

Е.К. Кульбачинская, В.В. Березницкая

РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Лечение катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии

Контактная информация:

Кульбачинская Екатерина Константиновна, врач детский кардиолог НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Адрес: 125412, Москва, Талдомская ул., д. 2, тел.: +7 (495) 483-30-65, e-mail: katerina.mgmu@mail.ru

Статья поступила: 14.03.2024, принята к печати: 16.04.2024

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (КПЖТ) является первичным электрическим заболеванием сердца, для которого характерно развитие полиморфной, в том числе двунаправленной, желудочковой тахикардии в ответ на адренергическую стимуляцию. Основным клиническим проявлением КПЖТ являются синкопальные состояния, провоцируемые физической или эмоциональной нагрузкой, введением адренергических препаратов. Для заболевания характерна высокая летальность при отсутствии лечения. Основной подход к лечению КПЖТ — медикаментозная терапия с применением бета-адреноблокаторов. Однако в последнее время появляется все больше работ, свидетельствующих о недостаточной их эффективности. Одним из подходов, предшествующих выбору интервенционных методов лечения у ряда больных, является назначение комбинированной терапии с добавлением антиаритмического препарата IC-класса. Интервенционные методы лечения включают имплантацию кардиовертера-дефибриллятора и левостороннюю симпатэктомию. В настоящей работе представлен современный взгляд на эффективность, безопасность и показания к выбору каждого из методов лечения больных с КПЖТ.

Ключевые слова: катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, атенолол, пропафенон, первичная каналопатия, внезапная сердечная смерть, левосторонняя симпатэктомия, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

Для цитирования: Кульбачинская Е.К., Березницкая В.В. Лечение катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(2):63–70. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2740>

ВВЕДЕНИЕ

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (КПЖТ) — редкое (распространенность 1 : 10 000) наследственное заболевание из группы каналопатий [1]. Известно, что КПЖТ характеризуется возникновением двунаправленной или полиморфной желудочковой тахикардии в ответ на адренергическую стимуляцию [1]. Клиническая картина заболевания варьирует от бессимптомного течения до наступления внезапной сердечной смерти (ВСС) вследствие фибрилляции желудочков. Вместе с тем для КПЖТ типичны синкопальные состояния, ассоциированные с физической и/или эмоциональной нагрузкой или с введением адренергических препаратов [1]. Лечение больных с КПЖТ

включает коррекцию образа жизни, медикаментозное и интервенционное лечение. Однако выбор оптимальной тактики лечения для предотвращения жизнеугрожающих состояний остается трудной задачей для врачей-педиатров и детских кардиологов. Ниже представлен анализ современных подходов к лечению КПЖТ, освещена доказательная база по вопросам эффективности и безопасности методов лечения, определен ряд вопросов, требующих дальнейших исследований.

КОРРЕКЦИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ

Всем больным с КПЖТ рекомендовано избегать соревновательных видов спорта, а также видов деятельности, сопряженных со значительным физическим

Ekaterina K. Kulbachinskaya, Vera V. Bereznitskaya

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Management of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia

Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) is a primary electrical heart disease characterized by the development of polymorphic (including bidirectional) ventricular tachycardia in response to adrenergic stimulation. The leading clinical sign of CPVT is syncope provoked by physical or emotional stress, or adrenergic drugs administration. This disease is characterized by high mortality if not treated. The main treatment approach for CPVT is drug therapy with beta-blockers. Recently, however, there are more and more works stating that beta-blockers have lack of efficacy. Combination therapy with the antiarrhythmic drug of the IC class is one of the approaches before implementing the interventional treatment methods in several patients. Interventional methods include cardioverter defibrillator implantation and left side sympathectomy. This paper presents the modern view on the efficacy, safety, and indications for every management method for patients with CPVT.

Keywords: catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, atenolol, propafenone, primary channelopathy, sudden cardiac death, left side sympathectomy, implantable cardioverter defibrillator

For citation: Kulbachinskaya Ekaterina K., Bereznitskaya Vera V. Management of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2024;23(2):63–70. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2740>

или эмоциональным напряжением, стрессовыми ситуациями [2]. И хотя исключение спортивной нагрузки при КПЖТ считается патогенетически оправданным, результаты ряда экспериментальных и ретроспективных наблюдательных исследований поставили под сомнение целесообразность полного запрета на занятия спортом. Так, в 2012 г. E. Kurtzswald-Josefson и соавт. показали на нокаутных мышцах, у которых был воспроизведен фенотип КПЖТ, ассоциированной с вариантами в гене *CASQ2*, что физические нагрузки способствовали снижению риска развития аритмогенных событий у мышей [3]. Позднее S.A. Ostby и соавт. (ретроспективное когортное исследование данных 63 больных с КПЖТ, средний возраст постановки диагноза — около 17 лет), изучив исходы у пациентов, продолживших занятия спортом (21 вид, в том числе с высокими динамическими и статическими нагрузками), несмотря на диагноз, и больных, ограничивших физические нагрузки, обнаружили, что количество аритмогенных событий у больных, занимающихся спортом, было выше только до постановки диагноза и назначения лечения [4]. После инициации медикаментозной терапии риски развития аритмогенных событий в сравниваемых группах были одинаковыми. Более того, было отмечено, что с высоким риском развития аритмогенных событий ассоциирована низкая приверженность лечению, а не занятия спортом. Авторами был сделан вывод о ключевой роли в предотвращении развития жизнеугрожающих состояний у больных с КПЖТ медикаментозного и интервенционного лечения, а не коррекции образа жизни [4]. Вместе с тем можно констатировать, что для определения оптимального уровня физической активности у больных, и в том числе детей, с КПЖТ необходимы дальнейшие исследования.

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Медикаментозное лечение КПЖТ основано на подавлении адренергической стимуляции и снижении внутриклеточного содержания Ca^{2+} путем применения бета-адреноблокаторов [2, 5]. В нескольких исследованиях было показано, что наибольший терапевтический эффект может быть достигнут при применении надолола или пропранолола, что характерно и для синдрома удлиненного интервала QT [6]. Так, I.S. Leren и соавт. изучали результаты тредмил-теста у 34 больных с КПЖТ (средний возраст — 34 года) до лечения, после назначения метопролола или бисопролола и после замены бета-адреноблокатора на надолол [7]. По результатам работы было показано, что хронотропный эффект надолола в дозах $1,3 \pm 0,5$ мг/кг/сут после не менее 6 нед терапии превышает таковой при назначении метопролола или бисопролола в дозах $1,4 \pm 0,7$ мг/кг/сут и $0,14 \pm 0,01$ мг/кг/сут соответственно. Максимальная частота сердечных сокращений, достигаемая при выполнении тредмил-теста, составила в среднем 122 ± 21 уд./мин при использовании надолола и 139 ± 24 уд./мин при приеме бисопролола или метопролола. Выраженность нарушений сердечного ритма, оцениваемая как наличие желудочковой эктопической активности — желудочковой экстрасистолии и желудочковой тахикардии, была ниже при приеме надолола [7]. В ретроспективном исследовании P.J. Peltenburg и соавт. изучали наступление таких аритмогенных событий, как ВСС, внезапная остановка кровообращения, мотивированные срабатывания кардиовертера-дефибриллятора и синкопальные состояния, у 329 больных с КПЖТ со средним периодом наблюдения около 7 лет, медиана возраста манифестации заболевания — 12 лет [8]. У больных, принимающих надолол или пропранолол, риск развития указанных состояний оказал-

ся ниже, чем у больных, принимающих атенолол, метопролол или бисопролол, что позволило сделать выводы о более высокой эффективности надолола и пропранолола [8]. M. Hayashi и соавт. в ретроспективном когортном исследовании (101 пациент с КПЖТ, в том числе 50 пропранолол, средняя продолжительность отслеживания исходов — около 8 лет, средний возраст манифестации заболевания — 12 лет) также показали, что риск наступления аритмогенных событий при приеме надолола ниже в сравнении с другими бета-адреноблокаторами (бисопролол, ацебутолол, пиндолол) [9].

Однако широкое применение надолола и пропранолола у больных с КПЖТ ограничивают ряд факторов. В частности, надолол не разрешен к применению во многих странах [6]. Для пропранолола, являющегося неселективным бета-адреноблокатором, свойственен короткий (3–6 ч) период полувыведения [8]. Этим обстоятельством продиктована необходимость разделения приема суточной дозы препарата (3–4 мг/кг) на 3–4 приема. Такая кратность приема повышает риск аритмогенных событий вследствие возможности пропуска приема препарата [9], так как для больных с КПЖТ известна сильная зависимость от дозы и кратности приема медикаментозной терапии [4]. Кроме того, пропранолол в качестве базовой терапии повышает вероятность развития бронхиальной обструкции и гипогликемии вследствие влияния препарата на бета-1- и бета-2-адренорецепторы в бронхах и поджелудочной железе. Надолол также является неселективным бета-адреноблокатором, однако он хорошо переносится больными в терапевтических дозах не менее 1 мг/кг/сут [7]. Вместе с тем, для оценки эффективности и безопасности надолола у детей с КПЖТ необходимы дальнейшие исследования.

Бета-адреноблокаторы уже давно признаны «золотым стандартом» лечения больных с КПЖТ. Однако в ряде исследований установлена низкая эффективность лечения исключительно бета-адреноблокаторами, независимо от выбранного препарата [10–12]. Так, в многоцентровом ретроспективном исследовании (226 больных с КПЖТ, из которых у 170 диагноз был установлен в детском возрасте) недостаточная эффективность бета-адреноблокаторов для предотвращения аритмогенных событий была установлена в 25% случаев [10]. В другом ретроспективном когортном исследовании (29 больных, средний возраст манифестации заболевания — 10 лет) было показано, что бета-адреноблокаторы контролируют течение заболевания только в 31% случаев [11]. Прием исключительно бета-адреноблокаторов может быть недостаточным также и для предотвращения развития ВСС в долгосрочной перспективе. Так, A. Mazzanti и соавт., изучив результаты лечения 216 больных с КПЖТ, показали, что в течение (в среднем) 9 лет жизнеугрожающие события развились у 13% больных, получающих лечение только бета-адреноблокаторами [14]. В другом исследовании на примере 9 пациентов с КПЖТ со средним периодом наблюдения 8,6 года было установлено, что на фоне базовой терапии бета-адреноблокаторами аритмогенные события возникли у трех пациентов [15]. Недостаточная эффективность бета-адреноблокаторов при КПЖТ отмечена также и в работе S.G. Priori и соавт., согласно результатам которой имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) потребовалась 30% таких больных [16]. В исследовании случаев КПЖТ, ассоциированных с патогенными вариантами гена *CASQ2*, показано, что аритмогенные события рецидивировали у 65% больных, и это на фоне максимально переносимых доз бета-адреноблокаторов [17].

В числе причин недостаточной эффективности бета-адреноблокаторов у некоторых больных с КПЖТ можно отметить особенности гена *CASQ2* [13], а также низкую приверженность больных к лечению в долгосрочной перспективе в сочетании с высокой зависимостью от дозы и кратности приема [9, 15, 18]. Например, Н. Kawata и соавт. показали, что среди семи пациентов с ВСС шесть больных не придерживались рекомендаций по приему препаратов [18]. Необходимость пожизненного приема терапии с соблюдением времени приема при длительном отсутствии или эпизодичности клинических проявлений у лиц молодого возраста является «благоприятной средой» для снижения комплаентности и, соответственно, высокого риска аритмогенных событий. Еще одной значимой причиной низкой эффективности бета-адреноблокаторов является наличие недиагностированных суправентрикулярных нарушений сердечного ритма [12]. Последние могут быть триггерами для желудочковых нарушений ритма и приводить к развитию жизнеугрожающих состояний [12]. Как и в случае с КПЖТ, эпизодичность возникновения суправентрикулярных нарушений сердечного ритма определяет трудности диагностики и, соответственно, подбора терапии.

ДРУГАЯ АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Для контроля как желудочковых, так и наджелудочковых аритмий может быть использована комбинированная антиаритмическая терапия, включающая сочетание препаратов, действующих на различные звенья патогенеза аритмии [15]. Среди препаратов, применяемых в дополнение к базовой терапии бета-адреноблокаторами, наиболее часто в литературе упоминается флекаинид — антиаритмический препарат IC класса [5]. Этот препарат купирует не только суправентрикулярные эктопические аритмии, но и желудочковые нарушения ритма [19]. Механизмы подавления флекаинидом триггерной эктопической активности остаются предметом дискуссий [20, 21]. Тем не менее, можно считать доказанным тот факт, что флекаинид подавляет функцию рианодинного рецептора [22].

Согласно результатам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, добавление флекаинида к лечению бета-адреноблокаторами у больных с КПЖТ ($n = 14$) снижает риск возникновения нагрузочных желудочковых аритмий и, таким образом, может снижать риск развития аритмогенных событий. При этом количество жалоб на побочные эффекты терапии в группах флекаинида и плацебо было одинаковым [23]. Более высокая эффективность добавления флекаинида к бета-адреноблокаторам в сравнении с монотерапией последними у больных с патологическими вариантами генов *RYR2* и *CASQ2* показана и в ретроспективных исследованиях [24, 25]. Более того, отмечено, что добавление флекаинида к терапии бета-адреноблокаторами снижает количество мотивированных и немотивированных срабатываний у больных с ИКД [26, 27]. Успешное ведение больных с КПЖТ на фоне терапии исключительно флекаинидом продемонстрировано в серии клинических случаев (8 больных), что свидетельствует об эффективном подавлении желудочковых тахикардий [28].

В немногочисленных работах освещаются результаты применения других препаратов в качестве дополнительной терапии к назначению бета-адреноблокаторов. В частности, известно, что препаратом, снижающим возникновение проаритмогенных кальциевых токов в кардиомиоцитах и являющимся потенциально эффективным у больных с КПЖТ, является пропafenон [29, 30]. Так

же, как и для флекаинида, известен опыт применения пропafenона в качестве монотерапии. В работе А. Marx и соавт. представлено описание больного с КПЖТ и отягощенным по случаям ВСС семейным анамнезом и с патологическим вариантом гена *RYR2* [30]. Больной страдал синкопальными состояниями с возраста 14 лет. Однако после назначения пропafenона обмороки не рецидивировали в течение 35 лет наблюдения, что позволило авторам сделать вывод о потенциально высокой эффективности пропafenона у больных с КПЖТ. Кроме клинических наблюдений, действие пропafenона, наравне с флекаинидом, на подавление кальциевых токов было показано в экспериментальной работе с использованием клеточных технологий и моделированием варианта R1760W гена *RYR2*. Результаты этого исследования свидетельствуют о многостороннем влиянии пропafenона на электрическую активность кардиомиоцитов [31].

Сообщается о единичных случаях эффективного применения ивабрадина у больных с КПЖТ при плохой переносимости флекаинида [32]. По нашему мнению, использование амиодарона в комбинированной терапии больных с КПЖТ является неоправданной терапевтической стратегией по причине высокого риска развития гипертиреоза и, как следствие, высокого риска возникновения аритмогенных событий на фоне фибрилляции желудочков.

Открытыми остаются и другие вопросы контроля сердечного ритма у больных с КПЖТ, для ответа на которые потребуются в том числе долгосрочные исследования. Прежде всего важно отметить, что в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов перечислены показания для назначения в качестве дополнительного средства к терапии бета-адреноблокаторами только для флекаинида [2]. В их числе наличие эпизода внезапной остановки кровообращения в анамнезе, а также синкопальные состояния или желудочковые нарушения ритма, спровоцированные нагрузочным тестом на фоне приема максимально переносимых доз бета-адреноблокаторов. Эти показания определены как соответствующие уровням доказательности IC и IIA [2]. Также требуют решения и такие задачи, как определение оптимальных комбинаций антиаритмических препаратов для различных типов нарушений сердечного ритма (наджелудочковых и желудочковых тахикардий) и индивидуальных особенностей пациентов (наличие сопутствующей патологии, тяжесть течения заболевания), длительности и режима применения комбинированной антиаритмической терапии (выбор доз, кратности приема). Кроме того, необходимы дальнейшие исследования клинических и генетических факторов, ассоциированных с ответом на комбинированную терапию, эффективность которой у больных с КПЖТ неоднородна [33, 34].

ИМПЛАНТАЦИЯ КАРДИОВЕРТЕРА-ДЕФИБРИЛЛЯТОРА

ИКД является наиболее распространенной тактикой хирургического лечения больных с КПЖТ [2]. Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов (2022), ИКД с целью предотвращения ВСС показана больным, перенесшим внезапную остановку кровообращения, а также больным с аритмогенными событиями или зарегистрированными залпами нагрузочной полиморфной либо двунаправленной желудочковой тахикардии на фоне приема максимально переносимых доз бета-адреноблокаторов и флекаинида [2]. Однако данные о последствиях ИКД, в том числе о долгосрочных результатах имплантации и влиянии как на течение забо-

левания, так и на выживаемость больных, неоднозначны и во многом противоречивы.

С одной стороны, в ряде работ показано, что своевременная ИКД больным с КПЖТ ассоциирована со снижением риска смерти [8, 14, 35]. Например, в проспективном когортном исследовании A. Mazzanti и соавт. кардиовертер-дефибриллятор был имплантирован у 79 (37%) из 216 больных с КПЖТ, ассоциированной с патологическим вариантом гена RYR2. При этом средний период наблюдения за больными с ИКД составил 8,6 года. Выживаемость в группе больных с ИКД ($n = 18$) составила 100% по сравнению с 60% в группе больных без ИКД ($n = 10$), что свидетельствует об ИКД как о жизнеспасающей технологии [14]. Срабатывания кардиовертера-дефибриллятора были эффективны для купирования жизнеугрожающих аритмий в 86% случаев, за исключением нескольких эпизодов гемодинамически нестабильной полиморфной желудочковой тахикардии [14]. В многоцентровом ретроспективном исследовании проводилась оценка последствий ИКД у 24 пациентов [35]. Всем пациентам кардиовертер-дефибриллятор был имплантирован в возрасте (медиана) 13,7 года. За период наблюдения (в среднем 3,3 года) у 14 пациентов зарегистрировано суммарно 140 срабатываний кардиовертера-дефибриллятора, из них у 42% на желудочковые нарушения ритма. Из всех срабатываний на желудочковые нарушения сердечного ритма 57% были на фибрилляцию желудочков, с успешным купированием. В исследовании I. Marai и соавт. были включены пациенты с КПЖТ ($n = 27$), ассоциированной с вариантом в гомозиготном состоянии в гене CASQ2 [17]. Все больные получали лечение бета-адреноблокаторами в максимально переносимых дозах. На этом фоне аритмогенные события сохранялись у 65%, в связи с чем была рекомендована ИКД. 8 из 13 пациентов отказались от имплантации, 6 из них погибли вследствие фибрилляции желудочков. В группе с ИКД не было отмечено ни одного случая ВСС, средний период наблюдения составил 9 лет [17].

С другой стороны, известно, что с ИКД связан ряд осложнений, таких как немотивированные срабатывания кардиовертера-дефибриллятора, перфорация или дислокация электрода, тромбоэмболия, эндокардит, инфицирование ложа кардиовертера-дефибриллятора [36]. Наиболее грозным из осложнений является развитие так называемого электрического шторма с множественными неэффективными срабатываниями кардиовертера-дефибриллятора на фибрилляцию желудочков, что может стать причиной развития ВСС [37, 38]. Кроме того, ИКД имеет негативные последствия в отношении влияния на психоэмоциональное состояние пациентов, особенно у людей младше 40 лет [39]. В частности, среди лиц молодого возраста, перенесших имплантацию, распространены такие расстройства, как повышенная тревожность, депрессивное и посттравматическое стрессовое расстройство, что отрицательно влияет на качество жизни больных и требует обеспечения психологической поддержки [39].

Для устранения ИКД-ассоциированных осложнений, связанных с трансвенозным размещением электродов (тромбоэмболия, эндокардит, перфорация или дислокация электрода), может применяться подкожная ИКД [36]. Но и при таком способе контроля сердечного ритма сохраняется риск немотивированных срабатываний [36]. По разным данным, такие события отмечены у 22–46% больных с КПЖТ [10, 35, 40]. Немотивированные срабатывания болезненны для пациентов и, очевидно, не имеют терапевтического

смысла. Считается, что они происходят в ответ на залпы полиморфной, в том числе двунаправленной, желудочковой тахикардии [12], а также на залпы суправентрикулярной тахикардии (предсердная тахикардия, атрио-вентрикулярная узловая тахикардия по типу ри-энтри (re-entry), фибрилляция и трепетание предсердий) [12]. При этом, если приступ не купируется самостоятельно, разряд кардиовертера-дефибриллятора не способствует восстановлению синусового ритма, что провоцирует нанесение следующего разряда, создавая таким образом условия для развития электрического шторма.

В связи с высокой частотой немотивированных срабатываний кардиовертера-дефибриллятора у больных с КПЖТ не вызывает сомнений, что им не подходят стандартные настройки устройства [34, 40, 41]. Такие функции, как антитахикардическая стимуляция, также могут быть неэффективны у больных с КПЖТ [35]. В этой связи необходимы дополнительные усилия по разработке оптимальных параметров ИКД для пациентов с КПЖТ с целью обеспечения безопасного функционирования этих устройств.

Помимо наблюдений об ИКД-ассоциированных осложнениях, в ряде работ отмечено сохранение высокого риска смерти больных с КПЖТ даже после ИКД [42–44]. Так, в ретроспективном когортном исследовании C. Van Der Werf и соавт. (2019) было показано, что при ведении больных с КПЖТ и внезапной остановкой кровообращения в анамнезе ($n = 136$) в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями в течение в среднем 4,8 года ВСС развилась у 3,8% больных с ИКД и ни у одного больного без ИКД. Кроме того, у 24% больных с ИКД наблюдались немотивированные срабатывания, у 28% — другие ИКД-ассоциированные осложнения [42]. В ретроспективном когортном исследовании R.W. Sy и соавт. изучили результаты лечения 27 пациентов с КПЖТ в течение в среднем 6,2 года [44]. ИКД была выполнена 15 больным, из них у 9 — в связи с внезапной остановкой кровообращения в анамнезе, у 4 — в связи с наличием аритмогенных событий и/или залпов полиморфной нагрузочной желудочковой тахикардии, несмотря на прием бета-адреноблокаторов, и 2 — в связи сотягощенным семейным анамнезом (по какому заболеванию — в работе не уточняется). Из 15 пациентов ВСС наступила у 2 человек (13%) [44]. Упоминания о наступлении ВСС у больных с ИКД присутствуют и в других исследованиях, посвященных оценке отдаленных результатов лечения больных с КПЖТ [10, 45].

Таким образом, ИКД является жизненно важной операцией для больных с КПЖТ, однако в ряде случаев наличие ИКД-ассоциированных осложнений, в том числе риска развития электрического шторма, требует определения более точных показаний для ИКД, а также разработки оптимальных параметров программирования устройства с целью устранения немотивированных срабатываний.

СЕЛЕКТИВНАЯ ЛЕВОСТОРОННЯЯ СИМПАТЭКТОМИЯ

Другим хирургическим подходом к лечению больных с КПЖТ является левосторонняя симпатэктомия (ЛСЭ), в ходе которой резецируются нижняя треть звездчатого ганглия, представляющего собой слияние последнего шейного (C8) и первого грудного (Th I) ганглиев, и верхние грудные (Th II, Th III, Th IV) ганглии, являющиеся частью автономной симпатической нервной системы человека. Результативность ЛСЭ у больных с КПЖТ обусловлена увеличением эффективного рефрактерного перио-

да желудочков и антифибрилляторным действием, что было продемонстрировано в исследовании на животных моделях [46]. Также важным является снижение высвобождения норадреналина, который повышает триггерную активность желудочков вследствие как ранних, так и поздних постдеполяризаций [47].

История развития ЛСЭ связана с исследованиями и открытиями в области хирургии и нейрофизиологии в XIX–XX вв. Впервые в клинической практике этот метод был предложен и успешно применен Т. Jopnesco в 1916 г. для лечения больного, страдавшего приступами стенокардии [48]. Антиангинальный эффект ЛСЭ был подтвержден в последующем, однако в связи с внедрением в 60-х гг. XX в. новых, более эффективных методов лечения стенокардии, таких как аортокоронарное шунтирование и применение бета-адреноблокаторов, интерес к выполнению ЛСЭ у больных со стенокардией стал постепенно снижаться. Антиаритмический эффект ЛСЭ оставался неизвестным вплоть до 70-х гг. XX в., когда A.J. Moss и J. McDonald впервые опубликовали клинический случай 34-летней больной с синдромом удлиненного интервала QT, страдающей рецидивирующими синкопальными состояниями [49]. После выполнения ЛСЭ отмечалось не только прекращение последних, но и сокращение интервала QT с 640 до 440 мс, что позволило авторам сделать вывод об антиаритмическом действии ЛСЭ. По мере накопления опыта применения ЛСЭ у больных с синдромом удлиненного интервала QT все больше исследований подтверждали антифибрилляторный эффект ЛСЭ [50, 51].

Первые исследования эффективности ЛСЭ у больных с КПЖТ были опубликованы в 2008 г., в результате которых на небольшом количестве пациентов было показано снижение числа аритмогенных событий в результате оперативного вмешательства [52, 53]. В последующем G.M. De Ferrari и соавт. провели ретроспективное когортное исследование эффективности и безопасности ЛСЭ у 63 больных с КПЖТ [45]. На фоне оптимальной медикаментозной терапии в течение в среднем 37 мес ЛСЭ позволила добиться снижения количества больных с аритмогенными событиями на 68% (эффект ниже у больных с неполной ЛСЭ, т.е. с частичным иссечением звездчатого ганглия), количества срабатываний кардиовертера-дефибриллятора — на 93%, количества срабатываний на человека в год — с 3,6 до 0,6. Кроме того, отмечено, что ЛСЭ не только снижает риск развития жизнеугрожающих событий, но и повышает качество жизни больных с КПЖТ [45, 54].

Техника проведения ЛСЭ претерпела значительные изменения с момента выполнения первых операций до настоящего времени [55]. В ранних работах упоминается проведение левосторонней стеллэктомии — удаления исключительно левого звездчатого ганглия, что неминуемо вело к развитию синдрома Горнера [55]. В последующем была применена левая шейно-грудная симпатэктомия, в ходе которой удаляются весь левый звездчатый ганглий, а также первые четыре-пять левых грудных ганглиев [55]. Хотя эта методика также приводила к развитию синдрома Горнера у некоторых больных [55], с ее применением удалось достичь лучшего антиаритмического эффекта [55]. В настоящее же время широко распространена методика с удалением только нижней части звездчатого ганглия и II–IV грудных ганглиев. Было показано, что резекция именно нижней половины или трети звездчатого ганглия обеспечивает наибольший антифибрилляторный эффект, снижая риски появления синдрома Горнера до минимума [55]. Такой результат

обусловлен тем, что орган зрения получает симпатическую иннервацию в основном из верхней половины звездчатого ганглия [55].

Первые операции по симпатической денервации сердца проводили путем открытого хирургического доступа, чаще всего это был левый надключичный доступ [56]. Для обеспечения доступа к симпатическому стволу выполнялся небольшой разрез, после чего отодвигались передняя лестничная мышца и диафрагмальный нерв. В дальнейшем, с развитием малоинвазивных технологий, широкое распространение получила видеоассистированная торакоскопическая симпатэктомия. С начала применения в клинической практике с 1990-х гг. методика прошла ряд усовершенствований и впервые была использована у больных с первичным электрическим заболеванием сердца (синдромом удлиненного интервала QT) в 2003 г. [57]. Операция выполняется с применением общей анестезии, положение пациента в три четверти на правом боку. В левой половине грудной клетки по средней аксиллярной линии выполняются два или три небольших разреза для размещения торакопортов для камеры и инструментов. Нижняя часть звездчатого ганглия и верхние грудные ганглии визуализируются и удаляются, после чего проводится ушивание ран [57].

Благодаря эволюции хирургических подходов в настоящее время ЛСЭ считается безопасным вмешательством, риски развития серьезных осложнений которого сведены к минимуму [45, 54]. Следует заметить, что в связи с изменением симпатической иннервации после ЛСЭ у больных отмечается ряд нарушений. Наиболее часто в литературе упоминаются изменения гидратации и температуры тела с одной стороны. Так, по данным K.E. Waddell-Smith и соавт., из 44 пациентов, перенесших ЛСЭ, у 66% отмечалась сухость левой стороны тела, у 59% — односторонняя гиперемия лица, у 55% — контралатеральный гипергидроз, у 39% — разница температуры между руками, у 11% — постоянный и у 9% — преходящий птоз, у 11% — изменение терморегуляции, у 9% — парестезия левой руки, у 7% — снижение симпатической реакции на фоне эмоциональной нагрузки [58]. Одним из тревожных последствий ЛСЭ является нейропатическая боль, возникающая у почти 30% больных [54], причем этот побочный эффект не описан при использовании ретроплеврального доступа. По нашему мнению, это связано с тем, что при торакоскопической операции хирург более активно воздействует на симпатическую цепь перед ее разрезанием. Тем не менее, по данным P.J. Schwartz и M.J. Ackerman, нейропатическая боль у 30% больных редуцировалась в первые несколько месяцев после операции [54]. Для снижения риска развития этого побочного эффекта авторы рекомендуют использовать низкие дозы габапентина за 24 ч до операции, особенно у пациентов с низким болевым порогом [54]. Синдром Горнера, который, как было сказано ранее, нередко наблюдался при описании первых случаев проведения ЛСЭ и даже считался критерием эффективности вмешательства, в настоящее время практически не встречается в связи с усовершенствованием техники операции, хотя преходящие признаки синдрома Горнера все же могут развиваться в результате сдавления и отека верхней половины звездчатого ганглия менее чем в 2% случаев [59].

Определение показаний и оптимальных сроков проведения ЛСЭ у больных с КПЖТ остается сложной задачей. Согласно международным клиническим рекомендациям, ЛСЭ может быть рассмотрена у больных с низким ответом на терапию бета-адреноблокаторами и флеканидом или при невозможности достижения оптимальных

доз медикаментозной терапии [2]. Под вопросом остается обоснованность проведения ЛСЭ у больных с КПЖТ до ИКД в качестве меры, позволяющей или отсрочить, или отменить ИКД [41]. По нашему мнению, внедрение этого подхода может способствовать повышению качества жизни больных с КПЖТ в случае сохранения антифибрилляторного эффекта ЛСЭ на протяжении длительного времени. Несмотря на многообещающие результаты исследований эффективности и безопасности ЛСЭ, необходимо дальнейшее изучение роли ЛСЭ в стратегии лечения больных с КПЖТ.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Сохранение высокого остаточного риска развития жизнеугрожающих состояний на фоне рекомендованного лечения больных с КПЖТ привело к разработке и тестированию средств генной терапии. Различные подходы к генной терапии КПЖТ можно разделить на четыре основных класса [60]:

- 1) замена пораженного гена для восстановления уровня функционального белка;
- 2) подавление доминантного патологического аллеля;
- 3) редактирование гена с помощью CRISPR/Cas9 для изменения последовательности ДНК и предотвращения образования дисфункционального белка;
- 4) подавление молекул-мишеней в связанных биологических путях.

В настоящее время эффективность и безопасность перечисленных подходов является объектом изучения исключительно на примере клеточных или животных экспериментальных моделей [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение бета-адреноблокаторами является основным в терапии пациентов с КПЖТ, однако у более чем одной трети пациентов в долгосрочной перспективе отмечается недостаточная эффективность препаратов этой группы. В таких случаях перспективной считается комбинированная терапия КПЖТ с применением флекаинида, тогда как эффективность пропафенона окончательно не определена. Данные об эффективности ИКД у пациентов с КПЖТ противоречивы. Некоторые исследования показывают высокую эффективность метода, в то время как другие указывают на высокий риск осложнений, таких как развитие электрического шторма. Снижение этого

риска может быть достигнуто путем назначения оптимальной медикаментозной терапии, высокой приверженности лечению и устранения немотивированных срабатываний ИКД. Кроме того, дополнительного снижения риска возникновения аритмогенных событий у пациентов с КПЖТ можно добиться путем ЛСЭ. Однако одним из нежелательных последствий ЛСЭ является нейропатическая боль, предотвращение которой представляет собой в полной мере не решенную терапевтическую задачу. В целом можно констатировать сохраняющуюся потребность в проведении дальнейших исследований методов лечения КПЖТ, в том числе и у детей, необходимых не только для снижения риска жизнеугрожающих осложнений болезни, но и повышения качества жизни пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.К. Кульбачинская — поиск и анализ литературных данных, написание статьи.

В.В. Березницкая — критический пересмотр текста рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Ekaterina K. Kulbachinskaya — literature search and analysis, manuscript writing.

Vera V. Bereznitskaya — critical review of the manuscript.

ORCID

Е.К. Кульбачинская

<https://doi.org/0000-0003-4214-6078>

В.В. Березницкая

<https://doi.org/0000-0002-2119-169X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Pflaumer A, Davis AM. An Update on the Diagnosis and Management of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Heart Lung Circ.* 2019;28(3):366–369. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.10.016>
2. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2022;43(40):3997–4126. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
3. Kurtzswald-Josefson E, Hochhauser E, Katz G, et al. Exercise training improves cardiac function and attenuates arrhythmia in CPVT mice. *J Appl Physiol* (1985). 2012;113(11):1677–1683. doi: <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00818.2012>
4. Ostby SA, Bos JM, Owen HJ, et al. Competitive Sports Participation in Patients With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: A Single Center's Early Experience. *JACC Clin Electrophysiol.* 2016;2(3):253–262. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2016.01.020>
5. Priori SG, Blomstrom-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):2793–8671. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>
6. 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: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.09.012>
7. Leren IS, Saberniak J, Majid E, et al. Nadolol decreases the incidence and severity of ventricular arrhythmias during exercise stress testing compared with β 1-selective β -blockers in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 2016;13(2):432–440. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.09.029>

8. Peltenburg PJ, Kallas D, Bos JM, et al. An International Multicenter Cohort Study on β -Blockers for the Treatment of Symptomatic Children With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation*. 2022;145(5):333–344. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064786>
9. Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, et al. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2009;119(18):2426–2434. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.829267>
10. Roston TM, Vinocur JM, Maginot KR, et al. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Children: Analysis of Therapeutic Strategies and Outcomes from an International Multicenter Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(3):633–642. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.002217>
11. Sumitomo N, Harada K, Nagashima M, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart*. 2003;89(1):66–70. doi: <https://doi.org/10.1136/heart.89.1.66>
12. Березническая В.В., Кульбачинская Е.К., Школьников М.А. Особенности клинических проявлений и эффективность антиаритмической терапии у больных с катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией // *Вестник аритмологии*. — 2021. — Т. 28. — № 4. — С. 62–69. — doi: <https://doi.org/10.35336/VA-2021-4-62-69> [Bereznitskaya VV, Kulbachinskaya EK, Shkolnikova MA. Clinical features and antiarrhythmic therapy in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Journal of Arrhythmology*. 2021;28(4):62–69. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.35336/VA-2021-4-62-69>]
13. Кульбачинская Е.К., Березническая В.В. CASQ2: клинико-генетические особенности катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии в трех семьях // *Альманах клинической медицины*. — 2023. — Т. 51. — № 3. — С. 192–199. — doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2023-51-022> [Kulbachinskaya EK, Bereznitskaya VV. CASQ2: clinical and genetic particulars of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in three families. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(3):192–199. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2023-51-022>]
14. Mazzanti A, Kukavica D, Trancuccio A, et al. Outcomes of Patients With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Treated With β -Blockers. *JAMA Cardiol*. 2022;7(5):504–512. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.0219>
15. Veith M, El-Battrawy I, Roterberg G, et al. Long-Term Follow-Up of Patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Arrhythmia. *J Clin Med*. 2020;9(4):903. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9040903>
16. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2002;106(1):69–74. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000020013.73106.d8>
17. Marai I, Khoury A, Suleiman M, et al. Importance of ventricular tachycardia storms not terminated by implantable cardioverter defibrillators shocks in patients with CASQ2 associated catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 2012;110(1):72–76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.02.049>
18. Kawata H, Ohno S, Aiba T, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) associated with ryanodine receptor (RyR2) gene mutations: Long-term prognosis after initiation of medical treatment. *Circ J*. 2016;80(9):1907–1915. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0250>
19. Li Y, Peng X, Lin R, et al. The Antiarrhythmic Mechanisms of Flecainide in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Front Physiol*. 2022;13:850117. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.850117>
20. Salvage SC, Huang CL, Fraser JA, Dulhunty AF. How does flecainide impact RyR2 channel function? *J Gen Physiol*. 2022;154(9):e202213089. doi: <https://doi.org/10.1085/jgp.202213089>
21. Bannister ML, MacLeod KT, George CH. Moving in the right direction: elucidating the mechanisms of interaction between flecainide and the cardiac ryanodine receptor. *Br J Pharmacol*. 2022;179(11):2558–2563. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.15718>
22. Kryshchal DO, Blackwell DJ, Egly CL, et al. RYR2 Channel Inhibition Is the Principal Mechanism of Flecainide Action in CPVT. *Circ Res*. 2021;128(3):321–331. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316819>
23. Kannankeril PJ, Moore JP, Cerrone M, et al. Efficacy of flecainide in the treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiology*. 2017;2(7):759–766. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.1320>
24. Khoury A, Marai I, Suleiman M, et al. Flecainide therapy suppresses exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with CASQ2-associated catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2013;10(11):1671–1675. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.08.011>
25. Watanabe H, Van Der Werf C, Roses-Noguer F, et al. Effects of flecainide on exercise-induced ventricular arrhythmias and recurrences in genotype-negative patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2013;10(4):542–547. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.12.035>
26. Jacquemart C, Ould Abderrahmane F, Massin MM. Effects of flecainide therapy on inappropriate shocks and arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Electrocardiol*. 2012;45(6):736–738. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2012.05.002>
27. Pott C, Decherer DG, Reinke F, et al. Successful treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with flecainide: A case report and review of the current literature. *Europace*. 2011;13(6):897–901. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euq517>
28. Padfield GJ, AlAhmari L, Lieve KV, et al. Flecainide monotherapy is an option for selected patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia intolerant of beta-blockade. *Heart Rhythm*. 2016;13(2):609–613. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.09.027>
29. Savio-Galimberti E, Knollmann BC. Channel activity of cardiac ryanodine receptors (RyR2) determines potency and efficacy of flecainide and R-propafenone against arrhythmogenic calcium waves in ventricular cardiomyocytes. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131179. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131179>
30. Marx A, Lange B, Nalenz C, et al. A 35-year effective treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with propafenone. *Heart Rhythm Case Reports*. 2019;5(2):74–77. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2018.04.003>
31. Li S, Lv T, Yang J, et al. A gain of function ryanodine receptor 2 mutation (R1760W-RyR2) in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2023;50(1):39–49. doi: <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13722>
32. Vaksman G, Klug D. Efficacy of ivabradine to control ventricular arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41(10):1378–1380. doi: <https://doi.org/10.1111/pace.13446>
33. Kohli U, Aziz Z, Beaser AD, Nayak HM. A large deletion in RYR2 exon 3 is associated with nadolol and flecainide refractory catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019;42(8):1146–1154. doi: <https://doi.org/10.1111/pace.13668>
34. Roston TM, Hart A, Krahn AD, Sanatani S. The challenge of implantable cardioverter-defibrillator programming and shock interpretation in treatment-refractory catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019;20(8):569–571. doi: <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000814>
35. Miyake CY, Webster G, Czosek RJ, et al. Efficacy of implantable cardioverter defibrillators in young patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Success depends on substrate. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(3):579–587. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000170>
36. Eckert H, El-Battrawy I, Veith M, et al. Pooled Analysis of Complications with Transvenous ICD Compared to Subcutaneous ICD in Patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Arrhythmia. *J Pers Med*. 2022;12(4):536. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm12040536>
37. Pizzale S, Gollob MH, Gow R, Birnie DH. Sudden death in a young man with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(12):1319–1321. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01211.x>

38. Itoh H, Murayama T, Kurebayashi N, et al. Sudden death after inappropriate shocks of implantable cardioverter defibrillator in a catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia case with a novel RyR2 mutation. *J Electrocardiol.* 2021;69:111–118. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2021.09.015>
39. Richardson E, Spinks C, Davis A, et al. Psychosocial Implications of Living with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Adulthood. *J Genet Couns.* 2018;27(3):549–557. doi: <https://doi.org/10.1007/s10897-017-0152-1>
40. Roses-Noguer F, Jarman JWE, Clague JR, Till J. Outcomes of defibrillator therapy in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 2014;11(1):58–66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.10.027>
41. Roston TM, Jones K, Hawkins NM, et al. Implantable cardioverter-defibrillator use in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: A systematic review. *Heart Rhythm.* 2018;15(12):1791–1799. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.06.046>
42. Van Der Werf C, Lieve KV, Bos JM, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in previously undiagnosed patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia resuscitated from sudden cardiac arrest. *Eur Heart J.* 2019;40(35):2953–2961. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz309>
43. Mohamed U, Gollob MH, Gow RM, Krahn AD. Sudden cardiac death despite an implantable cardioverter-defibrillator in a young female with catecholaminergic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 2006;3(12):1486–1489.
44. Sy RW, Gollob MH, Klein GJ, et al. Arrhythmia characterization and long-term outcomes in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 2011;8(6):864–871. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.01.048>
45. De Ferrari GM, Dusi V, Spazzolini C, et al. Clinical Management of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: The Role of Left Cardiac Sympathetic Denervation. *Circulation.* 2015;131(25):2185–2193. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015731>
46. Schwartz PJ, Snebold NG, Brown AM. Effects of unilateral cardiac sympathetic denervation on the ventricular fibrillation threshold. *Am J Cardiol.* 1976;37(7):1034–1040. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(76\)90420-3](https://doi.org/10.1016/0002-9149(76)90420-3)
47. Yagishita D, Chui RW, Yamakawa K, et al. Sympathetic nerve stimulation, not circulating norepinephrine, modulates T-peak to T-end interval by increasing global dispersion of repolarization. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(1):174–185. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.002195>
48. Jonesco T. Traitement chirurgical de l'angine de poitrine par la résection dusympathique cervico-thoracique. *Presse Méd.* 1921;20:30.
49. Moss AJ, McDonald J. Unilateral cervicothoracic sympathetic ganglionectomy for the treatment of long QT interval syndrome. *N Engl J Med.* 1971;285(16):903–904. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM197110142851607>
50. Schwartz PJ, Periti M, Malliani A. The long Q-T syndrome. *Am Heart J.* 1975;89(3):378–390. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(75\)90089-7](https://doi.org/10.1016/0002-8703(75)90089-7)
51. Schwartz PJ, Malliani A. Electrical alternation of the T-wave: clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long Q-T syndrome. *Am Heart J.* 1975;89(1):45–50. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(75\)90008-3](https://doi.org/10.1016/0002-8703(75)90008-3)
52. Wilde AAM, Bhuiyan ZA, Crotti L, et al. Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *N Engl J Med.* 2008;358(19):2024–2029. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708006>
53. Atallah J, Fynn-Thompson F, Cecchin F, et al. Video-Assisted Thoracoscopic Cardiac Denervation: A Potential Novel Therapeutic Option for Children With Intractable Ventricular Arrhythmias. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(5):1620–1625. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.07.006>
54. Schwartz PJ, Ackerman MJ. Cardiac sympathetic denervation in the prevention of genetically mediated life-threatening ventricular arrhythmias. *Eur Heart J.* 2022;43(22):2096–2102. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac134>
55. Cho Y. Left cardiac sympathetic denervation: An important treatment option for patients with hereditary ventricular arrhythmias. *J Arrhythm.* 2016;32(5):340–343. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joa.2015.08.002>
56. Schwartz PJ, Locati EH, Moss AJ, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the therapy of congenital long QT syndrome. A worldwide report. *Circulation.* 1991;84(2):503–511. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.84.2.503>
57. Li C, Hu D, Shang L, et al. Surgical left cardiac sympathetic denervation for long QT syndrome: effects on QT interval and heart rate. *Heart Vessels.* 2005;20(4):137–141. doi: <https://doi.org/10.1007/s00380-005-0820-1>
58. Waddell-Smith KE, Ertresvaag KN, Li J, et al. Physical and Psychological Consequences of Left Cardiac Sympathetic Denervation in Long-QT Syndrome and Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(5):1151–1158. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003159>
59. Dusi V, De Ferrari GM, Pugliese L, Schwartz PJ. Cardiac Sympathetic Denervation in Channelopathies. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:27. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00027>
60. Pérez PR, Hyland RJ, Roston TM, et al. Gene Therapy for Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Heart Lung Circ.* 2023;32(7):790–797. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2023.01.018>