

Сравнительная характеристика бета-адреноблокаторов при лечении пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT

Прошляков А.Ю.* , Чомахидзе П.Ш., Новикова Н.А.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Врожденный синдром удлиненного интервала QT является патологией, требующей особого внимания и знаний по безопасности и эффективности применения различных препаратов. Удлинение интервала QT в силу врожденных или приобретенных причин является важным фактором в развитии неблагоприятного жизненного прогноза с формированием данного синдрома. При неблагоприятном течении пациенты страдают от потерь сознания, эпизодов тахикардии, нередко развивается устойчивая полиморфная желудочковая тахикардия. Риск внезапной сердечной смерти при данной патологии может варьировать от 0,33% до 5%. У лиц, перенесших эпизод остановки сердца, и не имеющих постоянной назначенной антиаритмической терапии, летальность достигает 50% в течение 15 лет. Профилактическое назначение антиаритмических препаратов эффективно не всегда. Положительный результат лечения зависит от тяжести синдрома удлиненного интервала QT и от его молекулярно-генетического варианта. Бета-адреноблокаторы часто назначают пациентам разного возраста при различной кардиальной патологии, в том числе, для профилактики аритмии при синдроме удлиненного интервала QT. Бета-адреноблокаторы отличаются по различным фармакокинетическим и фармакодинамическим параметрам (липофильность/ гидрофильность, селективность, длительность действия, наличие/отсутствие внутренней симпатомиметической активности), что, наряду с молекулярно-генетическим вариантом заболевания, может повлиять на их эффективность и безопасность при рассматриваемой патологии. В данной обзорной статье изложены результаты основных крупных исследований по безопасности и эффективности применения разных подгрупп бета-адреноблокаторов при различных вариантах синдрома удлиненного интервала QT. Определены предпочтительные бета-адреноблокаторы при различных молекулярно-генетических вариантах синдрома, дана сравнительная характеристика этих лекарственных средств по их безопасности и профилактической эффективности.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, удлиненный интервал QT, пропранолол, метопролол, атенолол, надолол, бисопролол

Для цитирования: Прошляков А.Ю., Чомахидзе П.Ш., Новикова Н.А. Сравнительная характеристика бета-адреноблокаторов при лечении пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(3):492-497. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-19.

Comparative Characteristics of Beta-Blockers in Patients with Congenital Long QT Syndrome

Proshlyakov A.Yu.* , Chomakhidze P.Sh., Novikova N.A.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Congenital long QT syndrome is a pathology that requires special attention and knowledge about the safety and effectiveness of various medications. Prolongation of the QT interval due to congenital or acquired causes is an important factor in the development of an unfavorable life forecast with the formation of an elongated QT syndrome. With an unfavorable course, patients suffer from loss of consciousness, episodes of tachycardia. Often, stable polymorphic ventricular tachycardia develops. The risk of sudden cardiac death in this pathology can vary from 0.33% to 5%. In people who have suffered an episode of cardiac arrest, and do not have a permanent prescribed antiarrhythmic therapy, the mortality rate reaches 50% within 15 years. Preventive administration of antiarrhythmic drugs is not always effective. A positive result of treatment depends on the severity of long QT syndrome and its genotype. Beta-blockers are often prescribed to patients of different ages with various cardiac pathologies, including for the prevention of arrhythmia in long QT syndrome. Beta-blockers differ in various pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters (lipophilicity/hydrophilicity, selectivity, presence/absence of internal sympathomimetic activity), which, along with the variant of the disease genotype, can affect their effectiveness and safety in the considered pathology. This review article presents the results of major studies on the safety and effectiveness of different groups of beta blockers in various variants of long QT syndrome. The preferred beta-blockers for various genotypes of the syndrome were determined, and a comparative characteristic of beta-blockers for their safety and preventive effectiveness was given.

Key words: beta-blockers, prolonged QT interval, propranolol, metoprolol, atenolol, nadolol, bisoprolol

For citation: Proshlyakov A.Yu., Chomakhidze P.Sh., Novikova N.A. Comparative Characteristics of Beta-Blockers in Patients with Congenital Long QT Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(3):492-497. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-19.

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): a.proshlyakov96@mail.ru

Введение

Интервал QT – отрезок на электрокардиограмме, отражающий электрическую систолу желудочков сердца [1-3]. Он включает в себя комплекс QRS (быстрая деполяризация и начальная реполяризация миокарда),

сегмент ST (плато реполяризации) и зубец T (конечная реполяризация миокарда). Удлинение интервала QT в силу врожденных или приобретенных причин является важным фактором в развитии неблагоприятного жизненного прогноза с формированием синдрома удлиненного интервала QT [1, 4-9]. Оценить его распространенность в популяции трудно из-за отсутствия симптомов у многих пациентов, а по приблизительным

Received/Поступила: 19.06.2020

Accepted/Принята в печать: 03.07.2020

подсчётам она составляет от 1:2000 до 1:10000 случаев [10-12]. Синдром удлинённого интервала QT является основой синдромов Романо-Уорда, Андерсена, Тимоти и Джервелла-Ланге-Нильсена [12, 13]. На три основных из 15 молекулярно-генетических вариантов (LQT1, LQT2 и LQT3) приходится более 80-90% лиц с зарегистрированным синдромом удлинённого интервала QT [14]. При первом из них наблюдается мутация в гене *KCNQ1*, приводящая к более длительному открытию медленных калиевых каналов I_{Ks} и удлинению фазы реполяризации желудочков [15]. При втором патология наблюдается в гене *KCNH2*, ответственном за быстрые калиевые каналы, с последующим более ранним их закрытием и задержкой реполяризации в желудочках [16]. В случае же третьего варианта синдрома лежит дефект гена *SCN5A* с формированием стойкого внутреннего натриевого тока в фазе плато за счёт I_{Na} -канала [17]. Опасность синдрома удлинённого интервала QT заключается в развитии фатальных аритмий, чаще в молодом возрасте, в том числе – полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» – *torsades de pointes*, которая может трансформироваться в фибрилляцию желудочков. Риск внезапной сердечной смерти при данной патологии может варьировать от 0,33% до 5% (при наличии обмороков в анамнезе) [18]. У тех, кто перенес эпизод остановки сердца и не имеет постоянной терапии, эти цифры ещё выше: в течение 15 лет частота летальных исходов при отсутствии должного лечения достигает 50% [19]. В среднем ежегодная смертность от синдрома удлинённого интервала QT в США составляет примерно 4000 человек [20]. Синдром удлинённого интервала QT требует модификации образа жизни. Больным необходимо: 1) избегать приема препаратов, удлиняющих QT или приводящих к потере калия и магния; 2) устранять провоцирующие факторы аритмий (физические нагрузки, громкие звуки). Пациентам также профилактически назначаются антиаритмические препараты (бета-адреноблокаторы [бета-АБ], мексилетин), ранолазин (в определенных ситуациях), а также определяются показания к имплантации ИКД или левой шейно-грудной симпатэктомии [18, 21-26]. Согласно последним рекомендациям European Society of Cardiology синдром удлинённого интервала QT диагностируется при увеличении скорректированного интервала QT (QTc) ≥ 480 мсек на повторных электрокардиограммах или риске по шкале Шварца > 3 , либо при выявлении специфической для указанной патологии мутации генов вне зависимости от продолжительности QT [18, 27].

Применение бета-адреноблокаторов

Бета-АБ часто назначают пациентам разного возраста при различной кардиальной патологии, в том числе,

для профилактики аритмии при синдроме удлинённого интервала QT. Центральную роль бета-АБ в терапии СУИQT установили ещё в 70-х годах прошлого века [19, 28]. Бета-АБ статистически значимо снижали частоту неблагоприятных сердечных событий, в основном у ранее симптомных пациентов [28-33]. Согласно действующим рекомендациям American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Rhythm Society, показаниями к назначению бета-АБ является удлинение QTc в покое > 470 мс при наличии или отсутствии симптомов (класс I). Терапию также возможно рассмотреть и при более низких значениях QTc в случае персистирующей симптоматики и/или наличия высокого риска неблагоприятного исхода (QTc > 500 мс, молекулярно-генетические варианты синдрома – LQT2 и LQT3, женщины с LQT2, возраст < 40 лет, возникновение симптомов в возрасте до 10 лет и рецидивирующие обмороки) (класс IIa) [21]. Основным эффектом бета-АБ заключается в их способности подавлять возникновение ранних (следовых) постдеполяризаций за счёт угнетения симпатических влияний, уменьшения трансмуральной дисперсии времени реполяризации, что снижает риск аритмий и несколько укорачивает интервал QT [34, 35].

Бета-АБ отличаются по различным фармакокинетическим (включая липо-, гидрофильность) и фармакодинамическим параметрам (селективность, наличие/отсутствие внутренней симпатомиметической активности), что, наряду с молекулярно-генетическим вариантом, может повлиять на их активность у пациентов с синдромом удлинённого интервала QT [36, 37]. К примеру, у лиц с LQT1, при котором в большей мере наблюдается тонус симпатических нервов, терапия бета-АБ оказалась эффективнее, чем у пациентов с LQT3, у которых такая терапия может даже повысить риск фатальной аритмии [38-40]. В данной статье мы охарактеризуем эффективность различных бета-АБ при различных генетических подгруппах синдрома удлинённого интервала QT.

Пропранолол по своей структуре является липофильным, по способности связываться с бета-адренорецепторами он неселективен, имеет короткий период полувыведения. Для 10-26% больных СУИQT потребовалась замена пропранолола на надолол или метопролол, что может быть обусловлено его частыми побочными влияниями на ЦНС, а также неудобностью приема препарата 2-3 р/сут [31, 33]. Было показано, что пропранолол снижал риск синкопе и других осложнений только при LQT1, а в случае LQT2 и LQT3 значимого влияния на прогноз не оказывал [41-43]. При этом была подтверждена активность пропранолола в предотвращении тяжелых желудочковых аритмий на животной модели с LQT3 [38]. По данным Goldenberg пропранолол оказался менее эффективным по сравне-

нию с атенололом и надололом в профилактике сердечных событий у пациентов высокого риска (мужчин в возрасте от 0 до 14 лет с LQT1; женщин в возрасте от 15 до 40 лет с LQT2) [42]. Однако в исследовании Zeitone с соавт. препарат показал себя хуже всего с точки зрения предотвращения повторных сердечных событий [41].

Атенолол является кардиоселективным бета1-АБ, который в меньшей степени проникает через гематоэнцефалический барьер, чем пропранолол. Этот препарат эффективно снижал вероятность сердечных событий у пациентов высокого риска при синдроме удлинённого интервала QT (см. выше) с LQT1 ($p=0,008$) [42]. При этом его значимость по отношению к LQT2 оказалась намного скромнее [43]. В исследовании Steinberg с соавт. препарат в меньшей степени укорачивал QT, чем пропранолол и бисопролол [44].

Надолол использовался значительно реже по большей части из-за своей ограниченной доступности во многих странах, а также высокой стоимости лечения (в России препарат не производится и широко не распространяется в аптечных сетях, может быть назначен на основании решения врачебной комиссии). Он является гидрофильным неселективным бета-АБ с длительным периодом полувыведения и применяется 1 р/сут. Препарат обладает способностью блокировать быстрый ток ионов натрия, так же, как пропранолол, но не влияет на поздний ток натрия [40]. Надолол показал значимое снижение риска сердечных событий не только при LQT1, но и при LQT2 [41-43]. При этом в последнем случае важен его доказанный положительный эффект у пациентов высокого риска [42]. Интервал QT он укорачивал практически так же, как метопролол, но слабее, чем пропранолол [31]. Характерно, что надолол продемонстрировал эффективность в снижении сердечно-сосудистых осложнений и при 3-м молекулярно-генетическом варианте синдрома удлинённого интервала QT, что не оставляет сомнений в целесообразности его назначения всем пациентам с данной формой этой каналопатии [45].

Метопролол – селективный бета₁-АБ, который минимально действует на поздние Na-токи [46]. Если в ранних наблюдениях его эффективность была сопоставима с аналогами из данной группы препаратов, то в более поздних отмечены менее благоприятные результаты [28]. Он имеет малую активность в предотвращении сердечных событий у пациентов высокого риска СУИQT [42]: Chockalingam P. с соавт. выявили более частое развитие синкопе на фоне приема метопролола у ранее симптомных больных, в отличие от надолола и пропранолола (29%, 7% и 8% соответственно, $p=0,02$) [31]. Было также установлено, что препарат снижает частоту кардиальных события на 41% при LQT1, на 21% при LQT2 и не обладает значи-

мым влиянием на пациентов с LQT3 [43]. Тем не менее, в одном из исследований метопролол оказался наиболее активным в предотвращении тяжелых ССО ($p=0,02$), а также лучше всего снижал частоту повторных сердечных событий ($p=0,04$) [41].

Бисопролол – один из наиболее часто назначаемых бета-АБ, не обладает приемлемой доказательной базой в отношении синдрома удлинённого интервала QT. В работе Fazio с соавт. последовательно назначались пропранолол/надолол, а затем бисопролол. Эффективность последнего в предотвращении сердечных событий была выше неселективных аналогов, но небольшой объем выборки ($n=34$) снижает достоверность выводов [47]. В более крупном наблюдении отмечено положительное влияние бисопролола на интервал QT, сопоставимое с таковым при применении надолола. При этом только у одного из 114 пациентов возник эпизод синкопального состояния с документированным пароксизмом желудочковой тахикардии, что не позволяет объективно сравнить эффект препаратов в профилактике тяжелых осложнений СУИQT [44]. Необходимы дальнейшие исследования.

В табл. 1 приведены основные работы по анализу эффективности бета-АБ в профилактике эпизодов синкопе и желудочковой тахикардии, а также внезапной сердечной смерти у пациентов с синдромом удлинённого интервала QT. Дозировки препаратов не были строго указаны для всех пациентов и в основном подбирались индивидуально с учетом массы тела. В наиболее крупном исследовании Zeitone с соавт. у 157 испытуемых было известно дозирование бета-АБ: у взрослых – пропранолол $2,3 \pm 1,5$ мг/кг/день, надолол $1 \pm 0,8$ мг/кг/день, метопролол $1,4 \pm 1,0$ мг/кг/день и атенолол в дозе $1,0 \pm 0,7$ мг/кг/день; у детей – пропранолол $2,1 \pm 2,3$ мг/кг/день, надолол $1 \pm 0,8$ мг/кг/день, метопролол $1,2 \pm 0,9$ мг/кг/день и атенолол в дозе $0,7 \pm 0,3$ мг/кг/день [41].

Настоящая ситуация с выбором того или иного бета-АБ у пациента с синдромом удлинённого интервала QT остается не до конца определенной в силу отсутствия крупных рандомизированных клинических исследований и клинических особенностей этой нечастой патологии. К примеру, большая часть публикаций на эту тематику основывается на ретроспективном анализе преимущественно молодых пациентов в возрасте до 15-16 лет. Все осложняется тем, что терапия у каждого больного начиналась в разный период жизни, при этом достоверно известно, что с возрастом увеличивается количество сопутствующих заболеваний и, соответственно, потребность в назначении бета-АБ растет. Кроме того, многие больные могут принимать другие препараты, дополнительно удлиняющие QT, тем самым нивелируя эффект от профилактической терапии [33]. Так, широко используемая комбинация

Table 1. Comparative efficacy of beta-blockers in patients with prolonged QT interval syndrome
Таблица 1. Сравнительная эффективность бета-адреноблокаторов у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT

Исследование	Препарат	Пациенты, получающие бета-АБ (n)	Средний возраст пациента (лет)	Средняя длительность наблюдения (лет)	Пациенты с возникшими на фоне бета-АБ ССО (%)		Пациенты, сменившие препарат (%)		
					Со всеми осложнениями* (МГВ)	С тяжелыми осложнениями** (МГВ)			
Chockalingam с соавт. [31]	Метопролол	147	14	5	29%†	3%†	–		
	Пропранолол	134			8%†	–		10% на метопролол	
	Надолол	101			7%†	–			
Zeitone с соавт. [41]	Пропранолол	679	14,9	32	36% (LQT1) 28% (LQT2) Всего у 40%‡	Всего у 12%‡	Не указана		
	Атенолол	441			20% (LQT1) 25% (LQT2) Всего у 24%‡	Всего у 4,3%‡			
	Надолол	259			18% (LQT1) 9,2% (LQT2) Всего у 17%‡	Всего у 3,1%‡			
	Метопролол	151			15% (LQT1) 22% (LQT2) Всего у 17%‡	Всего у 0,7%‡			
	Бисопролол	59			19	4		1,7%	–
	Атенолол	39			–	–		5,1%	–
Надолол	16	–	–	–	–				

* – Все осложнения — тяжелые осложнения, а также синкопальные состояния и эпизоды желудочковой тахикардии.
 ** – Тяжелые осложнения — разряд имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора, прерванная остановка сердца, внезапная сердечная смерть.
 † – процент среди ранее симптомных пациентов (пропранолол [n=51], метопролол [n=35], надолол [n=15]). Среди ранее асимптомных больных не наблюдалось никаких сердечных событий.
 ‡ – конечное число пациентов было ниже начального, т.к. позволялось прекратить прием или сменить бета-АБ. Указаны только первичные конечные точки (ССО).
 ССО – сердечно-сосудистые осложнения

гидроксихлорохина и азитромицина при лечении COVID-19 увеличивали интервал QTc у пациентов без синдрома удлиненного интервала QT от базового среднего значения 435 ± 24 мс до максимального 463 ± 32 мс, а у девяти из них (11%) цифры даже превышали 500 мс [48]. Эффективность терапии бета-АБ может оказать влияние на приверженность пациентов и их мотивацию к лечению [49], и важно отметить, что молекулярно-генетический вариант также может повлиять на исход терапии бета-АБ: повышенный симпатический тонус усугубляет работу дефектных калиевых токов при LQT1, поэтому снижение его оказывает благоприятное влияние на клиническую картину у пациентов [50]. В отличие от первой подгруппы СУИQT при второй реже встречаются сердечные события, вызванные эмоциональным стрессом, громкими звуками (или даже в покое), что может объяснить чуть меньший ответ на лечение бета-АБ [51, 52]. Тем не менее, этот вопрос не до конца изучен и требует дальнейших наблюдений. Что касается третьего варианта синдрома, недостаток информации в пользу связи мутации гена *SCN5A* и адренергических влияний не позволяет сделать ка-

кие-либо заключения относительно патогенетической активности указанной группы препаратов [53]. Следует также быть внимательным при назначении бета-АБ беременным женщинам, учитывая их неблагоприятное влияние на плод, что, однако, не является противопоказанием к их применению в течение всего периода гестации (класс I) [54, 55]. Согласно рекомендациям European Society of Cardiology из вышеописанных бета-АБ только пропранолол, надолол, метопролол и бисопролол относятся к категории безопасности С лекарственных препаратов при беременности, в то время как атенолол имеет более худший прогноз на плод (категория D). Таким пациенткам рекомендуется назначать неселективные препараты при наличии симптомов в анамнезе (синкопе, внезапная сердечная смерть, эпизоды torsades de pointes), в остальных случаях можно рассмотреть их селективные аналоги [55]. Интересно, что число сердечных событий выше непосредственно у лиц в послеродовом периоде, поэтому прием бета-АБ должен быть обязательным у данных пациентов с синдромом удлиненного интервала QT [56].

Заключение

Таким образом, на основании изученной литературы можно заключить, что наиболее часто назначаемый пропранолол у пациентов с синдромом удлинённого интервала QT постепенно утрачивает лидирующие позиции по эффективности, так как его значимость отмечена преимущественно при LQT1, а способность предотвращать повторные сердечные события была менее заметна среди остальных бета-АБ. В отличие от него надолол, активность которого была установлена при всех трех основных вариантах синдрома удлинённого интервала QT, обладает более благоприятным фармакологическим профилем. Атенолол стоит рассматривать при терапии пациентов с LQT1, при этом его эффективность при LQT2 выражена меньше. Метопролол, препарат из числа наиболее часто назначаемых бета-АБ, имеет противоречивые данные по своей эффективности, что требует дальнейших наблюдений. Бисопролол не имеет доказательной базы

в пользу лечения врожденного синдрома удлинённого интервала QT. В целом неселективные бета-АБ оказались более эффективными в профилактике жизнеугрожающих аритмий у пациентов с синдромом удлинённого интервала QT, чем селективные. На настоящий момент времени сказать определенно, что один из бета-АБ намного эффективнее другого, не представляется возможным, хотя многие центры все же предпочитают использовать надолол [57]. Работ, достоверно оценивающих эффективность других бета-АБ при синдроме удлинённого интервала QT (карведилол, небиволол, бетаксол), нами не обнаружено. У пациентов с врожденным синдромом удлинённого интервала QT, включая беременных и находящихся в послеродовом периоде, терапия бета-АБ не должна прекращаться.

Отношения и Деятельность: нет.
Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS. AHA/ACC/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram Part IV: The ST Segment, T and U Waves, and the QT Interval. A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2009;119:241-50. DOI:10.1016/j.jacc.2008.12.014.
2. Picham D, Hasanien A.A. ECG Challenges: Measurement and Rate Correction of the QT Interval. *AACN Advanced Critical Care* 2013;24(1):90-6. DOI:10.1097/NCI.0b013e318274ba3e.
3. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA*. 2003;289(4):2120-7. DOI:10.1001/jama.289.16.2120.
4. Doschitsin VL. Clinical analysis of electrocardiograms. Moscow: Medicine; 1982 (In Russ.) [Дошицин В.Л. Клинический анализ электрокардиограммы. М: Медицина, 1982].
5. Kuzakowski MS. Cardiac arrhythmias. St. Petersburg: IKF Foliant; 1998 (In Russ.) [Кушаковский М.С. Аритмии сердца. СПб.: ИКФ Фолиант; 1998].
6. Makarov LM, Chuprova SN, Kiseleva II. Comparison of methods for measuring the QT interval and their clinical significance. *Kardiologiya*. 2004;(5):71-3 (In Russ.) [Макаров Л.М., Чупрова С.Н., Киселева И.И. Сравнение способов измерения интервала QT и их клиническое значение. Кардиология. 2004;(5):71-3].
7. Kannankeril P, Roden DM, Darbar D. Drug-Induced Long QT Syndrome. *Pharmacol Rev*. 2010;62(4):760-81. DOI:10.1124/pr.110.003723.
8. Chiang CE, Roden DM. The long-QT syndromes: genetic basis and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(1):1-12. DOI:10.1016/s0735-1097(00)00716-6.
9. Doschitsin VL, Segal ES, Sedov VV. ECG QT interval prolongation: classification, clinical significance. *Kardiologiya*. 1981;10:22-8 (In Russ.) [Дошицин В.Л., Сигал Е.С., Седов В.В. Удлинение интервала QT ЭКГ: классификация, клиническое значение. Кардиология. 1981;10:22-8].
10. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(4):868-77. DOI:10.1161/CIRCEP.111.962019.
11. Refsgaard L, Holst AG, Sadjahie G, et al. High prevalence of genetic variants previously associated with LQT syndrome in new exome data. *Eur J Hum Genet*. 2012;20(8):905-8. DOI:10.1038/ejhg.2012.23.
12. Antzelevitch C, Oliva A. Amplification of spatial dispersion of repolarization underlies sudden cardiac death associated with catecholaminergic polymorphic VT, long QT, short QT and Brugada syndromes. *J Intern Med*. 2006;259(1):48-58. DOI:10.1111/j.1365-2796.2005.01587.x.
13. Chiang CE, Roden DM. The long QT syndromes: genetic basis and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(1):1-12. DOI:10.1016/s0735-1097(00)00716-6.
14. Nakano Y, Shimizu W. Genetics of long-QT syndrome. *J Hum Genet* 2016;61(11):51-5. DOI:10.1038/jhg.2015.74.
15. Modell SM, Lehmann MH. The long-QT syndrome family of cardiac ion channelopathies: a HuGE review. *Genet Med*. 2006;8(3):143-55.
16. Moss AJ, Robinson J. Clinical features of the idiopathic long QT syndrome. *Circulation*. 1992;85(1 Suppl):1140-4.
17. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation*. 1991;84(3):1136-44. DOI:10.1161/01.cir.84.3.1136.
18. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-867. DOI:10.1093/eurheartj/ehv316.
19. Schwartz PJ. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Am Heart J*. 1985;109(2):399-411. DOI:10.1016/0002-8703(85)90626-x.
20. Vincent GM. The molecular genetics of the long QT syndrome: genes causing fainting and sudden death. *Annu Rev Med*. 1998;49:263-74. DOI:10.1146/annurev.med.49.1.263.
21. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(14):e91-e220. DOI:10.1016/j.jacc.2017.10.054.
22. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace* 2013;15(10):1389-406. DOI:10.1093/europace/eut272.
23. Kim JA, Lopes CM, Moss AJ, et al. Trigger-specific risk factors and response to therapy in long-QT syndrome type 2. *Heart Rhythm*. 2010;7(12):1797-805. DOI:10.1016/j.hrthm.2010.09.011.
24. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*. 2001;103(1):89-95. DOI:10.1161/01.cir.103.1.89.
25. Goldenberg I, Thottathil P, Lopes CM, et al. Trigger-specific ion-channel mechanisms, risk factors, and response to therapy in type 1 long QT syndrome. *Heart Rhythm* / 2012;9(1):49-56. DOI:10.1016/j.hrthm.2011.08.020.
26. Lopatin YM. Diuretics and the development of hyperkalemia in patients with arterial hypertension: Are the original and generic drugs. *Atmosphere. Cardiology*. 2004;(3):12-5 (In Russ.) [Лопатин Ю.М. Диуретики и развитие гиперкалиемии у больных артериальной гипертензией: одинакова ли безопасность оригинальных и генерических препаратов. Атмосфера. Кардиология. 2004;(3):12-5].
27. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: an update. *Circulation*. 1993;88(2):782-4. DOI:10.1161/01.cir.88.2.782.
28. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2000;101(6):616-23. DOI:10.1161/01.cir.101.6.616.
29. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA*. 2004;292(11):1341-4. DOI:10.1001/jama.292.11.1341.
30. Villain E, Denjoy I, Lupoglazoff JM, et al. Low incidence of cardiac events with beta-blocking therapy in children with long QT syndrome. *Eur Heart J*. 2004;25(16):1405-11. DOI:10.1016/j.ehj.2004.06.016.
31. Chockalingam P, Crotti L, Girardengo G, et al. Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome types 1 and 2: higher recurrence of events under metoprolol. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(20):2092-9. DOI:10.1016/j.jacc.2012.07.046.
32. Chatrath R, Bell CM, Ackerman MJ. Beta-blocker therapy failures in symptomatic probands with genotyped long-QT syndrome. *Pediatric Cardiology*. 2004;25(5):459-65. DOI:10.1007/s00246-003-0567-3.
33. Vincent GM, Schwartz PJ, Denjoy I, et al. High efficacy of beta-blockers in long-QT syndrome type 1: contribution of noncompliance and QT-prolonging drugs to the occurrence of beta-blocker treatment "failures". *Circulation*. 2009;119(2):215-21. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772533.

34. Ackerman MJ. Genotype-phenotype relationships in congenital long QT syndrome. *J Electrocardiol.* 2005;38(4 Suppl):64-8. DOI:10.1016/j.jelectrocard.2005.06.018.
35. Ali RH, Zareba W, Moss AJ, et al. Clinical and genetic variables associated with acute arousal and nonarousal-related cardiac events among subjects with long QT syndrome. *Am J Cardiol.* 2000;85(4):457-61. DOI:10.1016/s0002-9149(99)90772-5.
36. McAlinsh J, Cruickshank JM. Beta-blockers and central nervous system side effects. *Pharmacol Ther.* 1990;46(2):163-97. DOI:10.1016/0163-7258(90)90092-g.
37. Lewis RV, Lofthouse C. Adverse reactions with beta-adrenoceptor blocking drugs: an update. *Drug Saf.* 1993;9(4):272-9. DOI:10.2165/00002018-199309040-00005.
38. Calvillo L, Spazzolini C, Vullo E, et al. Propranolol prevents life-threatening arrhythmias in LQT3 transgenic mice: implications for the clinical management of LQT3 patients. *Heart Rhythm.* 2014;11(1):126-32. DOI:10.1016/j.hrthm.2013.10.029.
39. Wilde AA, Moss AJ, Kaufman ES, et al. Clinical Aspects of Type 3 Long-QT Syndrome: An International Multicenter Study. *Circulation.* 2016;134(12):872-82. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021823.
40. Besana A, Wang DW, George AL Jr, Schwartz PJ. Nadolol block of Nav1.5 does not explain its efficacy in the long-QT syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012;59(3):249-53. DOI:10.1097/FJC.0b013e31823d2fd1.
41. Abu-Zeitone A, Peterson DR, Polonsky B, et al. Efficacy of different beta-blockers in the treatment of long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(13):1352-8. DOI:10.1016/j.jacc.2014.05.068.
42. Goldenberg I, Bradley J, Moss AJ, et al. Beta-blocker efficacy in high-risk patients with the congenital long-QT syndrome types 1 and 2: implications for patient management. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21(8):893-901. DOI:10.1111/j.1540-8167.2010.01737.x.
43. Ahn J, Kim HJ, Choi JJ, et al. Effectiveness of beta-blockers depending on the genotype of congenital long-QT syndrome: A meta-analysis. *PLoS ONE.* 2017;12(10):e0185680. DOI:10.1371/journal.pone.0185680.
44. Steinberg C, Padfield GJ, Al-Sabeq B, et al. Experience with bisoprolol in long-QT1 and long-QT2 syndrome. *J Interv Card Electrophysiol.* 2016;47(2):163-70. DOI:10.1007/s10840-016-0161-2.
45. Mazzanti A, Maragna R, Vacanti G, et al. Interplay Between Genetic Substrate, QTc Duration, and Arrhythmia Risk in Patients With Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(15):1663-71. DOI:10.1016/j.jacc.2018.01.078.
46. Wang DW, Mistry AM, Kahlig KM, et al. Propranolol blocks cardiac and neuronal voltage-gated sodium channels. *Front Pharmacol.* 2010;1:144. DOI:10.3389/fphar.2010.00144.
47. Fazio G, Vernuccio F, Lo Re G, et al. Role of bisoprolol in patients with long QT syndrome. *Ann Non-invasive Electrocardiol.* 2013;18(5):467-70. DOI:10.1111/anec.12047.
48. Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxy-chloroquine and azithromycin. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1425-33. DOI:10.1016/j.hrthm.2020.05.014.
49. Koponen M, Marjamaa A, Hiippala A, et al. Follow-Up of 316 Molecularly Defined Pediatric Long-QT Syndrome Patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(4):815-23. DOI:10.1161/CIRCEP.114.002654.
50. Itoh T, Kikuchi K, Odagawa Y, et al. Correlation of genetic etiology with response to beta-adrenergic blockade among symptomatic patients with familial long-QT syndrome. *Journal of Human Genetics.* 2001;46(1):38-40. DOI:10.1007/s100380170123.
51. Mizusawa Y, Horie M, Wilde AA. Genetic and clinical advances in congenital long QT syndrome. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society.* 2014;78(12):2827-33. DOI:10.1253/circj.14-0905.
52. Goldenberg I, Zareba W, Moss AJ. Long QT Syndrome. *Curr Probl Cardiol.* 2008;33(11):629-94. DOI:10.1016/j.cpcardiol.2008.07.002.
53. Amin AS, Asghari-Roodsari A, Tan HL. Cardiac sodium channelopathies. *Pflugers Arch.* 2010;460(2):223-37. DOI:10.1007/s00424-009-0761-0.
54. Ishibashi K, Aiba T, Kamiya C, et al. Arrhythmia risk and β -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. *Heart.* 2017;103(17):1374-9. DOI:10.1136/heartjnl-2016-310617.
55. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018;39(34):3165-241. DOI:10.1093/eurheartj/ehy340.
56. Seth R, Moss A.J, McNitt S, et al. Long QT syndrome and pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(10):1092-8. DOI:10.1016/j.jacc.2006.09.054.
57. Ackerman MJ, Priori SG, Dubin AM, et al. Beta-blocker therapy for long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Are all beta-blockers equivalent? *Heart Rhythm.* 2017;14(1):e41-e44. DOI:10.1016/j.hrthm.2016.09.012.

About the Authors / Сведения об авторах:

Прошляков Алексей Юрьевич [Alexey Y. Proshlyakov]

ORCID 0000-0003-3938-3822

Чомахидзе Пётр Шалвович [Peter Sh. Chomakhidze]

eLibrary SPIN 6230-5610, ORCID 0000-0003-1485-6072

Новикова Нина Александровна [Nina A. Novikova]

eLibrary SPIN 7876-8609, ORCID 0000-0002-1645-781X