

Неласов Н. Ю., Сидоров Р. В., Моргунов М. Н., Долтмурзиева Н. С.,
Ерошенко О. Л., Арзуманян Э. А., Нечаева А. Г., Шлык С. В.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

НАГРУЗОЧНАЯ ПРОБА С АДЕНОЗИНТРИФОСФАТОМ В СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИИ: ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО АЛГОРИТМА ИССЛЕДОВАНИЯ

Ключевые слова: стресс-эхокардиография, аденозинтрифосфат, деформация миокарда.

Ссылка для цитирования: Неласов Н. Ю., Сидоров Р. В., Моргунов М. Н., Долтмурзиева Н. С., Ерошенко О. Л., Арзуманян Э. А., Нечаева А. Г., Шлык С. В. Нагрузочная проба с аденозинтрифосфатом в стресс-эхокардиографии: обоснование оптимального алгоритма исследования. *Кардиология*. 2019;59(11):39–47.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оптимизация алгоритма стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) при внутривенном интракубитальном введении аденозинтрифосфата (АТФ) с учетом фармакокинетики и фармакодинамики препарата в организме человека. **Материалы и методы.** Для оптимизации алгоритма стресс-ЭхоКГ с АТФ проведен поиск публикаций по тематике проведения нагрузочных проб с этим препаратом в основных научных базах данных с целью выявления факторов, влияющих на результаты теста. Выявлено и проанализировано 48 научных работ. Новый алгоритм апробирован у 26 пациентов с ишемической болезнью сердца и другой кардиальной патологией. На ультразвуковом сканере проведена трехмерная стресс-ЭхоКГ с АТФ в реальном времени и с автоматизированной оценкой продольной деформации миокарда левого желудочка (4D-стресс-ЭхоКГ + ПДЛЖ). **Результаты.** Оптимизированный алгоритм предполагает регистрацию ЭхоКГ до введения АТФ, во время введения (при достижении субмаксимальной дилатации коронарных артерий), через 5 мин после окончания инфузии. Запись данных ЭхоКГ на втором этапе должна проводиться не раньше чем через 3 мин от начала инфузии АТФ. Основным критерий, указывающий на достижение субмаксимальной коронарной вазодилатации, – снижение систолического артериального давления (САД) на 5 мм рт. ст. и более (но не ниже 90 мм рт. ст.). Начальная доза АТФ составляла 140 мкг/кг/мин. Если через 2 мин от начала введения АТФ снижения САД не отмечалось, скорость введения увеличивали сначала до 175, а затем и до 210 мкг/кг/мин. При тестировании алгоритма у всех пациентов удалось достигнуть состояния субмаксимальной дилатации коронарных артерий. САД в среднем снизилось на $16,4 \pm 13,7$ мм рт. ст., а частота сердечных сокращений увеличилась на $12,7 \pm 8,1$ уд/мин. Во всех случаях были зарегистрированы объемные данные ЭхоКГ, приемлемые для дальнейшего визуального анализа региональной сократимости миокарда и автоматизированной оценки деформации миокарда. **Заключение.** Проведена оптимизация алгоритма стресс-ЭхоКГ с АТФ. Тестирование нового алгоритма продемонстрировало его безопасность и эффективность при регистрации данных ЭхоКГ. Усовершенствованный протокол инфузии может быть рекомендован для тестирования и в других визуализирующих методиках оценки сократимости и перфузии миокарда.

Nelasov N. J., Sidorov R. V., Morgunov M. N., Doltmurzieva N. S.,
Eroshenko O. L., Arzumanjan E. A., Nechaeva A. G., Shluik S. V.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

ECHOCARDIOGRAPHIC STRESS TEST WITH ADENOSINE TRIPHOSPHATE: OPTIMIZATION OF THE ALGORITHM

Keywords: stress-echocardiography; adenosine triphosphate; myocardial strain.

For citation: Nelasov N. J., Sidorov R. V., Morgunov M. N., Doltmurzieva N. S., Eroshenko O. L., Arzumanjan E. A., Nechaeva A. G., Shluik S. V. Echocardiographic Stress Test with Adenosine Triphosphate: Optimization of the Algorithm. *Kardiologiya*. 2019;59(11):39–47.

SUMMARY

Purpose. To: 1) optimize algorithm of stress echocardiography (s-Echo) with intravenous adenosine triphosphate (ATP) infusion taking into account pharmacokinetics and pharmacodynamics of ATP in human body, 2) test new algorithm in patients with coronary and other heart diseases. **Materials and methods.** In order to determine spectrum of factors influencing the results of stress test with ATP we inspected main scientific data bases and found 48 publications on ATP application for diagnostic purposes. Analysis of these publications allowed us to optimize algorithm of ATP s-Echo. Optimized algorithm was tested on 26 subjects, who underwent ATP 4D strain-stress-echocardiography of the left ventricle. **Results and discussion.** Optimized algorithm has three stages: registration of Echo data sets before, at the time of ATP infusion, and after 5 min of ATP infusion termination. Registration of Echo parameters at the second stage must begin not earlier than 3 min after the onset of ATP infusion and only in the presence of signs of coronary vaso-

dilation. We think that the main indirect criterion of submaximal coronary vasodilation is 5 mm Hg or more decrease in systolic blood pressure (SBP), but not below SBP level of 90 mm Hg. Initial dose of ATP is 140 µg/kg/min. If after 2 min of infusion SBP do not diminish we increase the infusion rate at first to 175 and then to 210 µg/kg/min. While testing new algorithm in all cases we have achieved criteria of effective vasodilation. Mean SBP decrease was 16.4 ± 13.7 mm Hg, heart rate increase – 12.7 ± 8.1 bpm. In all patients we obtained interpretable 4D LV Echo data sets for visual analysis of local contractility and automatic strain analysis. *Conclusion.* Optimization of ATP s-Echo algorithm was performed. Safety and efficacy of optimized algorithm for registration of echo data was demonstrated. New ATP infusion algorithm can also be recommended for testing with other cardiac imaging modalities in evaluation of myocardial perfusion and contractility (SPECT, CT, MRI, PET).

Information about the corresponding author: Nelassov Nikolay J. - MD, PhD, professor. E-mail: nelassov@rambler.ru

Основным содержанием современной функциональной диагностики в кардиологии являются нагрузочные тесты, среди которых различают пробы с электрокардиостимуляцией, физической и фармакологической нагрузкой [1, 2]. При проведении последних в мировой практике чаще всего используются такие препараты, как добутамин, дипиридабол и аденозин [3–5].

Добутамин доступен в российской аптечной сети, а сам стресс-тест с этим препаратом, обладая достаточно высокими чувствительностью и специфичностью к выявлению патологии, получил у нас наибольшее распространение [6].

Аденозин и дипиридабол, являясь мощными коронарными вазодилататорами, при стенотических поражениях коронарных артерий (КА) вызывают формирование синдрома «обкрадывания» и в связи с этим позволяют с высокой надежностью обнаруживать коронарную патологию. Эти препараты широко применяются во всем мире в нагрузочных тестах с внутривенным и интракоронарным введением лекарственных средств [4, 5, 7–10], однако на отечественном фармацевтическом рынке они, к сожалению, пока недоступны.

В то же время наряду с аденозином за рубежом (особенно в странах азиатского региона) при моделировании функциональных нагрузок довольно часто используется предшественник аденозина – аденозинтрифосфат (АТФ) [11–13]. Этот препарат без труда может быть приобретен и в российских аптеках. Тем не менее в доступной нам литературе мы не обнаружили данных о проведении в нашей стране целенаправленных исследований по изучению возможности и эффективности применения АТФ для эхокардиографической диагностики кардиальной патологии, а также обоснованию оптимального протокола исследования. Лишь в единичных публикациях анализируется алгоритм внутривенного введения АТФ при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда и перфузионной магнитно-резонансной томографии коронарного русла [14–18].

В зарубежных научных публикациях предложено несколько алгоритмов использования АТФ в качестве стресс-агента. Методики различаются следующими характеристиками:

- а) местом введения АТФ (интракоронарно, внутривенно интрафemorально или интракубитально);
- б) способом, дозой и скоростью введения (болюсно интракоронарно от 15 до 600 мкг или внутривенно медленно от 15 до 400 мкг/кг/мин);
- в) общим временем внутривенной инфузии (от 3 до 14 мин);
- г) наличием или отсутствием сопутствующего внутривенного введения атропина (по 0,25 мг до общей дозы 1 мг), а также временем регистрации анализируемых показателей от начала фармакологической пробы (сразу после болюсного интракоронарного введения или через 1–5 мин после начала внутривенной пробы) [11, 15, 19–22].

Вопрос в том, какая из методик введения препарата может быть признана наиболее рациональной.

Этот же вопрос встал и перед нами, когда мы вплотную подошли к внедрению в диагностическую практику нагрузочной методики с АТФ для выявления зон скрытой ишемии: трехмерной стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) в реальном времени с оценкой продольной деформации миокарда левого желудочка (4D-стресс-ЭхоКГ + ПДЛЖ). Принимая во внимание изложенное, мы решили оптимизировать протокол нагрузочной пробы с АТФ для стресс-ЭхоКГ при интракубитальной внутривенной инфузии препарата с учетом особенностей его фармакокинетики и фармакодинамики. Такой протокол, как нам представляется, мог бы оказаться полезным и при использовании в других визуализирующих методиках оценки сократимости и перфузии миокарда: однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, перфузионной магнитно-резонансной томографии, перфузионной компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии. При создании протокола поставлены задачи определиться:

- а) с клиническими критериями достижения эффективной вазодилатации;
- б) с оптимальными дозой, скоростью и временем интракубитальной инфузии АТФ.

Кроме того, поставлена задача протестировать оптимизированный инфузионный протокол 4D-стресс-ЭхоКГ + ПДЛЖ.

Материалы и методы

С целью идентификации различных факторов, влияющих на проявление кардиоваскулярных эффектов АТФ в организме человека, а также сравнительной оценки предложенных ранее методик введения этого препарата в диагностических целях изучена русско- и англоязычная научная литература по разделу нагрузочных тестов с АТФ (базы данных elibrary.ru, Medline / PubMed, ScienceDirect, ClinicalKey, Wiley Online Library, ResearchGate). На основании оценки собранной информации, а также первого собственного опыта применения АТФ в нагрузочных пробах осуществлена оптимизация алгоритма 4D-стресс-ЭхоКГ + ПДАЖ (алгоритм и его обоснование см. в разделе Результаты).

Тестирование созданного алгоритма выполнено у 26 человек (средний возраст $59,4 \pm 10,6$ года, 22 мужчины). Среди них был 21 пациент с ишемической болезнью сердца (ИБС) с верифицированным при коронарографии (КГ) значимым поражением КА: однососудистое поражение – у 6 пациентов (средняя оценка по шкале SYNTAX $10,0 \pm 5,8$ балла); двухсосудистое – у 10 (средняя оценка по шкале SYNTAX $15,6 \pm 8,1$ балла); трехсосудистое поражение – у 5 (средняя оценка по шкале SYNTAX $26,1 \pm 8,4$ балла) [23] и 5 человек с исключенным при КГ и нагрузочных тестах диагнозом ИБС атеросклеротического и неатеросклеротического происхождения. АТФ вводили внутривенно интракубитально с помощью шприцевого дозатора Инстилар-1438, позволяющего использовать шприц емкостью 20 мл. 4D-стресс-ЭхоКГ + ПДАЖ проводили на ультразвуковом сканере VIVID E95 с использованием матричного объемного секторного датчика 4V-D и применением технологий автоматизированной визуализации функции сердца (AFI – Automatic Function Imaging) и 4D-пространственного спекл-трекинга. Данные о деформации миокарда левого желудочка (ЛЖ) представляли в виде «полярных» диаграмм («бычий глаз»). В описании обнаруженных изменений локальной сократимости и деформации миокарда мы опирались на 17-сегментную схему деления ЛЖ.

Протокол исследования был утвержден этическим комитетом РостГМУ в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации от 1964 г. Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на проведение теста.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Все данные представлены как средние величины $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$).

Результаты

Первым этапом в разработке оптимального алгоритма стресс-ЭхоКГ с АТФ стал анализ научных публикаций

для определения спектра факторов, влияющих на эффективность и безопасность проведения нагрузочной пробы с этим фармакологическим стресс-агентом. Всего обнаружено 48 публикаций по указанной тематике. Перечисление наиболее весомых из выявленных факторов, а также наши рассуждения по их учету при разработке алгоритма нагрузочной пробы с АТФ представлены ниже.

Показания к выполнению стресс-ЭхоКГ с АТФ

Ранее было продемонстрировано, что при выполнении стресс-ЭхоКГ с АТФ зоны ишемии миокарда или рубцовой ткани практически всегда выявляются при трехсосудистом поражении КА (чувствительность до 100%), реже – при двухсосудистом (чувствительность 75–86%), еще реже – при однососудистых поражениях (чувствительность 50–59%) [24, 25]. Поэтому разумно стресс-ЭхоКГ с АТФ проводить не для первичной диагностики ИБС, а для оценки функциональной значимости уже подтвержденных ангиографически гемодинамически значимых и пограничных стенозов, а также идентификации симптомсвязанных КА [2, 3, 5, 8]. Кроме того, такое исследование можно считать полезным в плане верификации ИБС при невозможности интерпретации электрокардиограммы (ЭКГ) во время теста с физической нагрузкой (блокада левой ножки пучка Гиса, наличие кардиостимулятора) либо при невозможности выполнения физической нагрузки самим пациентом [2, 3, 8].

Противопоказания к пробе с АТФ

Необходимо предварительное скрининговое обследование пациентов для выявления противопоказаний к проведению пробы. Так, проведение пробы с АТФ не показано пациентам с бронхоспастическим синдромом, брадиаритмиями, атриовентрикулярной (АВ) блокадой II–III степени и при выраженной артериальной гипотонии (систолическое артериальное давление – САД менее 100 мм рт. ст.) [8, 15, 26]. Учет этих факторов позволяет снизить риск возникновения во время пробы клинически значимых осложнений и, соответственно, число случаев преждевременного прекращения пробы.

Подготовка к стресс-ЭхоКГ с АТФ

Важным фактором, влияющим на достоверность информации, получаемой во время пробы, является тщательная подготовка к ее выполнению. За 24 ч до выполнения пробы необходима отмена препаратов группы метилксантинов (кофеин, теобромин, теofilлин и его водорастворимые соли), желательны ограничение приема либо отмена препаратов, повышающих концентрацию теofilлинов (β -адреноблокаторы, циметидин, эритромицин, антагонисты кальция) или потенцирующих действие аденозина (дипиридамола); требуется также полное

исключение употребления кофе, чая, шоколада, колы [15, 27]. Проба должна выполняться строго натощак (не ранее чем через 4 ч после последнего приема пищи).

Организация взаимодействия с пациентом во время пробы

Не менее важным фактором успешного проведения и завершения пробы является создание условий для тесного взаимодействия медиков и пациента [28]. Пациенту отводится не пассивная, а активная роль при нагрузочном тесте. Он заранее получает информацию о спектре типичных реакций организма и ощущениях, появляющихся при введении АТФ, а также инструктируется о необходимости постоянного контакта с врачом по поводу малейших изменений своего самочувствия. Такая подготовка полностью устраняет эффект «неожиданности» на реакции от введения АТФ, успокаивает обследуемого, делает его активным участником процедуры, исключает сбои в графике проведения пробы и возможное досрочное ее прекращение по требованию пациента вследствие испуга и развития панической реакции.

Начальная дозировка препарата

Для получения адекватной информации о состоянии регионального коронарного кровоснабжения во время нагрузочной пробы необходимо достижение уровня вазодилатации коронарного русла, приближающегося к максимальному [26, 29, 30]. Ранее было показано, что максимально возможное расширение КА при интракубитальном введении АТФ может быть получено только при введении препарата в дозе не менее 140 мкг/кг/мин, причем это состояние достигается не раньше чем через 2 мин от начала инфузии [13, 21]. Таким образом, начальная скорость введения препарата должна составлять 140 мкг/кг/мин, а запись параметров стресс-ЭхоКГ желательно начинать через 3 мин от начала внутривенного введения АТФ.

Критерии достижения эффективной вазодилатации коронарного русла

При введении АТФ одновременно с расширением КА развиваются и системные кардиоваскулярные эффекты: снижение артериального давления (АД) и учащение пульса [13, 19, 21]. По нашему мнению, именно снижение САД на 5 мм рт. ст. и более является самым важным маркером достижения эффективной системной и коронарной вазодилатации. Вторым по значению маркером, как нам представляется, является повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 5 уд/мин и более. К другим признакам, косвенно подтверждающим адекватность дозировки АТФ, можно отнести появление чувства жара в лице, тяжести в голове или животе, онемения в шее, спине, затруднения при дыхании [15, 22]. Мы считаем, что,

если через 2 мин после начала инфузии АТФ САД не снижается минимум на 5 мм рт. ст. от исходного, то необходимо повышение дозы препарата.

Уровни повышения дозировки препарата

Ранее было продемонстрировано, что при внутривенном введении АТФ либо аденозина в дозе 140 мкг/кг/мин у 16–18% пациентов адекватной коронарной вазодилатации не развивается [19, 22, 31]. У таких пациентов нет и снижения АД. Мы полагаем, что в такой ситуации скорость введения АТФ целесообразно в течение минуты увеличить сначала до 175, а в отсутствие снижения АД – и до 210 мкг/кг/мин. Дальнейшее повышение дозировки проводить не следует – это чревато прогрессивным и опасным снижением уровня АД [19].

Регистрация параметров ЭхоКГ

Одни и те же параметры ЭхоКГ должны регистрироваться трижды: а) до начала инфузии АТФ; б) при достижении состояния адекватной коронарной вазодилатации (снижение САД на 5 мм рт. ст. и более), но не ранее чем через 3 мин от начала инфузии; при развитии приступа стенокардии или появлении подъема сегмента ST на ЭКГ на 1 мм и более либо косонисходящей или горизонтальной его депрессии более чем на 1 мм; в) через 5 мин после окончания введения препарата. Отсроченная запись ЭхоКГ позволяет различать краткосрочные и устойчивые изменения оцениваемых показателей (второй вариант характерен для более тяжелого поражения) [5, 8].

Купирование осложнений

Осложнения, которые потенциально могут развиваться при внутривенном введении АТФ, такие же, как и при введении дипиридамола и аденозина. При введении АТФ описаны снижение САД ниже 90 мм рт. ст. (3% случаев), АВ-блокада I–II степени (2%), тяжелый бронхоспазм (0,1%); в такой ситуации прекращение введения АТФ и внутривенное введение эуфиллина позволяют купировать осложнения в течение нескольких секунд [8, 13, 15]. Следует отметить, что осложнения при проведении нагрузочной пробы с АТФ встречаются намного реже, чем при введении добутамина или дипиридамола, и реже, чем при использовании аденозина [6, 13, 19, 22, 29, 32]. Случаев развития инфаркта миокарда, отека легких, АВ-блокады III степени при использовании АТФ в качестве фармакологического стресс-агента не описано; нет упоминаний и о летальных исходах.

Сопутствующие эффекты

При внутривенной инфузии АТФ в 80–84% случаев наблюдаются «малые» сопутствующие эффекты: чувство жара, прилива к лицу, комка в горле, сухости во рту,



+25%

К ДОСТИЖЕНИЮ
ЦЕЛЕВЫХ ЗНАЧЕНИЙ
ХС ЛНП^{4*}

ПРОСТО ДОБАВЬ ОТРИО

К ЛЮБОМУ
СТАТИНУ³



✓ препятствует всасыванию ХС^{**}
в кишечнике и снижает его всасывание на 54 %^{1,2}

✓ добавление эзетимиба к статинам снижает уровень ХС ЛНП
на 25,1% эффективнее^{4*}

АО «АКРИХИН», 142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс: (495) 702-95-03

¹ По сравнению с плацебо.

² Инструкция по медицинскому применению препарата Отрио, таблетки 10 мг.

³ Сусеков А. В., Кобалава Ж. Д., Гуревич В. С. и соавт. Возможности клинического применения препарата эзетимиба Отрио (АО «АКРИХИН», Россия) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений показателей липидного обмена. Заключение Совета экспертов. Кардиология. 2019;59(5S):47–57.

⁴ Gagne C et al. Efficacy and Safety of Ezetimibe Added to Ongoing Statin Therapy for Treatment of Patients With Primary Hypercholesterolemia Am J Cardiol 2002;90:1084–1091.

* ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

** ХС – холестерин

стеснения и покалывания в грудной клетке, тяжести в плече, а также головная боль и тошнота [15, 19, 22, 33, 34]. Эти эффекты появляются одновременно со снижением АД и могут рассматриваться в качестве дополнительных маркеров достижения адекватной вазодилатации. Указанные симптомы в большинстве случаев легко переносятся пациентами и обычно исчезают в течение 1 мин после окончания введения стресс-агента.

В результате анализа перечисленных факторов, осмысления их воздействия на ход и результативность проведения нагрузочного теста, а также опыта первых самостоятельных фармакологических проб с АТФ нами был разработан новый алгоритм проведения стресс-ЭхоКГ с этим стресс-агентом (рис. 1).

Вторым этапом нашего исследования стало тестирование нового алгоритма у 26 пациентов. В целом длительность проведения теста с АТФ, включая саму пробу (15–20 мин), подготовительный и завершающий этап (по 10 мин), обработку записанных данных 4D-ЭхоКГ и построение диаграмм (10 мин), не превысила 50 мин. Сразу следует отметить, что ни в одном из случаев проба не была прекращена досрочно. До пробы уровень САД в среднем составлял $131,6 \pm 20,1$ мм рт. ст., диастолического АД – $63,9 \pm 10,2$ мм рт. ст., а ЧСС – $69,5 \pm 13,9$ уд/мин; во время введения АТФ САД закономерно снижалось в среднем на $16,4 \pm 13,7$ мм рт. ст., а ЧСС возрастала на $12,7 \pm 8,1$ уд/мин. У 5 (19,2%) пациентов введение АТФ в дозе 140 мкг/кг/мин в течение 2 мин не привело к снижению САД на 5 мм рт. ст. и более, повышение дозы до 175 мм рт. ст. на 3-й минуте инфузии у 3 (11,5%) из них

дало желаемый результат. У 2 пациентов для снижения АД и достижения состояния субмаксимальной коронарной вазодилатации пришлось увеличить дозу введения АТФ в конце 3-й минуты инфузии до 210 мкг/кг/мин.

У одного (3,8%) обследуемого при введении АТФ в дозе 175 мкг/кг/мин САД в течение минуты снизилось до 80 мм рт. ст., одновременно с этим появились признаки АВ-блокады II степени. Снижение скорости инфузии до прежнего уровня (140 мкг/кг/мин) через 20 с привело к повышению САД до 95 мм рт. ст. и исчезновению признаков АВ-блокады на ЭКГ. Внутривенное введение эуфиллина не потребовалось. Проба была продолжена, и необходимые данные ЭхоКГ были успешно зарегистрированы. В оставшихся 25 случаях осложнений не отмечено.

Что касается «малых» сопутствующих эффектов на введение АТФ (чувство жара, прилива к лицу, комка в горле, сухости во рту, стеснения и покалывания в грудной клетке, тяжести в плече, жалобы на головную боль и тошноту), то у всех обследованных было отмечено появление хотя бы одного из них (100%). Симптоматика была нерезко выраженной, переносилась довольно легко и самопроизвольно нивелировалась в течение 30 с после окончания введения препарата. Следует отметить, что указанные эффекты во всех случаях появлялись только на фоне снижения АД. До момента снижения АД эти симптомы не регистрировались.

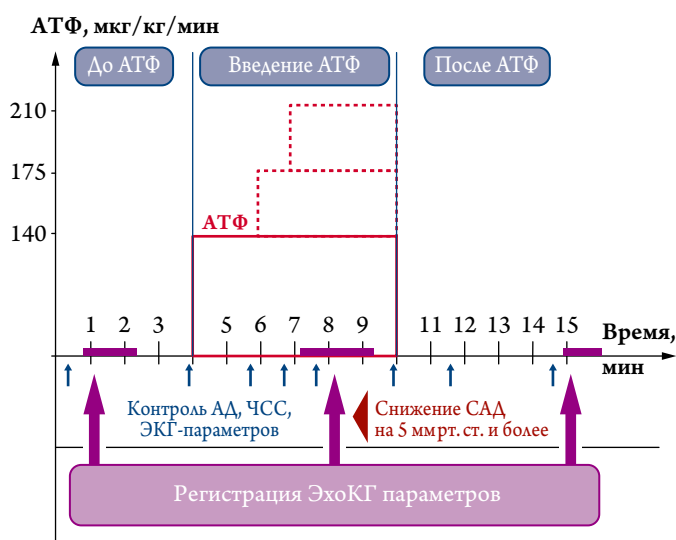
Результатом проведения фармакологических проб стала регистрация объемных ЭхоКГ параметров ЛЖ для выполнения 4D-пространственного спекл-трекинга. Во всех 26 случаях качество записанных объемных кинопетель оказалось приемлемым и для визуальной оценки региональной сократимости миокарда, и для проведения автоматизированного анализа систолической деформации миокарда ЛЖ. Пример высокой четкости полярных диаграмм, полученных при автоматизированном анализе данных 4D-Стресс-ЭхоКГ + ПДЛЖ с АТФ у пациента Х., представлен на рис. 2.

Обсуждение

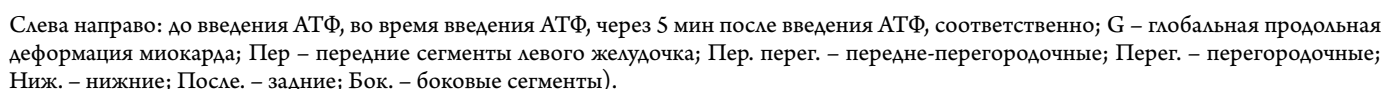
Требования к вазодилататорам, позволяющие использовать их в фармакологических нагрузочных тестах, весьма строгие – это быстрый ответ на введение, стабильность показателей кровотока в коронарных сосудах, быстрое окончание действия, редкость развития осложнений, быстрота действия антидотов [29]. Всем этим требованиям полностью соответствует АТФ.

АТФ в качестве стресс-агента является эффективным суррогатом широко применяемого аденозина – степень коронарной гиперемии при введении АТФ и аденозина приблизительно одинакова [19, 21, 27]. Идентичность достигаемых вазодилатирующих эффектов обусловлена тем, что при попадании в вену АТФ метаболизируется

Рисунок 1. Алгоритм проведения стресс-ЭхоКГ с АТФ



АТФ – аденозинтрифосфат; АД – артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЭКГ – электрокардиограмма; ЭхоКГ – эхокардиография.



Тщательная подготовка пациента к проведению пробы, его предварительное ознакомление со спектром симптомов, появляющихся при введении АТФ, активное участие обследуемого в тесте, соблюдение графика нагрузочной пробы, динамический контроль ЭКГ, уровня АД, ЧСС, дифференцированный подход к оценке симптомов, а также гибкое регулирование скорости введения препарата позволяют во всех случаях благополучно пройти все стадии теста и зарегистрировать всю необходимую информацию, полученную при ЭхоКГ.

Итак, при разработке алгоритма мы постарались максимально учесть весь спектр факторов, способных оказать влияние на коронарную вазодилатацию и итоги фармакологической пробы с АТФ. Как нам представляется, оптимизированный алгоритм стресс-ЭхоКГ с АТФ позволит повысить результативность нагрузочной пробы без риска увеличения частоты осложнений.

В заключение следует отметить, что применение АТФ в качестве стресс-агента при ЭхоКГ и других визуализирующих методиках оценки сократимости и перфузии миокарда позволяет в нашей стране заполнить пробел в препаратах, вызывающих перераспределение коронарного кровотока при нагрузочных пробах. Более того, это оказывается экономически целесообразным. Так, стоимость упаковки АТФ, необходимой для проведения фармакологического теста, в 2 раза

ниже стоимости флакона добутамина и в десятки раз – аденозина.

Выводы

1. На основании анализа спектра факторов, влияющих на результативность фармакологической пробы с АТФ, проведена оптимизация алгоритма стресс-эхокардиографии с этим стресс-агентом, предусматривающая возможность ступенчатого повышения дозировки препарата.
2. Апробация нового алгоритма продемонстрировала его безопасность и эффективность при регистрации данных эхокардиографии. Алгоритм может быть рекомендован для использования в диагностической практике.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Myers J, Arena R, Franklin B, Pina I, Kraus WE, McInnis K et al. Recommendations for Clinical Exercise Laboratories: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119(24):3144–61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192520
2. Montalescot G, Sechtem W, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd296
3. 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: Executive Summary: 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. *Circulation*. 2012;126(25):3097–137. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182776f83
4. Belenkov Yu.N., Oganov R.G. *Cardiology: National guide*. -M.: GEOTAR-Media; 2011. -1232 p. [Russian: Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология: национальное руководство. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 1232с]. ISBN 978-5-9704-2767-5
5. Shlyakhto E.V. *Cardiology. National guide*. 2-nd edition. -M.: GEOTAR-Media; 800 p. [Russian: Шляхто Е.В. Кардиология: национальное руководство. 2-е издание. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 800с]. ISBN 978-5-9704-2845-0
6. Saidova M.A. Stress echocardiography with dobutamine: possibility of clinical application in cardiac practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2009;5(4):73–9. [Russian: Саидова М.А. Стресс-эхокардиография с добутамином: возможности клинического применения в кардиологической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009;5(4):73–9]. DOI: 10.20996/1819-6446-2009-5-4-73-79
7. de Jong MC, Genders TSS, van Geuns R-J, Moelker A, Hunink MGM. Diagnostic performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *European Radiology*. 2012;22(9):1881–95. DOI: 10.1007/s00330-012-2434-1
8. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement--Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *European Heart Journal*. 2008;30(3):278–89. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn492
9. Picano E. *Stress echocardiography*. 6th ed. -London: Springer International Publishing; 689 p. ISBN 978-3-319-20957-9
10. Leone AM, Porto I, De Caterina AR, Basile E, Aurelio A, Gardi A et al. Maximal Hyperemia in the Assessment of Fractional Flow Reserve. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2012;5(4):402–8. DOI: 10.1016/j.jcin.2011.12.014
11. Hosokawa K, Kurata A, Kido T, Shikata F, Imagawa H, Kawachi K et al. Transmural Perfusion Gradient in Adenosine Triphosphate Stress Myocardial Perfusion Computed Tomography. *Circulation Journal*. 2011;75(8):1905–12. DOI: 10.1253/circj.CJ-10-1144
12. Ohtaki Y, Chikamori T, Hida S, Tanaka H, Igarashi Y, Hatano T et al. Clinical characteristics in patients showing ischemic electrocardiographic changes during adenosine triphosphate loading single-photon emission computed tomography. *Journal of Cardiology*. 2010;55(3):370–6. DOI: 10.1016/j.jjcc.2009.12.008
13. Miyagawa M, Miyauchi E, Ishimura H, Tanabe Y, Kido T, Kurata A et al. Quantification of Coronary Flow Reserve by 15O-Water PET with ATP Stress; from a Practical Application Perspective. *Annals of Nuclear Cardiology*. 2016;2(1):58–60. DOI: 10.17996/ANC.02.01.58
14. Kurbatov V.P., Hansel N.R., Obedinskij A.A., Mironenko S.P., Osiev A.G. Assessment of violations of myocardial perfusion method magnetic-resonance tomography with adenosine-based-stress test in a pool of blood supply to the right coronary artery when substantiating evidence to endovascular recanalization. *Radiology - Practice*. 2012;4:27–34. [Russian: Курбатов В.П., Гензель Н.Р., Обединский А.А., Мироненко С.П., Осиев А.Г. Оценка нарушений перфузии миокарда методом магнитно-резонансной томографии с аденозиновым стресс-тестом в бассейне кровоснабжения правой коронарной артерии при обосновании показаний к эндоваскулярной реканализации. Радиология – Практика. 2012;4:27–34]
15. Karpova I.E., Samoilenko L.E., Soboleva G.N., Sergienko V.B., Karpov Yu.A. Adenosine triphosphate stress ^{99m}Tc-MIBI single-photon emission computed tomography in the diagnosis of ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 2013;53(2):91–6. [Russian: Карпова И.Е., Самойленко Л.Е., Соболева Г.Н., Сергиенко В.Б., Карпов Ю.А. Применение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc-МИБИ в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом натрия в диагно-

- стике ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2013;53(2):91–6. PMID: 23548397]
16. 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]
17. Mochula A.V., Zavadovsky K.V., Andreev S.L., Lishmanov Yu.B. Dynamic single-photon emission computed tomography as a method of identification of multivessel coronary artery disease. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2016;97(5):289–95. [Russian: Мочула А.В., Завадовский К.В., Андреев С.Л., Лишманов Ю.Б. Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда как метод идентификации многососудистого поражения коронарного русла. Вестник рентгенологии и радиологии. 2016;97(5):289–95]. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-289-295
18. Zavadovsky K.V., Mishkina A.I., Mochula A.V., Lishmanov Yu.B. The method for correction of motion artefacts to improve myocardial perfusion imaging. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2017;7(2):56–64. [Russian: Завадовский К.В., Мишкина А.И., Мочула А.В., Лишманов Ю.Б. Методика устранения артефактов движения сердца при выполнении перфузионной сцинтиграфии миокарда. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2017;7(2):56–64]. DOI: 10.21569/2222-7415-2017-7-2-56-64
19. Jeremias A, Filardo SD, Whitbourn RJ, Kernoff RS, Yeung AC, Fitzgerald PJ et al. Effects of intravenous and intracoronary adenosine 5'-triphosphate as compared with adenosine on coronary flow and pressure dynamics. *Circulation*. 2000;101(3):318–23. DOI: 10.1161/01.cir.101.3.318
20. Kaneko K, Ito M, Takanashi T, Hashizume E, Owashi K, Kaneko H et al. Computed tomography and scintigraphy vs. cardiac catheterization for coronary disease screening prior to noncardiac surgery. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*. 2010;49(16):1703–10. DOI: 10.2169/internalmedicine.49.3507
21. De Bruyne B, Pijls NHJ, Barbato E, Bartunek J, Bech J-W, Wijns W et al. Intracoronary and Intravenous Adenosine 5'-Triphosphate, Adenosine, Papaverine, and Contrast Medium to Assess Fractional Flow Reserve in Humans. *Circulation*. 2003;107(14):1877–83. DOI: 10.1161/01.CIR.0000061950.24940.88
22. Saab R, Hage FG. Vasodilator stress agents for myocardial perfusion imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2017;24(2):434–8. DOI: 10.1007/s12350-016-0408-4
23. Sianos G, Morel M-A, Kappetein AP, Morice M-C, Colombo A, Dawkins K et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2005;1(2):219–27. PMID: 19758907
24. Fukai T, Koyanagi S, Tashiro H, Ichiki T, Tsutsui H, Matsumoto T et al. Adenosine triphosphate stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia. *American Journal of Cardiac Imaging*. 1995;9(4):237–44. PMID: 8680139
25. Harada M, Okura K, Nishizawa S, Inoue T, Sakai H, Lee T et al. Detection of coronary artery disease by adenosine triphosphate stress echocardiography: comparison with adenosine triphosphate stress thallium myocardial scintigraphy and coronary angiography. *Journal of Cardiology*. 1998;32(3):163–71. PMID: 9783237
26. Tsang K, Chan WS, Shiu C, Chan M. The safety and tolerability of adenosine as a pharmacological stressor in stress perfusion cardiac magnetic resonance imaging in the Chinese population. *Hong Kong Medical Journal*. 2015;21(5):524–7. DOI: 10.12809/hkmj144437
27. Comacanello I, Palazuelos J, Bravo N, Garciavelloso M. Myocardial perfusion imaging with adenosine triphosphate predicts the rate of cardiovascular events. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2006;13(3):316–23. DOI: 10.1016/j.nuclcard.2006.02.010
28. Fedotova A.V. Compliance: effective doctor-patient communication. *Effective pharmacotherapy*. 2009;18:16–7. [Russian: Федотова А.В. Комплаенс: эффективная коммуникация «врач-пациент». Эффективная фармакотерапия. 2009;18:16–7]
29. Hau W. Fractional flow reserve and complex coronary pathologic conditions. *European Heart Journal*. 2004;25(9):723–7. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.02.019
30. Pijls NHJ. Fractional Flow Reserve to Guide Coronary Revascularization. *Circulation Journal*. 2013;77(3):561–9. DOI: 10.1253/circj.CJ-13-0161
31. Karamitsos TD, Ntusi NA, Francis JM, Holloway CJ, Myerson SG, Neubauer S. Feasibility and safety of high-dose adenosine perfusion cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2010;12(1):66. DOI: 10.1186/1532-429X-12-66
32. Cho S-G, Jabin Z, Bom HH-S. Safer stress tests for myocardial perfusion imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2019;26(2):629–32. DOI: 10.1007/s12350-017-1083-9
33. He Q, Yao Z, Yu X, Qu W, Sun F, Ji F et al. Evaluation of (99m) Tc-MIBI myocardial perfusion imaging with intravenous infusion of adenosine triphosphate in diagnosis of coronary artery disease. *Chinese Medical Journal*. 2002;115(11):1603–7. PMID: 12609070
34. Tang G. GW26-e2979 Side Effects of Adenosine Triphosphate Stress in Pharmacological Stress Myocardial Perfusion Imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(16):C258–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.1006

Поступила 12.12.18 (Received 12.12.18)