

Сърдечно-съдови лекарства и бременност

Доц. Славина Сурчева

Катедра по фармакология и токсикология, Медицински университет, София

В повечето статистически проучвания процентът на вродените аномалии е около 2–3% от бременностите. Почти 50% от тях остават с неясна етиология, като 25% се свързват с генетични проблеми и само около 2% се асоциират с фактори от околната среда, включително медицински продукти. Натрупаните данни в литературата дават основание лекарствените средства да се разглеждат като потенциални тератогенни фактори, способни да индуцират абнормални структури или функции, като големи структурни абнормалитети, функционални дефекти, интраутеринно забавяне на растежа, поведенчески отклонения или смърт.

Талидомидовата трагедия в края на 50-те години на XX век постави пред фармацевтичната промишленост и лекуващите лекари необходимостта от съблюдаването на строги критерии и изисквания при създаването на лекарства и прилагането им при бременни жени. През 1979 г. в Съединените щати Food and Drug Administration (FDA) въвежда т.н. Pregnancy Risk Factor и обособява 5 категории за лекарствените средства за системна употреба:

Категория (RPC) А: Добре контролирани и адекватни клинични проучвания не са доказали съществуването на риск за плода по време на цялата бременност.

Категория В: Експерименти върху животни не са доказали съществуването на риск за плода, но все още няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени.

Категория С: При експерименти с животни са наблюдавани тератогенни увреждания, но липсват адекватни и добре контролирани проучвания при хора. Очакваната полза може да оправдае използването на лекарствата при бременни.

Категория D: Има клинични данни за тератогенна активност на съответното лекарство при хора. При животозастрашаващо заболяване на бременната очакваната полза може да оправдае използването на лекарствата независимо от съществуващия тератогенен риск за плода.

Категория X: Експериментални проучвания при животни и клинични изследвания при хора са доказали, че тератогенният риск при използване на лекарствата от

бременни жени значително превишава потенциалната полза. Лекарството е противопоказано при жени, които са бременни или имат намерение да забременеят.

Подобна класификационна система съществува в Австралия и Швеция, но тези системи не отговарят на всички очаквания: 1) трудно е да се определи категория „А“ за някои лекарства; 2) липса на данни при хора (бременните се изключват при клиничните изпитвания); 3) какво всъщност значи „С“ – може или не може да се прилага дадено лекарство? 4) няма данни за сигурността при лактация. Независимо от тези критерии, европейските изисквания са за включването в лекарствената характеристика на подробна информация за ефект върху репродукцията, тератогенността и данни за по-късното развитие на фетуса и новороденото.

Като тератогенни фактори по време на бременността могат да бъдат разглеждани: времето на експозиция (остро или хронично прилагане на лекарствено средство), етап от развитието по време на експозицията – първият триместър (1–12 седмица) – увреждания в този период се свързват с големи морфологични аномалии, докато експозиция през втория (13–28 седмица) и третия (29–40 седмица) триместър се свързват с функционални нарушения и малки морфологични малформации. Фактор за тератогенност може да бъде дозата и дозовият режим, прилаган на майката, както и нейната фармакокинетика – известно е, че физиологичните промени, свързани със сърдечно-съдовата система, водят до относително понижаване на плазмените протеини, което води до понижено свързване на лекарствата и засилване на техния ефект, а увеличеният сърдечен минутен обем засилва бъбречния кръвоток и гломерулната филтрация, което улеснява излъчването на лекарствата. Не на последно място са генетичните фактори и възможността за взаимодействие между различни агенти.

Плацентарен транспорт на лекарствата

Плацентата осигурява връзката между циркулиращите на два отделни индивида, но в същото време изпълнява ролята на бариера, предпазваща фетуса от

ксенобиотици в кръвообращението на майката. За съжаление, повечето лекарства, прилагани през бременността, в различна степен преминават трансплацентарно и може да окажат ефект върху плода. Плацентарният транспорт се осъществява чрез пасивна дифузия, улеснена дифузия и активен транспорт. Основен механизъм за преминаване на лекарствата е пасивната дифузия, но през последните години се натрупаха данни за значението на различни активни транспортери (P-glycoprotein) за разпределението на лекарствата. Пасивната дифузия се извършва по посока на концентрационния градиент, без разход на енергия, като процесът е ненасищаем и без конкурентна инхибиция. Дифундират вещества с ниска молекулна маса (<400–500 Da; различните хепарини не преминават – 3000–15 000Da), липорастворими и нейонизирани молекули. Повечето лекарства са слаби киселини или основи и тяхната рК е в зависимост от рН на средата. Феталната рН е по-ниска от майчината, но при нормални условия разликата е пренебрежимо малка (0.1 рН). В случаите, когато феталното рН се понижава, може да се повиши количеството на базични вещества – напр. феталните концентрации на лидокаин се повишават по време на раждането и това може да предизвика брадикардия или други нежелани ефекти у плода. Лекарственият транспорт се влияе и от свързването с плазмените протеини – преминават само свободните, несвързани молекули. С нарастването на гестационната възраст количеството на α_1 -киселия гликопротеин се повишава, което предразполага към повишени нива на базични лекарства в плода. Трябва да се отчита, че някои състояния (пreeклампсия, хидратация) понижават свързването с плазмените протеини у майката и улесняват преминаването на лекарствата в плода, но обикновено е трудно да се предвиди как лекарственият транспорт ще се повлияе от връзката с плазмените протеини. Пасивната дифузия е зависима още от площта на плацентата, от нейната дебелина и кръвната перфузия. Лекарственият транспорт е модулиран и от плацентарния метаболизъм, главно чрез реакции от фаза 1 (системата на цитохром P450). Експресията на CYP гените е подчертана в ранните етапи от развитието (първи триместър), което е протективен механизъм по отношение на риска от тератогенност. В този смисъл е важно избягването на условия, които могат да променят тази ензимна активност – тютюнопушене, употреба на алкохол, адиктивни средства, замърсена среда и др.

Екскреция на лекарствата чрез кърмата

При необходимост от медикаментозна терапия при кърмачки са важни два въпроса – в каква степен лекарствата се екскретират чрез кърмата и доколко

това количество може да доведе до нежелани реакции у бебето. Количеството на екскретираното лекарство зависи от характеристиките на лекарствата и фармакокинетиката на майката – молекулна маса (<200 Da), липидоразтворимост, степен на йонизация, свързване с плазмените протеини, лекарствената концентрация и равновесната плазмена концентрация. Поради по-ниското рН на кърмата (6.8–7.2) от това в серума на майката базичните вещества се натрупват в по-висока степен в кърмата. Вариации в концентрациите на мазнините в началото на кърменето и в крайната порция на кърмата също може да променят концентрацията на екскретираното лекарство. Отношението между лекарствената концентрация в кърмата (мляко) и майчината плазма/серум (М/П отношение) е време-зависим параметър, който се влияе от майчината фармакокинетика и промените в състава на кърмата. Счита се, че това отношение „предсказва“ физикохимичните характеристики на лекарствата, преминаващо през кръвно-млечната бариера чрез пасивна дифузия. Лекарства с М/П отношение <1 могат да се прилагат без риск за плода (Digoxin – 0.6–0.9), но стойности, по-високи от 1, крият риск от усложнения (Atenolol – 2.3–4.5). При по-прецизни изчисления – експозиционен риск (%), в съображение са и количеството на поетата кърма и клирънсът на лекарствата на бебето.

Безопасността на лекарствата при кърмене се обуславя и от възрастта на бебето. Новородените и децата до 1 месец се отличават със забавен метаболизъм и екскреция поради незрялост на системите. Други особености, свързани с неонаталния период, които могат да модулират концентрацията на приетото лекарство, са: обем на консумираното мляко; по-високо рН на стомаха; разлика в стомашно-чревната флора; време на преминаване в храносмилателния тракт; по-високи концентрации на свободни лекарствени молекули; по-висок процент телесни течности.

Според препоръките на СЗО (2003) е въведена класификация на лекарствата, прилагани по време на лактация:

1. Съвместими с кърменето – не са известни контраиндикации.
2. Съвместими с кърменето. Наблюдение на новороденото за нежелани реакции.
3. Да се избягва по възможност. Наблюдение на новороденото за нежелани реакции. Възможни са сериозни нежелани реакции у бебето и при невъзможност да бъде избягната употребата на препарата, майката се инструктира да наблюдава бебето и да има готовност за някои първи мерки при настъпването им.
4. Да се избягва по възможност. Може да инхибира лактацията. В случаи на краткотрайно приложение може да не се прекъсва лактацията, а да се стимулира (по-често кърмене).

5. Противопоказани. Лекарствата от тази група са малко (противотуморни, радиоактивни) и употребата им изисква прекратяване на кърменето.

Според консилиум на СЗО (2003) повечето антихипертензивни средства и дигоксинът в обичайни дози могат да се прилагат продължително време при кърмене, но изискват наблюдение на бебето. Разбира се, и при бременност, и при лактация е задължителна справка за всеки конкретен препарат, без да се екстраполират данни за цялата група.

При бременни най-често изявените сърдечно-съдови проблеми са хипертонията и ритъмните нарушения. Настъпващите демографски промени изявиха такива нарушения като ИБС при бременни, а напредъкът в медицината дава възможност на жени с вродени сърдечни аномалии, клапни протези и др. сърдечно-съдова патология да забременяват и износват плода. Тези проблеми са предизвикателство за лекарите гинеколози и кардиолози, пряко отговорни за преценяване на необходимостта и адекватността на лечението с оглед на балансиране на преценката риск/полза при тези жени. Общи положения, които по възможност се съблюдават при лечението на бременни, са:

- При възможност – немедикаментозно лечение.
- При избрано лекарство: избира се препарат, за който има документирани данни за безопасност (Methyldopa); да се избягват нови лекарства, с които няма достатъчно опит; да се търси информация за лекарственото средство от последните версии на лекарствената характеристика; да се отчита, че ОТС и фитопрепаратите не са безопасни!
- Сnižаване на дозата и курса на лечение: по възможност да се избягват първите 10 седмици от гестацията; да се употребяват ниските ефективни дози; да се употребява препаратът за най-краткия необходим период; предпочитат се интермитентно пред продължително лечение; при хронична употреба да се обмисля възможност за отнемане или намаляване на дозата преди очакваното раждане; да се преценява риск/полза за фетуса и майката.

Антихипертензивни средства

Най-широко използваните антихипертензивни средства при бременни са α -methyldopa, nifedipine, labetalol и hydralazine. Благодарение на дългогодишната им употреба за тези средства има натрупани данни, документиращи тяхната степен на безопасност.

Метилдопа е средство на избор за продължителен контрол на хипертония по време на бременността. Феталните серумни концентрации са близки до тези на майката и независимо от това няма данни за тератогенност през първия триместър и сериозни нежелани реакции. Някои автори го считат за единственият антихипертензивен препарат, който не повлиява фетоплацентарната циркулация. При 7-годишно про-

следяване на деца след раждането има противоречиви данни за по-малка обиколка на главата при деца от майки, лекувани с препарата; единични съобщения за хепатит при майката, неонатален супуративен отит. Възможен е транзиторен тремор, повишена гразнимост и леко снижаване на кръвното налягане при новородени, чиито майки са приемали хронично или в последните месеци метилдопа. Количествата метилдопа в кърмата са много малки (причина да не е определено М/П отношение) и се счита, че е съвместим с кърменето. Желателно е метилдопа да се избягва при пациентки, прегразположени или развили депресивна симптоматика (бета-блокери или калциев антагонисти като алтернатива).

Опитът с употребата на клонидин (подобен на метилдопа централен адренолитичен ефект) е малък и този препарат е от втори порядък при избора на лечение.

Бета-блокерите са разнообразна група лекарствени средства (atenolol, bisoprolol, labetalol, metoprolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, sotalol), прилагани основно като антихипертензивни и антиаритмични средства. Тяхното фармакокинетично разнообразие и селективност по отношение на адренергичните рецептори определя в голяма степен индивидуалността им и избора им при бременни. Предпочитани са кардиоселективните или тези с ISA (acebutolol, pindolol), но реално най-голям опит има с приложението на labetalol (алфа- и бета-блокери), metoprolol, propranolol. Това са средствата на първи избор при необходимост от бета-блокери. Всички бета-блокери преминават плацентата, като повечето са в рискова категория С. Няма убедителни данни за повишен риск от малформации през първия триместър (Schaeffler). През втория и третия триместър се наблюдава гозозависимо забавяне на интраутеринното развитие (намален плацентарен кръвоток и размер на плацентата; коментира се и хипогликемията като възможна причина за изоставането в растежа). Статистическа значимост на това забавено развитие е описана при atenolol (RPC D). По-скоро като теоретична се приема вероятността от повишена честота на абортите и преждевременно раждане, но би трябвало да се отчита риска при употребата на неселективни бета-блокери. Някои изследвания ги сочат като безопасни през третия триместър, но се препоръчва спиране на лечението 2–3 дни преди очаквания термин с оглед избягване на риска от неонатална хипогликемия, брадикардия, хипотония и дихателен дистрес. В тези случаи се препоръчва наблюдение на новороденото.

Алфа-блокиращата активност на лабетолол се счита за предимство пред другите бета-блокери. При доплерово изследване на умбиликални съдове не е установен нарушен кръвоток. Има данни, че лабетолол засилва продукцията на сърфактант и редуцира инцидентите на респираторен дистрес у недоносени.

Според ISSHP (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy) не се препоръчва употребата на бета-блокери при лека хипертония.

В периода на лактация при необходимост от приложението на бета-блокери се предпочитат липидоразтворимите средства (определящо за свързването с плазмените протеини и по-трудното преминаване на кръвно-млечната бариера). Избягват се водоразтворимите блокери (atenolol, celiprolol, nadolol). Съвместими с кърменето са labetalol, propranolol, metoprolol.

От групата на *калциевите антагонисти* най-добре са охарактеризирани нифедипин и верапамил. Опитът с amlodipine, diltiazem, felodipine, gallopamil, isradipine, nicardipine, nisoldipine е ограничен, независимо че калциевите антагонисти са най-често изписваните антихипертензивни средства. За разлика от експерименталните данни, няма убедителни такива за тератогенност при бременни жени. Поради важната роля на калция в периода на ембриогенезата съществува потенциален риск от увреждане и това ограничава употребата им през първия триместър. През втория и третия триместър данните са за добър антихипертензивен ефект с малко нежелани лекарствени реакции. При антихипертензивната терапия се предпочитат формите със забавено освобождаване на нифедипин и верапамил. Освен антихипертензивни, калциевите антагонисти са и ефективни токолитични средства (nifedipine), а верапамил се прилага и при фетални аритмии. Възможен синергизъм между nifedipine и magnesium sulphate (при пре-еклампсия) може да доведе до тежка хипотензия у майката и хипоксия у плода.

Данните за продължителна употреба на калциевите антагонисти при кърмене са оскъдни. Излъчваните количества нифедипин, верапамил и дилтиазем са много ниски и тези препарати се считат за относително безопасни и съвместими с кърменето. За останалите лекарства от тази група липсват данни и поради това се избягват, особено тези с продължително действие (amlodipine, felodipine).

АСЕ-инхибиторите (инхибитори на ангиотензин I-конвертиращия ензим; captopril, enalapril, lisinopril, ramipril и др.) са лекарствени средства, противопоказани при бременни, а употребата им се свързва с тежки аномалии и дори смърт на плода. Данните за ефектите при бременни са въз основа на употребата на captopril и enalapril. Независимо, че в някои случаи е допустима употребата на АСЕ-инхибитори през първия триместър (RPC C), рискът от тератогенност е висок (сърдечно-съдов, ЦНС, хипокалвария, белодробна и бъбречна хипоплазия). Неадекватната употреба на АСЕ-инхибитори през първия триместър не е индикация за прекъсване на бременността или инвазивни процедури. През втория и третия семестър феталната и неонаталната токсичност е типична – хипоксия, хипотензия, белодробна и бъбречна хипоплазия, олигохидрамнион, анурия, забавено интраутеринно разви-

тие, преждевременно раждане. Бъбречната недостатъчност може да бъде причина за неонатална смърт. Токсичността на АСЕ-инхибиторите се свързва с функцията на бъбреците и продукцията на фетална урина (края на първия триместър). Ангиотензин I-конвертиращият ензим функционира от около 26 седмица от гестацията. АСЕ-инхибиторите потискат тонуса на бъбречните съдове и регулират продукцията на урина. След 16 седмица феталната урина е основен източник за амниотична течност и това води до олигохидрамнион.

Количествата на каптоприл и еналаприл (и енаприлат) в кърмата са незначителни (enalapril – 0.02 М/П отношение), което ги прави относително безопасни при кърмене. Независимо от това, данните за АСЕ-инхибитори при кърмене са ограничени и в редица случаи се предпочитат да се избегне употребата им.

АТ1-рецепторните блокери (valsartan, losartan) са противопоказани при бременни. Описаните фетални усложнения са сходни с тези, наблюдавани при АСЕ-инхибиторите, което се свързва със сходния механизъм на действие. Няма данни за употребата им при кърмене.

При бременни хипертоничните кризи най-често са свързани с токсикозите (пreekламписия и екламписия). В тези случаи средство на избор за лечение и профилактика на гърчовете е магнезиевият сулфат, който е директен вазодилататор и повишава гърчовия праг. Проявява синергистичен ефект с нифедипин. Натриевият нитропрусида може да бъде ефективен при хипертензивни кризи, но не се препоръчва като средство на избор при бременни (фетална тиоцианатна токсичност).

Аспиринът (Acidum acetylsalicylicum) във високи дози (500 mg при еднократен прием), потискайки простагландиновата синтеза, може да доведе до усложнения, особено в последния триместър – повишен риск от пре- и постпартални хеморагии, удължено раждане, преждевременно затваряне на ductus arteriosus и пулмонарна хипертензия у плода, риск от интракраниални хеморагии, метаболитна ацидоза и др. (рисков фактор D през третия триместър). Ефектите са гозозависими и в литературата се натрупват данни за положителния ефект на ниски дози (около 85–100 mg дневно) аспирин. Установен е благоприятен ефект при тромбозитопения у майката, при системен лупус с наличие на антифосфолипидни антитела – 80 mg дневно и кортикостероид регулират риска от аборт. Ниските дози аспирин (40–100 mg/дневно) се препоръчват при индуцираната от бременност хипертония и за профилактика на пreekламписията, което се свързва с селективно блокиращия ефект на аспирин върху продукцията на тромбоксан А2.

Според СЗО аспиринът е съвместим с кърменето при случаен прием. Екскретира се в кърмата в малки количества (0.06 М/П отношение). Прилагането в ниски дози (тромбопрофилактика) вероятно е безопасно, но

| Лекарство | Употреба | Потенциални НЛР | Употреба при кърмене | Коментари |
|--------------------------------|--|--|---|--|
| Quinidine клас IA RPC C | Ритъмни нарушения на майката и фетуса | Тромбоцитопения при майката и плода, невротоксичност, Torsade de Pointes | Да, при внимателно наблюдение 0.12 М/П | Продължителна употреба |
| Procainamide IA RPC C | Избор при недиагностицирани широкоспектърни тахикардии | Lupus-подобен синдром при продължителна употреба, Torsade de Pointes | Да, но да се избягва продължителна употреба | Предимство при i.v. приложение, продължителна употреба |
| Disopyramide IA RPC C | Ограничен опит, предпочитат се други алтернативи | Индукция на маточни контракции, Torsade de Pointe | Да | Ограничен опит |
| Lidocaine IB RPC B | Майчини VT, аритмия при дигиталисова интоксикация | ЦНС НЛР, брадикардия | Да | Продължителна употреба, да се избягва при фетален дистрес |
| Mexiletine IB RPC C | VT | ЦНС НЛР, фетална брадикардия, нисък APGAR | Да | Ограничен опит |
| Phenytoin IB RPC D | Аритмия при дигоксидова интоксикация | Изоставане в умственото и физическото развитие, фетален хидантоинов синдром | Да, при внимателно наблюдение | Да се избягва |
| Flecainide IC RPC C | Майчини и фетални VT и SVT | Повишава смъртността при предишен МИ, безопасен при здраво сърце | Да | Първи избор при фетални SVT с хидронс |
| Propafenone IC RPC C | Майчини и фетални аритмии | Подобен на flecainide, лек β -блокиращ ефект | Неизвестно | Ограничен опит |
| β -блокери II RPC C/D | Майчини SVT, идиопатични VT, AF контрол | ЗИУР, фетална брадикардия, хипогликемия, фетална апнея | Не при atenolol. Metoprolol и propranolol – да | Да се избягват през първия триместър, предпочитат се кардиоселективните |
| Amiodarone III RPC D | Животозаплашващи вентрикуларни аритмии | Фетален хипотиреоидизъм, недоносеност, ниско тегло при раждане, малформации – сърдечни | Избягва се – висока степен на резорбция у кърмачето | Да се избягва, особено през първия триместър; ако се прилага – след 12 седмици – мониториране на щитовидната жлеза |
| Sotalol III RPC B | Майчини VT и SVT, хипертония в миналото | Torsade de Pointes, β -блокиращ ефект | Да, при внимателно наблюдение | Ограничен опит |
| Verapamil IV RPC C | Майчини и фетални SVT, идиопатични VT, AF контрол | Майчина хипотензия, фетална брадикардия и блок | Да | Относително безопасен, но има и други възможности; хиперпролактинемия, галакторея |
| Diltiazem IV RPC C | Майчини SVT, AF контрол | Малък опит, подобен на verapamil | Да | Предпочита се verapamil – по-дълга употреба |
| Adenosine RPC C | Майчини SVT | Диспнея, брадикардия | Неизвестно, но вероятно безопасно | Избор при остро лечение на SVT |
| Digoxin RPC C | Фетални и майчини SVT, AF контрол | Ниско тегло при раждане | Да 0.6–0.9 М/П | Продължителна употреба |

Табл. 1. Антиаритмични лекарства и бременност

Суправентрикуларна тахикардия (SVT); камерна тахикардия (VT); предсърдо мъждене(AF)

изисква наблюдение на гетето (липсват достатъчно продължителни наблюдения).

Диуретици

При бременни диуретиците са относително противопоказани и употребата им е оправдана при белодробен оток и сърдечна недостатъчност. Те не променят хода на токсемията и днес се счита, че преeklampсията и хипертонията не са показания за приложението им. Редуцирайки обема на циркулиращата кръв, те биха могли да влошат утероплацентарната перфузия. *Тиазидните салуретици* нямат доказан тератогенен ефект през първия триместър при хора, но предизвикват метаболитни и електролитни нарушения у майката и плода; могат да угължат раждането. Диабетогеният им ефект у майката предизвиква компенсаторна хипогликемия у фетуса и новороденото, за която трябва да бъде наблюдавано. Съществува риск от хипонатриемия и хипокалиемия, а при hydrochlorothiazide (PRC D) – тромбозитопения. Вродени аномалии не се наблюдават и при употребата на мощния диуретик *фуросемид*, но продължителният прием може да забави вътреутробното развитие, без значимо повлияване на амниотичната течност. Възможно е забавено затваряне на *f. ovale*,

| Средства на избор при бременни жени | |
|-------------------------------------|---|
| Клас IA | quinidine |
| Клас IB | lidocaine |
| Клас IC | propafenone и/или II и III триместър flecainide |
| Клас II | бета-блокери – продължително |
| Клас III | при необходимост sotalol |
| Клас IV | verapamil и diltiazem |

Табл. 1. Антиаритмични средства

влошаване на токсемията поради повишени серумни нива на пикочна киселина; описани са случаи на ототоксичност (с аминогликозиди и др.). За разлика от тиазидните диуретици няма данни за неонатална тромбозитопения. Опитът с употребата на Spironolactone е ограничен, счита се противопоказан. Съществува риск поради антиандрогенните му ефекти (алдостеронов антагонист) и теоретично може да предизвика феминизация на мъжки фетус.

Тиазидните диуретици потискат лактацията и СЗО препоръчва да се избягва приложението на amiloride, furosemide и hydrochlorothiazide. Спиринолактон е съвместим с кърменето. Американските педиатри считат хидрохлортиазид и хлорталидон за съвместими с кърменето.

Книгопис

1. Dicke, JM. Teratology: principles and practice. *Med Clin North Am* 1989; 73:567–81.
2. Weber-Schoendorfer C. Heart and circulatory system drugs and diuretics. In *Drugs during pregnancy and lactation*, Second Ed., Elsevier, UK, 2007; 193–227.
3. Ito S., A. Lee. Drug excretion into breast milk—Overview. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55, 5:617–627.
4. Khalil A., P.O'Brien Treatment of cardiovascular diseases. In *Prescribing in Pregnancy*, Fourth Ed., Blackwell Publishing, Oxford, 2008; 77–85.
5. Michael CA. The evaluation of labetalol in the treatment of hypertension complicating pregnancy. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 13(Suppl):127S31S.
6. Moore KL, The Developing Human: Clinically Oriented Embryology, 4th ed. Saunders, Philadelphia, 1988.
7. Oakley C., CA Warnes. Heart Disease in Pregnancy. Second Ed. Blackwell Publishing, Oxford, 2007.
8. Ostrea EM Jr, Mantaring JB 3rd, Silvestre MA. E.Ostrea, Jr, J.Mantaring, III, M.Silvestre Drugs that affect the fetus and newborn infant via the placenta or breast milk. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51(3):539–79.
9. Recommendations for drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugs Breastfeeding and maternal medication World Health Organization, 2003.
10. Riley AJ. Clinical pharmacology of labetalol in pregnancy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1981; 3(Suppl 1):S53S9.
11. Syme MR, JW Paxton JA. Keelan Drug transfer and metabolism by the human placenta; *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(8):487–514.
12. Weber-Schoendorfer C, D. Hannemann, R. Meister et al. The safety of calcium channel blockers during pregnancy: a prospective, multicenter, observational study. *Reprod Toxicol*. 2008; 26(1):24–30.
13. Бояджиева Н., Ив. Ламбеv. Лекарства, бременност и кърмене. Мег. издателство Арсо, София, 2006.