

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Е. П. Попова, В. П. Фисенко¹

Проблема ослабления действия антиаритмических препаратов в условиях активации симпатической нервной системы стала предметом внимания многих исследователей. Такая ситуация часто встречается при ишемии и инфаркте миокарда, а также у пациентов, имеющих устойчивую желудочковую аритмию. Кроме того, симпатическая гиперактивность является характерной чертой сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе, сердечной недостаточности. Стимуляция β -адренорецепторов может значительно модулировать электрофизиологические эффекты антиаритмических препаратов. Существуют значительные различия в способности антиаритмических средств сохранять свою эффективность на фоне симпатической стимуляции. Дополнительное введение β -адреноблокаторов пациентам с желудочковой тахикардией, а также с сердечной недостаточностью, кардиомиопатией, перенесшим инфаркт миокарда, демонстрирует высокую эффективность при таких состояниях и заслуживает дальнейшего исследования. Поиск антиаритмических препаратов, действие которых не ослабевает при симпатической стимуляции, сохраняет актуальность в настоящее время.

Ключевые слова: аритмия; симпатическая стимуляция; антиаритмические препараты I и III классов.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема ослабления действия антиаритмических препаратов в условиях активации симпатической нервной системы привлекает внимание многих исследователей [20, 33]. Вместе с тем известно, что возбуждение симпатической нервной системы возникает при ишемии, инфаркте миокарда, а также у пациентов, имеющих устойчивую желудочковую аритмию [31]. Косвенным подтверждением участия симпатической нервной системы в развитии этих состояний является успешное применение β -адреноблокаторов (β -АБ) совместно с антиаритмическими средствами [14, 26, 45]. Известно, что симпатическая гиперактивность является характерной чертой таких заболеваний, как сердечная недостаточность и кардиомиопатия, кроме того она наблюдается при атеросклерозе [22, 23]. Показано, что увеличение уровня циркулирующих в крови адреналина и норадреналина в начале развития сердечной недостаточности вызывает компенсацию снижения сократительной функции сердца, согласно закону Франка — Старлинга. Однако если такое состояние сохраняется и прогрессирует, то миокард плохо адаптируется, что приводит к развитию фазы декомпенсации сердечной деятельности [24]. В течение последних лет возрос интерес к роли вегетативной нервной системы в возникновении и развитии аритмий. Были установлены определенные факты, которые способствовали интенсивному развитию знаний в этой области. К ним можно отнести достаточно успешное применение

β -АБ у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, что привело к значительному уменьшению смертности [2]. Эти данные свидетельствуют о важной роли повышения активности симпатической нервной системы в патогенезе инфаркта миокарда. В эксперименте было показано, что стимуляция звездчатого ганглия морских свинок вызывает снижение порога фибрилляции желудочков [35]. Укорочение рефрактерного периода предсердий, развивающееся на фоне стимуляции блуждающего нерва, провоцирует фибрилляцию предсердий [42].

Большое внимание уделяется генетическим механизмам развития патологии сердца. Установлено, что стимуляция β -адренорецепторов изопротеренолом у крыс играет существенную роль в ремоделировании миокарда, которое лежит в основе ряда патологических процессов, в том числе, сердечной недостаточности. При ремоделировании сердца наблюдается снижение экспрессии β -адренорецепторов. Однако это явление не сопровождалось изменением содержания CREB (cAMP response element-binding protein) — транскрипционного фактора, ответственного за усиление или ослабление транскрипции генов. Было высказано предположение, что эти механизмы могут быть связаны с ингибированием транскрипции ДНК и увеличением деградации мРНК в результате появления белка, связывающего мРНК [58].

Наибольшее внимание исследователей привлекает проблема ослабления действия антиаритмических препаратов I и III классов в условиях повышения симпатической активности в связи с широким применением

¹ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава РФ, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, с. 1.

ем указанных средств в клинике. Действие таких веществ связано с блокадой входящего натриевого и выходящего калиевого токов [50]. Клинические исследования показали, что эффекты многих антиаритмических препаратов указанных классов уменьшаются или извращаются на фоне повышения тонуса симпатической нервной системы или введения адреналина или изопротеренола. Кроме того, были получены данные, свидетельствующие о том, что у пациентов, получавших антиаритмические препараты, наблюдается снижение их эффекта или его отсутствие в период бодрствования, то есть в дневные часы, тогда когда наблюдается повышение тонуса симпатической нервной системы [41]. Таким образом, уменьшение или изменение эффективности антиаритмических препаратов на фоне симпатической стимуляции является острой проблемой в лечении аритмий.

Влияние симпатической стимуляции на ионные токи в мембране кардиомиоцитов

Введение адреналина или изопротеренола вызывает изменение ионных токов в кардиомиоцитах. Наблюдается уменьшение длительности потенциала действия желудочков и эффективного рефрактерного периода в результате увеличения медленно активируемого компонента калиевого тока задержанного выпрямления (IKs) [45]. Это приводит к активации хлорных токов (ICl) [13] и токов, связанных с работой Na^+/K^+ -насоса [3]. В результате возрастания входящего натриевого тока (INa) при стимуляции β -адренорецепторов сердца облегчается желудочковое проведение [20]. Автоматизм также возрастает в связи с увеличением входящего медленного кальциевого тока ICa [39] и пейсмекерного тока (If) [16]. Более того, с появлением возможности оценивать рефрактерность при регистрации потенциала действия у людей с помощью специального биполярного Ag/AgCl₂ катетера стало понятно, что значение потенциала действия, измеренное с помощью данного катетера у человека, тесно коррелирует с показателем потенциала действия изолированных клеток [10]. Таким образом, можно допустить, что данные исследований, полученные в эксперименте на изолированных клетках и касающиеся влияния антиаритмических препаратов на реполяризацию в условиях симпатической стимуляции, можно экстраполировать на человека.

Электрофизиологические и антиаритмические эффекты препаратов I класса на фоне симпатической стимуляции

Первые исследования, касающиеся эффектов антиаритмических средств на фоне симпатической стимуляции, были посвящены, в основном, изучению препаратов I класса. Хинидин и новокаинамид относятся по классификации Vaughan — Williams к препаратам IA класса, являются блокаторами натриевых каналов, оказывают угнетающее влияние на фазу 0 потенциала действия и замедляют проведение. Установлена их способность блокировать калиевые каналы и, таким образом, удлинять реполяризацию [50]. Несколько ис-

следований было проведено с целью изучения действия антиаритмических препаратов на рефрактерный период, потенциал действия и проведение на фоне симпатической стимуляции у человека. M. L. Markel et al. [27] у больных аритмией и стабильной гемодинамикой провоцировали возникновение устойчивой желудочковой тахикардии с помощью программной электрической стимуляции в условиях повышения активности симпатической нервной системы, которое достигали внутривенным введением изопротеренола (агониста β_1 - и β_2 -адренорецепторов) в дозе 0,03 мкг/кг в мин в контроле в отсутствие лекарственных препаратов ($n = 25$) и после введения новокаинамида (в дозе 15 – 20 мг/кг, в вену, $n = 18$) или хинидина (300 – 400 мг, внутрь, $n = 13$). Изопротеренол уменьшал эффективный рефрактерный период правого желудочка меньше контрольного у пациентов, получавших новокаинамид, и равный контрольному у больных, получавших хинидин. Изопротеренол также значительно укорачивал комплекс QRS, по величине которого судили о желудочковом проведении у пациентов, получающих хинидин и новокаинамид. Этот эффект, по-видимому, развивается за счет активации входящего натриевого тока [20]. Важно отметить, что изопротеренол значительно уменьшал длину цикла устойчивой желудочковой тахикардии, провоцируемой электрической стимуляцией, на фоне хинидина и новокаинамида, хотя длина цикла все еще оставалась больше контрольного значения. Следует отметить, что уменьшение длины цикла при введении изопротеренола было значительнее, если изопротеренол вводили до применения антиаритмического препарата.

P. T. Sager et al. [43] изучали изменение электрофизиологических эффектов хинидина у пациентов с желудочковой тахикардией с помощью метода программной электрической стимуляции на фоне изопротеренола. Исследовали выраженность проявления эффектов хинидина от длины сердечного цикла. Зависимость действия антиаритмических препаратов от частоты сердечных сокращений вызывает интерес, поскольку эффект многих антиаритмических средств зависит от частоты сердечных сокращений, являясь, таким образом, частотно-зависимым. Также изучали действие хинидина на фазу реполяризации при регистрации монофазного потенциала действия правого желудочка во время стимуляции желудочков [43]. Хинидин значительно увеличивал длительность потенциала действия, измеренного на уровне 90 % реполяризации APD90 (action potential duration) на всех используемых величинах сердечного цикла навязанного ритма. После введения изопротеренола (35 нг/кг в мин), который приводил к укорочению длины синусового цикла, увеличение реполяризации, вызванное хинидином, полностью устранялась до исходного (контрольного) значения. Изменения эффективного рефрактерного периода правого желудочка на фоне хинидина и хинидина + изопротеренол имели сходный характер с влиянием на реполяризацию. Следовательно, в основе

уменьшения эффективного рефрактерного периода лежит укорочение реполяризации. Определение длительности комплекса QRS при различных длинах сердечного цикла навязанного ритма показало, что хинидин увеличивал QRS комплекс в большей степени при высокой частоте стимуляции. На фоне изопротеренола наблюдали заметное укорочение QRS комплекса при всех значениях длины цикла навязанного ритма. Хинидин блокирует быстрый входящий натриевый ток (I_{Na}), который определяет значение максимальной амплитуды потенциала действия V_{max} и скорость проведения [36]. Блокада хинидином натриевого тока является частотно-зависимой. Увеличение связывания препарата с каналами при высокой частоте стимуляции приводит к дальнейшему замедлению проведения и увеличению QRS комплекса, как результат более сильного угнетения натриевого тока [36]. Снижение влияния хинидина на QRS комплекс на фоне изопротеренола связано с увеличением натриевого тока, что подтверждается в других исследованиях [20]. Например, в опытах на миоцитах желудочка сердца крысы *in vitro* изопротеренол также увеличивал натриевый ток без влияния на кинетические параметры блокады натриевого тока или его восстановления на фоне лидокаина.

Как было отмечено, изопротеренол полностью устранял вызываемое хинидином (300 – 400 мг, внутрь) подавление устойчивой желудочковой тахикардии у пациентов [27]. Это, по-видимому, связано с тем, что на фоне изопротеренола полностью устраняются эффекты хинидина на реполяризацию и рефрактерность. Однако замедление желудочкового проведения, вызываемое хинидином, в данных условиях только уменьшалось, но не устранялось. Таким образом, электрофизиологические эффекты хинидина на фоне изопротеренола становятся похожими на эффекты препаратов IC класса (замедление желудочкового проведения и слабовыраженное влияние на эффективный рефрактерный период желудочка). Было высказано предположение о том, что симпатическая стимуляция у пациентов, получающих хинидин, может явиться высоким проаритмическим фактором, и аритмогенность препаратов IA подкласса возрастает в условиях повышения активности симпатической нервной системы [48].

F. Morady et al. [32] исследовали влияние адреналина на электрофизиологические эффекты хинидина у 21 пациента с желудочковой тахикардией с помощью метода программной электрической стимуляции. При длине цикла навязанного ритма 500 мс хинидин (486 – 648 мг каждые 8 ч внутрь) значительно увеличивал эффективный рефрактерный период правого желудочка. Адреналин в дозе 50 нг/кг в мин полностью устранял вызванное хинидином увеличение эффективного рефрактерного периода правого желудочка, приближая его к исходному (контрольному) значению. Влияние хинидина на длительность QRS комплекса изучено не было, возможно из-за того, что данный параметр измеряли во время синусового ритма, а не на фоне стимуляции. С помощью адреналина удалось

спровоцировать устойчивую желудочковую тахикардию только у 10 из 21 пациентов, у которых она была предварительно устранена хинидином. H. Calkins et al. [5] подтвердили эти данные, показав, что индуцированное хинидином увеличение эффективного рефрактерного периода правого желудочка полностью устраняется адреналином. Таким образом, адреналин устраняет вызываемое хинидином увеличение реполяризации желудочков и способствует возникновению желудочковой тахикардии у пациентов, у которых она была ранее подавлена хинидином.

В другом исследовании F. Morady et al. [33] изучали эффективность хинидина (в дозе 1,4 – 1,9 г в день, внутрь) у пациентов с синдромом Wolff — Parkinson — White. Хинидин значительно увеличивал эффективный рефрактерный период предсердий. Введение адреналина (25 – 50 нг/кг в мин) устраняло вызванное хинидином увеличение эффективного рефрактерного периода предсердий до исходного (контрольного) значения. После применения хинидина фибрилляция предсердий не возникала у всех (8) пациентов, тогда как на фоне совместного введения адреналина и хинидина у 4 из 8 указанных пациентов фибрилляция предсердий снова была спровоцирована.

Приведенные данные позволяют высказать предположение о том, что влияние хинидина на реполяризацию и рефрактерность предсердий и желудочков полностью устраняется изопротеренолом или адреналином в дозах, в которых они вызывают увеличение частоты сердечных сокращений, развивающееся при умеренной физической нагрузке. Кроме того, на фоне симпатической стимуляции наблюдается частичное снижение влияния хинидина на проведение по желудочкам, и, в значительной мере, устраняется вызываемое препаратом снижение частоты устойчивой желудочковой тахикардии. Желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий, устраненные хинидином, могут быть снова вызваны электрической стимуляцией миокарда на фоне изопротеренола или адреналина.

По результатам клинических многоцентровых исследований Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST I, II), в которых изучали выживаемость пациентов с инфарктом миокарда на фоне длительного применения антиаритмических средств, было показано, что препараты IC класса увеличивали смертность пациентов [48, 49]. Более того, прием антиаритмических препаратов IC класса энкаинида и флекаинида пациентами с бессимптомными желудочковыми аритмиями способствовал увеличению частоты внезапной “аритмической” смерти в 3,6 раза, по сравнению с контрольной группой. Следует отметить, что после завершения указанного исследования его результаты были более детально проанализированы с учетом исходных характеристик пациентов, включенных в опытные и контрольные группы [10]. В состав опытных групп входили пациенты без Q-волны на ЭКГ, то есть с риском возврата ишемии, а также имеющие сердечную недостаточность, и поэтому они оказались более чув-

ствительными к действию антиаритмических препаратов. Этими факторами объясняют возрастание смертности в основных группах в исследовании CAST I [1, 48].

Дальнейшее изучение показало, что флекаинид значительно снижает развитие нарушений ритма сердца у пациентов с наследственной катехоламинергической полиморфной желудочковой аритмией [56]. Данная патология сопровождается мутациями в генах, которые кодируют рианодиновые рецепторы, участвующие в высвобождении Ca^{2+} . Наблюдается снижение уровня кальсеквестрина, белка саркоплазматического ретикула, связывающего Ca^{2+} , и триадины (белка, участвующего в высвобождении Ca^{2+}) [40]. Эффективность β -АБ при данном заболевании достигает не более 15 %, что требует дополнительного назначения верапамила, хирургического вмешательства или имплантации дефибриллятора. Совместное применение верапамила с β -АБ имеет ряд недостатков и не получило широкого распространения [17, 18]. Имплантация дефибриллятора сопровождается болевыми ощущениями, что провоцирует развитие стресса и, в последующем, аритмии. Эффективность флекаинида, как при наследственной катехоламинергической полиморфной аритмии, так и у пациентов, не имеющих мутации по указанным генам, связывают с наличием у него дополнительной способности блокировать рианодиновые рецепторы [56].

Исследование роли вегетативной нервной системы, особенно симпатического отдела, в генезе аритмий сердца приобрела в последнее время особую значимость, потому что при лечении аритмий используют современные методы, которые позволяют эффективно контролировать широкий спектр аритмий. Успешные результаты использования нейромодуляций, предусматривающих подавление или стимуляцию электрических импульсов в миокарде при лечении различных аритмий, свидетельствуют о необходимости более глубокого изучения процессов, контролируемых вегетативной нервной системой [46]. С помощью метода позитронно-эмиссионной томографии [47, 57] было установлено, что пациенты с аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатией имели значительное уменьшение плотности β -адренорецепторов в миокарде, по-видимому, вследствие воздействия повышенной стимуляции эфферентных симпатических нервов. Эти данные подтверждают важное значение симпатической гиперактивности как триггера развития жизнеугрожающих аритмий у пациентов с кардиомиопатией. Получены данные, свидетельствующие о том, что интенсивная физическая нагрузка является причиной не только повышения симпатической активности, но также приводит к появлению правожелудочковой кардиомиопатии без генетических предпосылок у спортсменов [19]. Согласно докладу American Heart Association, внезапная сердечная смерть, причиной которой часто являются жизнеугрожающие аритмии, остается важной клинической проблемой во всем мире [21].

Электрофизиологические эффекты препаратов III класса на фоне симпатической стимуляции

После исследований CAST (I, II) [48, 49], показавших, что длительное применение препаратов IC класса у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, может приводить к увеличению смертности, по сравнению с контролем, возрос интерес к препаратам III класса — блокаторам калиевых каналов. Эффект препаратов III класса связан с увеличением реполяризации за счет блокады одного из компонентов калиевого тока задержанного выпрямления (быстро активируемого I_{Kr} или медленно активируемого I_{Ks}). В то же время другие токи также могут быть заблокированы [50]. Учитывая роль симпатической активности у больных, перенесших инфаркт миокарда, в настоящее время становится важным изучение электрофизиологических эффектов препаратов блокаторов K^+ -каналов в условиях симпатической стимуляции. Было проведено несколько исследований, посвященных данной проблеме.

Основными эффектами антиаритмических препаратов III класса являются увеличение длительности потенциала действия и в результате этого — возрастание эффективного рефрактерного периода. Преимущества этих веществ связаны с отсутствием влияния на проведение и сократительную функцию миокарда. Увеличение длины волны импульса до значения, когда ее размер превысит путь re-entry, может прекращать и предотвращать развитие тахикардии [50]. При увеличении рефрактерности источники тахикардии, развивающейся по механизму re-entry и так называемому “pivot points” (опорных точек), могут устраняться указанными средствами [36]. При аритмиях, возникающих по механизму “pivot points”, формируются волны возбуждения, “вращающиеся” в окончаниях кругов функциональных блоков. Эти зоны являются электрофизиологическими субстратами фибрилляции предсердий, и в таком случае необходимо проводить их абляцию.

M. C. Sanguinetti et al. [45] изучали электрофизиологические эффекты соединения E-4031 на фоне инфузии изопротеренола в эксперименте. E-4031 — производное метилсульфониламинобензоил пиперидина, является блокатором быстро активируемого компонента калиевого тока задержанного выпрямления (I_{Kr}) и не проявляет других электрофизиологических эффектов. Опыты проводили на изолированных кардиомиоцитах морской свинки. Изучали изменения основного электрофизиологического эффекта E-4031 — увеличение рефрактерности желудочков. Когда клетки были предварительно обработаны изопротеренолом с последующим введением E-4031, влияние последнего на рефрактерный период было снижено до значения, наблюдаемого в контроле. Предварительное введение β -АБ тимолола, являющегося полным антагонистом изопротеренола, приводило к увеличению рефрактерного периода до значения, наблюдаемого при самостоятельном введении E-4031. Полагают, что механизм, который лежит в основе снижения влияния

Е-4031 на рефрактерный период на фоне симпатической стимуляции, связан с вызываемым изопротеренолом увеличением медленно активируемого компонента калиевого тока задержанного выпрямления (I_{Kr}) и хлорных токов (ICl), которые Е-4031 не блокирует [45]. Таким образом, вызванная Е-4031 блокада I_{Kr} устраняется на фоне возрастания I_{Ks} и ICl , вызванного изопротеренолом и приводящего к укорочению рефрактерности.

В экспериментах на изолированной полоске предсердий собак было установлено, что дофетилид, который является блокатором быстроактивируемого компонента калиевого тока (I_{Kr}), вызывал удлинение эффективного рефрактерного периода предсердия и длительности потенциала действия. На фоне изопротеренола эти эффекты полностью устранялись [28]. Хотя механизм, лежащий в основе устранения эффектов дофетилида, как блокатора I_{Kr} и не оказывающего влияния на остальные ионные токи, не был определен в данной серии экспериментов, он в значительной мере напоминает механизм, лежащий в основе действия Е-4031 [45].

Дальнейшие исследования были посвящены семагилиду [25]. Хотя электрофизиологический механизм, лежащий в основе блокирующего действия семагилида на калиевые токи не был в достаточной мере изучен, на основании клинических данных, приведенных ниже, можно считать, что семагилид обладает способностью избирательно блокировать I_{Kr} . Эффекты семагилида (455 мг в день, внутрь) на фоне изопротеренола были изучены на больных с клинически подтвержденной аритмией [41]. Семагилид вызывал увеличение длительности потенциала действия, измеренного при 90 % реполяризации (APD90), в большей степени на низкой частоте навязанного ритма, чем на высокой. Таким образом, семагилид проявлял частотно-зависимое действие. После введения изопротеренола (35 нг/кг в мин) длина синусового цикла уменьшалась на треть. В этих условиях вызываемое семагилидом увеличение реполяризации полностью устранялось, и данный показатель принимал значение равное исходному (контрольному). В отличие от изменений реполяризации величина эффективного рефрактерного периода правого предсердия на фоне изопротеренола становилась значительно ниже исходных величин. Таким образом, на фоне симпатической стимуляции семагилид проявлял противоположное действие на эффективный рефрактерный период, то есть его эффект извращался, в отличие от влияния препарата на реполяризацию, которое только устранялось. В данном случае, была отмечена дихотомия (раздвоение) эффектов семагилида на реполяризацию и рефрактерность на фоне изопротеренола. Рефрактерность оказалась более чувствительна к изопротеренолу. Было проанализировано соотношение длительности эффективного рефрактерного периода правого желудочка к длине потенциала действия и установлено, что данное соотношение значительно уменьшается при действии сема-

гилида на фоне изопротеренола, по сравнению с семагилидом, введенным самостоятельно. Высказано предположение о том, что изопротеренол уменьшает эффективный рефрактерный период с помощью особых механизмов, отличающихся от механизмов, участвующих в изменении реполяризации. По-видимому, изопротеренол также увеличивает активность натриевых каналов во время фазы 3 потенциала действия, которые мало влияют на его длительность. Увеличение активности натриевых каналов во время фазы 3 позволяет ранним стимулам инициировать входящий натриевый ток, вызывающий деполяризацию желудочков и, таким образом, приводит к укорочению эффективного рефрактерного периода. В этом исследовании не изучено влияние семагилида на проведение по желудочкам. Таким образом, эффекты изопротеренола в отношении семагилида в исследовании на людях являются сходными с теми, которые получены на изолированных кардиомиоцитах с использованием Е-4031 [45]. На фоне изопротеренола длина сердечного цикла при устойчивой желудочковой тахикардии значительно короче, чем при контрольном электрофизиологическом исследовании. Таким образом, симпатическая стимуляция практически полностью устраняет эффекты антиаритмических препаратов III класса, чей механизм действия связан с блокадой быстроактивируемого калиевого тока I_{Kr} , а также с влиянием на рефрактерность и длину сердечного цикла при желудочковой тахикардии.

Два крупных исследования [5, 41] посвящены изучению электрофизиологических эффектов амиодарона у пациентов на фоне повышения симпатической активности, которую вызывали изопротеренолом или адреналином. Исследование проводили с помощью метода программной электрической стимуляции. Р. Т. Sager et al. [41] проводили исследование на 22 пациентах, которые получали амиодарон в течение 10 дней в средней дозе 1,6 мг/день. На фоне терапии амиодароном наблюдали увеличение длины синусового цикла. После введения изопротеренола (35 нг/кг в мин) длина синусового цикла уменьшалась на 28 %. В отличие от данных, полученных при изучении семагилида [41], увеличение реполяризации, вызываемое амиодароном, не зависело от частоты навязанного ритма, то есть не наблюдалось снижение эффекта амиодарона при возрастании частоты стимуляции. Несмотря на то, что изопротеренол уменьшает вызываемое амиодароном увеличение длительности реполяризации, показатели APD90 превышали последние, полученные в контроле, без введения препарата. Влияние изопротеренола на эффективный рефрактерный период предсердий у пациентов, получавших амиодарон, было сходным с влиянием на реполяризацию. Подобно хинидину, амиодарон значительно увеличивает длительность QRS комплекса (проведение по желудочкам) при электрической стимуляции. Этот эффект выражен сильнее на высоких частотах стимуляции. На фоне изопротеренола увеличение QRS комплекса, вы-

зывается амиодароном, снижается на 4–6 % на каждой частоте стимуляции, что связано с вызываемым изопротеренолом ускорением проведения по желудочкам. Амиодарон без изопротеренола значительно увеличивает длину сердечного цикла при устойчивой желудочковой тахикардии. В отличие от хинидина и семагилида, амиодарон на фоне изопротеренола сохраняет свое влияние на длину сердечного цикла, которая остается увеличенной, по сравнению с исходным (контрольным) значением, хотя его эффект все-таки заметно снижается.

H. Calkins et al. [5] изучали влияние адреналина на электрофизиологическое действие амиодарона в дозе 1,8 мг/день. В этом исследовании у 29 пациентов с устойчивой желудочковой тахикардией, индуцированной программной электрической стимуляцией, адреналин в дозе 50 нг/кг в мин значительно снижал (на 33 %) увеличение рефрактерности, вызываемое амиодароном. Однако в данных условиях сохранилось увеличение рефрактерности, по сравнению с контрольным значением. Желудочковая тахикардия не была спровоцирована электростимуляцией у 5 больных, у которых ранее аритмия устранена амиодароном. У пациентов со стойкой индуцированной желудочковой тахикардией, получавших амиодарон, адреналин не вызывал изменения длины сердечного цикла. Амиодарон в этом исследовании проявлял большую устойчивость к действию адреналина, чем в работе P. T. Sager et al. [41]. По-видимому, это связано с различиями в степени симпатической стимуляции, вызываемой изопротеренолом и адреналином в используемых дозах. Амиодарон — неселективный ингибитор калиевых токов, участвующих в реполяризации, поэтому его устойчивость к симпатической стимуляции, возможно, объясняется угнетением I_{Ks} , который активируется при симпатической стимуляции. Однако существует гипотеза, свидетельствующая о том, что устойчивость электрофизиологических эффектов амиодарона к симпатической стимуляции является следствием его неконкурентной антиадренергической активности [15]. Этот феномен сходен с вызываемой тимололом блокадой эффектов изопротеренола в опытах на изолированных клетках с использованием E-4031 [45] и устранением пропранололом эффектов изопротеренола при действии флекаинида [26]. Антиадренергическая активность амиодарона во время введения изопротеренола проявляется слабее по отношению к изменению длины сердечного цикла и электрофизиологических параметров желудочка, чем к остальным отделам сердца. В связи с этим обращает на себя внимание, что в исследованиях Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial (CAMIAT) [4] и European Myocardial Infarct Amiodarone Trial (EMIAT) [14] среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда и леченных амиодароном, наилучший результат установлен у тех больных, которые дополнительно получали β -АБ. Высказано предположение о том, что антиадренергический эффект амиодарона, который ответственен за положи-

тельное действие у постинфарктных пациентов, был недостаточен при использовании одного амиодарона, и дополнительная блокада β -адренорецепторов полезна пациентам, принимающим амиодарон. Однако вышеуказанное предположение о пользе дополнительной β -адреноблокирующей терапии при использовании амиодарона подвергается определенным критическим замечаниям. Одно из них связано с тем, что блокада симпатической нервной системы может приводить к уменьшению электрофизиологических эффектов амиодарона [4, 14]. Тем не менее дополнительные исследования, посвященные изучению эффективности комбинации амиодарона и антиадренергической терапии, подтвердили ее целесообразность [14].

В течение последних лет выполнены работы, посвященные изучению влияния симпатической стимуляции на электрофизиологические эффекты соталолола — рацемата право- и левовращающих изомеров. Левовращающий изомер обладает β -адреноблокирующей активностью, тогда как правовращающий изомер полностью ее лишен. Изучали электрофизиологические показатели сердца человека [43] в контроле, после введения d, l-соталолола с использованием стабильного режима дозирования (362 ± 21 мг/день) и во время совместного введения изопротеренола (35 нг/кг в мин). Соталолол увеличивает длительность потенциала действия, по сравнению с исходным значением, на 15 %. Частотно-зависимый характер действия не выявлен. Введение изопротеренола укорачивало реполяризацию на 4 %, по сравнению с введением одного соталолола. Однако эффективный рефрактерный период правого желудочка оставался увеличенным. Изопротеренол не оказывал влияния на проведение по желудочкам, о котором судили по величине комплекса QRS и по соотношению эффективного рефрактерного периода правого предсердия к длине потенциала действия [43]. Таким образом, в отличие от данных, полученных на людях с применением хинидина [32], новокаинамида [27], семагилида [25] и амиодарона [5, 41], d, l-соталолол проявлял большую устойчивость к воздействию изопротеренола. Такой результат, по-видимому, является следствием β -адреноблокирующей активности d, l-соталолола, устраняющего влияние изопротеренола на I_{Ks} и ICl . Однако следует отметить, что введение изопротеренола вызывает значительное укорочение длины синусового цикла. Несмотря на 10 % укорочение синусового цикла, изопротеренол оказывает минимальное влияние на вызываемое d, l-соталололом удлинение желудочковой реполяризации и рефрактерности. Таким образом, наблюдается более сильное воздействие изопротеренола на функцию синусового узла, чем на миокард желудочка. Соталолол вызывал значительное удлинение сердечного цикла при устойчивой желудочковой тахикардии. Изопротеренол не изменял длину сердечного цикла при устойчивой желудочковой тахикардии у пациентов, принимавших соталолол.

W. J. Groh et al. [11] сравнивали устойчивость d-соталолола с d, l-соталололом в концентрации 10^{-4} М к воз-

действию изопротеренола. Оценивали изменение реполяризации на фоне изопротеренола в концентрации 10^{-6} М в опытах на кардиомиоцитах морской свинки. Оказалось, что влияние d, l-сotalола на реполяризацию было более устойчивым на фоне изопротеренола, чем d-сotalола. После анализа всех мембранных токов папиллярной мышцы сердца морской свинки установлено, что d, l-сotalол сохраняет более выраженную блокаду калиевых токов, участвующих в реполяризации, чем d-сotalол. В клетках, перфузируемых d-сotalолом, на фоне изопротеренола наблюдается значительное увеличение I_{Ks} и ICl , приводящих к устранению эффектов блокады I_{Kr} d-сotalолом. β -Адреноблокирующий эффект d, l-сotalола обуславливает предотвращение увеличения ICl и I_{Ks} .

Е. Vanolic et al. [52] продемонстрировали выраженное уменьшение длительности потенциала действия, удлинённого d-сotalолом (8 мг/кг), у собак при стимуляции звездчатого ганглия. В отдельной серии экспериментов на изолированных кардиомиоцитах морской свинки изопротеренол в концентрации 10^{-9} М оказывал отрицательное влияние на способность d-сotalола (10^{-5} М) увеличивать реполяризацию. Таким образом, в отличие от d, l-сotalола, который оказался устойчивым к симпатической стимуляции, d-сotalол полностью утрачивал свое влияние на реполяризацию в данных условиях. Указанное обстоятельство, по-видимому, определяет снижение антифибрилляторной активности d-сotalола при состояниях, сопровождающихся повышением симпатической активности, что и явилось причиной увеличения смертности пациентов на фоне этого препарата в режиме дозирования 100 мг 2 раза в день в исследовании Survival with Oral d-Sotalol (SWORD) Trial [55].

Хотя в исследованиях на людях симпатическую стимуляцию вызывали путем введения изопротеренола или адреналина, высказано предположение о том, что данный вариант увеличения симпатического тонуса соответствует естественным состояниям, например, психологическому стрессу или интенсивным физическим упражнениям. J. V. Martins et al. [29] продемонстрировали, что ортостатический стресс может приводить к укорочению эффективного рефрактерного периода правого желудочка, а пропранолол блокирует эти изменения. В группе из 12 пациентов ортостатический стресс моделировали путем изменения положения тела с горизонтального на вертикальное, которое сопровождалось снижением артериального давления. Во время периода снижения артериального давления наблюдали укорочение эффективного рефрактерного периода правого желудочка, при этом указанные эффекты устраняет пропранолол. Между тем атропин не оказывает влияния на данные изменения. Таким образом, вероятно, существует рефлекс, который принимает участие в развитии ортостатического стресса, что приводит к укорочению эффективного рефрактерного периода правого желудочка посредством β -адренергических механизмов. Вопрос о том, может ли данное

состояние приводить к изменению рефрактерности, вызванному антиаритмическими препаратами, изучено недостаточно.

Исходя из приведенных сведений, можно высказать предположение о том, что данные, полученные в эксперименте и свидетельствующие об уменьшении, полном устранении или извращении электрофизиологических эффектов многих антиаритмических препаратов на фоне симпатической стимуляции, несомненно окажутся полезными в клинике. Снижение интенсивности действия препаратов может провоцировать развитие такой электрофизиологической среды, которая окажется проаритмической. Примером может служить замедление проведения по желудочкам без влияния на рефрактерность, которое наблюдается при действии хинидина на фоне симпатической стимуляции. Антиаритмические препараты III класса, действие которых связано с блокадой только быстроактивируемого компонента калиевого тока задержанного выпрямления I_{Kr} , и не влияющие на остальные виды калиевых токов, наиболее чувствительны к влиянию симпатической стимуляции относительно своего эффекта на рефрактерность. Аналогичным свойством обладают препараты IA класса. Амiodарон и d, l-сotalол более устойчивы к повышению симпатической активности. К сожалению, в обсужденных исследованиях не было точно установлено, приводят ли изменения электрофизиологических эффектов антиаритмических препаратов на фоне симпатической стимуляции к уменьшению клинической эффективности антиаритмической терапии. Однако ретроспективный анализ некоторых клинических исследований подтвердил, что использование антиаритмических препаратов, проявляющих β -адреноблокирующую активность, или дополнительное введение β -АБ повышает эффективность антиаритмических препаратов. При проведении β -адреноблокирующей терапии в CAST [48, 49], процент выживаемости был более высок в группе пациентов, получавших β -АБ в комбинации с антиаритмическими препаратами энкаиномидом или флекаинидом, чем у больных, не получавших β -адреноблокирующую терапию. Регрессионный анализ убедительно доказал, что β -адреноблокирующая терапия тесно связана со снижением как общей смертности, так и смертности, связанной с аритмическими причинами в группах пациентов, получавших препарат. Играют ли β -АБ профилактическую роль в предотвращении проаритмических эффектов антиаритмиков IC класса пока неясно. Однако R. J. Muegberg et al. [34] описывают 4 пациентов, введение которым энкаиномида или флекаинида оказало проаритмическое действие (развилась желудочковая аритмия) и у которых применение β -АБ приводило к прекращению аритмии. Анализ результатов исследований, проведенных с участием пациентов, перенесших инфаркт миокарда и получавших амiodарон EMIAT (14) и САМИАТ [4], позволил установить, что добавление β -АБ к терапии амiodароном значительно снижает

смертность постинфарктных больных, по сравнению с амиодароном, используемым самостоятельно.

В исследовании Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring (ESVEM) Trial [30] проведено сравнение препаратов IA и IC классов (хинидина, прокаинамида, пропafenона, мексилетина, имипрамина, пирменона) с d, l-сotalолом в терапии устойчивой желудочковой тахикардии. Установлено, что при терапии d, l-сotalолом наблюдается самый низкий уровень смертности и рецидивов аритмии, чем при использовании других препаратов. Однако ответа на вопрос, связана ли высокая активность d, l-сotalола с его антиадренергическими свойствами или с его способностью блокировать калиевые каналы данное исследование не дало. Ретроспективный анализ установил [37], что достоверных отличий в общей смертности между группами, получавшими d, l-сotalол и препарат I класса в комбинации с β -АБ, не было (18 и 16 % в течение 4 лет). Однако пациенты, получавшие препарат I класса без дополнительного назначения β -АБ, имели более высокую смертность (39 %). В этом исследовании использование β -АБ не оказывало влияния на возникновение рецидивов аритмии.

Данные, подтверждающие целесообразность применения β -АБ, были получены на бодрствующих собаках с экспериментальным инфарктом миокарда, у которых провоцировали развитие фибрилляции желудочков на фоне повышения симпатической активности в условиях физического нагрузочного теста [51]. На этой модели d, l-сotalол предотвращал развитие фибрилляции желудочков [51]. Гипотеза о том, что применение β -АБ совместно с препаратами III класса может приводить к развитию аритмии типа torsade de points, была также проверена в этом исследовании. Установлено, что частота возникновения данного типа аритмии на фоне приема d, l-сotalола совместно с β -АБ совпадает с таковой при приеме d, l-сotalола самостоятельно.

Многочисленные данные, свидетельствующие об эффективности β -АБ при лечении различных заболеваний сердца, таких как желудочковая тахикардия, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, доказывают важную роль повышения симпатической активности в развитии указанных состояний. Исследования последних лет убедительно показывают положительную роль β -АБ при сердечной недостаточности. Доказано их влияние на дополнительные механизмы, возникающие при данной патологии, такие как компенсаторная нейро-гуморальная активация или воспаление. В дальнейших исследованиях нуждаются вопросы, связанные с различием в свойствах разных β -АБ, сопутствующим влиянием препаратов на β -адренорецепторы, и выяснение роли активных форм кислорода и цитокинов, участвующих в воспалении [2, 6, 8, 9, 38, 54].

Известно, что при инфаркте миокарда активируются протеины, которые способствуют росту нервов:

фактор роста нервов (NGF), сигнальный белок нервных окончаний GAP-43, гликопротеин синаптофизин, участвующий в синаптической передаче, как в зоне инфаркта, так и в звездчатом ганглии [12].

Кроме того, показано, что симпатические влияния, характеризующиеся увеличением концентрации циркулирующих в крови катехоламинов, играют ключевую роль в развитии сердечной недостаточности, а β -АБ занимают ведущее место в ее лечении [7, 47]. В настоящее время для улучшения сократительной функции сердца при сердечной недостаточности рекомендуют фармакологические средства, которые подавляют активность нейрогуморальных механизмов, связанных с циркулирующими в крови катехоламинами. Такими препаратами могут быть, наряду с β -АБ ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов и антагонисты минералокортикоидных рецепторов [53].

Таким образом, симпатическая стимуляция может значительно изменять действие антиаритмических препаратов. Существуют выраженные различия в устойчивости антиаритмических препаратов к симпатической стимуляции [44]. Успешное применение β -адреноблокирующей терапии при таких заболеваниях, как желудочковая тахикардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, кардиомиопатия, свидетельствуют о важной роли повышения симпатической активности в патогенезе указанных состояний и заслуживает дальнейшего исследования.

Представленные данные позволяют высказать предположение о том, что поиск антиаритмических препаратов, действие которых не ослабевает при симпатической стимуляции, является жизненно важной проблемой.

ЛИТЕРАТУРА

1. G. K. Andrikopoulos, S. Pastromas, S. Tzeis, *World J. Cardiol.*, **26**(2), 76 – 85 (2015).
2. V. Barrese, M. Tagliatalata, *Front. Physiol.*, **14**(4), 323 – 332 (2013).
3. N. R. Boyett, D. Fedida, *J. Physiol.*, **350**(1), 361 – 391 (1984).
4. J. A. Cairns, S. J. Connoll, R. Roberts, et al., *Lancet*, **349**(9053), 675 – 682 (1997).
5. H. Calkins, J. Sousa, R. el-Atassi, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **19**(2), 347 – 352 (1992).
6. S. Chatterjee, G. Biondi-Zoccai, A. Abbate, et al., *BMJ*, **16**, 346 – 355 (2013).
7. C. De Lucia, G. D. Femminella, G. Gambino, et al., *Front. Physiol.*, **5**(246), 1 – 9 (2014).
8. J. J. DiNicolantonio, C. J. Lavis, H. Fares, et al., *Am. J. Cardiol.*, **111**(5), 765 – 769 (2013).
9. M. Fiuzat, M. L. Neely, A. Z. Starr, et al., *Eur. J. Heart Fail.*, **15**(3), 258 – 266 (2013).
10. M. R. Franz, M. C. Chin, H. R. Sbarkey, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **16**(4), 878 – 886 (1990).
11. W. J. Groh, K. J. Gibson, J. H. McNulty, et al., *Circulation*, **91**(2), 262 – 264 (1995).
12. S. Han, K. Kobayasin, B. Joung, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **59**(10), 954 – 961 (2012).
13. R. D. Harvey, Y. R. Hume, *Science*, **244**(4907), 983 – 985 (1989).

14. D. C. Julian, A. J. Camm, G. Frangin, et al., *Lancet*, **349**(9053), 667 – 674 (1997).
15. A. H. Kadish, R. F. Chen, S. Sciniaiz, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **16**(5), 1240 – 1245 (1990).
16. D. G. Kassebaum, A. R. Van Dyke, *Circ. Res.*, **19**(5), 940 – 946 (1966).
17. G. Katz, A. Khoury, E. Kurtzwald, et al., *Heart Rhythm*, **7**(11), 1676 – 1682 (2010).
18. H. Kimura, J. Zhou, M. Kawamura, et al., *Circ. Cardiovasc. Genet.*, **5**(3), 344 – 353 (2012).
19. La Gerche, A. T. Burns, D. J. Mooney, et al., *Eur. Heart J.*, **33**(8), 998 – 1006 (2012).
20. H. C. Lee, J. J. Matsuda, S. I. Reynertson, et al., *J. Clin. Invest.*, **91**(2), 693 – 701 (1993).
21. D. Lloyd-Jones, R. J. Adams, T. M. Brown, et al., *Circulation*, **121**(7), e46 – e215 (2010).
22. A. Lympelopoulou, *Front. Physiol.*, **4**, 240 (2013).
23. A. Lympelopoulou, G. Rengo, and W. J. Koch, *Circ. Res.*, **113**(6), 739 – 753 (2013).
24. A. Lympelopoulou, G. Rengo, and W. J. Koch, *Curr. Pharm. Des.*, **18**(2), 186 – 191 (2012).
25. J. J. Lynch, C. P. Baskin, E. M. Nutt, et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **25**(2), 336 – 340 (1995).
26. A. S. Manolis, Estes NA 3rd., *Am. J. Cardiol.*, **64**(3), 194 – 198 (1989).
27. M. L. Market, W. M. Miles, J. C. Luck, et al., *Circulation*, **87**(3), 783 – 792 (1993).
28. C. L. Martin, M. A. Palomo, E. G. McMahon, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **278**(1), 154 – 162 (1996).
29. J. B. Martins, M. G. Kienzle, M. L. McCue, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **12**(6), 1488 – 1493 (1988).
30. J. W. Mason, *N. Engl. J. Med.*, **329**(7), 452 – 458 (1993).
31. J. T. Meredith, A. Broughton, G. L. Jennings, et al., *N. Engl. J. Med.*, **325**(9), 618 – 624 (1991).
32. F. Morady, W. H. Kou, A. H. Kadish, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **12**(2), 388 – 394 (1988).
33. F. Morady, W. H. Kou, A. H. Kadish, et al., *Am. J. Cardiol.*, **62**(9), 580 – 584 (1988).
34. R. J. Myerburg, K. M. Kessler, M. M. Cox, et al., *Circulation*, **80**(6), 1571 – 1579 (1989).
35. G. W. Parker, L. H. Michael, C. J. Haitley, et al., *Circ. Res.*, **66**(2), 259 – 270 (1990).
36. S. Ranger, M. Talajic, R. Lemery, et al., *Circulation*, **83**(6), 1987 – 1994 (1991).
37. J. A. Reiffel, E. Hahn, V. Hartz, et al., *Am. J. Cardiol.*, **79**(8), 1048 – 1053 (1997).
38. G. Rengo, A. Cannavo, D. Liccardo, et al., *Circ. Heart Fail.*, **6**(9), 1259 – 1267 (2013).
39. H. Reuter, *Nature*, **301**(5901), 569 – 574 (1983).
40. N. Roux-Buisson, M. Cacheux, A. Fourest-Lieuvain, et al., *Hum. Mol. Genet.*, **21**(12), 2759 – 2767 (2012).
41. P. T. Sager, C. Follmer, P. Uppal, et al., *Circulation*, **90**(4), 1811 – 1819 (1994).
42. P. T. Sager, *Am. J. Cardiol.*, **80**(8A), 74G – 81G (1997).
43. P. T. Sager, M. Behboodkiah, *Cardiovasc. Electrophysiol.*, **7**(2), 102 – 112 (1996).
44. P. T. Sager, *Am. J. Cardiol.*, **82**(4A), 201 – 301 (1998).
45. M. C. Sanguinetti, N. K. Jurkiewicz, A. Scott, et al., *Circ. Res.*, **68**(1), 77 – 84 (1991).
46. M. J. Shen, E. K. Choi, A. Y. Tan, et al., *Nat. Rev. Cardiol.*, **9**(1), 30 – 39 (2011).
47. M. J. Shen, D. P. Zipes, *Circ. Res.*, **114**(6), 1004 – 1021 (2014).
48. The Cardiac Arrhythmias Suppression Trial I (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction, *N. Engl. J. Med.*, **321**(6), 406 – 412 (1989).
49. The Cardiac Arrhythmias Suppression Trial II (CAST) Investigators. Effect of antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction, *N. Engl. J. Med.*, **327**(4), 227 – 233 (1992).
50. The Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology: The Sicilian Gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms, *Circulation*, **84**(4), 1831 – 1851 (1991).
51. E. Vanoli, S. J. Hull, P. B. Adamson, et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **26**(6), 847 – 854 (1995).
52. E. Vanoli, S. G. Priori, H. Nakagawa, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **25**(7), 1609 – 1614 (1995).
53. T. G. von Lueder, H. Krum, *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **27**(2), 171 – 179 (2013).
54. S. B. Wachter, E. M. Gilbert, *Cardiology*, **122**(2), 104 – 112 (2012).
55. A. L. Waldo, A. J. Camm, H. de Ruyter, et al., *Lancet*, **6**, 348(9019), 7 – 12 (1996).
56. H. Watanabe, C. van der Werf, F. Roses-Noguer, et al., *Heart Rhythm*, **10**(4), 542 – 547 (2013).
57. T. Wichter, M. Schafers, C. G. Rhodes, et al., *Circulation*, **101**(13), 1552 – 1558 (2000).
58. Q. Yin, C. Yang, J. Wu, et al., *PLoS One*, **11**(4), e0152005 (2016).

Поступила 11.07.16

EFFICACY OF ANTIARRHYTHMIC AGENTS UNDER CONDITIONS OF STIMULATION OF THE SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM

E. P. Popova and V. P. Fisenko

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, ul. Trubetskaya 8/1, Moscow, 119991 Russia

The problem of weakening of the action of antiarrhythmic drugs under conditions of activation of the sympathetic nervous system draws increasing attention of researchers. These conditions are frequently encountered in clinical practice in cases of ischemia, myocardial infarction, and in patients with sustained ventricular arrhythmia. In addition, sympathetic hyperactivity is a characteristic feature of serious cardiovascular diseases including heart failure. The beta-adrenergic stimulation can significantly modulate the electrophysiological action of antiarrhythmic drugs. There are significant differences in the ability of antiarrhythmic drugs to retain efficacy on the background of sympathetic stimulation. Additional administration of beta-blockers to patients with ventricular tachycardia, cardiac insufficiency, cardiomyopathy and patients after myocardial infarction is highly effective and is worth of additional investigation. The search for drugs whose effect is not affected by sympathetic stimulation is still topical.

Keywords: arrhythmia; sympathetic stimulation; classes I and III antiarrhythmic drugs.