

Минасян А. А.¹, Соболева Г. Н.¹, Гаман С. А.¹, Шария М. А.^{1,2}, Терновой С. К.^{1,2}, Карпов Ю. А.^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОБЪЕМНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОБОЙ С АДЕНОЗИНТРИФОСФАТОМ В ДИАГНОСТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Цель	Оценить безопасность и эффективность аденозинтрифосфата натрия (АТФ) в качестве вазодилататора в оценке перфузии миокарда левого желудочка (ЛЖ) и верификации ишемии методом объемной компьютерной томографии (КТ) сердца.
Материал и методы	Включенным в исследование 58 пациентам с подозрением на ишемическую болезнь сердца (ИБС) выполнена объемная КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ. Проведен анализ частоты нежелательных явлений при инфузии АТФ. Результаты исследования сопоставлены с данными других неинвазивных методов диагностики ИБС путем вычисления меры согласованности двух переменных каппа Коэна.
Результаты	При выполнении пробы в условиях томографии показаны хорошая переносимость инфузии АТФ, низкая частота умеренных побочных реакций (8,6%), отсутствие тяжелых побочных реакций. Результаты диагностики ИБС с применением объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ сопоставимы с данными других методов неинвазивной верификации ишемии миокарда ЛЖ (велоэргометрия, тредмил-тест, стресс-эхокардиография) в сочетании с коронарографией или КТ-коронарографией.
Заключение	АТФ представляется безопасным фармакологическим агентом в диагностике преходящей ишемии миокарда ЛЖ, может быть рекомендован в качестве вазодилататора при оценке перфузии методом объемной КТ сердца.
Ключевые слова	Аденозинтрифосфат натрия; объемная компьютерная томография сердца; перфузия миокарда левого желудочка; ишемическая болезнь сердца
Для цитирования	Minasyan A.A., Soboleva G.N., Gaman S.A., Shariya M.A., Ternovoy S.K., Karpov Y.A. Safety and Effectiveness of Volumetric Computed Tomography of the Heart in Combination With a Pharmacological Test With Adenosine Triphosphate in the Diagnosis of Coronary Heart Disease. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(11):57–65. [Russian: Минасян А. А., Соболева Г. Н., Гаман С. А., Шария М. А., Терновой С. К., Карпов Ю. А. Безопасность и эффективность объемной компьютерной томографии сердца в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом в диагностике ишемической болезни сердца. <i>Кардиология</i> . 2020;60(11):57–65].
Автор для переписки	Минасян Аревик Арменовна. E-mail: arevik.minasyan.1993@mail

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает сохранять лидирующую позицию среди причин смертности в мире [1], при этом только 40–50% всех больных ИБС знают о наличии у них болезни и получают соответствующее лечение, тогда как в 50–60% случаев заболевание остается нераспознанным. Почти у 50% больных ИБС инфаркт миокарда (ИМ) служит первым проявлением заболевания [2]. В связи с этим актуальной остается проблема своевременной неинвазивной диагностики ишемии миокарда левого желудочка (ЛЖ). Выполнение многоступенчатого каскада неинвазивных исследований экономически затратно: например, в США расходы на неинвазивное тестирование составляют около 40% средств медицинского страхования, или 17 млрд долларов ежегодно [3], при этом менее чем у 50% пациентов с положи-

тельными нагрузочными пробами выявляются obstructивные изменения коронарных артерий (КА) по данным инвазивной коронарографии (КГ) [4]. В настоящее время международными научными сообществами (АНА, ESC) разработаны рекомендации по выбору методов тестирования при вероятной ИБС [5, 6].

В качестве первого визуализирующего теста для диагностики ИБС как альтернативы неинвазивным стресс-тестам рекомендуется компьютерная томография (КТ) КА [5]. Очевидна необходимость ее дополнения оценкой перфузии миокарда ЛЖ методом объемной КТ сердца с фармакологическим стресс-тестом. Признанными фармакологическими агентами, выявляющими ишемию миокарда ЛЖ и используемыми в оценке перфузии, являются аденозин и его производные, в частности, аденозин-

трифосфат натрия (АТФ). Согласно данным литературы, имеется опыт безопасного применения АТФ как средства оценки фракционного резерва коронарного кровотока и перфузии миокарда ЛЖ по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) [7–9]. Однако оценка безопасности инфузии АТФ при одновременном введении рентгеноконтрастного препарата (РКП) и выполнении объемной КТ сердца (640 срезов, 1 сердечный цикл) не проводилась.

Цель работы

Оценка безопасности и эффективности фармакологической пробы с АТФ в качестве вазодилататора при одновременном введении РКП и выполнении объемной КТ сердца в диагностике ИБС.

Материал и методы

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации. Комитет по этике ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России одобрил протокол исследования. Было получено информированное согласие субъектов исследования. С марта 2017 г. по декабрь 2019 г. в исследование включены 58 пациентов, которым проводилось обследование с целью верификации ишемии миокарда с определением последующей тактики ведения – инвазивной или консервативной. Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, вероятная ИБС или гипертоническая болезнь (ГБ) II–III стадии, допускалось наличие сахарного диабета (СД) 2-го типа.

С целью уточнения диагноза ИБС больным проводили комплексное неинвазивное обследование (стресс-эхокардиография, электрокардиографические стресстесты, объемная КТ сердца, включая КТ-КГ и перфузию миокарда ЛЖ в покое и с фармакологическим тестом с АТФ), на конечном этапе выполняли инвазивную КГ.

Критериями ишемии миокарда ЛЖ по результатам стресс-ЭКГ-теста считали при достижении субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) и возникновении боли за грудиной появление горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST более 1 мм (>1 мВ) в 2 отведениях и более или выявление при стресс-эхокардиографии признаков локального снижения сократимости миокарда ЛЖ при достижении субмаксимальной ЧСС. Критерии исключения: противопоказания к введению АТФ (фибрилляция и/или трепетание предсердий, острый ИМ, декомпенсация сердечной недостаточности, стеноз ствола левой КА более 50%, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма) или неионного йодсодержащего РКП (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м² по формуле MDRD, аллергические реакции), беременность.

Исследование выполняли на фоне постепенной отмены антиангинальной терапии (включая бета-адреноблокаторы, за 48 ч до исследования), по разработанному протоколу в две фазы (покоя и стресса), при задержке дыхания, с внутривенным введением 60–80 мл (в зависимости от массы тела больного) неионного йодсодержащего РКП (с концентрацией 370 йода мг/мл) болюсно со скоростью 4–5 мл/с автоматическим шприцем в фазу покоя. Сначала выполняли топограммы, затем объемную КТ сердца в нативную и артериальную фазы сканирования. Повторное исследование проводили через 20 мин после первого введения РКП на фоне введения 1% раствора АТФ с помощью шприцевого инфузионного дозатора со скоростью 0,16 мг/кг/мин. Длительность инфузии не превышала 5 мин; введение прекращали досрочно при появлении боли в грудной клетке, отрицательной динамики ЭКГ, умеренных и тяжелых побочных реакций. Не прерывая инфузию АТФ, внутривенно болюсно вводили РКП в кубитальный катетер, установленный в другую руку, и выполняли объемную КТ сердца в артериальную фазу контрастирования. По завершении инфузии АТФ, не снимая пациента со стола томографа, наблюдали за ним в течение 5 мин под контролем ЭКГ.

Ввиду широкого спектра явлений при стимуляции аденозиновых рецепторов исследование проводится при мониторинге ЭКГ на протяжении всего времени инфузии АТФ и в течение 5 мин после ее завершения, что позволяет своевременно выявить нарушения ритма и проводимости сердца, контролировать прирост ЧСС. Отдел томографии, в котором выполняется исследование, оснащено дефибриллятором в рабочем состоянии. Для каждого пациента перед исследованием подготовлен 10% раствор аминофиллина – антагониста АТФ, который вводили внутривенно в дозе 4 мг/кг для купирования выраженных побочных эффектов. Регистрировали артериальное давление (АД) до начала исследования и после завершения инфузии АТФ.

Безопасность объемной КТ с фармакологической пробой с АТФ оценивали по частоте следующих побочных действий: легкие (не требующие отмены препарата или специального лечения, разрешающиеся спонтанно – головная боль, одышка, дискомфорт в грудной клетке без динамики показателей ЭКГ); умеренные (требующие прекращения инфузии или специального лечения – симптоматическая артериальная гипотония, экстрасистолия, стресс-индуцированная фибрилляция предсердий, удлинение интервала PQ на ЭКГ и атриовентрикулярная блокада), тяжелые (угрожающие жизни: желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, ИМ, бронхоспазм).

Обработку данных, полученных при томографии, осуществляли с помощью программного пакета Vitrea Advanced на рабочей станции Vitrea Workstation: оцени-

вали серии томографических срезов, полученных в ходе объемной КТ в покое и с фармакологической пробой с АТФ, выполняли трехмерные и мультипланарные реконструкции для визуализации КА. Дефекты перфузии миокарда ЛЖ определяли визуально и путем автоматического расчета полуколичественных показателей: ослабление плотности миокарда ЛЖ (ОП), индекс перфузии миокарда ЛЖ (PI) и коэффициент трансмуральной перфузии (TPR), в покое и в фазу реактивной гиперемии, по следующим формулам:

$ОП = \text{средняя плотность контрастированного миокарда (HU)} - \text{плотность нативного миокарда (базовая линия, HU)}$;

$PI = \text{среднее ОП миокарда} / \text{Среднее ОП ЛЖ}$;

$TPR = \text{субэндокардиальный PI (один сегмент)} / \text{субэпикардиальный PI (весь слой)}$.

За дефект перфузии принимали гиподенсный участок миокарда ЛЖ, выявленный в фазу стресса и не определяемый в фазу покоя, чаще всего расположенный в субэндокардиальном слое, выявляемый в одном сегменте или более минимум на 3 последовательных срезах, при сравнении рентгеновской плотности смежных участков миокарда ЛЖ. При этом TPR в фазу стресса в зоне гипоперфузии должен составлять менее 0,99.

В данной работе представлен конечный результат в виде наличия или отсутствия преходящего дефекта перфузии миокарда ЛЖ. В случае выявления субэндокардиального дефекта перфузии миокарда ЛЖ этот признак кодировался как «1», в случае отсутствия – как «0». Таким же образом присвоены коды по признаку наличия или отсутствия диагноза ИБС в результате комплексного обследования. В последующем эти результаты сопоставляли между собой путем расчета меры согласованности между двумя переменными каппа Коэна. Наличие ишемических дефектов перфузии миокарда ЛЖ по данным объемной КТ сердца, совмещенной с пробой с АТФ, в качестве одной переменной сопоставлено с верификацией ИБС по результатам комплексного обследования в качестве второй переменной, после чего рассчитана мера согласованности каппа Коэна между этими переменными. Интерпретировали рассчитанную меру согласованности каппа Коэна согласно табл. 1. Таким образом, эффективность исследования оценивалась по сопоставимости случаев подтверждения дефектов перфузии миокарда ЛЖ в ответ на введение АТФ с окончательным клиническим диагнозом ИБС.

В настоящем исследовании для расчета статистических данных (клиническая характеристика обследованных больных, частота побочных действий при вве-

Таблица 1. Интерпретация показателя каппа Коэна

Значение κ (каппа Коэна)	Степень согласованности
<0,20	Очень слабая
0,21–0,40	Слабая
0,41–0,60	Умеренная
0,61–0,80	Хорошая
0,81–1,00	Очень хорошая

дении АТФ, частота введения раствора аминафиллина) был выбран пакет статистических программ Statistica 5.1. Для каждого из приведенных показателей определены медиана и интерквартильный интервал. Для определения меры согласованности между двумя переменными каппа Коэна использован сборник статистических программ MedCalc Statistical Software 11.5.0.

Результаты

В исследование включены 58 пациентов, клиническая характеристика которых приведена в табл. 2. Описание атеросклеротических изменений КА представлено по данным КТ-КГ и инвазивной КГ, которые были идентичны.

Таблица 2. Клиническая характеристика обследованных пациентов (n=58)

Характеристика	Значение
Пол	Женский 41 (71) Мужской 17 (29)
Возраст, годы	58,5 [51; 64]
Индекс массы тела, кг/м ²	29 [26; 32]
Курение	12 (21)
Наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям	29 (50)
Систолическое АД, мм рт. ст.	130 [120; 140]
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80 [72; 90]
ЧСС, уд./мин	68,5 [64; 74]
Дислипидемия	44 (76)
Общий холестерин, ммоль/л	5,22 [4,14; 5,7]
Холестерин ЛНП, ммоль/л	3,295 [2,225; 3,84]
Скорость клубочковой фильтрации (по формуле MDRD), мл/мин/1,73 м ²	85 [77; 97]
ИБС+ГБ	38 (65,5)
ИБС+СД 2-го типа	15 (25,9)
Постинфарктный кардиосклероз	3 (5,17)
Атеросклеротическое поражение КА	
• одной	22 (38)
• двух	30 (51,7)
Интактные КА	6 (10,3)
ГБ	5 (8,6)

Данные представлены в виде абсолютного числа (%) или медианы и интерквартильного интервала [25-й квартиль; 75-й квартиль]. АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ГБ – гипертоническая болезнь; СД – сахарный диабет; КА – коронарные артерии.

Безопасность применения АТФ как фармакологического средства при проведении объемной КТ сердца

Определена частота возникновения легких, умеренных, тяжелых побочных эффектов введения АТФ. Систолическое АД на фоне инфузии АТФ снизилось с $132 \pm 12,9$ до $128 \pm 16,3$ мм рт. ст. ($p > 0,05$). Диастолическое АД снизилось с $85 \pm 5,7$ до 77 ± 6 мм рт. ст. ($p = 0,02$). Снижение систолического и диастолического АД не сопровождалось ухудшением самочувствия и нарушениями гемодинамики. Средняя ЧСС на фоне введения АТФ возросла с 66 ± 6 до 90 ± 16 уд./мин ($p < 0,0002$).

Наиболее частыми нежелательными явлениями инфузии раствора АТФ явились головная боль (64%), боль в грудной клетке различного характера без динамики показателей ЭКГ (69%), одышка (90%). У 10 пациентов введение АТФ сопровождалось появлением единичных экстрасистол (наджелудочковых или желудочковых), по поводу которых не требовалось введения раствора аминофиллина, и которые не определялись после завершения исследования.

У 1 пациента зарегистрировано удлинение интервала PQ с 162 до 220 мс, через 2 мин после введения раствора аминофиллина продолжительность интервала PQ вернулась к исходной.

Перечисленные явления самостоятельно разрешались в течение 1–2 мин после завершения введения АТФ или регрессировали после внутривенного введения 10% раствора аминофиллина, который был использован для купирования нежелательных явлений у 10 (17%) пациентов, в количестве 5–10 мл после объемной КТ сердца в фазу стресса (один сердечный цикл). Жалобы пациентов разрешались через 84 ± 22 с после его применения.

Случаев смерти, стресс-индуцированной желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков, фибрилляции предсердий, ИМ, бронхоспазма, клинически значимой артериальной гипотензии не было.

В табл. 3 представлена частота побочных действий, связанных с введением АТФ, а также частота использования раствора аминофиллина для купирования побочных действий.

Эффективность объемной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ в диагностике ишемии миокарда ЛЖ

Проведен анализ изображений, полученных во время объемной КТ с фармакологической пробой с АТФ. На рис. 1 представлены изображения, демонстрирующие наличие субэндокардиального дефекта перфузии ЛЖ в фазу стресса.

В соответствии с табл. 1 вычислена степень согласованности результатов двух исследований – наличие ишемического дефекта перфузии миокарда ЛЖ по данным объемной КТ с фармакологической пробой с АТФ и результатов комплексного обследования в верификации диагноза ИБС. Показатель каппа Коэна составил 0,83, что соответствует очень хорошей степени согласованности результатов.

Обсуждение

В качестве вазодилататора для изучения перфузии миокарда ЛЖ успешно применяется АТФ – производное аденозина, пуриновый нуклеозид, неселективный агонист аденозиновых рецепторов, провоцирующий вазодилатацию коронарных микрососудов [10] и эпикардиальных КА [11]. В эпикардиальных КА, пораженных атеросклерозом, а также в случае поражения сосудистой стенки атеросклерозом или изменения тонуса сосудов микроциркуляторного русла, при введении АТФ ожидается эффект «обкрадывания» за счет перераспределения кровотока, что провоцирует ишемию миокарда ЛЖ. За счет неоднородности кровоснабжения разных слоев миокарда ЛЖ становится возможной верификация преходящих нарушений перфузии, обусловленных атеросклерозом или изменениями на уровне микроциркуляции.

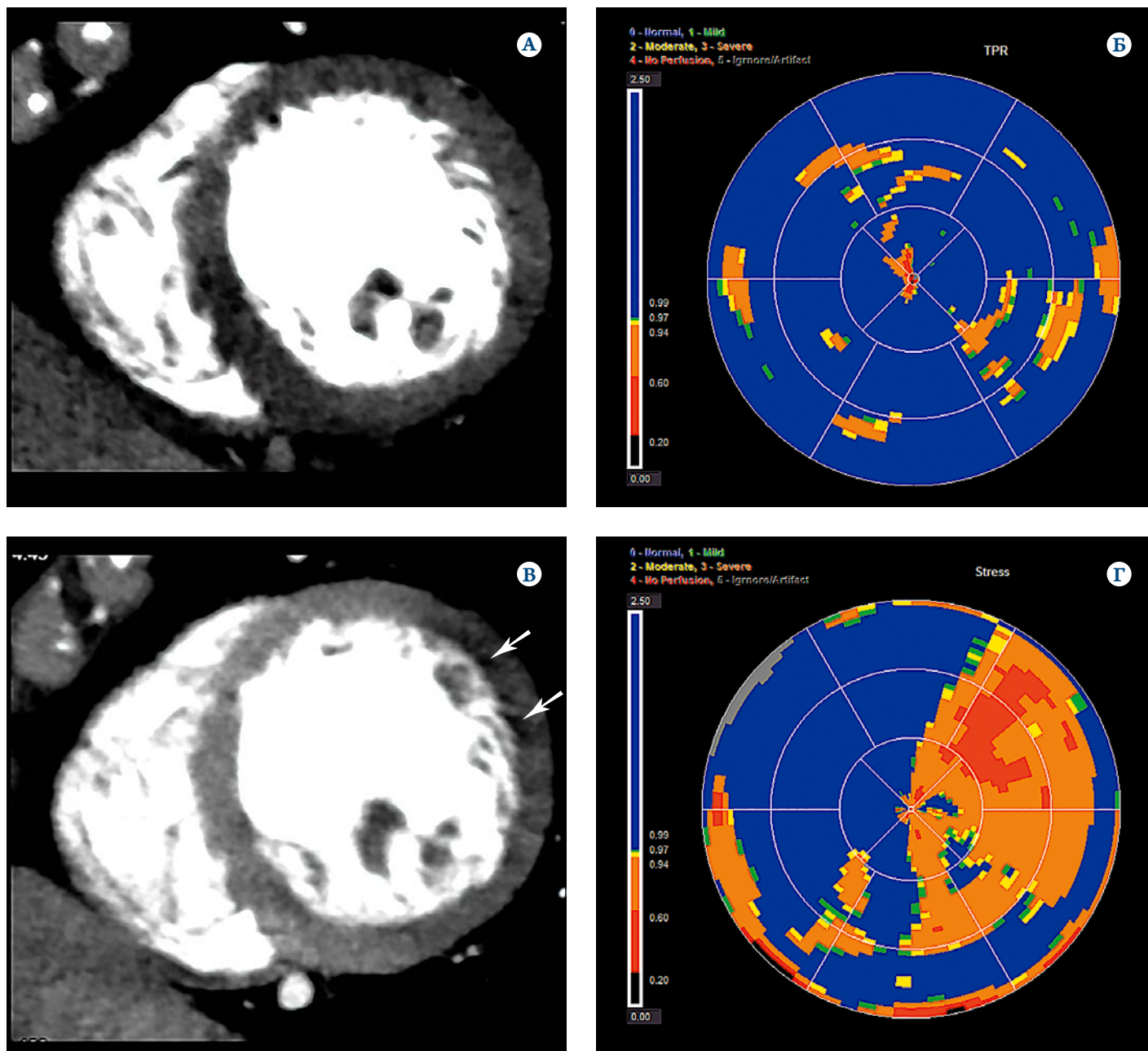
АТФ неселективно воздействует на аденозиновые рецепторы – пуринергические рецепторы, представляющие собой трансмембранные белки в комплексе с G-белком. АТФ, как и аденозин, оказывает выраженное действие на органы и ткани, в том числе сердце, путем активации двух семейств пуринергических рецепторов – P1 и P2 [12].

Семейство рецепторов P1 представлено подтипами A1, A2A, A2B, A3 [13], выявленными практически во всех тканях. Активация рецепторов A1 и A3 приводит к сниже-

Таблица 3. Частота побочных действий при введении АТФ; частота введения раствора аминофиллина

Нежелательные явления	Число побочных действий, абс. (%)	Введение аминофиллина, абс. число (%)
Одышка	52 (90)	3 (5)
Дискомфорт в грудной клетке без динамики ЭКГ	40 (69)	5 (8,6)
Головная боль	37 (64)	0
Экстрасистолия	10 (17)	1 (1,7)
Атриовентрикулярная блокада / удлинение интервала PQ	1 (1,7)	1 (1,7)

Рисунок 1. Выявление субэндокардиального дефекта перфузии боковой стенки ЛЖ



А – изображение миокарда ЛЖ в артериальную фазу контрастирования в покое, мультипланарная реконструкция, поперечный срез на уровне средних сегментов миокарда ЛЖ, дефекты контрастирования миокарда ЛЖ не определяются; Б – детализированная полярная карта распределения коэффициента трансмуральной перфузии, во всех сегментах TPR >0,99; В – изображение миокарда ЛЖ в артериальную фазу контрастирования при пробе с АТФ, мультипланарная реконструкция, поперечный срез на уровне средних сегментов миокарда ЛЖ, определяется дефект контрастирования миокарда в проекции боковой стенки ЛЖ (белые стрелки); Г – детализированная полярная карта распределения коэффициента трансмуральной перфузии, во всех сегментах боковой стенки ЛЖ TPR <0,99 (зона оранжево-красного цвета). ЛЖ – левый желудочек.

нию концентрации внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Активация рецепторов A2A и A2B опосредует образование цАМФ с помощью Gs-белка [14]. Семейство рецепторов P2 объединяет подтипы P2X и P2Y [15]. Рецепторы P2X включают 7 подтипов ионных каналов; рецепторы P2Y объединяют 8 подтипов, связанных с G-белком структур [16]. Проявление системных эффектов аденозина и неселективного агониста аденозиновых рецепторов АТФ обусловлено несколько-

ми факторами и зависит от характеристик рецептора, типа ткани, наличия или отсутствия поражения ткани, концентрации аденозина.

Введение АТФ может сопровождаться кратковременными эпизодами синусовой брадикардии, ухудшением предсердно-желудочковой проводимости, артериальной гипотонией (снижением систолического и диастолического АД на 10–15 мм рт. ст.), болью в грудной клетке, одышкой [17]. В нашем исследовании повышение сред-

ней ЧСС при введении АТФ с 66 ± 6 до 90 ± 16 уд/мин не сопровождалось ухудшением состояния пациентов, было обусловлено активацией симпатической части вегетативной нервной системы, опосредованной барорефлексом [18, 19].

Установлено, что реализация эффектов стимуляции рецепторов типа A1, в том числе бронхоспазма, прямо пропорциональна концентрации аденозина. В нашем исследовании производился расчет дозы АТФ, исходя из массы тела пациента, благодаря чему создавалась оптимальная концентрация препарата в крови, не приводящая к развитию бронхоспазма.

Небольшая частота побочных эффектов и их быстрое разрешение, в течение 1–2 мин после прекращения инфузии АТФ, объясняются высокой скоростью метаболизма АТФ, коротким периодом полувыведения ($T_{1/2}$ 0,5–1,5 с) [15]. Установлено, что только 1% введенного объема раствора АТФ обнаруживается в цельной крови через 40 с после болюсной инъекции [20, 21].

Продemonстрированная нами возможность безопасного применения АТФ в качестве вазодилататора при оценке перфузии миокарда ЛЖ методом объемной КТ сердца соответствует показателям безопасности применения агонистов аденозиновых рецепторов в выявлении нарушений перфузии миокарда ЛЖ с использованием ОФЭКТ [9] или магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца [22]. Ранее введение АТФ в качестве вазодилататора с целью визуализации ишемии миокарда ЛЖ при проведении КТ сердца изучалось в сопоставлении с данными инвазивной КГ у 21 пациента. При этом продемонстрирована высокая диагностическая точность комбинации КТ-КГ с фармакологической пробой с АТФ в выявлении ишемических дефектов перфузии миокарда ЛЖ [23]. Была показана высокая сопоставимость методов мультиспиральной КТ сердца с фармакологической пробой с АТФ по сравнению с данными перфузионной сцинтиграфии миокарда и инвазивной КГ в выявлении ишемических дефектов перфузии миокарда ЛЖ [24]. В нашей работе возможности фармакологической пробы с АТФ в диагностике ИБС изучались впервые при проведении объемной КТ, обладающей возможностью получать одновременно 640 срезов толщиной 0,5 мм за один сердечный цикл, захватывая всю область сердца, определять анатомическое расположение зон дефектов перфузии миокарда ЛЖ.

Результаты нашего исследования подтвердили высокую степень согласованности результатов объемной КТ в сочетании с фармакологической пробой с АТФ с данными комплексного обследования в выявлении ИБС. Высокая точность определения гемодинамической значимости стенозов КА методом объемной КТ сердца

с пробой с АТФ продемонстрирована нами ранее в сопоставлении с результатом инвазивного определения фракционного резерва коронарного кровотока [25]. Очевидно также преимущество этого инновационного метода верификации ишемии миокарда ЛЖ при неизменных КА одномоментно, без привлечения дополнительных методов диагностики. Преобладание женщин в представленной нами группе объясняется низкой вероятностью ИБС у них на начальном этапе обследования, что представляло особый интерес в демонстрации диагностических возможностей объемной КТ сердца в сочетании с пробой с АТФ. Ранее нами опубликован один из клинических случаев, когда при наличии типичной клинической картины стенокардии напряжения, ишемических изменений на ЭКГ во время тредмил-теста, диагноз «ИБС при неизменных КА» был выставлен с учетом выявления ишемического дефекта перфузии миокарда ЛЖ и интактных КА по данным объемной КТ сердца в сочетании с фармакологической пробой с АТФ [26]. Повышение информативности перфузионной КТ сердца с применением фармакологической пробы с аденозином в выявлении ИБС было также продемонстрировано в многоцентровом международном исследовании CORE-320, в котором изучалась перфузионная КТ-320 в оценке гемодинамической значимости стенозов КА с включением 381 пациента; в качестве референтных методов были избраны инвазивная КГ и ОФЭКТ сердца. Было доказано, что сочетание КТ-КГ с оценкой КТ-перфузии на фоне введения аденозина в сравнении с изолированной КТ-КГ повышает специфичность метода в определении гемодинамической значимости стенозов КА от 70 до 86%, общую точность – до 79% [27].

Заключение

Применение аденозинтрифосфата натрия в диагностике преходящей ишемии миокарда левого желудочка, несмотря на широкий спектр стимулируемых процессов, представляется безопасным при одновременном проведении объемной компьютерной томографии сердца в силу короткого периода полувыведения препарата, возможности ранней диагностики побочных реакций и быстрого их устранения. Введение 1% раствора аденозинтрифосфата натрия может быть рекомендовано в качестве вазодилататора в оценке перфузии миокарда левого желудочка методом объемной компьютерной томографии сердца.

Анализ томограмм с выявлением зон гипоперфузии миокарда левого желудочка после введения аденозинтрифосфата натрия позволил идентифицировать таковые как зоны спровоцированной ишемии. Высокая сопоставимость результатов объемной компьютерной томографии сердца с фармакологической пробой с аденозинтрифос-

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОКС/ЧКВ С ПОЗИЦИИ АНТИАГРЕГАНТА 1-Й ЛИНИИ¹



Для предупреждения тромботических осложнений
у пациентов с ОКС, которым проводится ЧКВ³



Более выраженное действие по сравнению с клопидогрелом
в снижении частоты ПКТ и ВКТ с 3-го дня и до 450 дней²



Среди пациентов, которым показан прасугрел (Эффиент®) 10 мг, нет отличий от терапии
клопидогрелом 75 мг по риску «больших» по классификации TIMI, не связанных с АКШ кровотечений²

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ*

Состав. Прасугрел гидрохлорид 5,49/10,98 мг соответствует прасугрелу (основанию) 5,00/10,00 мг. **Показания к применению.** Для предупреждения тромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым проводится чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ): пациентам с нестабильной стенокардией (НС) или инфарктом миокарда (ИМ); без подъема сегмента ST (ИМБПСТ), которым проводится ЧКВ. Пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМСПСТ), которым проводится первичное или отложенное ЧКВ. Для предупреждения тромбоза стента при ОКС. **Способ применения и дозы.** Внутрь, независимо от приема пищи. Недопустимо ломать таблетку перед приемом. Прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 10 мг. Пациенты с НС/ИМБПСТ, которым проводится коронарная ангиография в течение 48 часов после госпитализации, должны принимать нагрузочную дозу только во время ЧКВ. Пациенты, принимающие прасугрел, также должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (75–325 мг). У пациентов с ОКС, которым было проведено ЧКВ, преждевременное прекращение терапии любым антиагрегантом, включая Эффиент®, может привести к повышенному риску тромбоза, ИМ или смерти вследствие основного заболевания. Рекомендуется лечение продолжительностью до 12 месяцев, если не возникнут показания для отмены препарата. **Пациенты с массой тела < 60 кг:** прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 5 мг. Поддерживающая доза 10 мг не рекомендуется. **Пациенты в возрасте ≥ 75 лет:** применение лекарственного препарата Эффиент®, как правило, не рекомендуется, если лечение считается необходимым, то прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг, далее назначается ежедневная поддерживающая доза 5 мг. **Пациенты с почечной недостаточностью:** коррекция дозы не требуется. **Пациенты с печеночной недостаточностью:** для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется (класс A и B по шкале Чайлд-Пью). **Дети и подростки:** не рекомендуется, так как данные об эффективности и безопасности недостаточны. **Противопоказания.*** Установленная повышенная чувствительность к прасугрелу или к любому компоненту, входящему в состав препарата; состояние с повышенным риском кровотечения (патологические кровотечения, например при пептической язве); транзиторная ишемическая атака или инсульт в анамнезе; тяжелая печеночная недостаточность (класс C по шкале Чайлд-Пью); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; планируемое срочное аортокоронарное шунтирование (АКШ), поскольку это связано с более высоким риском послеоперационного кровотечения. При проведении планового АКШ рекомендована предшествующая (за 7 дней до планируемой операции) отмена прасугрела. **Особые указания.*** Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) может возникнуть менее чем через 2 недели после начала приема препарата. ТТП – серьезное заболевание, которое может привести к летальному исходу и требующее срочного лечения, включая плазмаферез. ТТП характеризуется тромбоцитопенией, неврологическими нарушениями, нарушением функции почек и лихорадкой. Хирургические вмешательства: пациентам рекомендуется сообщать врачам, в том числе стоматологам, о применении прасугрела при планировании хирургических вмешательств или назначении новых лекарственных препаратов. Увеличение частоты кровотечений в 3 раза и их тяжести может наблюдаться у пациентов с АКШ в течение 7 дней после отмены прасугрела. **Риск кровотечения:** у пациентов с ИМБПСТ, принимавших нагрузочную дозу прасугрела в среднем за 4 часа перед диагностической коронарной ангиографией, увеличивался риск больших и малых кровотечений по сравнению с пациентами, принимавшими нагрузочную дозу прасугрела во время ЧКВ. Пациентов следует предупреждать о возможном увеличении времени кровотечения на фоне приема прасугрела (в комбинации с АСК) и о необходимости информировать врача о любых возникающих кровотечениях. **Гиперчувствительность, включая ангионевротический отек:** сообщалось о случаях у пациентов, принимавших прасугрел, в том числе у пациентов с реакцией гиперчувствительности к другим тиапидиридинам в анамнезе. **Лактаза.** Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией принимать препарат не следует. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.*** **Варфарин:** с особой осторожностью в связи с возможностью увеличения риска кровотечения. **Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):** в связи с возможностью увеличения риска кровотечения применение прасугрела на фоне постоянной терапии НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2) должно проводиться с особой осторожностью. **Лекарственные средства, метаболизирующиеся изоферментом CYP2B6:** прасугрел – слабый ингибитор изофермента CYP2B6. У здоровых субъектов прасугрел на 23% снижал эффект гидроксibu-

пропиона – метаболита бупропиона, образованного изоферментом CYP2B6. Такой эффект может быть клинически выраженным, только когда прасугрел применяется совместно с препаратами, имеющими узкое терапевтическое окно и метаболизирующимися исключительно изоферментом CYP2B6 (например, циклофосфамид или эфавиренз). **Другие виды сочетанного применения препаратов:** можно одновременно применять с препаратами, метаболизируемыми изоферментами цитохрома P450, включая статины, или с препаратами, являющимися индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома P450. Также можно одновременно применять с АСК, гепарином, дигоксидом и препаратами, повышающими pH желудочного сока, включая ингибиторы протонной помпы, и с блокаторами H2-гистаминовых рецепторов. **Беременность* и период грудного вскармливания.*** Неизвестно, выделяется ли прасугрел с грудным молоком. В период грудного вскармливания применение препарата не рекомендовано. Прасугрел может назначаться во время беременности, только если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций.*** Не установлено. **Побочное действие.*** Побочные эффекты, выявленные в ходе клинических исследований (при лечении ОКС). **Кровотечения, не связанные с АКШ:** «большие» кровотечения по классификации TIMI (угрожающие жизни, в том числе фатальные; клинически выраженные внутричерепные кровотечения; требующие интронных препаратов; требующие хирургического вмешательства; требующие переливания крови (≥ 4 единиц)); «малые» кровотечения по классификации TIMI (кровавые выделения из десен, кровавый стул (гематохезия), желудочно-кишечное кровотечение, экхимозы, гематурия, гематома в месте пункции сосуда, кровотечение в месте пункции, ушиб. **Нечасто:** внутриглазное кровоизлияние, кровохарканье, ректальное кровотечение, кровотечение из десен, кровавый стул (гематохезия), забрюшинное кровотечение, подкожная гематома, кровотечение после проведения процедуры. **Нежелательные реакции негеморрагического характера.** Часта: анемия, кожная сыпь. **Редко:** тромбоцитопения. При использовании стандартных режимов дозирования прасугрела пациенты, перенесшие ранее инсульт или транзиторную ишемическую атаку, имеют больший риск развития инсульта или ТИА, чем пациенты с отсутствием этих заболеваний в анамнезе. **Нежелательные реакции, выявленные методом сбора спонтанных сообщений.** Редко: реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек. **Очень редко:** тромбоцитопеническая пурпура. **Передозировка.*** **Фармакологические свойства.*** Антиагрегантное средство; является антагонистом рецепторов класса P2Y₁₂ к аденозиндифосфату и ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов. **Форма выпуска.*** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг. **Номер регистрационного удостоверения:** ЛП-000675.

АО «Сервье», Россия, 125196, г. Москва, Лесная ул., дом 7, этаж 7, 8, 9.
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701, www.servier.ru

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.
** Исследование Тритон-ТИМИ 38.

АКШ – аортокоронарное шунтирование, ВКТ – вторичные конечные точки (выявленный/возможный тромбоз стента, смерть от сердечно-сосудистой причины, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, экстренная реваскуляризация целевого сосуда в течение 30 дней или повторная госпитализация по причине коронарно-ишемических событий). ОКС – острый коронарный синдром, ПКТ – первичные конечные точки (нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт, смерть от сердечно-сосудистой причины), ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Эффиент®
прасугрел таблетки

1. Двойная антитромбоцитарная терапия при ишемической болезни сердца: обновленная версия 2017 года, Российский кардиологический журнал. 2018; 23(8): 113–163. 2. Antman E. M., Wiviott S. D., Murphy S. A. et al. Early and late benefits of Prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. J Am Coll Cardiol. 2008; 51 (21): 2028–2033/Антман Е. и соавт. Ранние и отдаленные преимущества прасугрела в лечении пациентов с ОКС и ЧКВ, исследование Тритон-ТИМИ 38. Журнал Американского колледжа кардиологов. 2008; 51 (21): 2028–2033. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эффиент® ЛП-000675 от 05.07.17.

фатом натрия в выявлении ишемической болезни сердца с данными стресс-тестов и инвазивной коронарографии позволяет определить объемную компьютерную томографию с пробой с аденозинтрифосфатом натрия как инновационный эффективный неинвазивный метод диагностики ишемической болезни сердца, решающий эту важ-

ную клиническую задачу в течение одного исследования без необходимости инвазивной коронарографии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 15.07.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Boytsov S.A., Samorodskaya I.V., Nikulina N.N., Yakushin S.S., Andreev E.M., Zairatyants O.V. et al. Comparative analysis of mortality from acute forms of ischemic heart disease during a 15-year period in the Russian Federation and the United States and the factors influencing its formation. *Therapeutic Archive*. 2017;89(9):53–9. [Russian: Бойцов С.А., Самородская И.В., Никулина Н.Н., Якушин С.С., Андреев Е.М., Зайратьянц О.В. и др. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование. *Терапевтический архив*. 2017;89(9):53–9]. DOI: 10.17116/terarkh201789953-59
2. Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Lyakishev A.A., Lupanov V.P., Panchenko E.P., Komarov A.L. et al. Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2015;10(3):3–33. [Russian: Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Лупанов В.П., Панченко Е.П., Комаров А.Л. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. *Кардиологический вестник*. 2015;10(3):3–33]
3. Taylor A, Yang E. Comparing American and European Guidelines for the Initial Diagnosis of Stable Ischaemic Heart Disease. *European Heart Journal*. 2020;41(7):811–5. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa057
4. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV et al. Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(10):886–95. DOI: 10.1056/NEJMoa0907272
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
6. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(24):e44–164. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.013
7. Yamada H, Azuma A, Hirasaki S, Kobara M, Akagi A, Shima T et al. Intracoronary adenosine 5'-triphosphate as an alternative to papaverine for measuring coronary flow reserve. *The American Journal of Cardiology*. 1994;74(9):940–1. DOI: 10.1016/0002-9149(94)90591-6
8. Miyagawa M, Kumano S, Sekiya M, Watanabe K, Akutzu H, Imachi T et al. Thallium-201 myocardial tomography with intravenous infusion of adenosine triphosphate in diagnosis of coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26(5):1196–201. DOI: 10.1016/0735-1097(95)00304-5
9. Karpova I.E., Samoilenko L.E., Soboleva G.N., Sergienko V.B., Karpov Yu.A., Chernisheva I.E. et al. Adenosine Triphosphate Stress ^{99m}Tc-MIBI Single-Photon Emission Computed Tomography in the Diagnosis of Myocardial Ischemia in Patients With Microvascular Angina. *Kardiologiya*. 2014;54(7):4–8. [Russian: Карпова И.Е., Самойленко Л.Е., Соболева Г.Н., Сергиенко В.Б., Карпов Ю.А., Чернышева И.Е. и др. Применение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc-МИБИ в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом натрия в диагностике ишемии миокарда у больных с микроваскулярной стенокардией. *Кардиология*. 2014;54(7):4–8]
10. Shiode N, Kato M, Nakayama K, Shinohara K, Kurokawa J, Yamagata T et al. Effect of Adenosine Triphosphate on Human Coronary Circulation. *Internal Medicine*. 1998;37(10):818–25. DOI: 10.2169/internalmedicine.37.818
11. Shiode N, Morishima N, Nakayama K, Yamagata T, Matsuura H, Kajiyama G. Flow-mediated vasodilation of human epicardial coronary arteries: effect of inhibition of nitric oxide synthesis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;27(2):304–10. DOI: 10.1016/0735-1097(95)00465-3
12. Headrick JP, Peart JN, Reichelt ME, Haseler LJ. Adenosine and its receptors in the heart: Regulation, retaliation and adaptation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 2011;1808(5):1413–28. DOI: 10.1016/j.bbame.2010.11.016
13. Jacobson KA, Gao Z-G. Adenosine receptors as therapeutic targets. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2006;5(3):247–64. DOI: 10.1038/nrd1983
14. Kozlovski V.I., Zinchuk V.V., Stankevich P.B., Khlopitski S. The role of adenosine in the regulation of the functions of the cardiovascular system. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2007;1(17):49–53. [Russian: Козловский В.И., Зинчук В.В., Станкевич П.Б., Хлопицкий С. Роль аденозина в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2007;1(17):49–53]
15. Skrabanja ATP, Bouman EAC, Dagnelie PC. Potential value of adenosine 5'-triphosphate (ATP) and adenosine in anaesthesia and intensive care medicine. *British Journal of Anaesthesia*. 2005;94(5):S56–62. DOI: 10.1093/bja/aei093
16. Boeynaems J-M, Wilkin F, Marteau F, Duhant X, Savi P, Suarez Gonzalez N et al. P2Y receptors: New subtypes, new functions. *Drug Development Research*. 2003;59(1):30–5. DOI: 10.1002/ddr.10199
17. Belhassen B, Peller A. Adenosine triphosphate and adenosine: Perspectives in the acute management of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Clinical Cardiology*. 1985;8(9):460–4. DOI: 10.1002/clc.4960080903
18. Alberti C, Monopoli A, Casati C, Forlani A, Sala C, Nador B et al. Mechanism and Pressor Relevance of the Short-Term Cardiovascular and Renin Excitatory Actions of the Selective A2A-Adenosine Receptor Agonists. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1997;30(3):320–4. DOI: 10.1097/00005344-199709000-00008
19. Dhalla AK, Wong M-Y, Wang W-Q, Biaggioni I, Belardinelli L. Tachycardia Caused by A2A Adenosine Receptor Agonists Is Mediated by Direct Sympathoexcitation in Awake Rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2006;316(2):695–702. DOI: 10.1124/jpet.105.095323
20. Proctor HJ, Thiet M, Palladino GW. ATP-MgCl2 treatment prior to hypoxic-hypotension. *Circulatory shock*. 1983;11(1):65–71. PMID: 6640855
21. Shapiro MJ, Jellinek M, Pyrros D, Sundine M, Baue AE. Clearance and maintenance of blood nucleotide levels with adenosine triphosphate-magnesium chloride injection. *Circulatory shock*. 1992;36(1):62–7. PMID: 1551186
22. Nguyen K-L, Bandettini WP, Shanbhag S, Leung SW, Wilson JR, Arai AE. Safety and tolerability of regadenoson CMR. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2014;15(7):753–60. DOI: 10.1093/ehjci/jet278

23. Kido T, Watanabe K, Saeki H, Shigemitsu S, Matsuda T, Yamamoto M et al. Adenosine triphosphate stress dual-source computed tomography to identify myocardial ischemia: comparison with invasive coronary angiography. *SpringerPlus*. 2014;3(1):75. DOI: 10.1186/2193-1801-3-75
24. Kurata A, Mochizuki T, Koyama Y, Haraikawa T, Suzuki J, Shigematsu Y et al. Myocardial Perfusion Imaging Using Adenosine Triphosphate Stress Multi-Slice Spiral Computed Tomography. *Circulation Journal*. 2005;69(5):550–7. DOI: 10.1253/circj.69.550
25. Soboleva G.N., Gaman S.A., Ternovoy S.K., Karpov Yu.A., Minasyan A.A., Shariya M.A. et al. The study of myocardial perfusion by cardiac volumetric computed tomography, combined with adenosine triphosphate test, in a patient with painless myocardial ischemia and atherosclerosis of the coronary arteries. *Therapeutic Archive*. 2020;92(4):76–9. [Russian: Соболева Г.Н., Гаман С.А., Терновой С.К., Карпов Ю.А., Минасян А.А., Шария М.А. и др. Изучение перфузии миокарда методом объемной компьютерной томографии сердца, совмещенной с пробой аденозинтрифосфатом, у пациентки с безболевым ишемическим миокардом и атеросклерозом коронарных артерий. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):76–9]. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000201
26. Soboleva G.N., Gaman S.A., Ternovoy S.K., Shariya M.A., Karpova I.E., Karpov Yu.A. Disturbance of myocardial perfusion in non-obstructive coronary arteries by volume computed tomography combined with adenosine triphosphate pharmacological test. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2018;8(3):273–8. [Russian: Соболева Г.Н., Гаман С.А., Терновой С.К., Шария М.А., Карпова И.Е., Карпов Ю.А. Нарушение перфузии миокарда левого желудочка при неизмененных коронарных артериях по данным объемной компьютерной томографии, совмещенной с фармакологической пробой аденозинтрифосфатом. *Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики*. 2018;8(3):273–8]. DOI: 10.21569/2222-7415-2018-8-3-273-278
27. Magalhães TA, Kishi S, George RT, Arbab-Zadeh A, Vavere AL, Cox C et al. Combined coronary angiography and myocardial perfusion by computed tomography in the identification of flow-limiting stenosis – The CORE320 study: An integrated analysis of CT coronary angiography and myocardial perfusion. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2015;9(5):438–45. DOI: 10.1016/j.jcct.2015.03.004