

Farmakoterapie v těhotenství – snaha o hledání rovnováhy

MUDr. Roman Chmel, Ph.D.

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

Základní předpoklad bezpečné farmakoterapie v těhotenství představuje znalost specifík, které se týkají jednotlivých trimestrů těhotenství. V přehledovém článku jsou prezentovány hlavní zásady farmakoterapie nejčastějších onemocnění vznikajících v průběhu gravidity.

Klíčová slova: farmakoterapie, těhotenství, teratogenita, hypertenze, diabetes, epilepsie, antibiotika.

Pharmacotherapy in pregnancy – striving for balance

The basic prerequisite for safe pharmacotherapy during pregnancy is a knowledge of the specifics that apply to the individual trimesters of pregnancy. This review article presents the main principles of pharmacotherapy of the most common diseases in pregnancy.

Key words: pharmacotherapy, pregnancy, teratogenicity, hypertension, diabetes, epilepsy, antibiotics.

Úvod

Léčivé přípravky se v těhotenství užívají často, a to jak pro léčbu akutních, tak i chronických onemocnění. Jedná se většinou o léky ze skupiny na předpis, ale samozřejmě i ty volně prodejné. Volba farmakoterapie v těhotenství by měla být podmíněna důkladným zvážením poměru účinnosti a bezpečnosti pro těhotnou ženu i plod in utero. Farmakokinetika léčiv je v těhotenství ovlivněna mnoha fyziologickými změnami ženského organismu. Při volbě vhodné terapie by měl lékař vždy pomyslet na specifika embryonální a fetální fáze gravidity a možný vliv léčivého přípravku na vývoj plodu, a to zejména v prvním trimestru. Exaktní posouzení nežádoucích účinků léčby není obvykle možné, protože u absolutní většiny léčivých přípravků nejsou k dispozici humánní studie týkající se jejich bezpečnosti v těhotenství, přičemž výsledky animálních studií u březích savců nelze pochopitelně aproximovat na těhotenství u člověka.

Specifika těhotenství a změna farmakokinetiky léčiv

Fyziologické orgánové a funkční změny ženského organismu v těhotenství podmiňují působení léčiv v těle. Pod farmakokinetikou léčiv rozumíme jejich absorpci, distribuci, metabolismus a vylučování. Změny vstřebávání mohou být ovlivněny kromě jiného i pomalejší peristaltikou gastrointestinálního traktu vlivem působení vysokých sérových hladin progesteronu, který ovlivňuje i aktivitu enzymů a metabolismus léčiv v játrech. Zrychlená absorpce inhalačních léčiv je podmíněna zvýšením respiračního objemu a minutovou ventilací. Distribuce léčiv v organismu může být ovlivněna poklesem hladiny plazmatických bílkovin nebo zvýšeným objemem cirkulující krve v těhotenství až o 30 %. Zvýšená glomerulární filtrace v ledvinách ovlivňuje vylučování léků.

Posouzení efektivity farmakologické léčby a výběr optimálního léku je podmíněn zejména zhodnocením jeho teratogenního

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: **Med. Praxi. 2025;22(1):44-47**
<https://doi.org/10.36290/med.2025.002>
Článek přijat redakcí: 17. 12. 2024
Článek přijat k tisku: 21. 1. 2025

MUDr. Roman Chmel, Ph.D.
roman.chmel2@fnmotol.cz

potenciálu, ale také expoziční dávky, délky podávání, poločasu eliminace, distribučním objemem a chemickými vlastnostmi jako rozpustnost, resp. schopnost vazby na plazmatické bílkoviny. Všechny změny funkce orgánových soustav je nutné ve zvažované terapii reflektovat s cílem dosažení ekvilibria mezi léčbou efektivní a bezpečnou.

Působení teratogenů v různých obdobích gravidity

Teratogen je exogenní látka, jejíž přítomnost v organismu těhotné ženy může v různých obdobích gravidity iniciovat vznik vrozené vývojové vady, a to strukturální, funkční a behaviorální.

- 1. Preimplantační období a blastogeneze** (prvních 14 dní) – platí pravidlo „vše nebo nic“.
- 2. Období organogeneze** (3.–9. gestační týden) – možné postižení diferencovaných buněk a vznik strukturálních vad.
- 3. Fetální období** – riziko vzniku funkčních a behaviorálních vad.

Etické aspekty výzkumu farmakoterapie u těhotných žen

Klinické humánní studie vlivu léků na těhotné ženy a jejich plody in utero byly historicky eticky neakceptovatelné. V poslední době je tendence chránit těhotné ženy prostřednictvím výzkumu bezpečnostních profilů léků v těhotenství. Prevalenční mezinárodní studie z roku 2014 zahrnující 9 500 těhotných žen z různých kontinentů prokázala, že až 81 % užívalo v těhotenství alespoň jeden léčivý přípravek (1). Americká studie z roku 2011 prokazuje, že až 70 % těhotných žen v USA užívalo léky na předpis, přestože pouze 12 léčivých přípravků mělo od FDA (Food and Drug Administration) povolení k užívání v těhotenství (2). Recentní americká studie analyzovala rozsáhlý soubor léků schválených k používání cestou FDA mezi roky 2010 a 2019, přičemž pouze u 10 % byl proveden výzkum na těhotných a v případě zbylých 90 % léků byl výzkum proveden výlučně na březích savců bez relevantních závěrů týkajících se možného vlivu na těhotnou ženu a plod (3).

Klasifikace FDA a PLLR

FDA kategorizuje léčivé přípravky na základě jejich bezpečnostního profilu od kategorie A (nebyl prokázán teratogenní účinek)

až po kategorii X (léky kontraindikované v graviditě). Tato kategorizace byla sice již nahrazena klasifikací PLLR (Pregnancy and Lactation Labeling Rule), ale původní členění názorně dokumentuje bezpečnostní aspekt při užívání léků v těhotenství (4).

- **Kategorie A:** Výsledky kontrolovaných studií na populaci těhotných žen neprokázaly žádné riziko pro plod.
- **Kategorie B:** Výsledky animálních studií neprokázaly rizika pro plod, ale neexistují kontrolované studie u těhotných žen.
- **Kategorie C:** Výsledky studií na zvířatech prokázaly teratogenní účinky na plod a studie na těhotných ženách nebyly provedeny.
- **Kategorie D:** Existují sice důkazy o riziku pro lidský plod, ale přínosy mohou v život ohrožujících situacích převažovat nad riziky (princip nenahraditelnosti).
- **Kategorie X:** Studie na zvířatech nebo lidech prokázaly abnormality plodu a rizika užívání jednoznačně převažují nad případným přínosem. Tyto léky jsou v těhotenství kontraindikovány.

FDA představila v roce 2015 klasifikaci PLLR, která poskytuje podrobnější informace a apeluje na zdravotníky, aby rozhodnutí o použití léku založili na komplexních datech, a ne na kategorickém dělení. PLLR obsahuje sekce:

1. Těhotenství: Zahrnuje informace o potenciálních rizicích léků pro plod, informace pro klinickou praxi a zkušenosti s užíváním léčivých přípravků u těhotných žen.
2. Kojení: Tato sekce je věnována přestupu léčivých přípravků do mateřského mléka a jejich možnému vlivu na zdraví kojení.
3. Ženy a muži s reprodukčním potenciálem: Informace o účincích léků na plodnost žen a mužů.

Princip racionality a fenomén odloženého mateřství

Při volbě léčivého přípravku u ženy ve fertilním věku je nutné pomyslet na možné počínající či již klinicky potvrzené těhotenství. Vzhledem k současnému fenoménu odloženého mateřství (průměrný věk prvorodiček v ČR se pohybuje okolo 30 let) je výskyt chronických onemocnění s potřebou užívání léků stále častější (5). Na odkládání těhotenství na

pozdější dobu se podílí kombinace socioekonomických a demografických aspektů. Věk ženy však zůstává jedním z hlavních faktorů ovlivňujících fertilitu.

Pokud žena plánuje graviditu, měla by se v rámci prekoncepční přípravy poradit se svým lékařem o případné úpravě chronicky užívaných léků tak, aby se eliminovaly ty s teratogenním účinkem a nasadily se místo nich léky s prokazatelně bezpečným profilem. Neuvážené ukončení chronické léčby může vést ke zhoršení základního onemocnění a negativnímu vlivu na průběh těhotenství. Riziková těhotenství však nejsou zatížena pouze pregestačními nemocemi, ale také pro těhotenství specifickými stavy (preeklampsie, gestační arteriální hypertenze, gestační diabetes mellitus aj.). Spontánně, ale v současnosti i pomocí metod asistované reprodukce, mohou otěhotnět i ženy se závažnými interními, metabolickými či jinými nemocemi, které jsou díky farmakologické léčbě stabilizovány.

Léčba arteriální hypertenze v těhotenství

Nově zachycená hypertenze v těhotenství má zpravidla nejasnou etiologii a nepředvídatelný průběh. Hypertenze v graviditě zvyšuje mateřskou morbiditu a mortalitu, současně potencuje riziko vzniku chronické hypertenze a kardiovaskulárních onemocnění po ukončení těhotenství (6). Hypertenze se vyskytuje až u 10 % těhotných, a to nejčastěji v posledním měsíci těhotenství (7).

Efektivní léčba vysokého krevního tlaku v těhotenství snižuje riziko vzniku komplikací a umožňuje prodloužit těhotenství až do porodu blízko termínu. Arteriální hypertenze detekovaná před 20. gestačním týdnem těhotenství je zpravidla hypertenzí preexistující (primární či sekundární). Hypertenze se však obvykle objevuje až po 20. týdnu gravidity a označuje se jako gestační. Pokud je doprovázena proteinurií, jedná se o preeklampsii, přičemž její nejzávažnější formu představuje eklampsie (6). Incidence preeklampsie dosahuje v České republice 4–6 %. Časná forma (před 34. gestačním týdnem) se vyskytuje v 1 % (8). Eklampsie je raritní a při kvalitní léčbě preeklampsie se vyskytuje s incidencí 0,05 % (cca 50 případů v ČR ročně). Na primární hypertenzi se až u 20 % pacientek superponu-

je preeklampsie. Těhotenstvím podmíněná hypertenze zpravidla ustupuje v průběhu šestinedělí.

V těhotenství se hypertenze léčí pomocí alfa-blokátorů (metyldopa – max. 4×500 mg/den). Do kombinace je možno přidat kardio-selektivní beta-blokátory (např. metoprolol – max. $2 \times$ denně 100 mg) a inhibitory kalciového kanálu (např. amlodipin – max. 10 mg denně). V případě závažné preeklampsie a hypertenzní krize je možno podat intravenózně labetalol, dihydralazin či urapidil. Nezbytnou součástí léčby těžké preeklampsie pro snížení rizika vzniku tonicko-klonických křečí (a přechodu do eklampsie) jsou antikonvulziva – magnezium sulfát v kontinuálním intravenózním podání (6). Jedinou kauzální léčbou těžké preeklampsie a eklampsie je okamžité ukončení těhotenství bez ohledu na gestační týden těhotenství s následnou stabilizací vitálních funkcí.

Použití ACE-inhibitorů a diuretik v léčbě hypertenze je v těhotenství kontraindikováno, protože mohou ovlivnit uteroplacentární cirkulaci a iniciovat vznik oligohydramnie (snížený objem plodové vody) a růstové restrikce plodu (6). Pro prevenci preeklampsie je možné od 14. do 34. týdne těhotenství denně podávat 100–150 mg kyseliny acetylsalicylové (ASA) (8). ASA inaktivuje působení cyklooxygenázy a má i antitrombotický účinek (snižuje riziko tvorby trombu v placentě – inhibicí syntézy tromboxanu bez ovlivnění syntézy prostacyklinu). Díky proangiogennímu efektu příznivě ovlivňuje invazi trofoblastu do myometria, která je patofyziologickou podstatou preeklampsie.

Léčba diabetu v těhotenství

Diabetes mellitus je heterogenní skupina onemocnění, která jsou spojena s hyperglykemií. Vzniká v důsledku absolutního nedostatku inzulínu a při jeho nedostatečném účinku (na základě rezistence) nebo kombinací obou faktorů. Placentou produkované hormony zároveň snižují citlivost receptorů na inzulín. Chronická hyperglykemie vede ke strukturálním a funkčním orgánovým změnám, které souvisí s cévní mikro- a makroangiopatií. U žen s pregestačním diabetem je vhodné kvůli prekoncepční kompenzaci diabetu těhotenství plánovat.

Gestační diabetes je poruchou glukózy tolerance různého stupně, která je poprvé diagnostikovaná až v těhotenství a odeznívá

s ukončením těhotenství. Všem těhotným bez pregestačního diabetu se provádí dvoufázový screening těhotenské cukrovky – v prvním trimestru se testuje glykemie nalačno a na konci druhého trimestru se provádí orální glukózový toleranční test (9). Screening je sice organizován gynekology, ale léčbu těhotných žen s gestačním a pregestačním diabetem řídí diabetolog.

K léčbě diabetu v těhotenství napomáhají vhodná režimová opatření – diabetická dieta upravená pro potřeby v těhotenství a fyzická aktivita. Pokud tato opatření nevedou ke kompenzaci glykemie, zahajuje se léčba metforminem, který je již od roku 2014 schválen k použití od 24. týdne těhotenství (10, 11, 12). Iniciálně se podává 500 mg jednou denně zpravidla večer a při nedostatečném efektu je možné dávku navýšit až na 3 000 mg rozdělené ve 2–3 denních dávkách nebo použít lékovou formu s prodlouženým uvolňováním. Jiná perorální antidiabetika nejsou pro použití v těhotenství v České republice schválena, ale ve světě probíhá výzkum bezpečnosti podávání glibenklamidu (glyburid) (13).

Cílem inzulinoterapie je zajištění normoglykemie po jídle (pomocí krátkodobě působících inzulínů, obvykle třikrát denně před hlavními jídly) a udržení normoglykemie nalačno (pomocí středně a dlouhodobě působících inzulínů) (9). Inzulín neprochází placentární bariérou a dosavadní studie neprokázaly teratogenní účinky humánních inzulínů či jeho analog (13). V případě snižování dávek inzulínu se monitoruje plod a placentární funkce, protože dysfunkce placenty a pokles tvorby jejích hormonů, které vyvolávají inzulínovou rezistenci, mohou být známkou placentární insuficience a rizikem pro vývoj plodu. U žen s pregestačním diabetem se v těhotenství často používá tzv. intenzifikovaný režim s významně vyššími denními dávkami inzulínu ve srovnání s léčbou diabetu před otěhotněním.

Nekorigovaný diabetes v těhotenství je často spojen s diabetickou makrosomií plodu a rizikem tzv. dystokie ramének při porodu, ale také s vyšším rizikem operačního ukončení těhotenství, recidivujícími uroinfekcemi a vznikem diabetu v budoucnu. Plod matky s diabetem může trpět diabetickou fetopatií s hypoglykemií a jejími následky (14).

U žen s gestačním diabetem a jeho dobrou kompenzací (dietou nebo metforminem do 1 000 mg/den, resp. inzulinoterapií do 10 jednotek/den) a nízkým rizikem se těhotenství ukončuje do 41. gestačního týdne. U žen s vysoce rizikovým a špatně korigovaným diabetem se těhotenství ukončuje zpravidla do termínu porodu (9).

Léčba onemocnění štítné žlázy v těhotenství

Příznaky hypotyreózy mohou být v těhotenství vyjádřeny pouze mírně či nespecificky. U rizikových žen se doporučuje laboratorní screening tyreopatií v graviditě nebo před otěhotněním (TSH, fT4 a vyšetření protilátek). Hypotyreóza může být příčinou časných těhotenských ztrát nebo předčasného porodu (15). Hypofunkce štítné žlázy je v těhotenství způsobena zejména autoimunitní tyreoiditidou a nedostatečným navýšením substituce v těhotenství po předchozí strumektomii z různých příčin. Adekvátní sérová koncentrace hormonů štítné žlázy má zásadní vliv na správný neuropsychický vývoj plodu, resp. novorozence. K léčbě hypotyreózy v těhotenství se používá suplementace jodem (Jodid) a levotyroxinem (Euthyrox, Letrox) (16).

Tyreotoxikóza je v graviditě vzácná s incidencí 0,1–0,4 % těhotných žen (17). Až v 85 % případů vzniká na podkladě Graves-Basedowovy choroby. K tyreostatické léčbě se v prvním trimestru používá propylthiouracil a od 16. týdne se doporučuje thiamazol. Neléčená tyreotoxikóza zvyšuje rizika potratu a předčasného porodu.

Léčba epilepsie v graviditě

Mezi prokázané teratogeny patří valproát, při jehož užívání se zvyšuje riziko vzniku rozštěpových vad páteře a obličejové a vrozených vad srdce. Epileptické záchvaty mohou ohrozit plod zejména bradykardií následkem laktátové acidózy. Úprava léčby epilepsie s monitorací sérových koncentrací antiepileptik je vhodná již před otěhotněním. V graviditě se používají např. lamotrigin a levetiracetam. Optimální je monoterapie nejnižší možnou dávkou, která je schopná zabránit záchvatům. Ženy s epilepsií a monoterapií však mohou mít až čtyřnásobně vyšší riziko vzniku výše zmíněných vrozených vad. Ke snížení rizika teratoge-

nity antiepileptické léčby se v prekoncepčním období doporučuje kyselina listová (18).

Antibiotická léčba v těhotenství

Těhotenství je imunomodulačním stavem a je spojeno s vyšším rizikem vzniku infekčních onemocnění. Antibiotika (ATB) by měla být v rámci správné antibiotické politiky rezervována pouze pro léčbu prokázané bakteriální infekce.

Podání beta-laktamových ATB, linkosamidů a makrolidů (s výjimkou klaritromycinu – kategorie C) je v těhotenství považováno za bezpečné (nebyly prokázány teratogenní účinky – kategorie B). Do této kategorie patří i metronidazol. V průběhu těhotenství je možná jeho vaginální aplikace a ve druhém a třetím trimestru i perorální podání. Neměl by však být podáván v prvním trimestru a v době kojení (19).

Do kategorie C patří aminoglykosidové antibiotikum gentamicin, který lze podat krátkodobě (maximálně 5 dnů) v kombinaci s jinými ATB při předčasném odtoku plodové vody a při septických stavech v těhotenství. Do stejné kategorie patří i sulfonamidy, chinolony a kotrimoxazol, jehož podání je spojeno s rizikem vzniku rozštěpových vad páteře – působí jako antagonist folátů (20).

Do kategorie D patří další aminoglykosid streptomycin kvůli riziku ototoxicity a také tetracykliny, které jsou v těhotenství kontraindikovány kvůli možnému poruše vývoje zubní skloviny a kostí (19).

Léčba bolesti v těhotenství

Bolest je subjektivní nepříjemný vjem, který má pro organismus varovný význam. V diferenciální diagnostice bolesti v těhotenství se v první řadě myslí na příčiny plynoucí ze samotné gravidity. Bolest v epigastriu a pravém hypochondriu může být známkou HELLP syndromu (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) nebo biliární příčiny (cholelithiáza, cholecystitida). Cefalea může být příznakem preeklampsie. Pokud se tyto příčiny bolesti vyloučí, je možné podat symptomatickou analgetickou léčbu paracetamolem, který je považován v těhotenství za bezpečné analgetikum (a antipyretikum) první volby. Jeho potenciální hepatotoxicitu lze minimalizovat dodržováním maximální denní dávky. Randomizované klinické studie prokázaly ekvivalentní analgetický účinek při intravenózním podání 1 g paracetamolu a 10 mg morfinu (21).

Analgetikem druhé volby je v těhotenství metamizol. Pro částečný vliv na cyklooxyge-

názu 2 (a riziko předčasného uzávěru fetálního ductus arteriosus) se nesmí podávat ve třetím trimestru gravidity. Ze stejného důvodu jsou kontraindikována i další nesteroidní antiflogistika. Prospektivní klinické studie dokumentující změny farmakokinetiky analgetik v těhotenství a možný vliv na vývoj plodu nejsou k dispozici (22). Existují však důkazy o bezpečnosti podání ibuprofenu a diclofenacu (COX 1 a COX 2 ekvipotentní inhibitory) ve druhém trimestru, pravděpodobně kvůli krátkému biologickému poločasu těchto léčiv (21). COX 2 inhibitory (nimesulid, koxiby) se v těhotenství nedoporučují. Individuální přístup je nutné zaujmout u podávání opioidů, například k tlumení pooperační bolesti. Následkem dlouhodobého podávání opioidů může vzniknout novorozenecký abstinenční syndrom. Krátkodobé podání (5–7 dní) opioidů je v těhotenství bezpečné.

K léčbě migrény je možné podat sumatriptan. Výsledky studií neprokázaly jeho teratogenní efekt (23).

Závěr

Farmakologická léčba v průběhu těhotenství může mít negativní vliv na vývoj plodu, průběh samotné gravidity a zdraví novorozence. Léčba musí být bezpečná, efektivní a respektovat specifika jednotlivých trimestrů těhotenství.

LITERATURA

- Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004365. doi:10.1136/bmjopen-2013-004365.
- Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976–2008. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(1):51.e1–51.e518. doi:10.1016/j.ajog.2011.02.029.
- Byrne JJ, Saucedo AM, Spong CY. Evaluation of drug labels following the 2015 Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):e2015094. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.15094.
- Wilmer E, Chai S, Kroumpouzou G. Drug safety: Pregnancy rating classifications and controversies. *Clin Dermatol*. 2016;34(3):401–409. doi:10.1016/j.clindermatol.2016.02.013.
- Kocourková J, Šťastná A, Ilděková B, et al. Trendy plodnosti a potratovosti v Česku. *Cas Lek Cesk*. 2024;162(7–8):299–306.
- Wu P, Green M, Myers JE. Hypertensive disorders of pregnancy. *BMJ*. 2023;381:e071653. doi:10.1136/bmj-2022-071653.
- Guedes-Martins L. Superimposed preeclampsia. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:409–417. doi:10.1007/5584_2016_82.
- Roubalová L, Vojtěch J, Feyerleis J, et al. Screening preeklampsie v I. trimestru těhotenství. *Ceska Gynekol*. 2019;84(5):361–370.
- Krejčí H, Andělová K, Anderlová K, et al. Gestační dia-

- betes mellitus. Mezioborová spolupráce. *Ceska Gynekol*. 2018;83(5):397–406.
- Brand KMG, Saarelainen L, Sonajalg J, et al. Metformin in pregnancy and risk of adverse long-term outcomes: a register-based cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022;10(1):e002363. doi:10.1136/bmjopen-2021-002363.
- Newman C, Dunne FP. Metformin for pregnancy and beyond: the pros and cons. *Diabet Med*. 2022;39(3):e14700. doi:10.1111/dme.14700.
- Molin J, Domellöf M, Häggström C, et al. Neonatal outcome following metformin-treated gestational diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2024;103(5):992–1007. doi:10.1111/aogs.14787.
- Guo L, Ma J, Tang J, et al. Comparative efficacy and safety of metformin, glyburide, and insulin in treating gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Diabetes Res*. 2019;2019:9804708. doi:10.1155/2019/9804708.
- Procházka M, Velebil P, Binder T, et al. Porod velkého plodu. *Ceska Gynekol*. 2016;81(2):125–128.
- Rao M, Zeng Z, Zhou F, et al. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(3):344–361. doi:10.1093/humupd/dmz003.
- Maraka S, Ospina NM, O'Keeffe DT, et al. Subclinical

- hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2016;26(4):580–590. doi:10.1089/thy.2015.0418.
- Kobaly K, Mandel SJ. Hyperthyroidism and pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(3):533–545. doi:10.1016/j.ecl.2019.05.002.
- Zárubová J. Epilepsie, těhotenství a kojení. *Neurol. pro praxi*. 2010;11(5):292–296.
- Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, et al. A review of antibiotic use in pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2015;35(11):1052–1062. doi:10.1002/phar.1649.
- Andersen JT, Petersen M, Jimenez-Solem E, et al. Trimethoprim use prior to pregnancy and the risk of congenital malformation: a register-based nationwide cohort study. *Obstet Gynecol Int*. 2013;2013:364526. doi:10.1155/2013/364526.
- Nosková P. Léčba bolesti během gravidity a laktace. *Med. praxi*. 2011;8(9):370–373.
- Price HR, Collier AC. Analgesics in Pregnancy: an update on use, safety and pharmacokinetic changes in drug disposition. *Curr Pharm Des*. 2017;23(40):6098–6114. doi:10.2174/1381612823666170825123754.
- Turankar T, Sorte A, Wanjar MB, et al. Relation and treatment approach of migraine in pregnancy and breastfeeding. *Cureus*. 2023;15(3):e36828. doi:10.7759/cureus.36828.