

## No-reflow i no-reperfusion – dwie przyczyny braku reperfuzji mięśniowej po przezskórnej interwencji wieńcowej

### No-reflow and no-reperfusion – two reasons for impaired myocardial reperfusion after percutaneous coronary intervention

Jarosław Wasilewski, Bożena Szyguła, Jan Głowacki

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii ŚAM, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

Postępy w Kardiologii Interwencyjnej 2006; 2, 4 (6): 290–293

**Słowa kluczowe:** reperfuzja mięśniowa, no-reflow, no-reperfusion

**Key words:** myocardial reperfusion, no-reflow, no-reperfusion

Przepływ krwi (F) zależy od gradientu ciśnień, czyli różnicy pomiędzy ciśnieniem tętniczym ( $P_A$ ) i żylnym ( $P_V$ ) oraz od oporu naczyniowego (R) [wzór 1.]

$$F = \frac{(P_A - P_V)}{R} \quad [\text{wzór 1.}]$$

Opór naczyniowy (R) zależy od lepkości krwi ( $\eta$ ), długości naczynia (L) i czwartej potęgi promienia naczynia ( $r^4$ ) [wzór 2.]

$$R \propto \frac{\eta \cdot L}{r^4} \quad [\text{wzór 2.}]$$

Jeżeli do wzoru na przepływ [wzór 1.] zostanie podstawiony wzór na opór [wzór 2.], to otrzymamy zależność opisaną w 1840 roku przez francuskiego fizjologa Jeana Loisa Poiseuille'a (równanie Poiseuille'a):

$$F \propto \frac{\Delta P \cdot r^4}{\eta \cdot L} \quad [\text{wzór 3.}]$$

Zależności tej nie można odnieść do przepływu krwi, gdyż lepkość krwi zmienia się wraz z prędkością przepływu. Wzór ten charakteryzuje jednak relację pomiędzy średnicą tętnic a oporem. Niewielkie zmniejszenie przekroju naczyń, na przykład w wyniku skurczu tętniczek

oporowych lub obrzęku komórek śródbłonna w naczyniach kapilarnych, powoduje znaczny wzrost oporu w mikrokrążeniu. Inną wynikającą z tego wzoru zależnością jest to, że opór rośnie wraz z lepkością krwi.

Całkowity opór (Rt) w rozgałęziającym się stopniowo układzie naczyń (duże naczynia tętnicze, arteriole, kapilary, drobne naczynia żyłne, żyły) jest sumą oporów względnych w poszczególnych odcinkach naczyniowych, co można wyrazić wzorem:

$$R_t = 1 \text{ (tętnice)} + 70 \text{ (arteriole)} + 20 \text{ (kapilary)} + 8 \text{ (drobne naczynia żyłne)} + 1 \text{ (żyły)}$$

Jeżeli zmiana miażdżycowa w tętnicy nasierdziowej zwiększy opór przepływu pięciokrotnie, to całkowity opór (Rt) wzrośnie jedynie o 5% (opór w tętnicach stanowi 1% oporu całkowitego). Przy takim samym wzroście oporu w arteriolach, opór całkowity zwiększy się o 350%. Zgodnie ze wzorem Poiseuille'a blaszka miażdżycowa, powodująca zmniejszenie promienia tętnicy wieńcowej o 50%, zwiększy opór przepływu 16-krotnie, ale ponieważ udział tętnic w oporze całkowitym stanowi 1%, wzrost oporu w całym układzie wyniesie tylko 16% [1]. Dlatego też nawet 70% zwężenie pozostające po reperfuzji farmakologicznej nie stanowi istotnej hemodynamicznej przeszkody dla przepływu krwi i powrotu funkcji lewej komory [2]. Również zmiana 50% lub nieco większa może być klinicznie bezobjawowa [3]. W dwóch badaniach z randomiza-

**Adres do korespondencji/Corresponding author:** dr n. med. Jarosław Wasilewski, III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii ŚAM, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. Szpitalna 2, 41-800 Zabrze, tel. +48 32 273 23 16, faks +48 32 273 23 16, e-mail: jaroslaw-wasilewski@wp.pl

cją nie wykazano, aby u chorych z przepływem TIMI 2 (*thrombolysis in myocardial infarction*) przezskórna interwencja wieńcowa, a tym bardziej implantacja stentu, poprawiały przepływ mięśniowy lub rokowanie [4-6].

Termin *mikrokrążenie* oznacza nie tylko przepływ w naczyniach o średnicy poniżej 200 mikronów, lecz także wymianę produktów odżywczych oraz produktów przemiany materii na poziome komórkowym [7]. W trakcie przedłużającego się niedokrwienia dochodzi do zmian strukturalnych w mikrokrążeniu. Pojawia się obrzęk miocytów i śródbłonna oraz naciek leukocytny, co w wyniku zmniejszenia średnicy przekroju małych naczyń prowadzi do zwiększenia oporu w momencie reperfuzji.

Mikrokrążenie można porównać do zatłoczonego miasta, z wąskimi, jednokierunkowymi uliczkami. Jeżeli zostanie zamknięta droga dojazdowa, ruch komunikacyjny może się odbywać jedynie przez wyznaczone objazdy (krążenie oboczne), ale i tak znaczna część miasta zostaje pozbawiona wystarczającego zaopatrzenia. Jeżeli sytuacja taka przedłuża się, popada ono w ruinę. Po przywróceniu ruchu na drodze głównej (interwencja wieńcowa) najliczniejszą grupę oczekującą na wjazd stanowią duże samochody dostawcze (erytrocyty liczone w milionach na ml krwi). Pozostali uczestnicy ruchu to pojazdy jednośladowe (płytki krwi – najmniejsze elementy morfotyczne krwi, pozbawione dodatkowo jądra komórkowego, liczone w setkach tysięcy na ml krwi) oraz nieliczne samochody specjalnego przeznaczenia i autobusy (krwinki białe liczone w tysiącach na ml krwi). W sytuacji kiedy część uliczek zostanie wyłączona z ruchu (zmiany strukturalne w mikrokrążeniu), działania zmierzające do poszerzenia drogi dojazdowej nie poprawią warunków przejazdu przez miasto (*no-reperfusion*). Zaczyna się jednak powolny proces naprawy szkód i odbudowy infrastruktury. Stopień powrotu funkcji miasta uzależniony jest od stopnia dokonanych zniszczeń.

Do kardiologii termin *no-reflow* wprowadził Klonel i wsp. [8] w 1974 roku. Pomimo że pierwotnie odnosił się on do braku reperfuzji tkankowej po uciśnięciu, a następnie otwarciu tętnicy w doświadczeniach na zwierzętach, to dalsza obserwacja tego zjawiska w aspekcie zabiegów interwencyjnych przyniosła rozróżnienie pomiędzy *no-reflow* oraz *no-reperfusion*. Poznanie wieloczynnikowej przyczyny braku przepływu tkankowego z powodu niejednokrotnie nakładających się na siebie, niezależnych zjawisk *no-reflow* i *no-reperfusion* jest ważne dla określenia metod, które mogą im zapobiegać oraz może być pomocne w ustaleniu strategii postępowania w przypadku ich wystąpienia.

Przez *no-reflow* należy rozumieć pogorszenie przepływu po interwencji wieńcowej (wyjściowo przepływ

prawidłowy), natomiast *no-reperfusion* oznacza brak powrotu przepływu tkankowego pomimo otwarcia, przez pewien czas zamkniętej przez zakrzep, tętnicy dozaawowej. W piśmiennictwie dotyczącym tego tematu pojęcia *no-reflow* oraz *no-reperfusion* używane są często zamiennie. Krótkotrwałe zamknięcie tętnicy wieńcowej w czasie inflacji balonu lub rozprężenia stentu nie może być przyczyną niedokrwienych zmian strukturalnych w mikrokrążeniu, jak ma to miejsce w przypadku *no-reperfusion*, natomiast uwolnienie w trakcie zabiegów materiału pochodzącego ze zmiany miażdżycowej może spowodować mikroembolizację (*no-reflow*). To wyraźne rozróżnienie stanowi o podziale zaburzeń perfuzji tkankowej na dwa odrębne mechanizmy.

Znamienne jest, że do zaburzeń w mikrokrążeniu może dochodzić bez udziału płytek krwi i leukocytów [9-12]. W badaniach na zwierzętach upośledzenie przepływu w mikrokrążeniu obserwuje się, jeżeli jest ono reperfundowane buforem Krebs-Henseleit, który oprócz płukanych krwinek czerwonych nie zawiera innych elementów morfotycznych krwi [10].

Mechanizmy, w których nie dochodzi do powrotu przepływu mięśniowego, można określić jako pierwotny (*no-reperfusion*) oraz wtórny do mechanicznej interwencji wieńcowej (*no-reflow*).

Przyczyna pierwotna (zmiany strukturalne mikrokrążenia) jest konsekwencją niedokrwienia prowadzącego do zmniejszenia średnicy przekroju naczyń (obrzęk miocytów, komórek śródbłonna, naciek leukocytny) [8, 13]. Elektrokardiograficznie objawia się on brakiem deniwelacji odcinka ST, a angiograficznie brakiem cech przepływu mięśniowego (np. TMPG 0-2 *TIMI Myocardial Perfusion Grade*). Ból wieńcowy utrzymuje się pomimo skutecznego poszerzenia zmiany odpowiedzialnej za zawał (TIMI 3). Czynniki ryzyka są: długi czas niedokrwienia, wyształcone załamki Q przed reperfuzją, wyjściowy przepływ TIMI 0-1, brak dolegliwości prodromalnych i wyształconego krążenia obocznego oraz zawał ściany przedniej [14-17]. W przypadku *no-reperfusion* przyczyna braku powrotu przepływu mięśniowego istnieje już przed reperfuzją, a zasadniczym powodem wzrostu oporu jest niedokrwienne uszkodzenie struktury mikrokrążenia.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano, aby blokery kanałów wapniowych (werapamil, diltiazem) zmniejszyły częstość *no-reperfusion* [18, 19], co sugeruje, że skurcz tętniczek oporowych nie jest dominującym czynnikiem w patomechanizmie tego zjawiska. Wprowadzenie do praktyki klinicznej inhibitorów GP IIb/IIIa również nie przyniosło rozwiązania problemu *no-reperfusion*. W badaniu RAPPOR (*The Reo-Pro and Primary PTCA Organization and Randomised Trial*) częstość przepływu TIMI 3

u chorych poddanych pierwotnej interwencji wieńcowej wyniosła 85% i była taka sama, bez względu na to czy zastosowano abciximab [20]. Oznacza to, że zahamowanie agregacji płytek nie ma istotnego wpływu na opór w mikrokrążeniu, a obserwowane korzyści wynikają zapewne ze zmniejszenia częstości powikłań zakrzepowych angioplastyki, zwłaszcza u chorych, u których implantowane są stenty wieńcowe [20, 21].

Wtórny do interwencji wieńcowej brak reperfuzji tkankowej ilustruje sytuacja, w której po planowej angioplastyce lub implantacji stentu następuje pogorszenie przepływu lub zaleganie kontrastu w mięśniu sercowym [22]. Zjawisko to obserwowane jest zwłaszcza podczas interwencji w pomostach żylnych [23–25].

U chorych z zawałem serca udział mechanizmu *no-reflow* można podejrzewać, jeżeli po interwencji wieńcowej następuje pogorszenie przepływu wyjściowego, dochodzi do wzrostu uniesienia odcinków ST i nasilenia lub nawrotu bólu wieńcowego [25]. Wzrost oporu przepływu spowodowany jest wówczas makro- i mikroembolizacją elementami pochodzącymi ze zmiany miażdżycowej. Uważa się, że dodatkowym mechanizmem może być degranulacja krwinek płytkowych z uwolnieniem z nich substancji wazoaktywnych (serotoniny, tromboksanu A<sub>2</sub>), powodujących skurcz naczyń oporowych [26–29].

W badaniu stent-PAMI (*Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction*) chorych z zawałem przydzielono losowo do leczenia za pomocą pierwotnej angioplastyki wieńcowej lub implantacji stentu. Poproceduralny przepływ TIMI 3 wystąpił rzadziej (88,6% vs 92,3%), natomiast TIMI 2 częściej (7,2% vs 10,9%) w grupie poddanej implantacji stentu, w porównaniu z chorymi leczonymi tylko za pomocą angioplastyki [30]. Wy tłumaczeniem tej obserwacji może być częstsze występowanie zjawiska *no-reflow* po wszczępieniu stentu (mikroembolizacja obwodowa).

Wtórny do interwencji wieńcowej wzrost oporu przepływu u chorych z zawałem serca „nakłada” się niekiedy na pierwotne zmiany strukturalne w mikrokrążeniu i dodatkowo przyczynia się do wystąpienia *no-flow* lub *slow-flow*, nawet jeżeli interwencja jest wykonana w pierwszych dwóch godzinach zawału [31]. Czynniki ryzyka *no-reflow* są: duży zakrzep, referencyjna szerokość naczynia powyżej 4 mm, charakter blaszki miażdżycowej (bogatocholesterolowa) oraz bezpośrednia, niepoprzedzona predylatacją, implantacja stentu [32, 33].

Wtórne pogorszenie przepływu w stosunku do interwencji wieńcowej jest potencjalnie odwracalne, o czym świadczy obserwowana u niektórych chorych z *no-reflow* poprawa przepływu po dowieńcowym podaniu adenozyny, nikorandilu, werapamilu, nikardypiny, blokerów receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych (fentolaminy, urapidilu) lub leków hamujących agregację płytek (GP IIb/IIIa) [34–41].

Metodą zapobiegania *no-reflow* może być stosowanie systemów protekcji obwodowej, odessanie zakrzepu lub ograniczenie w ostrej fazie zawału do minimum zakresu interwencji mechanicznej (*minimalist immediate mechanical intervention*) [42–45].

## Piśmiennictwo

1. Klabunde RE. Cardiovascular Physiology Concepts. <http://www.cvphysiology.com/Hemodynamics/H004.htm>
2. Penco M, Dagianti A Jr, Romano S i wsp. Degree of residual stenosis of the infarct-related artery. Another variable affecting recovery of regional function after thrombolysis. *Eur Heart J* 1998; 19: 727-736.
3. Gibson M, Rizzo MJ, McLean C i wsp. Adjunctive stenting following thrombolysis in TIMI 10A & B (abstrakt). *Circulation* 1997; 96 Suppl 1: I-328.
4. Ellis SG, Lincoff AM, George BS i wsp. Randomized evaluation of coronary angioplasty for early TIMI 2 flow after thrombolytic therapy for the treatment of acute myocardial infarction: a new look at an old study. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *Coron Artery Dis* 1994; 5: 611-615.
5. Ellis SG, Da Silva ER, Spaulding CM i wsp. Review of immediate angioplasty after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: insights from the RESCUE I, RESCUE II, and other contemporary clinical experiences. *Am Heart J* 2000; 139: 1046-1053.
6. De Luca G, Suryapranaa H, van'Hof AW i wsp. Impact of routine stenting on myocardial perfusion and the extent of myocardial necrosis in patients undergoing primary angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2006; 151: 1296.e1-6.
7. Wells R. Microcirculation and coronary blood flow. *Am J Cardiol* 1972; 29: 847-850.
8. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The „no-reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dogs. *J Clin Invest* 1974; 54: 1496-1508.
9. Alanen J, Nevalainen TJ, Lipasti J. Ischaemic contracture and myocardial perfusion in isolated rat heart. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1980; 385: 143-149.
10. Humphrey SM, Gavin JB, Herdson PB. The relationship of ischemic contracture of vascular reperfusion in the isolated rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1980; 12: 1397-1406.
11. Reynolds JM, McDonagh PF. Early in reperfusion, leukocytes alter perfused coronary capillarity and vascular resistance. *Am J Physiol* 1989; 256: H982-H989.
12. McDonagh PF, Roberts DJ. Prevention of transc coronary macromolecular leakage after ischemia-reperfusion by the calcium entry blocker nisoldipine. Direct observations in isolated rat hearts. *Circ Res* 1986; 58: 127-136.
13. Camilleri JP, Joseph D, Fabiani JN i wsp. Microcirculatory changes following early reperfusion in experimental myocardial infarction. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1976; 369: 315-333.
14. Iwakura K, Ito H, Kawano S i wsp. Predictive factors for development of the no-reflow phenomenon in patients with reperfused anterior wall acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 472-477.
15. Uyarel H, Cam N, Okmen E i wsp. Level of Selvester QRS score is predictive of ST-segment resolution and 30-day outcomes in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Am Heart J* 2006; 151: 1239.e1-7.
16. Dobrzycki S, Korecki J, Kozuch M i wsp. Is Q-wave on admission associated with microvascular injury in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty? *Przegł Lek* 2004; 61: 891-894.
17. De Luca G, Ernst N, van'Hof AW i wsp. Preprocedural Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) flow significantly affects the extent of ST-segment resolution and myocardial blush in patients with acute anterior myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Am Heart J* 2005; 150: 827-831.
18. Reffelmann T, Kloner RA. Can anatomic no-reflow be prevented by pharmacologic treatment with adenosine and verapamil? *Am Coll Cardiol* 2003; 41 Supp A: 401A.
19. Zhao JL, Yang YJ, Cui CJ i wsp. Different effects of adenosine and calcium channel blockade on Myocardial no-reflow after acute myocardial infarction and reperfusion. *Cardiovasc Drugs Ther* 2006; 16: [Epub ahead of print].
20. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE i wsp. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *ReoPro and*

- Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998; 98: 734-741.
21. Roffi M, Mukherjee D, Chew DP i wsp. Lack of benefit from intravenous platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition as adjunctive treatment for percutaneous interventions of aortocoronary bypass grafts: a pooled analysis of five randomized clinical trials. *Circulation* 2002; 106: 3063-3067.
  22. Gibson CM, Murphy SA, Marble SJ i wsp. Relationship of creatine kinase-myocardial band release to Thrombolysis in Myocardial Infarction perfusion grade after intracoronary stent placement: an ESPRIT substudy. *Am Heart J* 2002; 143: 106-110.
  23. Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation* 1998; 97: 916-931.
  24. Mehran R, Dangas G, Mintz GS i wsp. Atherosclerotic plaque burden and CK-MB enzyme elevation after coronary interventions: intravascular ultrasound study of 2256 patients. *Circulation* 2000; 101: 604-610.
  25. Zalewski J, Żmudka K, Musiałek P i wsp. Detection of microvascular injury by evaluating epicardial blood flow in early reperfusion following primary angioplasty. *Int J Cardiol* 2004; 96: 389-396.
  26. Watanabe T, Nanto S, Uematsu M i wsp. Prediction of no-reflow phenomenon after successful percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: intravascular ultrasound findings. *Circ J* 2003; 67: 667-671.
  27. Yip HK, Chen MC, Chang HW i wsp. Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction: predictors of slow-flow and no-reflow phenomenon. *Chest* 2002; 122: 1322-1332.
  28. Wilson RF, Laxson DD, Lesser JR i wsp. Intense microvascular constriction after angioplasty of acute thrombotic coronary arterial lesions. *Lancet* 1989; 1: 807-811.
  29. Piana RN, Paik GY, Mascucci M i wsp. Incidence and treatment of "no-reflow" after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1994; 89: 2514-2518.
  30. Grines CL, Cox DA, Stone GW i wsp. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1949-1956.
  31. Sakuma T, Leong-Poi H, Fisher NG, i wsp. Further insights into the no-reflow phenomenon after primary angioplasty in acute myocardial infarction: the role of microthromboemboli. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 15-21.
  32. Hamon M, Richardeau Y, Lecluse E i wsp. Direct coronary stenting without balloon predilation in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999; 138: 55-59.
  33. Katayama T, Kubo N, Takagi Y i wsp. Relationship of atherothrombotic burden and volume detected by intravascular ultrasound to angiographic no-reflow phenomenon during stent implantation in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006; 97: 301-304.
  34. Mahaffey KW, Puma JA, Barbagelata NA i wsp. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1711-1720.
  35. Ikeda N, Yasu T, Kubo N i wsp. Nicorandil versus isosorbide dinitrate as adjunctive treatment to direct balloon angioplasty in acute myocardial infarction. *Heart* 2004; 90: 181-185.
  36. Ito H, Taniyama Y, Iwakura K i wsp. Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 654-660.
  37. Galuto L, DeMaria AN, del Balzo U i wsp. Ischemia-reperfusion injury at the microvascular level: treatment by endothelin A-selective antagonist and evaluation by myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 2000; 102: 3111-3116.
  38. Gregorini L, Marco J, Kozakova M i wsp. Alpha-adrenergic blockade improves recovery of myocardial perfusion and function after coronary stenting in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 482-490.
  39. Skelding KA, Goldstein JA, Mehta L i wsp. Resolution of refractory no-reflow with intracoronary epinephrine. *Cathet Cardiovasc Interv* 2002; 57: 305-309.
  40. Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C i wsp. 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: 2695-2701.
  41. Porto I, Ashar V, Mitchell AR. Pharmacological management of no reflow during percutaneous coronary intervention. *Curr Vasc Pharmacol* 2006; 4: 95-100.
  42. Limbruno U, Micheli A, De Carlo M i wsp. Mechanical prevention of distal embolization during primary angioplasty: safety, feasibility, and impact on myocardial reperfusion. *Circulation* 2003; 108: 171-176.
  43. Svilaas T, van der Horst IC, Zijlstra F. Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS)—study design. *Am Heart J* 2006; 151: 597.e1-597.e7.
  44. Ozaki Y, Nomura M, Nakayama T i wsp. Effects of thrombus suction therapy on myocardial blood flow disorders in males with acute inferior myocardial infarction. *J Med Invest* 2006; 53: 167-173.
  45. Isaaq K, Robin C, Cerisier A i wsp. A new approach of primary angioplasty for ST-elevation acute myocardial infarction based on minimalist immediate mechanical intervention. *Coron Artery Dis* 2006; 17: 261-269.