

УДК: 616.132.2-008.64

ФЕНОМЕН «NO-REFLOW» — СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ. МЕСТО БЛОКАТОРОВ ГЛИКОПРОТЕИНОВЫХ ПЬ/Ш_a РЕЦЕПТОРОВ В ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ ДАННОГО СОСТОЯНИЯ

Н. П. Копица¹, И. Р. Вишневская²

¹ ГУ «Институт терапии имени Л. Т. Малой АМН Украины», г. Харьков, Украина

² Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Для обеспечения механической реперфузии с помощью как первичного чрескожного коронарного вмешательства (ПЧКВ), так и при фармакоинвазивной стратегии необходимо четкое соблюдение временных промежутков, что является важным моментом в лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМП ST). Однако следует отметить, что у значительной части пациентов, которым в установленные временные рамки была проведена реперфузионная терапия с помощью тромболитиков или ПЧКВ, восстановление кровотока достигается лишь на уровне эпикардальных сосудов, т. е. развивается так называемый феномен «no-reflow» или феномен «не восстановленного кровотока». Доказано, что в развитии данного состояния играют роль сразу 4 патогенетические фактора, что затрудняет диагностику и лечение феномена «no-reflow». Наибольшим доказанным положительным эффектом для предупреждения развития феномена «no-reflow» обладают блокаторы ГП ПЬ/Ш_a рецепторов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: чрескожное коронарное вмешательство, реперфузия, блокаторы гликопротеиновых ПЬ/Ш_a рецепторов, феномен «no-reflow», микроциркуляторный кровоток, перфузия миокарда, инфаркт миокарда

ФЕНОМЕН «NO-REFLOW» — СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ. МІСЦЕ БЛОКАТОРІВ ГЛІКОПРОТЕЇНОВИХ ПЬ/Ш_a РЕЦЕПТОРІВ У ПОПЕРЕДЖЕННІ ДАНОГО СТАНУ

М. П. Копиця¹, І. Р. Вишневська²

¹ ДУ «Інститут терапії імені Л. Т. Малої АМН України», м. Харків, Україна

² Харківський національний медичний університет, Україна

Для забезпечення механічної реперфузії за допомогою як первинного чресшкірного коронарного втручання (ПЧКВ), так і при фармакоінвазивній стратегії, необхідне чітке дотримання часових проміжків, що є важливим моментом у лікуванні інфаркту міокарда з підйомом сегменту ST (ИМП ST). Однак, слід зазначити, що у значної частини пацієнтів, яким у встановлені часові рамки була проведена реперфузійна терапія за допомогою тромболітиків або ПЧКВ, відновлення кровотоку досягається лише на рівні епікардальних судин, тобто розвивається так званий феномен «no-reflow» або феномен «невідновленого кровотоку». Доведено, що в розвитку даного стану грають роль відразу 4 патогенетичні фактори, що ускладнює діагностику та лікування феномена «no-reflow». Найбільшим доказаним позитивним ефектом для попередження розвитку феномена «no-reflow» мають блокатори ГП ПЬ/Ш_a рецепторів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: чресшкірне коронарне втручання, реперфузія, блокатори глікопротеїнових ПЬ/Ш_a рецепторів, феномен «no-reflow», мікроциркуляторний кровоток, перфузія міокарду, інфаркт міокарду

THE PHENOMENON OF «NO-REFLOW» — A MODERN VIEW OF THE PROBLEM. THE PLACE BLOCKERS GLYCOPROTEIN ПЬ/Ш_a RECEPTOR IN THE PREVENTION OF THIS CONDITION

N. P. Kopitsa¹, I. R. Vishnevskaya²

¹ Institute of therapy named L. T. Malaya of National Academy of Medical Science of Ukraine, Kharkov, Ukraine

² Kharkov National Medical University, Ukraine

For mechanical reperfusion using as primary percutaneous coronary intervention (PPCI) and at pharmacoinvasive strategy requires a clear compliance with the time intervals that is an important moment in the

treatment of myocardial infarction-segment elevation ST (MI ST). However, it should be noted that a large proportion of patients who in the time frame set was performed reperfusion therapy with thrombolytic or PCI restoring blood flow is achieved only at the epicardial vessels, i.e. developed the so-called phenomenon of «no-reflow» or the phenomenon of «no blood flow recovery». Proved that in the development of the state play a role once 4 pathogenetic factors that complicates diagnosis and treatment of the phenomenon of «no-reflow». Largest proven positive effect for preventing the development of the phenomenon of «no-reflow» have blockers GP IIb/IIIa receptor.

KEY WORDS: primary percutaneous coronary intervention, reperfusion, blockers glycoprotein IIb/IIIa receptors, phenomenon of «no-reflow», microcirculatory blood flow, myocardial blush grade, myocardial infarction

Соблюдение временных промежутков для обеспечения механической реперфузии с помощью как первичного чрескожного коронарного вмешательства (ПЧКВ) так и при фармакоинвазивной стратегии является важным моментом в лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМП ST). Тем не менее, у значительной части пациентов, которым в установленные временные рамки была проведена реперфузионная терапия с помощью тромболитиков или ПЧКВ, восстановление кровотока достигается лишь на уровне эпикардиальных сосудов. Сохраняющаяся обструкция на микроциркуляторном уровне блокирует кровоснабжение кардиомиоцитов, ухудшая течение и прогноз заболевания. Данная проблема описана в литературе как феномен «no-reflow» или феномен «не восстановленного кровотока». Данный термин все чаще встречается в современной медицинской литературе с целью описания микроциркуляторной обструкции и снижение кровотока после открытия окклюзированной артерии. Частота встречаемости данной патологии от 5 до 50 % в зависимости от используемого метода диагностики [1]. В 1993 г. в разгар «эпохи тромболитической терапии» Lincoff A. M. and Topol E. J. [2] опубликовали в журнале «Circulation» провокационную статью о том, что реперфузия достигаемая с помощью тромболитиков лишь иллюзия. По их данным только в 25 % случаев после тромболитизиса достигается адекватная реперфузия. Но на самом деле достоверных результатов, подтверждающих частоту достижения адекватной реперфузии, включая восстановление микроциркуляции, нет. По предварительным данным это цифра примерно равна 35 % для больных после ПЧКВ, без учета больных у которых развился кардиогенный шок.

Из выше сказанного ясно, что феномен «no-reflow» очень сильно ухудшает результат лечения, приводя к развитию следующих осложнений инфаркта миокарда — сложным нарушениям ритма, перикардитам, разрывам миокарда, ремоделированию левого желудочка и, как следствие, развитию сердечной недостаточности.

Galiuto et al. в исследовании с последовательным измерением перфузии миокарда с помощью контрастной эхокардиографии «Temporal evolution and functional outcome of no-reflow: sustained and spontaneously reversible patterns following successful coronary recanalization» опубликованном в журнале «Heart» в 2003 г., обнаружили, что феномен «no-reflow» после ПЧКВ проявляется в течение первых 24 часов и спонтанно улучшается у 50 % пациентов с течением времени.

Развитие данного феномена вызвано попеременной комбинацией 4 патогенетических факторов [1]:

1) Дистальная эмболизация атеротромботическими массами. Эмболы различных размеров могут исходить из эпикардиальных артерий, из трещин атеросклеротических бляшек, в частности во время проведения ЧКВ; экспериментально доказано, что миокардиальный кровоток прекращается если микросферы приводят к обструкции более 50% коронарных капилляров. Небольшие по размерам эмболы вряд ли могут повлиять на коронарный кровоток. Тем не менее большие эмболы (> 200 мкм в диаметре) могут привести к полной закупорке артериол и вызвать повреждение миокарда.

2) При развитии повреждения вследствие ишемии, происходят изменения в эндотелиальных клетках, что приводит к развитию эндотелиальной протрузии и выходу мембран — связанных телец, которые заполняют капилляры до полной облитерации, также имеет место интерстициальный отек, приводящий к сжатию микрососудов.

3) Повреждение вследствие реперфузии. Массивная инфильтрация коронарной микроциркуляции нейтрофилами и тромбоцитами возникает в момент реперфузии. Происходит их адгезия на поверхности эндотелия и миграция в интерстициальное пространство. В результате чего происходит освобождение свободных радикалов O₂, протеолитических ферментов и провоспалительных медиаторов, которые могут быть непосредственной причиной повреждения эндотелия. Также, нейтрофилы образуют конгломераты

с тромбоцитами вызывая закупорку микроциркуляторного русла. Освобожденные вазоконстрикторы повреждают эндотелиальные клетки, нейтрофилы и тромбоциты, способствуют устойчивой вазоконстрикции в коронарном микроциркуляторном русле.

4) Восприимчивость коронарных артерий к травмам [3]. Хотелось обратить особое внимание на микроэмболизацию микроциркуляторного русла обусловленную или усугубленную врачебным вмешательством при проведении реваскуляризации (фармакологической или механической). Большое клиническое значение имеет состояние атеросклеротической бляшки, которая в большинстве случаев при остром коронарном синдроме (ОКС) является рыхлой, нестабильной, с нарушенной целостностью покрышки, а также имеет место фрагментация пристеночного тромба на ее поверхности. Во время процедуры реваскуляризации частички атероматозных и тромботических масс попадают в дистальные сосуды, порой полностью перекрывая кровообращение в капиллярах. В настоящее время все выше сказанное признано одной из ведущих причин развития «no-reflow».

В исследовании, проведенном в Deutsches Herzzentrum München [4], было установлено, что развитие феномена «no-reflow» ассоциировано со значительным замедлением восстановления поврежденного миокарда, снижение сократительной способности левого желудочка и повышением смертности в течение первого года. Были определены независимые предикторы «no-reflow» — это отсутствие адекватного кровотока в инфаркт — связанной артерии, большая зона повреждения, инфаркт миокарда в анамнезе, а также повышение уровня С-реактивного протеина. Также выявлено, что нормализация микроциркуляции в зоне пораженной артерии происходит у 80 % пациентов в течение 6 месяцев после ЧКВ, что приводит к значительному улучшению сократительной функции левого желудочка.

Существует индивидуальная предрасположенность к развитию микроциркуляторных повреждений. У человека феномен «No-reflow», ассоциированный с элевацией сегмента ST иногда наблюдается во время интервенционной процедуры, в то время как он может отсутствовать после ПЧКВ, которое проводится спустя несколько часов после начала развития окклюзии. Предрасположенность может быть генетической либо приобретенной. Так, например, сахарный диабет может ухудшать микроциркуляторную реперфузию после ПЧКВ [5], гиперхолестеринемия ухудшает реперфузию

путем развития эндотелий-зависимого оксидантного стресса [6].

Методы диагностики данного состояния делятся на рутинные и нерутинные [1]. К рутинным относят определение ангиографически степени восстановления коронарного кровотока TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), а также динамику снижения сегмента ST в течение 2 часов после реваскуляризации. Дополнительное снижение сегмента ST от 50 до 70 %, является признаком восстановления микроциркуляторного кровотока. Действительно, TIMI 0-II (от полного отсутствия до неполного восстановления кровотока) у 5–10 % пациентов связано с нарушением микроциркуляторного кровотока. Однако наличие у пациента TIMI III (полное восстановление коронарного кровотока) не исключает развитие феномена «no-reflow». Таким образом, следует заключить, что определение TIMI не является высокоспецифичным методом диагностики данного состояния. Ко второй группе относят: оценку перфузии миокарда MBG (Myocardial Blush Grade), являющийся более специфичным методом. MBG 0-1 (невозможность полностью заполнить дистальный сегмент инфаркт — связанной артерии (ИСА) наблюдается у 50 % пациентов, которые имеют TIMI III); контрастную эхокардиографию, которая считается «золотым стандартом» в оценке данного состояния, определение интракоронарной скорости потока; магнитно — резонансную томографию миокарда. Однако большинство из этих методов являются предметом научных исследований. Следует отметить, что различная чувствительность диагностических тестов приводит к неполной информированности о распространении данного феномена.

Феномен «no-reflow» можно разделить на устойчивый и обратимый [7]. Устойчивый вариант связан с анатомическими изменениями коронарной микроциркуляции, в результате чего происходит ремоделирование левого желудочка, обратимый — результат функциональных изменений без изменения миокарда левого желудочка. В другом исследовании было выявлено, что уровень перфузии миокарда был мощным предиктором ремоделирования левого желудочка. Таким образом, феномен «no-reflow», для некоторых пациентов, является обратимым, что позволяет искать новые возможности его преодоления. Необходимо выбрать стратегию для профилактики и лечения каждого из этих компонентов что, как ожидается, позволит уменьшить распространенность устойчивости «no-reflow».

Сокращение размеров анатомической зоны «no-reflow» приводит к уменьшению

размера зоны инфаркта, улучшить заживление и предупредить развитие дилатации левого желудочка.

Исследования методов коррекции данного состояния, на сегодняшний день, не имеют мощной доказательной базы, но некоторые результаты уже получены. Существуют такие условия и терапевтические подходы для коррекции феномена «no-reflow»:

- удержание АЧТВ (активизированное частичное тромбопластиновое время) в пределах 250–300 с;
- введение нитроглицерина интракоронарно;
- применение абсиксимаба и других представителей класса блокаторов ГП IIb/IIIa рецепторов;
- аспирация тромба;
- интракоронарные инъекции следующих препаратов: верапамил (100–1000 мг); аденозин болюсно (30–50 мг); никорандил 2 мг; нитропруссид натрия (50–200 мг) [6].

В данном обзоре хотелось обратить особое внимание на коррекцию микроциркуляторных нарушений с использованием блокаторов гликопротеиновых (ГП) IIb/IIIa рецепторов [8], действие которых преимущественно проявляется при развитии повреждения в следствии реперфузии, за счет образования конгломератов тромбоцитов с нейтрофилами, приводя к закупорке микроциркуляторного русла.

В исследовании J. A. de Lemos et al. и A. S. Petronio et al. [3] было доказано, что внутрикоронарное введение блокаторов ГП IIb/IIIa рецепторов приводит к улучшению кровотока как в основном стволе ИСА, так и перфузии на микроциркуляторном уровне, снижая риск развития «no-reflow».

Блокатор ГП IIb/IIIa рецепторов абсиксимаб был использован для улучшения микроциркуляторной перфузии во время ПЧКВ и в течение 12 часов после её проведения. На фоне терапии было достигнуто дополнительное снижение ST на 50 %, в течение часа после ПЧКВ [1].

T. Reffelmann, R. A. Kloner [8] оценили эптифибатид при селективном стентировании в нативной коронарной артерии с помощью ангиографии. Установлено, что эптифибатид улучшал параметры коронарного резерва и скорость микрососудистой перфузии. Также было оценено действие абсиксимаба в двух ситуациях при стентировании по поводу острого инфаркта миокарда и во время выполнения вращательной атерэктомии. В первом случае абсиксимаб улучшал скорость коронарного кровотока и функцию левого желудочка, что было оценено через

14 дней после стентирования. Во втором случае, действие абсиксимаба было оценено сцинтиграфически и выявлено, что абсиксимаб снижал частоту и количество дефектов реперфузии.

В исследовании ADMIRAL [9] было проанализировано и выявлено, что внутривенное введение абсиксимаба связано с высоким уровнем потока TIMI III; снижение на 80 % неблагоприятных сердечных событий у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) после ПЧКВ, что было видно при сравнении с контрольной группой.

Агрессивное лечение с использованием блокаторов ГП IIb/IIIa рецепторов дало обнадеживающие результаты. В экспериментальном исследовании «No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction» [10], введение тирофибана до коронарной реперфузии было связано с улучшением перфузии миокарда и уменьшение размера зоны инфаркта.

В исследовании [11] «Intracoronary Eptifibatide Bolus Administration During Percutaneous Coronary Revascularization for Acute Coronary Syndromes With Evaluation of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Occupancy and Platelet Function» было проведено сравнение внутрикоронарного и внутривенного болюсного введения эптифибатида у пациентов с острым коронарным синдромом. Первичной конечной точкой была полная блокада ГП IIb/IIIa рецепторов, определяемая в коронарном синусе. Не существовало никаких ангиографических, электрофизиологических, или других неблагоприятных результатов связанных с внутрикоронарным введением эптифибатида. Было установлено, что блокирование ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов было значительно выше при внутрикоронарном введении по сравнению с внутривенным. Микрососудистая перфузия, оцениваемая с помощью коррегированных показателей тромболизиса при ОИМ была значительно лучше при внутрикоронарном введении по сравнению с внутривенным. Единственным мультивариантным предиктором, связанным с уровнем после оценки коррегированных показателей тромболизиса при ОИМ и после ПЧКВ была «занятость» локальных ГП IIb/IIIa в первом болюсе.

Подводя итоги данного обзора, следует заключить, что для снижения частоты развития феномена «no-reflow» необходимо как можно более раньше восстановить проходимость субэпикардального кровотока, особенно у лиц с высоким риском развития данного феномена: при развитии инфаркта миокарда больших размеров, у пациентов с сахарным диабетом, гиперхолестеринемией.

Наибольшим доказанным положительным эффектом для предупреждения развития феномена «no-reflow» обладают блокаторы ГП IIb/IIIa рецепторов, которые могут обеспечить дополнительную и более эффективную реперфузию не только на

уровне эпикардиальных сосудов, но и на уровне микроциркуляторного русла, что в свою очередь повлияет как на выживаемость больных в ближайшем, так и на снижение смертности в отдаленном периодах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Giampaolo Niccoli. Myocardial No-Reflow in Humans / Giampaolo Niccoli, Francesco Burzotta, Leonarda Galiuto and Filippo Crea // doi : 10.1016/j.jacc. — 2009.03.054 J. Am. Coll. Cardiol. — 2009. — № 54. — P. 281—292.
2. Lincoff A. M. Illusion of reperfusion. Does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? / A. M. Lincoff, E. J. Topol // Circulation. — 1993. — № 88. — P. 1361—1374.
3. Коваль М. Феномен «no-reflow» — ложка дегтя в бочке меда реваскуляризации / М. Коваль // Medicine Review. — 2008. — № 5 (05). — P. 32—36.
4. Predictive Factors and Impact of No-Reflow After Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Myocardial Infarction / [Gjin Ndrepepa, Klaus Tiroch, Dritan Keta, Massimiliano Fusaro, Melchior Seyfarth, Jürgen Pache, Julinda Mehilli, Albert Schömig, Adnan Kastrati] // Deutsches Herzzentrum München, Technische Universität, Munich, Germany.
5. Collet J. P. The acute reperfusion management of STEMI in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes / Collet J. P., Montalescot G. // Diabetes Vasc Dis Res. — 2005. — № 2. — P. 136—143.
6. Golino P. The effect of acute hypercholesterolemia on myocardial infarct size and the no-reflow phenomenon during coronary occlusion-reperfusion / Golino P., Maroko P. R., Carew T. E. // Circulation. — 1987. — № 75. — P. 292—298.
7. Franz Weidinger «No-reflow» / Franz Weidinger // Second medical department hospital Rudolfstiftung, Vienna Austria, ESC Stockholm, 30 August 2010.
8. Thorsten Reffelmann. The «no-reflow phenomenon : basic science and clinical correlates» / Thorsten Reffelmann, Robert A Kloner // Heart. — 2002. — № 87. — P. 162—168. — doi:10.1136/heart.87.2.162 Education in Heart.
9. Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine (2006) 3, 499-506; Received 16 January 2006. Accepted 6 June 2006 No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction Correspondence Division of Cardiology, Sakurabashi Watanabe Hospital, 2-4-32 Umeda, Kita-ku, Osaka 530-001, Japan.
10. Robert A. Kloner. «Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and no-reflow» doi:10.1016/j.jacc.2003. 11.005 / Robert A. Kloner, Wangde Dai. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2004. — № 43. — P. 284—286.
11. Albert J. Deibele, MD; Lisa K. Jennings, PhD; James E. Tchong, MD; Cathy Neva, RN, CCRC; Angela D. Earhart, BS; C. Michael Gibson, MS, MD Intracoronary Eptifibatide Bolus Administration During Percutaneous Coronary Revascularization for Acute Coronary Syndromes With Evaluation of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Occupancy and Platelet Function The Intracoronary Eptifibatide (ICE) Trial Received June 1, 2009; accepted November 23, 2009.