

# Otvaranje koronarne arterije u primarnim PCI ne znači uvek i optimalni protok i najpovoljniji ishod za bolesnika – tretman „no reflow” fenomena

Milan Živković, Zoran Perišić, Nenad Božinović, Svetlana Apostolović, Milan Pavlović, Tomislav Kostić, Sonja Šalinger Martinović, Miodrag Damjanović

Klinički centar Niš, Klinika za kardiovaskularne bolesti

## Sažetak

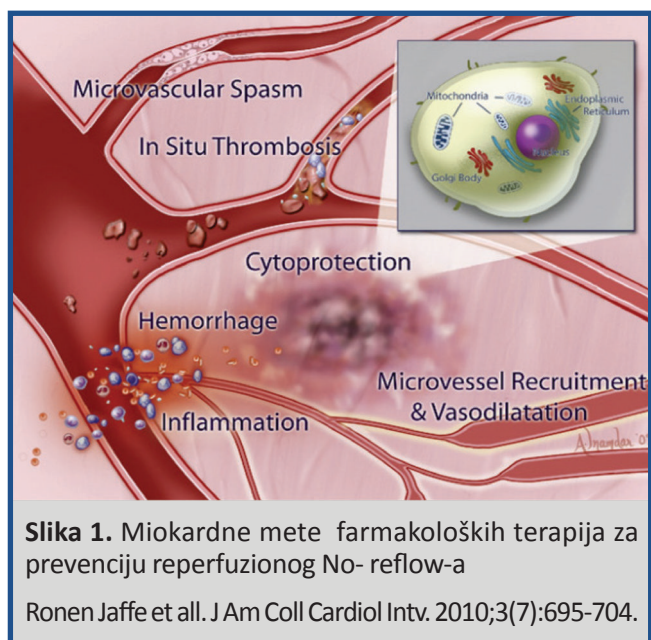
Mikrovaskularna opstrukcija (MVO) obično se javlja nakon perkutanih koronarnih intervencija (PCI), može dovesti do povreda miokarda i nezavisan je prediktor nepovoljnog ishoda. MVO se može manifestovati kao angiografsko smanjenog protoka uzvodno u epikardnim arterijama, što je situacija koja se naziva „no-reflow”. Fenomen no-reflow je prvobitno primećen u eksperimentalnim modelima akutnog infarkta miokarda (MI) i opisan je kao neuspeh da se povrati normalan protok krvi uprkos uklanjanja koronarne opstrukcije. Definisani angiografski, no-reflow se manifestuje kao smanjenje akutnog koronarnog protoka (TIMI razred 0–1) u odsustvu disekcije, tromba, spazma ili visokorazredne rezidualne stenozne na ciljanoj leziji. Mali stepeni umanjenja protoka (TIMI 2 razreda) obično se nazivaju „spori tok”. Međutim, studije pacijenata sa akutnim IM su pokazale da mogu pružiti scintigrafske dokaze za proglašavanje no-reflow, sugerišući da mikrovaskularne povrede mogu biti angiografski neuočljive kod nekih pacijenata. Mehanizmi i posrednici odgovorni za no-reflow mogu ostati spekulativa, krajnji rezultat izgleda da je ozbiljna mikrovaskularna disfunkcija. Potencijalni mehanizmi mikrovaskularne disfunkcije uključuju vazospazam, embolizaciju trombom ili drugih aterosklerotskim debrijem, povredu endotela kiseoničnim slobodnim radikalima, kapilarne čepove od eritrocita i neutrofila, i intracelularni edem/intersticijalno/intramuralno krvarenje. Mikrovaskularna opstrukcija može biti široko kategorizovana na osnovu trajanja ishemije miokarda koja prethodi PCI. U „interventna MVO” (npr. elektivna PCI), opstrukcija obično podrazumeva miokard koji nije bio izložen akutnoj ishemiji pre PCI. Nasuprot „reperfuziona MVO” (npr. primarna PCI za akutni infarkt miokarda) nastaje unutar zone infarkta koja je ishemijska pre koronarne intervencije. Interventna i reperfuziona MVO imaju različite patofiziološke mehanizme i mogu zahtevati individualne terapijske pristupe. Interventna MVO je pretežno izazvana nizvodnom embolizacijom aterosklerotskim materijalom iz zida krvnog suda u distalnu microvaskulaturu. Reperfuziona MVO rezultira iz oba, distalnom embolizacijom i ishemijsko-reperfuzionom povredom unutar ishemijskog tkiva. Randomizovane kliničke studije su proučavale strategije za prevenciju MVO i no-reflow; međutim, efikasnost mera za vraćanje MVO jednom kada se no-reflow angiografski pokazao ostaju nejasne. Novi pristupi za prevenciju i lečenje MVO će zahtevati bolje razumevanje intracelularnih kardioprotektivnih puteva, kao što je blokada permeabilnosti mitohondrijalnih tranzicijskih pora.

**Gljučne reči** mikrovaskularna opstrukcija, „no-reflow” fenomen, perkutane koronarne intervencije

## Uvod

**K**oncept mikrovaskularnih opstrukcija (MVO) nakon perkutanih koronarnih intervencija (PCI) odnosi se na hipoperfuziju tkiva miokarda u prisustvu uspostavljene epikardne koronarne cirkulacije. MVO može da dovede do smanjenja u protoku uzvodno u otvorenoj epikardnoj arteriji, što se naziva no-reflow, a povezan je sa nepovoljnim kliničkim ishodom. MVO može da dovede na osnovu više patofizioloških mehanizama do „no-reflow”. Dijagnostički modaliteti

koji imaju ulogu u ocenjivanju mikrovaskularne perfuzije uključuju rezoluciju ST segmenta na elektrokardiogramu, angiografsko merenje koronarnog protoka i tkivne perfuzije, kontrastana ehokardiografija, magnetna rezonanca, kompjuterizovana tomografija i intrakoronarno merenje brzine protoka dopler žicom. Elektronno mikroskopski pregled srčane mikrovaskulature u okviru anatomskih no-reflow zona pokazuje značajna kapilarne oštećenja u obliku nabubrelog endotela i intraluminalnih endotelinih izbočina i, ređe, intraluminalne trombocite i fibrin trombove. Ove

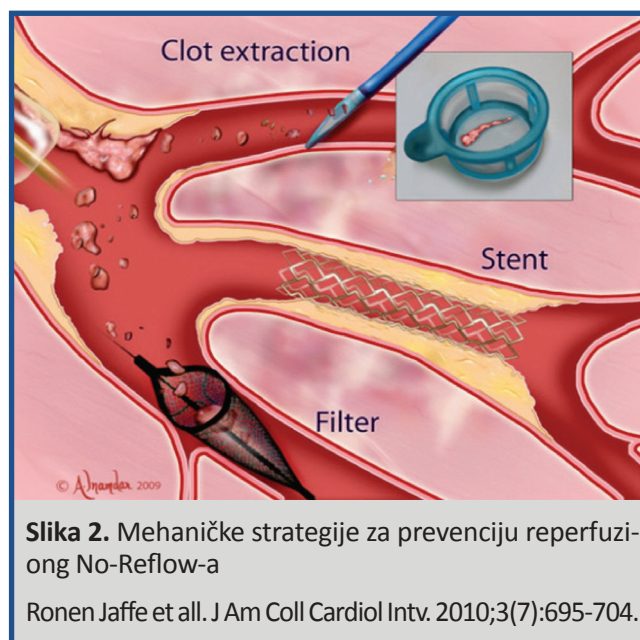


promene, zajedno sa intersticijalnim i edemom miokardnih ćelija, mogu izvršiti kompresiju na kapilare i biti odgovorne za pojavu no-reflow. Što je duže trajanje ishemije, verovatnije je da se fenomen no-reflow i dogodi.

## Patofiziologija

Razumevanje patofiziologije fenomena no-reflow je ključ za njegovo rešavanje. Nakon dužeg prestanka koronarne okluzije i obnove protoka krvi u epikardne koronarne arterije, postoji dovoljno strukturnih oštećenje mikrovaskulature da spreči restauraciju normalnog protoka krvi do kardiomiocita. Ovo može dovesti do neadekvatnog zarastanja srčanog ožiljka. Pored toga, može da spreči razvoj budućeg kolateralnog protoka. Ovaj fenomen čini se da je izraženiji u subendokardiumu na način sličan kao Wavefront fenomen kod ishemične srčane smrti. Izraženiji je kod dužih perioda koronarne okluzije. No-reflow je izgleda više proces nego neposredni događaj koji se javlja u trenutku reperfuzije. Eksperimentalne studije su pokazale da se no-reflow područje povećava sa vremenom posle reperfuzije. Iako je jasno da abnormalnosti na nivou mikrovaskulature izazivaju pojavu no-reflow, tačan mehanizam nije siguran jer raznovrsnosti faktora verovatno doprinose tome.

Mehanizmi MVO i no-reflow fenomena uključuju mehaničko začepljenje i sekundaranu distalnu embolizaciju u epikardnim koronarnim arterijama, spoljnu kompresiju pod edematoznim tkivom, in situ trombozu, vazospazam, aktiviranje inflamatornih kaskada sa zastojem leukocita i ekstravazacijom, kao i reperfuzione povrede. Intervencije za optimizovanje tkivne perfuzije nakon PCI mogu biti usmerene na epikardne koronarne arterije, mikrovaskulaturu i zonu infarkta tkiva (Slike 1 i 2). Terapija za MVO i no-reflow je više testirana u životinja i u manjoj meri kod ljudi. Mikroskopski pregled je pokazao da su srčane ćelije u okviru no-reflow oblasti otečene. Kapilarni endotel je oštećen i izložen regionalnom oticanju sa velikim intraluminalnim izbočinama koja u nekim slučajevima prekidaju protok krvi i dovode do mehaničkog začepljenja. Dolazi do oslobađanja slo-



bodnih radikala kiseonika koji će dodati dalje povrede na kapilarnom endotelu. Dakle, fenomen no-reflow je verovatno multifaktorijalan. Tokom ishemijske faze, oštećenje endotela, uključujući otok endotela i edem kardiomiocita, dovelo je do nastanka no-reflow zone. Sa reperfuzijom, dodatni edem, kontrakcija miocita, trombociti, fibrin i leukociti sumirano rezultiraju proširenjem no-reflow zona tokom ranih sati reperfuzije. Smanjenje broja trombocita i leukocita i vazodilatatori izgleda da ublažavaju no-reflow.

## Tretman MVO i „no-reflow“

Efikasnost terapije može da zavisi od eksperimentalnog modela i kliničkog konteksta u kome se proučava, kao i specifične doze, načina davanja i vreme tretmana u odnosu na PCI (Tabela 1). Tretmani za MVO koji su se pokazali efikasnim u prekliničkim istraživanjima često nisu efikasni i u terapiji ljudi, moguće i zbog ograničenja raspoloživih životinjskih modela. Trenutnim modelima životinja nedostaje nekoliko bitnih elemenata, uključujući aterosklerotski vaskularni supstrat i već postojeću mikrovaskularnu disfunkciju. Za modele distalne embolizacije retko se koristi biološki aktivni materijal. Modeli reperfuzione ishemijske takođe ne uključuju distalne embolizacije. Idealan eksperimentalni model treba da obuhvati nizvodno embolizaciju, od sastojaka plaka ili tromba u distalno vaskularno i to u modelu koji je bio podvrgnut ishemijskoj kod hiperlipidemičnih ili hiper-glikemičnih životinja.

Tretiranje no-reflow ne mora neophodno da smanji veličinu infarkta miokarda, jer je mikrovaskularna šteta već dobro ograničena u zoni nekroze miokarda. Međutim, lečenje no-reflow može da poveća isporuku krvi i krvnih elemenata u nekrotične oblasti, čime ubrzava zarastanje. Ovo bi moglo da smanji prisustvo širenja infarkta i remodelovanje leve komore. Spasavanje malih krvnih sudova može da pomogne stimulaciji uspostavljanja kolateralne cirkulacije, a može služiti i kao mesto neovaskularizacije. Spasavanje protoka će obezbediti isporuku lekova u nekrotičnu zonu. U kliničkoj situaciji u kojoj je no-reflow

uglavnom izazvan distalnom embolijom, lečenje ovog stanja može da spreči ekstenziju infarkta. Da biste smanjili učestalost ovog fenomena tokom kratkoročne intervencije za infarkt miokarda, pacijenti moraju da prođu kroz intervenciju u najkraćem mogućem roku. Fenomen no-reflow ima tendenciju da se češće javlja kod produžene koronarne okluzije. Opšte mere, uključujući korišćenje intra-aortne balon pumpe, mogu se koristiti po potrebi. Jer aktivacija trombocita i fibrina je ono što značajno doprinosi patogenezi fenomena no-reflow, glikoprotein IIb/IIIa trombocita receptora inhibitori mogu biti od koristi u prevenciji no-reflow fenomena tokom perkutanih koronarnih intervencija. Studije su pokazale da je ovo grupa lekova koja je korisna u smanjenju stope smrtnosti, reinfarkta i hitne revaskularizacije kada se koristi u kombinaciji sa perkutanom koronarnom intervencijom.

Koncept ishemijskog pre- i postkondicioniranja se odnosi na različite farmakološke i ne farmakološke kardioprotektivne intervencije realizovane pre početka ishemijske ili u vreme reperfuzije. Kratke epizode ishemijske pre početka produžene ishemijske proizvedu "ishemijsko prekondicioniranje". Povremena reperfuzija sa ponavljanim epizodama rekurentne ishemijske se naziva "postishemijsko kondicioniranje". Prolazna ishemijska u udaljenim organima, koja sprečava ishemijsko-reperfuzione povrede na daljinu, naziva se "daljinsko ishemijsko kondicioniranje". Ove intervencije podrazumevaju složenu i nepotpuno shvaćenu mrežu molekularne aktivacije i mrežu signalnih puteva. Agonisti koji mogu da pokreću kardioprotekciju uključuju adenozin, opijate, azotoksid, bradikinin, faktor nekroze tumora alfa, brain i atrijalni natriuretički peptid i interleukin-6. Pretpostavljeni signalni putevi uključuju otvaranje retikulumskih i/ili mitohondrijalnih adenozin trifosfata – zavisnih kalijumovih kanala i aktivaciju kinaza (Akt i ERK – 1/2), protein kinaza C i G, hipoksijom inducibilni faktor – 1 i endotelijalne azot oksid sintetaze. Blokada mitohondrijalne propustljivosti tranzicionih pora (MPTP) smatra se konačnim zajedničkim putem. Farmakološki "pre- i postconditioning" se može postići primenom agenasa koji aktiviraju ove citoprotektivne puteve. Nedavno, exenatid, antiapoptotic glucagon like peptid – 1 analog, koji takođe aktivira prosurvival kinaza, pokazao je da smanjuje veličinu infarkta nakon eksperimentalne reperfuzione ishemijske.

**Vazodilatatori.** Ulogu vazodilatatora u prevenciji MVO je ispitivalo nekoliko randomiziranih kliničkih studija. Intrakoronarno dat verapamil nakon primarne PCI i praćen oralnom administracijom tretmana poboljšava perfuziju miokarda i regionalnu kinetiku zida leve komore u tretiranih pacijenata u poređenju sa kontrolnom grupom<sup>10</sup>. Intrakoronarno dat adenozin i verapamil nakon primarne PCI ostvaruju ekvivalentno poboljšanje perfuzije miokarda koji je superioran u odnosu na placebo<sup>14</sup>. Intrakoronarna primena nitroprusida u distalnovaskularno korito preko mikrokatereta pre primarne PCI nije uspeo da poboljša koronarni protok i reperfuzije zone infarkta u poređenju sa placebo, ali je povezan sa statistički graničnim poboljšanjem u kliničkom ishodu na 6 meseci ( $p = 0,05$ )<sup>15</sup>. U malim randomizovanim studijama, intravenski<sup>16</sup> i distalni intrakoronarni adenozin<sup>17</sup> u toku primarne PCI postiže superioran protok i popravljaju komorsku funkciju u odnosu na kontrolnu grupu. AMISTAD – II (akutni infarkt miokarda Studija

adenozin – II) trial<sup>18</sup>, u odnosu na intravenski adenozin sa placebo, nije pokazala jasnu kliničku korist u toku lečenja. Međutim, post hoc analiza je pokazala smanjenje u nastanku srčane insuficijencije smrtnosti od srca kod pacijenata lečenih u prva 3 h posle početka razvoja elevacije ST segmenta kod infarkt miokarda<sup>19</sup>. Ukratko, izgleda da vazodilatatori smanjuju MVO u ambijentu infarkta i primarne PCI, mada klinički značaj ovih nalaza nije do kraja jasan.

**Antiagregacione terapija i tromboliza.** Antiagregaciona i trombolitička terapija može sprečiti MVO. U randomizovanim ispitivanjima pacijenata koji se podvrgavaju primarnij PCI abciksimab poboljšava mikrovaskularnu perfuziju i kontraktilnost miokarda u poređenju sa placebo<sup>20,21</sup>. U RELAX AMI (randomizirana rano Versus kasno abciksimab u akutnom infarktu miokarda tretiran sa primarnom koronarne intervencije) studiji<sup>22</sup>, uzvodno administracija abciksimab postiže bolju perfuziju tkiva i funkciju leve komore nego samo tretman u laboratoriji za kateterizaciju. Nedavne studije<sup>23</sup> su pokazale da intrakoronarna nasuprot intravenske primene abciksimab tokom primarne angioplastike povećana tkivnu perfuziju i smanjuje veličinu infarkta. Ovo se pripisuje poboljšanju isporuke leka do tromba koji ograničava protok, poboljšanje rastvaranja trombova i mikroembolusa na rupturiranom plaku i dalje nizvodno u mikrocirkulaciju. ONE TIME 2 (studija kontinuiranog davanja tirofibana u infarktu miokarda), bolesnici sa akutnim infarktom miokarda su nasumice dobijali ili predbolnički tirofiban ili placebo pre nego što su prolazili kroz primarnu PCI<sup>24</sup>. Tirofibanom tretirane arterije postigle su superiornu tkivnu perfuziju nakon angioplastike, kao što se vidi rezolucijom elektrokardiografske elevacije ST segmenta. Meta-analiza<sup>25</sup> ranih ispitivanja placeba u odnosu na abciksimab kao adjuvantne terapije u akutnom infarktnom PCI pokazala je značajno smanjenje u ranim ishemičnim neželjenim događajima sa trendom smanjenja smrtnosti. Nasuprot tome, u CADILLAC (Kontrolisana abciksimab i device da smanji kasne komplikacije angioplastike) studiji<sup>26</sup> abciksimab nije poboljšao mikrovaskularnu perfuziju u odnosu na placebo. Ovaj neočekivani rezultat može biti zbog populacije relativno niskog rizika regrutovane za studiju i kratkog vremenskog intervala od započinjanja terapije do koronarne intervencije. Postoji mali broj studija koje preispituju trenutnu ulogu glikoproteina IIb/IIIa inhibitora kod pacijenata koji primaju odgovarajući thienopiridin loading dozu pre primarne PCI. Ukratko, podaci sugerišu da su glikoprotein IIb/IIIa inhibitori posebno korisni kada se daje uzvodno kod pacijenata koji nisu primili thienopiridinsku loading dozu.

U maloj randomizovanoj studiji intrakoronarna tromboliza odmah nakon primarne PCI poboljšava mikrovaskularni integritet i tkivnu perfuziju mereno 2 dana kasnije sa FFR, mikrovaskularnim otporom, i TIMI (Thrombolza kod infarkta miokarda) skorom<sup>27</sup>. Ovi nalazi ukazuju na ulogu in situ mikrovaskularne tromboze u patogenezi no-reflow, iako je studija pokazala slabiju moć da utvrdi klinički značaj ovog pristupa.

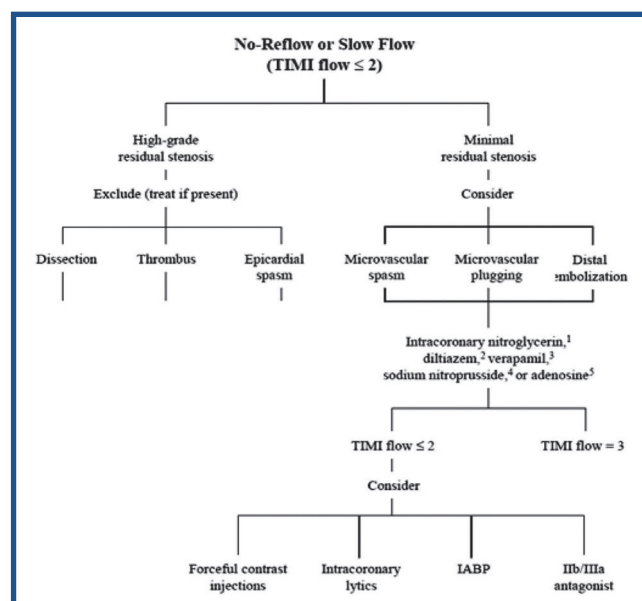
**Aspiracija tromba i embolijska protekcija.** Nekoliko mehaničkih pristupa za sprečavanje distalne embolizacije ispitivano je u okruženju primarne PCI. Inicijalna mala studija tromb aspiracije je dala oprečne rezultate<sup>28–30</sup>. U studiji Kaltoft et al.<sup>30</sup> trombektomija nije po-

boljšala rezoluciju ST segmenta i bila je povezana sa povećanjem veličine infarkta. Nasuprot tome, u REMEDIA<sup>28</sup> i DEAR-MI<sup>31</sup> studijama trombektomija poboljšava mikrovaskularnu perfuziju. U ključnoj TAPAS studiji<sup>32</sup> trombektomija poboljšava tkivnu perfuziju i smanjuje srčanu smrt. U meta-analizi 11 randomiziranih studija koje ispituju ulogu različitih trombecktomija uređaja u primarnoj PCI, trombektomijom je poboljšano preživljavanje kod pacijenata lečenih glikoprotein IIb/IIIa inhibitorima ( $p = 0,049$ ) i prednost preživljavanje je ograničena na ručnu trombektomiju ( $p = 0,011$ )<sup>33</sup>. Još jedan mehanički pristup za sprečavanje distalne embolizacije sastoji od razmeštanja uređaja za zaštitu od embolije pre stenta. Distalna protekcija ima nekoliko teorijskih nedostataka u odnosu na proksimalnu zaštitu, uključujući i potencijalne traume unutar krvnog suda tokom pozicioniranja divajsa preko lezije tokom procedure, nedostatak zaštite bočnih grana lociranih proksimalno od uređaja, kao i sposobnost potentnih vazokonstriktora da prođu kroz filter mikropore i do distalne mikrovaskulature. Distalna zaštita sa okluzivnim balonom i mogućnošću sistema (GuardVire, Medtronic, Santa Rosa, California) da efikasno preuzme embolijski materijal u EMERALD<sup>34</sup>, nije poboljšala mikrovaskularni protok, smanjenje veličine infarkta, niti je poboljšala klinički ishod. U pripremi (proksimalna embolijska zaštita u akutnom infarktu i rezolucijom ST-segmenta) je studija<sup>35</sup> sa proksimalnom zaštitom (Prokis, St Jude Medical, Sveti Pavle, Minesota) koja pokazuje poboljšani mikrovaskularni protok što se odražava kao poboljšanje i neposredno kompletna ST – rezolucija segmenta; međutim, studija je nemoćna da otkrije kliničku korist. Nema studija koje su direktno upoređivale različite strategije za prevenciju distalne mikroembolizacije. Ukratko, sadašnji podaci podržavaju rutinsku upotrebu trombektomije tokom primarne PCI. Distalne protekcije su od nedokazane koristi, a uloga i značaj proksimalne zaštite, iako obećava, ostaje da se definiše. Nekoliko randomizovanih studije je proučavalo ulogu uređaja za embolijsku zaštitu u lečenju obolelih saphenous aorto-koronarnih bajpas graftova. Okluzivni zaštitni uređaji, ili distalni (Guard – žice, Medtronic) ili proksimalni (Prokis, St Jude Medical) imaju prednost u odnosu na teorijsku ulogu distalnih filter katetera da zarobe vazoaktivne, proinflatorne i trombotične faktore koji bi mogli da prolaze kroz filter pore i indukuju mikrovaskularnu opstrukciju. Međutim, kliničke studije do sada nisu pokazale superiornost određenog uređaja za zaštitu. U SAPHER studiji distalna zaštita sa balonom (GuardVire) smanjuje angiografski no-reflow od 9 % do 3 % i daje poboljšani klinički ishod. U FIRE studiji distalna zaštita sa filter kateterom na bazi bila je neinferiorna u odnosu na GuardVire sistem. U PROXIMAL studiji efikasnost proksimalne embolijske zaštite je bila neinferiorna u odnosu na distalnu zaštitu. U analizi 19.546 venskih graftova PCI procedure Američkog koledža za kardiologiju korišćenje uređaja za zaštitu od embolusa je nezavisno povezano sa nižom incidencom no-reflow (unakrsni odnos: 0.68,  $P = 0,032$ ), mada su ovi uređaji korišćeni samo u 22 % slučajeva. Manje korišćenje ove tehnologije može biti zbog kompleksnosti i troškova korišćenja, što odražava potrebu za više user-friendly i jeftinijih uređaja.

**Zaštita ćelija.** Aktivacija intracelularnih puteva je studirana u okruženju primarne PCI. U 1. studiji intravenski nicorandil dat pre PCI poboljšava perfuziju miokarda i komorsku kontraktinost<sup>38</sup>, kao i dugoročni klinički ishod<sup>39</sup>. Međutim, veći broj studija nije pokazao smanjenje u veličini infarkta sa nicorandilom u odnosu na placebo<sup>40</sup>. Post kondicioniranje miokarda nakon direktnog koronarnog stenta i upotrebom povremenih balon inflacija sa niskim pritiskom u infarktnoj arteriji smanjuje veličinu infarkta i poboljšava mikrovaskularnu perfuziju miokarda procenjeno blush scorom<sup>41</sup> i dugoročnim funkcionalnim oporavkom<sup>42</sup>. Farmakološko postkondicioniranje intravenskom primenom ciklosporina u vreme primarne PCI pre reperfuzije poboljšava rezoluciju ST segmenta i smanjuje veličinu infarkta<sup>43</sup>. Daljinsko postkondicioniranje povremenim insuflacijama manžetne manometra na ruci pre reperfuzije poboljšava rezoluciju ST segmenta nakon primarne PCI, efekat koji je pojačan davanjem morfina<sup>44</sup>. Ove preliminarne studije ukazuju na blagotvornu ulogu i potrebu za klimatizacijom strategije u okruženju primarne PCI. Međutim, njihova efikasnost kod pacijenata koji se podvrgavaju trombektomiji i primaju glikoprotein IIb/IIIa inhibitor ostaje da se definiše.

## Preporuke za prevenciju „no-reflow” fenomena

Nekoliko upozorenja treba uzeti u obzir prilikom formulisanja praktičnih terapijskih smernica (slika 3). Postoji mali broj velikih studija poređenja različitih terapijskih strategija i neke intervencije podržava samo jedna pozitivna studija. Trombektomija nije rađena u većini studija sa preventivnom strategijom. Većina studija glikoprotein IIb/IIIa inhibitora je izvedena pre sadašnje ere visokih loading doza thienopiridina. U okruženju akutnog infarkta sa ST – elevacijom i primarne PCI skraćenje simptom-balon vremenskog intervala je od ključnog značaja. Glikoprotein IIb/IIIa inhibitori mogu biti dati intravenozno (American College of Cardiology/American Heart Association [ACC/



**Slika 3.** Tretiranje pogoršanog koronarnog protoka nakon PCI

Ronen Jaffe et al. J Am Coll Cardiol Intv. 2010;3(7):695-704.

AHA] preporuka klasa IIa) i abciximab specifično se mogu ordinirati intrakoronarno. Uzvodna administracija glikoprotein IIb/IIIa inhibitora može se razmotriti pre dolaska u salu za kateterizaciju kada PCI kasni (ACC/AHA preporuke klasa IIb). Razumno je da se izvrši trombo aspiracija pre ubacivanja drugih divajsa u infarktenu arteriju (ACC/AHA preporuke klase IIa). Iako kontroverzani, mi verujemo da trenutni podaci ne podržavaju rutinsku primenu divajsa za embolijsku zaštitu koronarnih arterija. Proksimalna embolijska zaštita izgleda obećavajuće, iako njena klinička korist ostaje da se definiše.

U ambijentu elektivne PCI embolijski zaštitni divajsi treba da se koriste za degenerišuće venske graftove (ACC/AHA/preporuka klasa I). Glikoprotein IIb/IIIa inhibitore treba uzeti u obzir prilikom obavljanja PCI na nativnim koronarnim arterijama (ACC/AHA/preporuka klasa I), posebno u prisustvu složene anatomije.

Nema konačnih preporuka za lečenje nastalog no-reflow zbog toga što predložene intervencije nisu ispitivane u randomiziranim studijama. Međutim, na osnovu izveštaja iz više nerandomiziranih studija i nedostatkom alternativnih terapijskih opcija dokazano je da primenu vazodilatatora treba razmotriti. Naša lična praksa je intrakoronarna administracija adenozina/verapamila u pokušaju da preokrene MVO u ovoj situaciji. Iako oni mogu biti od koristi kod pojedinih pacijenata, mi trenutno ne preporučujemo rutinsku primenu drugih farmakoloških i mehaničkih intervencija kao što su lekovi koji aktiviraju puteve preživljavanja i strategije kondicioniranja, jer nije ispitivana njihova komparativna efikasnost i interakcija sa gore pomenutim intervencijama. Na primer, u ispitivanju procene korisnosti ciklosporina i postkondicioniranja PCI je izvedena direktnim stentiranjem bez upotrebe trombektomije.

## Zaključak

Mikrovaskularna opstrukcija posle PCI je multifaktorijalna pojava sa različitim etiologijom u različitim kliničkim okolnostima i povezana je sa nepovoljnim ishodom. Sprečavanje MVO posle elektivne koronarne intervencije je korisno u cilju smanjenja povrede miokarda i poboljšanja kliničkog ishoda. Donedavno nije bilo jasno da li nepovoljan ishod povezan sa MVO nakon primarne PCI odslikava uzročni efekat ili da li je mikrocirkulatorna povreda epifenomen koji odslikava veća oštećenja miokarda. TAPAS studija je dokazala da sprečavanje MVO tokom primarne PCI može smanjiti oštećenja miokarda i poboljšati klinički ishod. Nekoliko preventivnih mera efikasno smanjuje stepen MVO i poboljšava klinički ishod u okolnostima primarne i elektivne PCI. Nažalost, postoje ograničeni podaci koji porede efikasnost različitih strategija. Nema podataka iz randomiziranih studija koji nude izbor terapije za rešavanje postojećeg no-reflow fenomena.

Cilj različitih farmakoloških i mehaničkih terapijskih strategija koje su usmerene na prevenciju i ukidanje MVO i no-reflow je da smanji oštećenje miokarda. Specifične intervencije usmerene na reperfuzione povrede koje aktiviraju intracelularne kardioprotektivne signalne puteve su pokazale da se poboljšava tkivna perfuzija i smanjuje oštećenje miokarda posle PCI. Ovi pristupi daju veliku nadu za postizanje daljeg očuvanja miokarda.

Konačno, strategije dizajnirane da smanje MVO i da aktiviraju intracelularne kardioprotektivne mehanizme deluju na nivou tkiva. Smanjenje MVO je kardioprotektivno i kardioprotekcija je povezana sa poboljšanom perfuzijom tkiva. Buduća istraživanja treba da budu usmerena na usavršavanje ovih tehnika i da ih primene za ukidanje no-reflow nakon što bude nastao.

## Literatura

- Jaffe R, Charron T, Puley G, Dick A, Strauss BH. Microvascular obstruction and the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2008;117:3152–6.
- Reffelmann T, Kloner RA. The no-reflow phenomenon: a basic mechanism of myocardial ischemia and reperfusion. *Basic Res Cardiol* 2006;101:359–72.
- Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007;357:1121–35.
- Kloner RA. Clinical application of remote ischemic preconditioning. *Circulation* 2009;119:776–8.
- Vijayalakshmi K, Whittaker VJ, Kunadian B, et al. Prospective, randomised, controlled trial to study the effect of intracoronary injection of verapamil and adenosine on coronary blood flow during percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes. *Heart* 2006;92:1278–84.
- 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; 152:887e9–14.
- Micari A, Belcik TA, Balcells EA, et al. Improvement in microvascular reflow and reduction of infarct size with adenosine in patients undergoing primary coronary stenting. *Am J Cardiol* 2005;96:1410–5.
- Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW. 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.
- Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;98:2695–701.
- Maioli M, Bellandi F, Leoncini M, Toso A, Dabizzi RP. Randomized early versus late abciximab in acute myocardial infarction treated with primary coronary intervention (RELAX-AMI Trial). *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1517–24.
- Thiele H, Schindler K, Friedenberger J, et al. Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application in patients with STElevation 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.
- Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:537–46.
- Galiuto L, Garramone B, Burzotta F, et al. Thrombus aspiration reduces microvascular obstruction after primary coronary intervention: a myocardial contrast echocardiography substudy of the REMEDIA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1355–60.
- Silva-Orrigo P, Colombo P, Bigi R, et al. Thrombus aspiration before primary angioplasty improves myocardial reperfusion in acute myocardial infarction: the DEAR-MI (Dethrombosis to Enhance Acute Reperfusion in Myocardial Infarction) study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1552–9.
- Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, 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;371:1915–20.

16. Burzotta F, De Vita M, Gu YL, 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;30:2193–203.
17. Haecck JD, Koch KT, Bilodeau L, et al. Randomized comparison of primary percutaneous coronary intervention with combined proximal embolic protection and thrombus aspiration versus primary percutaneous coronary intervention alone in ST-segment elevation myocardial infarction: the PREPARE (PROximal Embolic Protection in Acute myocardial infarction and Resolution of ST-Elevation) study. *J Am Coll Cardiol Intv* 2009;2:934–43.
18. Thibault H, Piot C, Staat P, et al. Long-term benefit of postconditioning. *Circulation* 2008;117:1037–44.
19. Piot C, Croisille P, Staat P, et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;359:473–81.
20. Rentoukas I, Giannopoulos G, Kaoukis A, et al. Cardioprotective role of remote ischemic preconditioning in primary percutaneous coronary intervention. Enhancement by opioid action. *J Am Coll Cardiol Intv* 2010;3:49–55.
21. Fischell TA. Pharmaceutical interventions for the management of no-reflow. *J Invasive Cardiol* 2008;20:374–9.
22. 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;95:1358–61.
23. Sharma S, Makkar R, Lardizabal J. Intracoronary administration of abciximab during percutaneous coronary interventions: should this be the routine and preferred approach? *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2006;11:136–41.
24. 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.
25. Mauri L, Cox D, Hermiller J, et al. The PROXIMAL trial: proximal protection during saphenous vein graft intervention using the Proxis Embolic Protection System: a randomized, prospective, multicenter clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1442–9.
26. Gibson CM, Morrow DA, Murphy SA, et al. A randomized trial to evaluate the relative protection against post-percutaneous coronary intervention microvascular dysfunction, ischemia, and inflammation among antiplatelet and antithrombotic agents: the PROTECTTIMI- 30 trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2364–73.
27. Barcin C, Denktas AE, Lennon RJ, et al. Comparison of combination therapy of adenosine and nitroprusside with adenosine alone in the treatment of angiographic no-reflow phenomenon. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;61:484–91.
28. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr., et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with STElevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2205–41.
29. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008;358:557–67.
30. Blankenship JC, Tasissa G, O’Shea JC, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition on angiographic complications during percutaneous coronary intervention in the ESPRIT trial. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:653–8.
31. De Luca G, Dudek D, Sardella G, Marino P, Chevalier B, Zijlstra F. Adjunctive manual thrombectomy improves myocardial perfusion and mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29:3002–10.
32. Jaffe R, Dick A, Strauss B. Prevention and Treatment of Microvascular Obstruction-Related Myocardial Injury and Coronary No-Reflow Following Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2010; 6: 695-703.

## Abstract

### **The opening of the coronary arteries in primary PCI does not mean always the optimum flow and optimum outcome for patients - treatment of no-reflow phenomenon**

Milan Živković, Zoran Perišić, Nenad Božinović, Svetlana Apostolović, Milan Pavlović, Tomislav Kostić, Sonja Šalinger Martinović, Miodrag Damjanović

Clinical Center Niš, Clinic for Cardiovascular diseases

Microvascular obstruction (MVO) commonly occurs following percutaneous coronary interventions (PCI), may lead to myocardial injury, and is an independent predictor of adverse outcome. Severe MVO may manifest angiographically as reduced flow in the patent upstream epicardial arteries, a situation that is termed “no-reflow.” The no-reflow phenomenon was originally observed in experimental models of acute myocardial infarction (MI) and was described as a failure to restore normal myocardial blood flow despite removal of the coronary obstruction. Defined angiographically, no-reflow manifests as an acute reduction in coronary flow (TIMI grade 0-1) in the absence of dissection, thrombus, spasm, or high-grade residual stenosis at the original target lesion. Lesser degrees of flow impairment (TIMI grade 2) are generally referred to as “slow-flow.” However, studies of acute MI patients have reported that scintigraphic evidence for no-reflow may occur in the absence of angiographic slow-flow, suggesting that microvascular injury may be angiographically inapparent in some patients. The mechanisms and mediators responsible for no-reflow remain speculative, but the end result appears to be severe microvascular dysfunction. Potential mechanisms of microvascular dysfunction include vasospasm, distal embolization of thrombus or other debris, oxygen free radical mediated endothelial injury, capillary plugging by erythrocytes and neutrophils, and intracellular/interstitial edema with intramural hemorrhage. Microvascular obstruction can be broadly categorized according to the duration of myocardial ischemia preceding PCI. In “interventional MVO” (e.g., elective PCI), obstruction typically involves myocardium that was not exposed to acute ischemia before PCI. Conversely “reperfusion MVO” (e.g., primary PCI for acute myocardial infarction) occurs within a myocardial territory that was ischemic before the coronary intervention. Interventional and reperfusion MVO have distinct pathophysiological mechanisms and may require individualized therapeutic approaches. Interventional MVO is triggered predominantly by downstream embolization of atherosclerotic material from the epicardial vessel wall into the distal microvasculature. Reperfusion MVO results from both distal embolization and ischemia-reperfusion injury within the subtended ischemic tissue. Randomized clinical trials have studied strategies for prevention of MVO and no-reflow; however, the efficacy of measures for reversing MVO once no-reflow has been demonstrated angiographically is unclear. New approaches for prevention and treatment of MVO will require a better understanding of intracellular cardioprotective pathways such as the blockade of the mitochondrial permeability transition pore.

**Keywords:** Microvascular obstruction, no reflow phenomenon, percutaneous coronary interventions