

Bezpieczeństwo farmakoterapii w okresie ciąży *Safety of pharmacotherapy during pregnancy*

Edyta Szalek, Edmund Grześkowiak

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Wiedza na temat stosowania leków w trakcie ciąży jest wciąż ograniczona, co utrudnia decyzję leczenia zarówno kobiecie, jak i lekarzowi. Informacja o możliwości stosowania leku w ciąży powinna być bardziej dostępna, by uniknąć niepotrzebnej ekspozycji na lek, zwłaszcza w pierwszych tygodniach ciąży. Stosowanie leków w ciąży może być korzystne, a często konieczne, ale istotne jest, lepiej informować kobiety o ryzyku i bezpieczeństwie terapii (szczególnie w przypadku leków OTC) również w aptekach. (*Farm Współ 2008; 1: 109-115*)

Słowa kluczowe: ciąża, leki, bezpieczeństwo terapii

Summary

Knowledge on the use of drugs during pregnancy is limited causing decision about therapy more difficult both for the patient and the physician. The information about drug use during pregnancy should be more available to avoid medication exposures especially in the early weeks of gestation. Medication use by pregnant women may be beneficial and necessary, but it is important to better inform pregnant women about therapy risks and safety (especially about over-the-counter medications use) even in drug-stores. (*Farm Współ 2008; 1: 109-115*)

Keywords: pregnancy, drugs, safety of therapy

Powszechny pogląd o nieleczeniu kobiety w ciąży jest bardzo często błędny. Niejednokrotnie choroba stanowi większe zagrożenie dla rozwijającego się płodu niż racjonalna farmakoterapia. Nielezione np. nadciśnienie u kobiety w ciąży może wywołać wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu (*intrauterine growth retardation, IUGR*) [1], które jest główną przyczyną narodzin dzieci z niską masą ciała oraz zwiększa zachorowalność i umieralność okołoporodową. Niska masa urodzeniowa niestety predysponuje do chorób w wieku późniejszym, w tym chorób układu krążenia [2].

Wg Anger i wsp. [3], kobiety w ciąży w USA i Kanadzie zażywają średnio 2,3 leków, a 28% tych kobiet – więcej niż 4 leki. Konieczność farmakoterapii w ciąży niekiedy wynika z chorób indukowanych ciążą (np. cukrzyca) czy potrzeby opóźnienia porodu przedwczesnego. Istotne jest ponadto dokładne przeanalizowanie bezpieczeństwa terapii w okresie prenatalnym

w przypadku chorób przewlekłych (np. nadciśnienie, padaczka, cukrzyca, AIDS), które wymagają kontynuacji leczenia w okresie ciąży. Dłuższa ekspozycja płodu na lek zwiększa bowiem ryzyko działania toksycznego czy teratogennego, które jest odpowiedzialne za wady wrodzone [4]. Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii z uwzględnieniem monitorowania niepożądanych działań leków, a więc farmakowigilancja (ang. *pharmacovigilance*), jest zatem szczególnie wskazana w tej grupie chorych. Podczas farmakoterapii kobiety w ciąży należy pamiętać o możliwości, a nawet konieczności zamiany stosowanego dotychczas leku na lek bezpieczniejszy, w celu redukcji ryzyka dla płodu, np. z kategorii D do B (tabela 1).

Ze względu na brak lub tylko nieliczne badania kliniczne przeprowadzone u kobiet w ciąży dysponujemy obecnie bardzo ograniczoną wiedzą dotyczącą bezpieczeństwa stosowania leków w okresie prenatalnym. Wyniki eksperymentów przeprowadzonych na

zwierzętach ciężarnych nie mogą być bezkrytycznie ekstrapolowane na ludzi. Poważnym w skutkach ostrzeżeniem była tragedia talidomidowa w latach sześćdziesiątych ubiegłego wieku. Talidomid, stosowany jako lek uspokajający, był uznany wówczas jako lek bezpieczny dla kobiet w ciąży. W roku 1961 ukazała się publikacja [5], w której pojawiła się informacja o wystąpieniu wady wrodzonej, zwanej fokomelią, u noworodków, których matki leczone były talidomidem. Fokomelia jest wadą, charakteryzującą się ciężkimi wadami rozwojowymi (gł. ramion, kończyn dolnych, małżowin usznych, narządów wewnętrznych). Dokładne analizy pozwoliły ustalić, że okres narażenia na teratogenne działanie leku to: 21-36 dzień ciąży. Jest to okres, w którym wiele pacjentek nie podejrzewa jeszcze ciąży. Talidomid na wiele lat stracił na znaczeniu i został wycofany z lecznictwa. Po wielu latach okazało się, że lek ten należy do grupy związków optycznie czynnych. Jedną z form była bezpieczna, ale druga forma była teratogenna [6].

Obecnie możemy korzystać z wielu baz danych, które zawierają szereg informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków w ciąży i laktacji. Należą do nich m.in.:

- <http://www.perinatology.com/exposures/druglist.htm>
- <http://www.motherisk.org/prof/drugs.jsp>
- <http://www.obfocus.com/resources/medications.htm>
- http://otispregnancy.org/otis_fact_sheets.asp
- <http://www.reprotox.org/>

Racjonalna farmakoterapia w okresie ciąży musi uwzględniać ryzyko dla płodu. W codziennej praktyce

aptekarskiej duże ułatwienie w dyspensowaniu leków kobietom w ciąży daje znajomość klasyfikacji działania leków w tym okresie (wg *Food and Drug Administration, FDA*) przedstawionej w tabeli 1. W badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych wykazano, iż 2,4% kobiet w ciąży otrzymywała leki z kategorii A, 50,0% - leki z kategorii B, 37,8% - leki z kategorii C, 4,8% - z kategorii D, 4,6% - z kategorii X [8].

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia kobiety w ciąży są zależne od wielu czynników, do których można zaliczyć zmianę czynności narządów w różnych okresach ciąży, przechodzenie leków przez łożysko, niedojrzałość narządów metabolizujących i wydalających leki u płodu. Zmiany w farmakokinetyce leków u kobiet ciężarnych obejmują etap wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania.

Wchłanianie leków u kobiet w ciąży jest zmienione przez:

- zmniejszenie motoryki przewodu pokarmowego, które opóźnia czas opróżniania się żołądka i jelit o ok. 30-50%; przedłużone przebywanie w przewodzie pokarmowym leków, które ulegają efektowi pierwszego przejścia w jelicie, może zmniejszać ich dostępność biologiczną, a więc ułamek dawki leku wchłoniętego do krążenia ogólnego. Upośledzenie motoryki przewodu pokarmowego wiąże się z wysokimi stężeniami progesteronu we krwi matki, szczególnie w III trymestrze ciąży. Nie będzie to może miało większego znaczenia w przypadku leków podawanych wielokrotnie, ale może istotnie zmienić wchłanianie leków podawanych jednorazowo, np. przeciwbólowych (paracetamol) i przeciwwymiotnych;

Tabela 1. Klasyfikacja działania leków w czasie ciąży wg FDA [7]

Kategoria	Czynniki ryzyka dla płodu
A	Badania kontrolowane przeprowadzone u kobiet w ciąży nie wykazały szkodliwego działania leków na płód.
B	Badania na zwierzętach nie wykazały ryzyka dla płodu, lecz nie potwierdzono tego u kobiet w ciąży.
C	Badania na zwierzętach wykazały działanie niepożądane na płód (działanie teratogenne, embriotoksyczne), lecz brak jest badań kontrolowanych u kobiet ciężarnych; leki te można stosować tylko w przypadkach, gdy korzyść wynikająca ze stosowania ich u matki przewyższa ryzyko niepożądanego działania u płodu.
D	Istnieje udokumentowane ryzyko dla ludzi wynikające ze stwierdzonego szkodliwego działania leków na płód. Leki tej kategorii można stosować u kobiet ciężarnych w stanach zagrażających życiu matki, lecz jedynie w przypadkach, gdy leki kategorii A, B, C nie mogą być zastosowane lub nie są skuteczne.
X	Udokumentowane działanie szkodliwe na płód u ludzi i ryzyko stosowania u kobiety ciężarnej przewyższa wszelkie możliwe korzyści; leki bezwzględnie przeciwwskazane dla kobiety ciężarnej.

Tabela 2. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), leki przeciwbólowe oraz ich kategoria ryzyka wg FDA z uwzględnieniem trymestru ciąży

Lek	Kategoria ryzyka wg FDA w zależności od trymestru ciąży (I/II/III)	Przechodzenie przez łożysko
paracetamol	B/B/B	tak
kwas acetylosalicylowy	D/D/D	tak
ibuprofen	B/B/D	tak
ketoprofen	B/B/D	tak
naproksen	B/B/D	tak

Tabela 3. Leki przeciwhistaminowe oraz ich kategoria ryzyka wg FDA

Lek	Kategoria ryzyka wg FDA
klemastyna	C
cetyryzyna	B*
loratydyna	B*

* ze względu na niewielką liczbę badań dotyczących ich działania w czasie ciąży można je brać pod uwagę jedynie w przypadkach zdecydowanej konieczności

Tabela 4. Leki hipotensyjne oraz ich kategoria ryzyka wg FDA

Lek	Kategoria ryzyka wg FDA
metyldopa	C
hydralazyna	C
inhibitory konwertazy angiotensyny	D
antagoniści receptora angiotensyny	D
werapamil	C
nifedypina	C
nikardypina	C
metoprolol	C

- zmniejszenie sekrecji kwaśnego soku żołądkowego i wzrost pH w żołądku. Zmiany te wpływają na zwiększenie stopnia jonizacji leków o właściwościach słabych kwasów, co ogranicza ich wchłanianie;
- nudności, wymioty;
- **Dystrybucja** leków jest uzależniona od następujących zmian w składzie ciała kobiety ciężarnej:
 - przyrost objętości krwi (35-40%) i osocza (40-50%). Zwiększenie objętości płynów organizmu (nawet do 8L) przyczynia się do hemodilucji i wpływa na wzrost objętości dystrybucji (V_d) gł. leków hydrofilnych i zmniejszenie ich stężenia;
 - zmniejszenie stężenia albumin (ok. 20%) i wypieranie leków z połączeń z białkami przez m.in. hormony łożyskowe zwiększa frakcję leku wolnego, który może przechodzić do krążenia płodowego;
 - przyrost tkanki tłuszczowej zwiększa objętość

- dystrybucji leków o właściwościach lipofilnych;
- nasilenie procesów lipolizy i powstawanie wolnych kwasów tłuszczowych, które wypierają leki z połączeń z białkami, zwiększa frakcję leku wolnego, który może przechodzić do krążenia płodowego;
- **Metabolizm** leków w okresie ciąży może ulec zmianie na skutek:
 - indukcji izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6 wywołanej progesteronem i estrogenami,
 - inhibicji izoenzymu CYP1A4 wywołanej progesteronem i estrogenami,
 - zaburzenia procesów detoksykacyjnych II fazy, zwłaszcza sprzęgania z kwasem glukuronowym i siarkowym.
- **Wydalenie** leków u kobiety ciężarnej:
 - nerkowy przepływ osocza zwiększa się o 60-80% podczas I i II trymestru ciąży (z pewnym osłabieniem w III trymestrze), co przekłada się na więk-

Tabela 5. Leki przeciwbakteryjne oraz ich kategoria ryzyka wg FDA

Leki przeciwbakteryjne	Kategoria ryzyka wg FDA	Uwagi
penicyliny	B	karbenicylinę, tykarcylinę i ureidopenicyliny ze wzg. na działanie mielo-, hepato- i nefrotoksyczne należy ograniczyć do zakażeń zagrażających życiu
cefalosporyny	B	cefadroksyl, cefaleksyna, cefoksytyna, cefotaksym, ceftazidim są przeciwwskazane w I trymestrze
makrolidy	B ^(1C)	¹ klaritromycyna
tetracykliny	D	nie są wskazane w okresie całej ciąży
antybiotyki aminoglikozydowe	C (² D)	² streptomycyna i kanamycyna
oksazolidynony	C ³	³ linezolid
linkozamidy	B	klindamycyna jest przeciwwskazana u chorych, u których w przeszłości wystąpiło rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (rzjg)
karbapenemy	D ⁴	⁴ imipenem
chinolony	C i D	„stare” chinolony: cinoksacyna, kwas nalidiksowy, kwas pipemidowy są przeciwwskazane głównie w I i III trymestrze ciąży; fluorowane chinolony (np. ciprofloksacyna) są przeciwwskazane w ciąży
pochodne nitrofuranu	B	nitrofurantoina jest przeciwwskazana w ostatnich tygodniach ciąży u osób z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej
sulfonamidy	B (⁵D)	⁵w okresie przedporodowym
chloramfenikol	D	Przeciwwskazany przed 12. i po 28. tygodniu ciąży

Tabela 6. Leki przeciwgrzybicze oraz ich kategoria ryzyka wg FDA

Lek	Kategoria ryzyka wg FDA	Uwagi
gryzeofulwina	C	ze względu na działanie nefro-, mielo-, hepato-, neurotoksyczne oraz embriotoksyczne i teratogenne u zwierząt nie powinny być stosowane u kobiet w ciąży;
flukonazol	C	
flucytozyna	C	
ketokonazol	C	
mikonazol	C	
natamycyna	B	
nystatyna	B	
klotrimazol	B	należy unikać w I trymestrze; stosować tylko w uzasadnionych przypadkach;
terbinafina	B	

Tabela 7. Leki stosowane w zakażeniach pasożytami oraz ich kategoria ryzyka wg FDA *

Lek	Kategoria ryzyka wg FDA	Zastosowanie
chlorochina	C	lek przeciwmalaryczny
metronidazol	B	rzęsistkowica, pełzakowica
niklozamid	B	zarażenie tasiemcem
prazykwatel	B	
lewamizol	C	zarażenie glistą
pyrantel	C	zarażenie glistą, owsikami
mepakryna	C	lamblioza
niridazol	C	zarażenie przywrami
mebendazol	C	zarażenie nicieniami

* ze względu na wywoływanie poronień, leki te są wskazane dopiero pod koniec ciąży

Tabela 8. Leki przeciwpadaczkowe oraz ich kategoria ryzyka wg FDA

Lek	Kategoria ryzyka wg FDA
kwas walproinowy	D
fenytoina	D
karbamazepina	D

Tabela 9. Witaminy oraz ich kategoria ryzyka wg FDA

Lek	Kategoria ryzyka wg FDA	Uwagi
Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach		
witamina A	B (X ¹)	¹ czynnik ryzyka X, w przypadku stosowania bardzo dużych dawek witaminy A
eretinat izotretinoina	X	kobiety leczone etretinatem nie powinny zachodzić w ciążę przed upływem 2 lat od zakończenia kuracji, a w przypadku izotretinoiny – 4 miesiące
witamina D	A(² X)	² czynnik ryzyka D, jeżeli stosuje się dawki powyżej zalecanych
witamina E	A(³ C)	³ czynnik ryzyka C, jeżeli stosuje się dawki powyżej zalecanych
witamina K	C	
Witaminy rozpuszczalne w wodzie		
witamina B ₁	A(⁵ C)	⁵ czynnik ryzyka C, jeżeli stosuje się dawki powyżej zalecanych
witamina B ₂	A(⁶ C)	⁶ czynnik ryzyka C, jeżeli stosuje się dawki powyżej zalecanych
witamina B ₆	A(⁷ C)	⁷ czynnik ryzyka C, jeżeli stosuje się dawki powyżej zalecanych
witamina B ₁₂	A(⁸ C)	⁸ czynnik ryzyka C, jeżeli stosuje się dawki powyżej zalecanych
kwas foliowy	A(⁹ C)	⁹ czynnik ryzyka C, jeżeli stosuje się dawki powyżej zalecanych
witamina C	A(¹⁰ C)	¹⁰ czynnik ryzyka C, jeżeli stosuje się dawki powyżej zalecanych

Tabela 10. Podstawowe zasady bezpiecznej farmakoterapii kobiet w ciąży

Podstawowe zasady racjonalnej farmakoterapii w okresie ciąży stosować leki tylko ze wskazań bezwzględnych
nie stosować leków, co do których istnieje nawet minimalne podejrzenie o działanie teratogenne
wybierać leki o dobrze poznanych mechanizmach działania i dużym wskaźniku terapeutycznym
nie zapisywać leków nowych, których farmakodynamika i kinetyka nie zostały wystarczająco poznane
stosować minimalne dawki efektywne leków przez możliwie najkrótszy okres czasu
unikąć polipragmazji
leczenie przewlekłe lekami o małym wskaźniku terapeutycznym prowadzić pod kontrolą stężenia leku we krwi matki
wnikliwie obserwować skutki prowadzonego leczenia u matki i płodu
nie stosować leków o bardzo długim biologicznym okresie półtrwania (zwłaszcza u pacjentek z niewydolnością nerek)
nie stosować leków znacznie kumulujących się w tkankach
unikąć preparatów stanowiących nowe połączenia substancji leczniczych
nie stosować leków, które wcześniej wywoływały reakcje nadwrażliwości

sze przesączanie kłębuszkowe (o 40-65%) i sprawniejsze nerkowe wydalanie leków, takich jak np.: lit, digoksyna, ampicylina, cefuroksym, cefradyna, atenolol i inne [1,3,9].

Wielokierunkowe zmiany w organizmie kobiety ciężarnej utrudniają uproszczenie interpretacji losów leków w ustroju i stworzenie prostych reguł pozwalających przewidywać np. stężenie leku.

Bezpieczeństwo terapii w okresie ciąży jest determinowane czasem trwania leczenia, jak również okresem rozwoju płodu. W okresie embriogenezy, który trwa ok. 3 miesiące, najbardziej krytyczny okres stosowania leków przypada na 14-56 dzień ciąży (tzw. okres organogenezy). Wówczas jest największa wrażliwość embriona na działanie teratogenne. Okres płodowy trwa aż do zakończenia ciąży. W tym czasie istnieje mniejsza możliwość powstania wad rozwojowych, ale istnieje ryzyko uszkodzeń narządów płodu [10]. Stosowanie leków w okresie okołoporodowym niesie niebezpieczeństwo z kilku powodów. Może wpływać na czynność skurczową macicy i wydłużać czas trwania porodu (neuroleptyki), ale także nasilać krwawienia (nlpz). Większość niesteroidowych leków przeciwpalnych stanowi w okresie ciąży czynnik ryzyka B, ale stosowane w III trymestrze lub tuż przed porodem są czynnikami ryzyka D. Niebezpieczeństwo terapii tuż przed porodem wynika również z nie w pełni wykształconego układu detoksykacyjnego wątroby dziecka i wiele leków, które były obecne w ustroju kobiety ciężarnej, znajduje się w organizmie noworodka bez możliwości pełnej eliminacji (np. chloramfenikol, sulfonamidy, tolbutamid, izoniazyd). Zjawisko to nasila działanie toksyczne leku, w skrajnych przypadkach doprowadzając do zgonu [1].

Przykłady leków często ordynowanych pacjentkom w ciąży z uwzględnieniem kategorii ryzyka przedstawiono w tabeli 2-9 [1,9,11-15].

Szczególną ostrożność w trakcie ciąży należy wykazać przy preparatach pochodzenia roślinnego, w przypadku których brak jest kontrolowanych badań

klinicznych. W badaniu Tsui i wsp. [16] 13% kobiet w ciąży stosowało suplementy diety, najczęściej w celu likwidacji nudności i wymiotów. Preparaty z *Ginkgo biloba* (Miłorząb japoński) ze względu na działanie hamujące agregację płytek krwi nie są wskazane zwłaszcza tuż przed porodem [17]. Niewiele jest również informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania u kobiet ciężarnych preparatów z *Echinacea purpurea* (Jeżówka purpurowa), które w zalecanych dawkach prawdopodobnie są bezpieczne [18]. Składniki aktywne *Hypericum perforatum* stwarzają przede wszystkim ryzyko interakcji z innymi lekami przez wpływ na enzymy cytochromu P450, ale mogą się również przyczyniać do obniżenia masy urodzeniowej dziecka [15,19].

W celu poprawy skuteczności leczenia chorób przewlekłych u kobiet w ciąży rozsądne jest stosowanie preparatów o przedłużonym działaniu, które dają możliwość zredukowania częstotliwości dawkowania. Nie ma natomiast takiego uzasadnienia stosowanie leków o przedłużonym działaniu w sytuacjach np. bólu zęba. Powoduje to bowiem zbędną przedłużoną ekspozycję płodu na lek. W krótkotrwałych dolegliwościach, w których kobiety ciężarne same dokonują wyboru preparatu (OTC) warto doradzić lek, którego efekt wystąpi szybko i również zostanie wyeliminowany z ustroju w krótkim czasie. Są to leki konwencjonalne i o krótkim biologicznym okresie półtrwania ($T_{0,5}$).

W celu zredukowania potencjalnej kumulacji leku w organizmie należy w okresie ciąży unikać leków o dużej objętości dystrybucji (V_d), której wartość określa stopień penetracji leku. Podstawowe zasady bezpiecznej farmakoterapii kobiet w ciąży podsumowano w tabeli 10.

Adres do korespondencji:

Edyta Szałek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej

i Biofarmacji, UM w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań

Piśmiennictwo

1. Kmiecik-Kołada K, Tomala J. Farmakoterapia w okresie ciąży. Warszawa: PZWL;1998.
2. Niewiadomska-Jarosik K, Stańczyk J. Nieprawidłowości układu krążenia u płodów z zahamowaniem rozwoju wewnątrzmacicznego. *Polski Przegląd Kardiologiczny* 2003; 5(4): 463-7.
3. Anger GJ, Piquette-Miller M. Pharmacokinetic studies in pregnant women. *Clin Pharmacol Ther* 2008 Jan; 83(1):184-7. Epub 2007 Sep 19.
4. Thürmann PA, Steiöff A. Drug treatment in pregnancy. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001 May; 39(5): 185-91.
5. McBride W. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961; 278: 1358.
6. Zakrocki P. Działania niepożądane leków – uwagi ogólne. *Lek w Polsce* 2008; 18(1): 81-90.
7. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998.
8. Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, Chan KA, Finkelstein JA, Fortman K, McPhillips H, Raebel MA, Roblin D, Smith DH, Yood MU, Morse AN, Platt R. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Aug; 191(2): 398-407.
9. Orzechowska-Juzwenko K. *Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej*. Wrocław: Górnicki Wydawnictwo Medyczne; 2006.
10. Frederiksen MC. A needed information source. *Clin Pharmacol Ther* 2008 Jan; 83(1): 22-3.
11. <http://www.perinatology.com/exposures/druglist.htm>
12. <http://www.motherisk.org/prof/drugs.jsp>
13. <http://www.obfocus.com/resources/medications.htm>
14. http://otispregnancy.org/otis_fact_sheets.asp
15. <http://www.reprotox.org/>
16. Tsui B, Dennehy CE, Tsourounis C. A survey of dietary supplement use during pregnancy at an academic medical center. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Aug; 185(2): 433-7.
17. Dugoua JJ, Mills E, Perri D, Koren G. Safety and efficacy of ginkgo (*Ginkgo biloba*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol* 2006 Fall; 13(3): e277-84. Epub 2006 Nov 3.
18. Perri D, Dugoua JJ, Mills E, Koren G. Safety and efficacy of echinacea (*Echinacea angustifolia*, *e. purpurea* and *e. pallida*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol* 2006 Fall; 13(3): e262-7. Epub 2006 Nov 3.
19. Dugoua JJ, Mills E, Perri D, Koren G. Safety and efficacy of St. John's wort (*hypericum*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol* 2006 Fall; 13(3): e268-76. Epub 2006 Nov 3.

