

Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке	8
Предисловие к изданию на английском языке	10
Авторы	12
Список сокращений и условных обозначений	14
Глава 1. Механизмы развития сердечных аритмий	17
<i>Тереза Баррио-Лопез и Хесус Алмендрал</i>	
Электрофизиологические основы аритмий	17
Нарушения формирования импульса	19
Поздние постдеполяризации	22
Ранние постдеполяризации	24
Нарушения проведения импульса	26
Связь с клинически выраженными аритмиями	35
Список литературы	42
Глава 2. Антиаритмические препараты класса I:	
блокаторы Na ⁺ -каналов	43
<i>Мохаммад-Али Шеназа и Мэрайя Смит</i>	
Введение	43
Потенциал действия миокарда: роль тока I _{Na}	50
Ионные каналы	51
Сердечный натриевый ток (I _{Na}) и канал	51
Биологические свойства натриевых каналов в сердце	53
Потенциалзависимые натриевые каналы	55
Поздний Na ⁺ -ток	55
Общие электрофизиологические и электрофармакологические эффекты блокаторов Na ⁺ -каналов	56
Антиаритмические препараты класса Ia: хинидин, прокаинамид, дизопирамид и аймалин	57
Антиаритмические препараты класса Ib: лидокаин, мексилетин	67
Антиаритмические препараты класса Ic: пропafenон и флекаинид	68
Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и веществами	77

Селективные блокаторы натриевых каналов.....	77
Генетическая основа нарушений функции натриевых каналов и блокады натриевых каналов	79
Мутации в генах натриевых каналов и связанные с этим каналопатии	79
Каналопатии натриевых каналов и родственные синдромы.....	80
Индукцированные антиаритмическими препаратами аритмии: проаритмия, аритмогенез или усиление аритмии.....	84
Ремоделирование натриевых ионных каналов	87
Идеальный антиаритмический препарат	87
Нетрадиционные блокаторы натриевых каналов.....	88
Рекомендации по применению блокаторов натриевых каналов (EHRA/ESC, ANA/ACC/HRS, CCS)	89
Выводы	92
Направления дальнейших исследований.....	93
Список литературы	94
Глава 3. Антиаритмические препараты класса III	95
<i>Хуан Тамарго, Рикардо Кабальеро и Эва Дельпон</i>	
Введение	95
Амиодарон.....	98
Дофетилид	137
Дронедарон.....	141
Ибутилид	145
Соталол.....	147
Список литературы	153
Глава 4. Бета-адреноблокаторы как антиаритмические препараты	154
<i>Каталин Адриан Бузеа, Анка Родика Дан и Георге-Андрей Дан</i>	
Бета-адренорецепторы сердца и ремоделирование при инфаркте миокарда и сердечной недостаточности	154
Фармакологические свойства бета-адреноблокаторов	159
Электрофизиологические свойства бета-адреноблокаторов... ..	166
Бета-адреноблокаторы при клинически выраженных аритмиях.....	170
Бета-адреноблокаторы и профилактика внезапной сердечной смерти	179
Нежелательные реакции и противопоказания	184
Выводы	186
Список литературы	187

Глава 5. Модуляция обмена кальция: модуляторы	
кальциевых каналов	188
<i>Эрол Тулумен и Мартин Боргрефе</i>	
Ca ²⁺ -каналы L-типа: верапамил и дилтиазем	188
Модуляция нарушений гомеостаза/цикла Ca ²⁺	201
Медикаментозная терапия наследственных аритмических синдромов, связанных с мутациями генов, участвующих в гомеостазе кальция	215
Список литературы	217
Глава 6. Другие антиаритмические препараты	218
<i>Хуан Тамарго</i>	
Аденозин	232
Сердечные гликозиды	238
Блокаторы натриевых каналов с селективным действием на каналы предсердий	244
Селективные блокаторы I _v ивабрадин	251
Препараты, повышающие сопряжение щелевых контактов	252
Ингибиторы Na ⁺ /Ca ²⁺ -обменника	254
Список литературы	256
Глава 7. Антиаритмические свойства препаратов, не относящихся к антиаритмическим средствам, при фибрилляции предсердий: опережающая терапия	257
<i>Алина Скридон и Антони Мартинез-Рубио</i>	
Структурное ремоделирование предсердий и фибрилляции предсердий	260
Опережающая терапия для профилактики фибрилляции предсердий	266
Выводы	298
Список литературы	298
Глава 8. Клиническая значимость и лечение аритмий	299
<i>Антони Мартинез-Рубио и Георге-Андрей Дан</i>	
Введение	299
Общие рекомендации	300
Сердечный ритм пациента	307
Индивидуализация рекомендаций по терапии аритмий в зависимости от характеристик пациента	341
Наблюдение за эффектами препаратов	345
Проаритмия: профилактика и наблюдение	346
Выводы	349
Список литературы	349

Предисловие к изданию на русском языке

Перед вами уникальное издание, посвященное фундаментальным и практическим аспектам фармакотерапии нарушений сердечного ритма. Коллектив авторов книги представлен ведущими экспертами в области диагностики и лечения нарушений ритма и проводимости сердца, имеющими богатейший научно-клинический опыт и мировое признание.

Аритмология — это современное бурно развивающееся направление медицины, совмещающее в себе клинические традиции и новые технологии. Проблемы диагностики, лечения и профилактики не теряют своей актуальности, поскольку нарушения ритма сердца являются серьезным, а иногда фатальным осложнением заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Как правильно лечить аритмию? Превышает ли вред пользу при использовании антиаритмических препаратов, комплексная оценка «за» и «против» лечения аритмии, ее неразрывная связь с развитием внезапной сердечной смерти и коморбидных состояний, побочные эффекты антиаритмиков, эффективность терапии, факторы, влияющие на выбор препаратов, стратегия и тактика, основанные на доказательной медицине, — вопросы, которые являются предметом скрупулезного рассмотрения в данном издании.

Рассмотрены основные принципы механизмов сердечных тахикардий с электрофизиологических позиций, а также подробные клинические характеристики по классам антиаритмических средств. Внимательно описаны негативные эффекты антиаритмических средств. Отдельные разделы посвя-

щены многогранным возможностям лечения сложных и опасных тахиаритмий с выделением рекомендованных алгоритмов и схем терапии. Информация представлена таким образом, чтобы читатель мог быстро и надежно получить сведения о механизме действия, эффективности, возможных нежелательных эффектах препаратов и о ведении пациентов, которым эти препараты назначены. Весь материал книги блестяще иллюстрирован рисунками, схемами, диаграммами и таблицами. Акцент делается на текущую практику, что представляется необходимым для понимания темы и эффективного принятия лечебного решения, но с прицелом на перспективные направления терапии в ближайшем будущем.

Несомненно, авторы этого издания стремились показать многогранность возможностей и достижений современной фармакотерапии сердечных аритмий, учитывая актуальность публикуемого контента для практического здравоохранения и научного сообщества.

Слова сердечной благодарности редакторам Antoni Martinez-Rubio, Juan Tamargo, Gheorghe-Andrei Dan и издательской группе «ГЭОТАР-Медиа» за реализацию проекта по изданию книги на русском языке, которая, надеюсь, будет интересной и полезной для вас и ваших коллег!

*Академик РАН
Сергей Валентинович Попов*

Предисловие к изданию на английском языке

Медикаментозная терапия сердечно-сосудистых заболеваний — быстро развивающийся, сложный подраздел кардиологии в целом. Регулярно появляются новые научные и клинические исследования и новые показания. Эта книга входит в специализированную серию, созданную при поддержке Международного общества медикаментозной терапии сердечно-сосудистых заболеваний (Society of Cardiovascular Pharmacotherapy, ISCP). Серия книг имеет цель — повысить исходный уровень знаний и практических навыков специалистов по сердечно-сосудистой системе, обеспечить как формирование углубленной картины научных и фармакологических данных по этим препаратам, так и практическое руководство по их применению, что является совершенно уникальным примером.

Издание основано на современном понимании патофизиологических механизмов и открытий, полученных в результате предыдущих исследований терапевтических вмешательств. Информация представлена в удобном формате, чтобы читатели могли быстро и надежно получить информацию о механизме действия, возможных побочных эффектах препаратов и о ведении пациентов, которым данные препараты показаны. Акцент делается на текущую практику, но с прицелом на направления терапии в ближайшем будущем. Раскрывается практическая информация, представленная в краткой и доступной форме. Также особое внимание уделяется клиническому подходу на основании научно-доказанных фактов, сопровождаемых большим количеством табличного материала, что облегчает визуальное восприятие.

Книга представляет ценный и полезный практический ресурс для врачей-кардиологов, специалистов, занимающихся сердечно-сосудистой системой, клинических фармакологов, врачей-терапевтов и специалистов общей практики.

Более подробную информацию об этой серии можно найти в Интернете по адресу

<http://www.springer.com/series/10472>

Редакторы

Антони Мартинез-Рубио (Antoni Martínez-Rubio),

Хуан Тамарго (Juan Tamargo),

Георге-Андрей Дан (Gheorghe-Andrei Dan)

Глава 1

Механизмы развития сердечных аритмий

Тереза Баррио-Лопез
и Хесус Алмендрал

Электрофизиологические основы аритмий

Кардиомиоциты — это специализированные клетки, отвечающие за механическое сокращение и проведение электрических импульсов. Некоторые кардиомиоциты демонстрируют автоматизм, что определяется способностью клеток сердца спонтанно деполяризоваться в диастолу и инициировать электрический импульс в отсутствие электрической стимуляции извне [1]. Спонтанно возникающие потенциалы действия (ПД) передаются по кардиомиоцитам, обладающим возбудимостью (что означает их способность реагировать на стимулы ПД по принципу обратной связи) [2]. Передача импульса в ткани сердца обеспечивается наличием щелевых контактов. Это мембранные структуры, состоящие из множественных межклеточных ионных каналов, облегчающих передачу между клетками химических и электрических сигналов. Сердечные ПД в разных отделах сердца отличаются, поскольку каждый тип кардиомиоцитов экспрессирует разные типы ионных каналов и в разных количествах [3].

Обычно основным водителем ритма сердца является синоатриальный (СА) узел с мембранным потенциалом в состоянии покоя примерно -60 мВ. Ток I_f («funny») играет важную роль в инициации деполяризации в диастолу [4]. Совокупная

активность различных токов приводит к поступлению натрия (Na^+) внутрь клеток и, таким образом, к возрастанию мембранного потенциала. Когда он достигает -40 мВ, активируются кальциевые (Ca^{2+}) токи (Т-типа $I_{\text{Ca,T}}$ и L-типа $I_{\text{Ca,L}}$), которые служат преобладающими переносчиками ионов при возрастании ПД клеток водителя ритма [4] (Ca^{2+} -зависимые). В дальнейшем активируются выходящие калиевые (K^+) токи, а Ca^{2+} -токи инактивируются. Мембранный потенциал снижается вследствие выходящего тока K^+ , основного реполяризующего иона в сердце. При достижении мембранного потенциала покоя цикл готов к повторению.

Мембранный потенциал покоя мышечных клеток составляет -90 мВ. Поступление внутрь через щелевые контакты положительного заряда (Ca^{2+} и Na^+) увеличивает потенциал до порогового значения (около 65 мВ) [3], инициируя ПД. В этот момент Na^+ -каналы открываются, что приводит к значительному, но кратковременному входящему Na^+ -току (фаза 0). Na^+ -ток быстро инактивируется, после чего активируется выходящий K^+ -ток, и начинается реполяризация (фаза 1).

$I_{\text{Ca,L}}$ играет важную роль в момент плато ПД (фаза 2), противодействуя K^+ -току. $I_{\text{Ca,L}}$ является основным путем поступления Ca^{2+} и индуцирует высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума, что инициирует сокращение миоцита. Активация K^+ -каналов замедленного выпрямления и инактивация Ca^{2+} -каналов ведет к окончанию плато и инициирует позднюю реполяризацию (фаза 3). Наконец, выводящие K^+ -каналы вызывают конечную реполяризацию (фаза 4).

После активации кардиомиоциты вступают в фазу релаксации или рефрактерную фазу, в которой они не деполяризуются. Рефрактерный период определяется интервалом времени после возбуждения, в течение которого клетка не возбуждается. Это связано с недоступностью тока деполяризации (Na^+ в мышечных клетках). Рефрактерность может быть абсолютной или относительной в зависимости от того, является ли клетка совершенно невозбудимой, или же для возбуждения ей требуется более сильный, чем в норме, стимул.

Механизмы развития сердечных аритмий можно разделить на нарушения формирования импульса, нарушения проведения импульса и комбинацию первого и второго (табл. 1.1).

Таблица 1.1. Механизмы развития сердечных аритмий

Нарушения формирования импульса	Нарушения проведения импульса
<ul style="list-style-type: none"> • Автоматизм <ul style="list-style-type: none"> – Изменение нормального автоматизма – Патологический автоматизм • Триггерная активность <ul style="list-style-type: none"> – Поздняя постдеполяризация (ППД) – Ранняя постдеполяризация (РПД) 	<ul style="list-style-type: none"> • Циркуляция волны возбуждения (reentry) <ul style="list-style-type: none"> – Анатомическая – Функциональная

Нарушения формирования импульса

Нормальный автоматизм

Как уже описано выше, некоторые специализированные клетки сердца (клетки синоатриального узла, атриовентрикулярного (АВ) узла, клетки системы Гиса–Пуркинье, некоторые клетки обоих предсердий) [5] обладают таким свойством, как автоматизм. Подавление или усиление этой активности может привести к клинически выраженным аритмиям.

В норме клетки синоатриального узла обладают самой высокой скоростью возбуждения, а вспомогательные клетки водителя ритма возбуждаются с меньшей скоростью. Скорость возбуждения определяется взаимодействием трех факторов:

- максимальный диастолический потенциал;
- пороговый потенциал, при котором инициируется ПД;
- скорость (наклон кривой) деполяризации в фазе 4.

Изменение любого из этих факторов может изменить скорость формирования импульса [6, 7].

Активность водителя ритма контролируется автономной нервной системой, и на нее может влиять целый ряд факторов, включая метаболические изменения или лекарственные вещества.

Парасимпатическая активность снижает скорость возбуждения клеток водителя ритма посредством высвобождения ацетилхолина (Ац) и гиперполяризации клеток вследствие возрастания проводимости K^+ -каналов. При этом могут также снижаться $I_{Ca,L}$ и активность I_f , что еще больше замедляет скорость возбуждения.

Ингибирующее действие Ац часто используется на практике как для диагностики, так и в терапевтических целях. Тахикардии вследствие усиления нормального автоматизма, как правило, реагируют на вагусные приемы (стимулирующие высвобождение Ац) с кратковременным снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и постепенным возвращением к исходной частоте после кратковременного ускорения ЧСС до значения выше первоначального после прекращения воздействия (это явление носит название поствагальной тахикардии) [8].

И наоборот, симпатическая активность увеличивает частоту возбуждения в синусовом узле. Катехоламины увеличивают проницаемость $I_{Ca,L}$, увеличивая входящий Ca^{2+} -ток. Симпатическая активность приводит также к усилению тока I_f [9], тем самым усиливая градиент реполяризации в фазе 4.

Такие метаболические нарушения, как гипоксия и гипокалиемия, могут привести к усилению нормального автоматизма в результате ингибирования Na^+/K^+ -насоса, что ведет к снижению фонового реполяризирующего тока и усилению диастолической реполяризации в фазе 4 [8].

При дегенеративных заболеваниях, затрагивающих проводящую систему сердца, может наблюдаться подавление автоматизма синусовых клеток, что приводит к синусовой брадикардии или даже отказу синусового узла. В результате подавления автоматизма синусового узла может проявиться скрытый водитель ритма.

Неотъемлемым свойством нормального автоматизма, настолько характерным, что он является его «фирменным знаком», является так называемое сверхчастое подавление. Подавление скрытого водителя ритма с частотой, превышающей его собственную, снижает скорость реполяризации в фазе 4, которая опосредуется главным образом повышенной актив-

ностью Na^+/K^+ -насоса. После завершения сверхчастой стимуляции наступает постепенное возвращение к собственной частоте возбуждения, так называемый период разогрева. Степень подавления и время восстановления пропорциональны частоте и длительности стимуляции [8, 9].

Этот механизм играет важную роль в поддержании синусового ритма (СР), поскольку синусовый узел постоянно подавляет активность вспомогательных водителей ритма [6]. У пациентов с внешними кардиостимуляторами собственный ритм также может подавляться посредством этого механизма [10].

Отсутствие сверхчастого подавления может говорить о том, что механизм аритмии отличается от усиления нормального автоматизма. Однако обратное справедливо не всегда, поскольку усиление нормального автоматизма может не реагировать на сверхчастое подавление ритма или возрастание частоты собственного ритма вследствие блокады входа [3]. Клинические примеры: синусовая тахикардия при физической нагрузке, лихорадке и тиреотоксикозе; нефизиологическая синусовая тахикардия и АВ-узловые ритмы.

Патологический автоматизм: I_{CaL}

Клетки миокарда предсердий и желудочков, которые в здоровом сердце не обладают спонтанной активностью, могут проявлять автоматизм. Это возможно при условиях, которые доводят максимальный диастолический потенциал до пороговых значений, что объясняется взаимодействием различных токов, которые в сумме приводят к входящему току деполяризации, связанному со снижением K^+ -проводимости.

Собственная частота патологического автоматизма зависит от мембранного потенциала; чем меньше отрицательная величина мембранного потенциала, тем быстрее скорость автоматизма [6]. Как полагают, патологический автоматизм играет роль в случаях повышенного уровня внеклеточного K^+ , низкого внутриклеточного рН и повышенного уровня катехоламинов.

Важное различие между усиленным нормальным и патологическим индуцированным автоматизмом заключается в том, что последний менее чувствителен к феномену «сверхчастого

подавления» [11]. В этих обстоятельствах эктопический центр автоматизма проявляет свойства, характерные для других механизмов развития аритмий [12]. Клинические примеры: некоторые разновидности предсердных тахикардий (ПТ), ранние экстрасистолы, ускоренный идиовентрикулярный ритм, некоторые ЖТ, особенно в острой фазе инфаркт миокарда (ИМ), связанные с ишемией и реперфузией.

Триггерная активность

Триггерная активность (ТА) определяется началом импульса, вызванного постдеполяризацией (колебания мембранного потенциала в ходе предшествующего ПД или сразу же после него) [13]. Постдеполяризация происходит только в присутствии предшествующего ПД (триггера) и только если она достигает уровня порогового потенциала, генерируется новый ПД. Это может быть источником нового триггера, что ведет к самоподдерживающейся ТА.

На основании связи по времени описаны два типа постдеполяризации: РПД, которые происходят в фазе 2 или 3 ПД, и ППД, которые происходят после завершения фазы реполяризации.

Поздние постдеполяризации

ППД — это колебание мембранного потенциала, происходящее после завершения реполяризации при ПД (в фазе 4). Эти колебания вызывает ряд условий, которые приводят к повышению концентрации внутриклеточного Ca^{2+} в диастолу, что вызывает опосредованные Ca^{2+} -колебания, которые становятся триггером нового ПД, если достигают порога стимуляции [14].

С сокращением длительности цикла амплитуда и частота ППД возрастают, и поэтому ППД, как ожидается, вызывают аритмии при возрастании ЧСС (спонтанном или при воздействии водителя ритма). На самом деле амплитуда и количество триггеров напрямую зависят от частоты и длительности сверхчастого подавления ритма (при постоянной стимуляции

их индуцировать легче). При сверхчастой стимуляции на фоне уже имеющейся аритмии ТА может замедляться до тех пор, пока не прекратится, или, если стимуляция недостаточно быстрая, чтобы прекратить триггерный ритм, это может вызвать сверхчастое ускорение вместо подавления ритма, которое наблюдается при автоматических ритмах [6].

Первой обнаруженной причиной ППД были токсические количества алкалоидов наперстянки [15]. Это происходит вследствие ингибирования Na/K-насоса, что приводит к высвобождению Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. Клинически двунаправленная веретенообразная тахикардия, вызванная наперстянкой, представляет собой пример ТА [16].

Катехоламины могут вызвать ППД, индуцируя перегрузку внутриклеточным Ca^{2+} через возрастание $\text{I}_{\text{Ca,L}}$ и $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменного тока. Индуцированные ишемией ППД, как полагают, вызваны накоплением лизофосфолипидов в тканях при ишемии [17] с дальнейшим возрастанием концентраций Na^+ и Ca^{2+} . Нарушения функции саркоплазматического ретикулума (например, мутации в рецепторе рианодина) также могут приводить к перегрузке внутриклеточным Ca^{2+} , что способствует развитию клинически выраженных аритмий, таких как катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (КПЖТ) [18] (рис. 1.1).

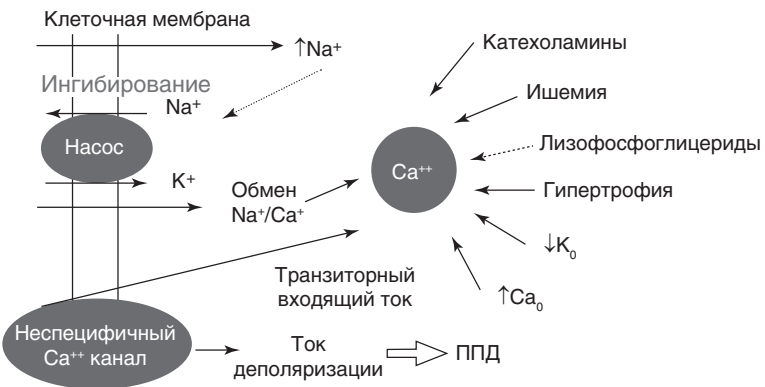


Рис. 1.1. Механизмы развития поздней постдеполяризации (взято с изменениями у Jalife и соавт. [8]). ППД — поздняя постдеполяризация

Важным фактором развития ППД является длительность ПД. Более длительные ПД связаны с более выраженной перегрузкой Ca^{2+} и способствуют развитию ППД. Поэтому препараты, удлиняющие ПД (например, антиаритмические препараты (ААП) класса Ia), в некоторых случаях могут увеличить амплитуду ППД.

Для диагностики ППД может использоваться аденозин. Аденозин снижает входящий Ca^{2+} -ток, подавляя действие аденилатциклазы и циклического аденозинмонофосфата (цАМФ).

Таким образом, он может устранить ППД, индуцированные катехоламинами, но не влияет на ППД, индуцированные ингибированием Na^+/K^+ -насоса. Если ЖТ прерывается аденозином, это указывает на ППД, индуцированные катехоламинами [19].

Клинические примеры: некоторые предсердные тахикардии, тахикардия, индуцированная наперстянкой, ускорение желудочкового ритма при ишемии, некоторые виды повторяющихся мономорфных ЖТ, аритмии, индуцированные реперфузией, ЖТ из выходного тракта желудочков, ЖТ, вызванные физической нагрузкой (например, катехоламинергическая полиморфная ЖТ).

Ранние постдеполяризации

РПД представляют собой колебательные потенциалы, возникающие в период плато ПД (РПД фазы 2) или в период поздней деполяризации (РПД фазы 3). Оба типа РПД могут развиваться в сходных экспериментальных условиях, но различаются морфологически, а также по лежащим в их основе ионным механизмам. РПД фазы 2, по-видимому, связаны с током $\text{I}_{\text{Ca,L}}$ [20], а РПД фазы 3 могут быть результатом тока электронов в ходе реполяризации или следствием низкого IK_1 [21].

Плато ПД является периодом высокого сопротивления мембраны [3] и низкого тока. Поэтому небольшие изменения в токах реполяризации или деполяризации могут оказывать сильное действие на длительность и профиль ПД. Целый ряд веществ и условий могут приводить к снижению выходящего тока или возрастанию входящего тока, создавая тем самым условия, необходимые для РПД (табл. 1.2).

Таблица 1.2. Препараты и состояния, которые могут привести к ранней постдеполяризации

-
- Медленный сердечный ритм (брадикардия, полная блокада сердца и т.д.)
 - Механическое растяжение
 - Гипокалиемия
 - Гипоксия
 - Ацидоз
 - Низкая концентрация внеклеточного K^+
 - Низкая концентрация внеклеточного Ca^{2+}
 - Низкая концентрация внеклеточного магния (Mg^{2+})
 - ААП класса Ia (хинидин, дизопирамид, прокаинамид)
 - ААП класса Ic (флекаинид[®], энкаинид[®], индекаинид[®])
 - ААП класса III (амиодарон, соталол, бретилий[®])
 - Фенотиазины
 - Трициклические и тетрациклические антидепрессанты
 - Эритромицин
 - Антигистаминные препараты
 - Соли цезия
 - Амилорид
 - Соли бария
-

Фундаментальным условием развития РПД является удлинение ПД, что проявляется на электрокардиограмме (ЭКГ) с поверхности тела как удлинение интервала $Q-T$. Некоторые ААП, в основном классов Ia и III, могут приобретать проаритмические свойства вследствие своего терапевтического действия, заключающегося в удлинении ПД. Многие другие препараты (см. табл. 1.2) могут предрасполагать к формированию РПД, особенно если они связаны с $\downarrow K^+$ и/или брадикардией, дополнительными факторами, вызывающими удлинение ПД [8]. Ряд препаратов вызывают удлинение интервала $Q-T$ и развитие полиморфной желудочковой тахикардии по типу TdP [пируэтная тахикардия (Torsades de Pointes)] ([22], www.qt drugs.org). Катехоламины могут способствовать РПД, усиливая ток Ca^{2+} , однако возрастание ЧСС в результате этого вместе с возрастанием K^+ -тока сокращает длительность ПД и, таким образом, устраняет РПД [8]. В экспериментальных исследованиях показано, что магний может устранять ТА таких РПД и обеспечить эффективное лечение в некоторых случаях индуцированной лекарственными препаратами TdP [23].

Опосредуемая РПД ТА, по-видимому, является причиной аритмий, развивающихся на фоне синдрома удлиненного интервала $Q-T$ ($LQTS$). Об истинном механизме этих аритмий еще идут споры, но признано, что усиленное рассеяние реполяризации, наблюдающееся при данном синдроме, может создавать проаритмические условия [24]. Растет интерес к влиянию мутаций в реполяризирующих мембранных токах в связи с врожденным $LQTS$, связанным с полиморфными желудочковыми тахикардиями, такими как TdP, и реполяризацией в целом [22]. Эти тахикардии, вероятно, начинаются с РПД и ТА, хотя механизм, связанный с повторным входом возбуждения, также может участвовать в их развитии [25]. У пациентов с $LQTS$ выше рассеяние рефрактерности, что может способствовать появлению однонаправленного блока и развитию повторного входа возбуждения. Обнаружено несколько мутаций, вызывающих изменения в токах K^+ и Na^+ (табл. 1.3) [26, 27].

Нарушения проведения импульса

Блокада

Задержка проведения и блокада развиваются, если распространения импульса не происходит. Скорость проведения и то, будет ли проведение успешным, определяется рядом факторов, таких как эффективность стимуляции и возбудимость ткани, в которую осуществляется проведение импульса [14]. Сопряжение щелевых контактов играет важнейшую роль в скорости и безопасности распространения импульса [29].

Обычно импульсы блокируются с высокой частотой в результате неполного восстановления после рефрактерности. Если импульс достигает ткани, все еще находящейся в состоянии рефрактерности, он не будет проводиться или же будет проводиться с аберрацией. Это типичный механизм, объясняющий ряд явлений, таких как блокада или функциональная блокада ножек пучка Гиса при преждевременном сокращении, феномен Ашмана при фибрилляции предсердий (ФП) и зависимое от ускорения аберрантное проведение.