

## Lijekovi u trudnoći

### *Drugs in Pregnancy*

**Mirjana Huić, Marinko Bilušić**

Zavod za kliničku farmakologiju, Klinika za unutrašnje bolesti s poliklinikom  
KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

**Sažetak** Na području kliničke farmakologije trudnoće vrlo je malo pravih, kontroliranih kliničko-farmakoloških istraživanja zbog etičkih razloga. Budući da potrošnja lijekova u trudnoći raste, racionalna farmakoterapija nameće se kao imperativ. Većina lijekova može proći kroz placentu uz mogućnost farmakološkog i teratogenog učinka na embrio i fetus. Uzrok malformacija nepoznat je u 70% slučajeva, a lijekovi, kemikalije i zračenje čine 2% uzroka. Danas je poznato manje od 30 teratogena. Lijekovi mogu djelovati štetno na plod u bilo kojem razdoblju trudnoće. Budući da je čak 50% trudnoća neplanirano, tu je činjenicu važno imati na umu prilikom propisivanja lijekova ženama generativne dobi. Pri izboru lijeka treba se odlučiti za lijekove koji su do sada često propisivani u trudnoći i za koje se pokazalo da su neškodljivi. Takvim lijekovima treba dati prednost pred novim ili neispitanim lijekovima, a uvijek treba primijeniti najnižu djelotvornu dozu. Trudnice treba upozoriti da ne uzimaju lijekove bez recepta i bez prethodnog dogovora s liječnikom. Liječnici i trudnice mogu zatražiti konzultaciju kliničkog farmakologa o uzimanju lijekova u trudnoći. Neobično je važno da se trudnicama objasni tzv. normalna učestalost malformacija u trudnoći koja iznosi oko 3% te rizik povezan sa samom bolešću, kako bi se izbjegao nepotreban pobačaj ili neliječenje bolesti trudnice.

**Cljučne riječi:** lijekovi, trudnoća

**Summary** As it is not ethical for pregnant women to be included in clinical trials there are very few controlled clinical trials with pregnant women. The fact is that drug consumption in pregnancy continuously rises, so rational pharmacotherapy becomes an imperative. Majority of drugs pass the placental barrier, carrying potential pharmacological and/or teratogenic activity on embryo and fetus. In 70% of fetal malformations causative factor remains unknown while drugs, various chemicals and radiation make just 2% of causes. Generally, in everyday use are less than 30 drugs with absolutely proved teratogenic activity. Drugs can harm a fetus in any period of pregnancy. About 50% of pregnancies are not planned and that information is very important when prescribing drugs to the women in generative phase. Drugs which have been widely prescribed and which have been shown to be safe in pregnancy should be a first line in prescribing to pregnant women. Those drugs should, certainly have an advantage in comparison to the new drugs with incompletely defined safety profile. It is also recommended to use the lowest efficient dose. Pregnant women should be warned to contact their physician any time when they need some drug, despite if the drug is on the OTC regimen. If dilemma regarding the use of certain drugs in pregnancy exists physicians and pregnant women should contact a clinical pharmacologist. Finally, to avoid unnecessary abortions or lack of adequate treatment, pregnant women should be informed on, so called, normal frequency of malformations which is about 3%, and on risk associated with the disease as well.

**Key words:** drugs, pregnancy

Na području kliničke farmakologije trudnoće ima malo pravih kliničko-farmakoloških istraživanja zbog etičkih razloga. Budući da potrošnja lijekova u trudnoći raste, racionalna farmakoterapija nameće se kao imperativ. Studije o potrošnji lijekova u trudnoći pokazuju da 80-99% trudnica uzima lijekove, uz njihov prosječni broj od 4 do 7.1 (1, 2).

Većina lijekova može proći kroz placentu uz mogućnost farmakološkog i teratogenog učinka na embrio i fetus. Prijenos lijeka kroz placentu ovisan je o njegovoj topljivosti u lipidima (liposolubilnost) i stupnju ionizacije lijeka. Lipofilni lijekovi brzo prolaze kroz placentu i ulaze u

fetalnu cirkulaciju (npr. tiopental tijekom carskog reza prolazi gotovo odmah i može dovesti do sedacije ili apneje novorođenčeta). Jako ionizirani lijekovi kao sukcinilkolin i tubokurarin prolaze sporo i postižu vrlo niske koncentracije u fetusu. Salicilati (koji su gotovo potpuno ionizirani kod fiziološkog pH) prolaze brzo, jer je malena količina neioniziranog vrlo liposolubilna. Molekularna težina lijeka također utječe na prolaz kroz placentu. Lako prolaze oni molek. težine 250-500, lijekovi težine 500-1000 puno teže, dok oni >1000 vrlo slabo. Zbog svoje velike molekule heparin ne može proći kroz placentu te je lijek izbora kod trudnica koje trebaju

antikoagulantnu terapiju (peroralni antikoagulansi npr. varfarin imaju teratogeni učinak i kontraindicirani su u trudnoći). Iznimku u pravilu "veličine molekule" čine majčini imunoglobulini i slični polipeptidi koji prolaze kroz placentu za sada nepoznatim selektivnim mehanizmom. Stupanj vezanja na proteine plazme (pogotovo albumine) može utjecati na prolaz kroz placentu. Neki lijekovi (sulfonamidi, barbiturati, fenitoin, lokalni anestetici) jače se vežu na majčine plazmatske proteine nego fetalne zbog slabijeg afiniteta vezanja. Lijek se može metabolizirati u placenti i fetalnoj jetri, ali mogu nastati i toksični metaboliti (3-6).

Budući da je oko 50% trudnoća neplanirano, postoji mogućnost izloženosti fetusa teratogenu lijeku. Zbog nedovoljnog znanja može se postaviti indikacija za nepotreban pobačaj ili može doći do nepropisivanja potrebnog lijeka. Potreban je oprez i kod uzimanja lijekova bez recepta (tzv. OTC lijekovi npr. NSAR koji su kontraindicirani u III. trimestru trudnoće) (7). Normalna učestalost malformacija u trudnoći je oko 3%. Uzrok malformacija nepoznat je u 70%, a lijekovi, kemikalije i zračenje čine 2% uzroka. Vrsta malformacija ovisna je o organu koji se najintenzivnije razvija u vrijeme primjene teratogena. U stadiju blastociste prije implantacije koji traje 10-14 dana nakon oplodnje, embrio reagira principom "sve ili ništa", što znači da umire ili se oštećene stanice nadomješte novim nediferenciranim stanicama. Zatim slijedi faza organogeneze (15. - 60. dan trudnoće) koja je najosjetljivije razdoblje za pojavu većine anomalija. Tipične manifestacije teratogeneze su smrt fetusa, zastoj rasta, malformacije organa (morfološke i/ili funkcionalne) te karcinogeneza (npr. povećan rizik od adenokarcinoma vagine nakon puberteta kod ženskih fetusa izloženih dietilstilbestrolu) (8). Mehanizam teratogenog učinka nije jasan i vjerojatno je multifaktorski. Lijek može imati sekundarni, indirektni učinak na fetus, može interferirati s prolazom kisika i nutritivnih tvari, ali može imati i direktni učinak na procese diferencijacije u fetalnome tkivu.

Npr. vitamin A (retinol), kao i njegovi analozi (izotretinoin, etretinat, acitretin) utječu na procese diferencijacije i jaki su teratogeni. Konačno, nedostatak određenih tvari (npr. folne kiseline čiji dodatak prije oplodnje i tijekom trudnoće smanjuje incidenciju defekta neuralne cijevi) može imati ulogu u nastanku nekih anomalija. Kontinuirana ekspozicija teratogenu može imati kumulativni učinak ili može dovesti do oštećenja nekoliko organa ovisno o stadiju razvoja (5).

Talidomid je u pogledu svog ispitivanja, razvoja i propisivanja dao svijetu strašnu lekciju. Na tržištu se pojavio 1957. g. kao sedativ, a u nekim zemljama mogao se dobiti i bez recepta. Tijekom pretkliničkih istraživanja nije dokazana teratogenost na gravidnim mišićima i štakoricama. Do 1961. g. kada je povučen s tržišta rođeno je (uz incidenciju malformacija 20-30%) više od 10 000 deformirane djece (karakteristične deformacije koštanog sustava - amelija, fokomelija, ali i zahvaćenost unutarnjih organa i uha). Lijek se pokazao teratogen čak samo u jednoj dozi (od 28. do 50. dana trudnoće), a kasnija

ispitivanja dokazala su teratogenost na zamočadi i majmunima. 90-ih godina 20. stoljeća ponovno je registriran kao imunosupresiv i lijek protiv lepre, a proizvođač je napravio program prevencije njegova teratogenog učinka (tzv. S.T.E.P.S. program) (8, 9).

Vrijednost ispitivanja teratogenog učinka na životinjama ograničena je, ali ipak nezanemariva. Inicijalne studije na gravidnim životinjama nisu pokazale teratogenost talidomida i varfarina, a studije s retinoidima spriječile su katastrofu sličnu talidomidu. Većina ostalih dokazano teratogenih lijekova ima slične teratogene učinke na životinjama i ljudima (7). Lijekovi koji su teratogeni na životinjama u visokim dozama nisu uglavnom teratogeni u ljudi u klinički relevantnim dozama, npr. glukokortikoidi i benzodiazepini dovode do rascjepa nepca u životinja, ali ne i ljudi; salicilati dovode do kardijalnih malformacija u životinja, ali ne i ljudi. Novije epidemiološke studije nisu potvrdile teratogenost diazepama, oralnih kontraceptiva, salicilata i spermicida (10-14). Najpoznatija je FDA klasifikacija (kategorije rizika A, B, C, D, X) lijekova u trudnoći s obzirom na mogućnost teratogeneze temeljena na animalnim studijama i kontroliranim studijama u žena (tablica 1.) (15).

Danas je poznato manje od 30 teratogena (tablica 2.) (5, 7).

Iako tireostatici propiltiouracil i metimazol imaju kategoriju D, moraju se primijeniti kod hipertireoze u trudnoći, jer sama hipertireoza ima veću učestalost malformacija nego navedeni lijekovi. Metimazol rijetko može dovesti do lokaliziranoga kongenitalnog defekta kože lubanje parijetalne regije (aplasio cutis congenita) koji obično spontano zaraštava. Oba su lijeka jednako učinkovita, prednost metimazola je mogućnost uzimanja 1-2x na dan, za razliku od propiltiouracila 3x na dan, što omogućava bolju suradljivost (compliance) (16).

Trudnice s epilepsijom čine oko 0.5% svih trudnica, a uz adekvatnu skrb njih 95% ima povoljan ishod trudnoće. Fenitoin, valproat, karbamazepin i fenobarbiton također

Tablica 1. FDA kategorije rizika od lijekova u trudnoći

| KATEGORIJA RIZIKA |   |
|-------------------|---|
| <b>A</b>          | kontrolirane studije u žena nisu pokazale rizik za fetus  |
| <b>B</b>          | studije na gravidnim životinjama nisu pokazale rizik za fetus, ali nema kontroliranih studija u žena  |
| <b>C</b>          | studije na životinjama pokazale su teratogeni učinak, nema kontroliranih studija u žena, lijek dati samo ako potencijalna korist opravdava mogući rizik za fetus  |
| <b>D</b>          | postoje dokazi humanog fetalnog rizika, ali korist od primjene lijeka može opravdati mogući rizik (u za život opasnim situacijama, teške bolesti za koje nema drugog lijeka, a sama bolest ima veću učestalost malformacija, npr. hipertireoza, epilepsija) |
| <b>X</b>          | studije na životinjama ili ženama pokazale su teratogeni učinak ili je dokaz fetalnog rizika potvrđen ljudskim iskustvom; rizik ne opravdava bilo koju moguću korist; kontraindicirani u trudnica ili žena generativne dobi                                 |

Tablica 2. Lijekovi sa značajnim nuspojavama na fetus

| Lijek                       | Trimestar trudnoće | Učinak na fetus i novorođenče   |
|-----------------------------|--------------------|---|
| ACE inhibitori              | II. i III.         | oštećenje bubrega, ↓ osifikacija lubanje  |
| amfetamin                   | I, II, III.        | multiple anomalije, slabije učenje  |
| androgeni                   | II, III.           | maskulinizacija ženskog fetusa  |
| antikolinergici             | III.               | neonatalni mekonijijski ileus   |
| antidepresivi (triciklički) | III.               | sindrom sustezanja novorođenčeta  |
| barbiturati                 | I, II, III.        | ovisnost  |
| fenobarbiton                | I, II, III.        | srčane greške, rascjep usne, nepca, genitourinarnog trakta  |
| busulfan                    | I, II, III.        | razne malformacije, ↓ porođajna težina  |
| ciklofosamid                | I.                 | razne malformacije  |
| citarabin                   | I, II.             | razne malformacije  |
| diazepam                    | I, II, III.        | ovisnost  |
| dietilstilbestrol           | I, II, III.        | vaginalna adenoza i adenokarcinom, genitourinarni defekti   |
| fenitoin                    | I, II, III.        | fetalni hidantoinski sindrom  |
| heroin                      | I, II, III.        | ovisnost  |
| jodid                       | I, II, III.        | struma, hipotireoza   |
| karbamazepin                | I.                 | defekt neuralne cijevi  |
| klorpropamid                | I, II, III.        | prolongirana hipoglikemija  |
| klomipramin                 | III.               | letargija, hipotonija, cijanoza, hipotermija  |
| kokain                      | I, II, III.        | spontani pobačaj, abrupcija placente, prijevremeni porođaj, infarkt mozga, slabija sposobnost učenja              |
| litij                       | I.                 | srčane anomalije (Ebstein)  |
| metadon                     | I, II, III.        | ovisnost  |
| metotreksat                 | I.                 | multiple anomalije  |
| metimazol                   | I, II, III.        | hipotireoza, aplasio cutis  |
| organska otapala            | I.                 | multiple anomalije  |
| mizoprostol                 | I.                 | Moebius sequece   |
| NSAR                        | III.               | konstrukcija ductusa Botalli, nekrotizirajući enterokolitis   |
| penicilamin                 | I.                 | cutis laxa, druge anomalije   |
| propiltiouracil             | I,II, III.         | kong. struma, hipotireoza<br>retinoidi (etretinat, acitretin, izotretinoin) I, II, III. multiple anomalije 20-30% |
| streptomycin                | I, II, III.        | oštećenje 8. moždanog živca   |
| tamoksifen                  | I, II, III.        | povećan rizik od spontanog pobačaja ili fetalnog oštećenja  |
| tetraciklini                | I, II, III.        | diskoloracija i defekti zuba, poremećaj koštanog rasta  |
| talidomid                   | I.                 | fokomelija, malformacije unutarnjih organa  |
| trimetadion                 | I, II, III.        | multiple malformacije   |
| valproat                    | I, II, III.        | malformacije neuralne cijevi  |
| varfarin                    | I, II, III.        | hondrodisplazija, hipoplazija septuma nosa, SŽS, rizik od krvarenja   |
| pušenje (nikotin)           | I, II, III.        | intrauterini zastoj rasta, prijevremeni porođaj, sindrom iznenadne smrti  |
| alkohol                     | I, II, III.        | fetalni alkoholni sindrom, neurorazvojni defekti  |

imaju FDA kategoriju rizika D. Rizik od nastanka malformacija raste s obzirom na broj antiepileptika (1 antiepileptik - rizik 3%, 2 antiepileptika 5%, 3 antiepileptika 10%, njih 4 >20%).

Jedan od mogućih mehanizama je sniženje koncentracije folne kiseline u serumu do 90% (prevencija malformacija neuralne cijevi folnom kiselinom 5 mg/d 3 mj. prije koncepcije i tijekom I. trimestra). Zbog indukcije

jetrenih enzima također dovode do sniženja koncentracije vitamina K zbog čega ga tijekom zadnja 4 tjedna trudnoće trudnice trebaju dobivati u dozi 10 mg/d, a novorođenče neposredno nakon rođenja 1 mg parenteralno. Novi antiepileptici lamotrigin, topiramat, gabapetin, vigabatrin nemaju antifolatni učinak, ali nema dovoljno podataka o sigurnoj primjeni u trudnoći (17).

Retinoidi su apsolutno kontraindicirani u trudnoći. Liječenje treba početi nakon menstruacije, uz negativni test na trudnoću, informirani pristanak, dvije vrste kontracepcije tijekom liječenja i 1 mj. nakon završetka terapije izotretinoinom, a 3 godine nakon završetka terapije acitretinom (iako acitretin ima  $t/2$  2-3 dana, *in vivo* dolazi do esterifikacije u etretinat koji ima  $t/2$  100 dana, a nakuplja se u masnom tkivu, reakcija je pojačana uzimanjem alkohola), test na trudnoću treba ponavljati 1x na mjesec. Isto tako ne smije se davati dobrovoljno krv tijekom navedenih razdoblja. Iako je uzimanje retinoida strogo kontrolirano, kao i uzimanje talidomida (poseban program za prevenciju), ipak dolazi do neplaniranih trudnoća i malformacije čeda zbog nepridržavanja dviju vrsta kontracepcija, nerazumijevanja napisanog i sl. (18, 19).

U liječenju hipertenzije apsolutno su kontraindicirani ACE inhibitori i antagonisti AT1-receptora, dok neki izvori navode i kontroverznu primjenu beta-blokatora, Ca antagonista i diuretika (20). Literaturni podaci govore da ne postoji konsenzus o tome je li potrebno liječenje blage do umjerene hipertenzije u trudnoći, zbog mogućeg oštećenja intrauterinog rasta fetusa. Neodgovorno treba liječiti tešku hipertenziju (sistolički RR  $\geq 170$  i/ili dijastolički  $\geq 110$  mmHg (21, 22). Dadelszen i suradnici objavili su rezultate metaanalize randomiziranih kontroliranih pokusa antihipertenzivne terapije u liječenju blage do umjerene hipertenzije u trudnoći. Zapažen je statistički značajan porast novorođenčadi niske porođajne težine (<10. percentile) kod trudnica koje su uzimale antihipertenzivnu terapiju (za razliku od onih koje su uzimale placebo ili nisu uzimale lijekove), neovisno o tipu hipertenzije, grupi antihipertenziva ili trajanju terapije (prosječno 10,3 tj.). Potrebne su daljnje studije koje bi razjasnile učinak antihipertenzivne terapije na fetalni rast (22).

Na tablici 3. prikazane su FDA kategorije rizika za antimikrobne lijekove (23).

Fetalna farmakoterapija je dinamično područje perinatalne farmakologije. Uključuje primjenu lijeka trudnici u svrhu liječenja poremećaja fetusa. Kortikosteroidi se rabe za stimulaciju sazrijevanja fetalnih pluća kada se očekuje prijevremeni porođaj. Velike randomizirane studije nisu potvrdile učinak fenobarbitona na smanjenje rizika od intracerebralnog krvarenja kod nedonoščadi. Iako učinkovitost antiaritmika još nije utvrđena kontroliranim studijama, digoksin, flekainid, prokainamid, verapamil i drugi pokazali su se učinkoviti u liječenju fetalnih srčanih aritmija (5).

Tablica 3. Antimikrobni lijekovi - FDA kategorije rizika u trudnoći

| Antibiotik     | Kategorija rizika  |
|----------------|--------------------|
| penicilini     | B (cilastatin - C) |
| cefalosporini  | B                  |
| aztreonam      | B                  |
| klindamicin    | B                  |
| metronidazol   | B                  |
| nitrofurantoin | B                  |
| sulfonamidi    | B                  |
| eritromicin    | B                  |
| azitromicin    | B                  |
| kloramfenikol  | C                  |
| ciprofloksacin | C                  |
| ofloksacin     | C                  |
| moksifloksacin | C                  |
| klaritromicin  | C                  |
| trimetoprim    | C                  |
| kotrimoksazol  | C                  |
| vankomicin     | C                  |
| tetraciklini   | D                  |
| aminoglikozidi | D (gentamicin - C) |

## Zaključak

Lijekovi mogu djelovati štetno na plod u bilo kojem razdoblju trudnoće. Budući da je čak 50% trudnoća neplanirano, tu je činjenicu važno imati na umu prilikom propisivanja lijekova ženama generativne dobi. Pri izboru lijeka treba se odlučiti za lijekove koji su do sada puno propisivani u trudnoći i za koje se pokazalo da su neškodljivi. Takvim lijekovima treba dati prednost pred novim ili neispitanim lijekovima, a uvijek treba primijeniti najnižu djelotvornu dozu. Trudnice treba upozoriti da ne uzimaju lijekove bez recepta bez konzultacije s liječnikom. Liječnici i trudnice mogu zatražiti konzultaciju kliničkog farmakologa o uzimanju lijekova u trudnoći (za liječenje akutnih i kroničnih bolesti, o već uzetim lijekovima, o mogućem riziku za embrio zbog određenih lijekova koje uzima suprug). Neobično je važno da se trudnicama objasni tzv. normalna učestalost malformacija u trudnoći koja iznosi oko 3% te rizik povezan sa samom bolešću, kako bi se izbjegao nepotreban pobačaj ili neliječenje bolesti trudnice.

## Literatura

1. IRL C, HASFORD J and The Pegasus study Group. The Pegasus project - a prospective cohort study for the investigation of drug use in pregnancy. *Int J Clin Pharm Ther* 1997;35:572-76.
2. LACROIX I, DAMASE-MICHEL C, LAPEYRE-MESTRE M, MONTASTRUC JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet* 2000;356:1735-36.
3. PACIFICI GM, NOTTOLI R. Placental transfer of drugs administered to the mother. *Clin Pharmacokin* 1995;28:235-69.
4. LOEBSTEIN R, LALKIN A, KOREN G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clin Pharmacokin* 1997;33:328-43.
5. KOREN G. Special aspects of perinatal and pediatric pharmacology. In: Katzung BG. ed. *Basic and clinical pharmacology*. Lange medical books. New York: McGrawHill, 2001: 1025.
6. BONATI M, ADDIS A. Pregnancy. In: Sirtoli CR, Kuhlmann J, Tillement JP, Vrhovac B, Reidberg MM. eds. *Clinical pharmacology*. London: McGrawHill, 2000:875
7. KOREN G, PASTUSZAK A, ITO S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998;338:1128
8. RUBIN E, FARBER JL. Developmental and genetic diseases. In Rubin E, Farber JL eds. *Pathology*. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1994; 201-61.
9. BOUSVAROS A, MUELLER B. Thalidomide in gastrointestinal disorders. *Drugs* 2001;61:777-87.
10. SHIONO PH, MILLS JL. Oral clefts and diazepam during pregnancy. *N Engl J Med* 1984;311:919-20.
11. CZEIZEL A. Lack of evidence of teratogenicity of benzodiazepine drugs in Hungary. *Reprod Toxicol* 1987;1:183-8.
12. RAMAN-WILMS L, TSENG AL, WIGHARDT S, EINARSON TR, KOREN G. Fetal genital effects of first-trimester sex hormone exposure; a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85:141-9.
13. WERLER MM, MITCHEL AA, SHAPIRO S. The relation of Aspirin use during the first trimester of pregnancy to congenital cardiac defects. *N Engl J Med* 1989; 321: 1639-42.
14. AHFS Drug information, Bethesda, 1999:2680.
15. BRIGGS GG, FREEMAN RK, YAFFE SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. Baltimore: Williams and Wilkins 1994.
16. MESTMAN JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1998; 27: 127-49.
17. NULMAN I, LASLO D, KOREN G. Treatment of epilepsy in pregnancy. *Drugs* 1999;57:535-44.
18. ORFANOS CE, ZOUBOULIS CC, ALMOND-ROESLER B, GEILEN CC. Current use and future potential role of retinoids in dermatology. *Drugs* 1997;53:358-88.
19. THURMANN PA, STEIOFF A. Drug treatment in pregnancy. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001;39:185-91.
20. KELLER F, GREISSHAMMER M, HAUSSLER U, PAULUS W, SCHWARZ A. Pregnancy and renal failure. *Drugs* 2001;61:1901-20.
21. MAGEE LA. Treating hypertension in women of child-bearing age and during pregnancy. *Drug Saf* 2001;24:457-74.
22. Von DADELSZEN P, ORNSTEIN MP, BULL SB, LOGAN AG, KOREN G, MAGEE LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:87-92.
23. MEYER JM, RODVOLD KA. Safety and toxicity of antimicrobials during pregnancy. *Infect Med* 1995;12:600-18.