Алехин М. Н.

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента России, Москва, Россия

ЗНАЧЕНИЕ ЭХОКАРДИОГРАФИИ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ ЛЕВЫХ КАМЕР СЕРДЦА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ключевые слова: эхокардиография с контрастным усилением, левый желудочек, перфузия миокарда.

Ссылка для цитирования: Алехин М. Н. Значение эхокардиографии с контрастным усилением левых камер сердца в клинической практике. Кардиология. 2018;58(11):53–62.

РЕЗЮМЕ

Обзор литературы посвящен возможностям эхокардиографии (ЭхоКГ) с контрастным усилением (КУ) для оценки структуры и функции левых камер сердца. Обсуждаются основные показания к проведению ЭхоКГ-КУ на основе современных рекомендаций. Анализируются возможности ЭхоКГ-КУ в оценке перфузии миокарда левого желудочка, выявлении ишемии миокарда и жизнеспособности миокарда. Приводятся данные о безопасности ЭхоКГ-КУ и о возможных побочных эффектах при использовании ультразвуковых контрастов.

Alekhin M. N.

Central Clinical Hospital with Polyclinic of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

VALUE OF CONTRAST-ENHANCED ECHOCARDIOGRAPHY OF LEFT CARDIAC CHAMBERS FOR CLINICAL PRACTICE

Keywords: contrast echocardiography; left ventricle; myocardial perfusion.

For citation: Alekhin M. N. Value of Contrast-Enhanced Echocardiography of Left Cardiac Chambers for Clinical Practice. Kardiologiia. 2018;58(11):53–62.

SUMMARY

This literature review is devoted to the potential of application of contrast-enhanced echocardiography (CEE) for assessment of structure and function of left cardiac chambers. It contains based on current recommendations discussion of main indications for CEE and analysis of its possibilities in evaluation of perfusion of the left ventricular myocardium, detection of myocardial ischemia, and assessment of myocardial viability. Data on CEE safety and possible side effects associated with the use of ultrasound contrasts are also presented.

В настоящее время эхокардиография (ЭхоКГ) является самым распространенным методом неинвазивной диагностики структурных и функциональных изменений сердца. Несмотря на постоянный прогресс технологий ультразвуковой визуализации, неоптимальная акустическая доступность сердца в ряде случаев существенно ограничивает возможности ЭхоКГ. Снижение акустической доступности сердца, затрудняющее адекватное эхокардиографическое обследование, наблюдается у 15% всех пациентов стационаров. Этот процент существенно выше у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких [1]. Использование ультразвуковых контрастных препаратов позволяет существенно увеличить диагностическую точность ЭхоКГ. Более того, применение контрастных препаратов для исследования перфузии миокарда открывает новые перспективы в ультразвуковой диагностике и оценке прогноза.

Целью этой статьи является анализ возможностей ЭхоКГ с контрастным усилением (КУ) в клинической практике.

Средства ультразвукового контрастирования

КУ давно используется в ЭхоКГ. R. Gramiac и P.M. Shah впервые описали облаковидный эхосигнал на кончике катетера в корне аорты в М-режиме во время катетеризации [2]. Введение взболтанного изотонического раствора натрия хлорида для выявления внутрисердечного шунтирования крови справа налево или легочной артериовенозной мальформации остается клинически востребованной процедурой. Однако микропузырьки воздуха быстро растворяются в крови и из-за этого не в состоянии достичь левых камер сердца. Добавление небольшого количества крови к взболтанному изотоническому раствору натрия хлорида увеличивает стабильность микропузырьков из-за того, что сурфактант крови формирует защитную оболочку вокруг микропузырьков [3]. В настоящее время доступны ультразвуковые контрастные препараты второго поколения, состоящие из инертного липофильного газа, который мало растворим в крови, что препятствует быстрой утечке газа и делает микропузырьки более стабильными. При этом оболочка

микропузырьков состоит из тонкой и гибкой мембраны фосфолипидов, выстроенных в один слой с гидрофильной головкой наружу и липофильным концом внутрь. Средний диаметр микропузырьков составляет около 2,5 мкм, и диапазон размеров микропузырьков сопоставим с размерами эритроцитов. Такие характеристики микропузырьков позволяют им беспрепятственно проникать через капиллярное русло и оказываться в левых камерах сердца. Микропузырьки контрастного препарата способны продуцировать очень мощные отраженные и рассеянные сигналы, которые при сравнении с эритроцитами мощнее в 100 миллионов раз.

Контрастные препараты можно вводить повторными болюсами или постоянной инфузией. Преимуществом введения контрастного препарата болюсом является простота использования. Однако из-за быстрого поступления контрастного препарата в значительном количестве сразу после его введения нередко наблюдается артефакт затухания сигнала в дальнем поле из-за экранирования ультразвукового сигнала избыточным количеством контрастного препарата в ближнем поле. Вторым ограничением болюсного введения контрастного препарата является быстрое снижение его концентрации и отсутствие периода стабильной концентрации в крови, что является важным условием для адекватной оценки перфузии миокарда. Постоянная внутривенная инфузия контрастного препарата возможна с помощью специального инфузомата, который не только вводит препарат с постоянной скоростью, но и осуществляет его равномерное перемешивание, что важно для создания постоянной и более воспроизводимой концентрации контрастного препарата. Последнее обстоятельство очень важно для выполнения исследований перфузии миокарда.

Программы для ЭхоКГ-КУ

Важной составляющей ЭхоКГ-КУ является специальное программное обеспечение ультразвуковых сканеров, приспособленное для выполнения различных вариантов таких исследований. Микропузырьки контрастного препарата по-разному ведут себя при встрече с ультразвуком различной мощности. Основной величиной, определяющей поведение микропузырьков контрастного препарата, является так называемый механический индекс (МИ), который находится в прямой зависимости от величины максимального отрицательного давления ультразвукового луча и в обратной зависимости от частоты ультразвука. При ЭхоКГ обычно значения МИ составляют $>0,8$. При МИ $>0,5$ наблюдается разрушение микропузырьков контрастного препарата с выходом газа из пузырьков в кровь, сопровождающееся тем, что генерируется очень мощный ответный сигнал, который улавливается ультразвуковым сканером. Однако разрушение микропузырьков контрастного препарата не позволяет использовать традиционную ЭхоКГ-КУ в реальном времени.

Для проведения исследований с КУ в реальном времени необходимо программное обеспечение, использующее ультразвук с существенно меньшими значениями МИ. Программы для проведения исследований с КУ обычно используют ультразвук с промежуточным МИ ($<0,5$) и низким МИ ($<0,2$). Программы с низким МИ обычно используются для оценки перфузии миокарда, но могут быть рекомендованы и для оценки функции ЛЖ.

При МИ от 0,2 до 0,5 микропузырьки контрастного препарата неравномерно сжимаются и расширяются под воздействием ультразвука. Такие колебательные движения микропузырьков контрастного препарата генерируют сигналы с более низкой амплитудой по сравнению с излучаемой датчиком фундаментальной частотой, что представляет собой так называемый нелинейный ответ. При таких значениях МИ обратный сигнал от тканей сердца обычно дает линейный ответ, т.е. обратный сигнал имеет ту же амплитуду, что и излучаемый датчиком сигнал. Современные сканеры способны подавлять сигналы линейного ответа от тканей сердца и визуализировать только отраженные сигналы от микропузырьков контрастного препарата. Как уже отмечалось ранее, при МИ $>0,8$ происходит немедленное разрушение микропузырьков контрастного препарата с коротким, но чрезвычайно мощным нелинейным отраженным сигналом. Это свойство также используется в ЭхоКГ-КУ в качестве так называемого Flash-сигнала, представляющего собой последовательность ультразвуковых импульсов с МИ $>0,8$ и позволяющего быстро освободить зону интереса от контрастного препарата.

Оценка функции ЛЖ

Оценка глобальной систолической функции ЛЖ и нарушений его локальной сократимости имеет большое диагностическое и прогностическое значение при различных клинических состояниях, включающих ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность и ведение онкологических пациентов. В случаях неоптимальной визуализации сердца использование КУ позволяет в большинстве случаев преодолеть это ограничение ЭхоКГ (рис. 1). Рекомендовано использовать КУ для улучшения изображения эндокардиальной поверхности ЛЖ, когда 2 сегмента ЛЖ и более не могут быть отчетливо визуализированы [4] (рис. 2). При использовании КУ до 50% недиагностических исследований могут быть адекватно выполнены и получить определенную трактовку. Особенно высок этот процент у пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии и реанимации [5, 6]. При проведении ЭхоКГ-КУ доля недиагностических ЭхоКГ может уменьшаться до 5% [1]. В ряде клинических ситуаций расчет ФВ ЛЖ может определять тактику ведения конкретного пациента. Например, ФВ ЛЖ менее 35% является основанием для проведения ресинхронизирующей терапии, а снижение ФВ ЛЖ в дина-

Рис. 1. ЭхоКГ ЛЖ в диастолу в двухмерном режиме из верхушечного доступа при резко сниженной акустической доступности.

А – без КУ; Б – с КУ препаратом соновью в дозе 0,8 мл (отчетливо визуализируется граница между кровью и эндокардом ЛЖ). Здесь и на рис. 2, 3: ЭхоКГ – эхокардиография; КУ – контрастное усиление; ЛЖ, LV – левый желудочек.

Рис. 2. ЭхоКГ ЛЖ в диастолу в двухмерном режиме из верхушечного доступа при умеренно сниженной акустической доступности.

А – без КУ не визуализируется граница эндокарда среднего и верхушечного боковых сегментов ЛЖ; Б – с КУ препаратом соновью в дозе 0,8 мл (отчетливо визуализируется граница между кровью и эндокардом ЛЖ на всем протяжении).

мике у больных с пороками сердца может быть основанием для выполнения им хирургического лечения. Точная оценка ФВ ЛЖ может быть важной у больных с сердечной недостаточностью для классификации больных с сохранной, умеренно и значительно сниженной ФВ [7]. У больных, находящихся на химиотерапии, требуется очень тщательный анализ изменений ФВ ЛЖ в динамике, и в случаях неоптимальной визуализации ЭхоКГ-КУ может оказаться определяющей в ведении подобных пациентов [8].

При расчете ФВ ЛЖ методом двухмерной ЭхоКГ вариабельность может достигать 14% [9]. В нескольких исследованиях показано, что двухмерная ЭхоКГ-КУ позволяет увеличить точность и воспроизводимость измерений ФВ ЛЖ [4].

В отдельных работах показана возможность проведения трехмерной ЭхоКГ-КУ и при этом получены наиболее точные результаты по сравнению с магнитно-резонансной томографией (МРТ) сердца в определении объемов ЛЖ [10]. При трехмерной ЭхоКГ-КУ еще больше уменьшается вариабельность и увеличивается точность измерения объемов ЛЖ по сравнению с двухмерной ЭхоКГ-КУ [11].

Вполне очевидно, что у пациентов с неоптимальной визуализацией использование КУ может быть несомненно полезным. А может ли быть оправдано использование КУ при ЭхоКГ у пациентов с адекватной визуализацией сердца? В работе М. Larsson и соавт. у 192 пациентов с адекватной визуализацией было показано, что использование КУ не только повысило воспроизводимость индекса нарушений локальной сократимости ЛЖ, но и позволило выявить нарушения локальной сократимости у 55% пациентов, у которых не было выявлено нарушений при ЭхоКГ без КУ [12]. Данные этой работы открывают перспективы для более широкого использования ЭхоКГ-КУ, хотя это и не нашло пока отражения в современных рекомендациях [4].

В некоторых исследованиях КУ использовалось при трехмерной стресс-ЭхоКГ, однако в современных рекомендациях указывается на недостаточность данных, чтобы рекомендовать выполнение трехмерной стресс-ЭхоКГ-КУ [4].

Оценка структуры левых камер сердца

Трансторакальная ЭхоКГ обладает высокой чувствительностью в выявлении дополнительных эхопозитивных образований в камерах сердца [13]. Самой частой причиной таких дополнительных образований в полости ЛЖ являются тромбы, которые обычно располагаются в его верхушке (рис. 3). ЭхоКГ-КУ позволяет отчетливо визуализировать как пристеночные относительно неподвижные тромбы, так и подвижные флотирующие тромбы, у которых нередко не удается выявить место их прикрепления к стенке желудочка. Если при этом использовать технологию разрушения/заполнения (Flash/replenishment) контрастного препарата, позволяющую за счет сигнала

Рис. 3. ЭхоКГ ЛЖ в двухмерном режиме из верхушечного доступа у больного с инфарктом миокарда верхушки ЛЖ с подозрением на наличие пристеночного тромба.

А – без КУ в области верхушки неотчетливо визуализируется слабоэхопозитивное округлое образование; Б – с КУ препаратом соновью в дозе 0,5 мл отчетливо визуализируется пристеночный тромб в области верхушки без признаков его васкуляризации (показан стрелкой).

Рис. 4. Полипозиционное чреспищеводное эхокардиографическое исследование ушка левого предсердия из среднего пищевого доступа.

А – без КУ нельзя исключить наличие тромбоза ушка левого предсердия; Б – с КУ препаратом соновью в дозе 0,8 мл ушко левого предсердия полностью контрастируется (показано стрелками), что позволяет исключить его тромбоз.

с высоким МИ разрушить микропузырьки контрастного препарата, находящиеся в миокарде, тогда по заполнению миокарда новыми микропузырьками контрастного препарата можно отчетливо отличать васкуляризованную ткань миокарда от собственно тромба, которому будет соответствовать дефект перфузии. Таким образом, ЭхоКГ-КУ в сочетании с технологией разрушения/заполнения контрастного препарата позволяет проводить дифференциальную диагностику между невакуляризованными тромбами и высоко васкуляризованными опухолями, а также умеренно васкуляризованными стромальными массами [3]. При этом отсутствие перфузии не подтверждает наличие тромба, так как существуют невакуляризуемые опухоли сердца [4]. ЭхоКГ-КУ может быть использована не только для выявления тромбов, но и для их исключения, особенно у больных с неоптимальной визуализацией сердца, при наличии трабекуляции верхушки, а также при наличии артефактов ультразвукового изображения по типу реверберации в ближнем поле.

ЭхоКГ-КУ может быть успешно использована для выявления или исключения ряда других патологических состояний в области верхушки ЛЖ. Таких, как верхушечная гипертрофическая кардиомиопатия, некомпактный миокард, дивертикул и угрожающие жизни осложнения инфаркта миокарда – ИМ (разрывы миокарда и псевдоаневризмы ЛЖ) [4]. В современных рекомендациях указано, что данные ЭхоКГ-КУ при верхушечной гипертрофии и некомпактном миокарде (выраженные трабекулы ЛЖ и истонченный компактный миокард) весьма специфичны и обычно не требуют дальнейшей оценки с помо-

щью МРТ сердца. При подозрении на разрыв миокарда ЭхоКГ-КУ представляет собой единственный метод диагностики, который может быть использован непосредственно у постели пациента [4].

У больных с подозрением на наличие тромбов в ушке левого предсердия чреспищеводная (ЧП) ЭхоКГ-КУ может быть более информативной, чем ЧП-ЭхоКГ без КУ. Нередко эффект спонтанного эхоконтрастирования ушка левого предсердия или артефакты ультразвукового изображения не позволяют однозначно исключить тромбоз ушка левого предсердия при чреспищеводном исследовании. В таких случаях тромбы могут быть определенно исключены у большего числа пациентов при проведении ЧП-ЭхоКГ-КУ по сравнению с ЧП-ЭхоКГ без КУ (83,3% случаев по сравнению с 66,7%) [14] (рис. 4). Р.Н. Jung и соавт. при обследовании 90 пациентов после кардиоверсии не наблюдали эмболических осложнений в группе

с ЧП-ЭхоКГ-КУ в отличие от группы пациентов, которым ЧП-ЭхоКГ была выполнена без КУ и там наблюдалось 2 эмболических осложнения [15].

ЭхоКГ-КУ миокарда

Наряду с контрастированием камер сердца происходит проникновение контрастного препарата в коронарный кровоток и капиллярное русло миокарда [16]. ЭхоКГ-КУ миокарда основана на оценке интенсивности возвращаемого ультразвукового сигнала от наполняющего капиллярное русло контрастного вещества и подавления возвращаемого ультразвукового сигнала от тканей миокарда. Такой эффект достигается с помощью специальных технологий излучения и обработки ультразвукового сигнала, которые используются в программах для ЭхоКГ-КУ. Ультразвуковой контрастный препарат располагается только в сосудистом русле, и если только он является источником возвращаемого ультразвукового сигнала, то интенсивность этого сигнала будет пропорциональна объему крови в миокарде. Скорость заполнения зоны сканирования миокарда кровью с контрастным препаратом может быть измерена, и тогда миокардиальный кровоток может быть рассчитан как произведение миокардиального объема крови на скорость его заполнения контрастным препаратом. Возможность количественного анализа является важным преимуществом ЭхоКГ-КУ миокарда. Использование технологии разрушения/заполнения контрастного препарата при исследовании с низким МИ позволяет в реальном времени наблюдать разрушение микропузырьков контрастного препарата в миокарде под воздействием серии ультразвуковых сигналов с высоким МИ с последующим резким снижением интенсивности ультразвукового сигнала от миокарда из-за отсутствия микропузырьков контрастного препарата в миокарде сразу после разрушения (Flash) и далее на протяжении 5 сердечных циклов в норме происходит накопление (replenishment) микропузырьков контрастного препарата с достижением плато интенсивности ультразвукового сигнала от миокарда (рис. 5). При этом из-за высокой концентрации микропузырьков контраста в полости не происходит снижения интенсивности ультразвукового сигнала от полости ЛЖ после Flash. У больных с нарушениями перфузии миокарда при ЭхоКГ-КУ задержка накопления контраста более 5 циклов после разрушения (Flash) может свидетельствовать о наличии дефекта накопления контраста в соответствующей зоне миокарда ЛЖ (рис. 6).

Предпосылкой для выполнения ЭхоКГ-КУ миокарда является то, что зависимость между концентрацией контрастного препарата и интенсивностью возвращаемого сигнала линейная [3]. При болюсном введении при достижении максимальной концентрации контрастного препарата линейная зависимость утрачивается. В связи с этим даже гипоперфузируемые участки миокарда могут выгля-

Рис. 5. ЭхоКГ-КУ для оценки перфузии миокарда ЛЖ в двухмерном режиме из верхушечного доступа на 4 камеры в норме.

А – исходно интенсивно контрастируется полость и с меньшей интенсивностью миокард ЛЖ; Б – в первом кадре после разрушения контраста (Flash) наблюдается значительное снижение контрастирования миокарда ЛЖ без уменьшения интенсивности контрастирования полости ЛЖ; В – в пятом кадре после разрушения контраста (Flash) наблюдается существенное равномерное увеличение контрастирования миокарда ЛЖ.

Рис. 6. ЭхоКГ-КУ для оценки перфузии миокарда ЛЖ в двухмерном режиме из верхушечного доступа на 2 камеры у больного с многососудистым поражением коронарного русла и постинфарктным кардиосклерозом передней стенки ЛЖ и его верхушки.

А – исходно интенсивно контрастируется полость и с меньшей интенсивностью миокард ЛЖ; Б – в первом кадре после разрушения контраста (Flash) наблюдается значительное снижение контрастирования миокарда ЛЖ без уменьшения интенсивности контрастирования полости ЛЖ; В – в пятом кадре после разрушения контраста (Flash) наблюдаются распространенные дефекты перфузии миокарда передней стенки и верхушки ЛЖ (показано стрелками).

деть ложно нормально перфузируемыми. Поэтому интенсивность ультразвукового отраженного сигнала от контрастного препарата, содержащегося в миокарде и, следовательно, объем крови в миокарде можно оценить только после снижения концентрации контрастного препарата в пределах некоторого промежутка времени (и концентрации контрастного препарата), когда уже нет максимальных значений концентрации контрастного препарата, но еще и не наступил момент значительного снижения его концентрации. Этих недостатков болюсного введения контрастного вещества можно избежать при его постоянной инфузии, что позволяет достичь определенной равновесной концентрации контрастного препарата в крови в виде плато. В связи с этим инфузия контрастного препарата предпочтительнее по сравнению с болюсным введением для выполнения ЭхоКГ-КУ миокарда, что нашло отражение и в современных рекомендациях [3, 4].

ЭхоКГ-КУ миокарда для оценки жизнеспособного миокарда

ЭхоКГ-КУ миокарда может быть использована для оценки жизнеспособности миокарда. Интактный миокард с непораженным капиллярным и микрососудистым кровотоком быстро заполняется контрастным препаратом, в то время как ишемизированный или полностью некротизированный миокард будет характеризоваться замедленным заполнением контрастным препаратом или отсутствием контрастирования. Акустическая интенсивность отраженного от контрастного препарата ультразвукового сигнала имеет обратную зависимость с количеством коллагена в миокарде [17]. ЭхоКГ-КУ миокарда для выявления его жизнеспособности использовалась после острого ИМ и при хронической ИБС. Протяженность и интенсивность дефектов контрастирования при ЭхоКГ-КУ миокарда, а также миокардиальный кровоток в покое позволяют прогнозировать трансмуральное распространение ИМ [18, 19]. Способность ЭхоКГ-КУ в диагностике функционального восстановления миокарда оказалась сопоставимой с МРТ на небольшой группе пациентов [16]. Стресс-ЭхоКГ с добутином может быть менее чувствительной в выявлении гибернирующего миокарда по сравнению с методиками, которые оценивают состояние микроваскуляризованного русла, как ЭхоКГ-КУ миокарда, так как резерв миокардиального кровотока может быть существенно снижен даже при нормальном состоянии микроваскуляризованного русла [20]. В связи с этим ЭхоКГ-КУ миокарда может быть особенно полезной в оценке жизнеспособности миокарда в тех сегментах, в которых не наблюдалось положительного инотропного ответа при стресс-ЭхоКГ с добутином [21]. В среднем чувствительность и специфичность ЭхоКГ-КУ миокарда в выявлении жизнеспособного миокарда

Переход на новую форму

Уважаемые коллеги!

Компания АО «Сервье» сообщает о завершении с января 2018 г. производства формы лекарственного препарата Предуктал МВ 35 мг и полном переходе на новую форму выпуска – Предуктал ОД 80 мг.

Новая лекарственная форма – Предуктал ОД (МНН триметазидин) – капсулы с пролонгированным высвобождением, дозировка 80 мг, упаковка №30 и №60.

Режим дозирования новой формы Предуктал ОД 80 мг – одна капсула в сутки. Благодаря инновационной технологии при приеме препарата обеспечивается пролонгированное высвобождение триметазидина в ЖКТ с поддержанием его стабильной концентрации в плазме крови в течение 24 часов. Применение новой формы препарата позволит значительно увеличить приверженность пациентов лечению за счет однократного приема, что в свою очередь позволит более эффективно контролировать симптомы стабильной стенокардии.

Фармакокинетическая эквивалентность Предуктала МВ для двукратного приема (35 мг) и новой формы Предуктала ОД 80 мг для однократного приема доказана в сравнительном исследовании, необходимом для регистрации препарата и проведенном согласно европейским требованиям и стандартам.

Предуктал ОД 80 мг сохраняет все свойства Предуктала МВ 35 мг, обеспечивая:

- высокую эффективность по снижению приступов стенокардии;
- улучшение функционального класса ИБС и ХСН;
- уменьшение ремоделирования миокарда и повышение выживаемости больных.

Компания АО «Сервье» направляет максимум своих усилий на удовлетворение потребностей пациентов благодаря вкладу в терапевтический прогресс. Именно это послужило стимулом для создания инновационной, более удобной и эффективной формы выпуска. Использование Предуктала ОД 80 мг позволит повысить приверженность большинства пациентов проводимой терапии на фоне высокой эффективности и переносимости.

Apple, the Apple logo and Iphone are trademarks of Apple Inc., registered in the U.S. and other countries. App Store is a service mark of Apple Inc. Google Play and the Google Play logo are trademarks of Google Inc.

www.onedayhelp.ru

24 ЧАСА НОВАЯ ФОРМА

ОТ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО КРИЗИСА К КОМФОРТНОЙ ЖИЗНИ

Базовый антиишемический препарат. Теперь 1 капсула в день

СОСТАВ.* 1 твердая капсула с пролонгированным высвобождением содержит триметазидина дигидрохлорида 80 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.*** Длительная терапия ишемической болезни сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.*** Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки, утром во время завтрака. Оценка пользы от лечения может быть проведена после трех месяцев приема препарата. Прием препарата следует прекратить, если за это время улучшения не наступило. Пациенты с почечной недостаточностью/пациенты старше 75 лет: у пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести (КК 30-60 мл/мин) рекомендуется снижение дозы, т.е. 1 таблетка, содержащая 35 мг триметазидина, в день. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.*** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие, связанные с ними двигательные нарушения. Тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин). Непереносимость фруктозы/сахарозы, наличие синдрома глюкозо-галактозной мальабсорбции, сахарозо-изомальтозной недостаточности и других ферментопатий, связанных с непереносимостью сахарозы, входящей в состав препарата. Из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.*** Предуктал® ОД не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение (лекарственную терапию или проведение процедуры реваскуляризации). Предуктал® ОД может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться случаи падения, связанные с неустойчивостью в позе Ромберга и «шаткостью» походки или выраженным снижением АД, особенно у пациентов, принимающих гипотензивные препараты. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.*** **БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.*** Не рекомендуется во время беременности. Не следует применять в период грудного вскармливания. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ВЫСОКОЙ СКОРОСТИ ПСИХОМОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ.*** Наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность к управлению автотранспортом и выполнению работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакций. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.*** Часто: боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, астения, головокружение, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница, астения. Редко: ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. **Неутраченной частоты:** запор, симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), «шаткость» походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость), острый генерализованный экзантематозный пустулез, отек Квинке, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.*** Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Триметазидин не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики. **ФОРМА ВЫПУСКА.*** Капсулы с пролонгированным высвобождением 80 мг. По 10 капсул в блистер из ПА/Ал/ПВХ-пленки и фольги алюминиевой. По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 9 капсул в блистер из ПА/Ал/ПВХ-пленки и фольги алюминиевой. По 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

*Смотрите полную информацию о препарате в инструкции по применению.

АО «Сервье» 125196, Москва, ул. Лесная, д. 7. Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01, www.servier.ru
Материал предназначен для специалистов.

собного миокарда составляет 85 и 70% соответственно [4]. В нескольких исследованиях показано, что ЭхоКГ-КУ миокарда представляет собой единственный независимый предиктор реперфузии среди клинических, электрокардиографических и ангиографических маркеров реперфузии после острого ИМ [22, 23]. В двух исследованиях у больных с острым ИМ ЭхоКГ-КУ обладала дополнительным прогностическим значением по сравнению с клиническими данными и ФВ ЛЖ в прогнозировании тяжелых осложнений [24, 25]. В мета-анализе у пациентов с ишемической кардиомиопатией чувствительность ЭхоКГ-КУ миокарда в выявлении жизнеспособного миокарда оказалась сопоставимой с соответствующими метаболическими маркерами гибернирующего миокарда [26]. Таким образом, накопление данных о большем прогностическом значении ЭхоКГ-КУ миокарда в оценке жизнеспособного миокарда по сравнению с клиническими данными и с ФВ ЛЖ позволяет характеризовать этот метод как полезный инструмент оценки жизнеспособного миокарда непосредственно у постели больного [4].

Стресс-ЭхоКГ-КУ

Использование КУ особенно перспективно при проведении стресс-ЭхоКГ. Это обусловлено несколькими обстоятельствами. В ряде исследований продемонстрирована возможность КУ улучшить визуализацию нарушений локальной сократимости и увеличить согласие исследователей при интерпретации данных стресс-ЭхоКГ [4]. Программы для КУ с очень низким МИ предоставляют возможность оценивать перфузию миокарда наряду с высококачественной оценкой локальной и глобальной сократимости ЛЖ [27]. Уменьшение степени систолического утолщения миокарда во время стресс-ЭхоКГ, представляющее собой один из основных критериев проходящей ишемии миокарда, особенно отчетливо регистрируется при контрастировании полости ЛЖ, и даже незначительные снижения степени утолщения миокарда могут быть диагностически значимыми при наличии субэндокардиальных дефектов перфузии миокарда в этой же зоне [28].

Прежде всего стресс-ЭхоКГ-КУ оправдана у пациентов со сниженной акустической доступностью сердца. При этом рекомендовано использовать КУ для улучшения изображения эндокардиальной поверхности ЛЖ, когда 2 сегмента ЛЖ и более не могут быть отчетливо визуализированы [4]. Наряду с этим даже у пациентов с адекватной визуализацией сердца в исходном состоянии при стресс-ЭхоКГ за счет усиленного дыхания, тахикардии, узкого ультразвукового окна качество визуализации может ухудшаться, и трудности в интерпретации данных могут возрастать. Улучшение качества визуализации эндокарда и более отчетливая регистрация толщины миокарда позволяют существенно снизить количество неопределенных результатов при стресс-ЭхоКГ

с 30% без КУ до 10% исследований при использовании КУ, с увеличением точности исследования и уменьшением вариабельности при интерпретации данных [3, 29].

Использование КУ для оценки перфузии миокарда при стресс-ЭхоКГ позволяет задействовать еще один маркер ишемии миокарда, который обычно предшествует нарушениям локальной сократимости в ишемическом каскаде. Использование в качестве маркера ишемии нарушений перфузии миокарда позволяет увеличить чувствительность стресс-ЭхоКГ и имеет дополнительное значение в оценке прогноза. Существенно и то, что современное программное обеспечение ультразвуковых сканеров позволяет оценивать перфузию миокарда в реальном времени одновременно с оценкой сократимости ЛЖ. M. S. Dolan и соавт. показали, что наличие дефектов перфузии миокарда во время стресс-ЭхоКГ с добутамином даже в отсутствие нарушений локальной сократимости является независимым прогностическим фактором в отношении летальных исходов и нефатальных ИМ [30].

Наряду с этим КУ позволяет усилить доплеровские сигналы от кровотока и с большей степенью достоверности оценивать коронарный кровоток и коронарный резерв в средних и дистальных отделах коронарных артерий при трансторакальном исследовании. Важно, что для усиления доплеровских сигналов от кровотока достаточно очень небольшого количества микропузырьков контрастного препарата даже после разрушения основного их объема. Столь разнообразные возможности КУ при стресс-ЭхоКГ позволили предложить так называемую мультипараметрическую стресс-ЭхоКГ, позволяющую последовательно за время одной пробы с дипиридамолом в качестве стресс-агента выполнить оценку нескольких показателей: проходящих нарушений локальной сократимости ЛЖ, проходящих дефектов перфузии миокарда ЛЖ и коронарного резерва кровотока в передней нисходящей коронарной артерии [31]. Добавление оценки перфузии миокарда или коронарного резерва кровотока в передней нисходящей коронарной артерии к стандартной оценке нарушений локальной сократимости позволило увеличить частоту выявления менее выраженных поражений коронарного русла при стресс-ЭхоКГ-КУ.

В некоторых исследованиях КУ использовалось при трехмерной стресс-ЭхоКГ, однако в современных рекомендациях указывается на недостаточность данных, чтобы рекомендовать выполнение трехмерной стресс-ЭхоКГ-КУ [4].

Безопасность и противопоказания для ЭхоКГ-КУ левых камер сердца

В настоящее время нет сомнений, что использование КУ в ЭхоКГ безопасно и полезно при наличии показаний к его использованию [4]. В середине 2000-х годов

в США появились сообщения о 4 летальных исходах и примерно 200 случаях других тяжелых сердечно-легочных осложнений во время или в пределах 30 мин после применения контрастного препарата Definity, что привело к пересмотру аннотаций к контрастным препаратам и появлению в октябре 2007 г. документа от Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA), предостерегающего от использования ультразвуковых контрастных препаратов [32]. Ультразвуковые контрастные препараты на основе перфторпропана (Definity и Optison) были запрещены к использованию у больных с острым коронарным синдромом, острым ИМ и декомпенсацией сердечной недостаточности. Несмотря на развитие описанных осложнений во время или сразу после введения ультразвуковых контрастных препаратов, очевидных доказательств причинной связи с ультразвуковыми контрастными препаратами установлено не было, и эти фатальные осложнения, более вероятно, были обусловлены основными заболеваниями. Несмотря на это рекомендовано мониторировать жизненные функции и ЭКГ во время введения ультразвуковых контрастных препаратов и в течение 30 мин после окончания введения. Разумеется, такие меры привели к существенному увеличению нагрузки на эхокардиографические лаборатории [33]. Вслед за этим большие ретроспективные исследования и большие мета-анализы неоднократно публиковали данные об отсутствии статистически значимых различий по смертности в группах пациентов, которым были выполнены ЭхоКГ-КУ и ЭхоКГ без КУ, несмотря на более тяжелое течение основного заболевания и более высокие индексы коморбидности в группе больных, у которых использовали КУ [34–36]. Наряду с этим была подтверждена и безопасность выполнения стресс-ЭхоКГ-

КУ [37]. В июле 2008 г. предостережение (для Definity и Optison) было пересмотрено, и требование 30-минутного мониторинга было ограничено только для пациентов с легочной гипертензией (но без четкого указания ее выраженности) или с нестабильным состоянием сердечно-сосудистой и легочной систем. Риск развития тяжелых побочных реакций сердечно-сосудистой и легочной систем составляет около 1 на 10 000 исследований и обычно является следствием анафилактической или комплемент-связанной псевдоаллергической реакции [38]. В таких случаях необходимы введение антигистаминных препаратов, внутривенное введение жидкости и/или внутримышечное введение адреналина (0,3 мг в разведении 1:1000) в зависимости от выраженности реакции [31]. Наряду с аллергическими реакциями наиболее частыми нежелательными реакциями, однако, не превышающими 1–2%, являются головная боль, тошнота, боль в грудной клетке. Выраженность этих реакций небольшая и позволяет ограничиться симптоматическим лечением при необходимости.

Заключение

Таким образом, эхокардиография с контрастным усилением является безопасным исследованием, которое предоставляет возможность экспертной оценки в ряде клинических ситуаций, определяющих тактику ведения больных и их прогноз. Контрастирование полости левого желудочка может быть использовано не только для оценки его структуры в покое, но и является единственной технологией с доказанной возможностью увеличить точность стресс-эхокардиографии. Эхокардиография с контрастным усилением представляет собой многообещающую технологию оценки перфузии миокарда в покое и во время нагрузочных проб.

Information about the author:

Central Clinical Hospital with Polyclinic of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

Alekhin Michail N. – MD, professor.

E-mail: amn@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kurt M., Shaikh K. A., Peterson L. et al. Impact of contrast echocardiography on evaluation of ventricular function and clinical management in a large prospective cohort. *J Am Coll Cardiol* 2009;53 (9):802–810. DOI: 10.1016/j.jacc. 2009.01.005.
2. Gramiak R., Shah P. M. Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol* 1968;3 (5):356–366.
3. Eskandari M., Monaghan M. Contrast echocardiography in daily clinical practice. *Herz* 2017;42 (3):271–278. DOI: 10.1007/s00059-017-4533-x.
4. Senior R., Becher H., Monaghan M. et al.; EACVI Scientific Documents Committee for 2014–16 and 2016–18; EACVI Scientific Documents Committee for 2014–16 and 2016–18. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18 (11):1205–1205af. DOI: 10.1093/ehjci/jex182.
5. Costa J. M., Tsutsui J. M., Nozawa E. et al. Contrast echocardiography can save nondiagnostic exams in mechanically ventilated patients. *Echocardiography* 2005;22 (5):389–394.
6. Kitzman D. W., Goldman M. E., Gillam L. D. et al. Efficacy and safety of the novel ultrasound contrast agent perflutren (definity) in patients with suboptimal baseline left ventricular echocardiographic images. *Am J Cardiol* 2000;86 (6):669–674.
7. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. et al.; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the

- European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18 (8):891–975. DOI: 10.1002/ehf.592.
8. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D. et al.; Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2017;19 (1):9–42. DOI: 10.1002/ehf.654.
9. Johri A.M., Picard M.H., Newell J. et al. Can a teaching intervention reduce interobserver variability in LVEF assessment: a quality control exercise in the echocardiography lab. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4 (8):821–829. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.06.004.
10. Hoffmann R., Barletta G., von Bardeleben S. et al. Analysis of left ventricular volumes and function: a multicenter comparison of cardiac magnetic resonance imaging, cine ventriculography, and unenhanced and contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27 (3):292–301. DOI: 10.1016/j.echo.2013.12.005.
11. Saloux E., Labombarda F., Pellissier A. et al. Diagnostic value of three-dimensional contrast-enhanced echocardiography for left ventricular volume and ejection fraction measurement in patients with poor acoustic windows: a comparison of echocardiography and magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27 (10):1029–1040. DOI: 10.1016/j.echo.2014.06.006.
12. Larsson M.K., Da Silva C., Gunyeli E. et al. The potential clinical value of contrast-enhanced echocardiography beyond current recommendations. *Cardiovasc Ultrasound* 2016;14:2. DOI: 10.1186/s12947-015-0045-0.
13. Meng Q., Lai H., Lima J. et al. Echocardiographic and pathologic characteristics of primary cardiac tumors: a study of 149 cases. *Int J Cardiol* 2002;84 (1):69–75.
14. Bernier M., Abdelmoneim S.S., Stuart Moir W. et al. CUTE-CV: a prospective study of enhanced left atrial appendage visualization with microbubble contrast agent use during transesophageal echocardiography guided cardioversion. *Echocardiography* 2013;30 (9):1091–1097. DOI: 10.1111/echo.12240.
15. Jung P.H., Mueller M., Schuhmann C. et al. Contrast enhanced transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation referred to electrical cardioversion improves atrial thrombus detection and may reduce associated thromboembolic events. *Cardiovasc Ultrasound* 2013;11 (1):1. DOI: 10.1186/1476-7120-11-1.
16. Seol S.H., Lindner J.R. A primer on the methods and applications for contrast echocardiography in clinical imaging. *J Cardiovasc Ultrasound* 2014;22 (3):101–110. DOI: 10.4250/jcu.2014.22.3.101.
17. Shimoni S., Frangogiannis N.G., Aggeli C.J. et al. Identification of hibernating myocardium with quantitative intravenous myocardial contrast echocardiography: comparison with dobutamine echocardiography and thallium-201 scintigraphy. *Circulation* 2003;107 (4):538–544.
18. Choi E.Y., Seo H.S., Park S. et al. Prediction of transmural extent of infarction with contrast echocardiographically derived index of myocardial blood flow and myocardial blood volume fraction: comparison with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19 (10):1211–1219.
19. Janardhanan R., Moon J.C., Pennell D.J., Senior R. Myocardial contrast echocardiography accurately reflects transmural extent of myocardial necrosis and predicts contractile reserve after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2005;149 (2):355–362.
20. Hickman M., Chelliah R., Burden L., Senior R. Resting myocardial blood flow, coronary flow reserve, and contractile reserve in hibernating myocardium: implications for using resting myocardial contrast echocardiography vs. dobutamine echocardiography for the detection of hibernating myocardium. *Eur J Echocardiogr* 2010;11 (9):756–762. DOI: 10.1093/ejechocard/jeq062.
21. Senior R., Swinburn J.M. Incremental value of myocardial contrast echocardiography for the prediction of recovery of function in dobutamine nonresponsive myocardium early after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;91 (4):397–402.
22. Greaves K., Dixon S.R., Fejka M. et al. Myocardial contrast echocardiography is superior to other known modalities for assessing myocardial reperfusion after acute myocardial infarction. *Heart* 2003;89 (2):139–144.
23. Bolognese L., Carrabba N., Parodi G. et al. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109 (9):1121–1126.
24. Khumri T.M., Nayyar S., Idupulapati M. et al. Usefulness of myocardial contrast echocardiography in predicting late mortality in patients with anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006;98 (9):1150–1155.
25. Dwivedi G., Janardhanan R., Hayat S.A. et al. Prognostic value of myocardial viability detected by myocardial contrast echocardiography early after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;50 (4):327–334.
26. Shah B.N., Khattar R.S., Senior R. The hibernating myocardium: current concepts, diagnostic dilemmas, and clinical challenges in the post-STICH era. *Eur Heart J* 2013;34 (18):1323–1336. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs018.
27. Porter T.R., Abdelmoneim S., Belcik J.T. et al. Guidelines for the cardiac sonographer in the performance of contrast echocardiography: a focused update from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27 (8):797–810. DOI: 10.1016/j.echo.2014.05.011.
28. Dodla S., Xie F., Smith M. et al. Real-time perfusion echocardiography during treadmill exercise and dobutamine stress testing. *Heart* 2010;96 (3):220–225. DOI: 10.1136/hrt.2009.168112.
29. Plana J.C., Mikati I.A., Dokainish H. et al. A randomized cross-over study for evaluation of the effect of image optimization with contrast on the diagnostic accuracy of dobutamine echocardiography in coronary artery disease The OPTIMIZE Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1 (2):145–152. DOI: 10.1016/j.jcmg.2007.10.014.
30. Dolan M.S., Gala S.S., Dodla S. et al. Safety and efficacy of commercially available ultrasound contrast agents for rest and stress echocardiography: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 2009;53 (1):32–38. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.066.
31. Gaibazzi N., Rigo F., Reverberi C. Detection of coronary artery disease by combined assessment of wall motion, myocardial perfusion and coronary flow reserve: a multiparametric contrast stress-echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23 (12):1242–1250. DOI: 10.1016/j.echo.2010.09.003.
32. Main M.L., Goldman J.H., Grayburn P.A. Thinking outside the “box” – the ultrasound contrast controversy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50 (25):2434–2437.
33. Chong A., Haluska B., Wahi S. Clinical application and laboratory protocols for performing contrast echocardiography. *Indian Heart J* 2013;65 (3):337–346. DOI: 10.1016/j.ihj.2013.04.002. Epub 2013 Apr 6.
34. Kusnetzky L.L., Khalid A., Khumri T.M. et al. Acute mortality in hospitalized patients undergoing echocardiography with and without an ultrasound contrast agent: results in 18,671 consecutive studies. *J Am Coll Cardiol* 2008;51 (17):1704–1706. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.03.006.
35. Wei K., Mulvagh S.L., Carson L. et al. The safety of deFinity and Optison for ultrasound image enhancement: a retrospective analysis of 78,383 administered contrast doses. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21 (11):1202–1206. DOI: 10.1016/j.echo.2008.07.019.
36. Khawaja O.A., Shaikh K.A., Al-Mallah M.H. Meta-analysis of adverse cardiovascular events associated with echocardiographic contrast agents. *Am J Cardiol* 2010;106 (5):742–747. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.04.034.
37. Timperley J., Mitchell A.R., Thibault H. et al. Safety of contrast dobutamine stress echocardiography: a single center experience. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18 (2):163–167.
38. Douglas P.S., Weyman A.E., Lindner J.R., Wei K. Contrast echocardiography: past, present, and future? *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1 (1):107–110. DOI: 10.1016/j.jcmg.2007.10.005.

Поступила 12.02.18 (Received 12.02.18)