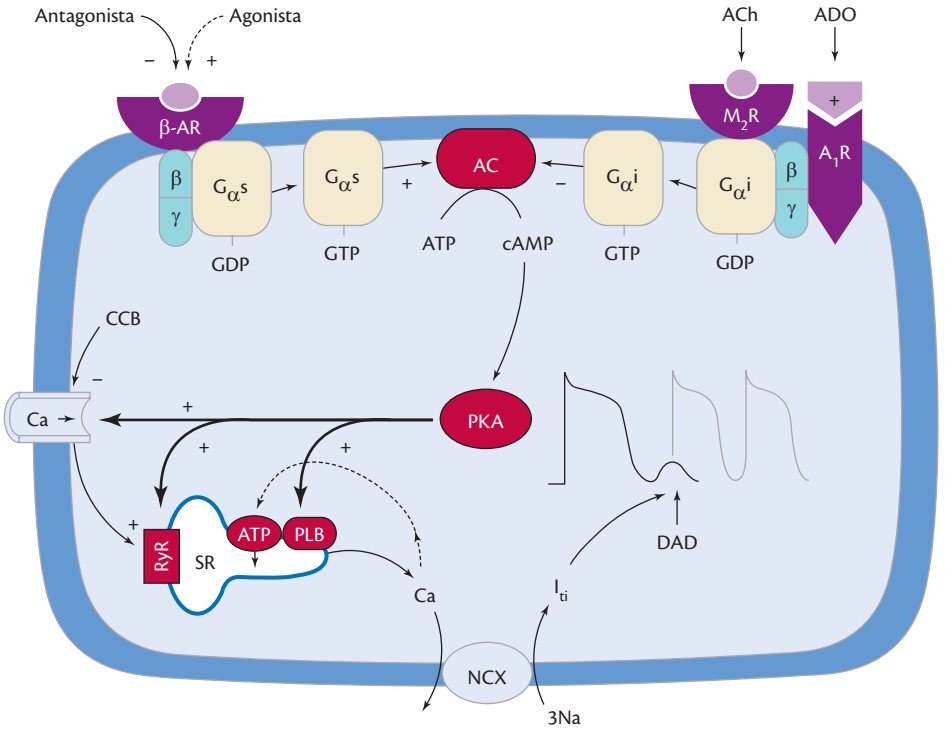

RYCINA 1-6 Schemat przekazywania sygnału do inicjacji i przerwania aktywności wyzwalanej, zależnej od cyklicznego monofosforanu adenozyny (cAMP). Zob. omówienie w tekście. AC = cyklaza adenylowa; ACh = acetylocholina; ADO = adenozyna; A_1R = receptor adenozynowy; ATP = trójfosforan adenozyny; AV = przedsionkowo-komorowy; β-AR = receptor beta-adrenergiczny; CCB = bloker kanału wapniowego; DAD = późna depolaryzacja następcza, $G_\alpha i$ = białko G hamujące; $G_\alpha s$ = białko G stymulujące; I_{ti} = przejściowy prąd dokomórkowy; M_2R = receptor muskarynowy; NCX = wymiennik sód/wapń; PLB = fosfolamban; PKA = kinaza białkowa A; RyR = receptor ryanodynowy; SR = retikulum sarkoplazmatyczne. *(Zgoda na publikację: Lerman BB: Mechanism of outflow tract tachycardia. Heart Rhythm 2007;4:973).*

nicznie pojawiające się komorowe zaburzenia rytmu serca przy przenaparstnicowaniu są zwykle spowodowane DAD. W tych warunkach szybka stymulacja może wywołać arytmię komorową. Liczba kolejnych ewolucji arytmii, indukowanej stymulacją, rośnie wraz z nasilaniem się zatrucia[31].

Aminy katecholowe mogą wywoływać DAD, zwiększając stężenie wapnia wewnątrzkomórkowego poprzez kilka różnych potencjalnych mechanizmów[32–35]. Aminy katecholowe zwiększają przepływ wolnego prądu wapniowego przez kanały typu L poprzez stymulację receptorów beta-adrenergicznych i wzrost stężenia cAMP. Zwiększa to napływ wapnia do komórki i jej przeładowanie tymi jonami (zob. ryc. 1-6). Mogą one także zwiększać aktywność wymiennika sód-wapń, zwiększając prawdopodobieństwo arytmii indukowanej obecnością DAD. Ponadto aminy katecholowe zwiększają gromadzenie się wapnia w retikulum sarkoplazmatycznym i jego następowe uwalnianie w czasie skurczu[20]. Arytmie przedsionkowe i komorowe, prawdopodobnie niektóre arytmie komorowe występujące podczas wysiłku, niedokrwienia i zawału serca, może potencjalnie wywoływać stymulacja współczulna[11].

Wzrost stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego podczas niedokrwienia jest również związany z obecnością DAD i wyzwalanych arytmii. Akumulacja lizofosfoglicerydów w niedokrwionym mięśniu sercowym z następowym wzrostem stężenia jonów sodu i wapnia jest mechanizmem, mogącym być przyczyną DAD i aktywności wyzwalanej. Komórki z uszkodzonych obszarów lub przeżywające zawał serca mogą wykazywać spontaniczne uwalnianie wapnia z retikulum sarkoplazmatycznego, co może powodować fale wewnątrzkomórkowego wzrostu stężenia wapnia i generować arytmie.

Nieprawidłowa funkcja retikulum sarkoplazmatycznego, polegająca na upośledzeniu zdolności do sekwestracji wapnia w swym obrębie w fazie rozkurczu, może prowadzić do powstawania DAD i może być przyczyną pewnych wrodzonych arytmii komorowych. Jako przyczynę katecholaminozależnego częstoskurczu komorowego i migotania komór w zespole krótkiego QT zidentyfikowano mutacje sercowego receptora rianodynowego, który jest kanałem jonowym wapnia w retikulum. Prawdopodobną przyczyną arytmii w tych zespołach jest zaburzona gospodarka wapniowa kardiomiocytów (zob. ryc. 1-6)[36–40].

Aktywność wyzwalaną DAD mogą zahamować liczne leki poprzez zmniejszenie dokomórkowego prądu wapniowego i przeładowanie wapniem (blokery kanału wapniowego, beta-blokery, zob. ryc. 1-6), redukcję uwalniania wapnia z retikulum (kofeina, rianodyna, tapsigargina, kwas cyclopiazonowy) oraz redukcję prądu sodowego (terodotoksyna, lidocaina, difenylohydantoina).

Aktywność DAD leży u podłoża zaburzeń rytmu w zawale serca, w uszkodzeniu reperfuzyjnym, w okolicy drogi odpływu prawej komory i niektórych tachyarytmii przedsionkowych. DAD występują częściej przy szybkiej spontanicznej lub stymulowanej częstotliwości rytmu serca oraz przy licznych pobudzeniach przedwczesnych.

Właściwości późnych depolaryzacji następczych

Przejściowy prąd dokomórkowy, powodujący DAD, jest zależny od potencjału błonowego (maksymalny przy ok. –60mV), dlatego też amplituda DAD i możliwość aktywności wyzwalanej zależy od poziomu potencjału błonowego, przy którym powstaje potencjał czynnościowy[41,42].

Czas trwania potencjału czynnościowego jest najważniejszym predyktorem DAD. Dłuższy czas trwania potencjału czynnościowego, związany z dłuższym napływem jonów wapnia do komórki, jest związany z większym prawdopodobieństwem występowania DAD. Leki wydłużające czas trwania potencjału czynnościowego (np. leki antyarytmiczne klasy IA) mogą zwiększać amplitudę DAD, zaś leki skracające czas trwania potencjału czynnościowego (np. leki antyarytmiczne klasy IB) mogą zmniejszać amplitudę DAD[43].

Liczba potencjałów czynnościowych poprzedzających DAD wpływa na ich amplitudę. Po okresie ich nieobecności pojedyncze pobudzenie przedwczesne może powodować powstanie niewielkiej DAD lub jej brak. Wraz z kontynuacją stymulacji wzrasta amplituda DAD i aktywność wyzwalana może być przyczyną klinicznej arytmii.