

Феномен невосстановленного коронарного кровотока (no-reflow) в практике эндоваскулярного хирурга

А.М. Герасимов, к. м. н., врач-кардиолог;

А.С. Терещенко, врач-кардиолог;

Е.В. Меркулов, к. м. н., н. с. отдела рентгеноэндоваскулярных диагностики и лечения;

А.Н. Самко, д. м. н., профессор, руководитель отдела рентгеноэндоваскулярных диагностики и лечения

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»

Министерства здравоохранения РФ,

ул. 3-я Черепковская, 15а, Москва, 121552, Российская Федерация

No-reflow phenomenon in the practice of an endovascular surgeon

A.M. Gerasimov, MD, PhD, Cardiologist;

A.S. Tereshchenko, Cardiologist;

E.V. Merkulov, MD, PhD, Researcher of the Department of Endovascular Diagnosis and Treatment;

A.N. Samko, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Endovascular Diagnosis and Treatment

Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Ministry of Health of the RF,
ul. Tret'ya Cherepkovskaya, 15a, Moscow, 121552, Russian Federation

Феномен невосстановленного коронарного кровотока, или феномен no-reflow, представляет собой осложнение чрескожного коронарного вмешательства и проявляется в виде отсутствия заполнения дистального коронарного русла. Основной причиной этого феномена служит дистальная эмболия коронарных артерий атероматозными и тромботическими массами. В статье приводятся различные классификации оценки реперфузии миокарда и коронарного кровотока. Также затрагивается вопрос использования аспирационных катетеров, ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa рецепторов и других препаратов, влияющих на прогноз больных с этим феноменом.

Феномены замедленного и невосстановленного коронарного кровотока (slow-reflow и no-reflow) являются осложнениями чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Оба феномена относятся к нарушениям перфузии миокарда, несмотря на проходимость коронарных артерий во время ЧКВ. Они проявляются в виде замедленного (slow-reflow) или отсутствия (no-reflow) контрастирования дистального русла после реканализации окклюзированной коронарной артерии. Невосстановленный кровоток связан с менее благоприятным прогнозом, и это служит независимым предиктором летального исхода, инфаркта миокарда и нару-

шения функции левого желудочка [1, 2].

За развитие таких осложнений отвечают несколько ключевых патофизиологических процессов: дистальная эмболизация атероматозными и тромботическими массами, образование тромбов, а также эндотелиальная дисфункция, включая эндотелиальную десквамацию и микроциркуляторный вазоспазм [3]. Основной причиной феномена no-reflow является дистальная эмболия коронарных артерий атероматозными и тромботическими массами. Частота возникновения данного осложнения зависит от типа выполняемого ЧКВ. Наиболее часто феномен no-re-

No-reflow phenomenon is a complication of percutaneous coronary intervention and is the absence of distal coronary bed filling. The main cause of this phenomenon is distal embolism of the coronary artery by atheromatous and thrombotic masses. The paper gives different classifications for evaluation of myocardial and coronary reperfusion. The use of aspiration catheters, glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors and other drugs that affect prognosis in patients with this phenomenon is also touched upon.

flow встречается при первичных ЧКВ и ротационной атерэктомии (табл. 1) [4].

Патофизиология

Понятие феномена no-reflow было впервые описано на моделях животных в 1967 г. [5]. В мозге кроликов, который на протяжении

Ключевые слова: феномен невосстановленного коронарного кровотока no-reflow, острый инфаркт миокарда, реперфузия миокарда, первичное чрескожное коронарное вмешательство
Index terms: no-reflow phenomenon, acute myocardial infarction, myocardial reperfusion, primary percutaneous coronary intervention

Таблица 1
Частота встречаемости феномена *no-reflow* при различных типах ЧКВ

Тип ЧКВ	Количество случаев, %
Любые ЧКВ	0,6–2
Первичное ЧКВ	8,8–11,5
ЧКВ на шунтах	8–15
Ротационная атерэктомия	≤16

долгого времени (>2,5 мин) подвергался ишемии, нормальный кровоток так и не был восстановлен даже после устранения ишемии. С точки зрения патологии это было связано с изменениями в микроциркуляторном русле мозга, которые приводили к нарушениям в клетках головного мозга [6]. R.A. Kloner et al. продемонстрировали схожий феномен

при изучении сердца собак, когда после продолжительного периода (>90 мин) ишемии миокарда происходило только частичное восстановление коронарного кровотока [6]. Электронная микроскопия коронарного микроциркуляторного русла на участке невосстановленного кровотока позволила выявить существенные изменения в виде капиллярного повреждения с эндотелиальной отечностью, что также может вызвать замедление или полное отсутствие дистального заполнения. Другие исследования показали, что в патогенезе феномена *no-reflow* лежит эмболия фибрином, тромбоцитами, лейкоцитами, атероматозными и тромботическими массами [7]. Этиология феноменов замедленного и невосстановленного кровотока обусловлена множествен-

ными факторами, включая эндотелиальное повреждение микроциркуляторного русла во время ишемии и дистальную эмболию микрочастиц во время реперфузии (рис. 1).

Диагностика феноменов *slow-reflow* и *no-reflow*

Замедление или невосстановление коронарного кровотока можно диагностировать при коронароангиографии или при помощи дополнительных методов визуализации. С ангиографической точки зрения для описания перфузии миокарда наиболее широко используются следующие классификации: описание кровотока по шкале TIMI, оценка количества кадров по шкале TIMI (TFC), а также степень миокардиального свечения по шкале MBG (табл. 2) [8].

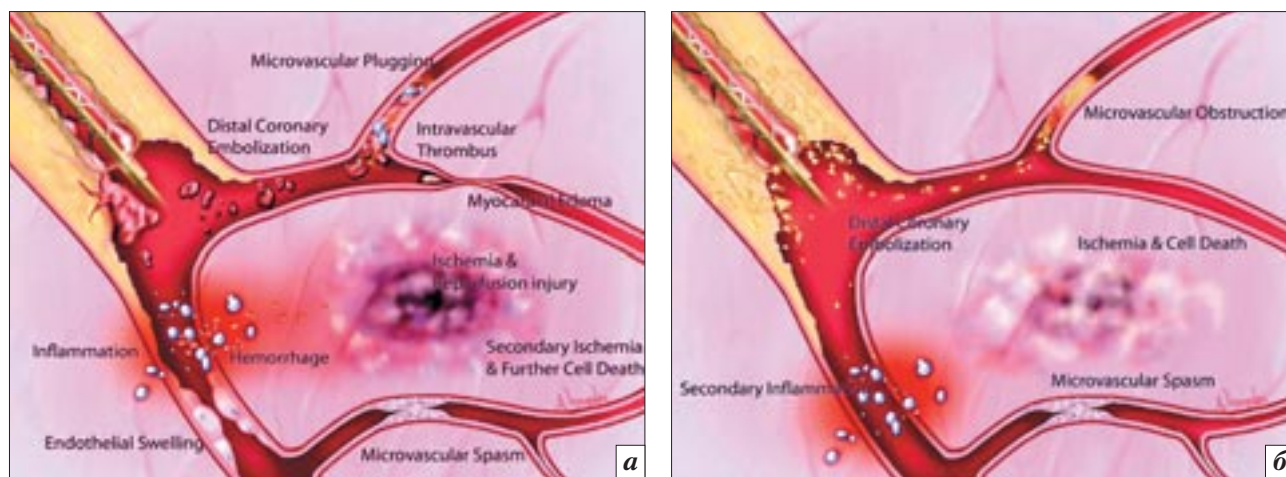


Рис. 1. Механизм образования феномена *no-reflow* (а, б).

Классификации перфузии миокарда при ЧКВ

Таблица 2

Шкала TIMI	Шкала MBG	Шкала TFC
<ul style="list-style-type: none"> • TIMI 0 (отсутствие кровотока) – отсутствие антероградного поступления контрастного вещества дистальнее места окклюзии • TIMI 1 (минимальный кровоток) – контраст поступает дистальнее места окклюзии, но в небольших количествах и не может полностью заполнить дистальный сегмент коронарной артерии • TIMI 2 (неполное восстановление кровотока) – контраст поступает дистальнее места окклюзии и заполняет дистальный сегмент инфарктсвязанной артерии, но и его заполнение, и освобождение от контраста происходит медленнее, чем в проксимальном сегменте от места окклюзии • TIMI 3 (полное восстановление кровотока) – нормальный антероградный кровоток дистальнее места окклюзии 	<ul style="list-style-type: none"> • MBG 0 – отсутствие миокардиального свечения • MBG 1 – минимальное миокардиальное свечение • MBG 2 – умеренное миокардиальное свечение • MBG 3 – нормальное миокардиальное свечение 	<ul style="list-style-type: none"> • Передняя нисходящая артерия: TFC 36±3 кадра • Огибающая артерия: TFC 22±4 кадра • Правая коронарная артерия: TFC 20±3 кадра

Описание коронарного кровотока по шкале TIMI было введено в 1985 г. в качестве метода простой ангиографической оценки коронарного кровотока. Эта шкала была предложена для определения эффективности тромболитической терапии. Коронарный кровоток оценивается по шкале TIMI от 0 до 3 баллов. В крупных исследованиях было продемонстрировано, что чем выше баллы по шкале TIMI, тем лучше исход у больных [9]. Невосстановленный кровоток оценивается по шкале TIMI как 0 или 1 балл, а замедленный кровоток – как 2 балла [8].

Метод оценки количества кадров (TFC), впервые описанный С.М. Gibson et al., является полуколичественным [10]. Идея данного метода состоит в определении количества ангиографических кадров, на которых происходит полное заполнение коронарной артерии. Нормальные значения для TFC – менее 20 кадров (то есть в норме артерия полностью заполняется контрастным веществом к 20-му кадру по данным КАГ), замедленный кровоток – от 20-го до 40-го кадра, а при невозстановленном кровотоке (no-reflow) TFC более 40 кадров. В связи с тем что передняя нисходящая артерия, как правило, длиннее, чем другие коронарные артерии, нормальными для нее

являются значения TFC до 40-го кадра [9]. Прогностическая значимость TFC изучалась при анализе результатов пациентов, принявших участие в исследованиях TIMI [10].

Понятие «миокардиальное свечение» (MBG) было разработано для описания перфузии миокарда на капиллярном уровне. Было показано, что миокардиальное свечение, независимо от проходимости инфарктсвязанной артерии, оцениваемое по шкале MBG, является одним из наиболее значимых предикторов смертности после первичного ЧКВ [11]. Шкала MBG четырехбалльная – от 0 до 3 баллов (см. табл. 2). По данной классификации невосстановленный кровоток соответствует 0 и 1 баллу, замедленный кровоток – 2 баллам.

Безусловно, точность этих трех классификаций зависит от определенных факторов, например от количества и длительности инъекции рентгеноконтрастного вещества, времени рентгеноскопии, а также системного артериального давления. Так, увеличение скорости введения контрастного вещества более чем на 1 мл/с может уменьшить TFC на два кадра.

С целью определения перфузии миокарда можно использовать и другие дополнительные методы визуализации: контраст-

ную эхокардиографию миокарда, магнитно-резонансную томографию с контрастированием, а также позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ).

Феномены slow-reflow и no-reflow при остром инфаркте миокарда

Проведение ЧКВ при остром инфаркте миокарда связано с большим риском дистальной эмболии тромботическими массами. Дистальная эмболизация приводит к снижению перфузии миокарда и повреждению кардиомиоцитов, что неблагоприятно сказывается на прогнозе больного. По данным G. De Luca et al., дистальная эмболия отмечается у 16% пациентов, которые подвергаются первичному ЧКВ, а субоптимальный результат наблюдается у 20–40% пациентов [12].

Этапы возникновения феномена no-reflow представлены на рисунках 2–5.

Для предотвращения феномена замедленного и невосстановленного кровотока при проведении первичного ЧКВ нужно придерживаться некоторых простых правил. Во-первых, в связи с основной ролью в патогенезе этих феноменов продолжительности ишемии миокарда первичное ЧКВ должно проводиться как можно раньше и быстрее. Во-вторых, при проведении первичного

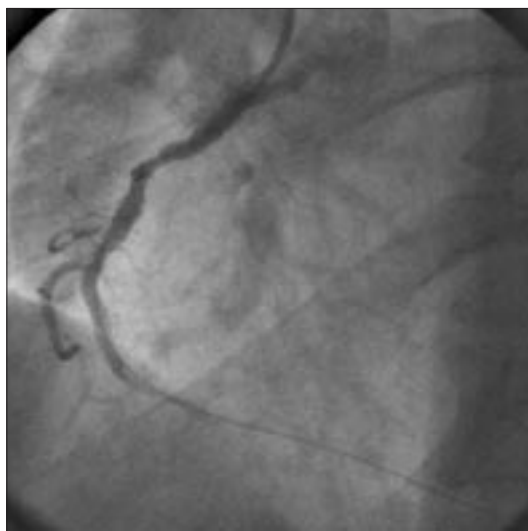


Рис. 2. Поражение правой коронарной артерии.

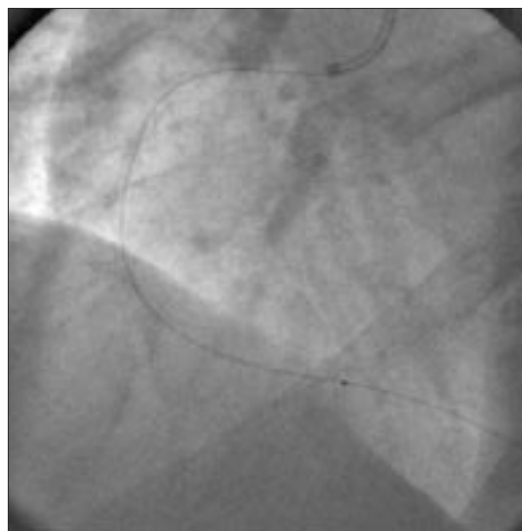


Рис. 3. Использование аспирационного катетера в правой коронарной артерии.

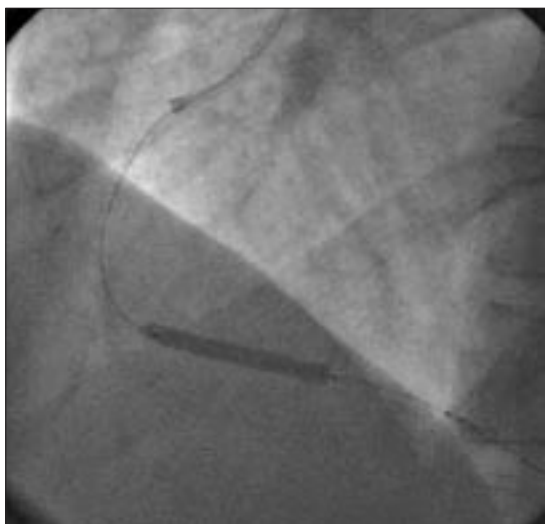


Рис. 4. Стентирование правой коронарной артерии.

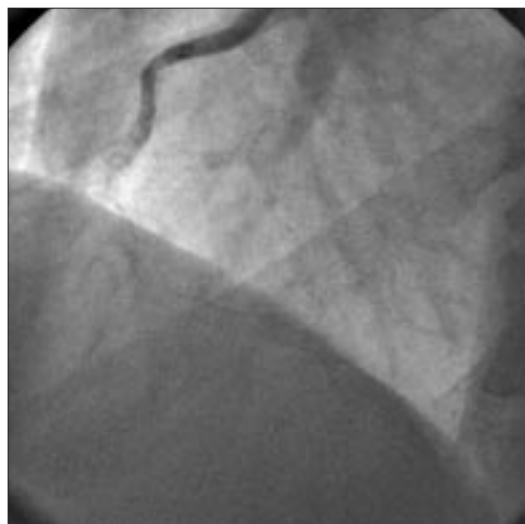


Рис. 5. Возникновение феномена no-reflow.

ЧКВ необходимо использовать ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa рецепторов, а также аспирационные катетеры для проведения тромбоэкстракций.

Гликопротеин IIb/IIIa находится на поверхности тромбоцитов и является рецептором фибриногена. Ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa рецепторов блокируют процесс активации и агрегации тромбоцитов, оказывая таким образом мощный антитромботический эффект. Абциксимаб – наиболее изученный препарат, применяющийся при лечении острого инфаркта миокарда. В исследовании ADMIRAL использование данного препарата (перед первичным ЧКВ) приводило к более быстрому достижению реперфузии миокарда и достижению кровотока TIMI 3 (95,1% в группе ЧКВ с абциксимабом по сравнению с 86,7% в группе ЧКВ с плацебо; $P=0,04$). Также в этом исследовании оценивались серьезные неблагоприятные кардиальные события (MACE) за 30-дневный период наблюдения. Отмечалось уменьшение количества MACE за 30 дней (6% в группе ЧКВ с абциксимабом по сравнению с 14,6% в группе ЧКВ с плацебо; $P<0,01$) [13].

В исследовании A.S. Petronio et al. ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa рецепторов также хорошо себя зарекомендовали при первичном ЧКВ [14]. В ис-

следование был включен 31 пациент с острым инфарктом миокарда, у 17 из них первичное ЧКВ проводилось с использованием абциксимаба, а у 14 – без него. Согласно полученным результатам, у пациентов из группы абциксимаба лучше достигалась реперфузия миокарда, оценивавшаяся по количеству ангиографических кадров, на которых происходило заполнение дистального русла коронарных артерий (TFC). Так, в группе с использованием ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa рецепторов показатель TFC был 23 ± 4 кадра, во второй группе он составил 30 ± 9 кадров ($P<0,05$). Также в исследовании отмечалось достоверное улучшение фракции выброса в группе с использованием ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa рецепторов: $53\pm 7\%$ против $48\pm 5\%$ ($P<0,001$).

Метаанализ, посвященный результатам применения абциксимаба при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (11 исследований, 27 115 пациентов), показал, что его использование во время первичного ЧКВ связано с существенным снижением смертности. Эти данные свидетельствуют об улучшении коронарного кровотока, а также более быстрой реперфузии миокарда с достоверно меньшей частотой развития феномена no-reflow при применении абцикси-

маба. Таким образом, результаты метаанализа являются убедительным доказательством в пользу приема абциксимаба в качестве стандартной терапии у пациентов, которые подвергаются первичному ЧКВ.

Использование дополнительных механических устройств для предотвращения дистальной эмболизации во время первичного ЧКВ является спорным вопросом. Результаты множества рандомизированных исследований были собраны в метаанализе (21 исследование, 3721 пациент) G. De Luca et al. [15]: авторы показали, что дополнительные механические устройства связаны с более быстрой реперфузией миокарда (TIMI 3 и MBG 3), а также с меньшей степенью дистальной эмболизации [16]. Тем не менее, несмотря на улучшение коронарного кровотока и быстрое достижение реперфузии миокарда, не отмечено различия в сравниваемых группах по показателю 30-дневной летальности. Такие же результаты в отношении 30-дневной летальности были получены и в недавно опубликованном исследовании TASTE [17]: смертность от любых причин была одинаковой в обеих группах и составила 2,8% в группе тромбэктомии и 3,0% – в группе ЧКВ (отношение рисков 0,94, 95% доверительный интервал [ДИ] от 0,72 до 1,22, $p=0,63$). Результаты

однолетнего наблюдения за пациентами, подвергшимися первичному ЧКВ с тромбоекстракцией (исследование TAPAS), уже несколько другие: сердечная смертность в группе с тромбоектомией составила 3,6%, в группе без тромбоектомии – 6,7% ($p=0,02$) [18]. Смертность и повторный инфаркт миокарда за 1 год наблюдения в группах с тромбоекстракцией и без таковой зафиксированы в 5,6 и 9,9% случаев соответственно ($p=0,009$). Данное исследование демонстрирует, что использование тромбоекстракции с последующей установкой стентов эффективнее, чем стентирование без проведения аспирации.

С целью уменьшения риска развития феноменов замедленного и невосстановленного кровотока можно также использовать ряд вазодилаторов: аденозин (не зарегистрирован на территории РФ), верапамил, никорандил. Эффективность аденозина при остром инфаркте миокарда оценивалась в исследовании AMISTAD: 3-часовое внутривенное введение аденозина (70 мкг/кг в минуту) привело к уменьшению зоны инфаркта у 33% пациентов, которые подвергались тромболитису [19]. Такой результат стал основанием для более масштабного исследования AMISTAD-II ($n=2118$), в ходе которого оценивались клинические конечные точки у пациентов, подвергшихся тромболитису либо первичному ЧКВ [20]. Данное исследование продемонстрировало относительное уменьшение размеров зоны инфаркта миокарда при введении аденозина со скоростью 70 мкг/кг в минуту, однако достоверного улучшения конечных точек в группе аденозина получено не было. В то же время в исследовании H. Ishii et al., включившем 368 пациентов с острым инфарктом миокарда, было продемонстрировано существенное снижение первичной конечной точки (летальный исход или сердечная недостаточность) при внутри-

венном введении 12 мг никорандила – 6,5% случаев, тогда как в группе без никорандила она составила 16,4% ($P=0,05$) [21].

Таким образом, несмотря на обнадеживающие результаты в отношении предупреждения развития феномена замедленного или невосстановленного коронарного кровотока, вазодилаторы пока не могут быть рекомендованы для рутинного использования при проведении первичного ЧКВ.

Литература/References

1. Resnic F.S., Wainstein M., Lee M.K.Y. et al. No-reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Am. Heart J.* 2003; 145: 42–6.
2. Gerber B.L., Rochitte C.E., Melin J.A. et al. Microvascular obstruction and left ventricular remodeling early after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2000; 101: 2734–41.
3. Rezkella S.H., Kloner R.A. No-reflow phenomenon. *Circulation.* 2002; 105: 656–62.
4. Piana R.N., Paik G.Y., Moscucci M. et al. Incidence and treatment of “no-reflow” after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 1994; 89: 2514–8.
5. Majno G., Ames A. III, Chiang J. et al. No-reflow after cerebral ischemia. *Lancet.* 1967; 2: 569–70.
6. Kloner R.A., Ganote C.E., Jennings R.B. The “no-reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J. Clin. Invest.* 1974; 54: 1496–508.
7. Topol E.J., Yadav J.S. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation.* 2000; 101: 570–80.
8. Van't Hof A.W., Liem A., Suryapranata H. et al. Angiographic assessment of myocardial perfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. *Circulation.* 1998; 97: 2302–6.
9. Cannon C.P., Sharis P.J., Schweiger M.J. et al. Prospective validation of a composite end point in thrombolytic trials of acute myocardial infarction (TIMI 4 and 5). Thrombosis in Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80: 696–9.
10. Gibson C.M., Murphy S.A., Rizzo M.J. et al. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. *Circulation.* 1999; 99: 1945–50.
11. Stone G.W., Peterson M.A., Lansky A.J. et al. Impact of normalized myocar-

- dial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 591–7.
12. De Luca G., van't Hof A.W., Ottavanger J.P. et al. Unsuccessful reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Am. Heart J.* 2005; 150: 557–62.
13. Montalescot G., Barragan P., Wittenberg O. et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1895–903.
14. Petronio A.S., Rovai D., Musumeci G. et al. Effects of abciximab on microvascular integrity and left ventricular functional recovery in patients with acute infarction treated by primary coronary angioplasty. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 67–76.
15. De Luca G., Suryapranata H., Stone G.W. et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J. Am. Med. Assoc.* 2005; 293: 1759–65.
16. De Luca L., Sardella G., Davidson C.J. et al. Impact of intracoronary aspiration thrombectomy using primary angioplasty on left ventricular remodeling in patients with anterior ST-elevation myocardial infarction. *Heart.* 2006; 92: 951–7.
17. Ole Fröbert, Bo Lagerqvist, Göran K. Olivecrona et al. Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1308789
18. Vlaar P.J., Svilaas T., van der Horst I.C. et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet.* 2008; 371, 9628: 1915–20.
19. Mahaffey K.W., Puma J.A., Barbagala N.A. et al. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 1711–20.
20. Ross A.M., Gibbons R.J., Stone G.W. et al. A randomized double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 1775–80.
21. Ishii H., Ichimiya S., Kanashiro et al. Impact of a single intravenous administration of nicorandil before reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2005; 112: 1284–8.

Поступила 23.10.2013