

Zjawisko *no-reflow*: pięta achillesowa pierwotnej angioplastyki wieńcowej w leczeniu ostrego zawału serca

Jacek Kubica i Marek Koziński

Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2008; 15: 1–3

Artykuł — str. 208

Wprowadzenie przezskórnych interwencji wieńcowych (PCI, *percutaneous coronary intervention*) jako metody z wyboru w leczeniu pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST spowodowało znaczną poprawę krótko- i długoterminowego rokowania w tej grupie pacjentów. Pomimo przywrócenia pełnej drożności niasierdziowych tętnic wieńcowych u niektórych osób przepływ krwi przez te naczynia pozostaje jednak w mniejszym lub większym stopniu upośledzony. Wynika to z poreperfuzyjnych zaburzeń przepływu krwi na poziomie naczyń mikrokrążenia, określanych jako zjawisko *no-reflow* (braku powrotu prawidłowej perfuzji mięśnia sercowego). Początkowo zjawisko to rozpoznawano wyłącznie na podstawie angiograficznej oceny przepływu niasierdziowego za pomocą skali z badania TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*). Później ocenę koronarograficzną uzupełniono o przybliżoną ocenę przepływu w naczyniach mikrokrążenia w skali perfuzji mięśnia sercowego TMPG (*Thrombolysis in Myocardial Infarction Myocardial Perfusion Grade*) oraz za pomocą wskaźnika cTFC (*corrected Thrombolysis in Myocardial Infarction Frame Count*) [1].

Zjawisko *no-reflow* po zawale serca, które wykrywa się na podstawie oceny angiograficznej, jest silnym czynnikiem predykcyjnym poważnych

powikłań sercowych, w tym niewydolności serca, złośliwych zaburzeń rytmu oraz zgonów z przyczyn sercowych [2]. Niekorzystne następstwa kliniczne oraz nieprzewidywalne występowanie zjawiska *no-reflow* skłaniają do przeprowadzenia dalszych badań dotyczących jego patomechanizmu, czynników ryzyka, możliwości leczenia oraz dalszego doskonalenia technik oceny perfuzji tkanek [3].

Bezpośrednich inwazyjnych pomiarów prędkości przepływu wieńcowego, która odzwierciedla uszkodzenie naczyń mikrokrążenia, można dokonywać za pomocą cewników z głowicą dopplerowską [4]. Ze względu na koszty oraz ograniczenia techniczne metodę tę jednak częściej wykorzystuje się w badaniach naukowych niż w praktyce klinicznej.

Doskonałym sposobem określania przepływu w naczyniach mikrokrążenia jest ocena perfuzji mięśnia sercowego za pomocą echokardiografii kontrastowej (MCE, *myocardial contrast echocardiography*). Wyniki oceny z wykorzystaniem MCE wykazują ścisły związek z żywotnością mięśnia sercowego i występowaniem przebudowy lewej komory w czasie dalszej obserwacji [5, 6]. Ta technika jest powszechnie dostępna, może być stosowana przy łóżku chorego oraz jest dla niego przyjazna. Można ją więc obecnie uważać za referencyjną metodę oceny zjawiska *no-reflow* [1].

Głównym ograniczeniem innych metod diagnostycznych, w tym tomografii komputerowej emisji pojedynczych fotonów (SPECT, *single photon*

Adres do korespondencji: Prof. Jacek Kubica, Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, ul. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz, tel. (0 52) 585 40 23, faks (0 52) 585 40 24, e-mail: jkubica@cm.umk.pl

Tłumaczenie: dr med. Piotr Jędrusik

emission computed tomography) i rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*), jest niemożność ich wykorzystywania bezpośrednio po rekanalizacji tętnicy związanej z zawałem, w pracowni kardiologii inwazyjnej lub na oddziale intensywnej opieki kardiologicznej.

Poszukując wskaźników predykcyjnych zjawiska *no-reflow*, Olszowska i wsp. [6] porównali parametry kliniczne, hemodynamiczne i elektrokardiograficzne u pacjentów z ostrym zawałem serca, u których po PCI uzyskano powrót przepływu w mięśniu sercowym lub wystąpiło zjawisko *no-reflow*. Perfuzję po interwencji oceniano za pomocą MCE, uzyskując wiarygodne i dokładne dane na temat przepływu w tkankach.

Dotychczas zidentyfikowano kilka czynników ryzyka zjawiska *no-reflow*, wśród których główną rolę wydaje się odgrywać czas zamknięcia naczynia wieńcowego (czas od początku wystąpienia objawów do reperfuzji). Już ponad 20 lat temu Kloner i wsp. [7] udowodnili na modelach zwierzęcych, że przedłużające się niedokrwienie nasila uszkodzenie naczyń mikrokrążenia.

Proponuje się różne mechanizmy takiego uszkodzenia. Wolne rodniki tlenowe, które pojawiają się niemal natychmiast po reperfuzji, powodują uszkodzenie śródbłonka naczyń wieńcowych i prowadzą do znacznego niedoboru śródbłonkowego czynnika naczyniorozszerzającego (EDRF, *endothelium-derived relaxing factor*) ze wszystkimi tego konsekwencjami, takimi jak upośledzenie relaksacji mięśni gładkich naczyń oraz nasilenie agregacji płytek i przylegania granulocytów obojętno-chłonnych [1, 8].

Długotrwałe niedokrwienie upośledza czynny transport przez błonowy i prowadzi do wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia. To zjawisko, dodatkowo nasilane przez aktywację układu współczulnego, wywołuje znaczny skurcz naczyń wieńcowych w ostrym okresie reperfuzji [1]. Jednocześnie kwasica i hiperosmolarność, które wiążą się z niedokrwieniem, modyfikują błony erytrocytów, powodując wzrost ich sztywności. W rezultacie następuje zmniejszenie odkształcalności krwinek czerwonych [9].

Jednym z najczęściej postulowanych mechanizmów zjawiska *no-reflow* jest zatorowość do dystalnych części łożyska wieńcowego, czyli do naczyń mikrokrążenia [9]. Mikrozatorowość może być spowodowana rozkawałkowaniem skrzepliny powstałej w tętnicy wieńcowej (co często obserwuje się w ostrym zawałe serca) lub też materiał zatorowy stanowią małe fragmenty blaszek miażdżycowych (jak w stabilnej chorobie wieńcowej).

Związek zjawiska *no-reflow* z dłuższym czasem niedokrwienia oraz gorszym początkowym przepływem w skali TIMI może oznaczać obecność dobrze zorganizowanych skrzeplin o większej skłonności do dystalnej zatorowości [2]. Na taki mechanizm wskazują dodatkowo wyniki badań z użyciem ultrasonografii wewnątrznaczyniowej [10] i wewnątrzwieńcowej [4], a także zmniejszenie częstości występowania zjawiska *no-reflow* po trombektomii w ostrym zawałe serca, które obserwowano w niektórych badaniach [11].

Zaburzenia homeostazy spowodowane niedokrwieniem, zwiększone jeszcze przez nagłe przywrócenie przepływu krwi, wywołują złożoną odpowiedź zapalną, której nasilenie może być bardzo różne. Potencjał biologiczny czynników wpływających na ten proces jest ogromny i może znacznie nasilać uszkodzenie reperfuzyjne. Pobudzone granulocyty obojętno-chłonne przylegają do śródbłonka, zatykają naczynia włosowate w mięśniu sercowym, w którym doszło do zawału, bezpośrednio uszkodzają śródbłonek oraz wpływają na płytki. Komórki śródbłonka mogą oddziaływać na leukocyty, płytki i czynność naczyń mikrokrążenia poprzez uwalnianie czynników adhezyjnych i naczynioaktywnych. Również płytki przyczyniają się aktywnie do tej reakcji zapalnej, uwalniają wiele różnych biologicznie aktywnych substancji, które wpływają na leukocyty, komórki śródbłonka, a także inne płytki, stymulując ich adhezję i agregację [12]. W następstwie tych złożonych interakcji zjawisko *no-reflow* może występować również przy braku skrzepliny lub mikrozatorowości [13].

Do najwcześniejszych zmian morfologicznych towarzyszących reperfuzji należy obrzmienie komórek mięśnia sercowego z obrzękiem wewnątrzkomórkowym i śródmiąższowym. Jednym z potencjalnych mechanizmów wpływających na perfuzję tkankową, który trzeba uwzględnić, jest więc uciśnienie naczyń mikrokrążenia z powodu obrzęku tkanek [13]. Ponadto komórki śródbłonka mogą być nawet jeszcze bardziej wrażliwe na uszkodzenie spowodowane niedokrwieniem, a następnie reperfuzją niż komórki mięśnia sercowego. Po reperfuzji często obserwuje się miejscowy obrzęk i uwypuklenie się komórek śródbłonka do światła naczyń włosowatych, powodujące upośledzenie ich drożności [14].

Nie ulega wątpliwości, że ekspresja wyżej omówionych mechanizmów staje się bardziej nasiloną w przypadku dłuższego czasu niedokrwienia, co zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia zjawiska *no-reflow*. Natomiast utrzymanie przepływu w naczyniu związanym z zawałem, nawet jeżeli jest

on znacznie zmniejszony, hamuje kaskadę zdarzeń prowadzących do uszkodzenia naczyń mikrokrążenia [1]. Olszowska i wsp. [6] wykazali znaczenie czasu trwania niedokrwienia oraz przywrócenia drożności tętnicy związanej z zawałem jako czynników pozwalających przewidywać ryzyko zjawiska *no-reflow*. Należy jednak zauważyć, że nie stwierdzono różnicy w częstości występowania zjawiska *no-reflow* między pacjentami leczonymi za pomocą pierwotnej lub torowanej PCI, mimo częstszego utrzymania przepływu krwi w drugiej z tych grup [6].

Hartowanie przez niedokrwienie może zmniejszać ryzyko zjawiska *no-reflow* dzięki zachowaniu lepszej czynności i integralności naczyń mikrokrążenia. Niektórzy autorzy uważają, że stosowanie krótkich okresów ponownego zamknięcia tętnicy po niedokrwieniu i reperfuzji (modyfikowana reperfuzyja, *postconditioning*) również może poprawiać czynność naczyń i zmniejszać rozległość zawału [14]. Badanie, które przeprowadzili Olszowska i wsp. [6], nie potwierdziło ochronnej roli nawracających epizodów niedokrwienia w okresie przed zawałem, choć należy podkreślić, że liczba pacjentów z dławicą poprzedzającą wystąpienie zawału była mała.

Mechanizmy leżące u podłoża dysfunkcji mikrokrążenia po reperfuzji w zawale serca są bardzo złożone i tylko częściowo poznane. Badania służące określeniu czynników ryzyka zjawiska *no-reflow*, takie jak praca Olszowskiej i wsp. [6], opublikowana w niniejszym numerze „Folia Cardiologica Excerpta”, istotnie przyczyniają się do postępu wiedzy na ten temat, ale jest to dopiero początek drogi do prewencji i skutecznego leczenia pacjentów z tym powikłaniem. Liczne i wielokierunkowe próby zapobiegania zjawisku *no-reflow* nie przyniosły na razie istotnych sukcesów [1]. W kilku małych badaniach przeprowadzonych w różnych grupach pacjentów wykazano, że adenozyne, werapamil, nikardypina, nitroprusydek sodu oraz nikorandil poprawiają perfuzję naczyń mikrokrążenia [15]. Dotychczas nie stwierdzono jednak, aby jakakolwiek interwencja terapeutyczna skutecznie zapobiegała zjawisku *no-reflow* lub je odwracała u pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST [3]. Obiecujące wyniki pojedynczych badań z użyciem urządzeń, zwłaszcza tych, w których wykonywano trombektomię, nie zostały potwierdzone w randomizowanych próbach klinicznych [15]. Być może badanie, które opublikowali ostatnio Ikeno i wsp. [16], okaże się przełomowe [17]. Autorzy ci wykazali skuteczność nowej strategii, ukierunkowanego hamowania aktywności izoformy δ kinazy białkowej C, w leczeniu poreperfuzyjnego zjawiska *no-reflow*

w modelach zwierzęcych, jednak ze względu na złożone mechanizmy patofizjologiczne tego zjawiska metoda ta wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

Piśmiennictwo

1. Kang S., Yang Y. Coronary microvascular reperfusion injury and no-reflow in acute myocardial infarction. *Clin. Invest. Med.* 2007; 30: E133–E145.
2. Brosh D., Assali A.R., Mager A. i wsp. Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 442–445.
3. Grayburn P.A., Choi J.W. Advances in the assessment of no-reflow after successful primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 566–568.
4. Okamura A., Ito H., Fujii K. Visualization of a cluster of embolic particles causing angiographic no-reflow during percutaneous coronary intervention. *J. Invasive Cardiol.* 2007; 19: E210–E213.
5. Ito H., Okamura A., Iwakura K. i wsp. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93: 1993–1999.
6. Olszowska M., Tracz W., Kostkiewicz M., Podolec P. Czynniki predykcyjne reperfuzji miokardium u osób z ostrym zawałem przedniej ściany serca. *Folia Cardiologica Excerpta* 2008; 3: 208–214.
7. Kloner R.A., Rude R.E., Carlson N., Maroko P.R., DeBoer L.W., Braunwald E. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: Which come first? *Circulation* 1980; 62: 945–952.
8. Niccoli G., Lanza G.A., Shaw S. i wsp. Endothelin-1 and acute myocardial infarction: A no-reflow mediator after successful percutaneous myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1793–1798.
9. Saldanha C., Sargento L., Monteiro J., Perdigão C., Ribeiro C., Martins-Silva J. Impairment of the erythrocyte membrane fluidity in survivors of acute myocardial infarction. A prospective study. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 1999; 20: 111–116.
10. Iijima R., Shinji H., Ikeda N. i wsp. Comparison of coronary arterial finding by intravascular ultrasound in patients with “transient no-reflow” versus “reflow” during percutaneous coronary intervention in acute coronary syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 29–33.
11. Kishi T., Yamada A., Okamoto S., Sunagawa K. Percutaneous coronary arterial thrombectomy for acute myocardial infarction reduces no-reflow phenomenon and protects against left ventricular remodeling related to the proximal left anterior descending and right coronary artery. *Int. Heart J.* 2007; 48: 287–302.
12. Botto N., Sbrana S., Trianni G. i wsp. An increased platelet-leukocytes interaction at the culprit site of coronary artery occlusion in acute myocardial infarction: A pathogenic role for “no-reflow” phenomenon? *Int. J. Cardiol.* 2007; 117: 123–130.
13. Reffelmann T., Kloner R.A. The “no-reflow” phenomenon: Basic science and clinical correlates. *Heart* 2002; 87: 162–168.
14. Staat P., Rioufol G., Piot C. i wsp. Postconditioning the human heart. *Circulation* 2005; 112: 2143–2148.
15. Movahed M.R., Butman S.M. The pathogenesis and treatment of no-reflow occurring during percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2008; 9: 56–61.
16. Ikeno F., Inagaki K., Rezaee M., Mochly-Rosen D. Impaired perfusion after myocardial infarction is due to reperfusion-induced dPCK-mediated myocardial damage. *Cardiovasc. Res.* 2007; 73: 699–709.
17. Wilson G.J., Diaz R.J. The myocardial no-reflow phenomenon: Role of dPCK. *Cardiovasc. Res.* 2007; 73: 623–625.