

АДЕНИНОВЫЕ НУКЛЕОТИДЫ В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ АРИТМОЛОГИИ. СООБЩЕНИЕ 1.

Северо-западный центр диагностики и лечения аритмий СПбГМА им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург

Рассматриваются возможности применения аденозина и аденозинтрифосфата для оценки функции синусового узла, купирования, дифференциальной диагностики и уточнения электрофизиологических особенностей предсердных тахикардий, особенности их влияния на электрофизиологические свойства предсердий.

Ключевые слова: аденозин, аденозинтрифосфат, синусовый узел, синдром слабости синусового узла, предсердные тахикардии, фибрилляция предсердий, трепетание предсердий.

The potentialities of use of adenosine and adenosine triphosphate for assessment of the sinus node function and for cessation, differential diagnosis, and specification of electrophysiological peculiarities of atrial tachycardias as well as peculiarities of the drug effect on atrial electrophysiological properties are considered.

Key words: adenosine, adenosine triphosphate, sick sinus syndrome, atrial tachycardias, atrial fibrillation, atrial flutter.

Впервые эффекты быстрого внутривенного введения адениновых нуклеотидов (АН) были описаны в 1929 г. A.N.Drury и A.Szent Georgy [1]. Уже в 1930 году R.M.Honey и соавт. [2] исследовали действие аденозина (Ад) на сердце человека. Вместе с тем эпоха клинического применения АН началась в 1955 г., когда K.Komor, Z.Garas [3] и Somlo E. [4] независимо друг от друга применили аденозинтрифосфат (АТФ) для купирования пароксизмальных тахикардий (ПТ). В течение последующих двадцати лет, АН использовались в клинической аритмологии исключительно для купирования ПТ, но начиная с конца 70-х гг появляются публикации, посвященные их применению для оценки функции СУ [5, 6], и даже рассматривающие синдром слабости СУ (СССУ) как болезнь, обусловленную повышенной чувствительностью СУ к Ад (adenosine-mediated disease) [7].

В 80-е годы выходят статьи, оценивающие возможность использования АН для дифференциальной диагностики регулярных тахикардий [8] и выявления латентных дополнительных путей проведения (ДПП) [9]. На фоне мажорных публикаций о высокой эффективности АН при купировании пароксизмальных наджелудочковых реципрокных тахикардий (ПНРТ) появляются сообщения о возникающих осложнениях: провокации фибрилляции предсердий (ФП) [10], длительной асистолии [11, 12] или, наоборот, тахисистолии при введении АН на фоне ФП [13] или трепетания предсердий (ТП) [14].

В 90-е годы началось использование АН для диагностики ишемической болезни сердца (ИБС), что нашло отражение в огромном количестве публикаций, посвященных применению Ад для оценки коронарного кровотока с помощью сцинтиграфии миокарда, фотонно-эмиссионной томографии и эхокардиографии [15, 16]. В последние годы большой интерес исследователей связан с возможностью применения Ад для кардиопротекции, а АТФ - в качестве маркера для оценки ее эффективности [17]. Очевидно, что в рамках данного обзора мы можем лишь упомянуть основные направления применения АН в современной кардиологии. Вместе с тем, продолжалось накопление опыта применения АН в аритмологии, особенно в исследовании желудочковых тахикардий [18-

20], оценке эффективности хирургических методов лечения аритмий [21], выявлении диссоциации атриовентрикулярного (АВ) узла (АВУ) на альфа- и бета-канал [22].

Сравнительно немногочисленные обзоры, посвященные применению АН в аритмологии [23-25], к сожалению, мало доступны для российских читателей, равно как и работы отечественных исследователей практически не известны за рубежом. Кроме того мы не смогли найти обзор, отражающий все (или почти все) аритмологические аспекты использования АН. Поэтому в данном обзоре мы попытаемся осветить особенности влияния АН на всем протяжении проводящей системы сердца (ПСС) от СУ до волокон Пуркинье, а также на миокард предсердий и желудочков, уделив особое внимание их клиническому применению.

ВЛИЯНИЕ АДЕНИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ НА УРОВНЕ ПРЕДСЕРДИЙ

Рассматривая влияние АН на предсердия представляется целесообразным остановиться на возможности их использования для оценки функции СУ, купирования и уточнения электрофизиологических (ЭФ) механизмов предсердных тахикардий, способности АН изменять ЭФ свойства проводящей системы и миокарда предсердий.

Адениновые нуклеотиды в оценке функции синусового узла

Первые исследования, посвященные оценке действия быстрого внутривенного введения АН на сердце, выявили их способность вызывать кратковременную синусовую брадикардию (СБ), которая затем сменялась более продолжительной рефлекторной тахикардией, обусловленной вазодилатирующим действием АН [1, 2]. В последующем изучались зависимость указанных эффектов от выбора препарата (Ад, АТФ) и его дозы. Так, например, было показано, что отрицательное хронотропное действие аденозина коррелирует с логарифмом его дозы [26]. Исследования зависимости эффектов АН от скорости и места введения проводятся по настоящее время, нередко с применением новейших методик. Так в 1999 г. была осуществлена работа, в которой зависимость

эффектов Ад от дозы скорости и места введения (вены локтевого сгиба или кисти) изучалось при визуализации транспорта препарата, для чего он перед введением смешивался с ^{99m}Tc [27]. Было показано, что при введении Ад в дистальные вены его действие наступает позже и существенно снижается из-за смешивания препарата с кровью, поэтому рекомендуется вводить препарат через крупные проксимальные периферические вены, желательно на фоне инфузии физиологического раствора. Изучалось влияние на эффекты АН таких препаратов как атропин, аминафиллин, дипиридамол и др. Эти исследования проводились как на лабораторных животных, так и на здоровых добровольцах или на пациентах, обследовавшихся по поводу различных нарушений ритма сердца (НРС). Взаимодействие АН с другими препаратами оценивалось как на примере СУ, так и АВУ [28-32], полученные к середине 80-х гг данные были обобщены в обзоре B.Belhassen и A.Pelleg [25].

Исследования по применению АН для оценки функции СУ начались после формирования представлений о CCCУ [33-35] и разработки методов его диагностики [36-39]. Результаты первых исследований M.Arlotti и соавт. [5], опубликованные на итальянском языке, к сожалению, не доступны, поэтому в качестве отправной точки в применении АН для диагностики CCCУ можно считать работу G.Benidini и соавт. [6], опубликованную в 1984 г.

Целью этого исследования была оценка возможности применения АН для диагностики CCCУ. Всего было обследовано 55 пациентов с нормальной функцией СУ, CCCУ и ваготонической дисфункцией СУ (ВДСУ). Интересно, что больные с CCCУ были разделены на две подгруппы с «вопиющим» и латентным CCCУ, а к больным ВДСУ отнесли пациентов с проявлениями ваготонии или с повышенной чувствительностью к вагусным воздействиям. Верификация диагноза основывалась на клинических данных, результатах электрокардиографии (ЭКГ), холтеровского мониторирования (ХМ), эндокардиального электрофизиологического исследования (ЭФИ), проб с массажем каротидных синусов (с обеих сторон) и атропиновой пробы. Как выраженная оценивалась СБ с частотой менее 45 уд/мин, у больных с латентным CCCУ – 46-59 уд/мин. К сожалению, ЭФ показатели определялись только на фоне исходного ритма, медикаментозная денервация (МД) не проводилась.

Исследовалось действие препарата стриادين (striadyne), представляющего собой смесь АН (АТФ, аденозинмонофосфата и аденозина). Препарат вводился в дозе 30 мг на фоне исходного ритма в вену локтевого сгиба с максимально возможной скоростью на фоне регистрации поверхностной и эндокардиальной ЭКГ. В случае асистолии желудочков продолжительностью более 5-6 с. начинали их временную электрокардиостимуляцию (ЭКС), при этом запись эндограммы позволяла исключить влияние ЭКС на автоматизм СУ. Оценивались значения максимального и минимального интервалов РР (РРмакс и РРмин) после введения препарата и время до появления РРмакс.

Значения РРмакс составили у пациентов контрольной группы 1198 ± 291 мс, у больных с выраженным CCCУ – 5398 ± 2687 мс, с латентным – 4471 ± 3661 и у боль-

ных с ваготонией – 1158 ± 223 мс. Таким образом достоверные различия отсутствовали между группами с ваготонией и контролем, а также между больными с выраженным и латентным CCCУ, в остальных случаях различия были высоко достоверны ($p < 0,001$), что позволило авторам сделать вывод о возможности применения данной методики для оценки функции СУ.

Необходимо подчеркнуть что данное исследование имеет ряд существенных ограничений, главное из которых необходимость временной ЭКС, поскольку максимальное значение РР достигало 15140 мс. Кроме того некоторые проблемы в интерпретации полученных результатов могут быть связаны с особенностями верификации (отсутствием МД). Так к группе больных с выраженным CCCУ отнесена женщина 48 лет без органической патологии сердца с синкопальными состояниями в анамнезе и синоаурикулярной (СА) блокадой, выявленной при ХМ. При обследовании время СА проведения (ВСАП) составило 160 мс, время восстановления функции СУ (ВВФСУ) и его скорректированное значение (КВВФСУ) 1200 и 400 мс, соответственно, что соответствует общепринятым нормам. Следовательно диагноз CCCУ был установлен «клинически» на основании синкопов и СА-блокады, вопреки результатам атропиновой пробы, при которой отмечался РР равный 500 мс.

По нашим данным [40] нормальные значения ВВФСУ или КВВФСУ при проведении ЭФИ на фоне исходного ритма наблюдались, соответственно, у 48,1% и 47,4% больных с CCCУ, верифицированным при ЭФИ с МД. Сочетание нормальных значений ВВФСУ и КВВФСУ выявлено у 31,8% больных CCCУ, что на наш взгляд не позволяет использовать только эти показатели для подтверждения или исключения диагноза CCCУ. С другой стороны частота сердечных сокращений (ЧСС) после атропинизации более 120 уд/мин в нашем исследовании была зарегистрирована только у 5 из 106 больных CCCУ. Таким образом наличие CCCУ у данной пациентки вызывает определенные сомнения и, к сожалению, такие примеры не единичны.

Так в группе 14 пациентов с латентным CCCУ у 6 больных отмечались нормальные показатели ВВФСУ и КВВФСУ, а у 7 - отрицательные результаты атропиновой пробы, что вынуждает оценивать представленные данные с определенной осторожностью. Вместе с тем, необходимо подчеркнуть, что несмотря на некоторые ограничения это исследование убедительно продемонстрировало возможность использования АН для диагностики CCCУ.

Интересно, что уже 1985 г. A.H.Watt [7] сформулировал гипотезу о том, что CCCУ является заболеванием, обусловленным действием Ад. В основе этого предположения лежит представление о том, что CCCУ не может быть болезнью только СУ, поскольку предполагает поражение (угнетение) и нижележащих центров автоматизма, так как в противном случае вместо эпизодов СА-блокады и выраженной СБ регистрировались бы замещающие ритмы из этих центров. Соответственно, такое угнетение всех центров автоматизма может быть связано либо со склеродегенеративным процессом, поражающим ПСС на всем ее протяжении, либо с влиянием какой либо эндогенной субстанции.

Роль такой субстанции в гипотезе отводится Ад, способному угнетать не только СУ, но и латентные водители ритма, что было подтверждено в ряде исследований [41–43]. Кроме того в гипотезе большое внимание уделяется синдрому тахикардии-брадикардии. Поскольку у больных CCCУ в большинстве случаев регистрируются наджелудочковые аритмии, а АН способны купировать ПНРТ, высказывается предположение, что чередование тахикардий и брадикардии обусловлено колебаниями концентрации Ад. Это предположение автор подтверждает данными, что при CCCУ СБ и СА-блокады резистентны к атропину и катехоламинам, но поддаются терапии аминофиллином, а также фактом, что СБ, вызванная Ад также резистентна к атропину [1]. Кроме того А.Н. Watt предполагает, что с возрастом увеличивается чувствительность к Ад, а следовательно снижается чувствительность к катехоламинам, причем это действие проявляется как в миокарде, так и в симпатических нервах сердца.

Несомненно, данная гипотеза объясняет механизм кратковременных брадикардических эпизодов, но не длительно существующей ригидной СБ. Доказано, что угнетение автоматизма водителей ритма возникает только при болюсном введении АН и весьма непродолжительно, тогда как при медленном внутривенном вливании АН фиксируется рефлекторная тахикардия. С другой стороны, хорошо известны ситуации, когда при заднем остром инфаркте миокарда развиваются арест СУ или полная АВ-блокада, связанные с элиминацией Ад из ишемизированного миокарда. Этот механизм подтвержден эффективностью аминофиллина в лечении таких состояний, а значит возможна ситуация когда АН и без болюсного введения вызывают продолжительные отрицательные хроно- и дромотропные эффекты.

Подтверждением гипотезы, рассматривающей CCCУ как «аденозиновую» болезнь может быть эффективность аминофиллина в лечении больных с CCCУ. В исследовании Alboni P. и соавт. [44] семнадцати пациентам с симптоматической СБ оценивали ЭКГ покоя, ХМ и тредмил-тест до и после назначения теофиллина в дозе 700 мг/сут. Выявлено увеличение ЧСС покоя с 46 ± 7 до 62 ± 18 уд/мин ($p < 0,01$), среднесуточной ЧСС с 51 ± 6 до 64 ± 16 уд/мин ($p < 0,01$), минимальной ЧСС с 36 ± 6 до 43 ± 10 уд/мин ($p < 0,05$) а также максимальной ЧСС при тредмил-тесте. Паузы свыше 2,5 с., зарегистрированные у четырех пациентов не выявлялись на фоне приема препарата. При терапии теофиллином в течение 17 ± 3 мес. у 12 из 13 пациентов отсутствовали симптомы и сохранялась положительная динамика ЧСС.

Подобные результаты были получены D.Saito и соавт. [45], которые назначали теофиллин в дозе 200–400 мг/сут в течение месяца 17 пациентам с CCCУ, проявлявшимся синусовыми паузами свыше 2,5 с. Получено снижение числа пауз с 256 ± 230 до 23 ± 62 в сутки и уменьшение их максимальной продолжительности с $4,7 \pm 1,8$ до $2,2 \pm 0,97$ мс. Одиннадцать пациентов продолжали прием теофиллина в течение 8–37 месяцев, при этом у девяти сохранялся достигнутый эффект, а двум потребовалась имплантация ЭКС в связи с возобновлением синусовых пауз.

Вместе с тем интерпретация результатов этих исследований требует определенной осторожности, по-

скольку диагноз CCCУ у пациентов не был подтвержден при ЭФИ с МД, а симптомная СБ или синусовые паузы более 2,5 с. могут, по нашим данным, встречаться и у пациентов с ВДСУ [46, 47]. Кроме того некоторые исследователи [48] получили отрицательные результаты при оценке влияния аминофиллина на СУ у больных CCCУ, что послужило основанием для сомнений в гипотезе, предложенной А.Н. Watt.

В работе W.Resh и соавт. [49] исследовалась возможность применения Ад для диагностики CCCУ. Препарат вводился в дозе 150 мкг/кг 11 больным с «клиническим» CCCУ (восемь из которых уже был имплантирован ЭКС) и 12 пациентам контрольной группы. Оценивался максимальный прирост интервала РР после введения Ад, составивший 256 ± 210 мс в контрольной группе и 1213 ± 1719 мс у больных CCCУ ($p = 0,069$). Приняв за верхнюю границу нормы прирост интервала РР на 675 мс (средний результат полученный в контрольной группе плюс два стандартных отклонения) авторы оценили чувствительность и специфичность предлагаемого метода в 64% и 100%, соответственно. Выделив из больных CCCУ подгруппу из семи больных со значениями КВВФСУ не менее 550 мс и определив в ней средний прирост РР после введения Ад (1784 ± 1950), авторы получили достоверные различия с контрольной группой ($p = 0,014$), что позволило им предложить разработанную методику как неинвазивный тест для определения необходимости имплантации ЭКС.

В исследовании D.Saito и соавт. [50] оценивались результаты пробы с введением 10 мг АТФ 5 больным с CCCУ (паузы более 3 с. при ХМ) и 6 пациентам контрольной группы. На основании полученных данных авторами предложена формула, согласно которой величина РР_{макс} равна $3,32 \times \text{КВВФСУ} + 254,4$. Делается вывод о том, что пробу можно использовать для диагностики CCCУ.

Одна из последних работ, посвященных применению аденозина для диагностики CCCУ выполнена D.Burnett и соавт. в 1999 г. [51]. Аденозин в дозе 0,15 мг/кг вводился 10 больным с CCCУ и 67 пациентам контрольной группы. Всем пациентам проводилось эндокардиальное ЭФИ без МД. Средний прирост интервала РР_{макс} составил 1848 ± 1825 мс в группе больных с CCCУ и только 355 ± 169 мс в контрольной группе ($p < 0,0001$). Особенностью данного исследования является то, что из десяти больных CCCУ у четырех уже были установлены ЭКС, пять были направлены на имплантацию ЭКС и у одного CCCУ выявлен в ходе ЭФИ. Возможно с этим связаны полученные результаты, позволившие авторам предложить использовать пробу с введением аденозина у пациентов с подозрением на CCCУ до проведения ЭФИ.

Анализируя рассмотренные работы необходимо отметить, что диагноз CCCУ выставлялся авторами, главным образом, на основании клинических признаков без ЭФИ с МД. В ряде исследований проводилось сравнение результатов проб с АТФ и КВВФСУ, определяемым на фоне исходного ритма, но не после МД. Кроме того в указанных исследованиях сравнивались результаты проб у больных с CCCУ и без него, а не у больных с подозрением на CCCУ. Поэтому вопрос о применении данных проб для дифференциальной диагностики CCCУ и ВДСУ

остается за пределами внимания исследователей. Вместе с тем именно оценка патологии СУ как органической или функциональной во многом определяет тактику в отношении больного.

В проведенном нами исследовании [52] пробы с АТФ проводились больным с подозрением на СССУ, основанном на клинических проявлениях и ЭКГ данных. В результате комплексного обследования, включавшего ХМ и чреспищеводное ЭФИ с МД у 69 больных был диагностирован СССУ, у 32 – ВДСУ и у 26 – нормальная функция СУ. Пробы с болюсным введением АТФ в возрастающих дозах 10, 20 и 30 мг проводились как на фоне исходного ритма, так и после атропинизации. Интересно, что при введении АТФ на фоне исходного ритма достоверные различия ($p < 0,001$) между больными с СССУ и контрольной группой были получены при всех дозах препарата, а между больными с СССУ и ВДСУ только при введении 30 мг АТФ. Вероятно с этим связано применение в большинстве исследований высоких доз АН. С другой стороны достоверные различия между больными с ВДСУ и контрольной группой получены при проведении проб с введением 10 и 20 мг АТФ, но не при пробах с 30 мг препарата. Подобные результаты получены и при оценке прироста интервала РР и отношения РРмакс к РР исходного ритма.

Иная картина наблюдалась при пробах с АТФ, проводимых после атропинизации у больных с СССУ и ВДСУ. Предполагалось, что автоматизм СУ у больных ВДСУ после атропинизации должен нормализоваться, а у больных СССУ практически не изменится, поскольку (по определению) его снижение имеет не вагусную, а органическую природу. Полученные результаты подтвердили это предположение - различия между группами были высоко достоверны при использовании всех доз препарата ($p < 0,001$). Это позволило в дальнейшем перейти к проведению проб с АТФ только на фоне атропинизации, что ориентирует исследование на подтверждение или исключение наличия СССУ (но не на дифференциальную диагностику ВДСУ и нормальной функции СУ).

Интересно, что широко применяя атропин для оценки действия АН на СУ зарубежные исследователи не использовали этот подход для диагностики СССУ. Например, в исследовании Kow W.H. и соавт. [53] Ад в дозе 12 мг вводился на фоне исходного ритма, инфузии изопропранолола со скоростью 2 мкг/мин, после введения пропранолола в дозе 0,2 мг/кг и после МД. Было показано, что отрицательный хронотропный эффект Ад усиливается на фоне изопропранолола и снижается после пропранолола и МД. Возможно именно с этой закономерностью связан эффект АН у больных с СССУ, для большинства которых характерна компенсаторная гиперсимпатикотония.

В недавно завершенном исследовании [54] мы сопоставили результаты проб с АТФ, проводимых после атропинизации у 133 больных с СССУ и 332 пациентов с нормальными значениями ВВФСУ и КВВФСУ после МД, фактически оценивая корреляцию результатов проб и ЭФИ с МД. Полученные результаты продемонстрировали информативность данных проб для диагностики СССУ, но выявили существенные ограничения в их интерпретации, связанные с верификацией диагноза. Вероятно в

дальнейшем, для уточнения границ нормы, чувствительности и специфичности проб с АТФ, проводимых на фоне атропинизации, будет необходимо сравнить результаты, полученные у больных с СССУ и пациентов с заведомо нормальной функцией СУ. Вместе с тем, уже сейчас можно констатировать, что пробы с АН являются простым, безопасным и высокоинформативным методом оценки функции СУ.

Адениновые нуклеотиды при предсердных тахикардиях

Действию АН при различных предсердных тахикардиях в доступной литературе посвящены единичные публикации. Более широко освещается возможность применения АН для дифференциальной диагностики предсердных тахикардий и ПНРТ, но поскольку этот аспект действия АН связан с их влиянием на АВ проведение, то он будет рассмотрен в соответствующем разделе данного обзора.

В 1978 г. L.Tavazzi и соавт. [55] обследовали 10 пациентов с эктопической предсердной тахикардией. Диагноз верифицировался при эндокардиальном ЭФИ – в шести случаях тахикардия была правопредсердной, в четырех – левопредсердной. Введение АТФ во всех случаях приводило к провокации или увеличению степени АВ блокады, в пяти случаях тахикардия была купирована.

В 1985 г. J.P.DiMarco с соавт. описали результаты введения Ад шести пациентам с предсердными re-entry тахикардиями – препарат не оказал какого-либо влияния на предсердную активность, но вызвал преходящую АВ блокаду высокой степени.

В 1987 г. M.S.Perelman и D.M.Krikler [57] сообщили о купировании с помощью АТФ постоянной фокусной предсердной тахикардии, обусловленной аневризмой предсердия, у 21-летнего солдата с Сейшельских островов. В дальнейшем резекция аневризмы привела к восстановлению СР.

В 1989 г. M.J.Griffith и соавт. [58] опубликовали наблюдение о купировании Ад re-entry тахикардии из СУ у двух пациентов. Пациенты получили Ад в дозах 0,1 и 0,15 мкг/кг, в обоих случаях отмечалось замедление ритма предсердий, у одного – тахикардия была купирована, что позволило авторам сделать вывод о целесообразности использования Ад в дифференциальной диагностике тахикардий с узкими комплексами QRS.

В 1990 г. D.E.Haines и J.P.DiMarco [59] обследовали 19 пациентов с устойчивой предсердной re-entry тахикардией. У семнадцати пациентов было выявлено органическое заболевание сердца, отмечались эхокардиографические признаки увеличения предсердий. У 13 больных в анамнезе были пароксизмы ФП или ТП. Средняя продолжительность тахикардического цикла составила 326 ± 57 мс (260–460 мс), у 14 пациентов отмечалось АВ проведение 1:1, у 7 из них соотношение RP^1/RR превышало 1/2. Введение Ад в дозе от 37,5 до 150 мкг/кг не оказало влияния на продолжительность цикла тахикардии у 13 из 14 больных, но вызвало АВ блокаду II степени.

В 1991 году нами [60] был описан случай применения АТФ у больной 55 лет, направленной в кабинет ЭФИ с ПТ. На ЭКГ регистрировалась ПТ с узкими комплексами QRS с RR равным 350 мс. При чреспищеводной реги-

страции интервал RP^1 составил 120 мс, что позволило предположить ПНРТ, обусловленную наличием скрытого ДПП. Тахикардия не купировалась парной и частой ЭКС, при введении 20 мг АТФ развилась преходящая АВ блокада, на фоне которой волны Р следовали в своем ритме и были положительны во II отведении. Это позволило расценить исходную тахикардию как предсердную с АВ блокадой I степени ($PQ=230$ мс). Интересно, что на фоне преходящей АВ блокады АТФ временно устранил блокаду выхода из автоматического предсердного очага и на ЭКГ частота следования волн Р возросла в два раза (до 340 в 1 мин). По нашим данным, это единственное наблюдение устранения блокады выхода из эктопического очага при введении АН в доступной литературе.

В 1993 году M.L.Epstein и L.Belardinelli [61] приводят наблюдение, в котором Ад был неэффективен при фокусной предсердной тахикардии, но позволил установить ее механизм. Сравнивая это наблюдение с другими публикациями авторы приходят к выводу, что в основе предсердной автоматической тахикардии могут лежать различные ЭФ механизмы. В исследовании J.E.Crosson и соавт. [62] предсердная тахикардия отмечалась у 6 детей и Ад был эффективен в устранении 5 из 10 пароксизмов. F.Cetta и C.B.Porter [63] приводят наблюдение, когда введение Ад позволило им установить у ребенка диагноз предсердной re-entry тахикардии.

K.A.Glatte и соавт. [64] оценивали результаты введения аденозина 53 пациентам с предсердной тахикардией и не выявили корреляции между локализацией предсердного очага и чувствительностью тахикардии к Ад. Тахикардия была купирована в 73% случаев, в 23% наблюдений введение Ад привело только к развитию преходящей АВ блокады. Авторы отмечают, что купированию пароксизмов предшествовало значимое укорочение длины тахикардического цикла.

J.G.Kall и соавт. [65] исследовали действие Ад в дозе 6-12 мг у 17 больных в возрасте от 18 до 82 лет (средний возраст 51 ± 20 лет) с устойчивой предсердной тахикардией. Всем пациентам проводилось эндокардиальное ЭФИ для уточнения генеза тахикардии. Средняя продолжительность цикла тахикардии составила 390 ± 80 мс (260-580 мс). Устойчивая тахикардия была вызвана стимуляцией предсердий у 8 пациентов, была постоянной у 5 или развилась на фоне инфузии изопротеринала у 4 пациентов. Аденозин купировал тахикардию в 3 (18%) случаях, временно подавил у 4 больных (23%) и вызвал АВ блокаду без изменения цикла тахикардии у 10 больных. Чувствительность к Ад выявлена у 3 из 8 пациентов, у которых тахикардия вызывалась и купировалась ЭКС и у 4 из 9 больных со спонтанной тахикардией, в том числе у 3 из 4 пациентов, у которых тахикардия развилась на фоне инфузии изопротеринала.

Исследование S.M.Markowitz [66] и соавт. было посвящено выявлению различий в реакции на Ад предсердных фокусных и макро re-entry тахикардий. Обследовано 30 больных у 17 из которых при эндокардиальном ЭФИ был подтвержден фокусный характер тахикардии, а у 13 – выявлено макро re-entry. Ад в дозе $7,3\pm 4,0$ мг купировал фокусную тахикардию у 14 пациентов и временно подавлял у трех (в дозе $10,0\pm 6,9$ мг). В случае макро re-entry Ад в дозе $10,2\pm 2,9$ мг купировал только одну тахи-

кардию и не оказал эффекта у остальных 12 пациентов. Интересно, что в единственном случае купирования Ад тахикардии, обусловленной предсердным макро re-entry, такой эффект препарата был обусловлен наличием в цепи тахикардии зон декрементного проведения, чувствительных к действию Ад.

Таким образом к настоящему времени отсутствует единое представление о влиянии АН на различные виды предсердных тахикардий. Это связано как с относительно небольшим количеством наблюдений. Так и со сложностью верификации механизмов ПТ. Вместе с тем можно констатировать, что Ад способен купировать или временно подавлять предсердные тахикардии, обусловленные как наличием эктопического очага, так и связанные с механизмом re-entry, хотя по данным большинства исследователей АН чаще влияют на автоматические (фокусные) предсердные тахикардии.

Влияние адениновых нуклеотидов на электрофизиологические свойства предсердий

Помимо публикаций, отражающих возможность применения АН для оценки функции СУ, купирования или уточнения ЭФ механизмов предсердных тахикардий в мировой литературе имеются немногочисленные статьи, посвященные влиянию АН на ЭФ свойства предсердий. Уже в 1984 г. фундаментальные исследования, посвященные способности АН укорачивать эффективные рефрактерные периоды (ЭРП) тканей предсердий нашли клиническое подтверждение в описании случая провокации ФП после введения АТФ [10].

В 1985 г. J.P.DiMarco и соавт. [56] описали введение Ад четырем пациентам с ТП – ни в одном случае препарат не повлиял на предсердную активность, вызвав только преходящую АВ блокаду высокой степени. В 1988 г. в условиях специализированной кардиологической бригады Ленинградской скорой помощи нами при ведении АТФ больному с ТП было зафиксировано временное прекращение циркуляции волны возбуждения с регистрацией на ЭКГ асистолии предсердий с последующим возобновлением ТП [52].

В 1991 г. M.K.Maurer [67] публикует случай провокации ФП у 21-летней женщины после введения аденозина, а в 1994 г. J.E.Crosson и соавт. [62] сообщают о провокации ФП при купировании ПНРТ у ребенка. Нами в 1994 г. [52] описаны шесть случаев провокации ФП, причем не при купировании ПНРТ, а при проведении проб с АТФ на фоне синусового ритма с целью диагностики СССУ. Важно подчеркнуть, что провокация ФП при введении АТФ регистрировалась нами только при введении препарата на фоне исходного ритма или при купировании ПНРТ (после восстановления СР) и ни разу при вливании АТФ после атропинизации (с целью диагностики СССУ или купирования ПНРТ, которую удалось вызвать только на фоне парасимпатической блокады). В доступной литературе мы не обнаружили ни одного примера провокации ФП после атропинизации. Это, на наш взгляд, указывает на важную роль парасимпатических влияний в генезе ФП, индуцированной введением АН.

Особого внимания заслуживает способность АН провоцировать ФП при купировании ПНРТ, что может приводить к резкому ухудшению гемодинамики. В основе такого явления может лежать как угнетение, так и сти-

муляция АН проведения возбуждения по АВУ. Так при угнетении проведения по АВУ у больных с синдромом WPW может наблюдаться увеличения частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) за счет проведения возбуждения исключительно по ДПП. При ускорении проведения по собственно АВУ (во вторую фазу действия АН) также наблюдается увеличение ЧЖС. Подробно эти аспекты действия АН будут рассмотрены в разделе, посвященном их влиянию на АВС и ДПП, здесь мы приведем два примера.

В 1995 г. J.Tebbenjohanns и соавт. [68] описывают случай когда при введении 6 мг Ад на фоне ортодромной ПНРТ развилась ФП с поведением по ДПП и высокой ЧЖС, приведшая к гемодинамическим расстройствам. Интересно, что ранее больному была выполнена «успешная» абляция ДПП и на фоне СР не было признаков предвозбуждения. Таким образом при введении АТФ с последующей провокацией ФП позволило правильно оценить эффективность абляции ДПП.

В 1999 г. Jaeggi E. и соавт. [69] впервые приводят два наблюдения провокации ФП и одно – ТП при купировании с помощью Ад ПНРТ у детей с манифестирующим или скрытым синдромом WPW. Это позволяет им сделать вывод о необходимости мониторингирования ЭКГ при введении АН для купирования ПНРТ и готовности к проведению реанимационных мероприятий при столь редких, но опасных для жизни осложнениях.

ЭФ механизмы определяющие способность АН провоцировать ФП до недавнего времени исследовались только на экспериментальных моделях, что нашло отражение в нашем обзоре [70, 71]. В последние годы изучение этих механизмов стали проводить и на людях. В 1994 г. G.W.Botteron и соавт. [72] вводили 15 пациентам Ад на фоне ФП для оценки его влияния на локальные рефрактерности предсердий. С этой целью регистрировали биполярные электрограммы правого и левого предсердий с близко расположенных электродов до, во время и после введения Ад на фоне ФП. Оценивались локальные продолжительность цикла возбуждения, частота возбуждения предсердий и индекс рефрактерного периода. Ад увеличил частоту возбуждения предсердий с $6,4 \pm 0,7$ до $12,2 \pm 12,2$ Гц для правого и с $6,1 \pm 0,6$ до $8,7 \pm 1,2$ Гц для левого предсердия. При этом индексы рефрактерных периодов сократились с 156 до 82 мс ($p < 0,001$) в правом и с 163 до 116 мс в левом предсердии. Выраженность и продолжительность эффектов Ад была достоверно больше в правом предсердии, что позволило авторам сделать вывод о том, что Ад вызывает неоднородные во времени и пространстве укорочения рефрактерностей в предсердиях, которые являются причиной развития ФП.

Исследование R.Corbisiero и соавт. [73], выполненное в 1999 г. было направлено на изучение влияния Ад на преждевременные предсердные стимулы. Известно, что преждевременные предсердные стимулы, нанесенные в относительный рефрактерный или «уязвимый» период демонстрируют увеличение локального латентного периода, что может приводить к развитию аритмий. Исследовалось влияние Ад на латентный период после преждевременных стимулов и индукцию предсердных аритмий. Четырнадцать пациентам без органического заболевания сердца с помощью катетера, расположенного в

правом предсердии записывали монофазный потенциал действия и проводили программированную ЭКС. Определяли интервал сцепления, при котором отмечался максимальный латентный период после чего стимуляцию с данной задержкой поводили на фоне введения 6 мг Ад. Препарат достоверно уменьшал латентный период после тестирующего стимула до величины характерной до стимулов базового ритма (не изменяя латентного периода после базовых стимулов) и снижал продолжительность монофазного потенциала действия. Эти изменения привели к индукции преходящих предсердных аритмий у 11 из 14 пациентов, тогда как без Ад они развились только у 2 пациентов.

Наиболее масштабное исследование, посвященное оценке способности Ад провоцировать ФП было проведено S.A.Strickberger и соавт. [74] в 1997 г. Они оценили частоту возникновения ФП при купировании ПТ у 200 пациентов, которым после провокации ПТ в ходе эндокардиального ЭФИ с целью ее купирования вводился Ад. Пациенты (74 мужчины и 126 женщин), средний возраст которых составил 43 ± 16 лет не имели органической патологии сердца, продолжительность аритмического анамнеза составляла $13,7 \pm 12,1$ лет, ни у одного пациента ранее не регистрировали ФП или ТП. В ходе ЭФИ были индуцированы ПНРТ, обусловленные наличием диссоциации АВУ на альфа- и бета-канал – у 124 больных, манифестирующего и скрытого синдрома WPW – у 40 и 28 пациентов, соответственно, у восьми пациентов была вызвана предсердная тахикардия. У 71 пациента ПТ была индуцирована только на фоне инфузии изопроterenоло со скоростью 2 мкг/мин, причем необходимость его инфузии не зависела от субстрата ПТ.

Ад вводился в дозе 12 мг максимально быстро через катетер расположенный в бедренной вене, сразу после болюса 20 мл физиологического раствора. Постоянно со скоростью 100 мм/с регистрировались отведения I, II, III, V1 и биполярные эндограммы из верхней части правого предсердия, нижней части межпредсердной перегородки и верхней части правого желудочка.

ПТ была купирована у 198 пациентов, ФП развилась у 24 больных (12%), в том числе у 2 отмечалась и ФП, и ТП. Во всех случаях ФП возникла после прекращения ПТ, в среднем через $6,3 \pm 6,2$ с. (от 0,4 до 20,7 с.) на фоне АВ блокады I ст. – у четырех больных и более высоких степеней – у 20-ти. Средняя продолжительность ФП составила $5,6 \pm 6,7$ мин., у шестнадцати пациентов СР восстановился спонтанно, восьми была проведена кардиоверсия. Развитию ФП во всех случаях предшествовали предсердные экстрасистолы (ЭСп), интересно, что они были зарегистрированы и у 58% больных, у которых введение Ад не привело к провокации ФП. Желудочковые экстрасистолы, зафиксированные после прекращения ПТ у 17% больных не играли в провокации ПТ сколь-нибудь значимой роли.

Вероятность провокации ФП не зависела от пола и возраста больных, частоты тахикардии, инфузии изопретенерола, длительности АВ и вентрикулоатриальной блокады, а также от длительности интервала RR, предшествующего развитию ФП. Выявлена достоверная разница ($p < 0,001$) интервалов сцепления ЭСп у пациентов с развившейся ФП (265 ± 124 мс, 80-530 мс)

и без ФП (436 ± 141 мс, 200-920 мс). Почти столь же высоко достоверно ($p=0.002$) различались и отношения интервалов сцепления к величинам предшествующих предсердных циклов – $0,37 \pm 0,16$ у больных с ФП и $0,49 \pm 0,16$ у пациентов без ФП. Интересно, что в ходе ЭФИ для купирования ПТ применяли частую предсердную ЭКС в среднем $6,2 \pm 3,1$ раз (от 5 до 20 раз) у пациента, при этом ФП не вызвали ни разу.

При провокации ФП частота желудочковых сокращений не зависела от генеза предшествующей ПТ и достигала 114 ± 41 уд/мин. Исключение составили четыре пациента с синдромом WPW, у которых отмечалось проведение по ДПП на фоне ФП. У этой категории больных средняя частота желудочковых сокращений составила 150 ± 36 уд/мин (от 102 до 188 уд/мин), а максимальная – 176 ± 51 уд/мин (от 102 до 214 уд/мин).

Провокацию ФП авторы статьи связывают с рядом факторов. Важнейшую роль играет прямое действие Ад, способного уменьшать продолжительность потенциала действия и эффективный рефрактерный период в предсердиях. Кроме того для развития ФП необходимо критическое число волн re-entry с определенной длиной волны (которая, в свою очередь определяется рефрактерным периодом и скоростью проведения). Непрямое действие Ад связано с рефлекторным увеличением концентрации циркулирующих катехоламинов и трафика симпатических нервов. Эти прямые и опосредованные эффекты Ад приводят к укорочению длин волн re-entry, необходимому для индукции ФП. Важнейшую роль в провокации ФП играют ЭСп, формирующие определенную последовательность («длинный-короткий») интервалов РР. Здесь авторы проводят аналогию с ролью ранних желудочковых экстрасистол в генезе фибрилляции желудочков.

Сравнивая полученные результаты с данными предыдущих исследований авторы статьи отмечают как более высокую эффективность Ад при купировании ПТ, так и большую частоту провокации ФП полученные ими. Высокий купирующий эффект препарата они объясняют введением его сравнительно большой дозы в цент-

ральную вену (определенную роль здесь может играть и предшествующий болюс физиологического раствора). Большую частоту провокации ФП, чем в других исследованиях (где она не превышает 1%) авторы связывают с большой дозой препарата, особенностями отбора пациентов и методики исследования, наличием катетера в правом предсердии.

Способность АН купировать или индуцировать предсердные аритмии может быть связана с их влиянием на внутри- и межпредсердное проведение. В исследовании E.D.Engelstein и соавт. [75] оценивалось влияние Ад на межпредсердное проведение у пациента с декрементным проведением возбуждения по предсердиям. На фоне эндокардиальной ЭКС с возрастающей частотой регистрировали время проведения от верхних отделов правого предсердия к нижней части межпредсердной перегородки, которое возрастало от 180 до 280 мс, а затем при периоде стимуляции 280 мс развилась блокада 2:1. Введение Ад в дозе 6 мг на фоне стимуляции с частотой 150 имп/мин привело к увеличению времени проведения с последующим развитием внутрипредсердной блокады.

Нами также регистрировались случаи влияния АТФ на внутри- и межпредсердное проведение, оценка которого проводилась на основании изменения конфигурации и уширения волн Р, в том числе при их регистрации с помощью крупномасштабной ЭКГ с усилением более 10 см/мВ [52].

Таким образом в настоящем сообщении мы рассмотрели эффекты АН, проявляющиеся на уровне предсердий. Во второй части этого обзора мы планируем осветить возможности клинического применения влияний АН на атриовентрикулярный узел и дополнительные пути проведения для купирования и дифференциальной диагностики регулярных тахикардий, выявления диссоциации атриовентрикулярного узла на альфа- и бета-канал, латентных и скрытых дополнительных путей проведения, оценки эффективности хирургического лечения тахикардий и т.д. В третьей части обзора будут рассмотрены возможности использования АН при желудочковых аритмиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Druri A.N., Szent-Georgy A. The physiological activity of adenine compounds with especial reference to their action upon the mammalian heart. J. Physiol. (Lond).- 1929.- V.68.- P.213-237.
2. Honey R.M., Ritchie V.T., Thomson W.A.R. The action of adenosine upon the human heart // Quart. J. Med.- 1930.- V.23.- P.485-489.
3. Somlo E. Adenosine triphosphate in paroxysmal tachycardia (letter) // Lancet.- 1955.- V.268.- P.1125-1132.
4. Komor K., Garas Z. Adenosine triphosphate in paroxysmal tachycardia (letter) // Lancet.- 1955.- V.269.- P.93-101.
5. Arlotti M., Finzi A., Lotto A. Effetti dell'infusione endovenosa rapida di ATP sulla funzione sinusale nella sick sinus syndrome. In: XXXIX Congresso S.I.C. (abstract book), Bari 1978, p. 79.
6. Benidini G., Cuccia C., Bolognesi R. et al. Value of purinic compounds in assessing sinus node dysfunction in man: A new diagnostic method // Europ. Heart J.- 1984.- V.5.- P.394-403.
7. Watt A.H. Sick sinus syndrome : an adenosine-mediated disease // Lancet, 1985 Apr 6, p. 786-788.
8. DiMarco J.P., Sellers T.D., Berne R.M., et al Adenosine: electrophysiologic effects and therapeutic use for terminating paroxysmal supraventricular tachycardia // Circulation. 1983 Dec; 68(6): p. 1254-63
9. Perrot B., Faivre G. Effects of adenosine triphosphate on the accessory pathways (abstr) // Circulation.- 1981.- V.64.- Suppl IV.- P.144.
10. Belhassen B., Pelleg A., Shoshani D., Laniado S. Atrial fibrillation induced by adenosine triphosphate. Am. J. Cardiol. 1984 May 1; 53(9): 1405-6
11. Webster D.P., Daar A.A. Prolonged bradysystole and seizures following intravenous adenosine for supraventricular tachycardia [letter] Am. J. Emerg. Med. 1993 Mar; 11(2): 192-4
12. Reed R., Falk J.L., O'Brien J. Untoward reaction to adenosine therapy for supraventricular tachycardia. Am. J. Emerg. Med. 1991 Nov; 9(6): 566-70

13. White R.D. Acceleration of the ventricular response in paroxysmal lone atrial fibrillation following the injection of adenosine // *Am. J. Emerg. Med.* 1993 May; 11(3): 245-6
14. Rankin A.C., Rae A.P., Houston A. Acceleration of ventricular response to atrial flutter after intravenous adenosine. *Br. Heart J.* 1993 Mar; 69(3): 263-5
15. Kern M.J., Deligonul U., Tatineni S., et al. Intravenous adenosine: continuous infusion and low dose bolus administration for determination of coronary vasodilator reserve in patients with and without coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991 Sep; 18(3): 718-29
16. Tucker K.J., Cohen T.J., Botvinick E.H., Schiller N.B. The applications of adenosine in noninvasive cardiac imaging // *Herz.* 1992 Apr; 17(2): 122-36
17. Mangano D.T. Myocardial stunning: an overview // *J. Card. Surg.* 1993; 8: 204-213.
18. Lerman B.B., Belardinelli L., West G.A., et al. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia: evidence suggesting cyclic AMP-mediated triggered activity // *Circulation* (1986 Aug) 74(2):270-80
19. Wilber D.J., Baerman J., Olshansky B., et al. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia. Clinical characteristics and response to catheter ablation // *Circulation* (1993 Jan) 87(1):126-34
20. Markowitz S.M., Litvak B.L., Ramirez de Arellano E.A., et al. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia: right ventricular abnormalities delineated by magnetic resonance imaging // *Circulation* (1997 Aug 19) 96(4):1192-200
21. Keim S., Curtis A.B., Belardinelli L. et al. Adenosine-induced atrioventricular block: a rapid and reliable method to assess surgical and radiofrequency catheter ablation of accessory atrioventricular pathways. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992 Apr; 19(5): 1005-12.
22. Belhassen B., Fish R., Glikson M., et al. Noninvasive diagnosis of dual AV node physiology in patients with AV nodal reentrant tachycardia by administration of adenosine-5'-triphosphate during sinus rhythm // *Circulation* (1998 Jul 7) 98(1):47-53
23. Faulds D., Chrisp P., Buckley M.M. Adenosine. An evaluation of its use in cardiac diagnostic procedures, and in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia // *Drugs.* 1991 Apr; 41(4): 596-624
24. Malcolm A.D., Garratt C.J., Camm A.J. The therapeutic and diagnostic cardiac electrophysiological uses of adenosine // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* 1993 Feb; 7(1): 139-47.
25. Belhassen B., Pelleg A. Electrophysiologic Effects of Adenosine Triphosphate on the Mammalian Heart: Clinical and Experimental Aspects // *J. Amer. Coll. Card.* 1984.- V.4.- N.11.- P.414-424.
26. Watt A.H., Routledge R.A. Transient bradycardia and subsequent sinus tachycardia produced by intravenous adenosine in healthy adult subjects // *Br. J. Clin. Pharmacol* (1986, May); 21 (5): 533-6.
27. Ng G.A., Martin W., Rankin A.C. Imaging of adenosine bolus transit following intravenous administration: insights into antiarrhythmic efficacy // *Heart* 1999; 82; 163-169.
28. Wayne E.J., Green H.N., Stoner H.B. The effect of adenosine triphosphate on the electrocardiogram of man and animals // *Br. Heart. J.* 1949.- V.11.- P.55-67.
29. Belardinelli L., Linden J., Berne R.M. The cardiac effects of adenosine // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1987.- V.32.- P.73-97.
30. Stafford A. Potentiation of adenosine and the adenine nucleotides by dipyrindamole // *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 1966.- V.28.- P.218-227.
31. Chiba S. Potentiation of the negative chronotropic and inotropic effects of adenosine by dipyrindamole // *Tohoku J. Exp. Med.* 1974.- V.114.- P.45-48.
32. Shah P.K., Nalos P., Peter T. Atropine resistant postinfarction complete AV block: possible role of adenosine and improvement with aminophylline // *Amer. Heart J.* 1987.- V.113.- P.194-195.
33. Short D.S. The syndrome of alternating bradycardia and tachycardia // *Br. Heart J.* 1964.- V.16.- P.208-211.
34. Lown B. Electrical reversion of Cardiac Arrhythmias // *Brit. Heart. J.* 1967.- V.24.- P.469.
35. Ferrer M.I. The Sick Sinus Syndrome // *Futura.* New-York.- 1974.
36. Gallagher J.J., Smith W.M., Kerr C.R. et al. Esophageal Pacing: A diagnostic and Therapeutic Tool // *Circulation.* 1982.- V.65.- N.2.- P.336-341.
37. Jouse A. Effect of combined sympathetic and parasympathetic blockade on heart rate and cardiac function in man // *Am. J. Cardiol.* 1966.- V.18.- P.476-478.
38. Mandel W.J., Hayakawa H., Danzig R. et al. Evaluation of sinoatrial Node Function in Man by overdrive Suppression // *Circulation.* 1971.- V.44.- P.59-66.
39. Narula O.S., Samet P., Javier R.P. Significance of the Sinus Node Recovery Time // *Circulation.* 1972.- V.45.- P.140-158.
40. М.М.Медведев, Н.Н.Бурова Значение чреспищеводной электрокардиостимуляции для оценки функции синусового узла // *Вестник аритмологии*, 2001, №21, с. 5-13.
41. Szentmiklosi A.J., Nemeth M., Szegi J. et al. Effect of adenosine on sinoatrial and ventricular automaticity of the guinea pig // *Arch. Pharmacol.* 1980.- V.311.- P.147-149.
42. Rosen M.R., Danilo P., Wiess R.M. Actions of adenosine on normal and abnormal impulse initiation in canine ventricle // *Amer. J. Physiol.* 1983.- V.244.- P.715-721.
43. Urthaller f., James T.N. Effects of adenosine and ATP on AV conduction and AV junctional rhythm // *J. Lab. Clin. Med.* 1972; 79; p. 96-105.
44. Alboni P., Ratto B., Cappato R. et al. Clinical effects of oral theophylline in sick sinus syndrome // *Amer. Heart J.* 1991 Nov 122(5):1361-7.
45. Saito D., Matsubara K., Yamanari H. et al. Effects of oral theophylline on sick sinus syndrome // *JACC* 1993 Apr. 21(5):1199-204.
46. М.М.Медведев, Н.Н.Бурова, Я.Б.Быстров, Л.В.Чирейкин Роль холтеровского мониторирования электрокардиограммы в комплексной оценке функции синусового узла. Сообщение 1 // *Вестник аритмологии*, 2001, №23, с. 51-58.
47. М.М.Медведев, Н.Н.Бурова, Я.Б.Быстров, Л.В.Чирейкин Роль холтеровского мониторирования электрокардиограммы в комплексной оценке функции синусового узла. Сообщение 2. // *Вестник аритмологии*, 2001, №24, с. 39-44.
48. Lai W.T., Lai H.M., Lin C.T. et al. Is sick sinus syndrome an adenosine-mediated disease? Effects of intravenous aminophylline on sick sinus node function after pharmacologic autonomic blockade. *Chest.* 1991 Apr. 99(4):887-91.
49. Resh W., Feuer J., Wesley R.C.Jr. Intravenous adenosine: a noninvasive diagnostic test for sick sinus syndrome. *Pace* 1992 Nov; 15(11 Pt 2): 2068-73.

50. Saito D., Yamanari H., Matsubara K. et al. Intravenous injection of adenosine triphosphate for assessing sinus node dysfunction in patients with sick sinus syndrome. *Arzneimittel-Forschung*, 1993 Dec 43(12):1313-6.
51. Burnett D., Abi-Samra F., Vacek J.L. Use of Intravenous Adenosine as a Noninvasive Diagnostic Test for Sick Sinus Syndrome *Am. Heart J.*, 1999; 137(3):435-438
52. Чирейкин Л.В., Медведев М.М., Бискуп А.Б. О влиянии быстрого внутривенного введения аденозинтрифосфата на проводящую систему сердца // Вестник аритмологии, 1994, №3, с. 10-16.
53. Kou W.H., Man K.C., Goyal R., et al. Interaction between autonomic tone and the negative chronotropic effect of adenosine in humans // *Pacing Clin. Electrophysiol.* (1999 Dec) 22(12):1792-6.
54. Медведев М.М., Чирейкин Л.В. Пробы с внутривенным введением аденозинтрифосфата в диагностике синдрома слабости синусового узла // Вестник аритмологии, 2002, №28, с. 22-28.
55. Tavazzi L., Chimienti M., Salerno J.A. et al. Aspetti elettrofisiologici della tachicardia atriale ectopica // *G. Ital. Cardiol.* 1978; 8(10): 1072-89.
56. DiMarco J.P., Sellers T.D., Lerman B.B., et al. Diagnostic and therapeutic use of adenosine in patients with supraventricular tachyarrhythmias // *J Am Coll Cardiol* (1985 Aug) 6(2):417-25.
57. Perelman M.S., Krikler D.M. Termination of focal atrial tachycardia by adenosine triphosphate // *Br. Heart. J.* 1987 Nov; 58(5): 528-30.
58. Griffith M.J., Garratt C.J., Ward D.E., Camm A.J. The effects of adenosine on sinus node reentrant tachycardia // *Clin. Cardiol.* 1989 Jul; 12(7): 409-11
59. Haines D.E., DiMarco J.P. Sustained intraatrial reentrant tachycardia: clinical, electrocardiographic and electrophysiologic characteristics and long-term follow-up // *JACC* (1990 May) 15(6):1345-54
60. Медведев М.М., Варшавский С.Ю., Чирейкин Л.В. Применение аденозинтрифосфата в диагностике и лечении некоторых нарушений ритма сердца. В сб: Современные методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний; Ленинград – 1991; с. 144-151.
61. Epstein M.L., Belardinelli L. Failure of adenosine to terminate focal atrial tachycardia // *Pediatr. Cardiol.* 1993 Mar 14(2):119-21.
62. Crosson J.E., Etheridge S.P., Milstein S., et al. Therapeutic and diagnostic utility of adenosine during tachycardia evaluation in children // *Am. J. Cardiol.* 1994 Jul 74(2):155-60.
63. Cetta F., Porter C.B. Diagnostic use of adenosine in two pediatric patients // *Pediatr. Emerg. Care* 1995 Apr 11(2):100-2.
64. Glatzer K.A., Cheng J., Dorostkar P., et al. Electrophysiologic effects of adenosine in patients with supraventricular tachycardia // *Circulation* (1999 Mar 2) 99(8):1034-40.
65. Kall J.G., Kopp D., Olshansky B., et al. Adenosine-sensitive atrial tachycardia // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 1995 Feb 18(2):300-6
66. Markowitz S.M., Stein K.M., Mittal S. et al. Differential effects of adenosine on focal and macroreentrant atrial tachycardia // *J Cardiovasc Electrophysiol* (1999 Apr) 10(4):489-502
67. Meurer M.K. A 21-year-old woman with rapid atrial fibrillation after adenosine administration // *J. Emerg. Nurs.* 1991 Jun; 17(3): 135-6
68. Tebbenjohanns J., Pfeiffer D., Schumacher B., et al. Intravenous adenosine during atrioventricular reentrant tachycardia: induction of atrial fibrillation with rapid conduction over an accessory pathway // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 1995 Apr 18 (4 Pt 1): 743-6.
69. Jaeggi E., Chiu C., Hamilton R. et al. Adenosine-induced atrial pro-arrhythmia in children // *Can. J. Cardiol.* (1999 Feb) 15(2):169-72.
70. Чирейкин Л.В., Медведев М.М., Платонов П.Г. Современные представления об электрофизиологических эффектах адениновых нуклеотидов, их роли в диагностике и лечении тахиаритмий (обзор литературы). Сообщение 1 // Вестник аритмологии, 1998, - № 7, - с. 77-82.
71. Чирейкин Л.В., Медведев М.М., Платонов П.Г. Современные представления об электрофизиологических эффектах адениновых нуклеотидов, их роли в диагностике и лечении тахиаритмий (обзор литературы). Сообщение 2 // Вестник аритмологии, 1998, - № 9, - с. 64-41.
72. Botteron G.W., Smith J.M. Spatial and temporal inhomogeneity of adenosine's effect on atrial refractoriness in humans: using atrial fibrillation to probe atrial refractoriness // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* (1994 Jun) 5(6): 477-84.
73. Corbisiero R., Kabell G., Cook JR., et al. Effects of adenosine on local stimulus-response latency and induction of atrial fibrillation by premature stimuli // *Pacing Clin. Electrophysiol.* (1999 Sep) 22(9):1378-85.
74. Strickberger S.A., Man K.C., Daoud E.G. et al. Adenosine induced atrial arrhythmia: a prospective analysis // *Annals of internal medicine.* – 1997. – 127: 417-422.
75. Engelstein E.D., Lerman B.B. Adenosine induced intra-atrial block // *Pacing Clin. Electrophysiol.* (1993 Jan) 16 (1 Pt 1): 89-94.