

Savremeni pristup u prevenciji i terapiji fenomena zastoja koronarnog protoka

Contemporary approach to prevention and therapy of the no-reflow phenomenon

Zoran Stajić¹, Sunčica Panić², Goran Davidović^{3,4}

1-Kliničko-bolnički centar Zemun, Služba kardiologije, Beograd
2-Kliničko-bolnički centar „Dr Dragiša Mišović - Dedinje“, Odeljenje kardiologije, Beograd
3-Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Klinika za kardiologiju, Kragujevac
4-Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac

PRIMLJEN: 30.07.2024.

PRIHVACEN: 08.08.2024.

Zoran Stajic¹, Suncica Panic², Goran Davidovic^{3,4}

1-Clinical Hospital Centre Zemun, Service of Cardiology, Belgrade, Serbia
2-Clinical Hospital Centre "Dr Dragisa Misovic - Dedinje", Department of Cardiology, Belgrade, Serbia
3-University Clinical Centre Kragujevac, Clinic of Cardiology, Kragujevac, Serbia
4-University of Kragujevac, Faculty of Medical Science, Kragujevac, Serbia

RECEIVED: 30.07.2024.

ACCEPTED: 08.08.2024.

APSTRAKT

No-reflow fenomen (fenomen zastoja koronarnog protoka) je definisan kao stanje neadekvatne (nekompletne) perfuzije miokarda kroz određeni segment koronarne cirkulacije, u odsustvu mehaničke opstrukcije epikardne koronarne arterije, odnosno bez prisustva značajne rezidualne stenozе, spazma, okluzivne disekcije ili intrakoronarne tromboze. Razvoj no-reflow fenomena kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom višestruko povećava rizik od ranih kliničkih komplikacija i mortaliteta. Rane intrahospitalne komplikacije se manifestuju u vidu hemodinamske nestabilnosti, akutne srčane insuficijencije uključujući i kardiogeni šok, rupture miokarda, a nastaju kao posledica ekstenzije područja miokardne nekroze, malignih srčanih aritmija, poremećaja u sprovođenju i akutnog edema pluća. Cilj ovog preglednog rada je da se prikažu savremeni aspekti prevencije i terapijskih mogućnosti kod bolesnika sa razvijenim no-reflow fenomenom. Prevencija podrazumeva primenu različitih strategija pre kompletnog ponovnog otvaranja okludirane infarktne koronarne arterije, s ciljem pripreme koronarne mikrocirkulacije za reperfuziju. Preventivne mere bi trebalo da budu usmerene prema različitim patofiziološkim mehanizmima nastanka no-reflow fenomena da bi bile efikasne, od redukcije ukupnog ishemijskog vremena, do primene različitih farmakoloških i nefarmakoloških mera. Primena terapijskih mera je pak potrebna u slučaju neuspešne prevencije i razvoja no-reflow fenomena. U ovom kontekstu terapijski agensi treba da budu efikasni tokom aktuelnog i progresivnog oštećenja miokardne

ABSTRACT

"No-reflow" phenomenon (coronary flow stagnation phenomenon) is defined as a state of inadequate (incomplete) myocardial perfusion through a certain segment of the coronary circulation, in the absence of mechanical obstruction of the epicardial coronary artery, i.e. without the presence of significant residual stenosis, spasm, occlusive dissection or intracoronary thrombosis. The development of the "no-reflow" phenomenon in patients with acute myocardial infarction with ST elevation increases the risk of early clinical complications and mortality many times over. Early intrahospital complications are manifested in the form of hemodynamic instability, acute heart failure including cardiogenic shock, myocardial rupture, and arise as a result of the extension of the area of myocardial necrosis, malignant cardiac arrhythmias, conduction disorders and acute pulmonary edema. The aim of this review is to present the modern aspects of prevention and therapeutic possibilities in patients with the developed "no-reflow" phenomenon. Prevention involves the application of various strategies before the complete reopening of the occluded infarcted coronary artery, with the aim of preparing the coronary microcirculation for reperfusion. Preventive measures should be directed towards different pathophysiological mechanisms of the "no-reflow" phenomenon in order to be effective, from the reduction of the total ischemic time, to the application of various pharmacological and non-pharmacological measures. Application of therapeutic measures is necessary in case of unsuccessful prevention and development of "no-reflow" phenomenon. In this context, therapeutic agents should be effective

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Zoran Stajić, Kliničko-bolnički centar Zemun, Vukova 9, 11080 Beograd, Tel: 063 82 39 795, I-mejl: zoran0312@yahoo.com
Zoran Stajic, Clinical Hospital Centre Zemun, Vukova 9, 11080 Belgrade, Serbia, Phone + 381 63 82 39 795, E-mail: zoran0312@yahoo.com

cirkulacije, a savremena metoda primarne perkutane koronarne intervencije pruža mogućnosti isporučivanja visokih lokalnih doza farmakoloških agenasa direktno u infarktenu koronarnu arteriju, za razliku od tradicionalnog lečenja primenom fibrinolitičke terapije.

Ključne reči: infarkt miokarda sa ST elevacijom; perkutana koronarna intervencija; fenomen zastoja koronarnog protoka.

UVOD

Savremenu definiciju no-reflow fenomena (NRF) odn. fenomena zastoja koronarnog protoka koja je i danas aktuelna postavili su Eeckhout i Kern 2001. godine koji su NRF definisali kao stanje neadekvatne (nekompletne) perfuzije miokarda kroz određeni segment koronarne cirkulacije, u odsustvu mehaničke opstrukcije epikardne koronarne arterije, odnosno bez prisustva značajne rezidualne stenozе, spazma, okluzivne disekcije ili intrakoronarne tromboze.¹

Reperfuzioni NRF je najčešći i klinički najznačajniji oblik koji može da nastane tokom farmakološke (primena trombolitičke terapije) ili mehaničke (izvođenje primarne perkutane koronarne intervencije - pPKI) reperfuzije. Osim mikrovaskularnog oštećenja (MVO) izazvanog distalnom embolizacijom tromba i tkivnog debrisа, ishemijsko-reperfuzionа povredа ima dominantan uticaj u patogenezi. Nakon uspostavljanja protoka u infarktnoj arteriji, nagle biohemijske i metaboličke promene u ishemijskom miokardu dovode do kombinovanih efekata na koronarnu mikrocirkulaciju, koje obuhvataju rapidno uspostavljanje fiziološkog pH, oštećenje mitohondrija, intraćelijsko nakupljanje kalcijuma i aktivaciju inflamatornih ćelija, hemotaksu neutrofila, oslobađanje slobodnih kiseoničnih radikala, hiperkontrakciju kardiomiocita i edem intersticijuma. Interakcija svih ovih procesа dovodi do nastanka različitog stepena mikrovaskularne disfunkcije i opstrukcije, kao i do letalne reperfuzione povrede potencijalno vijabilnog ishemijskog miokarda, što se klinički manifestuje reperfuzionim aritmijа, disfunkcijom miokarda i ekspanzijom infarktne zone.¹

Razvoj NRF povećava za deset puta rizik od ranih kliničkih komplikacija kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom (STEMI). Rane intrahospitalne komplikacije se manifestuju u vidu hemodinamske nestabilnosti, akutne srčane insuficijencije uključujući i kardiogeni šok, rupture miokarda, a nastaju kao posledica ekstenzije područja miokardne nekroze, malignih srčanih aritmija, poremećaja u sprovođenju i akutnog edema plućа.² Fatalne aritmije su primarne komplikacije bolesnika sa NRF sa najvećom učestalošću tokom prvih sati i smanjenjem učestalosti u kasnijem vremenskom periodu. Akutna srčana insuficijencija nastaje kao posledica sistolne disfunkcije leve komore koja je u korelaciji sa veličinom zone miokardne nekroze. Bolesnici kod kojih nastane NRF imaju povišen i kratkoročni i dugoročni mortalitet u periodu do pet godina. Tako se mortalitet bolesnika sa STEMI koji razviju NRF kreće i do 30,2% u periodu do 5 godina.³ NRF

tive during current and progressive myocardial circulation damage, and the modern method of primary percutaneous coronary intervention provides the possibility of delivering high local doses of pharmacological agents directly to the infarcted coronary artery, unlike traditional treatment using fibrinolytic therapy.

Key words: ST elevation myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; "no-reflow" phenomenon.

je nezavisan prediktor neželjenih kliničkih događaja nezavisno od veličine infarkta, i snažno je udružen sa srčanom insuficijencijom i povišenim mortalitetom.

MATERIJAL I METODE

U cilju prikupljanja literaturnih podataka, korišćene su PubMed, Scopus i Google Scholar baze podataka i zvanični internet sajtovi. Pretraga literature rađena je primenom sledećih ključnih reči: no-reflow, akutni infarkt miokarda, ST elevacija, primarna perkutana koronarna intervencija, reperfuzija. Literatura koja je uzeta u obzir obuhvatala je tekstove na engleskom jeziku objavljene u periodu od 1995. do 2024. godine. Literaturu su činili sistematični i narativni pregledni radovi, kritički pregledi, meta analize, kontrolisane randomizovane studije, dvostruko slepe randomizovane studije, monografije, smernice i tekstovi na zvaničnim internet sajtovima.

PREVENCIJA FENOMENA ZASTOJA KORONARNOG PROTOKA

Prevenција NRF podrazumeva primenu različitih strategija pre kompletnog ponovnog otvaranja okludirane infarktne koronarne arterije, s ciljem pripreme koronarne mikrocirkulacije za reperfuziju. Preventivne metode bi trebalo da budu usmerene prema različitim patofiziološkim mehanizmima nastanka NRF da bi bile efikasne. Ipak, poslednjih dvadesetak godina fokus istraživanja je bio uglavnom na redukciji veličine infarkta, odnosno skraćenju vremena „od vrata do balona“. Rana reperfuzija primenom pPKI i trombolitičkim lekovima dovodi do redukcije veličine infarkta i poboljšanja kliničkog ishoda. Međutim, smanjivanje vremena „od vrata do balona“ dostiglo je poslednjih godina svoj plato i dodatno smanjenje ne doprinosi daljem smanjenju mortaliteta. Iz toga proizilazi da su potrebni novi pristupi koji bi dalje poboljšali klinički ishod bolesnika sa STEMI, s obzirom da je jednomesečni mortalitet i dalje visok, a da jedna četvrtina starijih bolesnika nakon STEMI razvije srčanu insuficijenciju. Prema tome, mikrovaskularna opstrukcija i NRF su glavni i još uvek nerešeni problemi bolesnika sa STEMI i predstavljaju glavni cilj trenutnih istraživanja vezanih za STEMI.

Prevenција NRF započinje pre svega kontrolom faktora rizika kod svih asimptomatskih pacijenata sa povišenim kardiovaskularnim rizikom. Najpotentniji endogeni mehanizam ograničenja veličine infarkta je ishemijsko prekoncioni-

ranje. Brojni faktori rizika, lekovi i alkoholna pića mogu uticati na ishemijsko prekondicioniranje. Nitrati imaju pozitivan efekat na rano i kasno prekondicioniranje i njihova hronična primena može kod nekih bolesnika sprečiti nastanak okluzivnog infarkta (STEMI) odnosno dovesti do njegove transformacije u neokluzivni infarkt (NSTEMI). Udaljena ishemija sa ciklusima intermitentne ishemije ekstremiteta obezbeđuje uspešnost ishemijskog prekondicioniranja i kardioprotekcije, što je pokazano u studijama sa bolesnicima podvrgnutih PKI i koronarnoj hirurgiji. Tako je još u studiji Bøtke-a i sar.⁴ pokazano da udaljeno prekondicioniranje pomoću intermitentne ishemije ruke tokom 4 ciklusa inflacije i deflacije manžetne na nadlaktici u trajanju od po 5 minuta dovodi do bolje prezeracije miokarda snimanjem na kardiomagnetnoj rezonanciji u odnosu na kontrolnu grupu bez udaljene ishemije. Takođe, konkomitantna primena morfina tokom pPKI pozitivno utiče na udaljeno prekondicioniranje. Konačno, dokazano je da udaljeno prekondicioniranje utiče i na kompleksne funkcije adheziivnih molekula na neutrofilima koji imaju važnu ulogu u patogenezi nastanka no-reflow fenomena.

Efikan sistem organizacije hitne medicinske pomoći omogućava redukciju ishemijskog vremena i predstavlja ključnu kariku u prevenciji veličine infarkta i komplikacija kod svih bolesnika koji zahtevaju primenu hitne reperfuzione terapije, pPKI ili fibrinolize. Shodno tome, prema aktuelnim preporukama Evropskog udruženja za kardiologiju (eng. ESC) za lečenje bolesnika sa STEMI, vreme od prvog medicinskog kontakta do uspostavljanja dijagnoze STEMI na EKG-u treba da bude ≤ 10 minuta, a vreme do reperfuzije ≤ 120 minuta.⁵ Štetni efekti prologirane ishemije mogu biti potencijalno limitirani lekovima koji modulišu miokardnu potrošnju kiseonika kao što su na pr. beta-blokatori. Izvesni korisni efekti karvedilola, kao i fosinopрила i valsartana na koronarni NRF i veličinu infarkta su dokazani u animalnim studijama, međutim podaci o korisnosti ovih lekova u kliničkim uslovima na NRF do sada nisu publikovani.

Adenozin je lek sa potentnim vazodilatatornim, anti-inflamatornim i anti-trombocitnim dejstvima i kao takav do sada najviše ispitan u kliničkim studijama u smislu prevencije NRF. Rane eksperimentalne studije sa adenozinom su pokazale korisno dejstvo u redukciji veličine infarkta i popravljaju funkcije miokarda zahvaćenog ishemijom. Kasnije studije u humanoј populaciji su potvrdile ove efekte i pokazale da ovi korisni efekti nastaju kao posledica redukcije neutrofilima posredovanog oštećenja endotela u koronarnoj cirkulaciji. Dosadašnje studije sa adenozinom su pokazale da pozitivni efekti adenozina u prevenciji NRF zavise pre svega od doze i načina primene, odnosno samo primena visokih doza adenozina administriranih intrakoronarnim putem pokazuje obećavajuće rezultate. U skladu sa ovim Marzili i sar.⁶ su pokazali da intrakoronarna primena 4 mg adenozina pre ponovnog kompletnog otvaranja infarktne arterije značajno snižava incidenciju NRF, dok primena manjih doza adenozina (120 μ g) nakon aspiracije tromba nije pokazala bolje rezultate u prevenciji NRF u odnosu na placebo. I nedavno publikovana

studija Sadeghian i sar.⁷ je potvrdila značajnu redukciju NRF kod bolesnika koji su neposredno pre stentiranja primili intrakoronarni bolus adenozina u odnosu na bolesnike koji su dobili placebo. Suprotno navedenom, u studiji AMISTAD-II još 2005. godine kod bolesnika sa STEMI lečenih pPKI ili fibrinolitičkom terapijom, nije zapažena razlika u pogledu kliničkih ishoda, razvoja srčane insuficijencije, ponovljenih hospitalizacija ili ukupnog mortaliteta 6 meseci nakon infarkta kod bolesnika koji su primili adenozin u 3-časovnoj intraven-sknoj infuziji u odnosu na placebo.

Nikorandil je savremeni hibridni lek, u fokusu istraživanja poslednjih godina u prevenciji NRF. Predstavljajući kombinaciju ATP-zavisnog otvarača K⁺ kanala i nikotinamid nitrata, za koji je pokazano da smanjuje veličinu infarkta i incidenciju aritmija nakon okluzije i reperfuzije u eksperimentalnim uslovima, verovatno mehanizmom supresije nastanka slobodnih radikala i modulacijom aktivacije neutrofila. Takođe, nikorandil ima i vazodilatatorna dejstva i stimulišuće efekte na prekondicioniranje. Intravenska bolus administracija nikorandila pre pPKI pokazano je da popravljajući angiografske indekse NRF, kao i klinički ishod bolesnika sa STEMI, utičući protektivno na sistolnu funkciju leve komore i redukciju rizika od srčane insuficijencije. Nedavno publikovana klinička studija je potvrdila da i intrakoronarna primena nikorandila tokom pPKI smanjuje indeks mikrovaskularne rezistencije, dovodeći po povećanja koronarne rezerve protoka.⁸ Nedavno je i velika meta-analiza koja je uključila 18 randomizovanih studija sa ukupno 2055 bolesnika, potvrdila pozitivna dejstva periproceduralne primene nikorandila na koronarni protok i redukciju NRF, kao i popravljajući sistolnu funkciju, poboljšavajući klinički ishod i prognozu bolesnika sa STEMI nakon pPKI.⁹

Verapamil je blokator kalcijumskih kanala čije dejstvo je već veoma rano bilo ispitivano u prevenciji NRF. Tako je još 1997. godine publikovana mala randomizovana studija od 40 bolesnika sa STEMI, u kojoj je pokazano da je intrakoronarna primena verapamila bila udružena sa boljom mikrovaskularnom funkcijom koja je procenjivana miokardnom kontrastnom ehokardiografijom. Međutim, u kasnijim istraživanjima prevencije NRF prednost su dobili noviji i savremeniji vazodilatatori.

Nitroprusid je direktni donor azot-monoksida koji ne podleže intraćelijskom mehanizmu u generisanju azot monoksida. Deluje kao koronarni vazodilatator i njegovo dejstvo traje duže od dejstva adenozina. U studiji Amit i sar.¹⁰ nije pokazan pozitivan efekat intrakoronarne primene nitroprusida u prevenciji NRF i popravljaju miokardne perfuzije. Međutim, kasnija studija Zhao i sar.¹¹ je pokazala da profilaktička primena nitroprusida zajedno sa tirofibarom, administriranim preko aspiracionog katetera popravljajući angiografske pokazatelje koronarne cirkulacije i smanjuje veličinu infarkta. Ipak treba naglasiti da primena nitroprusida u prevenciji NRF nije do sada ekstenzivnije ispitivana, već samo u terapiji.

Osim farmakološke prevencije NRF i mehanička prevencija primenom manuelne aspiracije intrakoronarnog tromba ima značajno mesto u strategiji prevencije NRF. Pozitivni efekti tromboaspiracije se ostvaruju preko smanjenja distalne embolizacije. Distalna embolizacija oštećuje mikrocirkulaciju mehaničkom opstrukcijom, zbog oslobađanja trombotskog materijala i komponenata plaka, spontano i jatrogeno, a osim toga dodatno doprinosi i vazokonstrikciji i propagaciji intrakoronarnog tromba. Manuelna tromboaspiracija je dugo vremena predstavljala glavnu strategiju intervencije u STEMI sa velikim trombotskim opterećenjem. Ipak, posle početnih obećavajućih rezultata prikazanih u TAPAS studiji 2008. godine, kasnije studije TOTAL i TASTE, kao i meta-analiza¹² ove tri velike studije su pokazale da rutinska primena tromboaspiracije ne poboljšava klinički ishod. Ipak, u podgrupi bolesnika sa visokim trombotskim opterećenjem, tromboaspiracija je pokazala pozitivan uticaj na smanjenje distalne embolizacije i mortaliteta.

Uređaji za distalnu protekciju se već dugo vremena koriste u elektivnim perkutanom koronarnim intervencijama, pre svega na venskim graftovima u sprečavanju interventnog NRF. Imajući ovo u vidu, u studiji DEDICATION još 2008. godine je ispitivana potencijala uloga uređaja za distalnu protekciju kod bolesnika sa STEMI u smislu redukcije NRF. Međutim, rezultati ove studije nisu pokazali benefit primene uređaja za distalnu protekciju kod STEMI bolesnika, te oni nisu dalje ni ispitivani u ovoj indikaciji.

Visoko trombotsko opterećenje povezano je sa povišenom koronarnom vaskularnom rezistencijom, te implantacija stenta u ovim slučajevima povećava rizik od migracije tromba i proksimalno i distalno u mikrocirkulaciju što doprinosi nastanku NRF. Odloženo stentiranje je novija strategija u prevenciji NRF čiji je cilj da se odloži implantacija stenta za određeni fiksni period dok se ne uspostavi stabilan distalni protok. Ovaj period odlaganja omogućava postepenu resorpciju tromba, poboljšanje TIMI protoka, smanjenje vazospazma i smanjenje periproceduralnih komplikacija zbog usporenog protoka. Ipak, sa druge strane postoji i potencijalni rizik od ponovne okluzije infarktne arterije u periodu čekanja, koji se može redukovati primenom parenteralne antikoagulantne terapije i GPIIb/IIIa inhibitora. Dodatna mana odloženog stentiranja je i potreba za dve procedure koje produžavaju hospitalizaciju i povećani troškovi lečenja. DEFER-STEMI studija¹³ je bila prva randomizovana studija koja je pokazala benefit odloženog stentiranja u smislu redukcije NRF i poboljšanja mikrovaskularne opstrukcije na kardiomagnetnoj rezonanciji, ali kasnija velika DANA-MI 3-DEFER studija¹⁴ sa 1200 bolesnika nije potvrdila benefit u smislu kliničkog ishoda kao ni poboljšanje MVO na kardiomagnetnoj rezonanciji, uz istovremeno povišen rizik od rane ponovne okluzije (reinfarkta). Ipak, kod bolesnika kod kojih je dužina lezije / stenta bila veća od 24 mm, odložena strategija je signifikantno redukovala veličinu infarkta. Rezultati nedavne meta-analize Cassese-a i sar.¹⁵ u kojoj su analizirani rezultati 4 randomizovane studije, je pokazala da odloženo stentiranje poboljšava angiografske pokazatelje protoka bez uticaja na

klinički ishod. Istovremeno, proučavano je i koliko dug treba da bude vremenski interval za odloženo stentiranje, i on se kretao u većini studija od 24 do 72 sata, izuzev u studiji INNOVATION gde je bio 7 dana. Ipak, većina istraživača smatra da je vremenski interval od 24 do 48 sati suviše kratak za disoluciju tromba i da je optimalni vremenski interval za postizanje benefita ove strategije 5 - 7 dana.

Predilatacija infarktne lezije i infarktne arterije pre stentiranja može dovesti do dislokacija aterosklerotskog debrisa i koronarnog tromba i nastanak NRF. Direktno stentiranje bez prethodne predilatacije je još ranih dvehiljaditih godina predloženo kao strategija prevencije NRF. Međutim, direktno stentiranje bez predilatacije može da rezultuje neadekvatnom ekspanzijom stenta. Takođe, rezultati direktnog stentiranja su se pokazali kontraverznim. Dudek i sar. Su još 2010. godine u studiji PIHRATE predložili strategiju direktnog stentiranja nakon manuelne tromboaspiracije koja je dovela do poboljšanja koronarne mikrocirkulacije, što je potvrđeno poboljšanjem miokardne perfuzije.

Rizik od distalne embolizacije je povezan primarno sa veličinom trombotskog opterećenja koje se može redukovati osim tromboaspiracijom i primenom GPIIb/IIIa inhibitora. Abciximab i epifibatid popravljaju mikrovaskularnu funkciju kada se primene intrakoronarnim putem zbog visokih lokalnih koncentracija koje omogućavaju difuziju ovih lekova unutar intrakoronarnog tromba. Ovi lekovi najbolje popravljaju miokardnu perfuziju ako se primene pre balon dilatacije i dislokacije tromba i ukoliko se administruju u kontrinuiranoj intravenskoj infuziji najmanje 12 sati posle pPKI. Studija AIDA STEMI je pokazala da nema značajne razlike u prevenciji NRF u odnosu na put primene ovih lekova (intrakoronarno vs. intravenski).¹⁶

P2Y12 inhibitori imaju takođe važnu ulogu u redukciji distalne embolizacije kod visokog trombotskog opterećenja. S obzirom na to da oni trenutno predstavljaju integralni deo savremenog medikamentnog lečenja STEMI, teško je proceniti njihov dodatni uticaj na NRF. Ipak, PLEO studija je nedavno pokazala bolji oporavak mikrovaskularne funkcije, merenjem IMR-a kod bolesnika lečenih tikagrelorom u odnosu na klopidogetrel. Ovi nalazi su u skladu sa rezultatima velike meta-analize¹⁷ koja je potvrdila veći benefit tikagrelora u odnosu na klopidogetrel u redukciji NRF i neželjenih kardiovaskularnih događaja, bez značajnog povećanja rizika od krvavljenja.

Potencijalni benefit intrakoronarne primene fibrinolitika u prevenciji i terapiji NRF je takođe bio predmet istraživanja, i uprkos rezultatima meta-analize da je ciljana intrakoronarna primena fibrinolitičke terapije bezbedna, randomizovana studija T-TIME je pokazala da primena niskih doza alteplaze intrakoronarno ne poboljšava MVO. Važno je naglasiti, da iako primena fibrinolitika s jedne strane smanjuje distalnu embolizaciju, ona s druge strane može pogoršati intramiokardnu hemoragiju, tako da se rutinska primena ne preporučuje.

Brojne studije su do sada potvrdile povezanost hiperglikemije i NRF, nezavisno od prethodne glikemijske kontrole evaluirane preko vrednosti HbA1c, sugerirajući direktne štetne efekte hiperglikemije na reperfuzionu povredu. I zaista, optimalan i promptni tretman hiperglikemije je važan cilj u prevenciji NRF. U skladu sa navedenim i rezultati DIGAMI studije su potvrdili da je periproceduralna redukcija nivoa glikemije značajno povezana sa redukcijom veličine infarkta.¹⁸

Statini su savremeni lekovi za terapiju hiperlipidemija, potencijalno efikasni i u redukciji reperfuzione povrede. Iwakura i sar.¹⁹ su pokazali da je hronična terapija statinima kod pacijenata sa i bez hiperholesterolemije udružena sa nižom prevalencijom NRF i boljim funkcionalnim oporavkom miokarda nakon infarkta.

Primena terapijske hipotermije je noviji nefarmakološki i još uvek eksperimentalni pristup u prevenciji NRF, popravljanju ishoda i prognoze bolesnika sa STEMI, bazirana na rezultatima eksperimentalnih studijama u kojima je pokazano da inicijacija hipotermije neposredno pre reperfuzije infarktne arterije značajno redukuje incidenciju NRF bez uticaja na veličinu infarkta. Redukcija NRF uvođenjem bolesnika u hipotermiju nakon reperfuzije velike epikardne koronarne arterije smanjuje ekspanziju infarkta i neželjenog remodelovanja leve komore (uključujući i dilataciju), što konsekutivno utiče i na redukciju pojave srčane insuficijencije i mortaliteta. Ipak, dosadašnje kliničke studije CHILL-MI, VELOCITY i COOL-AMI nisu potvrdile benefit u smanjenju veličine infarkta i MVO, već naprotiv veći broj neželjenih kardiovaskularnih događaja.

Hiperoksemična reperfuzija u prevenciji NRF je savremeni alternativni pristup, trenutno u fazi premarketinškog odobrenja od strane zdravstvenog regulatora u Sjedinjenim Američkim Državama. Infuzija super saturisanog kiseonika tokom 90 minuta nakon završene pPKI kod bolesnika sa STEMI je ispitivana u studiji AMIHOT I i pokazala je bezbednost, kao redukciju veličine infarkta u studiji AMIHOT II. Nedavno publikovani rezultati IC-HOT studije su potvrdili poboljšanje kliničkog ishoda, redukciju srčane insuficijencije i redukciju mortaliteta u jednogodišnjem praćenju.

Osim napred navedenih, proučavana je primena i brojnih drugih agenasa u prevenciji NRF sa kontraverznim rezultatima, ali su potrebne dodatne randomizovane studije kako bi se potvrdilo njihovo potencijalno korisno dejstvo. FX06 je humani peptid za koji je u FIRE studiji pokazano da smanjuje MVO ispitivanu kardiomagnetnom rezonancijom. Primena liraglutida u odnosu na placebo je smanjila incidenciju NRF20. Takođe, primena analoga GLP-1 poboljšava glikoregulaciju, smanjuje inflamaciju i popravljajući endotelnu disfunkciju što sve doprinosi prevenciji NRF. Primena eritropoetina u eksperimentalnim uslovima redukuje apoptozu, suprimira inflamaciju i povećava koncentraciju azot monoksida, a snižene vrednosti endogenog eritropoetina koje su nađene kod bolesnika sa NRF podupiru dalja istraživanja kliničke primene eritropoetina kod bolesnika sa STEMI u prevenciji NRF.

TERAPIJA NO-REFLOW FENOMENA

Primena terapijskih mera je potrebna u slučaju neuspešne prevencije i razvoja NRF. U ovom kontekstu terapijski agensi treba da budu efikasni tokom aktuelnog i progresivnog oštećenja miokardne cirkulacije, a savremena metoda pPKI pruža mogućnost isporučivanja visokih lokalnih doza farmakoloških agenasa direktno u infarktnu koronarnu arteriju, za razliku od tradicionalnog lečenja primenom fibrinolitičke terapije.

Svi bolesnici sa STEMI prema aktuelnim ESC preporukama²¹ treba da dobiju dvojni antitrombotičnu terapiju, aspirin i P2Y12 inhibitor pre pPKI. Prasugrel i tikagrelor su preferencijalni potentni P2Y12 inhibitori, dok se klopidoogrel primenjuje kada su oni kontraindikovani, kod bolesnika koji su na hroničnoj oralnoj antikoagulantnoj terapiji i kod bolesnika sa prethodnim hemoragijskim moždanim udarom u anamnezi. Kangrelor je indikovao kod bolesnika kod kojih peroralna ingestija P2Y12 inhibitora nije moguća.

Heparin se kao antikoagulant primenjuje periproceduralno kao bolus intravenska injekcija u dozi od 70-100 IU/kg/tt [130] uz praćenje terapijskih vrednosti aktivisanog vremena koagulacije (ACT) da bi se osigurao antikoagulantni efekat, koje treba da budu u opsegu od 250 do 350 sekundi.

Kod bolesnika sa visokim rezidualnim trombotskim opterećenjem nakon inicijalnog otvaranja infarktne arterije pomoću koronarne žice ili balona, aktuelne ESC preporuke sugerisu da je razumno razmotriti primenu manuelne tromboaspiracije.²¹

Kada se postavi sumnja na razvoj NRF tokom pPKI na osnovu TIMI protoka <3, osnovni prioritet je obezbeđivanje i potvrđivanje patentnosti epikardne infarktne koronarne arterije. Potrebno je odmah isključiti druge moguće uzroke okluzije kao što su okluzivna koronarna disekcija, migracija tromba i/ili vazospazam.²² Kada se patentnost koronarne arterije potvrdi angiografskom vizualizacijom i/ili intravaskularnim imidžing metodama, potrebno je obezbediti hemodinamsku i ritmogenu podršku ukoliko je ona neophodna, u slučaju naglo nastale hipotenzije i/ili bradikardije koje često prate nastanak NRF (implantacija intraaortne balon pumpe, imple, i eventualno privremenog pejsmejkerja). U daljem toku lečenja ESC preporuke sugerisu primenu GPIIb/IIIa inhibitora kao bail out strategije, intrakoronarnim ili intravaskularnim putem.²¹ Kod bolesnika sa NRF koji je refraktoran na navedene mere, potrebno je u daljem toku liberalno administrirati koronarne vazodilatatore.²²

Lečenje NRF je veoma složeno i neizvesno i podrazumeva primenu farmakoloških i nefarmakoloških mera. U Tabeli 1. prikazani su farmakološki agensi, načini administracije i doze koje se primenjuju u lečenju NRF.²² Idealni put administracije lekova u terapiji NRF je intrakoronarni preko mikrokatereta ili OTW (eng. Over-The-Wire) balona u distalnu koronarnu ar-

teriju, što smanjuje neželjene sistemske (hipotenzivne) efekte i obezbeđuje isporuku leka u mikrocirkulaciju.²³ Posebni dvolumenski baloni ili katereri za trombektomiju omogućavaju primenu lekova distalno bez gubitka pozicije koronarne žice. Nedavno je opisana i tehnika perforiranog semi-komplijantnog balona za primenu koronarnih vazodilatatora direktno u distalni segment infarkte arterije kao alternativa postojećim standardnim tehnikama.²⁴

Tabela 1. Farmakološka terapija no-reflow fenomena.

Lek	Administracija	Doza
Adenozin	intrakoronarno	50 - 200 µg bolus
	intravenski	70 µg/kg/min
Verapamil	intrakoronarno	100 - 250 µg bolus
Diltiazem	intrakoronarno	400 µg bolus
Nikardipin	intrakoronarno	50 - 200 µg bolus
Nitroprusid	intrakoronarno	50 - 200 µg bolus
Adrenalin	intrakoronarno	50 - 200 µg bolus
Abciximab	intravenski	Bolus 0,25 mg/kg Infuzija 0.125 mg/kg/min
Eptifibatid	intravenski	Bolus 180 mg/kg Infuzija 2 mg/kg/min
Tirofiban	intravenski	Bolus 25 mg/kg Infuzija 0.15 mg/kg/min

Vazodilatatori (adenozin, nitroprusid, verapamil) se mogu primenjivati u multiplim bolusima ukoliko NRF perzistira i bolesnik je hemodinamski stabilan. Može se pokušati i primena različitih vazodilatatora ako prvi primenjeni ne dovede do poboljšanja protoka.

Nikorandil je novi, savremeni koronarni vazodilatator koji ostvaruje svoj efekat preko nikotinamid nitrata otvarajući mitohondijalne natrijumske kanale što dovodi do povećanja intraćelijske koncentracije kalcijuma. Ovaj efekat bi mogao biti kardioprotektivan, pošto je u akutnom infarktu miokarda otvaranje ATP-zavisnih kalijumskih kanala urođeni protektivni mehanizam kardiomiocita na ishemiju. Dodatno, nikorandil moduliše i aktivaciju neutrofila i na taj način ostvaruje pozitivno antiinflamatorno dejstvo u akutnom infarktu miokarda. Kada se primeni kao pojedinačna intrakoronarna injekcija značajno popravlja koronarni protok u razvijenom NRF, dok primena u intravenskoj infuziji dovodi do poboljšanja vijabilnosti miokarda, sistolne funkcije i kliničkog ishoda. U velikoj meta-analizi 18 studija Xu i sar.²⁵ su pokazali da nikorandil primenjen periproceduralno prevenira NRF, popravlja sistolnu funkciju leve komore i smanjuje end-dijastolni volumen leve komore, što ukazuje na kontinuirane efekte na funkcionalni oporavak nakon akutnog infarkta miokarda. Trenutno, primena nikorandila kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda je ograničena i dostupna samo u pojedinim evropskim zemljama.

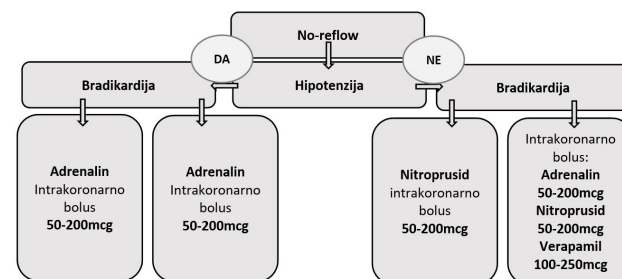
Primena adrenalina u terapiji NRF je novija strategija lečenja NRF, posebno kod bolesnika koji su hipotenzivni i bradikardni. Pozitivni efekti adrenalina u vidu poboljšanja protoka, rezolucije ST segmenta i popravljanja ejeckione frakcije

leve komore kod bolesnika sa refraktornim NRF bazirani su na rezultatima nerandomizovane studije RESTORE.²⁶ Nedavno publikovana studija Darwish i sar.²⁷ je pokazala da je adrenalin jednako efikasan u odnosu na adenozin u terapiji NRF, ali sa boljom dugoročnom prognozom.

Grancini i sar.²⁸ su nedavno opisali jednostavnu, alternativnu i inovativnu tehniku SALINE u terapiji NRF koja se sastoji u snažnom manuelnom ubrizgavanju fiziološkog rastvora kroz aspiracioni kateter supra-selektivno u infarktenu arteriju zahvaćenu NRF.

Iako je ranije dokazano da adenozin i nitroprusid poboljšavaju koronarni protok kod bolesnika sa STEMI i NRF tokom pPKI, oni ipak nemaju pozitivan efekat na smanjenje mortaliteta i nastanak srčane insuficijencije. U randomizovanoj, prospektivnoj studiji REFLO-STEMI pokazano je da je kombinovana primena visokih doza adenozina (1-2 mg) i nitroprusida (250 µg) dovodi do povećanja neželjenih kliničkih događaja u periodu do 6 meseci nakon intervencije.²⁹

Kao što je već ranije istaknuto, razvoj NRF često dovodi do iznenadnog pogoršanja kliničkog stanja, što se pre svega ogleda u razvoju hipotenzije i/ili bradikardije.³⁰ U tom slučaju je važno pravilno odabrati vazodilatatorni lek koji bi mogao da poboljša koronarni protok bez dodatnog negativnog uticaja na hemodinamiku i ritmogeni status. Na Slici 1. prikazan je algoritam primene farmakoloških agenasa u slučajevima nastanka hipotenzije i bradikardije kod bolesnika sa razvijenim i refraktarnim NRF.



Slika 1. Algoritam primene koronarnih vazodilatatora kod razvoja no-reflow fenomena.

ZAKLJUČAK

Imajući u vidu rezultate brojnih dosadašnjih studija, dostupni podaci sugerišu da je prevencija NRF moguća s tim da je neophodno primeniti različite farmakološke i nefarmakološke strategije, a prvenstveno visoke doze različitih farmakoloških agenasa intrakoronarnim putem koji deluju na različite patofiziološke mehanizme nastanka NRF. Ujedno, NRF se može posmatrati i kao poslednja barijera pre uspostavljanja optimalne reperfuzije kod svih STEMI bolesnika, i zbog toga prevencija NRF treba da bude primarni cilj jer jednom kada nastane NRF uspešnost njegovog lečenja je i dalje neizvesna. Kombinovana primena farmakoloških agenasa i nefarmakoloških modaliteta, u ovom trenutku, čini se kao jedina strategija koja bi mogla da poboljša prognozu bolesnika sa no-reflow fenomenom.

LITERATURA

1. Eeckhout E, Kern MJ. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J* 2021; 22: 729-39.
2. Ooi E, Tavella R, Arstall M, et al. Incidence and outcomes of the no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention: Insights from the CADOSA registry. *Heart Lung Circ* 2015; 24: S279.
3. Choo EH, Kim PJ, Chang K, et al. The impact of no-reflow phenomena after primary percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of mortality. *Coron Artery Dis*. 2014; 25: 392-8.
4. Bøtker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2010; 375: 727-34.
5. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39: 119-77.
6. Marzilli M, Orsini E, Marraccini P, Testa R. Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2154-9.
7. Sadeghian M, Mousavi SH, Aamaræe Z, Shafiee A. Administration of intracoronary adenosine before stenting for the prevention of no-reflow in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Scand Cardiovasc J* 2022; 56: 23-7.
8. Kostic J, Djordjevic-Dikic A, Dobric M, et al. The effects of nicorandil on microvascular function in patients with ST segment elevation myocardial infarction undergoing primary PCI. *Cardiovasc Ultrasound* 2015; 13: 26.
9. Geng N, Ren L, Xu L, Zou D, Pang W. Clinical outcomes of nicorandil administration in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2021; 21: 488.
10. Amit G, Cafri C, Yaroslavlsev 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: 887.e9-14.
11. Zhao YJ, Fu XH, Ma XX, et al. Intracoronary fixed dose of nitroprusside via thrombus aspiration catheter for the prevention of the no-reflow phenomenon following primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Exp Ther Med* 2013; 6: 479-4.
12. Jolly SS, James S, Džavík V, et al. Thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction: an individual patient meta-analysis: Thrombectomy Trialists Collaboration. *Circulation* 2017; 135: 143-52.
13. Carrick D, Oldroyd KG, McEntegart M, et al. A randomized trial of deferred stenting versus immediate stenting to prevent no- or slow-reflow in acute ST-segment elevation myocardial infarction (DEFER-STEMI). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2088-98.
14. Kelbæk H, Høfsten DE, Køber L, et al. Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (DANAMI 3-DEFER): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 2199-206.
15. Cassese S, Belle L, Ndrepepa G, et al. Deferred vs immediate stenting in primary percutaneous coronary intervention: a collaborative meta-analysis of randomized trials with cardiac magnetic resonance imaging data. *Can J Cardiol* 2018; 34: 1573-80.
16. Desch S, Wöhrle J, Hambrecht R, et al. Intracoronary versus intravenous abciximab bolus in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 1-year results of the randomized AIDA STEMI trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1214-5.
17. Alyamani M, Campbell S, Navarese E, Welsh RC, Bainey KR. Safety and efficacy of intracoronary thrombolysis as adjunctive therapy to primary PCI in STEMI: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2021; 37: 339-46.
18. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57-65.
19. Iwakura K. Modulation of individual susceptibility to the no-reflow phenomenon after acute myocardial infarction. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 4519-28.

20. Atar D, Petzelbauer P, Schwitter J, et al. Effect of intravenous FX06 as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction results of the F.I.R.E. (Efficacy of FX06 in the Prevention of Myocardial Reperfusion Injury) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 720-9.
21. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39: 119-77.
22. Rezkalla SH, Stankowski RV, Hanna J, Kloner RA. Management of no-reflow phenomenon in the catheterization laboratory. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 215-23.
23. Kumar D, Ahmed I, Bardooli F, et al. Techniques to Treat slow-flow/no-reflow during primary percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med* 2023; 47: 1-4.
24. Sinha SK, Kumar P, Sharma AK, et al. Perforated balloon technique mediated intracoronary delivery of nicorandil to treat coronary no-reflow phenomenon: a novel pharmacological solution to precarious situation. *Am J Cardiovasc Dis* 2021; 11: 544-54.
25. Xu L, Wang L, Li K, et al. Nicorandil prior to primary percutaneous coronary intervention improves clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther* 2019; 13: 1389-1400.
26. Navarese EP, Frediani L, Kandzari DE, et al. Efficacy and safety of intracoronary epinephrine versus conventional treatments alone in STEMI patients with refractory coronary no-reflow during primary PCI: The RESTORE observational study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021; 97: 602-11.
27. Darwish A, Frere AF, Abdelsamie M, Awady WE, Gouda M. Intracoronary epinephrine versus adenosine in the management of refractory no-reflow phenomenon: a single-center retrospective cohort study. *Ann Saudi Med* 2022; 42: 75-82.
28. Grancini L, Diana D, Centola A, et al. The SALINE Technique for the treatment of the no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention in STEMI. *J Clin Med* 2023; 12: 2405.
29. Nazir SA, Khan JN, Mahmoud IZ, et al. The REF-LO-STEMI (REperfusion Facilitated by LOcal adjunctive therapy in ST-Elevation Myocardial Infarction) trial: a randomised controlled trial comparing intracoronary administration of adenosine or sodium nitroprusside with control for attenuation of microvascular obstruction during primary percutaneous coronary intervention. Southampton: NIHR Journals Library, 2016.
30. Annibali G, Scrocca I, Aranzulla TC, Meliga E, Maiellaro F, Musumeci G. "No-Reflow" phenomenon: a contemporary review. *J Clin Med* 2022; 11: 2233.