

Медведь В.И., Данилко В.А., Дуда Е.М.

Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, Украина

Medved V., Danylko V., Duda K.

Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine

Успешная беременность и роды при наличии дефибрилятора-кардиовертера

Successful pregnancy and childbirth in the presence of cardioverter-defibrillator

Резюме

Рассмотрены различные виды аритмий при беременности. Особое внимание уделено сложному нарушению ритма – Long QT. Приведен клинический случай успешного ведения беременности и исхода родов у пациентки с данной патологией. Поднимаются биоэтические аспекты, наблюдения, лечения и родоразрешения беременных с тяжелой и редкой экстрагенитальной патологией.

Ключевые слова: беременность, нарушение ритма, синдром удлинённого интервала QT, кардиовертер-дефибрилятор.

Resume

The article describes the different types of arrhythmias during pregnancy. The main attention is paid to the complex rhythm disturbances – Long QT. A clinical case of successful pregnancy management and birth outcomes of patient with this pathology is presented. Bioethical aspects of supervision, treatment and delivery of pregnant women with severe and rare extragenital pathology are described in this paper.

Keywords: pregnancy, rhythm disturbances, long QT syndrome, cardioverter-defibrillator.

Резюме

Розглянуті різні види аритмій під час вагітності. Особлива увага приділена складному порушенню ритму – Long QT. Наведено клінічний випадок успішного ведення вагітності та пологів у пацієнтки з даною патологією. Піднімаються біотичні аспекти спостереження, лікування та розродження вагітних зі складною та рідкісною екстрагенітальною патологією.

Ключові слова: вагітність, порушення ритму, синдром подовженого інтервалу QT, кардіовертер-дефібрилятор.

■ ВВЕДЕНИЕ

Нарушения сердечного ритма и проводимости в клинике экстрагенитальной патологии беременных встречаются достаточно часто, т.к. могут возникать при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, легких, эндокринных и метаболических нарушениях. Различные виды аритмий у беременных чаще всего сопутствуют порокам сердца [1, 2, 14]. Однако при беременности нарушения сердечного ритма нередко отмечаются и в отсутствие структурных изменений сердца. Чаще всего это синусовая аритмия, одиночные предсердные или желудочковые экстрасистолы, иногда бигемения и тригемения, редко – миграция водителя ритма, ритм предсердно-желудочкового соединения, синоатриальная блокада [10, 16, 25].

Нарушения ритма сердца встречаются почти у 20% беременных, причем наиболее часто, по данным различных авторов, отмечаются наджелудочковая экстрасистолия (28–67% случаев) и желудочковая экстрасистолия (16–59%). Значительно реже регистрируются тахикардии: пароксизмальная и устойчивая наджелудочковая и пароксизмальная желудочковая, а также нарушения проводимости. Брадикардии наблюдаются при беременности редко (1:20000) и обычно вызваны заболеванием синусового узла или врожденной полной блокадой сердца.

Аритмия может быть спровоцирована или модифицирована физиологическими изменениями, возникающими при беременности. К аритмогенным факторам относятся такие адаптационные механизмы сердечно-сосудистой системы к беременности, как повышение частоты сердечных сокращений в покое, повышение внутрисосудистого объема крови, увеличение сердечного выброса, снижение системного сопротивления сосудов, расширение полостей сердца, повышение ударного объема и повышение симпатического тонуса [9, 16, 22].

Большинство аритмий, регистрирующихся при беременности, являются доброкачественными, не вызывают субъективных ощущений, нарушений гемодинамики и поэтому не имеют клинического значения. Они весьма часто впервые определяются во время беременности на мониторинговых записях электрокардиограмм [15, 16]. Однако некоторые нарушения сердечного ритма существенно влияют на гемодинамику, бывают одной из причин возникновения эмболий, а иногда становятся угрозой для жизни. Серьезен прогноз при фибрилляции предсердий, пароксизмальной желудочковой тахикардии, полной блокаде сердца [11, 20].

Опасным нарушением проводимости (вне зависимости от наличия беременности) является синдром удлиненного интервала Q-T (LQTS). Синдром удлиненного интервала Q-T представляет собой увеличение продолжительности интервала Q-T на электрокардиограмме, на фоне которого возникают пароксизмы желудочковой тахикардии типа «пируэт». Основная опасность заключается в частой трансформации этих пароксизмов в фибрилляцию желудочков, что нередко приводит к потере сознания, асистолии и смерти больного. При обследовании пациентов с кардиогенными синкопальными состояниями LQTS был выявлен в 36% случаев [3, 16, 24].

LQTS бывает врожденный и приобретенный. Врожденный LQTS является результатом генетической аномалии ионных каналов кардиомиоцитов, которая чаще всего поражает натриевые или калиевые каналы.

Распространенность нарушений сердечного ритма у беременных значительно превосходит таковую у небеременных [6, 15].

Описаны синдромы Джервелла – Ланге-Нильсена (синкопе с глухонемой) и Романо – Уорда (без глухоты), а также спорадические формы, обусловленные спонтанными мутациями [8, 17, 22].

Приобретенное удлинение интервала Q-T бывает острым и хроническим. Первое встречается при отравлении кардиотоксическими веществами (фосфор, мышьяк, ртуть), антиаритмическими препаратами (амиодарон хинидин, соталол, аймалин, новокаинамид), психотропными препаратами (амитриптилин, аминазин), адреномиметиками (сальбутамол, фенотерол) и другими [27].

Хронический LQTS развивается вследствие различных заболеваний сердечно-сосудистой системы (гипертензия, дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия, врожденные пороки сердца, ишемическая болезнь сердца), а также вследствие патологических состояний, не связанных с поражением сердца (сахарный диабет, хроническое obstructивное заболевание легких, нейрогенная анорексия, низкобелковая диета) [7, 19].

Как врожденное, так и приобретенное удлинение интервала Q-T может быть только электрокардиографической находкой и не сопровождаться какими-либо клиническими проявлениями. В таких случаях используют термин «феномен удлиненного интервала Q-T». Термин «синдром удлиненного интервала Q-T» используется, когда наряду с электрокардиографическим изменением имеются характерные клинические симптомы. К таковым относятся приступы усиленного сердцебиения, головокружение, потери сознания, регистрация на ЭКГ «атак» двунаправленно-веретенообразной тахикардии, фибрилляции или асистолии желудочков [11, 32].

Удлинение интервала Q-T может быть установлено на стандартной электрокардиограмме, при холтеровском мониторинге. Согласно современным подходам к оценке данных холтеровского мониторинга электрокардиограмм, длительность интервала Q-T у взрослых не должна превышать 460 мс. (см. таблицу).

Предложен следующий набор диагностических критериев LQTS, которые используются в настоящее время:

1. «Большие» критерии диагностики LQTS: удлинение интервала Q-T (>460 мс); наличие в анамнезе синкопе; наличие у членов семьи LQTS.
2. «Малые» критерии: врожденная нейросенсорная глухота; эпизоды альтернации волны T; брадикардия (у детей); патологическая желудочковая реполяризация.

Диагноз может быть поставлен при наличии 2 «больших» или 1 «большого» и 2 «малых» критериев [4, 5, 12].

Категории продолжительности интервала Q-T, мс

Категории продолжительности	мс
Очень короткий	<340
Короткий	340–359
Нормальный	360–439
Пограничный удлиненный	440–460
Удлиненный (LQTS)	>460

Основой патогенетической терапии больных с LQTS является применение β -блокаторов. Их действие основано на устранении дисбаланса симпатической иннервации сердца и уменьшении степени дисперсии реполяризации миокарда желудочков [20, 31].

К немедикаментозным методам лечения относятся удаление левого звездчатого ганглия, что значительно снижает частоту возникновения аритмий. Основными показаниями к проведению левосторонней десимпатизации сердца являются неэффективность медикаментозного лечения и неоднократные шоковые разряды имплантированного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Левосторонняя десимпатизация сердца приводит к прекращению выброса норадреналина за счет денервации на преганглионарном участке. Реиннервации при этом не происходит, т.к. денервация осуществляется на преганглионарном участке, а полное удаление катехоламинов не приводит к развитию повышенной чувствительности к катехоламинам в результате такой денервации. У пациентов с врожденным LQTS левосторонняя симпатэктомия нормализует интервал Q-T, редуцируя дисперсию Q-T и тем самым уменьшая возможность возникновения злокачественных аритмий [3, 29].

В 2003 г. L.X. Wang и соавт. разработали оригинальную методику торакоскопической десимпатизации сердца для лечения врожденного LQTS. Под общей анестезией в условиях раздельной интубации бронхов выполняется резекция грудного симпатического ствола на уровне Th2–Th5 и резекция нижней трети третьего шейного симпатического ганглия (звездчатого узла) из левосторонней торакоскопии. В результате операции достигается адекватная десимпатизация сердца без хирургических осложнений и развития синдрома Горнера. Операция длится 30–40 мин, стационарное лечение в послеоперационном периоде составляет 2–3 дня [3, 22].

Пациентам с LQTS, учитывая часто возникающие у них жизнеугрожающие аритмии на фоне длительных пауз перед очередным синусовым импульсом, показана имплантация искусственного водителя ритма, который «включается» в случае появления продолжительных пауз в собственном ритмовождении. Для купирования приступов желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков показана имплантация кардиовертера-дефибриллятора. При возникновении опасного для жизни нарушения ритма сердца кардиовертер-дефибриллятор через электроды наносит «электрический удар» сердцу, вызывая восстановление сердечного ритма. Заряда батареи хватает на 3–6 лет [28, 33].

В крупном опубликованном исследовании, посвященном беременности и родам у женщин с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором, были проведены наблюдения 20 беременностей у 12 пациенток с ИКД. Исследование проводилось с 2006 по 2013 гг. 7 женщин имели различные формы кардиомиопатий, 5 – сложные нарушения ритма сердца и проводимости. Всем больным в различные сроки до беременности были имплантированы грудные биполярные эндокардиальные кардиовертеры-дефибрилляторы. В этой группе пациенток не было ни одной материнской смертности: 14 беременностей завершились рождением живых детей, имело место одно мертворождение, 3 выкидыша и 2 замершие беременности. Отмечается, что невынашивание беременности было зафиксировано у больных с LQTS. Ухудшения

У пациентов с приобретенными формами LQTS устранение этиологических факторов обычно приводит к нормализации показателей электрокардиограммы и состояния больного.

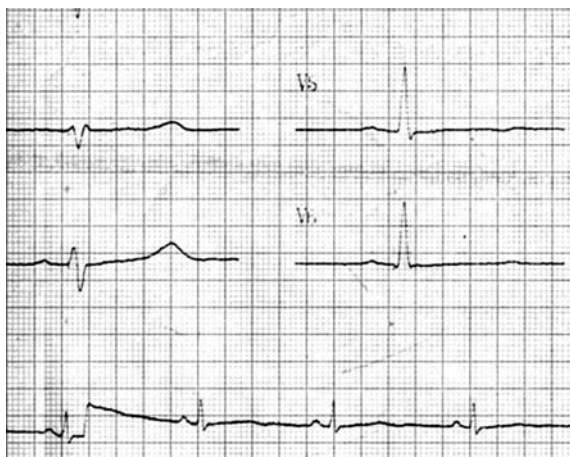
Имплантация кардиовертера-дефибриллятора – это вживление под кожу в области грудной клетки специального прибора, соединенного электродами с сердцем и постоянно снимающего внутрисердечную электрокардиограмму.

состояния пациентов во время беременности в связи с ИКД не было [17,18, 26].

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Приводим описание случая успешного завершения беременности у пациентки с ИКД в нашей клинике. Это первая родоразрешенная в Украине беременная с ИКД, что, очевидно, объясняется не столько редкостью данной кардиальной патологии, сколько высокой стоимостью имплантации подобного устройства.

Больная Р., 28 лет, поступила в клинику внутренней патологии беременных ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАНМ Украины» с диагнозом: «Беременность 38 недель, головное предлежание. Синдром удлинненного интервала Q-T, состояние после имплантации дефибриллятора-кардиовертера в 2006 г. СН I ФК II». Впервые диагноз LQTS был установлен в возрасте 20 лет. Больную стали беспокоить частые приступы сердцебиения с резким ухудшением общего состояния и потерей сознания. На электрокардиограмме диагностирован удлинненный интервал Q-T, назначена терапия b-блокаторами, однако должного эффекта не было достигнуто. На фоне приема лекарств по-прежнему часто возникали приступы аритмии, вызывающие предобморочное состояние или обморок. Через год с момента установления диагноза больной имплантирован дефибриллятор-кардиовертер, а через 5 лет произведена замена батареи питания прибора. Состояние пациентки после процедуры улучшилось, однако как до наступления беременности, так и во время нее продолжали беспокоить приступы тахикардии. Но теперь потенциально угрожающие аритмии немедленно определялись и автоматически прекращались дефибриллятором путем синхронизированного электрического удара спиральным электродом в полости правого предсердия. Необходимо отметить, что срочное выявление и прекращение аритмии имплантированным прибором сводит к минимуму гемодинамические нарушения и, таким образом, уменьшает риск



ЭКГ пациентки с удлинненным интервалом Q-T (480 мс)

повреждения плода. Кроме того, дефибриллятор-кардиовертер сконструирован так, что максимум электрического поля концентрируется на миокарде желудочков сердца матери, а электрическая энергия, воздействующая на плод минимальна (см. рисунок).

Беременность протекала с явлениями угрозы прерывания, состояние плода нарушено не было. Во время пребывания в нашей клинике беременная консультирована в ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины». Установлен диагноз: «Первичный синдром удлиненного интервала Q-T. Повторные эпизоды пируэт-тахикардии. Состояние после имплантации ICD "Limos DR-T". Высокий риск внезапной сердечной смерти». Рекомендовано максимально щадящее проведение родов, с минимизацией стресса и болевых ощущений. Больной противопоказан целый ряд препаратов, способствующих увеличению интервала Q-T. Также крайне нежелательно использование электрокоагуляции и других процедур, которые могут вызвать электромагнитную интерференцию. В случае их использования необходимо отключение антитахикардической функции дефибрилятора, что крайне увеличило бы риск внезапной сердечной смерти.

После полного клинико-лабораторного обследования при доношенной беременности и «зрелых» родовых путях в клинике принято решение о проведении программированных родов. Вызывание родов начато с проведения амниотомии с последующей индукцией родовой деятельности окситоцином. С началом активных схваток установлен эпидуральный катетер и начата анестезия бупивакаином. Роды проводили под постоянным мониторным контролем состояния сердечно-сосудистой системы женщины и плода, в присутствии кардиолога. Длительность первого периода родов составила 8 ч 30 мин. В течение этого времени дважды зафиксированы эпизоды желудочковой тахикардии, однако на 1-й мин от их возникновения включался дефибриллятор, восстанавливался синусовый ритм, и ухудшения состояния роженицы не было. Второй период родов продолжался 35 мин, не сопровождался нарушениями гемодинамики у женщины и не требовал дополнительных акушерских операций. Родилась живая доношенная девочка весом 3330 г длиной 54 см с оценкой по шкале Апгар 8-8 баллов. Послеродовой период протекал без осложнений, женщина выписана из стационара на 7 сут.

Медицинские аспекты этого случая нами описаны выше. Несмотря на наличие исходно тяжелого жизнеугрожающего синдрома, ассоциированного с риском внезапной смерти, пациентка благополучно выносила беременность и успешно родила через естественные родовые пути. Ведение данной беременности и родов требовало высококвалифицированного наблюдения и оказания мультидисциплинарной помощи в специализированном кардио-акушерском центре. Такая помощь была оказана, женщина реализовала свою репродуктивную функцию. Казалось бы, все хорошо, можно радоваться и гордиться. Однако это не так. Есть биоэтический аспект данного случая, который мы хотели бы обсудить.

У пациентки данная беременность первая, разумеется, желанная. Обращение в женскую консультацию закончилось настоящим пред-

Прямого указания на синдром LQTS, леченный имплантированным дефибрилятором-кардиовертером, ни в национальном протоколе, ни в европейском Guidelines нет.

ложением врачей прервать беременность. Отметим, что по национальному протоколу, утвержденному приказом МЗ Украины от 16.01.2011, № 42, степень материнского риска должна быть оценена как вторая (умеренная), поэтому прерывание беременности не показано. Допускаем, что ввиду редкости данной патологии, врачи первого контакта сомневались, к какой категории риска отнести этот случай. Тогда логичнее было бы направить пациентку к узким специалистам, а не предлагать «с порога» прерывание первой беременности. Понятно, женщина отказалась, также понятно, ей высказали все, что в подобных случаях говорят врачи женской консультации: можете умереть, не хотим за вас отвечать, здесь вам помощь не окажут и так далее. Постепенно острота вопроса о прерывании беременности снизилась и, по достижении 22 недель, вообще прошла. Но зато остро встал вопрос о способе родоразрешения. Не совсем понятно, почему метод родоразрешения нужно обсуждать так рано, когда совершенно неясна акушерская ситуация, которая сложится к моменту родов, почему это нужно делать много раз и в женской консультации по месту жительства, где женщина точно рожать не будет. И еще не понятно, если болезнь у беременной редкая и врачи с подобным случаем раньше в своей практике не сталкивались, почему они знают как в данном случае нужно пациентку родоразрешать. В общем, до поступления в нашу клинику беременной не менее 10 раз в различных учреждениях здравоохранения, на разном уровне и разного профиля говорили, что единственный способ ее родоразрешения – кесарево сечение.

Теперь, когда пациентка благополучно выносила беременность, хорошо родила через естественные родовые пути и счастливой матерью выписалась со здоровым ребенком, хотелось бы спросить коллег: почему вы предлагали женщине жить без детей; почему вы считали, что в естественных родах с ней что-то произойдет, а при абдоминальных – нет? Есть повод пересмотреть отношение к беременным с подобной кардиологической патологией, зная исход описанного случая.

■ ВЫВОДЫ

Оптимальным методом родоразрешения женщин с таким сложным нарушением ритма сердца как синдром удлиненного интервала Q-T с имплантированным дефибрилятором-кардиовертером считаем роды через естественные родовые пути под тщательным обезболиванием путем эпидуральной анестезии и строгим мониторным гемодинамическим контролем.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Арсентьева, Р.Х. Синдром удлиненного интервала Q-T / Р.Х. Арсентьева // Вестник современной клинической медицины. – 2012. – № 3 (5). – С. 69–73.
2. Бокерия, Л.А. Синдром удлиненного интервала Q-T: клиника, диагностика и лечение / Л.А. Бокерия, А.Ш. Ревшвили, И.В. Проничева // Анналы аритмологии. – 2005. – № 4 (2). – С. 7–17.

3. Бокерия, Л.А. Результаты торакалотомической левосторонней десимпатизации сердца для лечения врожденного синдрома удлиненного интервала Q-T / Л.А. Бокерия [и др.] // *Анналы аритмологии*. – 2011. – № 1. – С. 34–39.
4. Бокерия, Л.А. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы / Л.А. Бокерия [и др.]. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2005. – 178 с.
5. Бутаев, Т.Д. Врожденный и приобретенный синдром удлиненного интервала Q-T: учебно-методическое пособие / Т.Д. Бутаев [и др.]. – СПб.: Инкарт, 2002.
6. Дядык, А.И. Современные подходы к лечению нарушений ритма сердца при беременности: в 2 ч. / А.И. Дядык [и др.]. – Ч. 1 // *Укр. кардіологічний журнал*. – 2003. – № 5. – С. 131–137.
7. Дядык, А.И. Современные подходы к лечению нарушений ритма сердца при беременности: в 2 ч. / А.И. Дядык [и др.]. – Ч. 1 // *Укр. кардіологічний журнал*. – 2003. – № 6. – С. 125–131.
8. Коваленко, В.Н. Нарушения сердечного ритма и проводимости: рук. для врачей / В.Н. Коваленко; под ред. В.Н. Коваленко, О.С. Сычева. – К., 2009. – 654 с.
9. Лиманська, А.Ю. Основні принципи лікування серцевих аритмій у вагітних / А.Ю. Лиманська // *Укр. кардіологічний журнал*. – 2008. – № 6. – С. 117–120.
10. Мравян, С.Р. Суправентрикулярные пароксизмальные тахикардии при беременности: тактика лечения и прогноз / С.Р. Мравян, В.А. Петрухин // *Клин. медицина*. – 2007. – № 4. – С. 17–20.
11. Нагорная, Н.В. Синдром удлиненного интервала Q-T как причина синкопальных и жизнеугрожающих состояний / Н.В. Нагорная, Н.Н. Конопко // *Здоровье ребенка*. – 2007. – № 2 (5). – С. 4–9.
12. Фролов, А.И. Применение бета-блокаторов для лечения нарушений ритма сердца у беременных при длительном наблюдении / А.И. Фролов, О.С. Сычев, Н.В. Пелех // *Мистецтво лікування*. – 2006. – № 3. – С. 70–77.
13. Шехтман, М.М. Болезни органов дыхания и кровообращения у беременных / М.М. Шехтман, Г.М. Бурдули. – М.: Триада-Х, 2002. – 232 с.
14. ACC/AHA/ESC 2003 Guidelines for the Management of patients with Supraventricular Arrhythmias / The American College of Cardiology Foundation. – 2003. – P. 1–48.
15. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) // *European Heart Journal*. – 2006. – Vol. 27. – P. 1979–2030.
16. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias American College of Cardiology / American Heart Association Task Force and the Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 385–484.
17. Albert, C.M. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States / C.M. Albert [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2096–2101.
18. Andrea Natale, M.D. Implantable Cardioverter-Defibrillators and Pregnancy A Safe Combination? / M.D. Andrea Natale [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 2808–2812.
19. Bristow, M.R. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical Investigators / M.R. Bristow, A.M. Feldman, L.A. Saxon // *J. Card. Fail.* – 2000. – Vol. 6 (3). – P. 276–285.
20. Camm, A.J. Drug-Induced Long Q-T Syndrome / A.J. Camm. – New York: Futura Publishing Company, 2002.

21. Cleland, J. Clinical trials update from the American Heart Association meeting: w-3 Fatty Acids and Arrhythmia Risk in Patients with an Implantable Defibrillator, ACTIV in CHF, VALIANT, The Hannover Autologous Bone Marrow Transplantation Study, SPORTIFV, ORBIT and PAD and DEFINITE / J. Cleland [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2003. – Vol. 6 (1).
22. Fujimoto, Y. Prenatal diagnosis of long QT syndrome by non-invasive fetal electrocardiography / Y. Fujimoto [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2009. – Vol. 35 (3). – P. 555–561.
23. Furushima, H. Fetal atrioventricular block and postpartum augmentative Q-T prolongation in a patient with long-QT syndrome with KCNQ1 mutation / H. Furushima [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2010. – Vol. 21 (10). – P. 1170–1173.
24. Hamada, H. Prenatal diagnosis of long QT syndrome using fetal magnetocardiography / H. Hamada [et al.] // *Prenat. Diagn.* – 1999. – Vol. 19 (7). – P. 677–680.
25. Leonardo Jorge Cordeiro de Paula I. Implantable cardioverter-defibrillator in pregnant women with hypertrophic cardiomyopathy / Leonardo Jorge Cordeiro de Paula I [et al.] // *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* – 2010. – Vol. 25 (3).
26. Miyoshi, T. Safety and efficacy of implantable cardioverter-defibrillator during pregnancy and after delivery / T. Miyoshi [et al.] // *Circ. J.* – 2013. – Vol. 77 (5). – P. 1166–70. .
27. Rajamani, S. Drug-induced long Q-T syndrome: HERG K⁺ channel block and disruption of protein trafficking by fluoxetine and norfluoxetine / S. Rajamani [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 149 (5). – P. 481–489.
28. Seth, R. Long Q-T syndrome and pregnancy / R. Seth [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 13, №. 49 (10). – P. 1092–1098.
29. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy on the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy // *European Heart Journal.* – 2003. – Vol. 24. – P. 761–781.
30. Thackray, S. Clinical trials update: highlights of the Scientific Sessions of Heart Failure 2001, a meeting of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. CONTACT, CHRISTMAS, OPTIME-CHF / S. Thackray [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2001. – Vol. 3. – P. 491–494.
31. Schwartz, P.J. The Long Q-T Syndrome / P.J. Schwartz. – New York : Futura Publishing Company, 1997.
32. Schwartz, P.J. The Jervell and Lange-Nielsen Syndrome: natural history, molecular basis and clinical outcome / P.J. Schwartz [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 783–790.
33. Shamgar, L. Calmodulin is essential for cardiac IK_S channel gating and assembly: impaired function in long-QT mutations / L. Shamgar [et al.] // *Circ. Res.* – 2006. – Vol. 98 (8). – P. 1055–1063.