Профилактика и лечение обструкции микрососудов при выполнении чрескожного коронарного вмешательства

М.Ю. МОВСЕСЯНЦ[1, 2], Д.Г. КИСЕЛЕВ[2], А.Б. МИРОНКОВ[2], А.В. МАЛЬЦЕВ[2], С.В. КАЛАШНИКОВ[2], С.В. ЗАЙЦЕВА[2], С.А. АБУГОВ[1, 3]

Prophylaxis and treatment of microvascular obstruction in percutaneous coronary intervention

M.YU. MOVSESYANTS, D.G. KISELEV, A.B. MIRONKOV, A.V. MAL'TSEV, S.V. KALASHNIKOV, S.V. ZAYTSEVA, S.A. ABUGOV

[1]Кафедра рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения РМАПО; [2]ГУЗ «Городская клиническая больница №12» ДЗ Москвы; ФБГУ[3] РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, обструкция микрососудов, феномен no-reflow, прогноз, лечение.

Key words: acute myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, microvascular obstruction, no-reflow phenomenon, prognosis, treatment.

Быстрое выполнение первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) — основной современный метод лечения больных инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST [32]. У большинства таких пациентов удается восстановить кровоток по эпикардиальной коронарной артерии, но не достигнуть адекватной реперфузии миокарда вследствие обструкции микрососудистого русла (МСР). Наиболее значимым проявлением обструкции МСР и сниженного кровотока в миокарде после механической реканализации окклюзированной эпикардиальной коронарной артерии является феномен no-reflow [53]. Ранее о существовании этого феномена не было единого мнения. Однако большое число экспериментальных и клинических данных отчетливо продемонстрировали, что данный феномен встречается с частотой от 5 до 50% в зависимости от методов, использованных для оценки феномена [14, 53]. В 1993 г. в эру расцвета тромболитической терапии A. Lincoff и E. Topol [35] написали провокационную статью, в которой предположили, что реперфузия была только иллюзией. Проанализировав результаты тромболитической терапии, они пришли к выводу, что не более чем у 25% пациентов достигается оптимальная реперфузия, которая была определена как быстрая, полная с длительной реканализацией коронарной артерии и адекватной реперфузией миокарда. С широким внедрением в клиническую практику первичного ЧКВ число пациентов, у которых удается достигнуть оптимальной реперфузии миокарда (среди пациентов без кардиогенного шока), достигает 35%. Результаты ряда исследований [6, 7, 17, 19, 23, 41] продемонстрировали, что возникновение феномена no-reflow резко отрицательно влияет на результат, несмотря на потенциальный успех первичного ЧКВ. У пациентов с феноменом no-reflow чаще встречаются следующие осложнения: 1) ранние осложнения ИМ (аритмии, выпот в полость перикарда, тампонада сердца, ранняя застойная сердечная недостаточность); 2) неблагоприятное ремоделирование левого желудочка; 3) повторные госпитализации по поводу сердечной недостаточности; 4) увеличивается летальность [48]. Следовательно, выявление, профилактика и лечение феномена no-reflow имеют важнейшее значение для результатов первичного ЧКВ. В данной статье мы обсуждаем индивидуальный подход к профилактике и лечению, основанный на идее, что феномен no-reflow является динамичным процессом, характеризующимся разнообразными патогенетическими компонентами [48].

Впервые феномен no-reflow был описан R. Kloner и соавт. [33] на животных моделях (собаки), которые показали, что данное состояние возникает после длительной (90 мин) окклюзии и последующей реперфузии коронарной артерии. Результаты перевязки не измененной атеросклерозом коронарной артерии у собак, однако, не могут быть прямо сопоставлены с результатом тромботической коронарной окклюзии, произошедшей вследствие разрыва нестабильной атеросклеротической бляшки [15]. L. Galiuto и соавт. [18] по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) с использованием контрастных препаратов для оценки перфузии миокарда продемонстрировали, что no-reflow, выявленный через 24 ч после успешного ЧКВ, самостоятельно купируется со временем приблизительно у 50% пациентов. Таким образом, no-reflow может быть отнесен к категории продолжительного и обратимого. Продолжительный no-reflow, вероятно, является результатом анатомически не-

© Коллектив авторов, 2012

Kardiol serdečno-sosud hir 2012; 3: 30

e-mail: movsesyants@gmail.com

обратимых изменений коронарной микроциркуляции, тогда как обратимый no-reflow — результат функциональных и, таким образом, обратимых изменений микроциркуляции. Следует отметить, что пациенты с продолжительным no-reflow подвергаются неблагоприятному ремоделированию левого желудочка, у пациентов с обратимым no-reflow объем левого желудочка сохраняется неизменным со временем [18]. Подобные данные были продемонстрированы R. Hoffman и соавт. [24], которыми были проанализированы изменения в степени миокардиального контрастирования спустя продолжительное время. Кроме того, в этом исследовании изменения в степени контрастирования миокарда были сильным прогностическим фактором ремоделирования левого желудочка. Два этих исследования демонстрируют, что no-reflow, по крайней мере у некоторых пациентов, является обратимым, и это открывает новое направление в поисках обратимости no-reflow.

У человека феномен no-reflow служит причиной меняющейся комбинации 4 патогенетических компонентов: 1) дистальной атеротромботической эмболии; 2) ишемического повреждения; 3) реперфузионного повреждения; 4) чувствительности коронарной микроциркуляции к повреждению. Как следствие, соответствующие стратегии профилактики или лечения этих компонентов, вероятно, сократят распространенность no-reflow [48].

Прогностические факторы патогенетических компонентов no-reflow

Прогностические факторы дистальной эмболии. Некоторые ангиографические находки позволяют прогнозировать риск дистальной эмболии и возникновение no-reflow [34, 48]. H. Yip и соавт. [67] предложили шкалу для оценки массы тромба на основании следующих признаков: 1) линейный тромб очень больших размеров по результатам коронарографии, превышающий в 3 раза референсный (ангиографически неизмененный) диаметр просвета; 2) отсеченная конфигурация окклюзии (морфология поражения с резким отсечением без постепенного сужения до окклюзии); 3) наличие тромба >5 мм линейного размера по протяженности проксимальнее окклюзии; 4) наличие флотирующего тромба проксимальнее окклюзии; 5) отсутствие пассажа контрастного вещества дистальнее окклюзии; 6) референсный (ангиографически неизмененный) диаметр просвета инфаркт-зависимой артерии >4 мм. Все эти признаки были независимыми прогностическими факторами no-reflow у 800 пациентов, которым выполнялось первичное ЧКВ. Значимость большой массы тромба по его локализации в симптом-связанной артерии в качестве прогностического фактора дистальной эмболии также была продемонстрирована U. Limbruno и соавт. Действительно, у ряда пациентов, которым выполняется первичное ЧКВ с использованием фильтра дистальной защиты, авторы обнаружили, что использование шкалы Yip позволяло прогнозировать наличие фрагментов бляшки и тромба, захваченных корзиной ловушки. Известно, что дистальная эмболия обычно происходит после имплантации стента в коронарной артерии большого диаметра, тогда как в коронарных артериях малого диаметра стент может фиксировать тромб к стенке сосуда, особенно если тромб несвежий, что также было предположено исследованием H. Yip и соавт.

Прогностические факторы повреждения, связанного с ишемией. Более длительное время до наступления реперфузии связано с более частой распространенностью no-reflow и с большей областью no-reflow [43]. O. Turschner и соавт. [62] показали, что более продолжительная ишемия с последующей реперфузией связана с увеличенной толщиной миокарда, соответствующей тканевому отеку, который в конечном счете приводит к no-reflow по механическим причинам.

Размер области ишемии — другой важный определяющий фактор no-reflow, что было продемонстрировано на моделях животных. Это было подтверждено у человека электрокардиографическими и эхокардиографическими признаками области ишемии, такими как оценка комплекса QRS и индекса сократимости соответственно и распространенностью no-reflow [29, 63]. Чаще всего no-reflow встречается, если симптом-связанной артерией является передняя межжелудочковая артерия, таким образом подтверждая, что большие размеры площади ишемии — важный фактор риска no-reflow [29].

Прогностические факторы повреждения, связанного с реперфузией. Простой и доступный клинический прогностический фактор no-reflow — число нейтрофилов, наличие которых обусловлено повреждением микрососудистого русла после первичного ЧКВ [59]. Тромбоциты также играют важную роль в развитии no-reflow. Поступление реактивных тромбоцитов связано с более высокой распространенностью no-reflow и неблагоприятным ремоделированием [10]. Кроме того, Z. Huczek и соавт. [26] продемонстрировали, что больший средний объем тромбоцита — важный фактор ухудшения реперфузии. Однако более ранние данные свидетельствуют, что уровень тромбоксана-А2 в плазме также является фактором риска no-reflow [45].

Естественный уровень антиоксидантов может оказывать защитное действие, препятствующее возникновению феномена no-reflow, что было предположено H. Matsumoto и соавт. [40]. Они продемонстрировали, что уровень витамина С, витамина Е и глутатионпероксидазы в крови из коронарного синуса до выполнения первичного ЧКВ в случае развития no-reflow были значительно ниже, чем при достижении реперфузии миокарда. Эндотелин-1 (ЭТ-1) играет ключевую роль в развитии no-reflow, которая зависит от его сильного сосудосуживающего влияния на коронарные артерии малого сопротивления, от усиления адгезии нейтрофилов к эндотелию и индукции высвобождения эластазы, которая может также вызывать повреждение и отек ткани [46]. Недавно продемонстрировано, что поступление ЭТ-1 служит независимым фактором риска развития no-reflow. ЭТ-1 является вероятной мишенью терапевтического воздействия, и это представление подтверждается успешным введением антагонистов ЭТ-1 на животных моделях ишемии-реперфузии [16]. Таким образом, значимость реперфузионного повреждения может быть обусловлена такими клиническими факторами, как число нейтрофилов, средний объем тромбоцитов, реактивность тромбоцитов, уровень тромбоксана А2 и уровень ЭТ-1.

Прогностические факторы индивидуальной чувствительности к повреждению микрососудов. Генетическая и приобретенная чувствительность к повреждению МСР может играть важную роль в модуляции no-reflow. Недав-

но полученные результаты исследований позволяют предположить, что полиморфизм 1976T>C гена рецепторов аденозина 2A связан с более высокой распространенностью no-reflow [65]. Более того, у пациентов с no-reflow определяется более компактная фибриновая сеть, предположительно генетически опосредованно устойчивая к лизису [48].

Основа реактивности клеточного воспаления также может модулировать no-reflow. Результаты одного исследования демонстрируют, что данных для определения корреляции между уровнем С-реактивного белка сыворотки, измеренной в течение не более 6 ч от начала болевого синдрома за грудиной и распространенностью no-reflow, в настоящее время недостаточно [47]. Напротив, результаты другого исследования демонстрируют, что пик С-реактивного белка отражает распространенность некроза, обусловленного no-reflow [25].

Приобретенные факторы риска, такие как сахарный диабет и гиперхолестеринемия, могут предрасполагать к развитию феномена no-reflow. Такое предположение было сделано на основе наблюдений, проведенных у человека и на моделях животных [48]. Недавние исследования продемонстрировали связь между острой гипергликемией и феноменом no-reflow, которая не зависела от предшествующего контроля гликемии, оцененного по уровню гликированного гемоглобина A1; можно предположить непосредственное отрицательное влияние острой гипергликемии на реперфузионное повреждение. Следует отметить, что предынфарктная стенокардия может оказывать защитное действие, стимулируя ишемическое прекондиционирование, которое нивелируется употреблением алкоголя [31, 44].

Диагностика феномена no-reflow

Феномен no-reflow может быть оценен во время первичного ЧКВ с помощью шкалы TIMI и по степени контрастирования миокарда, оценки динамики сегмента ST после первичного ЧКВ и может быть количественно измерен неинвазивными методами визуализации, такими как ЭхоКГ с использованием контрастных препаратов и магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением.

Изначально no-reflow может быть оценен с помощью шкалы TIMI [60]. Кровоток по шкале TIMI от 0 до 2, наблюдаемый у 5—10% пациентов, ассоциируется с no-reflow. Однако no-reflow также определяется у большинства пациентов с успешным восстановлением кровотока по окклюзированной коронарной артерии и кровотоком TIMI 3. Таким образом, чувствительность в оценке кровотока по шкале TIMI в определении no-reflow весьма низкая. Более эффективным методом является оценка степени контрастирования миокарда, определяемой интенсивностью окрашивания миокарда контрастным веществом. Более интенсивное пропитывание миокарда контрастным веществом с последующим его быстрым исчезновением свидетельствует о хорошей перфузии миокарда. Контрастирование миокарда оценивается по степеням от 0 до 3, высшая степень определяет самую высокую перфузию. Степень контрастирования миокарда от 0 до 1, определяющая no-reflow, встречается более чем у 50% пациентов с кровотоком TIMI 3 [64]. Таким образом, ангиографически no-reflow может быть описан следующими вариантами: кровоток по шкале TIMI <3 или 3 со степенью контрастирования миокарда от 0 до 1.

Электрокардиография широко используется в клинической практике и в клинических исследованиях для оценки восстановления сегмента ST через час после первичного ЧКВ. Восстановление сегмента ST <50% или <70% рассматривается как маркер no-reflow, так как его прогностическая ценность была продемонстрирована с самого начала эры фармакологической реперфузии и подтверждена в эру современной механической реперфузии [55]. Однако приблизительно у $^1/_3$ пациентов с кровотоком TIMI 3 и степенью контрастирования миокарда 2 или 3 по результатам коронарографии не определяется восстановление сегмента ST [20].

Данные о кровотоке по шкале TIMI и степени контрастирования миокарда, а также данные о динамике сегмента ST могут быть получены при обычной диагностике и лечении пациентов с острым ИМ (ОИМ) с подъемом сегмента ST, что позволяет использовать эти методы в повседневной клинической практике. Сочетанная оценка степени контрастирования миокарда и динамики сегмента ST позволяет точнее стратифицировать риск у пациентов. Два независимых исследования, в которых пациентам выполнялось первичное ЧКВ или фармакологическая реперфузия, продемонстрировали очень хорошие результаты у пациентов со степенью контрастирования миокарда от 2 до 3 и динамикой сегмента ST более 70%. Плохие результаты получены у пациентов со степенью контрастирования миокарда от 0 до 1 и динамикой сегмента ST менее 70%, промежуточный прогноз получен у пациентов с противоречащими данными по no-reflow по результатам ангиографии и ЭКГ [20, 57].

Несмотря на широкую доступность и используемость в клинической практике, ни степень оценки контрастирования миокарда, ни оценка сегмента ST не обеспечивают непосредственную оценку перфузии миокарда. Напротив, неинвазивные методы исследования, такие как ЭхоКГ с применением контрастных препаратов и МРТ сердца, обеспечивают более полную оценку перфузии миокарда.

При ЭхоКГ с контрастированием используется ультразвук для визуализации контрастных микропузырьков, которые свободно распространяются в пределах доступного микроциркуляторного русла (МЦР). Такие микропузырьки вводятся в периферическую вену, безопасно проходят через легочный круг кровообращения и достигают интактного коронарного русла. Реологические свойства микропузырьков подобны свойствам эритроцитов, поэтому микропузырьки свободно распространяются в пределах коронарного русла. Недостаточное интрамиокардиальное контрастирование соответствует обструкции МСР, что соответствует наличию феномена no-reflow [22, 27]. В исследовании AMICI размер недостаточного контрастирования по результатам ЭхоКГ, соответствующий no-reflow, был самым надежным прогностическим фактором неблагоприятного ремоделирования левого желудочка после ОИМ, превосходя результаты анализа сегмента ST и степень контрастирования миокарда у пациентов с кровотоком по шкале TIMI 3 [17].

При выполнении МРТ сердца используется гадолиний для оценки региональной перфузии сердца. No-reflow может быть определен по следующим критериям: 1) недостаточное контрастирование гадолинием во время перво-

го введения контрастного вещества; 2) недостаточное контрастирование гадолинием зоны некроза с последующим гиперконтрастированием [2]. В частности, очень тесная корреляция была выявлена между контрастированием гадолинием по МРТ и степенью контрастирования миокарда. Таким образом, эти два параметра могут отражать целостность МСР в пределах зоны ИМ [52]. Исследования с использованием МРТ подтвердили, что no-reflow является надежным прогностическим фактором ремоделирования левого желудочка и выживаемости пациентов [48].

Профилактика и лечение феномена no-reflow

Несколько стратегий профилактики и лечения no-reflow продемонстрировали противоречивые результаты, которые, возможно, были связаны с тем, что применялись у всех пациентов. Значимость каждого патогенетического компонента no-reflow разная у разных пациентов. Следовательно, оценка всех механизмов no-reflow может служить руководством к поиску индивидуальной формы лечения. Таким образом, можно представить индивидуальное лечение no-reflow, которое является результатом оценки 4 патогенетических компонентов этого феномена. Цель лечения направлена на предупреждение развития no-reflow [48].

Профилактика дистальной эмболии. Несмотря на то что отрицательный эффект дистальной эмболии в течение первичного ЧКВ очевиден, нет рекомендуемых специфических методов ее профилактики. Необходимо выполнять прямое стентирование, при имплантации которого возможно прижать атеротромботические массы элементами стента к стенке артерии, без предварительной баллонной ангиопластики, во время которой происходит фрагментация тромба. Использование данных техник дает возможность сократить риск дистальной эмболии [36]. Одно исследование продемонстрировало лучшую реперфузию у пациентов при выполнении прямого стентирования по сравнению с предшествующей баллонной ангиопластикой. Однако только определенные пациенты, у которых удается получить хорошую визуализацию дистального русла после выполнения реканализации, подходят для выполнения прямого стентирования.

В настоящее время в Европе и Северной Америке проведен ряд исследований у пациентов с острыми окклюзиями коронарных артерий. В этих исследованиях использовались различные системы для аспирации тромба и защиты МЦР. В проспективное рандомизированное исследование TAPAS был включен 1071 пациент с ИМ с подъемом сегмента ST. Результаты исследования продемонстрировали, что у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST по сравнению со стандартным вмешательством тактика аспирации коронарного тромба перед первичным ЧКВ со стентированием не только приводит к улучшению перфузии миокарда сразу после операции, но и сопровождается более благоприятными отдаленными клиническими исходами [66]. Результаты исследований DEAR-MI и REMEDIA также продемонстрировали лучшую реперфузию миокарда непосредственно после вмешательства при использовании катетеров для аспирации тромбов [9, 56]. Показательны результаты метаанализа 11 исследований, в которые были включены 2686 пациентов. На основании полученных данных сделан вывод, что использование устройств для аспирации тромба значительно улучшает клинические результаты у больных ИМ с подъемом сегмента ST, подвергающихся механической реперфузии [8].

Исследования по применению в клинической практике других систем демонстрируют различные результаты. Система Angiojet (Possis Medical, США), совместимая с проводниковым катетером 4F, создает высокоскоростную струю жидкости и по катетеру направляет ее от дистальной к проксимальной части артерии. Это вызывает фрагментацию тромба и создает отрицательное давление, что в соответствии с законом Вентури приводит к активному всасыванию фрагментов тромба внутрь катетера. Результаты исследования, в которое были включены 100 больных ИМ с подъемом сегмента ST, продемонстрировали статистически значимо более частую положительную динамику сегмента ST при использовании системы Angiojet. Кроме того, в исследуемой группе отмечен и меньший размер ИМ [5]. В то же время в исследовании AIMI не получено статистически значимых различий ни по частоте возвращения сегмента ST к изолинии, ни по степени контрастирования миокарда в зоне кровоснабжения симптом-связанной коронарной артерией в исследуемой группе. Более того, в исследуемой группе зона ИМ была значительно больше, а частота развития тяжелых осложнений в течение 30 дней наблюдения статистически значимо выше [3].

В исследовании PREMINAR определяли эффективность сочетания ЧКВ с применением фильтров-ловушек Spider (Ev3, США) по сравнению ЧКВ без использования дополнительных устройств. Применение устройства Spider не привело к уменьшению числа случаев нормализации сегмента ST, повышению фракции выброса, степени контрастирования миокарда и частоты развития тяжелых осложнений в течение 6 мес наблюдения [12].

В исследование EMERALD был включен 501 больной ИМ с подъемом сегмента ST. Защита коронарного МЦР осуществлялась с помощью аспирации столба крови в инфаркт-связанной артерии после введения проводника и раздутия баллона непосредственно за местом поражения. Аспирацию рекомендовалось производить до выполнения ангиопластики, а также после каждого раздутия баллона или имплантации стента. Однако по результатам исследования был сделан вывод, что использование защиты дистального МЦР, сочетающееся с аспирацией тромба, у больных ИМ с подъемом сегмента ST, подвергаемых механической реперфузии, не может быть рекомендовано. Одной из причин неудачи данной методики, по мнению авторов, может служить задержка реперфузии (в среднем на 21 мин) в группе дополнительного вмешательства [58].

Лечение повреждения, связанного с ишемией. Стратегии, направленные на сокращение времени от начала болевого синдрома за грудиной до выполнения баллонной анигиопластики, широко изучены и могут уменьшить частоту возникновения no-reflow посредством сокращения общего времени ишемии. Кроме того, известные лекарственные препараты, уменьшающие потребность миокарда в кислороде, могут улучшать результаты, по крайней мере, частично, посредством улучшения перфузии миокарда [49]. Недавно продемонстрирован положительный эффект карведилола, фозиноприла и валсартана в предотвращении феномена no-reflow [68, 69].

Лечение повреждения, связанного с реперфузией. Пациентам с высоким риском возникновения феномена no-reflow следует назначать блокаторы IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов, аденозин, никорандил и нитропруссид, предназначенные для препятствия активации эндотелиальных клеток, тромбоцитов и нейтрофилов. Применение селективных антагонистов ЭТ-1 и тромбоксана-А2 может представлять новый терапевтический подход [48].

Среди блокаторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов следует отметить абциксимаб, при использовании которого определялось улучшение перфузии миокарда. Препарат начинали вводить в течение первичного ЧКВ и продолжали вводить в течение 12 ч после выполнения вмешательства. На фоне этого отмечена более высокая частота динамики сегмента ST более 50% через 60 мин после вмешательства (73 и 57% соответственно; $p<0,05$) [51]. Положительное действие абциксимаба на микроциркуляторную реперфузию в условиях первичного ЧКВ одновременно может влиять и на основные оцениваемые исходы [42]. Эффективность других блокаторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa на предотвращение no-reflow и долгосрочный прогноз до сих пор нуждаются в проверке в рандомизированных исследованиях [13, 61].

Аденозин — эндогенный нуклеозид, который в основном образуется посредством распада аденозинтрифосфата и является антагонистом тромбоцитов и нейтрофилов, сокращает перегрузку кальцием и свободными радикалами кислорода и вызывает вазодилатацию [39]. В рандомизированном исследовании интракоронарное введение 4 мг аденозина до полного восстановления кровотока посредством ЧКВ приводит к меньшей частоте no-reflow при сравнении с контрольной группой [39]. Более позднее исследование демонстрирует, что интракоронарное введение очень высокой дозы аденозина (60 мг) сокращает частоту неполного восстановления сегмента ST после выполнения первичного ЧКВ. В этом исследовании пациенты были рандомизированы в группу интракоронарного введения аденозина или в группу плацебо при условии, что восстановление сегмента ST было менее 70%. Авторы исследования установили, что восстановление сегмента ST после введения аденозина по сравнению с плацебо происходило у большего числа пациентов (33 и 9% соответственно) [48]. Внутривенное введение аденозина было изучено в 2 крупных рандомизированных исследованиях (AMISTAD I и II). Оба они продемонстрировали уменьшение неполного восстановления сегмента ST после 3-часовой инфузии аденозина, но клинические результаты, достигнутые в стационаре и через 6 мес после лечения, были сопоставимы в основной группе и группе плацебо [37, 54].

Нитропруссид — донор оксида азота с мощными вазодилатирующими свойствами, который не зависит от внутриклеточного метаболизма оксида азота. Интракоронарное введение нитропруссида не улучшало кровоток по шкале TIMI и частоту полного восстановления сегмента ST [4]. Напротив, 2 небольших регистра продемонстрировали улучшение финального кровотока по шкале TIMI после интракоронарного введения нитропруссида, вводимого с целью обратимости no-reflow [1, 50].

Никорандил — гибрид препарата, открывающего АТФ-зависимые К-каналы и никотинамида нитрата, который продемонстрировал уменьшение размеров инфаркта и числа случаев аритмии после перевязки коронарной артерии и реперфузии на экспериментальных моделях животных, вероятно, посредством подавления образования свободных радикалов и модулирования активации нейтрофилов [48]. Результаты внутривенной инфузии никорандила в течение 24 ч после первичного ЧКВ продемонстрировали лучшие ангиографические и клинические результаты по сравнению с плацебо в 2 рандомизированных исследованиях [48].

Среди потенциально новых терапевтических подходов, направленных на предотвращение ишемически-реперфузионного повреждения, в крупном рандомизированном исследовании недавно проверено использование предсердного натрийуретического пептида. Kitakaze и соавт. в исследовании J-WIND (Японская рабочая группа по ОИМ) рандомизировали 227 пациентов для внутривенного введения предсердного натрийуретического пептида и 292 пациента для введения плацебо. Продемонстрировано, что лечение предсердным натрийуретическим пептидом ассоциируется с сокращением размеров инфаркта на 14,7%, увеличением фракции выброса левого желудочка на 5% в сроки от 6 до 12 мес и улучшенной перфузией миокарда. В том же исследовании авторы рандомизировали 276 пациентов для внутривенного введения никорандила или плацебо, но в группе введения никорандила не отмечены сокращения размеров инфаркта или повышение фракции выброса левого желудочка. Однако прием никорандила рекомендован для улучшения фракции выброса левого желудочка после состоявшегося ИМ [48].

Верапамил — блокатор кальциевых каналов, который используется для профилактики и лечения no-reflow. В небольшом рандомизированном исследовании Taniyama и соавт. у 40 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST продемонстрировали, что интракоронарное введение верапамила по сравнению с плацебо связано с улучшением микроциркуляторной функции по результатам ЭхоКГ с контрастированием. Соответственно интракоронарное введение верапамила может быть успешно использовано для обратимости no-reflow [48].

Описан случай успешного применения бивалирудина при возникновении феномена no-reflow. Пациенту 81 года с клинической картиной ОИМ с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе выполнялся тромболизис, результат которого был оценен как частично успешный (восстановление сегмента ST <50% и купирование болевого синдрома). На 3-и сутки у пациента развился кардиогенный шок, определялась гепарин-индуцированная тромбоцитопения (число тромбоцитов 69000/л). Была выполнена коронарная ангиография лучевым доступом. По результатам коронарографии в средней трети правой коронарной артерии определялся стеноз с ангиографическими признаками изъязвления, субтотальные стенозы с ангиографическими признаками тромбов в устьях задней межжелудочковой ветви и задней боковой ветви. Была выполнена безуспешная попытка тромбоэкстракции катетером, на контрольной коронарограмме определялся феномен no-reflow. Состояние пациента критично ухудшалось, системное артериальное давление снизилось до менее 50 мм рт.ст. Постановку системы внутриаортальной баллонной контрпульсации решили не выполнять по причине коагуляционного дисбаланса и выраженной извитости под-

вздошных и бедренных артерий. Блокаторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa не использовались по причине ухудшения параметров коагуляции, нитропруссид — по причине нестабильности системного артериального давления. Было введено 5 мг бивалирудина внутривенно и 5 мг интракоронарно. Данные дозы были подобраны эмпирически. На контрольной коронарограмме феномен no-reflow не определялся, кровоток по шкале TIMI 3, степень контрастирования миокарда 2. В послеоперационном периоде определялась стабилизация гемодинамики, результаты ЭхоКГ продемонстрировали значимое улучшение с фракцией выброса 50%. Через 6 дней пациент был выписан из клиники, через 1 мес стенокардия не беспокоила. Данный случай позволяет предположить, что использование бивалирудина, в том числе интракоронарно, при возникновении феномена no-reflow, возможно, особенно при наличии противопоказаний к другой антитромбоцитарной терапии [11].

Лечение индивидуальной чувствительности к повреждению МЦР. Несмотря на то что генетически определенную чувствительность к повреждению МЦР сложно корректировать, приобретенная чувствительность может поддаваться лечению. Действительно, оптимальное и быстрое лечение гипергликемии — вероятно, наиболее важная цель в профилактике no-reflow. Согласно результатам исследования DIGAMI, снижение уровня глюкозы в крови связано с сокращением размеров инфаркта. Более того, статины также потенциально способны сократить размеры реперфузионного повреждения [38]. K. Iwakura и соавт. [28] продемонстрировали, что постоянная терапия статинами у пациентов с гиперхолестеринемией или без нее связана с более низкой распространенностью no-reflow и лучшим функциональным восстановлением.

Индукция ишемического прекондиционирования посредством лекарственных препаратов или нефармакологических стимулов и воздержание от применения веществ, потенциально препятствующих прекондиционированию (таких, как препараты сульфонилмочевины и высокие дозы алкоголя), дают возможность выполнять профилактику феномена no-reflow [21].

Заключение

Понимание доминирующих механизмов развития феномена no-reflow у индивидуального пациента — вероятно, наиболее важный момент в выборе необходимой тактики лечения. У пациентов с большим тромбом в большей степени показано использование тромбоэкстракторов, тогда как у пациентов с высоким риском реперфузионного повреждения — назначение оптимальной фармакотерапии. Новые препараты, такие как антагонисты ЭТ-1 и тромбоксана А2, и комбинации с хорошо известными препаратами (аденозин, нитропруссид и никорандил) следует проверить в больших контролируемых рандомизированных исследованиях у пациентов с высоким риском реперфузионного повреждения. Оптимальный и быстрый контроль факторов риска и индукция прекондиционирования представляют дополнительные терапевтические варианты, которые также должны быть изучены в больших контролируемых рандомизированных исследованиях [48].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Airoldi F., Briguori C., Cianflone D. et al.* Frequency of slow coronary flow following successful stent implantation and effect of nitroprusside. Am J Cardiol 2007; 99: 916 —920.
2. *Albert T.S., Kim R.J., Judd R.M.* Assessment of no-reflow regions using cardiac MRI. Basic Res Cardiol 2006; 101: 383—390.
3. *Ali A., Cox D., Dib N. et al.* AIMI Investigators. Rheolytic thrombectomy with percutaneous coronary intervention for infarct size reduction in acute myocardial infarction: 30-day results from a multicenter randomized study. J Am Coll Cariol 2006; 43: 244—252.
4. *Amit G., Cafri C., Yaroslavtsev S. et al.* Intracoronary nitroprusside for the prevention of the no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Am Heart J 2006; 152: 887: e9 —e14.
5. *Antoniucci D., Valenti R., Migliorini A. et al.* Comparison of rheolytic thrombectomy before direct infarct artery stenting versus direct stenting alone in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2004; 93: 1033—1035.
6. *Bolognese L., Carrabba N., Parodi G. et al.* Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. Circulation 2004; 109: 1121—1126.
7. *Brosh D., Assali A.R., Mager A. et al.* Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality. Am J Cardiol 2007; 99: 442—445.
8. *Burzotta F., De Vita M., Gu Y.L. et al.* Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. Eur Heart J 2009; 30: 2193—2203.
9. *Burzotta F., Trani C., Romagnoli E. et al.* Manual thrombus-aspiration improves myocardial reperfusion: the randomized evaluation of the effect of mechanical reduction of distal embolization by thrombus aspiration in primary and rescue angioplasty (REMEDIA) trial. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 371—376.
10. *Campo G., Valgimigli M., Gemmati D. et al.* Value of platelet reactivity in predicting response to treatment and clinical outcome in patients undergoing primary coronary intervention: insights into the STRATEGY study. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 2178—2185.
11. *Cortese B., Picchi A., Micheli A. et al.* Intracoronary bivalirudin for no-reflow reversal: a second chance to treat this disorder. J Thromb Thrombolysis 2009; 28: 74—76.
12. *Cura F.A., Escudero A.G., Berrocal D. et al.* PREMIAR Investigartors. Protection of Distal Embolization in High-Risk Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (PREMIAR). Am J Cardiol 2007; 99: 3: 357—363.
13. *Danzi G.B., Sesana M., Capuano C. et al.* Comparison in patients having primary coronary angioplasty of abciximab versus tirofiban on recovery of left ventricular function. Am J Cardiol 2004; 94: 35—39.
14. *Eeckhout E., Kern M.J.* The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. Eur Heart J 2001; 22: 729—739.

15. *Fuster V., Moreno P.R., Fayad Z.A. et al.* Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 937—954.
16. *Galiuto L., DeMaria A.N., del Balzo U. et al.* Ischemia-reperfusion injury at the microvascular level: treatment by endothelin A-selective antagonist and evaluation by myocardial contrast echocardiography. Circulation 2000; 102: 3111— 3116.
17. *Galiuto L., Garramone B., Scarà A. et al.* AMICI Investigators. The extent of microvascular damage during myocardial contrast echocardiography is superior to other known indexes of post-infarct reperfusion in predicting left ventricular remodeling: results of the multicenter AMICI study. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 552—559.
18. *Galiuto L., Lombardo A., Maseri A. et al.* Temporal evolution and functional outcome of no-reflow: sustained and spontaneously reversible patterns following successful coronary recanalization. Heart 2003; 89: 731—737.
19. *Gibson C.M., Cannon C.P., Murphy S.A. et al.* Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction. Circulation 2002; 105: 1909 —1913.
20. *Giugliano R.P., Sabatine M.S., Gibson C.M. et al.* Combined assessment of thrombolysis in myocardial infarction flow grade, myocardial perfusion grade, and ST-segment resolution to evaluate epicardial and myocardial reperfusion. Am J Cardiol 2004; 93: 1362—1367.
21. *Hausenloy D.J., Mwamure P.K., Venugopal V. et al.* Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 575—579.
22. *Hayat S.A., Senior R.* Myocardial contrast echocardiography in ST elevation myocardial infarction: ready for prime time? Eur Heart J 2008; 29: 299—214.
23. *Henriques J.P., Zijlstra F., van't Hof A.W. et al.* Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade. Circulation 2003; 107: 2115—2119.
24. *Hoffmann R., Haager R., Arning J. et al.* Usefulness of myocardial blush grade early and late after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction in predicting left ventricular function. Am J Cardiol 2003; 92: 1015—1019.
25. *Hoffmann R., Suliman H., Haager P. et al.* Association of C-reactive protein and myocardial perfusion in patients with ST-elevation acute myocardial infarction. Atherosclerosis 2006; 186: 177—183.
26. *Huczek Z., Kochman J., Filipiak K.J. et al.* Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 284 —290.
27. *Iliceto S., Marangelli V., Marchese A. et al.* Myocardial contrast echocardiography in acute myocardial infarction. Pathophysiological background and clinical applications. Eur Heart J 1996; 17: 344 —353.
28. *Iwakura K., Ito H., Ikushima M. et al.* Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1—7.
29. *Iwakura K., Ito H., Kawano S. et al.* Predictive factors for development of the no-reflow phenomenon in patients with reperfused anterior wall acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 472—477.
30. *Iwakura K., Ito H., Kawano S. et al.* Chronic pre-treatment of statins is associated with the reduction of the no-reflow phenomenon in the patients with reperfused acute myocardial infarction. Eur Heart J 2006; 27: 534 —539.
31. *Karila-Cohen D., Czitrom D., Brochet E. et al.* Decreased no-reflow in patients with anterior myocardial infarction and pre-infarction angina. Eur Heart J 1999; 20: 1724 —1730.
32. *Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.* Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. Lancet 2003; 361: 13—20.
33. *Kloner R.A., Ganote C.E., Jenning R.B.* The «no-reflow» phenomenon after temporary coronary occlusion in dogs. J Clin Invest 1974; 54: 1496—1508.
34. *Limbruno U., De Carlo M., Pistolesi S. et al.* Distal embolization during primary angioplasty: histopathologic features and predictability. Am Heart J 2005; 150: 102—108.
35. *Lincoff A.M., Topol E.J.* Illusion of reperfusion. Does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? Circulation 1993; 88: 1361—1374.
36. *Loubeyre C., Morice M.C., Lefèvre T.* A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 15—21.
37. *Mahaffey K.W., Puma J.A., Barbagelata 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—1720.
38. *Malmberg K., Rydén L., Efendic S. et al.* Randomized trial of insulinglucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 56—65.
39. *Marzilli M., Orsini E., Marraccini P. et al.* Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. Circulation 2000; 101: 2154 —2159.
40. *Matsumoto H., Inoue N., Takaoka H. et al.* Depletion of antioxidants is associated with no-reflow phenomenon in acute myocardial infarction. Clin Cardiol 2004; 27: 466—470.
41. *McLaughlin M.G., Stone G.W., Aymong E. et al.* Prognostic utility of comparative methods for assessment of ST-segment resolution after primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1215—1223.
42. *Montalescot G., Antoniucci D., Kastrati A. et al.* Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patients' data with long-term follow-up. Eur Heart J 2007; 28: 443—449.
43. *Nallamothu B.K., Bradley E.H., Krumholz H.M.* Time to treatment in primary percutaneous coronary intervention. N Engl J Med 2007; 357: 1631—1638.
44. *Niccoli G., Altamura L., Fabretti A. et al.* Ethanol abolishes ischemic preconditioning in humans. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 271—275.
45. *Niccoli G., Giubilato S., Russo E. et al.* Plasma levels of thromboxane A2 on admission are associated with no-reflow after primary percutaneous coronary intervention. Eur Heart J 2008; 29: 1843—1850.
46. *Niccoli G., Lanza G.A., Shaw S. et al.* Endothelin-1 and acute myocardial infarction: a no-reflow mediator after successful percutaneous myocardial revascularization. Eur Heart J 2006; 27: 1793—1798.
47. *Niccoli G., Lanza G.A., Spaziani C. et al.* Baseline systemic inflammatory status and no-reflow phenomenon after percutaneous coronary angioplasty for acute myocardial infarction. Int J Cardiol 2007; 117: 306—311.

48. *Niccoli G., Burzotta F., Galiuto L. et al.* Myocardial No-Reflow in Humans. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 281—292.

49. *Opie L.H.* Reperfusion injury and its pharmacologic modification. Circulation 1989; 80: 1049—1062.

50. *Pasceri V., Pristipino C., Pelliccia F. et al.* Effects of the nitric oxide donor nitroprusside on no-reflow phenomenon during coronary interventions for acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2005; 95: 1358—1361.

51. *Petronio A.S., De Carlo M., Ciabatti N. et al.* Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty in patients treated with abciximab or intracoronary adenosine. Am Heart J 2005; 150: 1015.

52. *Porto I., Burzotta F., Brancati M. et al.* Relation of myocardial blush grade to microvascular perfusion and myocardial infarct size after primary or rescue percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2007; 99: 1671—1673.

53. *Rezkalla S.H., Kloner R.A.* Coronary no-reflow phenomenon: from the experimental laboratory to the cardiac catheterization laboratory. Catheter Cardiovasc Int 2008; 72: 950 —957.

54. *Ross A.M., Gibbons R.J., Stone G.W. et al.* AMISTAD-II Investigators. 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— 1780.

55. *Schröder R.* Prognostic impact of early ST-segment resolution in acute ST-elevation myocardial infarction. Circulation 2004; 110: 506 —510.

56. *Silva-Orrego P., Colombo P., Bigi R. et al.* Thrombus aspiration before primary angioplasty improves myocardial reperfusion in acute myocardial infarction: the DEAR—MI study. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 8: 1552—1559.

57. *Sorajja P., Gersh B.J., Costantini C. et al.* Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. Eur Heart J 2005; 26: 667—674.

58. *Stone G.W., Webb J., Cox D.A. et al.* Enhanced Myocardial Efficacy and Recovery by Aspiration of Liberated Debris (EMERALD) Investigators. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: arandomized controlled trial. J Am Med Ass 2005; 293: 1063—1072.

59. *Takahashi T., Hiasa Y., Ohara Y. et al.* Relation between neutrophil counts on admission, microvascular injury, and left ventricular functional recovery in patients with an anterior wall first acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. Am J Cardiol 2007; 100: 35—40.

60. The TIMI Study Group. The Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. N Engl J Med 1985; 312: 932—936.

61. *Thiele H., Schindler K., Friedenberger J. et al.* Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: the randomized Leipzig immediate percutaneous coronary intervention abciximab IV versus IC in ST-elevation myocardial infarction trial. Circulation 2008; 118: 49—57.

62. *Turschner O., D'hooge J., Dommke C. et al.* The sequential changes in myocardial thickness and thickening which occur during acute transmural infarction, infarct reperfusion and the resultant expression of reperfusion injury. Eur Heart J 2004; 25: 794—803.

63. *Uyarel H., Cam N., Okmen E. et al.* Level of Selvester QRS score is predictive of ST-segment resolution and 30-day outcomes in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. Am Heart J 2006; 151: 1239: e1—e7.

64. *van't Hof A.W., Liem A., Suryapranata H. et al.* Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Circulation 1998; 97: 2302—2306.

65. *Vignali L., Talanas G., Saia F. et al.* Genetic association between the 1976T<C polymorphism in the adenosine A2 receptor and angiographic no-reflow phenomenon (abstr). Il giornale italiano di Cardiologia Invasiva 2007; 3: Suppl 1:109.

66. *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: 1915—1920.

67. *Yip H.K., Chen M.C., Chang H.W. et al.* Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction: predictors of slow-flow and no-reflow phenomenon. Chest 2002; 122: 1322—1332.

68. *Zhao J.L., Yang Y.J., You S.J. et al.* Pretreatment with fosinopril or valsartan reduces myocardial no-reflow after acute myocardial infarction and reperfusion. Coron Artery Dis 2006; 17: 463—469.

69. *Zhao J., Yang Y., You S. et al.* Carvedilol preserves endothelial junctions and reduces myocardial no-reflow after acute myocardial infarction and reperfusion. Int J Cardiol 2007; 115: 334—341.

Поступила 02.02.12