibilní po ukončení léčby. Velmi často (může postihnout více než 1 pacientku z 10) bylo zaznamenáno: zvracení a průjem, nevolnost, zvýšení tělesné teploty a bolest na hrudi. Často (může postihnout až 1 pacientku z 10) bylo zaznamenáno: bolest hlavy, zrudnutí, nával horka, kašel, zimnice a třesavka. Poměrně vzácně může dojít ke krátkodobé ztrátě vědomí, pocitům na omdlení, závratím, bolestem oka, rozmazanému vidění, hučení/zvonění v uších, zvýšení tepové frekvence a zvýšení krevního tlaku. Carboprost by se neměl podávat ženám s astmatem, onemocněním srdce nebo cév, onemocněním ledvin či jater, zeleným zákalem, inzulin dependentním diabetem a epilepsií (10).

Pravidla farmakoterapie v době kojení

V současné době je k dispozici velké množství informací o lécích v době kojení. Každé použití léku, by kojící matka měla předem konzultovat s farmaceutem, neonatologem či pediatrem. Ti musí zvážit prospěch medikace a kojení ve vztahu k potenciálním rizikům vyplývajícím z léčby. Musí vzít do úvahy imunologické a ostatní benefity kojení, které mohou být pro dítě více prospěšné, přestože matka musí podstoupit medikamentózní léčbu.

Při rozhodování, zda je lék kompatibilní s kojením je třeba vzít do úvahy několik relevantních faktorů. Za tři nejdůležitější faktory jsou považovány: **distribuční objem (Vd), procento vazby léku na mateřské plazmatické proteiny (PB) a molekulární hmotnost léku (MW)**.

Distribuční objem udává, jak široce je lék distribuován v těle. Léky s vysokým distribučním objemem vstupují do různých kompartmentů těla, a tak ve výsledku je jejich koncentrace v krvi nízká. Na jedné straně eliminace těchto léků z těla trvá delší dobu než u léků s malým distribučním objemem, ale na druhé straně jejich eliminační poločas z plazmy a periferních

kompartmentů se může výrazně lišit a tak léky s vysokým distribučním objemem mohou dosahovat v mateřském mléce nižších hladin. Obecně léky s distribučním objemem mezi 1–20 L/kg jsou kompatibilní s kojením.

PB ukazuje rozsah vazby léku na albumin a jiné proteiny v plazmě. Obecně expozice dítěte léky s vysokým PB je redukována. Léky s PB vyšším než 90 % je možné v době laktace podávat.

Molekulová hmotnost (MW) je důležitým určujícím ukazatelem pro průnik léku do mateřského mléka. Léky s nízkou molekulovou hmotností snadno pronikají do mléka skrze malé póry ve stěnách buněk mamárního epitelu. Léky s velkou molekulární hmotností musí být do mléka aktivně transportovány nebo rozpouštěny na lipidových membránách buněk, takže do mléka pronikají obtížně.

Z jiných faktorů je třeba jmenovat **pH**, protože mateřské mléko je více kyselé než plazma. Léky s vysokým pH se mohou více koncentrovat v mléce než v plazmě a naopak. Je však třeba zmínit, že aspirin má nízké pH a může u dítěte vyvolat Reyesův syndrom, proto jeho podání v době kojení není doporučeno. **Molekuly léků rozpustné ve vodě** se méně koncentrují v mateřském mléce. Je to proto, že substance rozpustné ve vodě odpuzují tukové substance a mateřské mléko obsahuje větší koncentrace tuků než plazma. Koncentrace léku v mateřském mléce a lidské plazmě bývá v proporcionální rovnováze. Je-li koncentrace léku v plazmě vysoká, bývá vysoká i v mateřském mléce. Úpravou času kojení na dobu kdy maximální koncentrace léku v plazmě klesne, matka může snížit expoziční dávku u dítěte. Expozici dítěte lékem je možné minimalizovat volbou léků s krátkým poločasem a tím i kratším intervalem maximální koncentrace.

Čím delší biologický poločas lék má, tím více narůstá riziko jeho kumulace v organismu kojence. Kojící matka musí být ošetřujícím lékařem před zahájením farmakoterapie poučena, jak upravit režim kojení. Kojení je vhodné načasovat na dobu, kdy nebude v mateřském mléce maximální koncentrace léku. Pro většinu léků platí, že je to doba 1–3 hodiny po požití léku, existuje ale celá řada výjimek. Proto jsou z pohledu bezpečnosti kojení nejbezpečnějšími ty léky, které se podávají 1x denně. Ty se doporučuje užívat po posledním večerním kojení před nejdelším spánkem kojence.

Pokud je kojení vzhledem k nežádoucím účinkům léčby na dítě kontraindikováno a je

předpoklad, že léčba bude trvat jen po omezenou dobu (např. při antibiotické léčbě), laktaci nezastavujeme, ale snažíme se matku přesvědčit, aby mléko odstříkávala a po ukončení léčby v kojení dále pokračovala. V jiných případech (např. drogově závislá matka, chronická medicína) je nutné laktaci zastavit a převést dítě na umělou stravu.

Při lokální léčbě do mateřského mléka přechází jen stopové množství léku, které v žádném případě nemůže kojence ohrozit (19, 20, 24, 25).

Rady těhotným při léčbě „banálních“ infekcí a stavů v průběhu těhotenství

Poměrně časté jsou dotazy těhotných žen nebo jejich rodinných příslušníků na bezpečnost užívání volně prodejných léčebných prostředků v průběhu těhotenství při tzv. „banálních“ nemocech, kdy se těhotné ženy zdráhají vyhledat lékaře, protože to považují za zbytečné. Ambulantní gynekologové a farmaceuti jsou nejčastěji dotazovanými odborníky a měli by se tedy dostatečně orientovat, jaké volně prodejně léky jsou na trhu, a které z nich jsou pro těhotnou bezpečné a kterým je třeba se vyhnout.

Nachlazení, virózy horních cest dýchacích (HCD)

Horečka > 38 °C ohrožuje plod, doporučíme klid na lůžku, teplé nápoje, čaj.

Paracetamol je lékem první volby do dávky 1500 mg/den, lékem druhé volby je **kyselina acetylsalicylová**. Od druhého trimestru je možné podávat **Ibuprofen**.

Nedoporučuje se užívat kombinované léčebné přípravky typu **Paralen Plus, Modafen, Coldrex, Colder Grip** apod. Při zhoršení zdravotní stavu nebo trvání obtíží déle jak 5 dnů zdůrazníme ženě, že je nutné vyhledat lékaře.

Dráždivý kašel

Kašel způsobuje únavu, narušení spánku, vyvolává dávivý reflex, namožení břišních a mezižeberních svalů, u rizikových těhotenství může vést i ke zhoršení vaginálního nálezu.

Těhotné lze doporučit:

- **Dextromethorfan (Humex, Robitussin)** vhodný v 1. a 2. trimestru
- **Butiramát (Tussin, Sinecod)** 2.–3. trimestr

- **Homeopatika (Stodal)**

Produktivní kašel

Těhotné lze doporučit:

- **Inhalace Vincentky**
- **Acetylcystein (ACC long)**
- **Ambroxol (Ambrobene, Mucosolvan)**

Rýma

Těhotné lze doporučit:

- **Vincentka spray**
- **Silice (Pinosol)**
- **Přípravky z mořské vody (Sterimar)**
- **Dekongescentní nosní kapky**
 - **oxymetazolin (Nasivin, Oxamet)**
 - **xylometazolin (Olynth, Otrivin)** – potenciální riziko zvýšení TK
 - **Nelze doporučit přípravky s pseudoefedrinem!**

Bolest v krku

Těhotné lze doporučit:

- **Pastilky s obsahem antiseptika tridekanaminu nebo chlorhexidinu (Septisal, Septofort)**
- **Salinické kloktadlo s obsahem 4 solí**
- **Heřmáněk, med**
- **Fosafungin**
- **Pastilky s obsahem lokálního anestetika (Orafen, Strepsill) užívat jen krátkodobě**

Nedoporučuje se užívat kloktadla s obsahem jodu, formaldehydu nebo šalvěje.

Nauzea, zvracení

Těhotné lze doporučit:

- **Dietní opatření**
- **Studená coca-cola po lžičkách**
- **Thiethylperazin (Torecan čípky, tabl.)**

Průjem

- **Dietní opatření:** suchý rohlík, brambory, rýže, strouhané jablko, dostatečný příjem tekutin – zabránit dehydrataci
- **Carbo adsorbens**
- **Diasmektit (Smekta) forma hydratovaného křemičitanu hořečnatu hlinitého.** Snižují osmotický tlak intraluminálně, schopné vázat různé látky, toxiny a léky

- **Naopak není doporučeno užívat Kloroxin (Endiaron), Ftalylsulfatiazol, Nifuroxazid (Ercefuryl)**

- **Vždy je nutné vyloučit infekční původ průjmu!!! Trvají-li obtíže více jak 2 dny, je nutná návštěva lékaře**

Močové obtíže

Záněty vývodných cest močových patří mezi nejčastější obtíže v těhotenství. Záněty vývodných cest močových jsou spojeny, mimo jiné, se zvýšeným rizikem předčasného porodu. Léčit antibiotiky je třeba i tzv. asymptomatickou bakteriurii (**bakteriurie 10⁵**). Z volně dostupných léčebných prostředků je možné pro zmírnění dysurických obtíží doporučit **urologický čaj a preparáty na bázi brusinek (Urosept)** (1).

Léčivé byliny v těhotenství

Z bylin je v těhotenství možno doporučit zcela bezpečné – **jitrocel, kontryhel, borůvkové listí, borůvky, brusinky**. Jen omezeně by se měly užívat extrakty nebo čaje z **meduňky, máty či zázvoru**. Těhotná by se měla vyhnout užívání odvarů z **fenyklu, celeru, petržele, šalvěje, skořice, tymiánu, majoránky a aloe vera**. Dále by se měla vyhnout užívání odvarů z **prvosenky, sedmikrásky, divizny, lékořice, eukalyptu, blínu, břízy a hřebíčku**. Řada z uvedených bylin má diuretické účinky, jiné výrazně tlumivé účinky či přímo toxické účinky. Některé obsahují aromatické silice, které mohou vyvolat nauzeu a zvracení (21).

Praktická doporučení

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 lék vysloveně doporučen k podávání v případě obtíží v průběhu gravidity. Informace jsou většinou velmi obecné a neaktualizované. Opakovaně se stává, že je v letáku lék deklarován jako striktně kontraindikovaný v průběhu těhotenství, ale kontraindikace je ve skutečnosti relativní. V případech, že je více jak vhodné takový lék podat se lékař vystavuje riziku forenzních důsledků, objeví-li se postižení plodu, které s podaným lékem zjevně nemá souvislost. Je však třeba konstatovat, že se úroveň příbalových letáků u nových léků výrazně zlepšuje.

Doporučení pro léčbu žen fertálního věku

- Předepisovat především léky, které byly klinicky testovány na teratogenicitu a jejich účinnost.
- Léky nově uváděné na trh předepisujeme až v případě, že nelze použít starší již zavedené léky.
- Jestliže se nemůžeme vyhnout podání teratogenního léku, je poučení o bezpečné kontracepci nezbytné.

Doporučení pro léčbu těhotných žen

- V případě, že je nezbytná léčba chronického onemocnění, před plánovanou koncepcí volte prověřenou medikaci.

- Náhlé přerušení dlouhodobé léčby chronického onemocnění může vyprovokovat zhoršení nemoci se závažnými důsledky pro matku u plod.
- Dávejte vždy přednost monoterapii v co nejnížší účinné dávce.

Závěr

Farmakoterapie v průběhu těhotenství a v období laktace je spojena s určitými obavami jak na straně pacientek, tak mnohdy i na straně lékařů, aby léčbou nedošlo k poškození vyvíjejícího se plodu či ohrožení zdraví kojence. Z etických důvodů nejsou účinky léků testovány na těhotných ženách. Farmakům se ale nelze ani v průběhu těhotenství vyhnout, neléčené onemocnění může mít fatální dů-

sledky na osud těhotenství, vyvíjejícího se plodu a zdraví ženy. Lékaři při volbě léčebného prostředku musí respektovat specifika jednotlivých fází těhotenství a mít vědomost o vlastnostech a farmakokinetice zvoleného farmaka. Doporučeno je volit především prověřené léky. Ne vždy je možné zvolit léčbu, která je zcela bez rizik. Pacientka musí být vždy lékařem informována o důvodech zvoleného způsobu léčby a rizicích, které jsou s ním spojené. Obecně platí, že léčba v těhotenství a v období laktace musí být efektivní, ale co možná nejbezpečnější. Každý nežádoucí účinek podaného léčebného prostředku je třeba hlásit na SÚKL, jen tak se rozšíří databáze informací o daném léku. Platí to především o nově do praxe zaváděných léků.

LITERATURA

1. Maxová K, Tesář V, Vachek J, Zakiyanov O. Farmakoterapie v těhotenství a při kojení, 2. Vydání. Maxdorf 2016.
2. Farnoud MG, Nagaraju B, Anil Kumar K, et al. General principles of pharmacotherapy during pregnancy. *Pharmac. and Biolog. Eval.* October 2016; 3(5): 458–464.
3. Shellack G, Shellack N. Pharmacotherapy during pregnancy, childbirth and lactation: Principles to consider. *South African Pharmacol. J.* March 2014 78(3): 12–17.
4. Creasy RK, Resnik R. *Maternal – Fetal Medicine: Principles and Practice 5th Edition*, Saunders, Elsevier Inc. (USA) 2004.
5. 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.
6. Scone JR, Heinonen O, Kaufman D, et al. Aspirin and congenital malformations *Lancet* 1976; 1: 1373.
7. 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.
8. Mašata J, Jedličková A, Švihovec P. Antibiotická léčba a profylaxe některých infekcí v těhotenství. *Klin Farmakol a Farm* 2008; 22(4): 137–141.
9. Nováčková M. Infekce močových cest v těhotenství. *Urol. praxi* 2016; 17(3): 121–123.
10. Binder T. Farmakoterapie v graviditě. *Interní Med.* 2006; 10: 447–450.
11. Diav-Citrin O, Schechtman S, Amon J, et al. Pregnancy outcome after exposure to metronidazole: a prospective controlled cohort study. *Teratology* 2001; 63: 186.
12. Andrews EB, Yankansas BC, Cordeto JE, et al. Acyclovir in pregnancy registry: Six years experience. *Obstet Gynecol* 1992; 79; 7.
13. Interim Report: 1/1 /89–1/31/01. Wilmington, NC. Antiretroviral Pregnancy Registry. May 2001.
14. Watts DH. Management of the human immunodeficiency virus infection in pregnancy. *N Eng J Med* 2002; 346: 1879.
15. Kuba R. Antiepileptika a gravidita. *Psychiat. pro Praxi*; 2006; 6: 272–275.
16. Rosenthal T, Oparil S. The effect of antihypertensive drugs on the fetus. *J Hum Hyperten* 2002; 16: 293.
17. Gilbert C. “Floppy syndrome” and maternal diazepam *Lancet* 1977; 2: 244.
18. Namouz-Haddad S, Koren G. Prenatal Glucocorticoids. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35(10): 920–922.
19. Muñoz Balbontín Y, Stewart D, Shetty A, et al. Medicinal Product Use During Pregnancy and the Postnatal Period. A Systematic Review *Obstet Gynecol.* 2019 May; 133(5): 920–932.
20. Feibus KB FDA’s Proposed Rule for Pregnancy and Lactation Labeling: Improving maternal child health through well-informed medicine use. *J of Med Toxicol*, December 2008; 4(4): 284–288.
21. Tůmová L, Holcová L. Rizika používání léčivých rostlin v období těhotenství a kojení. *Prakt. Lékař.* 2013; 9(1): 34–37.
22. Food and Drug Administration. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products: requirements for pregnancy and lactation labeling. *Fed Regist.* 2014; 79(233): 72064–72103.
23. Kacířová I, Grundmann M. Léky v těhotenství *Klin Farmakol Farm* 2007; 21(3–4): 137–143.
24. Nožínová E. Léky v těhotenství a při kojení – doporučený postup. Česká lékárnická komora 2010.
25. Nice FJ, Luo AC. Medications and breast feeding: Current concept. *J Am Pharm. Assoc.* 2012; 52: 86–94.