

# Regadenoson – selektivní A2A adenosin pro farmakologický zátěžový test v nukleární kardiologii

Milan Kamínek<sup>1,2</sup>, Iva Metelková<sup>1</sup>, Miroslava Budíková<sup>1</sup>, Lenka Henzlová<sup>1</sup>,

Vladimír Kincl<sup>2</sup>, Jiří Ošťanský<sup>3</sup>, Martin Hutýra<sup>3</sup>, Eliška Sovová<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika nukleární medicíny, LF UP a FN Olomouc

<sup>2</sup>Mezinárodní centrum klinického výzkumu – Centrum molekulárního zobrazování, FN u sv. Anny, Brno

<sup>3</sup>I. interní klinika – kardiologická LF UP a FN Olomouc

Prezentujeme dvě kazuistiky dokumentující výhody využití selektivního A2A adenosinu (regadenoson) při zátěžových testech v nukleární kardiologii, kdy zátěž konvenčními technikami by byla nemožná nebo jen velmi obtížná. V prvním případě jsme u 59leté diabetičky po infarktu léčeném přímou angioplastikou zobrazili pomocí jednofotonové emisní tomografie (SPECT) kvantitativně rozsáhlou ischemii v povodí infarktové tepny. Rekoronarografie prokázala in-stent restenózu a bylo zvoleno kardiokirurgické řešení. V druhé kazuistice měl 55letý polymorbidní pacient již v minulosti prokázán uzávěr v povodí ramus circumflexus léčený konzervativně. Nyní byl odeslán na SPECT pro atypické bolesti na hrudi. Zátěžový test prokázal jen mírnou ischemii a byla opět doporučena konzervativní strategie.

**Klíčová slova:** regadenoson, SPECT myokardu, kvantifikace ischemie.

## Regadenoson – selective A2A adenosine for use as a pharmacological stress test in nuclear cardiology

We present two case reports, demonstrating advantages of selective A2A adenosine (regadenoson) for use as a stress test in nuclear cardiology, when conventional stress techniques may be impossible or very difficult. In the case 1, 59-year-old diabetic female patient with a history of prior myocardial infarction was treated by direct angioplasty. Single-photon emission computed tomography (SPECT) showed quantitative extent ischemia in the territory of infarcted vessel. Repeated coronary angiography revealed in-stent restenosis and patient underwent bypass graft surgery. In the case 2, 55-year-old male, with several co-morbidities, had a history of conservative treatment of the occlusion of the left circumflex artery. At present, he was referred for SPECT because of atypical chest pain. Stress test showed a mild ischemia only and conservative strategy was recommended again.

**Key words:** regadenoson, cardiac SPECT, quantification of ischemia.

Interv Akut Kardiolog 2013; 12(4): 207–210

Zobrazování zátěžové myokardiální perfuze jednofotonovou emisní tomografií (SPECT) se v uplynulých letech stalo rutinní součástí vyšetřovacích algoritmů u nemocných se suspektu nebo známou nemocí koronárních tepen. Význam tohoto zobrazování se odrazil v evropských i českých doporučeních – v určitých situacích by měla být revaskularizace indikována jen při průkazu nejméně 10% ischemického myokardu (např. u pacientů s nemocí jedné koronární tepny, pokud se nejedná o proximální úsek ramus interventricularis anterior apod.) (1–3). Tato kvantifikace ischemie, kterou umožňuje právě SPECT, stejně jako hodnocení funkce levé komory pomocí gated SPECT, je uplatňována v klinické praxi na většině pracovišť v České republice (4, 5).

Pro úspěšnost zátěžových testů je klíčovou volba adekvátní zátěžové techniky. V případě neschopnosti splnit kritéria fyzické zátěže je možno použít látky s přímým vazodilatačním

účinkem (adenozin nebo dipyridamol) nebo dobutamin (6, 7). Farmakologická zátěž má však poměrně četné vedlejší účinky, proto je důležité, že nejnověji máme možnost používat při zátěžových testech i selektivní A2A adenosin – regadenoson. Výhodou této látky je selektivní ovlivnění adenosinového A2A receptoru v koronárním řečišti, bez významnějšího ovlivnění A1 receptoru v AV uzlu (způsobuje arytmií), A2B v periferních tepnách (hrozí hypotenze) a A3 v bronších (riziko bronchokonstrikce). V tomto sdělení prezentujeme dvě kazuistiky dokumentující výhody využití tohoto preparátu.

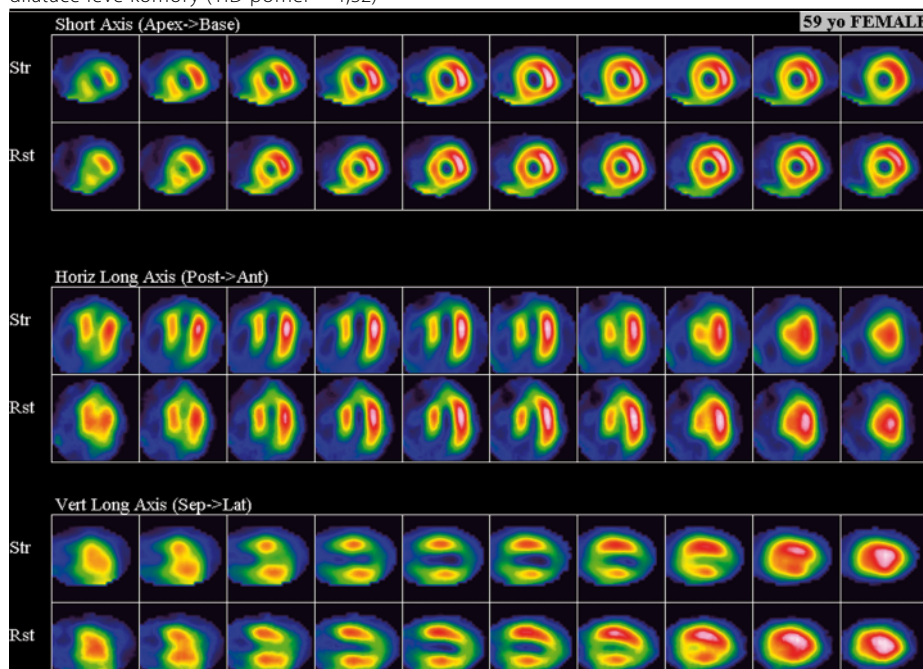
### Kazuistika 1

Diabetička, 59 let, na inzulinu prodělala infarkt myokardu (IM) s elevací ST úseku, který byl léčen přímou perkutánní koronární intervencí (PCI) na ramus interventricularis anterior (RIA). Dále byla zjištěna hraniční 50% stenóza v povodí ramus circumflexus (RCx), na které ne-

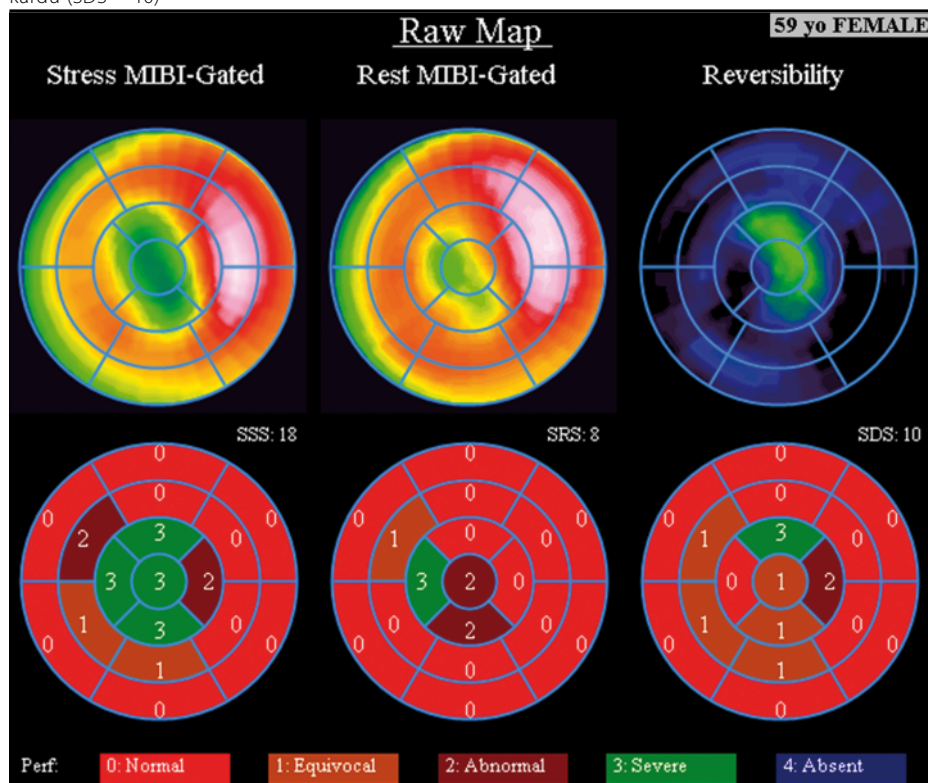
byla provedena intervence. Na zátěžové SPECT vyšetření myokardu byla odeslána 4 měsíce po PCI pro atypické bolesti na hrudi, kdy byl zvažován možný podíl muskuloskeletální složky. Současně se u pacientky objevila narůstající námahová dušnost, kterou však sama pacientka přičítala spíše chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN), pro kterou se dlouhodobě léčí. Roky byla kuřačkou (přestala teprve po IM), v minulosti prodělala závažnou pneumonii a nyní používá při záchvatech dušnosti inhalátor (Berodual).

Za klidových podmínek a na vrcholu zátěže bylo aplikováno 300 MBq 99mTc-sestamibi (2denní protokol). Vzhledem k neschopnosti adekvátní fyzické zátěže a výše popsané anamnéze závažné CHOPN byla provedena farmakologická zátěž regadenosonem – i.v. aplikace Rapiscan 0,4 mg/5 ml jako 10sekundový bolus, následuje proplach 5 ml fyziologického roztoku, poté aplikace radiofarmaka 300 MBq 99mTc-sestamibi s opětovným proplachem

**Obrázek 1a.** Na tomografických řezech myokardiální perfuze je patrný zátěží navozený rozsáhlý parciálně reverzibilní defekt perfuze v povodí RIA. Rovněž je velmi dobře patrná tranzientní ischemická dilatace levé komory (TID poměr = 1,32)



**Obrázek 1b.** Kvantitativní analýza perfuze na polárních mapách prokazuje 15 % ischemického myokardu (SDS = 10)



5 ml fyziologického roztoku. Během monitorování zátěžového testu nedošlo k závažnějšímu poklesu tlaku. Byl zaznamenán krátkodobý vzestup srdeční frekvence z klidových 80/min. na 118/min. ve 2. minutě po aplikaci regadenosonu, po dalších 3–4 minutách se srdeční frekvence normalizuje. V restituční fázi pacientka udávala přechodně tlak na hrudi s propagací do levého ramene a dušnost, obtíže mizí po i.v.

podání Syntophyllinu. Stejná aktivita radiofarmaka 300 MBq 99mTc-sestamibi byla aplikována pacientce za klidových podmínek v jiný den (dvoudenní protokol).

Při akvizici dat byl použit 8-frame gating na dvoudetektorové scintilační kameře Siemens E.CAM vybavené paralelními kolimátory typu LEHR, úhel rotace 180°, celkem 64 projekcí v matici 64 × 64 z pravé přední šikmé projekce

45° do levé zadní šikmé projekce 45°(1, 2). Sumační zátěžové, klidové a rozdílové skóre (SSS, SRS a SDS) myokardiální perfuze, pozátěžové a klidové end-diastolické a end-systolické objemy (EDV resp. ESV) a ejekční frakce (EF) byly získány pomocí automatického kvantitativního programu 4D-MSPECT (University of Michigan, Ann Arbor, MI). Rozsah ischemického myokardu byl stanoven konverzí SDS na % postižení levé komory (maximální možné skóre u 17segmentového modelu je 68) (6).

Zátěžové SPECT vyšetření myokardiální perfuze (obrázek 1a) prokázalo rozsáhlý parciálně reverzibilní defekt perfuze v povodí RIA, kvantitativně se jednalo o 15 % ischemického myokardu (obrázek 1b). Rovněž bylo zřejmé poischemické omráčení levé komory s regionálním zhoršením kinetiky stěn anteroseptální a apikální. Dále došlo k nárůstu EDV (z 81 ml na 97 ml) a ESV (z 36 ml na 46 ml) a poklesu EF z 55 % na 52 % (obrázek 1c).

Rekoronarografie prokázala kritickou in-stent restenózu po PCI na RIA a progresi stenózy v povodí ramus circumflexus z 50 % na 70 %. Vzhledem k charakteru léze na RIA a anamnéze diabetu bylo zvoleno kardiochirurgické řešení (dvojnásobný bypass).

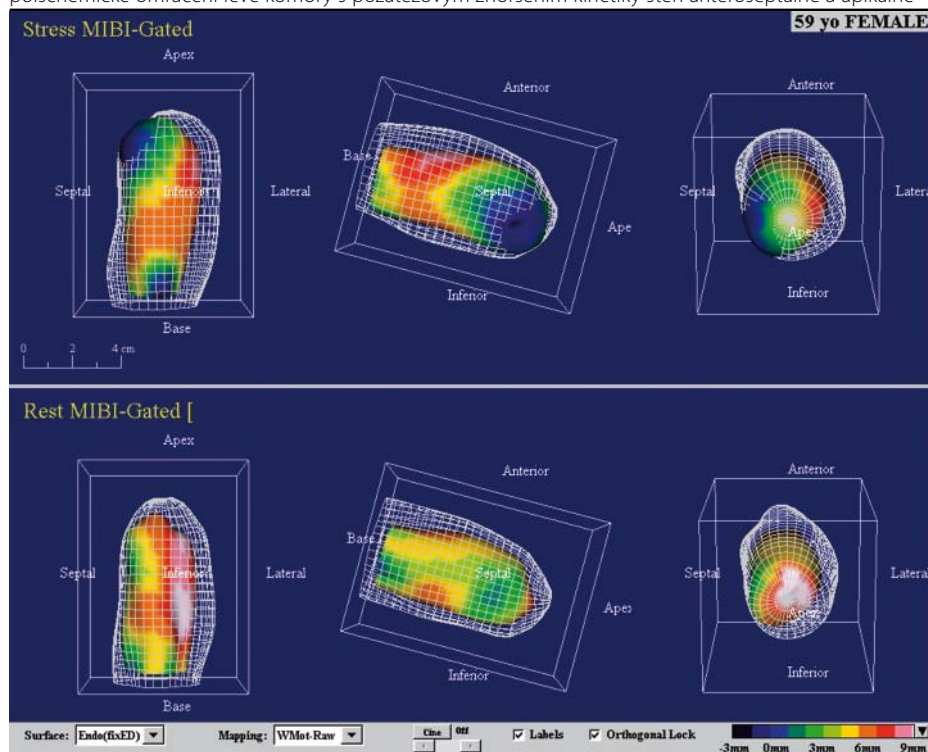
## Kazuistika 2

Polymorbidní pacient, 55 let, podstoupil již před 10 lety zátěžové SPECT vyšetření, které prokázalo reverzibilní defekt perfuze inferolaterálně. Pro klaudikace při ischemické chorobě dolních končetin (ICHDKK) by byla fyzická zátěž na bicyklovém ergometru neadekvátní. Pacient měl rovněž chronickou obstrukční plicní nemoc, v té době ještě bez aktivního astma bronchiale, proto jsme zátěž provedli pomocí dipyridamolu. Koronarograficky byl následně zjištěn uzávěr v povodí ramus circumflexus. Vzhledem k lokalizaci a charakteru léze a jen nevelkému rozsahu ischemie na SPECT (6 % ischemického myokardu) byl zvolen konzervativní postup s maximalizací antianginózní léčby.

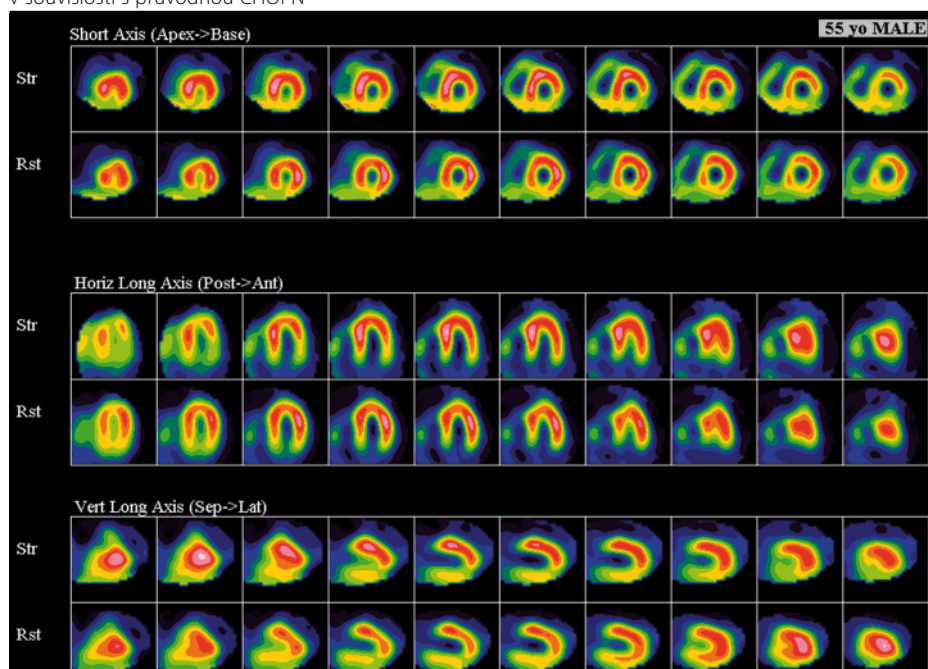
V průběhu dalšího sledování nebyla u pacienta evidována závažná kardiální příhoda. V mezidobí se však přidružila další onemocnění, zejména kolorektální karcinom léčený neoadjuvantní chemoradioterapií, progredovala ICHDKK, pro kterou před rokem podstoupil femoropopliteální bypass, a nyní má již i aktivní astma bronchiale s inhalací Atroventu. Protože měl pacient v poslední době několik epizod atypických bolestí na hrudi, byl odeslán znovu na zátěžový test k ověření aktuálního rozsahu a závažnosti ischemie. Vzhledem k výše uvedeným přidruženým chorobám se regadenoson nabízel jako nejvýhodnější možnost zátěžové techniky.



**Obrázek 1c.** Gated SPECT 3dimenzionální zobrazení levé komory znázorňující endokard zafixovaný v end-diastole (mřížka) a end-systole (barevnou škálou odpovídající regionální hybnosti stěn v mm). Je patrné poischemické omráčení levé komory s pozátěžovým zhoršením kinetiky stěn anteroseptálně a apikálně



**Obrázek 2a.** Zátěžové SPECT vyšetření myokardiální perfuze prokazuje nevelký reverzibilní defekt perfuze inferolaterálně. Zajímavá je vyšší akumulace radiofarmaka v pravé komoře v klidu i po zátěži, pravděpodobně v souvislosti s průvodnou CHOPN



Obdobně, jako v předchozí kazuistice, jsme zaznamenali vzestup srdeční frekvence z klidových 77/min. na 122/min. ve 2. minutě po injekci regadenosonu, po dalších 2–3 minutách se srdeční frekvence normalizovala. Dále měl pacient krátkodobý kašel, který však nevyžadoval aplikaci Atroventu (pacient měl v době vyšetření inhalátor přichystaný v kapse). Metodika aplikace radiofarmaka

a nahrávání dat byla stejná jako u předchozího případu. Zátěžové SPECT vyšetření myokardiální perfuze (obrázek 2a) prokázalo nevelký reverzibilní defekt perfuze inferolaterálně. Kvantitativní analýza perfuze (obrázek 2b) prokazuje 6 % ischemického myokardu (SDS = 4), tedy identicky jako při předchozím SPECT vyšetření před 10 lety. Pomocí gated SPECT byla prokázána jen lehká hypokineza

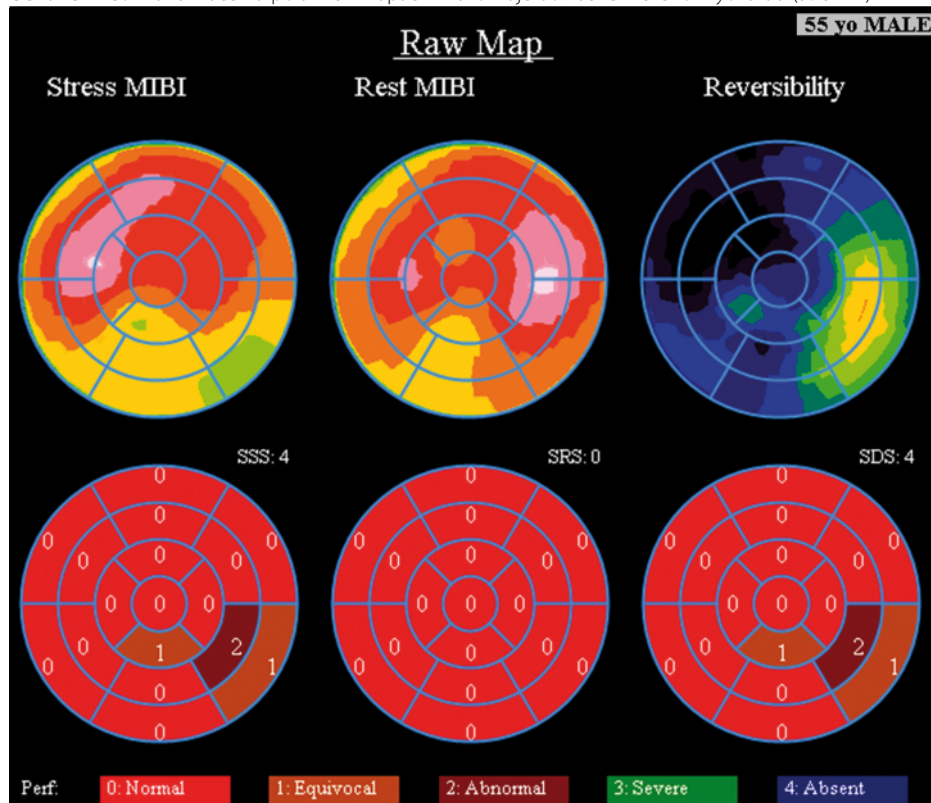
septa, bez známek poischemického omráčení levé komory (pozátěžová EF 61 %, klidová EF 58 %). Vzhledem k nálezům jen mírné ischemie byl opět zvolen konzervativní postup.

## Diskuze

Regadenoson je první komerčně dostupný selektivní A2A agonista adenosinových receptorů s povolením pro radionuklidové zobrazování perfuze myokardu u dospělých pacientů. Mezi jeho výhody patří velmi jednoduché dávkování (jednorázová injekce po dobu 10 sekund bez ohledu na váhu pacienta) a lepší tolerance než u dipyridamolu. Další výhodou je nižší výskyt vedlejších nežádoucích účinků a možnost podat regadenoson např. i u pacientů s vysokým rizikem bronchokonstrikce. Nejsme tedy již v těchto případech odkázáni pouze na dobutamin, tak jako tomu bylo doposud. Regadenoson je na českém trhu k dispozici od září 2012 pod názvem Rapiscan (8) a ihned po jeho uvedení na trh jsme jej vyzkoušeli. V předkládaných kazuistikách prezentujeme případy našich prvních pacientů, kteří úspěšně podstoupili tuto novou formu zátěže. V prvním případě jsme pomocí regadenosonu zobrazili závažnou ischemii u pacientky po infarktu myokardu léčeném přímou angioplastikou a rekonarografie následně odhalila in-stent restenózu. V druhé kazuistice byla naopak zobrazena ischemie pouze mírného rozsahu (< 10 % ischemického myokardu), kdy bylo možno upřednostnit konzervativní řešení.

Regadenoson tedy významně obohacuje spektrum zátěžových technik pro SPECT myokardu. Zajímavé je vysvětlení, proč je regadenoson podáván pro všechny pacienty jednotně ve stejné koncentraci 0,4 mg/5 ml, kterou není třeba upravovat podle váhy pacienta. V lidském těle je totiž limitovaný malý počet adenosinových A2A receptorů, který se s narůstající hmotností pacienta úměrně nezvyšuje. Tyto receptory jsou regadenosonem obsazeny bezprostředně po aplikaci – proto je nutné podávat jej rychle jako 10sekundový bolus. Po obsazení těchto receptorů však již další podaná koncentrace této látky metabolicky účinná není (9). Účinnost regadenosonu byla ověřena řadou klinických studií. Jeho podání způsobuje u pacientů s nemocí koronárních tepen srovnatelně velké perfuzní defekty jako neselektivní adenosin (10, 11). Dalšími studiemi pak byla ověřena bezpečnost podávání regadenosonu (8, 11, 12).

Za povšimnutí rovněž stojí poměrně významný vzestup tepových frekvencí v obou našich kazuistikách (na 118 resp. 122/min.). Potom se jeví zajímavou otázkou, zda bude regadenoson

**Obrázek 2b.** Kvantifikace na polárních mapách znázorňuje 6% ischemického myokardu (SDS = 4)

son metodou volby také u pacientů s kompletním blokem levého Tawarova raménka (LBBB). U těchto pacientů byla dosud doporučována přímá vazodilatace dipyridamolem nebo adeno- zinem (6, 7). V běžné populaci je u farmakologic- ké zátěže obvykle vítána jakákoliv doprovodná fyzická zátěž, neboť tím lze redukovat frekvenci nežádoucích účinků z vazodilatace, jako jsou ne- volnost, bolesti hlavy, nauzea, hypotenze, apod. Avšak u pacientů s LBBB se snažíme fyzické zátě- že vyvarovat, protože takto navozená tachykar- die by mohla činit interpretaci nálezu na SPECT v oblasti septa mezi levou a pravou komorou obtížnější. Vzestup tepové frekvence po aplikaci regadenosonu (obdobně jako v našich kazuis- tikách) bývá mnohem výraznější než je tomu u dipyridamolu nebo adenozinu. Je tomu tak zřejmě i díky tomu, že regadenoson aplikovaný

jako 10sekundový bolus obsazuje adenosinové receptory velmi rychle ve srovnání s dipyrida- molem a adeno- zinem, které jsou aplikovány jako pomalá 4 resp. 6minutová infuze. Žádná studie na toto téma však publikována dosud nebyla a jedná se pouze o mínění jednotlivých expertů (převážně z USA, kde je regadenoson k dispozici již dva roky).

Závěrem lze konstatovat, že selektivní A2A agonista adenosinových receptorů regadenoson významně obohacuje spektrum zátěžo- vých technik pro SPECT zobrazování myokar- du. Umožňuje provedení zátěží i v situacích, kdy použití stávajících konvenčních technik by bylo nemožné nebo jen velmi obtížné.

Supported by European Regional Development Fund – Project FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

## Literatura

1. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, et al. Impact of is- chaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among pa- tients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigra- phy. *Eur Heart J* 2011; 32: 1012–1024.
2. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* 2010; 31: 2501–2555.
3. Kala P, Němec P, Želízko M, Pirk J, Widimský P. Revaskulari- zace myokardu. Perkutánní koronární intervence a aortoko- ronární bypass. *Cor Vasa* 2011; 53(Suppl 1): 3–24.
4. Kamínek M, Metelková I, Budíková M, et al. Zobrazování myokardu pomocí SPECT a hybridního SPECT/CT a PET/CT vyšetření. *Interv Akut Kardiologie* 2012; 11(2): 68–74.
5. Kamínek M, Henzlova M, Lang O. Activity of nuclear car- diology in the Czech Republic between 2000 and 2005. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(6): 959–960.
6. Lang O, Kamínek M, Trojanová H. Nukleární kardiologie. Galén, Praha, 2008.
7. Mysliveček M, Kamínek M. Doporučení k provádění zátěžo- vých testů v nukleární kardiologii. *Cor Vasa* 2000; 42(3): 54–56.
8. <http://www.rapiscan-mpi.com>.
9. Lieu HD, Shryock JC, von Mering GO, et al. Rapiscan, a se- lective A2A adenosine receptor agonist, causes dose- de- pendent increases in coronary blood flow velocity in humans. *J Nucl Cardiol* 2007; 14: 514–520.
10. Mahmarian JJ, Cerqueira MD, Iskandrian AE, et al. Rega- denoson induces comparable left ventricular perfusion de- fects as adenosine: a quantitative analysis from the ADVAN- CE MPI 2 trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2(8): 959–968.
11. Cerqueira MD, Nguyen P, Staehr P, et al, on behalf of the ADVANCE MPI Trial Investigators. Effects of age, gender, obe- sity and diabetes on the efficacy and safety of the selective A2A agonist Rapiscan versus adenosine: integrated ADVANCE MPI trial results. *J Am Coll Cardiol* 2008; 1: 307–316.
12. Leaker BR, O'Connor B, Hansel TT, et al. Safety of rega- denoson, an adenosine A2A receptor agonist for myocardial perfusion imaging, in mild asthma and moderate asthma pa- tients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Nucl Cardiol* 2008; 15(3): 329–336.
13. Budíková M, Kamínek M, Metelková I, et al. Přínos zátěžo- vé jednofotonové emisní tomografie myokardu v diferenc- iální diagnostice etiologie kompletního bloku levého Tawa- rova raménka. *Cor Vasa* 2011; 53(10): 569–571.

Článek přijat redakcí: 23. 10. 2012

Článek přijat k publikaci: 24. 2. 2013

**prof. MUDr. Milan Kamínek, Ph.D.**

Klinika nukleární medicíny, FN Olomouc a LF UP  
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc  
[milankaminek@seznam.cz](mailto:milankaminek@seznam.cz)