

Zjawisko *no-reflow* po zabiegu przezskórnej angioplastyki pomostu żylnego: przywrócenie przepływu w naczyniu nie zapobiegło wystąpieniu martwicy mięśnia serca

No-reflow phenomenon following PCI of venous graft – a case report

Maciej Dąbrowski, Adam Witkowski, Krzysztof Kukuła

I Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, Warszawa

Abstract

A case of a 72-year-old male with coronary artery disease, history of two myocardial infarctions, ejection fraction of 30% and CABG performed in 1990, is described. In 2001 he underwent PCI of two grafts. The procedure was complicated by ischaemic stroke. In 2003 the patient underwent another PCI of the occluded venous graft which was complicated by no-reflow phenomenon and acute myocardial infarction. A few months later cardiac resynchronisation pacing system was implanted. The patient improved, however, one year later died due to progressive heart failure. Diagnosis and treatment of the no reflow phenomenon are discussed.

Key words: no-reflow phenomenon, percutaneous intervention procedures

Kardiologia Polska 2006; 64: 411-414

Wstęp

U części chorych poddanych przezskórnej angioplastyce wieńcowej (PCI) bezpośrednio po zabiegu występują zaburzenia przepływu krwi w tętnicach wieńcowych, przy jednoczesnym braku istotnego zwężenia rezydualnego w poszerzonym miejscu. Jest to zjawisko określane terminem *no-reflow*. *No-reflow* jest zaburzeniem polegającym na zwolnieniu przepływu krwi w naczyniu wieńcowym (*thrombolysis in myocardial infarction*, TIMI 1-2) lub jego całkowitym ustaniu (TIMI 0), przy jednoczesnym braku zwężenia rezydualnego po wykonanej angioplastyce [1, 2]. *No-reflow* dotyczy przede wszystkim chorych poddanych zabiegom pierwotnej PCI wykonanej w ostrej fazie zawału serca, ale występuje również po zabiegach planowych, najczęściej po interwencjach dotyczących żylnych pomostów aortalno-wieńcowych.

Zjawisko *no-reflow* może być konsekwencją kurczu naczyń mikrokrążenia, zatoru materiałem zakrzepo-

wym i/lub ateromatycznym pochodzącym z blaszki miażdżycowej i uruchomionym w czasie poszerzania zwężenia, zablokowania naczyń mikrokrążenia przez granulocyty lub przypadkowo wstrzykniętym powietrzem. Prawdopodobnie najczęściej mamy do czynienia z kombinacją wszystkich ww. czynników [2, 3]. Ocenia się, że zjawisko *no-reflow* występuje u 0,6–2% wszystkich chorych poddawanych zabiegom PCI, z tego w ostrym zawałe serca u 11–30%, a podczas poszerzania żylnych pomostów aortalno-wieńcowych u 5–10% [1–4].

W każdym przypadku decydujące dla dalszego rokowania jest właściwe, szybkie rozpoznanie *no-reflow* i podjęcie odpowiedniego leczenia tego powikłania. Poniżej przedstawiamy opis przypadku *no-reflow*, który wystąpił w Pracowni Hemodynamicznej Instytutu Kardiologii (IK) w Warszawie w trakcie zabiegu PCI żylnego pomostu aortalno-wieńcowego.

Adres do korespondencji:

dr Maciej Dąbrowski, I Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, tel.: +48 22 343 42 67, faks: +48 22 613 38 19, e-mail: macidabro@yahoo.com

Praca wpłynęła: 28.07.2005. Zaakceptowana do druku: 14.12.2005

Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 72 lat z przewlekłą niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy 143 $\mu\text{mol/l}$), wieloletnią chorobą wieńcową w wywiadzie, po przebytych 2 zawałach serca: ściany przedniej w 1989 r. i dolnej w 1990 r., po operacji wszczepienia 3 żylnych pomostów aortalno-wieńcowych w 1990 r.: do gałęzi przedniej zstępującej (GPZ), gałęzi okalającej (GO) lewej tętnicy wieńcowej i prawej tętnicy wieńcowej (PTW). Chory został przyjęty do IK w trybie planowym 10 czerwca 2003 r. w celu wykonania koronarografii z powodu nawrotu dolegliwości dławicowych w klasie CCS III. Wcześniej, we wrześniu 2001 r., był hospitalizowany z powodu niestabilnej choroby wieńcowej. Stwierdzono wówczas zamknięte GPZ i PTW, 80% zwężenie GO, zamknięty pomost do GPZ, 80% zwężenie pomostu do PTW i dwa 80% zwężenia pomostu do GO. Frakcję wyrzutową lewej komory oceniono na 30%. Bezpośrednio po koronarografii wykonano wówczas zabieg angioplastyki z implantacją stentu do pomostu do PTW, a następnie angioplastykę pomostu do GO z implantacją stentu do zwężenia proksymalnego. Zabieg był powikłany udarem niedokrwinnym mózgu z niedowładem połowicznym lewostronnym.

W koronarografii wykonanej planowo w czerwcu 2003 r. stwierdzono zamknięty żylny pomost do PTW i 2 restenotyczne zwężenia w żylnym pomoście do GO. Zaplanowano zabieg angioplastyki balonowej zmian w pomoście do GO i brachyterapię β z użyciem systemu GalileoTM (GUIDANT). Kontynuowano leczenie farmakologiczne: podawano ASA, karwedilol, enalapryl, furosemid, simwastatynę. Dołączono: klopidogrel (w związku z planowanym zabiegiem PCI), amiodaron (z powodu samoograniczających się często-skurczów komorowych w badaniu EKG metodą Holtera) i spironolakton. 26 czerwca 2003 r. wykonano balonową angioplastykę obu zmian restenotycznych w żylnym pomoście do GO. Bezpośrednio po zabiegu obserwowano zespół *no-reflow* z brakiem przepływu poniżej poszerzonego miejsca (TIMI 0), bólem w klatce piersiowej, obniżeniem odcinka ST w odprowadzeniach V4–V6 i towarzyszącym spadkiem ciśnienia skurczowego krwi do 60 mmHg. Przez cewnik prowadzący, bezpośrednio do pomostu, podano 17 mg abciksimabu we wlewie ciągłym, a następnie wlew dożylny tego leku z szybkością 0,125 $\mu\text{g/kg/min}$. Co 5 min wykonywano kontrolne wstrzyknięcia środka cieniującego. Przepływ krwi TIMI 2 powrócił w pomoście po 25 min od podania dowieńcowego wlewu abciksimabu. Po zabiegu stwierdzono wzrost aktywności kinazy kreatyninowej do 1078 U/l, w EKG odwrócenie załamków T w odprowadzeniach V4–V6, a w badaniu echokardiograficznym pogorszenie kurczliwości lewej komory

z obniżeniem frakcji wyrzutowej do 20%. Chorego wypisano do domu 1 lipca 2003 r.

We wrześniu 2003 r. z powodu zaostrzenia niewydolności serca (klasa IV wg NYHA) chorego przyjęto na Oddział Kardiologii Szpitala Bielańskiego, gdzie po modyfikacji leczenia farmakologicznego został zakwalifikowany do stałej stymulacji resynchronizującej. Zabieg wykonano 25 listopada 2003 r. w II Klinice Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii. W trakcie wizyty kontrolnej 24 lutego 2004 r. stan chorego oceniono jako dość dobry, CCS I, NYHA II/III, EF 25%. W listopadzie 2004 r., w trakcie kolejnej hospitalizacji chory zmarł z powodu postępującej, obukomorowej schyłkowej niewydolności serca.

Dyskusja

Zjawisko *no-reflow* jest definiowane jako zwolnienie lub zatrzymanie przepływu w naczyniu wieńcowym w trakcie lub bezpośrednio po zabiegu PCI, przy braku istotnego zwężenia w poszerzonym naczyniu. Wciąż prowadzona jest dyskusja na temat mechanizmu powstawania tego zjawiska. Uważa się, że jego patogenezą jest złożona [1, 5].

Materiał zakrzepowo-zatorowy, uruchomiony w czasie wprowadzania instrumentarium do tętnicy i poszerzania zmiany miażdżycowej oraz agregaty krwinkowe powstałe w konsekwencji wzmożonej aktywacji i adhezji neutrofilii i płytek krwi powodują blokowanie mikrołożyska naczyniowego, utrudniając lub uniemożliwiając prawidłowy przepływ krwi. Kurcz naczyń mikrokrążenia nasila zaburzenia przepływu. Jest on konsekwencją dysfunkcji śródbłonna z utratą zdolności do autoregulacji. Przyczyną dysfunkcji śródbłonna może być wzmożona ekspresja molekuł adhezyjnych, nasilająca reakcje pomiędzy leukocytami wielojądrzastymi a endoteliem. Duże ilości serotoniny, uwalniane z mikroskręplin bogatych we włókniak i płytki, również nasilają skurcz mikrołożyska wieńcowego. Zaburzenia przepływu pogłębia obrzęk komórek śródbłonna spowodowany niedokrwieniem [2, 4–6].

Konsekwencją powyższych zmian jest uszkodzenie miokardium, a objawami: ból w klatce piersiowej, nowe zmiany niedokrwienne w EKG i uwolnienie markerów martwicy mięśnia sercowego oraz wzrost stężenia kinazy kreatyninowej. Uszkodzenie mięśnia sercowego w przebiegu zespołu *no-reflow* wpływa na rokowanie zarówno bezpośrednie, jak i odległe. Chorzy po przebytym zespole *no-reflow* charakteryzują się większą śmiertelnością okołozabiegową, częściej występują u nich złożone formy arytmii komorowych oraz wczesne powikłania w postaci np. tamponady osierdzia. W obserwacji odległej ta grupa chorych ma częstsze nawroty niestabilności wieńcowej, niższą frakcję wyrzutową lewej komory serca, bardziej zaawansowaną

niewydolność serca, a także wielokrotnie wyższe ryzyko zgonu sercowego [2, 5, 6].

Podstawową metodą rozpoznawania zespołu *no-reflow* jest koronarografia, w której należy wykluczyć obecność innych przyczyn spowolnienia lub ustania przepływu krwi w naczyniu (np. rozwarstwienia naczynia). Obraz koronarograficzny pozwala ustalić stopień i rozległość zaburzeń przepływu, a także ocenić skuteczność zastosowanego leczenia.

Koronarograficzną ocenę drożności poszerzanego naczynia, a także zwężenia rezydualnego, można zweryfikować za pomocą ultrasonografii wewnątrznacyniowej (IVUS). W przypadkach wątpliwych wprowadzenie sondy IVUS do dystalnego odcinka naczynia może mieć znaczenie decydujące i rozstrzygać o przyczynie ustania przepływu krwi. Wewnątrznacyniowe badanie Dopplera czy pomiar frakcyjnej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR) mogą być pomocne w ocenie przepływu krwi w naczyniu i ewentualnego gradientu przezzwężeniowego. Pozwalają też zaobserwować dynamikę i kierunek przepływu krwi w skurczu i rozkurczu serca. Jednak obie te metody, wobec zwykle wystarczającej oceny koronarograficznej, są sporadycznie używane do weryfikacji zespołu *no-reflow* [1, 2, 5].

Prostą metodą pozwalającą potwierdzić skuteczność zastosowanego leczenia i uzyskania reperfuzji mięśnia sercowego jest 12-odprowadzeniowe EKG. Obserwowano związek pomiędzy szybkością normalizacji odcinka ST a przepływem w tętnicy wieńcowej ocenianym w skali TIMI [1, 2, 5].

Leczenie zespołu *no-reflow* jest zależne od przypuszczalnego mechanizmu wystąpienia zaburzeń przepływu. Przy założeniu, że przyczyną zespołu jest materiał zatorowo-zakrzepowy, podaje się leki hamujące agregację płytek krwi. Lekiem o dotychczas najlepiej dowiedzionej skuteczności jest abciximab, blokujący receptory glikoproteinowe (GP) IIb/IIIa zlokalizowane na płytkach krwi. Abciximab i inne blokery receptorów GP IIb/IIIa (eptifibatid, tirofiban) hamują agregację płytek przez zapobieganie wiązaniu fibrynogenu i czynnika von Willebrandta z płytkami krwi. Dodatkowo abciximab, blokując receptor Mac-1 na monocytach, zapobiega ich interakcji z płytkami i śródbłonkiem [1, 2, 5, 7].

Przy przewadze komponenty kurczu naczyń pożądanego efektu można uzyskać, wstrzykując dowieńcowo adenozyne w dawce 25–50 µg w roztworze soli fizjologicznej. Zastosowanie adenozyne bezpośrednio przed zabiegiem PCI zmniejsza częstość występowania zespołu *no-reflow* [5, 8, 9]. W związku z tym, że postuluje się udział obydwu mechanizmów w patogenezie zaburzeń przepływu, zwykle stosuje się skojarzone leczenie adenozyną i blockerem receptorów płytkowych GP IIb/IIIa [2].

W literaturze ukazywały się prace opisujące skuteczność werapamilu podawanego dowieńcowo w daw-

ce 100–250 µg i nitroprusydku sodu w dawce 100–200 µg. W trakcie zabiegów ateryktomii rotacyjnej z powodzeniem stosowano profilaktykę *no-reflow*, podając mieszaninę werapamilu, nitrogliceryny i heparyny. W sytuacji braku odpowiedzi chorego na leczenie farmakologiczne i współistnieniu znacznej niestabilności hemodynamicznej, konieczne może się okazać zastosowanie kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej [1, 2, 5, 8].

U naszego chorego zastosowanie leku z grupy blokerów receptora GP IIb/IIIa (abciximab) przyniosło efekt w postaci przywrócenia, chociaż niezupełnego (TIMI 2), przepływu przez żylny pomost aortalno-wieńcowy. Mimo to doszło do martwicy miokardium, co oznacza, że leczenie nie było w pełni skuteczne.

Przy obecności skrzeplin i kruchego, podatnego na uraz materiału ateromatycznego w tętnicy docelowej, ze szczególnym wskazaniem na interwencje w pomostach żylnych, można stosować systemy protekcji wewnątrznacyniowej, chroniące przed zatorowością obwodową. W badaniu SAFER, z zastosowaniem systemu protekcyjnego Guard Wire™ (Medtronic), stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie poważnych incydentów sercowych w czasie hospitalizacji (redukcja ryzyka o 50%) i w obserwacji 30-dniowej (redukcja ryzyka o 42%) w grupie chorych leczonych z zastosowaniem systemu protekcyjnego w porównaniu z grupą bez zastosowania tego urządzenia. System Guard Wire™ redukował ilość poważnych kardiologicznych zdarzeń niepożądanych niezależnie od zastosowania blokera GP IIb/IIIa. W porównawczym badaniu FIRE, z zastosowaniem systemów protekcyjnych Guard Wire™ i Filter Wire™ (Boston Scientific) podczas zabiegów wysokiego ryzyka (PCI żylnych pomostów aortalno-wieńcowych) nie wykazano istotnej statystycznie przewagi żadnego z systemów przy wysokiej skuteczności obydwu [10–12].

Pomimo wprowadzenia systemów protekcji wewnątrznacyniowej wydaje się, że obecnie nie istnieje całkowicie skuteczna metoda zapobiegania zjawisku *no-reflow*. Jednak właściwe działania prewencyjne lub szybko podjęte odpowiednie leczenie mogą skutecznie ograniczyć stopień uszkodzenia miokardium.

Piśmiennictwo

1. Eeckhout E, Kern MJ. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J* 2001; 22: 729-39.
2. Dąbrowski M. No-reflow phenomenon following coronary angioplasty—a review of mechanisms and therapies. *Kardiol Pol* 2002; 57: 484-7.
3. Reffelmann T, Kloner RA. The “no-reflow” phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart* 2002; 87: 162-8.
4. Lim SY, Bae EH, Jeong MH, et al. Effect of combined intracoronary adenosine and nicorandil on no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2004; 68: 928-32.

5. Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation* 2002; 105: 656-62.
6. Safi AM, Kwan TW. "No-reflow" phenomenon following percutaneous coronary intervention: an uncommon complication. *Angiology* 2000; 51: 247-52.
7. Cicek D, Doven O, Pekdemir H, et al. Procedural results and distal embolization after saphenous vein graft stenting and angioplasty for in-stent restenosis of grafts. *Jpn Heart J* 2004; 45: 561-71.
8. Dillon WC, Hadian D, Ritchie ME. Refractory no-reflow successfully treated with local infusion of high-dose adenosine and verapamil. *Angiology* 2001; 52 (2): 137-41.
9. Textbook of Interventional Cardiology. 4th edition. Topol E. (ed.). *WB Saunders & Co.*, Philadelphia 2003: 167-73.
10. Grube E, Gerckens U, Yeung AC, et al. Prevention of distal embolization during coronary angioplasty in saphenous vein grafts and native vessels using porous filter protection. *Circulation* 2001; 104: 2436-41.
11. Baim DS, Wahr D, George B, et al. Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation* 2002; 105: 1285-90.
12. Stone GW, Rogers C, Hermiller J, et al. Randomized comparison of distal protection with a filter-based catheter and a balloon occlusion and aspiration system during percutaneous intervention of diseased saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation* 2003; 108: 548-53.

Komentarz redakcyjny

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Wrabec

Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego, Akademia Medyczna, Wrocław



Zjawisko *no-reflow*, które Autorzy komentowanej pracy bardzo szeroko i w wielu aspektach omawiają w swojej pracy, jest niestety tak trudne, jak i typowe, a to ze względu na częstotliwość występowania.

Wydaje się, że świadomość tego problemu u kolegów praktykujących kardiologię inwazyjną jest o wiele większa niż u kardiologów zachowawczych kierujących na zabiegi PTCA. Natomiast brak przepływu w udrożnionym naczyniu lub tylko niedostateczny przepływ bardzo pogarsza efekt zabiegu i rokowanie.

Lektura komentowanej pracy kolejny już raz wzbudziła we mnie refleksję nad tym, jak daleko powinniśmy posuwać się w mnożeniu procedur wykonywanych w celu przedłużenia życia naszych pacjentów.

Opisany w pracy 72-letni mężczyzna w 1989 i 1990 r. przeżył zawały serca: najpierw ściany dolnej, potem przedniej. W 1990 r. został poddany przeszłowaniu aortalno-wieńcowemu z wytworzeniem trzech pomostów żylnych. W 2001 r. wystąpiła ciężka dławica – w by-passografii stwierdzono zamknięte pomostowanie GPZ i PTW oraz pomost do GPZ. Pomost do PTW był

zwięźzony w 80%, a do GO dwukrotnie w 80%. Poszerzono (ze stentem) pomost do PTW i proksymalne zwężenie do GO. Powikłaniem był udar niedokrwienny. Kolejna koronarno-by-passografia po 2 latach (2003 r.) wykazała amputację pomostu do PTW i 2 restenotyczne zwężenia pomostu do GO. Wykonano zatem, powikłaną niestety zjawiskiem *no-reflow* i zawałem, poszerzenie obu zwężeń do GO. Wobec narastającej niewydolności krążenia po 5 mies. dodatkowo wszczepiono mu stymulator resynchronizujący. Zmarł po roku, a więc mimo licznych skomplikowanych interwencji i wielu pobytów w szpitalach – po trzech latach od 2001 r., do którego utrzymywała się trwająca 11 lat poprawa po pierwszej operacji.

Według mnie konieczne były wykonanie powikłanego udarem zabiegu w 2001 r. Ale czy również kolejnych?

Trudno jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, na ile i w jakich przypadkach wykorzystywać powiększające się możliwości medycyny, umożliwiające przedłużanie życia za wszelką cenę (przy jakiej jego jakości?) – zwłaszcza gdy z góry wiadomo, jakie jest rokowanie. Nie jest to oczywiście zarzut pod adresem znakomitych Autorów, którym wypada tylko pogratulować możliwości terapeutycznych, jakimi dysponują.