

KOSZYK II. PYTANIE 82

Zjawisko *no-reflow* — patogeneza, rozpoznawanie, postępowanie

dr hab. n. med. Zenon Huczek, lek. Marcin Krakowian

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przedrukowano za zgodą z: Filipiak K.J., Grabowski M. (red.). Repetytorium z kardiologii. Koszyki pytań do egzaminu specjalizacyjnego. Tom 2. Via Medica, Gdańsk 2013: 327–331

Patogeneza

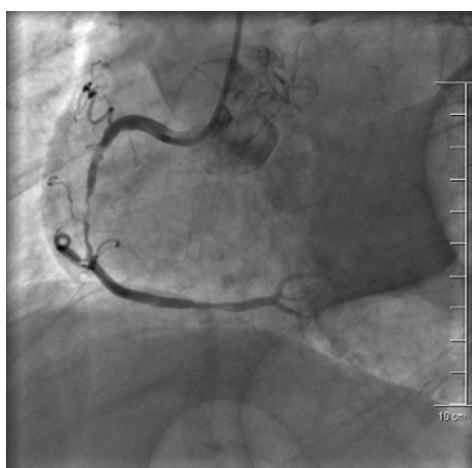
Zjawisko *no-reflow* (czyli brak napływu) jest stosunkowo częstym powikłaniem przezskórnych interwencji wieńcowych (PCI, *percutaneous coronary intervention*) definiowanym jako zwolnienie (czasami określane jako *slow-flow*, *slow-reflow*, czyli zwolniony przepływ/napływ) lub zatrzymanie przepływu w naczyniu wieńcowym w trakcie albo bezpośrednio po zabiegu PCI, przy braku istotnego zwężenia rezydualnego bądź przeszkody mechanicznej (ryc. 1–3).

No-reflow występuje przede wszystkim u chorych poddanych zabiegom pierwotnej PCI wykonanej w ostrej fazie zawału serca, ale także po zabiegach planowych, najczęściej po interwencjach dotyczących żylnych pomostów aortalno-wieńcowych. Zjawisko *no-reflow* może być między innymi konsekwencją kurczu naczyń mikrokrążenia lub zatoru materiałem zakrzepowym i/lub miażdżycowym, uruchomionym w czasie instrumentacji naczynia

poddawanego PCI. Uważa się, że najwyższe ryzyko występuje wtedy, gdy istnieje jednocześnie wiele czynników (tab. 1). Ocenia się, że zjawisko *no-reflow*



Rycina 2. Implantacja długiego (38 mm) stentu wieńcowego w celu pokrycia całej zmiany



Rycina 1. Długie, kompleksowe zwężenie w początkowym odcinku prawej tętnicy wieńcowej



Rycina 3. Brak przepływu po implantacji stentu (TIMI 0) mimo braku przeszkody mechanicznej w świetle tętnicy; TIMI — *Thrombolysis in Myocardial Infarction*

Tabela 1. Potencjalne czynniki wywołujące zjawisko *no-reflow*

Czynnik	Mechanizm
Skurcz naczyniowy	Indukowany niedokrwieniem skurcz małych naczyń
Materiał zatorowy	Dystalna embolizacja mikrozatorami złożonymi z części blaszki miażdżycowej, skrzeplin i agregatów płytkowych
Płytki krwi	Agregaty płytkowe i płytkowo-leukocytarne, uwalnianie substancji wazoaktywnych
Leukocyty	Konglomeraty w świetle kapilar wieńcowych, aktywacja komórek śródbłonna i płytek krwi
Śródbłonek	Uszkodzenie struktury, obrzęk komórek, ucisk komórek śródbłonna na kapilary
Kardiomiocyty	Obrzęk niedokrwionych komórek powodujący zewnętrzny ucisk na naczynia mikrokrążenia
Wolne rodniki tlenowe	Uszkodzenie komórek śródbłonna

występuje u 0,6–2% wszystkich chorych poddawanych zabiegom PCI, z tego w ostrym zawałe serca nawet u 11–30%, a podczas PCI żylnych pomostów aortalno-wieńcowych u 5–10%.

Konsekwencją *no-reflow* jest rozległe uszkodzenie miokardium, a objawami: ból w klatce piersiowej, nowe zmiany niedokrwienne w elektrokardiogramie i uwolnienie markerów martwicy mięśnia sercowego. Uszkodzenie mięśnia sercowego w przebiegu zespołu *no-reflow* wpływa na rokowanie zarówno bezpośrednio, jak i odległe. Chorzy po przebytych zespole *no-reflow* charakteryzują się większą śmiertelnością okołozabiegową, częściej występują u nich złożone formy arytmii komorowych oraz wczesne powikłania mechaniczne zawału. W obserwacji odległej ta grupa chorych ma częstsze nawroty niestabilności wieńcowej, niższą frakcję wyrzutową lewej komory serca i większe ryzyko wystąpienia objawowej niewydolności serca.

Rozpoznawanie

Obecnie najczęściej używanymi w codziennej praktyce klinicznej metodami detekcji *no-reflow* są techniki angiograficzne (tab. 2) i elektrokardiograficzne. Są to proste i łatwe techniki do zastosowania w sytuacji klinicznej świeżego zawału serca. Najstarsza i wciąż najbardziej powszechna angiograficzna metoda diagnozowania *no-reflow* opiera się na zastosowaniu skali TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*), czyli jakościowej oceny przepływu w odcinku nasierdziowym tętnicy odpowiedzialnej za zawał. *No-reflow* jest wtedy definiowany jako przepływ TIMI poniżej 3 przy nieobecności przeszkody mechanicznej w świetle naczynia. Niektórzy autorzy wyróżniają również przepływ TIMI 2, określając go jako *slow-flow*. Z kolei do oceny przepływu nasierdziowego metodą półilościową służy skala CTFC (*Corrected TIMI Frame*

Count), która polega na liczeniu klatek angiogramu wyświetlonych od momentu podania kontrastu do chwili osiągnięcia określonego punktu referencyjnego w dystalnej części naczynia. W przypadku gałęzi przedniej zstępującej liczba klatek jest dodatkowo korygowana o stały współczynnik związany z długością naczynia. Najważniejsze metody diagnostyczne dla rozpoznania *no-reflow* przedstawiono w tabeli 3.

Postępowanie

Można wyróżnić metody zapobiegawcze i lecznicze zjawiska *no-reflow*. W zapobieganiu pogorszenia lub ustania przepływu w tętnicy dozawałowej największe znaczenie ma odpowiednia przeciwpłytkowa i przeciwzakrzepowa farmakoterapia okołozabiegowa. W przypadku pierwotnej PCI w świeżym zawałe serca zastosowanie znajduje również manualna trombektomia aspiracyjna. W badaniu TAPAS wykazano, że manualna aspiracja skrzepliny jest związana z większą częstością rezolucji odcinka ST oraz przepływem w mikrokrążeniu wieńcowym ocenionym w skali MBG (*Myocardial Blush Grade*). Mimo małej liczebności badanej populacji udało się również wykazać istotną redukcję śmiertelności w grupie aktywnej. Wyniki te przyczyniły się do poprawy klasy zaleceń dla tej metody terapii (tab. 4). W przypadku PCI zmian w żylnych pomostach aortalno-wieńcowych (SVG, *saphenous vein graft*) istnieje szczególne zagrożenie dystalną embolizacją kruchym materiałem zakrzepowym ze zdegenerowanej ściany żyły. Inaczej niż w przypadku tętnic natywnych podczas pierwotnej PCI, w SVG mniejszą skutecznością charakteryzuje się podawanie inhibitorów receptora glikoproteinowego IIb/IIIa czy wykonywanie trombektomii aspiracyjnej. Dużą skutecznością w zachowaniu perfuzji charakteryzuje się zabezpieczenie obwodu naczynia dystalnym filtrem. Nowością ostatnich lat jest również zastosowanie

Tabela 2. Jakościowe skale do oceny przepływu wieńcowego w odcinku nasierdziowym (TIMI, *Thrombolysis in Myocardial Infarction*) i w mikrokrążeniu wieńcowym (MBG, *Myocardial Blush Grade*; TMPG, *TIMI Myocardial Perfusion Grade*) (źródła: TIMI Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 932–936; Van't Hof A.W.J. i wsp. *Circulation* 1998; 97: 2302–2306; Gibson C.M. i wsp. *J. Thromb. Thrombolysis* 2002; 14: 233–237)

Skala	Stopień w skali			
	0	1	2	3
TIMI	Kontrast nie penetruje poza miejsce okluzji w tętnicy dozawalowej	Kontrast penetruje poza miejsce okluzji w tętnicy dozawalowej, ale nie dochodzi do jej obwodu	Dorzecze tętnicy dozawalowej wypełnia się z opóźnieniem w stosunku do naczynia referencyjnego	Prawidłowe wypełnienie się dorzecza tętnicy dozawalowej w porównaniu z naczyniem referencyjnym
MBG	Brak wysycenia mięśnia sercowego przez kontrast angiograficzny w obszarze zaopatrywanym przez daną tętnicę wieńcową — brak zmatowienia obrazu	Najniższe wysycenie mięśnia kontrastem — minimalne zmatowienie obrazu	Umiarkowane zmatowienie, mniejsze niż w obszarze referencyjnym zaopatrywanym przez kontralateralne lub ipsilateralne naczynie	Wysycenie mięśnia kontrastem — zmatowienie obrazu porównywalne z obszarami referencyjnymi
TMPG	Zmatowienie obrazu (wygląd „matowego szkła”) w obszarze unaczynionym przez tętnicę odpowiedzialną za zawał jest minimalne lub nie występuje wcale. Kontrast nie wnika do mikrokrążenia — brak perfuzji na poziomie tkankowym	Obraz „matowego szkła” lub zakontrastowanie mięśnia serca w obszarze zaopatrzenia odpowiedzialnej tętnicy, lecz zakontrastowanie utrzymuje się przez ok. 30 s (do następnego wstrzyknięcia). Kontrast powoli wnika, lecz prawie nie odpływa z mikrokrążenia. Znaczne upośledzenie mikrokrążenia	Widoczny obraz „matowego szkła” lub zakontrastowanie mięśnia serca w obszarze unaczynienia odpowiedzialnej tętnicy, jednak utrzymujący się albo nieco tylko zmniejszający swe nasilenie w czasie > 3 cykli serca, liczonych w fazie wymywania kontrastu. Umiarkowanie upośledzony napływ i odpływ z mikrokrążenia	Obraz „matowego szkła” lub zakontrastowanie mięśnia serca w obszarze unaczynienia odpowiedzialnej tętnicy, podobnie jak w pozostałych obszarach mięśnia. Zmatowienie wyraźnie ustępuje po 3 cyklach serca bądź utrzymuje się po tym czasie tylko w nieznacznym stopniu. Prawidłowy napływ i odpływ z mikrokrążenia

Tabela 3. Metody diagnostyczne umożliwiające rozpoznanie *no-reflow*

Technika	Opis
Angiografia	Przeptyw nasierdziowy — skala TIMI (TIMI < 3) i ocena ilościowa CTFC (CTFC > 40) Przeptyw na poziomie mikrokrążenia — skale MBG (MBG 0/1) i TMPG (0/1)
Elektrokardiografia	Brak/nieistotna redukcja uniesienia (< 50–70%) odcinka ST po zabiegu PCI w stosunku do zapisu wyjściowego Przetrwale uniesienie ST po PCI
Echokardiografia kontrastowa	Zmniejszony wychwyt substancji kontrastującej, czyli substancji o innych niż krew i tkanki właściwościach akustycznych (stabilizowane pęcherzyki powietrza lub obojętnego biologicznie gazu o niskiej rozpuszczalności w osoczu, np. Optison™)
Rezonans magnetyczny serca (CMR)	Zmniejszony wychwyt kontrastu (np. gadolin)
Pozytonowa tomografia emisyjna (PET)	Zmniejszony wychwyt znacznika (⁸² rubidum)
Scyntygrafia perfuzyjna serca (SPECT)	Zmniejszony wychwyt radioizotopu (^{99m} technetium albumin)

TIMI — *Thrombolysis in Myocardial Infarction*; CTFC — *Corrected TIMI Frame Count*; MBG — *Myocardial Blush Grade*; TMPG — *TIMI Myocardial Perfusion Grade*; CMR — *cardiac magnetic resonance*; PET — *positron emission tomography*; SPECT — *single photon emission-computed tomography*

specjalnie skonstruowanych stentów pokrytych mikrosiatką, która ma na celu zapobiec embolizacji materiałem z okolicy zmiany miażdżycowej w trakcie implantacji stentu. Wyniki niedawno opublikowane-

go badania randomizowanego MASTER dowodzą, że implantacja stentu metalowego (BMS, *bare metal stent*) z siateczką (MGuard™) jest związana z istotnie częstszą rezolucją odcinka ST, określaną jako co najmniej

Tabela 4. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące zapobiegania i postępowania w *no-reflow* (źródło: Guidelines on myocardial revascularization. Eur. Heart J. 2010; 31: 2501–2555)

Zalecenie	Klasa wskazań	Poziom dowodów
Podczas leczenia zmian w SVG za pomocą PCI zaleca się stosowanie dystalnych urządzeń chroniących przed zatorowością w celu uniknięcia dystalnej embolizacji fragmentami zmian miażdżycowych i zapobiegania zawałowi serca	I	B
Podczas PCI dotyczącej zmiany odpowiedzialnej za STEMI należy rozważyć manualną aspirację skrzepliny przez cewnik	IIa	A
W przypadku PCI dotyczących niestabilnych zmian należy rozważyć dożylną podawanie ab-ciximabu jako farmakoterapię zjawiska braku powrotu przepływu (<i>no-reflow</i>)	IIa	B
W ramach przygotowań do PCI w leczeniu zmian w SVG można rozważyć zastosowanie proksymalnego urządzenia chroniącego przed zatorowością	IIb	B
W przypadku PCI dotyczących niestabilnych zmian można rozważyć dowieńcowe lub dożylną podawanie adenozyyny jako farmakoterapię zjawiska braku powrotu przepływu (<i>no-reflow</i>)	IIb	B
W przypadku PCI dotyczących zmian z dużą ilością skrzepliny lub zmian w SVG można rozważyć zastosowanie stentu z siateczką chroniącą przed zatorowością	IIb	C
W przypadku PCI dotyczących niestabilnych zmian można rozważyć dowieńcowe podawanie nitroprusydku sodu lub innych leków naczyniorozszerzających jako farmakoterapię zjawiska braku powrotu przepływu (<i>no-reflow</i>)	IIb	C

SVG (*saphenous vein graft*) — żylny pomost aortalno-wieńcowy; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszskórna interwencja wieńcowa; STEMI (*ST-elevation myocardial infarction*) — zawał serca z uniesieniem odcinka ST

70-procentowa redukcja uniesienia ST, oraz częstszym prawidłowym przepływem TIMI 3.

W przypadku wystąpienia *no-reflow* należy podjąć próbę leczenia, gdyż jego odwrócenie jest związane z korzystnym wpływem na przebudowę lewej komory serca, nawet w przypadku braku poprawy czynności skurczowej. Wiele leków działających rozkurczająco na mikrokrążenie wieńcowe oraz inhibitory receptora glikoproteinowego IIb/IIIa okazały się skuteczne w odwracaniu zjawiska *no-reflow* w badaniach obserwacyjnych. Jednak do tej pory brak

jest dużych badań randomizowanych oceniających w sposób obiektywny potencjalnie korzystne działanie tych leków w tym wskazaniu (tab. 4).

Sugerowane piśmiennictwo

1. Eeckhout E., Kern M.J. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 729–739.
2. Niccoli G., Kharbanda R.K., Crea F., Banning A.P. No-reflow: again prevention is better than treatment. *Eur. Heart J.* 2010; 31(20): 2449–2455.
3. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2501–2555.