

И.Л. Буховец<sup>1</sup>, О.Я. Васильцева<sup>1,2</sup>, Ю.Б. Лишманов<sup>1,3</sup>, И.Н. Ворожцова<sup>1,4</sup>,  
А.Г. Лавров<sup>4</sup>, Е.А. Ивановская<sup>5</sup>, А.М. Чернявский<sup>2</sup>, В.Ю. Усов<sup>1,3</sup>

## РАЗРАБОТКА И АПРОБАЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРФУЗИОННОЙ ОФЭКТ В КОМБИНАЦИИ С ДАЛАРГИНОВОЙ ПРОБОЙ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ЖИЗНЕСПОСОБНОГО МИОКАРДА У ПОСТИНФАРКТНЫХ БОЛЬНЫХ

<sup>1</sup> НИИ кардиологии Томского Национального медицинского исследовательского центра РАН, Томск

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. ак. Е.Н. Мешалкина Минздрава РФ, Новосибирск

<sup>3</sup> Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск

<sup>4</sup> Сибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Томск

<sup>5</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Новосибирск

Контактное лицо: Владимир Юрьевич Усов: usov1962@yandex.ru

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Разработать функциональный нагрузочный тест с даларгином в качестве фармакологического нагрузочного агента и учесть его диагностические возможности для количественной оценки перфузии и сократимости миокарда левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с использованием перфузионной ОФЭКТ и ультразвукового исследования.

**Материал и методы:** в исследование включено 29 пациентов мужчин с ИБС - стенокардией напряжения 2–3 функциональных классов, на 15–25 сут (в среднем  $20 \pm 2,8$  сут) после крупноочагового инфаркта миокарда. Проводили дробную инъекцию даларгина в дозе 0,1 мг/кг (по 1 мл вплоть до общего количества в 8 мл, с интервалами по 90 с, всего в течение 12 мин), в положении лежа. После каждой введенной дозы даларгина регистрировали АД, ЧСС, ЭКГ, проводили эхокардиографическую оценку показателей гемодинамики и локальной сократимости. На пике действия даларгина вводили внутривенно <sup>99m</sup>Tc-тетрофосмин (активность 370–540 МБк) с последующей ОФЭКТ- оценкой состояния перфузии миокарда.

**Результаты:** Доза даларгина, оптимальная для оценки функционального состояния левого желудочка, составила 0,3 мг/кг. По данным перфузионной ОФЭКТ миокарда, под действием даларгина количество зон с нормальным регионарным кровообращением статистически значимо возросло с 56,0 % до 64,7 %, количество гипоперфузируемых сегментов снизилось по сравнению с покоем с 41,0 % до 33,7 %, а количество аперфузированных – с 3,0 % до 1,6 %. Коэффициент корреляции Спирмена между показателями сегментарной контрастности и локальной перфузии на высоте инотропного эффекта даларгина был высок и достоверен ( $R=0,67$ ,  $p<0,01$ ). Чувствительность и специфичность фармакологической пробы с внутривенным введением даларгина в отношении послеоперационного улучшения перфузии и сократимости жизнеспособного миокарда составили: чувствительность – 78,8 %, специфичность – 76,4 % при диагностической точности – 77,6 %.

**Заключение.** Применение агониста  $\mu$ - и  $\delta$ -опиоидных рецепторов даларгина как фармакологического агента при проведении функциональной пробы с перфузионной ОФЭКТ для оценки дисфункционального жизнеспособного миокарда информативно и целесообразно. У больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда и планирующих на процедуру реваскуляризации миокарда, даларгин может служить эффективным стресс-агентом для оценки резерва перфузии и сократимости дисфункционального миокарда левого желудочка по данным перфузионной ОФЭКТ и эхокардиографии.

**Ключевые слова:** ОФЭКТ, миокардиальный кровоток, функциональный резерв, даларгин, проба с даларгином, ультразвуковое исследование сердца

**Для цитирования:** Буховец И.Л., Васильцева О.Я., Лишманов Ю.Б., Ворожцова И.Н., Лавров А.Г., Ивановская Е.А., Чернявский А.М., Усов В.Ю. Разработка и апробация применения перфузионной ОФЭКТ в комбинации с даларгиновой пробой для выявления жизнеспособного миокарда у постинфарктных больных // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т.66. №3. С. 48–54.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-3-48-54

### Введение

В связи с высокой распространенностью и значимостью ИБС совершенствование методик раннего неинвазивного выявления этой патологии у пациентов групп риска на основе современных представлений о патофизиологии ишемии, и в частности, о механизмах рецепторной регуляции [1] является одной из важнейших задач лучевой диагностики и, в частности, эмиссионной томографии миокарда. Одно из главных мест среди диагностических методик, используемых у больных коронарным и каротидным атеросклерозом, занимают различные варианты фармакологических нагрузочных проб, оцениваемые по данным перфузионной ОФЭКТ [2, 3]. В частности, крайне актуальным является вопрос возможности надежного выявления жизнеспособного миокарда у конкретного пациента [3–6], что стало возможным с появлением новых методов диагностики, таких как: однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с <sup>201</sup>Tl, <sup>199</sup>Tl, <sup>99m</sup>Tc-технетрилом на фоне фармакологических проб; стресс-эхокардиографическое исследование (Стресс-ЭхоКГ) с добутамином или дипиридамолом; магнитно-резонансная томография с парамаг-

нитным контрастным усилением; позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой, <sup>11</sup>C-ацетатом, <sup>13</sup>N-аммонием или с мечеными жирными кислотами (ЖК) [3, 4, 6–8]. В настоящее время стресс-ЭхоКГ с фармакологическими агентами является одним из самых популярных методов оценки жизнеспособности миокарда [3, 9].

Наряду с применением уже известных методов диагностики, разработка новых тестов, способных оценить резерв сократимости миокарда, и в то же время лишённых значимых побочных действий и осложнений, остается актуальной проблемой [4, 6]. Особого внимания заслуживают агонисты опиоидных рецепторов, которые по своему фармакологическому механизму действия снижают периферическое сосудистое сопротивление, действуя как прекапиллярные и артериоларные вазодилататоры, и в то же время повышают сократимость кардиомиоцитов, без заметного увеличения потребления кислорода [5, 10]. Один из них – агонист  $\mu$ - и  $\delta$ -опиоидных рецепторов D-A1a2, Leu5, Arg6-энкефалин (Даларгин<sup>TM</sup>) – является первым опиоидным пептидом, разрешенным к клиническому применению в России [10].

Даларгин вызывает активацию опиоидных рецепторов, расположенных в эндотелии артерий, что ведет к увеличению синтеза оксида азота, вызывающего вазодилатацию и падение периферического сосудистого сопротивления с последующим снижением АД [1, 5, 10]. Даларгин и его аналоги оказывают антиишемический эффект, обладают антиаритмическими свойствами, имитируют феномен пре- и посткондиционирования [1, 7, 10], обладают антиангинальной и антиатерогенной активностью, повышает толерантность к физическим нагрузкам у пациентов с ИБС при курсовом введении [5]. Внутривенное введение даларгина в дозе 0,1 мг/кг обеспечивает повышение порога желудочковой экстрасистолии у крыс с постинфарктным кардиосклерозом до нормальных величин [7]. Этот последний факт свидетельствует о том, что названный пептид способен не только предупредить появление аритмий, но и устранить уже сформировавшуюся электрическую нестабильность сердца при постинфарктном кардиосклерозе [10]. Однако для оценки скрытых сократительных резервов миокарда у постинфарктных пациентов, а также для функциональной диагностики жизнеспособности миокарда средствами перфузионной ОФЭКТ даларгин пока не применяется.

Цель настоящего исследования – разработать функциональный нагрузочный тест с даларгином в качестве фармакологического нагрузочного агента и изучить его диагностические возможности для выявления с помощью перфузионной ОФЭКТ жизнеспособного миокарда левого желудочка у больных ИБС после перенесенного острого инфаркта миокарда.

#### Материал и методы

**Пациенты.** В исследование было включено 29 больных мужского пола с ИБС, со стенокардией напряжения 2 – 3-го функциональных классов, на 15 – 25 сут (в среднем  $20 \pm 2,8$  сут) после крупноочагового инфаркта миокарда. До проведения пробы всем пациентам для верификации диагноза и исключения противопоказаний был проведен комплекс инструментальных, лучевых и лабораторных исследований: ЭКГ, холтеровское мониторирование, велоэргометрическая проба, ЭхоКГ, рентгеноконтрастная селективная ангиография с вентрикулографией ЛЖ, общий и биохимический анализы крови.

Оценка результатов пробы с даларгином проводилась с помощью комбинации методов, являющихся наиболее безопасными для больного и позволяющих многократно оценивать как глобальные, так и регионарные сократимости миокарда: эхокардиография (ЭхоКГ) [5, 12, 13] и перфузионная ОФЭКТ миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -тетрофосмином [8, 11].

**Медикаментозная проба с даларгином.** Исследование с внутривенным введением даларгина проводили для оценки его влияния на локальную сократимость и коронарную перфузию миокарда ЛЖ. На предварительном этапе в покое измеряли АД и ЧСС, регистрировали ЭКГ по шести стандартным отведениям, проводили эхокардиографическую оценку сократительной функции сердца. Для исключения психоэмоциональной реакции больного на исследование всем обследуемым перед введением даларгина вводили плацебо: 10 мл 0,9 % раствора NaCl. В последующие 20 мин мониторировали АД, ЧСС, ЭКГ, проводили ЭхоКГ.

Через 20 мин проводили дробную инъекцию даларгина в дозе 0,1 мг/кг (по 1 мл вплоть до общего количества в 8 мл, с интервалами по 90 с, всего – в течение 12 мин). Во избежание ортостатического коллапса инъекцию даларгина проводили пациентам в состоянии лежа на спине.

После каждой введенной дозы даларгина регистрировали АД, ЧСС, ЭКГ, проводили эхокардиографическую оценку показателей гемодинамики и локальной сократимости.

На пике действия даларгина вводили внутривенно  $^{99m}\text{Tc}$ -тетрофосмин (активность 370 – 540 МБк) для последующей ОФЭКТ-оценки состояния перфузии миокарда.

**ЭхоКГ в динамической оценке воздействия даларгина на сократимость миокарда ЛЖ.** Во время исследования пациенты находились в горизонтальном положении. После каждой введенной дозы даларгина регистрировали АД, ЧСС, ЭКГ, проводили оценку показателей внутрисердечной гемодинамики и контрактильности по данным эхокардиографии. ЭхоКГ-исследование проводилось на ультразвуковых диагностических системах HDI 5000 SonoCT (Philips – АТЛ, Германия – США) и Acuson Sequoia (Siemens – Acuson, Германия – США) с использованием М, В - и доплеровского режимов. Трансторакальное эхокардиографическое исследование выполнялось по стандартной методике [3, 9]. Гемодинамические параметры ЛЖ рассчитывали в абсолютных цифрах и индексированных к площади поверхности тела в обе фазы сердечного цикла. Критерием развития нарушений локальной сократимости считали как снижение амплитуды движения стенок, так и уменьшение их систолического утолщения в двух и более сегментах [9].

**ОФЭКТ миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -тетрофосмином** проводили исходно в покое и затем в сочетании с тестом с даларгином. ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -тетрофосмином в сочетании с тестом с даларгином выполняли через 40 – 45 мин после введения 370 – 540 МБк  $^{99m}\text{Tc}$ -тетрофосмина на пике эффекта даларгина, определяемому по ЭхоКГ, как отмечено выше.  $^{99m}\text{Tc}$ -тетрофосмин был получен путем мечения набора MyoView (General Electric – Amersham, Англия) элюатом  $^{99m}\text{Tc}$  из стандартного коммерческого генератора (ВО Изотоп, Россия). Запись проекций ОФЭКТ проводилась, начиная с правой передней косой проекции (РАО 45°), в матрицу 64×64 пиксела с поворотом детектора гамма-камеры на 180° и радиусом вращения 35 – 40 см. Время экспозиции на одну проекцию составило 20 – 25 с с набором не менее 50 тыс. импульсов, а общее число проекций – 32. Для оценки и интерпретации результатов методом обратного проецирования формировали 20 – 25 поперечных томографических срезов сердца, после чего реконструировали сечения по длинной и короткой осям миокарда, с анализом анатомического распределения миокардиального кровотока по классической 17-сегментной схеме. Степень выраженности локальных (сегментарных) нарушений перфузии и сократимости ЛЖ проводили по 3-балльной шкале, где: 1 – нормальная сократимость/перфузия, 2 – гипокинезия/гипоперфузия, 3 – акинезия/аперфузия. Жизнеспособными считали те из акинетичных (по результатам ЭхоКГ) сегментов, в которых имело место исходно достаточно высокое накопление РФП (более 30 % от максимальной величины для данного томосреза), либо улучшение перфузии в ответ на введение даларгина на 1 балл и более.

Все скинтиграфические исследования проводили на гамма-камере Омега-500 (Technicare США – Германия), а регистрацию изображений и обработку полученных скинтиграмм осуществляли при помощи пакета прикладных программ Scinti 4.5 (НПО «Гелмос», Россия).

**Статистическая обработка результатов исследования** проводилась с помощью программ SPSS-21. Характер распределения признаков оценивали с помощью критериев Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Вилка и визуально с помощью построения гистограмм. Однородность генеральных дисперсий оценивали с помощью теста Левена. Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали критерий Краскала

– Уоллиса при сравнении трех групп и более, критерий Фридмана при сравнении трех и более зависимых групп. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Если имелись ячейки с ожидаемой частотой меньше 5, то применяли двусторонний точный критерий Фишера или поправку Йетса (для таблиц 2×2). Для анализа зависимых признаков использовали критерий Мак-Немара (для таблиц 2×2) и критерий Мак-Немара-Бокера (для таблиц 3×3). Для определения зависимости между переменными вычисляли коэффициент корреляции Спирмена R. Критический уровень значимости  $p$  для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

В ходе разработки нагруженного функционального теста оценки коронарного кровообращения с агонистом  $\mu$ - и  $\delta$ -опиоидных рецепторов D-Ala2, Leu5, Arg6-энкефалином – даларгином – нами было первоначально изучено его влияние на состояние общей и сегментарной сократимости и перфузии миокарда у больных с ИБС. Одновременно проводилась оценка частоты возникновения и выраженности побочных эффектов под действием данного пептида.

По данным ультразвукового сканирования наших пациентов в исходном состоянии 64,9 % сегментов имели нормальную сократимость, 30,0 % сегментов – гипокинез, в 5,2 % – акинез (табл. 1).

При введении первой дозы даларгина (0,1 мг/кг) количество асинергичных сегментов статистически значимо снизилось до 24,8 % ( $p < 0,05$ ), количество сегментов с нормальной сократимостью увеличилось и составило 75,3 % (при  $p < 0,05$ ). Во время введения второй дозы (0,2 мг/кг) препарата нормокинез наблюдался в 88,2 % сегментах, гипокинез – в 10,6 %, акинез – в 1,3 %. После введения третьей дозы (0,3 мг/кг) количество нормокинетичных сегментов статистически значимо увеличилось до 88,6 % ( $p < 0,05$ ), количество гипокинетичных сегментов снизилось до 10,3 %, а количество акинетичных сегментов – до 1,1 %.

При дальнейшем введении последующих доз даларгина вплоть до общего количества 0,8 мг/кг дополнительной динамики сократимости сегментов не наблюдалось, более того, общая и регионарная сократимость ЛЖ постепенно вернулись к исходному уровню. Таким образом, доза даларгина, оптимальная для оценки функционального состояния ЛЖ, составила 0,3 мг/кг (см. табл. 1).

При введении даларгина отмечались изменения показателей, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ. Так, начиная с первой дозы даларгина, пик раннего диастолического наполнения (E) (рис. 1) и отношение пика раннего диастолического наполнения к пику позднего диастолического наполнения (E/A) (рис. 2) достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшались по сравнению с исходным состоянием, тогда как пик позднего диастолического наполнения (A) (рис. 3) и фаза изоволюмического расслабления

Таблица 1

Глобальная и сегментарная сократимость миокарда левого желудочка у больных ИБС по данным ЭхоКГ в условиях пробы с даларгином  
Global and segmental contractility of the left ventricular myocardium in patients with IHD according to echocardiography in a test with dalargin

	Эхокардиография с внутривенным введением даларгина, n=400								
	Исход	1 доза	2 доза	3 доза	4 доза	5 доза	6 доза	7 доза	8 доза
Акинезия, n (%)	24 (5,2)	17 (3,7)	6* (1,3)	5* (1,08)	5* (1,1)	5* (1,1)	12 (2,6)	15 (3,2)	17 (3,7)
Гипокинезия, n (%)	139 (30,0)	98* (21,1)	49* (10,6)	48* (10,3)	50* (10,8)	55* (11,9)	73* (15,7%)	108* (23,3)	128 (27,6)
Нормокинезия, n (%)	301 (64,9)	349* (75,2)	409* (88,2)	411* (88,6)	409* (88,2)	404* (87,1)	379* (81,7)	341* (73,5)	319 (68,8)
ФВ, %	54,5	56	60*	62*	62*	60*	60*	58*	56

Примечание: n – количество сегментов;

\* – статистически значимые различия по сравнению с исходным состоянием,  $p < 0,05$ .

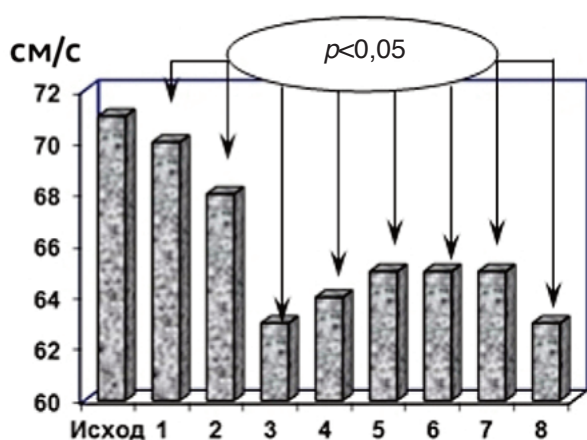


Рис. 1. Динамика показателя пика раннего диастолического наполнения (E) у пациентов с ИБС при инфузии даларгина  
Fig. 1. Dynamic of the index of peak early diastolic filling (E) in patients with the ischemic heart disease when injecting dalargin

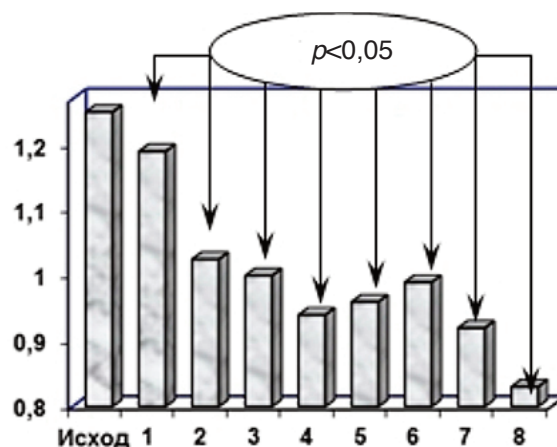


Рис. 2. Динамика показателя отношения пика раннего диастолического наполнения к пику позднего диастолического наполнения (E/A) у пациентов с ИБС при инфузии даларгина  
Fig. 2. Dynamic of the index of ratio of peak early diastolic filling to the peak of late diastolic filling (E/A) in patients with the ischemic heart disease when injecting dalargin



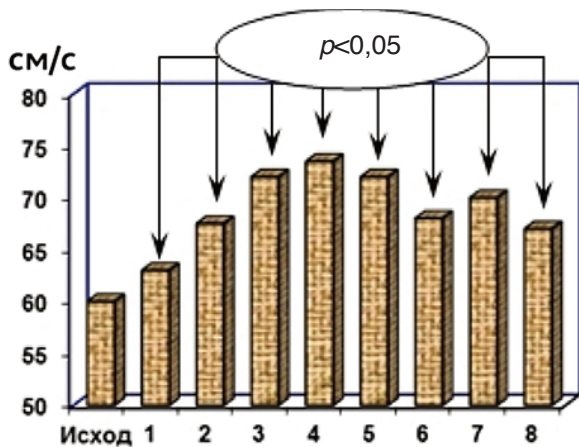


Рис. 3. Динамика показателя пика позднего диастолического наполнения (А) у пациентов с ИБС при инфузии даларгина  
Fig. 3. Dynamic of the peak of late diastolic filling (E/A) in patients with the ischemic heart disease when injecting dalargin

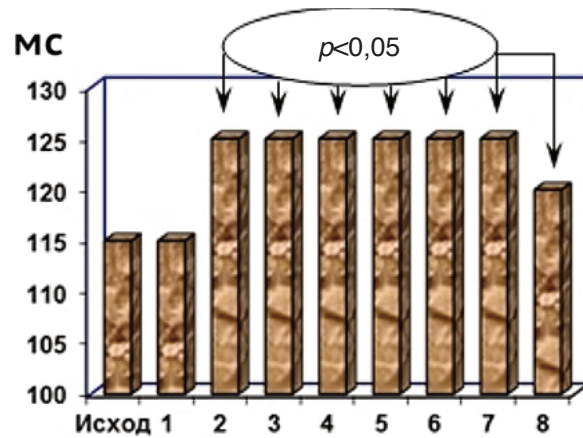


Рис. 4. Динамика показателя фазы изоволюмического расслабления (ФИР) у пациентов с ИБС при инфузии даларгина  
Fig. 4. Dynamic of the index of phase of isovolumetric relaxation (PhIR) in patients with the ischemic heart disease when injecting dalargin

(ФИР) (рис. 4) статистически значимо увеличивались, начиная со второй дозы инъекции препарата. По результатам оценки изменений всех этих показателей, оптимальная доза даларгина для оценки состояния миокарда ЛЖ составила также 0,3 мг/кг

На протяжении всего времени исследования под действием даларгина происходило увеличение ЧСС ( $p < 0,05$ ), при этом уровень систолического АД уменьшился лишь на четвертой дозе, а диастолическое АД достоверно не изменилось. Исходя из этого, для выявления жизнеспособного миокарда при перфузионной ОФЭКТ, в качестве оптимальной оказалось и была использована такая доза в 0,3 мг/кг.

По данным перфузионной ОФЭКТ миокарда, под действием вводимого в дозе в 0,3 мг/кг даларгина коли-

чество зон с нормальным регионарным кровообращением значимо возросло с 56,0 % до 64,7 %, количество гипоперфузируемых сегментов снизилось по сравнению с покоем с 41,0 % до 33,7 %, а количество аперфузированных – с 3,0% до 1,6 % (рис. 5).

Регионарная перфузия по данным ОФЭКТ с <sup>99m</sup>Tc-тетрофосмином, до введения даларгина и на пике его инотропного эффекта изучалась у 23 из наших пациентов с хронической ИБС в сравнительном аспекте – в соотношении с изменениями регионарной сократимости по данным ультразвукового сканирования сердца. Результаты исследований представлены в табл. 2.

При сопоставлении состояния регионарной сократимости по данным стресс-ЭхоКГ и перфузии миокарда по данным ОФЭКТ было выявлено следующее соотно-

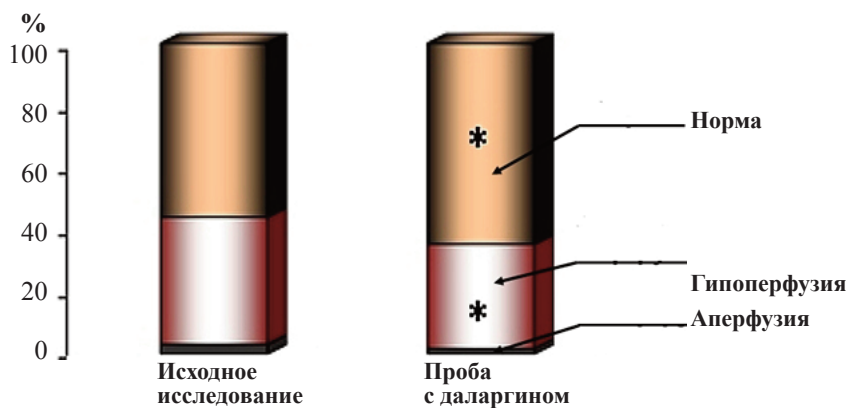


Рис. 5. Значения показателей перфузии миокарда у пациентов с ИБС в условиях пробы с даларгином (\* - статистически значимые различия по сравнению с исходным состоянием)  
Fig. 5. Values of indexes of myocardial perfusion in patients with ischemic heart disease at the test with dalargin (\* -statistically significant differences when compared with the initial condition)

Таблица 2

Перфузия миокарда по данным ОФЭКТ и сегментарная сократимость ЛЖ в условиях пробы с даларгином  
Myocardial perfusion according to SPECT and segmental contractility of the LV under test conditions with dalargin

Показатель	ЭхоКГ (n=368)		ОФЭКТ (n=368)	
	Покой	Даларгин	Покой	Даларгин
Нормокинез, Нормоперфузия	226 (61,41%)	282 (76,63 %)*	206 (55,98 %)	238 (64,67 %)*
Гипокинез, Гипоперфузия	126 (34,24%)	83 (22,55 %)*	151 (41,03%)	124 (33,70 %)*
Акинез, Аперфузия	16 (4,35 %)	3 (0,82 %)*	11 (2,99 %)	6 (1,63 %)

Примечание: \* – достоверные различия по сравнению с покоем,  $p < 0,05$ .

шение: по данным эхокардиографии нормальная сократимость сегментов миокарда ЛЖ выявлена в 61,4 %, а по данным ОФЭКТ нормальная перфузия – в 56,0 %; гипокинез наблюдался в 34,2 %, гипоперфузия – 41,0 %; акинез зарегистрирован в 4,4 %, аперфузия – в 3,0 % всех исследованных сегментов. Таким образом, суммарная локальная диссинхрония выявлена в 38,8 %, а снижение сегментарной перфузии – в 44,0 % сегментов.

При дополнительном посегментном сопоставлении регионарной сократимости и перфузии 368 сегментов, выраженной в баллах, получена статистически значимая корреляция (по методу Спирмена), в покое  $R$  составил 0,70,  $p < 0,01$ .

При проведении перфузионной ОФЭКТ миокарда на фоне внутривенного введения даларгина сегменты с нормальной перфузией составили 64,7 %, гипоперфузируемые сегменты – 33,7 %, аперфузируемые сегменты – 1,6 %. На высоте инотропного эффекта даларгина (0,3 мг/кг) также произошло и существенное изменение сегментарной сократимости: количество сегментов с нормальной сократимостью возросло до 76,6 %, а число дисинергичных сегментов статистически значимо ( $p < 0,05$ ) уменьшилось: процент гипокинетичных сегментов уменьшился до 22,6 %, а доля акинетичных сегментов – до 0,82 %. Коэффициент корреляции Спирмена между показателями сегментарной контрактильности и локальной перфузии на высоте инотропного эффекта даларгина был высок и

достоверен –  $R=0,67$ ,  $p < 0,01$ . Таким образом, по сравнению с покоем в условиях теста с внутривенным введением даларгина произошло статистически значимое ( $p < 0,05$ ) и взаимосвязанное улучшение как регионарной сократимости, так и регионарной перфузии.

Анализ изменений сократимости сегментов миокарда левого желудочка после оперативного вмешательства – коронарной реваскуляризации – позволил оценить чувствительность и специфичность пробы с даларгином как теста для выявления контрактильного резерва жизнеспособного миокарда. При оценке локальной сократимости в раннем послеоперационном периоде отмечено, что из 80 дисинергичных сегментов положительный эффект при тесте с даларгином наблюдался в 63 случаях, а 17 сегментов не изменяли сократимость на пике инотропного эффекта препарата. По данным фармакологической пробы с даларгином, было идентифицировано 85 «нежизнеспособных» регионов. После прямой реваскуляризации в 65 регионах не произошло восстановления контрактильной функции, а 20 сегментов улучшили свою сократимость. Типичный пример прогностического использования даларгина в качестве агента для выявления жизнеспособного миокарда при проведении аорто-коронарного шунтирования представлен на рис. 6.

В целом, чувствительность и специфичность фармакологической пробы с внутривенным введением даларгина в отношении выявления контрактильного резерва жизне-

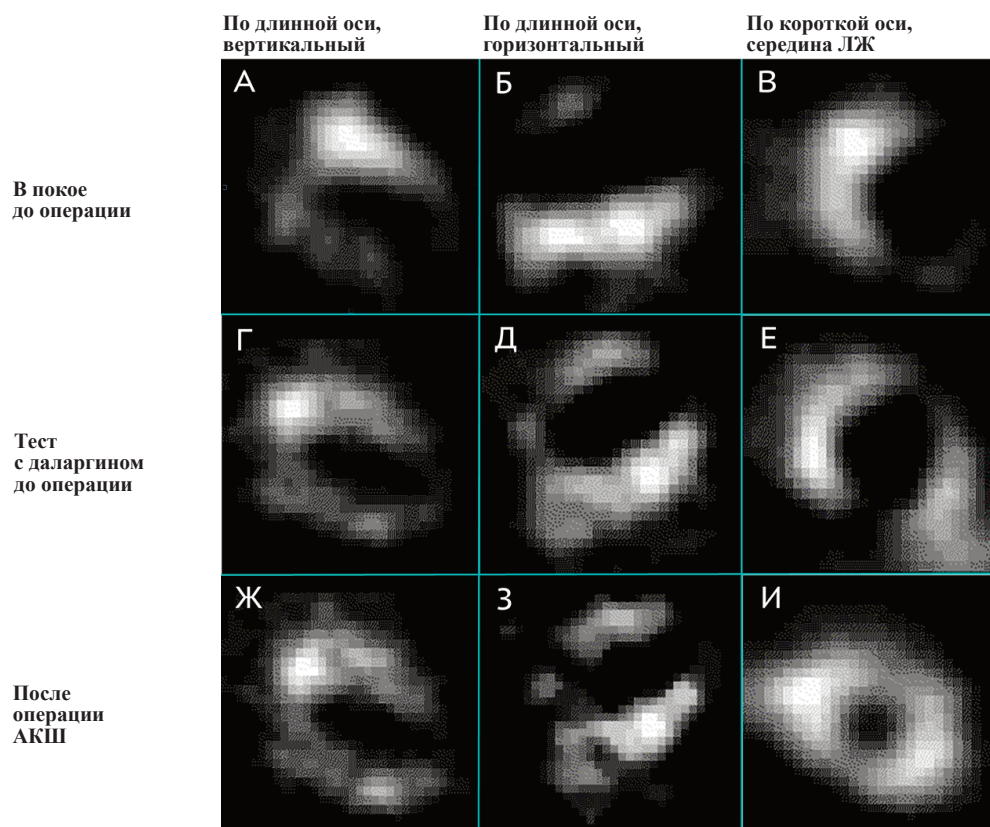


Рис. 6. Срезы перфузионной ОФЭКТ сердца у больного ИБС, полученные после инъекции  $^{99m}\text{Tc}$ -тетрофосмина, в покое (а – в), после введения даларгина, на пике эффекта (г – е) и в покое после операции АКШ – коронарной реваскуляризации (ж – и). Срезы выполнены по длинной вертикальной (а, в, ж), длинной горизонтальной (б, д, з) и короткой осям сердца (в, е, и). В покое визуализируется дефект перфузии в верхушечной, боковой и задней областях. После введения даларгина и на сканах после реваскуляризации отмечается улучшение миокардиального кровотока в передне-боковой стенке. Фактически картина перфузионной ОФЭКТ миокарда при пробе с даларгином до операции «предсказывает» послеоперационную картину

Fig. 6. Slices of the myocardial perfusion SPECT in a coronary heart disease patient, acquired after injection of the  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmine, at rest (a – v), next day thereafter, after injection of dalargin at peak of it's effect (g – e), and at rest after coronary artery bypass surgery (z – u). Slices were acquired and reconstructed along the long vertical axis of the left ventricle (a, v, z), along the long horizontal one (b, d, z) and parallel to the short axis of the left ventricle (v, e, u). In the initial rest condition there are well seen the defects of perfusion in the apical, lateral and basal regions. After injection of dalargin as well as on the post-bypass rest scans it is well seen the significant improvement in the myocardial perfusion in antero-lateral wall.

In fact the pattern of myocardial perfusion SPECT at dalargin test acquired before surgery predicts the post-bypass myocardial blood supply

способного миокарда при оценке по послеоперационным данным составили: чувствительность – 78,8 %, специфичность – 76,4 %, диагностическая точность – 77,6 %.

Таким образом, наши данные свидетельствуют, что сегментарная сократимость при стресс-эхокардиографии в условиях внутривенного введения даларгина статистически значимо коррелирует с изменениями регионарной перфузии миокарда при ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -тетрофосмином. Даларгин в дозе начиная с 0,2 мг/кг, оказывает положительный эффект на состояние сегментарной сократимости ЛЖ за счет активации жизнеспособного миокарда, значимо уменьшая количество диссинергичных сегментов и, соответственно, увеличивая количество регионов с нормальной контрактильной способностью. Максимальный перфузионный инотропный эффект даларгина отмечается при вводимой дозе препарата 0,3 мг/кг.

Важно отметить, что проведенный анализ и сопоставление результатов ультразвукового исследования и ОФЭКТ сердца с  $^{99m}\text{Tc}$ -тетрофосмином в условиях внутривенного введения даларгина показали высокую степень взаимосвязи регионарного кровоснабжения и сократимости как в покое, так и на пике этой фармакологической пробы. В клинических ситуациях поэтому целесообразно выполнение пробы с даларгином при сочетании ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -тетрофосмином и ультразвукового исследования. Сходным образом, при использовании других стрессорных агентов [11 – 14] одновременное использование перфузионной сцинтиграфии и стресс-эхокардиографии в диагностике жизнеспособного миокарда позволяло повысить чувствительность до максимальных величин 100 %, при специфичности до 88 % и диагностической точности до 92 %.

Выявленная зависимость миокардиального сократительного резерва от перфузионного подтверждает классическое положение о перфузионно-сократительном соответствии [15 – 17]. В то же время, судя по полученным коэффициентам корреляции показателей локальной систолической функции и перфузии миокарда ( $r=0,70$  в покое и  $r=0,67$  и на высоте теста), полного совпадения регионарного кровообращения и сократимости вероятно нельзя ожидать, так как в реальных условиях хронической гипоперфузии и рецидивирующих приступов стенокардии возникает комбинация таких явлений как гипертония, ишемическое оглушение, пре- и посткондиционирование [1, 7, 18]. Однако уже имеющееся корреляция перфузионных и ультразвуковых данных тем не менее весьма важна и с патофизиологической, и с клинико-диагностической стороны, но в то же время требует дальнейшего углубленного изучения.

### Заключение

Применение агониста  $\mu$ - и  $\delta$ -опиоидных рецепторов даларгина как фармакологического агента при проведении перфузионной ОФЭКТ и Стресс-ЭхоКГ для выявления дисфункционального жизнеспособного миокарда высокоинформативно и целесообразно.

У больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда и планирующих на процедуру реваскуляризации миокарда, даларгин может служить эффективным стресс-агентом для оценки резерва сократимости дисфункционального миокарда левого желудочка по данным ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -тетрофосмином, с чувствительностью пробы 78,8 %, специфичностью 76,4 %, и диагностической точностью 77,6 %.

## Design and Clinical Evaluation of Pharmacologic Stress-Test with Dalargin for SPECT Detection of Viable Myocardium in Patients after Myocardial Infarction

I.L. Bukhovets<sup>1</sup>, O.Ya. Vasil'tseva<sup>1,2</sup>, Yu.B. Lishmanov<sup>1,2</sup>, I.N. Vorozhtsova<sup>1,3</sup>, A.G. Lavrov<sup>3</sup>,  
E.A. Ivanovskaya<sup>5</sup>, A.M. Cherniavskii<sup>2</sup>, W.Yu. Ussov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Cardiology Research Institute, Tomsk National Medical Research Center, Tomsk, Russia

<sup>2</sup> E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup> National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

<sup>4</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

<sup>5</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Contact person: Wladimir Yurievich Ussov: ussov1962@yandex.ru

### ABSTRACT

**Purpose:** To develop a functional stress-test with Dalargin used as a pharmacological stress agent and to study its diagnostic capabilities for quantifying the general and segmental systolic function of the left ventricle in patients with IHD using SPECT and echo methods.

**Material and methods:** The study comprised 29 male patients with CHD-angina of 2-3 functional classes, studied on 15–25 days (on average  $20 \pm 2.8$  days) after a large-focal myocardial infarction. A fractional step-wise injection of Dalargin was performed with step doses as 0.1 mg / kg (1 ml up to a total of 8 ml, with intervals of 90 seconds, for a total of 12 minutes), in a supine position. After each dose of Dalargin, blood pressure, heart rate, ECG were recorded, and an echocardiographic assessment of hemodynamic parameters and local contractility was carried out. At the peak of the effect of dalargin,  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin was administered intravenously (370 – 540 MBq), followed by chest SPECT.

**Results:** The optimal dose of dalargin for assessing the contractility of the LV was 0.3 mg/kg. From the data of myocardial perfusion SPECT, at dalargin test, the number of segments with normal regional blood supply increased statistically significantly from 56,0 % to 64,7 %, the number of hypoperfused segments decreased from 41,0% to 33,7% as compared to rest, and the number of non-perfused ones – from 3,0 % to 1,6 %. Spearman's correlation coefficient between segmental contractility and local perfusion at the top dalargin inotropic effect was high and significant ( $R=0.67$ ,  $p<0.01$ ). The sensitivity and specificity of the pharmacological test with intravenous administration of dalargin for prediction of postoperative improvement of perfusion and contractility of the viable myocardium were: sensitivity 78.8 %, specificity 76.4 %, diagnostic accuracy 77.6 %.

**Conclusion.** The use of the agonist of the  $\mu$ - and  $\delta$ -opioid receptors dalargin as a pharmacological stress-agent at perfusion SPECT and Stress Echocardiography to assess the contractile reserve of a dysfunctional viable myocardium is informative and appropriate. In patients with IHD who have suffered a myocardial infarction and are referred to myocardial revascularization, dalargin can be employed as an effective stress-agent for assessing the reserve of perfusion and contractility of dysfunctional left ventricular myocardium using perfusion SPECT and echocardiography.

**Key words:** SPECT, myocardial blood flow, functional reserve, dalargin, dalargin functional test, heart ultrasound

**For citation:** Bukhovets IL, Vasil'tseva OYa, Lishmanov YuB, Vorozhtsova IN, Lavrov AG, Ivanovskaya EA, Cherniavskii AM, Ussov WYu. Design and Clinical Evaluation of Pharmacologic Stress-Test with Dalargin for SPECT Detection of Viable Myocardium in Patients after Myocardial Infarction. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(3):48-54.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-3-48-54



## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Нарыжная Н.В. Опиоидэргическое звено морфофункциональных изменений миокарда при стрессе и адаптации. Томск: СТТ, 2003. 237 с.
2. Усов В.Ю., Синицын В.Е., Обрадович В.А., Драгутинович Г.Н., Ефимова И.Ю., Плотноков М.П., Карпов Р.С. Оценка реактивности кровотока головного мозга с помощью аденозиновой пробы у пациентов со стенозом сонных артерий по данным МРТ и эмиссионной томографии с <sup>99m</sup>Tc-ГМПАО // Вестник рентгенологии и радиологии. 2000. №6. С. 4-9.
3. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М.: МЕДпресс-информ, 2007.
4. Борисенко В.Г., Губарева Е.А., Каде А.Х. Реакции миокарда на ишемию // Терапевтический архив. 2010. Т. 82, № 3. С. 64-67.
5. Быданова С.С., Кирьянова А.Н., Лещинский Л.А., Быданов С.А. Клиническая эффективность применения аналога эндогенных нейропептидов даларгина в комплексной терапии острого коронарного синдрома // Практическая медицина. 2004. №6. С. 22-23.
6. Гриффин Б., Тополь Э. Кардиология. М.: Практика, 2008.
7. Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В. Рецепторные и сигнальные механизмы адаптационной защиты миокарда от ишемически-реперфузионного повреждения. Томск: Изд-во Университета систем управления и радиоэлектроники, 2018. 352 с.
8. Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Сергиенко В.Б., Денисенко-Канкия Е.И. Результаты перфузионной однофотонной эмиссионной томографии миокарда и данных коронарографии у пациентов с различной претестовой вероятностью ишемической болезни сердца // Терапевтический архив. 2020. Т.92, №4. С. 30-36. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000549.
9. Migrino RQ, Xiaoguang Zhu, Pajewski N. Assessment of Segmental Myocardial Viability Using Regional 2-dimensional Strain Echocardiography // Journal of the American Society of Echocardiography. 2007. V.20, No.4. P. 342-351. DOI:10.1016/j.echo.2006.09.011
10. Донцов А.В. Возможности даларгина в лечении больных ИБС // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т.19, №3. С. 159-161.
11. Лишманов Ю.Б., Макарова Е.В., Чернов В.И., Веснина Ж.В., Бабокин В.Е., Ворожцова И.Н., Буховец И.Л. Применение перфузионной ОФЭКТ сердца в сочетании с реинъекцией <sup>199</sup>Tl в покое для диагностики миокардиальной гибернации // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2005. Т.50, №1. С. 62-67.
12. Саидова М.А. Современные методы диагностики жизнеспособного миокарда // Кардиология. 2005. №9. С. 47-54.
13. Rosa S, Lauro C. The Clinical use of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease // Cardiovascular Ultrasound. 2017. V.15. P.7, DOI 10.1186/s12947-017-0099-2.
14. Ворожцова И.Н., Буховец И.Л., Безляк В.В., Бабокин В.Е., Лишманов Ю.Б. Прогнозирование гемодинамической эффективности хирургической коррекции хронической коронарной недостаточности на основании данных нагрузочного тестирования с нитроглицерином // Кардиология. 2003. №6. С. 23-27.
15. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н. Ишемическое посткондиционирование сердца. Рецепторные механизмы и возможность клинического применения // Кардиология. 2010. №6. С. 68-74.
16. Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. Эхокардиография: практическое руководство по ультразвуковой диагностике. М.: Видар-М, 2008. 544 с.
17. Ross J. Myocardial Perfusion-Contraction Matching. Implications for Coronary Heart Disease and Hibernation // Circulation. 1991. V.83, P.1076-1083.

## REFERENCES

1. Maslov LN, Lishmanov YuB, Maryzhnaya NV. Opioidergic Component of Morpho-functional Changes in Myocardium in Stress and Adaptation. Tomsk, STT Publ., 2003. 237 p. (In Russian).
2. Ussov WYu, Efimova IYu, Plotnikov MP, Karpov RS. Patterns of Cerebral Blood Flow Reactivity in Adenosine Stress-test in Patients with Carotid Stenosis, Evaluated with MRI and <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT Brain study. Vestnik Rentgenologii i Radiologii = Russ. J. Radiol. 2000;6:4-9 (In Russian).
3. Aronov DM, Lupanov VP. Functional Tests in Cardiology. Moscow, Medpress-Inform, Publ., 2007 (In Russian).
4. Borisenko VG, Gubareva EA, Kade AH. Myocardial Reactions to Ischemia. Therapeutic Archive. 2010;82;3:64-67 (In Russian).
5. Bydanova SS, Kiryanova AN, Leshchinskii LA, Bydanov SA. Clinical Efficiency of Application of an Analogue of Endogenous Neuropeptides Dalargin in Complex Therapy of Acute Coronary Syndrome. Practical Medicine. 2004;1;6:22-23 (In Russian).
6. Griffin B, Topol E. Cardiology. Moscow, Praktika, Publ., 2008 (In Russian).
7. Maslov LN, Naryzhnaya NV. Receptor Mechanisms and Signaling of Myocardial Protection Against Ischemic – Reperfusion Damage. Tomsk, University of Control Systems and Radioelectronics Publ., 2018. 352 p. (In Russian).
8. Ansheles AA, Sergienko IB, Denisenko-Kankiya EI, Sergienko VB. Myocardial Perfusion SPECT and Coronary Angiography Results in Patients with Different Pre-Test Probability of Ischemic Heart Disease. Therapeutic Archive. 2020;92;4:30-36 (In Russian). DOI:10.26442/00403660.2020.04.000549.
9. Migrino RQ, Xiaoguang Zhu, Pajewski N. Assessment of Segmental Myocardial Viability Using Regional 2-dimensional Strain Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography. 2007;20;4:342-351. DOI:10.1016/j.echo.2006.09.011.
10. Dontsov AV. Possibilities of Dalargin in Treatment of Patients Ischemic Heart Disease. Digest of New Medical Technologies. 2012;19;3:159-161 (In Russian).
11. Lishmanov YuB, Makarova EV, Chernov VI, Vesnina JV, Babokin VE, Vorozhtsova IN, Bukhovets IL. <sup>199</sup>Tl Reinjection Combined with SPECT Imaging in Myocardium Hibernation Diagnosis. Medical Radiology and Radiation Safety. 2005;50;1:62-67 (In Russian).
12. Saidova MA. Current Methods of Detection of Viable Myocardium. Kardiologia. 2005;9: 47-54 (In Russian).
13. Rosa S, Lauro C. The Clinical use of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease. Cardiovascular Ultrasound. 2017;15:7. DOI 10.1186/s12947-017-0099-2.
14. Vorozhtsova IN, Bukhovets IL, Bezlyak VV, Babokin VE, Lishmanov YuB. Prognostication of Hemodynamic Efficacy of Surgical Correction of Chronic Coronary Insufficiency Based on Stress test with Nitroglycerine. Kardiologia. 2003;6:23-27 (In Russian).
15. Lishmanov YuB, Maslov LN. Ischemic Post-Conditioning of the Heart. Receptor Mechanisms and Possibilities of Clinical Applications. Kardiologia. 2010;6:68-74 (In Russian).
16. Rybakova MK, Alekhin MN, Mit'kov VV. Echocardiography: Practical Guidebook in Ultrasound Diagnosis. Moscow, Vidar-M Publ., 2008. 544 p. (In Russian).
17. Ross J. Myocardial Perfusion-Contraction Matching. Implications for Coronary Heart Disease and Hibernation. Circulation. 1991;83:1076-1083.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки. **Участие авторов.** Разработка концепции и дизайна исследования: Усов В.Ю., Буховец И.Л., Васильцева О.Я., Чернявский А.М., Лишманов Ю.Б.; Получение, анализ и научная интерпретация данных: Васильцева О.Я., Буховец И.Л., Лавров А.Г., Ворожцова И.Н., Ивановская Е.А., Лишманов Ю.Б., Усов В.Ю.; Обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания: Буховец И.Л., Лавров А.Г., Ворожцова И.Н., Чернявский А.М., Усов В.Ю.; Окончательное утверждение рукописи для публикации: Буховец И.Л., Васильцева О.Я., Лишманов Ю.Б., Чернявский А.М., Усов В.Ю. **Поступила:** 18.08.2020. **Принята к публикации:** 19.01.2021.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. **Financing.** The study had no sponsorship.

**Contribution.** Development of the concept and design of the study: Usov V.Yu., Bukhovets I.L., Vasil'tseva O.Ya., Chernyavsky A.M., Lishmanov Yu.B.; Obtaining, analysis and scientific interpretation of data: Vasil'tseva O.Ya., Bukhovets I.L., Lavrov A.G., Vorozhtsova I.N., Ivanovskaya E.A., Lishmanov Yu.B., Usov V.Yu.; Substantiation of the manuscript and verification critical intellectual content: Bukhovets I.L., Lavrov A.G., Vorozhtsova I.N., Chernyavsky A.M., Usov V.Yu.; Final approval of the manuscript for publication: Bukhovets I.L., Vasil'tseva O.Ya., Lishmanov Yu.B., Chernyavsky A.M., Usov V.Yu.

**Article received:** 18.08.2020. **Accepted for publication:** 19.01.2021