

УДК 616.1/4

В.Й.ЦЕЛУЙКО, д. мед. н., професор; М.М. ДЬОЛОГ, О.А. ЛЕОНЕНКО

/Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України/

Феномен невідновленого кровотоку після первинних черезшкірних коронарних втручань

Резюме

Основною причиною розвитку інфаркту міокарда є атеротромбоз інфарктзалежної коронарної артерії (ІЗКА), а своєчасна реваскуляризація коронарних судин забезпечує відновлення кровотоку. В статті йдеться про розвиток феномена невідновленого кровотоку (ФНК) після первинних черезшкірних коронарних втручань (ПЧКВ) у хворих з атеросклеротичним ураженням коронарних артерій. ФНК спостерігається у понад 20% хворих з ІМП ST після ПЧКВ залежно від застосовуваних методів діагностики.

У статті детально висвітлені питання патогенезу, фактори ризику та діагностичні критерії ФНК, методи профілактики, лікування та їх ефективність, засоби медикаментозної та немедикаментозної терапії. Показано, що велике значення для поліпшення прогнозу має своєчасність та повнота надання сучасного лікування, яке згідно з рекомендаціями має включати проведення коронарографії та за необхідності – стентування коронарних судин. Всі складові ФНК нівелюють результати реперфузійної терапії у хворих з ІМП ST, що призводить до достовірно гірших клінічних результатів у динаміці та вказує на необхідність проведення подальших досліджень і клінічних випробувань.

Ключові слова: атеротромбоз інфарктзалежної коронарної артерії, феномен невідновленого кровотоку, первинне черезшкірне коронарне втручання

На сьогодні в структурі причин смертності в розвинутих країнах світу провідне місце займають серцево-судинні захворювання, при цьому кожен шостий чоловік і кожна сьома жінка в Європі помирають від інфаркту міокарда. На смертність від інфаркту міокарда впливає багато факторів, в тому числі вік, гостра серцева недостатність, час затримки початку лікування, режим лікування, наявність в анамнезі попереднього інфаркту міокарда, цукрового діабету, ниркової недостатності, кількість уражених коронарних артерій, фракція викиду та призначене лікування. Проте найбільш важливе значення для поліпшення прогнозу має своєчасність та повнота надання сучасного лікування, яке за рекомендаціями має включати проведення коронарографії та за необхідності – стентування коронарних судин. Як відомо, головною причиною розвитку інфаркту міокарда є атеротромбоз інфаркт-залежної коронарної артерії (ІЗКА), а своєчасна реваскуляризація забезпечує відновлення кровотоку. Первинне черезшкірне коронарне втручання (ПЧКВ) слід проводити якомога раніше, а час від першого контакту з медперсоналом до початку ПЧКВ не повинен перевищувати 90–120 хвилин (у випадках високого ризику з великим переднім інфарктом у пацієнтів, які звернулися по допомогу протягом 2 годин після появи симптомів, така затримка повинна бути ≤ 60 хвилин) [1].

Після епізоду тривалого припинення кровотоку і подальшого відновлення течії крові у великих артеріях епікарда має місце значне структурне і функціональне пошкодження в системі мікроциркуляції, що призводить до недостатнього кровопостачання кардіомиоцитів. Така розбіжність між очікуваним результатом і реальною клінічною ситуацією описана в літературі як феномен «ілюзії реперфузії» [2]. Внаслідок цього феномена у хворих з гострим

інфарктом міокарда (ГІМ), які перенесли «успішну» (в плані відновлення епікардального кровотоку) реваскуляризацію міокарда, може спостерігатися ускладнене загоєння з формуванням аневризми серця, а також запобігання розвитку колатерального кровотоку в майбутньому. «Винуватцем» такого стану є патологічний процес, описаний в літературі як «феномен невідновленого кровотоку» (ФНК), в англійському варіанті – «no/slow-reflow», або «уповільненого, часткового відновлення кровотоку» [3].

Вивчення цього феномена почалося наприкінці 1960-х – на початку 1970-х років, коли ФНК вперше був описаний в експериментальних дослідженнях для головного мозку, нирок, шкіри, а пізніше – міокарда, коли коронарна артерія закривалася механічним окклюдером (від 90 хвилин до 3 годин), з подальшим використанням флуоресцентного барвника (R. Kloner, C. Ganote, R. Jennings, 1974). Незважаючи на сорокарічну дослідницьку роботу в цій галузі, патофізіологія феномена «no-reflow» залишається недостатньо вивченою на сьогоднішній день [4].

Частота реєстрації феномена невідновленого кровотоку у хворих після ПЧКВ

Феномен невідновленого кровотоку – не просто короткочасна подія при відновленні коронарної перфузії, а патологічний процес з прогресуючим перебігом у перші години та дні захворювання. Слід підкреслити, що частота реєстрації феномена різна у різних авторів і залежить від методики виявлення феномена, вибору методу реваскуляризації (тромболізіс або перкутанні

Таблиця 1. Частота виникнення феномена невідновленого кровотоку за даними досліджень з використанням різних критеріїв діагностики

Автор	Кількість пацієнтів (n)	Тривалість ішемії, години	Спосіб реперфузії	Діагностичний критерій	Частота ФНК, %
Santoro [5]	37	≤12	ПЧКВ з кінцевим ТІМІ =3	Зниження сегмента ST ≤50% за 30 хв	43
Morishima [6]	120	≤6	ПЧКВ	ТІМІ ≤2	25
Henriques [7]	924	–	ПЧКВ з кінцевим ТІМІ =3	МВГ ≤2	11
Hamada [8]	104	≤6	ПЧКВ з кінцевим ТІМІ =3	Corrected TIMI frame count	42
Galiuto [9]	24	≤6	ПЧКВ або тромболізіс	Трансторакальна ехокардіографія з контрастуванням	66
Ito [10]	126	≤24	ПЧКВ або тромболізіс	Трансторакальна ехокардіографія з контрастуванням	37
Wu [11]	44	≤24	ПЧКВ або тромболізіс	Невідкладна МРТ у режимі перфузії з гадолінієм	25
Taylor [12]	20	≤12	ПЧКВ	Невідкладна МРТ у режимі перфузії з гадолінієм	95
Eitel [13]	738	≤12	ПЧКВ або тромболізіс	Відкладена МРТ	42
Hombach [14]	110	≤12	ПЧКВ або тромболізіс	Відкладена МРТ	46
Mewton [15]	50	≤12	ПЧКВ або тромболізіс	Екстрена та відкладена МРТ	80 (екстр.) та 75 (відкл.)

Примітки: ФНК – феномен невідновленого кровотоку, ПЧКВ – первинне черезшкірне коронарне втручання, МРТ – магнітно-резонансна томографія.

втручання), часу реєстрації після проведення реваскуляризації, супутньої терапії тощо (табл. 1).

В останні роки у зв'язку із впровадженням більш досконалих технологій діагностики (контрастна ехокардіографія, внутрішньосудинне доплерівське дослідження кровотоку в ІЗА і внутрішньокоронарного тиску) частота виявлення ФНК збільшилася і коливається від 29% [16] до 66% [3, 9].

У настанові Європейського товариства кардіологів (ESC – European Society of Cardiology, 2008) вказано, що ФНК зустрічається у 10–40% випадків реваскуляризації з приводу ІМП ST.

У разі планових ендovasкулярних втручань частота ФНК становить від 0,3 до 2%, що зумовлено меншим ризиком мікроемболізації (при планових операціях бляшка зазвичай є цілісною, більш щільна і стабільна, тромботичні нашарування частіше відсутні або мінімальні), менше виражені набряк і запалення ішемізованої тканини на відміну від екстрених втручань при гострому коронарному синдромі (ГКС) [17].

В ході експериментальних досліджень відзначено, що площа зони з невідновленим кровотоком (НК) прогресивно збільшується протягом 8 годин від початку спостереження і зростає в 3 рази порівняно з вихідною (до 35% зони ризику), достовірно корелює ($r=0,88-0,97$) з ІМ, а через 48 годин спостереження розмір зони порушеної мікроциркуляції продовжував зростати з паралельним збільшенням розміру некрозу [19]. Вивчення динаміки зони НК в терміні більше 24 годин проводилося у хворих, які перенесли ГІМ. Так, при обстеженні через 24 години [18], 9 днів [20] і через 1 місяць [9] виявлено як збільшення частоти реєстрації зон, так і зворотна динаміка процесу. E. Brochet і співавтори [20], використовуючи контрастну ехокардіографію для оцінки ФНК в ранні терміни після успішного відновлення кровотоку в ІЗА, через 9 днів виявили, що в 50% сегментарних зон міокарда з ознаками ФНК в ранні терміни надалі відновлюються тканинна перфузія і регіонарна скоротливість міокарда. У випадках стійкої реєстрації ФНК поліпшення скоротливості міокарда не спостерігали. В іншому дослідженні з ранньою реєстрацією тканинного кровотоку відразу після втручань було відзначено значне зменшення частоти виявлення зон НК

через 1 місяць після початку захворювання у 55% хворих і збереження порушень мікроциркуляції у решти 45% [9], причому у хворих без вихідних порушень в перші 24 години надалі не спостерігали появи зон НК. Автори виявили, що частота розвитку ФНК при досягненні кровотоку класу ТІМІ 3 в епікардіальних судинах у хворих з ГІМ, які отримували фібринолітичний агент (62,5%), була більше, ніж при використанні інтервенційних втручань (31%) [3].

Таким чином, зважаючи на відому частоту виникнення ФНК при ПЧКВ у хворих на ІМП ST та відомі наслідки невідновлення перфузії міокарда, можна говорити про те, що тільки 35 із 100 пацієнтів отримують «ідеальну» перфузію міокарда в зоні ішемії, яку можна підтвердити за допомогою маркерів реперфузії.

Патогенетичні ланки розвитку феномена невідновленого кровотоку

Патогенез ФНК – багатофакторний, включає ішемію, реперфузійне ушкодження та мікроемболізацію в поєднанні з каскадом клітинних реакцій, які виникають у відповідь на ушкодження.

Ішемія впливає на ендотеліальні клітини, викликаючи утворення у судинах змін, які спричиняють облітерацію їх просвіту, а також експресію Р-селектину. Кардіоміоцити, в свою чергу, реагують на ішемію ацидозом і підвищенням рівня внутрішньоклітинних іонів Na^+ та Ca^{2+} , що призводить до набряку клітин і помірного відкриття транспортних пор. Реперфузія призводить до подальшої облітерації просвіту судин агрегатами нейтрофілів та тромбоцитів, які, в свою чергу, виробляють велику кількість вазоконстрикторів і медіаторів запалення. На рівні кардіоміоцитів реперфузія стимулює продукцію мітохондріями вільних радикалів кисню. Вільні радикали та швидка нормалізація рН зумовлює відкриття великої кількості мітохондріальних транспортних пор із подальшим набуханням мітохондрій та руйнуванням клітин. Ішемічний та реперфузійний механізми набухання клітин разом з інтерстиціальним набряком сприяють розвитку мікроваскулярної обструкції через стиснення. Нарешті, спазм судин та атеротромботична емболізація призводять до стійкої ішемії та некрозу емболізованої ділянки [21] (рис. 1).

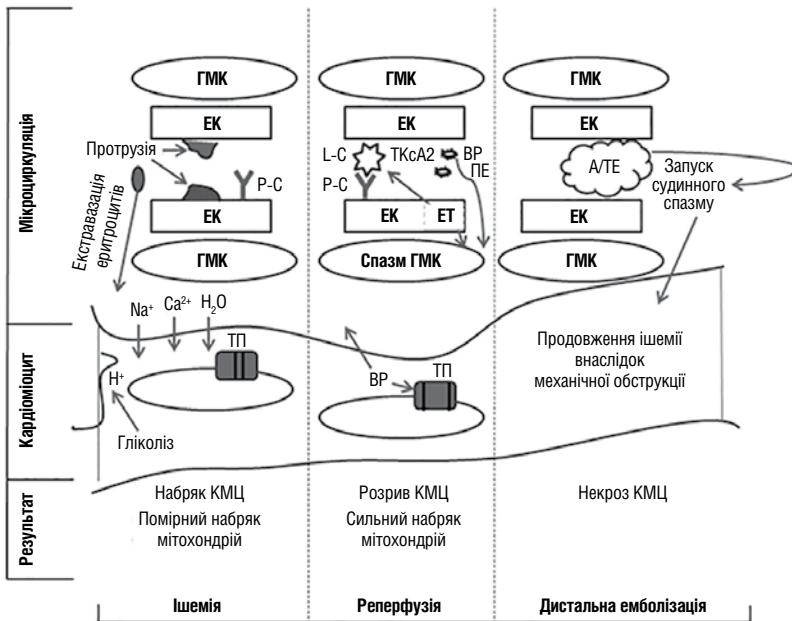


Рис. 1. Патогенетичний механізм виникнення феномена невідновленого кровотоку

Примітки: ГМК – гладеньком’язова клітина, ЕК – ендотеліальна клітина, КМЦ – кардіоміоцити, ТП – транспортна пора мітохондрії, ВР – вільні радикали, ЕТ – ендотелін-1, ТКсА2 – тромбоксан А2, А/ТЕ – атеротромботичні емболі, ПЕ – протеолітичні ферменти, Р-С – Р-селектин, L-С – L-селектин.

Таким чином феномен ФНК є наслідком комбінації та поєднаної дії чотирьох патогенетичних компонентів: дистальної атеротромботичної емболії, ішемічного та реперфузійного ушкодження, а також реакції коронарної мікроциркуляції на ушкодження (Niccoli G. et al., 2009).

Мікроскопічне дослідження ділянок міокарда із зони ФНК, проведені ще в 1974 році R. Kloner і співавторами [22], дозволили виявити пошкодження ендотелію капілярів з ділянками набряку і протрузії в порожнину капіляра, набряклість кардіоміоцитів. Ділянки протрузії ендотелію здатні перекривати просвіт капіляра, що, ймовірно, найбільш важливо відразу після відкриття коронарної артерії та відновлення кровотоку. Це, в свою чергу, викликає механічне стиснення, яке ще більше посилює ішемію і зумовлює інтерстиціальний набряк [3].

Важливим фактором, який підтримує патологічний процес, є активація клітин крові, в першу чергу – нейтрофілів, які беруть безпосередню участь у реперфузійному пошкодженні, завдяки стимуляції радикального окислення в умовах тривалої ішемії [3, 4]. Продукція вільних радикалів кисню максимальна через 2–10 хвилини після відновлення перфузії міокарда при повній оклюзії артерії. Джерелом цього процесу є ксантинооксидаза, мітохондрії клітин і поліморфноядерні нейтрофіли. При цьому активність супероксиддисмутази, каталази і глутатіонредуктази, відповідальних за нейтралізацію вільних радикалів, пригнічена внаслідок ішемії міокарда [17]. Встановлено, що зниження генерації вільних радикалів моноклональними антитілами проти молекули адгезії нейтрофілів CD18 було пов’язане зі значним зменшенням розміру інфаркта і частоти ФНК [23]. Крім того, поліморфноядерні лейкоцити вивільняють вільні радикали з подальшим пошкодженням ендотелію, протеолітичні ферменти, включаючи матричні метало-

протеїнази, лейкотрієни, які стимулюють тромбоцити і ендотелій. При цьому ендотеліальні клітини модулюють функцію лейкоцитів шляхом виділення молекул адгезії – ICAM-1 і Р-селектину, а також розчинних факторів – простагліцину, ендотеліну, оксиду азоту, фактора активації тромбоцитів. За даними J. Mickelson і співавторів [17], зазначені процеси прогресивно наростають з часом.

Додатковим джерелом вільних радикалів може бути гіперпродукція оксиду азоту внаслідок стимуляції індукційної NOS в умовах гіпоксії. Підвищення прооксидантної активності крові в зоні ФНК запускає цілий каскад патологічних зрушень – пошкодження мембран ендотеліоцитів і кардіоміоцитів, гальмування активності ферментів дихального ланцюга мітохондрій, мембранної Na^+/K^+ -АТФази і натрієвих каналів мембран [44].

У дослідженнях на тваринах після ішемії та реперфузії виявлено порушення функції мікросудин зі зниженням вазодилатації у відповідь на введення ацетилхоліну або стимуляцію тромбоцитів. Клінічні спостереження підтвердили наявність функціонального компонента ФНК і у людини. Ще одним механізмом розвитку ФНК є розвиток гострого набряку клітин міокарда та інтерстиції, про що свідчать результати експериментальних та клінічних досліджень [24].

Особливе значення в розвитку ФНК має мікроемболізація мікроциркуляторного русла. Цей механізм часто розвивається при ГКС самостійно (природна мікроемболізація), але може бути також зумовлений або посилений лікарським втручанням з метою ревааскуляризації (фармакологічної або механічної). Природна мікроемболізація менш масивна, ніж відбувається при інтервенційних втручаннях, проте і вона має клінічне значення. Під час процедури ревааскуляризації частинки атероматозних і тромботичних мас спрямовуються в дистальні судини, часом повністю перекриваючи доступ крові в капіляри. З цієї причини будь-які маніпуляції, спрямовані на реканалізацію ІЗА (тромболітична терапія, черезшкірне коронарне втручання, аортокоронарне шунтування), збільшують ймовірність мікроемболізації за рахунок травматизації судин, ушкодження бляшки, фрагментування тромбу (механічного або фармакологічного). Наприклад, при балонній ангіопластиці відбувається механічне розчавлювання атеросклеротичної бляшки. Балонна дилатація відтісняє фрагменти атеросклеротичної бляшки в м’язовий шар судинної стінки, що призводить до розширення внутрішнього діаметра судини. Однак деяка частина атероматозних мас може не потрапити в глибокі шари стінки, а фрагментуватися в просвіті судини. Ці фрагменти, як і тромботичні нашарування, стають джерелом мікроемболізації дистальних судин [17].

За даними J. Henriques і співавторів [24], які проаналізували результати первинної ангіопластики у 178 хворих з ПІМ, частота виявлення ознак значної емболізації (за даними ангіографії з утворенням дистальних дефектів наповнення контрасту) становить 15,2%, причому у 73% хворих при цьому реєструвався хороший епікардіальний кровоток (клас ТІМІ 3). Розвиток емболізації частіше реєстрували у хворих з передньою локалізацією інфаркту, на

фоні повторного інфаркту, багатосудинного ураження. Через 72 години після процедури остаточний розмір інфаркту міокарда, який вимірювався за даними серійного аналізу лактатдегідрогенази, у хворих з емболізацією в 2 рази перевищував розмір інфаркту у хворих без емболізації. Очікуваними були і результати 5-річного спостереження – помирали за цей період 44% хворих при розвитку емболізації та 9% – без такої ($p < 0,001$).

Розвиток ФНК частіше спостерігається у хворих з артеріальною гіпертензією (АГ), множинними стенозами, цукровим діабетом, гіперхолестеринемією. Відомо, що у хворих з АГ і цукровим діабетом є самостійні порушення функції ендотелію та його парадоксальна реакція в умовах гіпоксії [25]. Підвищений рівень холестерину і ліпопротеїдів збільшує в'язкість крові і знижує коронарний резерв [26], що може викликати стрес-індуковану ішемію, порушувати інтеграцію мікросудинного русла і кардіоміоцитів [27]. Аналогічні ефекти мають місце при погано контрольованій глікемії. У ряді клінічних досліджень було показано зв'язок гіперхолестеринемії з розвитком ФНК і величиною зони НК, а лікування статинами до проведення інтервенційних втручань знижувало ризик розвитку ускладнень і покращувало коронарний резерв [28].

Таким чином, ФНК має багатофакторний характер розвитку і прогресування з послідовним тимчасовим включенням основних його складових – ішемії міокарда, реперфузії та атеротромбоемболізації.

Фактори ризику феномена невідновленого кровотоку, їх зв'язок з патогенезом

Видається доцільним поділяти фактори ризику ФНК на групи залежно від того, на якому етапі патогенезу вони можуть бути реалізовані (табл. 2). Це дозволить не тільки краще усвідомлювати патогенез ФНК, але й запропонувати ефективні способи профілактики [29].

Предиктори дистальної емболізації. Деякі ангіографічні знахідки можуть достовірно передбачувати високу вірогідність ФНК. Yip та співавтори [30] запропонували шкалу ризику, що ґрунтується на характеристиках виявленого у просвіті артерії тромба. Основними факторами ризику були:

- 1) повздовжній розмір тромба у 3 рази перевищує діаметр ІЗА;
- 2) обрізаний вигляд судини до міста окклюзії (відсутність конусоподібного звуження);
- 3) накопичення проксимальніше місця окклюзії тромбів ≥ 5 мм завдовжки;
- 4) наявність флуючого тромба проксимальніше місця окклюзії;
- 5) постійне контрастування артерії дистальніше місця обструкції;
- 6) діаметр ІЗА $\geq 4,0$ мм.

Всі ці фактори були виявлені як незалежні предиктори ФНК у понад 800 пацієнтів після ЧКВ. Дані результати були підтверджені групою дослідників на чолі з Limbruno [31], які показали, що фактори, виявлені Yip, передбачували високу кількість тромботичних мас у пристроях дистального захисту, які вони використовували при ЧКВ.

Предиктори ішемічного uszkodження. Більш довгий час від початку ішемії до реперфузії асоціюється з більш високою поширеністю ФНК і більшою зоною НК [32]. Треба відзначити, що

Turschner та співавтори [33] показали, що тривала ішемія з подальшою реперфузією пов'язана з набряком міокарда, що в результаті призводить до невідновлення кровотоку через механічну обструкцію. Розмір ішемізованої ділянки є ще одним важливим фактором ризику ФНК, який був продемонстрований на експериментальній моделі. У людини цей висновок підтверджується взаємозв'язком оцінки площі ішемізованого міокарда за даними ЕКГ та ЕхоКГ з частотою ФНК [34, 35]. Більша частота випадків ФНК, що спостерігається тоді, коли ІЗА є передня низхідна артерія, також є підтвердженням важливості розміру ішемізованої ділянки [35].

Предиктори реперфузійного пошкодження. Одним із найбільш клінічно доступних провісників невдалої реперфузії є кількість нейтрофілів, які відіграють важливу роль у патогенезі ФНК [36]. Рівень тромбоцитів та їх реактивність до ЧКВ також пов'язаний з поганим прогнозом щодо відновлення реперфузії на рівні міокарда [37]. Крім того, Nuszek та співавтори [38] показали, що середній об'єм тромбоцитів є важливим предиктором порушення реперфузії. Цікаво, що результати інших досліджень показують прогностичну цінність рівня тромбоксана А-2 в плазмі крові. Природні антиоксиданти можуть захистити від виникнення ФНК, як це було запропоновано Matsumoto та співавторами [40]. Було продемонстровано, що отримані з коронарного синуса рівні вітаміну С, вітаміну Е та глутатіонпероксидази значно нижче у пацієнтів групи ФНК, ніж у пацієнтів з нормальним рівнем реперфузії. Ендотелін-1 відіграє ключову роль у виникненні ФНК завдяки своїм ефектам: сильному судино звужуючому ефекту, підвищенню рівня адгезії нейтрофілів до ендотелію, а також індукції релізу еластази, в якому також може виступати медіатором пошкодження тканин [41]. ET-1 може бути терапевтичною мішенню, що підтверджується позитивним впливом селективного антагоніста ET-1 у тваринних моделях [42]. Таким чином, тяжкість реперфузійного пошкодження можна прогнозувати і оцінити за допомогою визначення кількості нейтрофілів, середнього об'єму та реактивності тромбоцитів, рівнів ТКА-2 та ET-1.

Предиктори індивідуальної схильності. Генетична і набута схильність до мікросудинної травми може відігравати певну роль в модуляції ФНК. Слід звернути увагу на те, що результати нещодавно

Таблиця 2. Зв'язок факторів ризику виникнення патогенетичних механізмів феномена невідновленого кровотоку з можливістю запобіжної терапії

Патогенетична ланка ФНК	Фактор ризику	Можливість запобіжної терапії
Дистальна емболізація	Розмір тромба	Тромбаспірація Дистальний захист
Ішемія	Тривалість ішемії Розмір ішемії	Зменшення часу «біль-балон» Антиоксидантна терапія
Реперфузія	Кількість нейтрофілів Рівень ET-1 Рівень ТКА-2 Середній розмір тромбоцитів	Специфічна антинейтрофільна терапія Антагоністи ET-1 Антагоністи ТКА-2 Антитромботична терапія
Фактори індивідуальної сприйнятливості до мікросудинної травми	Цукровий діабет Гостра гіперглікемія Гіперхолестеринемія Відсутність прекодиціонування	Корекція гіперглікемії Корекція гіперліпідемії Статинотерапія Препарати, що симулюють прекодиціонування

давню проведенню дослідження показали, що поліморфізм 2A рецепторів аденозину пов'язаний з більш високою поширеністю ФНК [43]. Крім того, важливим здається те, що у пацієнтів з ФНК виявлена більш компактна гістологічна картина фібринової сітки тромба, що, в свою чергу, свідчить про генетично опосередкований опір лізису [44]. Реакційна здатність клітин запалення також може впливати на тяжкість ФНК. Проте не було доведено зв'язок між рівнем С-реактивного білка в сироватці крові, визначеного в межах 6 годин від початку больового нападу, і поширеністю ФНК [45]. На відміну від цього, пік рівня С-реактивного білка коррелював з ФНК, що відображає ступінь некрозу міокарда. Набуті фактори ризику, такі як цукровий діабет і гіперхолестеринемія, можуть призводити до ФНК, що було показано у спостереженнях на пацієнтах і в експериментальних моделях [27, 28]. Результати нещодавно проведених досліджень показали зв'язок між гострою гіперглікемією і частотою виникнення ФНК, що демонструється впливом підвищеного рівня глікозильованого гемоглобіну на тяжкість реперфузійної травми [47]. І, нарешті, можна вважати доведеним той факт, що тривала стенокардія, яка передуює інфаркту міокарда, має захисний ефект, адже модулює ефект ішемічного прекодиціонування [48], який, щоправда, може нівелюватися хронічним прийомом великих доз алкоголю [29, 49].

Шкали ризику феномена невідновленого кровотоку

З урахуванням наведених вище предикторів розвитку ФНК було здійснено неодноразові спроби винайти об'єктивну шкалу для стратифікації ризику хворих до або під час проведення ПКВ. Найбільш вдалою є спроба Jin-Wen Wang та співавторів [50], які проаналізували дані 1776 пацієнтів, які були розподілені у групу ФНК та групу з відновленим кровотоком, співставні за віком, статтю та часом до проведення ЧКВ (табл. 3). Аналіз груп пацієнтів проводився за 18 анамнестичними і біохімічними та 12 ангіографічними характеристиками.

Результати досліджень показали, що групи мають достовірні розбіжності за віком, часом «біль-балон», рівнем глюкози в крові та кількості нейтрофілів, класу Killip, а також різну кількість балів за шкалами Pre-PCI thrombus score та Collateral circulation grade. Була запропонована семиступенева шкала ризику ФНК, згідно з якою хворі, що набирають ≥ 14 балів, мають високий рівень ризику виникнення ФНК.

Таблиця 3. Семиступенева шкала ризику феномена невідновленого кровотоку у хворих ІМП ST після ПЧКВ за Jin-Wen Wang [50]

Параметри	Бали
Вік ≥ 55 років	5
Час «біль-балон»	2
Рівень глюкози в крові $\geq 12,0$ ммоль/л	4
Нейтрофіли $\geq 8,8 \times 10^9$	8
Клас Killip 4	3
Pre-PCI thrombus score ≥ 2	5
Шкала колатеральної циркуляції (Collateral circulation grade) ≤ 1	2

Недоліком цієї шкали є те, що вона не має достатньої доказовості щодо негативного прогнозу, і низький бал ще не є ознакою відсутності ризику ФНК.

Діагностичні критерії феномена невідновленого кровотоку

Для діагностики ФНК, незалежно від обраного критерію, необхідно враховувати його динамічну природу. ФНК зберігається протягом 48 годин після реперфузії, хоча цей період часу є гіпотетичним і ґрунтується на експериментальних даних [61]. Також слід враховувати вираженість ФНК, тому що діагностувати уповільнення кровотоку в зоні інфаркту значно складніше, ніж його повне припинення.

Ангіографічні критерії розвитку ФНК

Комп'ютерна томографія, виконана під час ПЧКВ в найгострішій стадії ІМ, була першою методикою візуалізації ФНК у людини. Дійсно, сам термін «непоновлений кровотік з'явився внаслідок спостереження відсутності коронарного кровотоку після правильної імплантації стента або ангіопластики ураженої ділянки [51].

В рекомендаціях ESC з ведення хворих ІМ з підйомом ST пропонують орієнтуватися на ангіографічні критерії ступеня відновлення коронарного кровотоку (TIMI) і перфузії міокарда (MBG, від англ. Myocardial Blush Grade – ступені перфузії міокарда).

Таблиця 4. Ангіографічні градації ступеня відновлення коронарного кровотоку TIMI та MBG

Бали TIMI	Ангіографічна картина	Бали MBG	Ангіографічна картина
0	Відсутність антероградного надходження контрастної речовини дистальніше місця оклюзії	0	Відсутність перфузії міокарда
1	Контраст у невеликій кількості надходить дистальніше місця оклюзії та не може повністю заповнити дистальний сегмент І3А	1	Перфузія реєструється під час введення контрасту, але негайно зникає після вимивання контрасту зі стовбура коронарної артерії
2	Контраст надходить дистальніше місця оклюзії та заповнює дистальний сегмент І3А, але і його заповнення, і звільнення від контрасту відбувається повільніше, ніж у проксимальному сегменті	2	Перфузія реєструється під час введення контрасту і протягом < 3 циклів серцевих скорочень після вимивання контрасту зі стовбура коронарної артерії
3	Нормальний антероградний кровотік дистальніше місця оклюзії	3	Перфузія реєструється під час введення контрасту і протягом > 3 серій серцевих скорочень після вимивання контрасту зі стовбура коронарної артерії, але встигає зникнути до нового введення контрастної речовини.

Феномен невідновленого кровотоку можна діагностувати при недостатній міокардіальній перфузії (MBG 0-1) на фоні повністю відновленого кровотоку (TIMI 3) [17].

Наведені вище ангіографічні критерії мають цілу низку об'єктивних недоліків візуалізації ФНК. Справа в тому, що ургентність проведення ЧКВ, під час якого і проводиться оцінка крово-

току, зумовлює те, що від моменту первинного ураження пройшло занадто мало часу і основне реперфузійне ураження та інші патогенетичні явища розвиватимуться протягом кількох годин і днів після реперфузії. Це є однією з причин того, що позитивні бали за шкалою TIMI і MBG після проведення ЧКВ не мають такого самого прогностичного значення, як магнітно-резонансне дослідження [65, 66]. Навіть серед пацієнтів з добрими ангиографічними показниками проведене протягом 72 годин магнітно-резонансне дослідження виявляє ФНК у 60% хворих.

Магнітно-резонансне дослідження серця (МРДС) з введенням гадолінію є золотим стандартом серед неінвазивних методик для оцінки ступеня міокардіальної перфузії. МРДС має найвищу просторову роздільну здатність і хороший рівень відтворюваності. Діагноз ФНК при проведенні МРДС ґрунтується на характеристиках капілярного кровообігу в ураженому міокарді порівняно зі здоровими ділянками. Проте доступність цього методу в Україні обмежена.

ЕКГ-маркери відновлення перфузії міокарда

Серед доступних методів оцінки відновлення перфузії вітчизняними вченими (Амосова К.М., Руденко Ю.В.) було запропоновано використання різних методів оцінки даних ЕКГ. Так було показано, що використання сумарних показників не має суттєвої переваги над застосуванням таких показників, як абсолютні та відносні зміни сегмента ST в одному відведенні, що частково узгоджується з результатами McLaughlin M.G. et al. (2004) та Desmet W. J. et al. (2004). Аналіз інформативності показників ЕКГ як неінвазивних маркерів міокардіальної перфузії за даними ангиографії після ПКВ свідчить, що вони мають достатню прогностичну цінність (62,3–72,2%) щодо діагностики адекватного стану міокардіальної перфузії після ендovasкулярного відновлення епікардіального кровотоку.

Найбільш інформативним показником відновлення перфузії в зоні ІМ є абсолютне залишкове відхилення сегмента ST, що дорівнює 2 мВ та менше [52].

Проте, спираючись тільки на дані електрокардіограми (ЕКГ) або клінічної картини, не можна зробити точних висновків про те, що стало причиною неуспішного поновлення перфузії міокарда – неуспішна реvascularизація (TIMI 0-2) або феномен «no-reflow» (P. Sorajja, 2005).

Ехокардіографія з контрастом

Контрастна ехокардіографія має високу негативну прогностичну цінність, що дозволяє з високою (>90%) достовірністю верифікувати розвиток феномена «no-reflow». Оцінка міокардіального кровотоку проводиться за швидкістю зникнення пула контрастних мікропухирців (з використанням ультразвуку), потім визначають швидкість, з якою вони «залишають» міокард. Дані контрастної ехокардіографії тісно корелюють зі змінами міокардіального кровотоку методом флуоресцентних мікросфер. Перевага контрастної ехокардіографії полягає у тому, що вона може використовуватися повторно для визначення успішності або неуспішності поновлення перфузії міокарда. Так само використання трансторакальної контрастної ехокардіографії можливо через різні проміжки часу після проведення ендovasкулярної допомоги для визначення зміни перфузії та впливу проведеної лікарської терапії на перфузію тканин [4].

Серед перспективних методів оцінки ФНК розглядають внутрішньосудинне ультразвукове дослідження та оптичну когерентну томографію. Визначені ознаки високого ризику ФНК, які ґрунтуються на реєстрації довжини згасання ультразвукової хвилі.

Методи профілактики і лікування феномена невідновленого кровотоку та їх ефективність

На сьогодні не існує специфічної терапії, спрямованої на профілактику та лікування ФНК, яка була б рекомендована пацієнтам з ІМП ST. Незважаючи на те, що є безліч експериментальних даних щодо позитивного впливу моделі «ішемія-реперфузія», всі ці методи при застосуванні на практиці не були ефективними. Проте деякі підходи до лікування ФНК вважаються перспективними, і їх слід розглянути через призму доступності та ефективності при застосуванні у повсякденній клінічній практиці.

Немедикаментозна терапія

Механічне ішемічне посткондиціонування

Після того, як в 1986 році було відкрито феномен ішемічного прекодиціонування [53], стало очевидним, що можна ефективно попереджати ішемічні та реперфузійні пошкодження серця. Однак було не ясно, чи можна якимось чином впливати на реперфузійні пошкодження серця, впливаючи на міокард після коронарооклюзії. Тільки в 2003 році професор J. Vinten-Johansen та співавтори [54] виявили феномен, який назвали «ішемічним посткондиціонуванням», який полягав у тому, що після 30-секундної коронарооклюзії, що чергувалася з 30-секундними інтервалами відновлення коронарного кровотоку, міокард стає стійким до реперфузійного пошкодження. Виявляється цей захисний ефект зменшення співвідношення розмір інфаркту / ділянка ризику (PI/OP) на 44% порівняно з контролем [54]. Крім того, в експерименті у посткондиціонованих тварин спостерігалось зменшення акумуляції нейтрофілів, які беруть участь у реперфузійному пошкодженні серця [55], та зменшення реперфузійної дисфункції ендотелію лівої низхідної коронарної артерії [54].

У досліджах *in vivo* було показано, що посткондиціонування чинить антифібринолітичний ефект при моделюванні коронарооклюзії та реперфузії у собак [56] і підвищує стійкість серця до аритмогенної дії реперфузії у щурів [57, 58]. Антиаритмічний ефект посткондиціонування відзначається у молодих і старих тварин [58]. Феномен no-reflow у цих експериментах формувався тільки в тому випадку, якщо тривалість коронарооклюзії становила не менше 60–90 хвилин [59]. Кардіопротективний ефект посткондиціонування був підтверджений в незалежних дослідженнях, виконаних на собаках [59], кроликах [60], свинях [61], мишах [62, 63], щурах [57, 64] і клінічних спостереженнях, виконаних у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда [65–67]. Необхідно відзначити, що посткондиціонування обмежене жорсткими часовими рамками. Зазвичай перший сеанс ішемії моделюють вже через 10–30 с реперфузії, тривалість ішемії не перевищує 10–30 с, а тривалість реперфузії становить 10–30 с [54, 59, 66]. Американські дослідники в експериментах на щурах підбирали оптимальний режим посткондиціонування [68]. Виявилось, що домогтися кардіопротекторного

ефекту у цих тварин *in vivo* вдається лише за допомогою трьох або шести сеансів реперфузії (10 с) і коронарооклюзії (10 с) [68]. Крім того, з'ясувалося, що, якщо перший сеанс коронарооклюзії виконувати через 1 хвилину від моменту початку реперфузії, то захисний ефект посткондиціонування не формувався. Однак деякі автори для моделювання посткондиціонування вдаються до чергування 1-хвилинної ішемії та 1-хвилинної реперфузії. Таким чином, загальноприйнятого протоколу прекодиціонування не існує [69].

У 2005 році Staat та співавтори спроектували отримані експериментальні результати на пацієнтів ІМП ST. Ішемічне посткондиціонування застосовувалося протягом 1 хвилини після реперфузії за допомогою чотирьох циклів накачування/спускання балона при ангіопластиці ІЗА. Даний підхід показав зменшення зони інфаркту на 36%, яка обчислювалася за динамікою показника КФК. В іншому дослідженні Mewton та співавтори показали, що за оцінкою МРДС через 72 години ішемічне посткондиціонування знижує МВО приблизно на 50%, таким чином, показано конкретний вплив посткондиціонування на ФНК. Однак нещодавно проведені дослідження більшої кількості хворих не показали істотної переваги даного методу. У дослідженні DANAMI-3 (Danish Study of Optimal Acute Treatment of Patients with ST-elevation Myocardial Infarction-3; ClinicalTrials) за участі 1214 пацієнтів, що завершилося в 2016 році, проводилася оцінка впливу існуючих протоколів ішемічного посткондиціонування на клінічні наслідки в перебігу протягом 2 років. Результати даного дослідження показують, що ішемічне посткондиціонування (з коротким чергуванням балонної оклюзії відразу після реперфузії) не перевищує звичайного первинного ЧКВ у хворих з ІМП ST. Таким чином, ефективність даного методу залишається низькою.

Пристрої дистального захисту. Тромбаспірація

Тромбаспіратори і дистальні фільтри були розроблені з метою зменшення ризику мікроемболізації дистальних ділянок ІЗКА і які могли таким чином впливати на патогенетичний механізм ФНК. Результати кількох проведених досліджень показали, що аспірація тромба до імплантації стента асоціюється з поліпшенням клінічних результатів пацієнтів з ІМП ST.

Результати перших невеликих досліджень щодо проведення тромбаспірації були суперечливими. У дослідженні Kalfott і співавторів тромбектомія не поліпшила ступінь зниження сегмента ST і була пов'язана зі збільшенням розміру інфаркту. І навпаки, в дослідженнях REMEDIA (Randomized Evaluation of the Effect of Mechanical Reduction of Distal Embolization by Thrombus-Aspiration in Primary and Rescue Angioplasty) і DEAR-MI (Dethrombosis to Enhance Acute Reperfusion in Myocardial Infarction) тромбаспірація покращувала мікросудинну перфузію [70].

У рекомендаціях Американської колегії кардіологів / Американської асоціації серця 2011 року і Американської асоціації серця з лікування пацієнтів з ІМП ST 2013 року аспіраційна тромбектомія при виконанні первинного ЧКВ була рекомендована до використання як клас IIa. Такий клас рекомендацій був заснований на результатах двох рандомізованих досліджень (TAPAS і EXPIRA) і одного мета-аналізу. Проте у дослідженні TASTE (Thrombus Aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction) були отримані результати, які кардинально змінили ставлення до аспі-

рації тромба та місце тромбаспірації в рекомендаціях. У дослідження було включено значно більшу кількість пацієнтів (7244 пацієнта) та був використаний унікальний дизайн, що дозволив виконати рандомізацію в рамках вже існуючого національного реєстру. Не було отримано статистично значущих відмінностей між групами аспіраційної тромбектомії та стандартного ЧКВ протягом 30 днів і 1 року спостереження за показниками летальності, повторного інфаркту, тромбозу стентів, реваскуляризації цільового ураження і комбінованою точкою несприятливих кардіальних подій. Подібні результати були отримані і у дослідженні TOTAL (A randomized trial of routine aspiration Thrombectomy with PCI versus PCI Alone in patients with STEMI). Більше того, визначалася невелика, але статистично значуща відмінність щодо збільшення кількості випадків інсульту в групі використання аспіраційної тромбектомії. На підставі результатів останніх досліджень попередній клас IIa рекомендацій з використанням аспіраційної тромбектомії при первинному ЧКВ був змінений. Рутинне використання аспіраційної тромбектомії в даний час не рекомендується (клас III: немає користі, рівень доказовості A). Даних щодо користі тромбектомії у певних пацієнтів або рятівної тромбектомії недостатньо (клас IIb, рівень доказовості C – обмежені дані) [71].

Ще одним механічним підходом у профілактиці дистальної емболізації є встановлення в судини різних пристроїв для захисту. Дистальний захист від емболії має кілька теоретичних недоліків: потенційні травми судинної стінки, індукція емболізації судини при просуванні через уражену ділянку пристрою перед його розгортанням, відсутність захисту бокових гілок, розташованих проксимально до пристрою і здатність судинозвужувальних медіаторів проходити фільтр з мікропорами. У дослідженні EMERALD (Enhanced Myocardial Efficacy and Recovery by Aspiration of Liberated Debris) [34] засоби дистального захисту допомагали ефективно видаляти з судинного русла різні мікроемболи, проте це не впливало на реперфузію, розмір інфаркту і клінічний результат. На думку Kiyoshi Hibi [72], тільки у пацієнтів з ВСУЗІ-ознаками нестабільних, вкритих виразками бляшок, слід розглянути варіант застосування засобів дистального захисту, тому що потенційна користь у разі підтвердженого високого ризику ФНК перевищує можливий ризик. У даний час проводиться дослідження VAMPIRE3 (VAcuum Aspiration thrombus Removal 3), яке, можливо, дозволить з'ясувати, чи покращує диференційоване застосування пристроїв дистального захисту клінічні наслідки у хворих STEMI [72].

Таким чином, слід констатувати, що емболізація безсумнівно відіграє певну роль у порушенні перфузії після ЧКВ, однак негативні результати дослідження свідчать про обмежений вплив корекції мікроемболізації на розвиток ФНК. Запобігання мікросудинної коронарної емболії має бути інтегрованим у комплексний підхід профілактики ФНК.

Медикаментозна терапія

Блокатори глікопротеїнових IIb/IIIa рецепторів

Блокатори глікопротеїнових IIb/IIIa рецепторів тромбоцитів – це препарати, які блокують однойменні рецептори мембран тромбоцитів і чинять антиагрегантну дію (що перешкоджає зв'язуванню фібриногену, фактора Віллебранда з рецепторною ділянкою на

активованих тромбоцитах). У цю групу входять препарати абциксимаб, тирофібан і ептифібати.

У дослідженнях J.A. de Lemos і співавторів, A.S. Petronio і співавторів було доведено, що внутрішньокоронарне введення блокаторів глікопротеїнових IIb/IIIa рецепторів зумовлює поліпшення кровотоку як в основному стовбурі ІЗА, так і перфузії на мікроциркуляторному рівні, знижуючи ризик розвитку «no-reflow».

T. Reffelmann, R.A. Kloner провели оцінку ептифібати при елективному стентуванні в нативній коронарній артерії за допомогою ангіографії. Встановлено, що ептифібати поліпшували параметри коронарного резерву і швидкість мікросудинної перфузії. Також була проведена оцінка дії абциксимабу при стентуванні з приводу гострого інфаркту міокарда. Абциксимаб поліпшував швидкість коронарного кровотоку та функцію лівого шлуночка через 14 днів після стентування.

Обнадійливі результати були отримані у дослідженні «No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction»: введення тирофібану до коронарної реперфузії було пов'язано з поліпшенням перфузії міокарда і зменшення розміру зони інфаркту.

Результати досліджень ряду авторів показали, що використання блокаторів глікопротеїнових IIb/IIIa рецепторів тромбоцитів при виконанні ЧКВ у пацієнтів з ОКСП ST збільшують ризик кровотеч (Montalescot G. et al., 2004; Keeley E.C. et al., 2006; ten Berg J.M. et al., 2010). Крім того, не визначено предиктори МВО, виявлення яких дозволить прогнозувати ймовірність розвитку даного феномена при виконанні ЧКВ [73].

Згідно з рекомендаціями Європейської спілки кардіологів за наявності ангіографічних даних великого тромба, повільного кровотоку або no-reflow та інших тромботичних ускладнень застосування блокаторів глікопротеїнових IIb/IIIa як рятівної терапії виглядає доцільним, хоча це і не є доведеним у РКД.

Препарати, що імітують ефект посткондиціонування: агоністи аденозинових, опіоїдних та каннабіоїдних рецепторів

Здатність агоністів аденозинових рецепторів вибірково попереджати реперфузійні пошкодження була виявлена в 1997 році, ще до відкриття феномена посткондиціонування [84]. За даними авторів, аденозин сприяв збільшенню кількості життєздатного міокарда в зоні ішемії. Результати першого багатоцентрового рандомізованого дослідження Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) про застосування аденозину з'явилися в пресі у 1999 році. У дослідження було включено 119 пацієнтів з ГІМ і підйомом сегмента ST, яким вводили внутрішньовенно аденозин і проводили тромболізис. Було зафіксовано зменшення дефекту перфузії (сцинтиграфія з технецієм) на 33% порівняно з групою контролю. У 2005 році були опубліковані результати дослідження AMISTAD-II, що включало 2118 пацієнтів з ГІМ. Було виявлено, що застосування аденозину в дозі 70 мкг/кг/хв забезпечувало зменшення зони інфаркту, а в дозі 50 мкг/кг/хв – не впливало на розмір інфаркту. У 2002 році J. Wang та співавтори, а в 2005 році A. Micari та співавтори повідомили про результати своїх спостережень пацієнтів з ГІМ, яким було виконано стентування ІЗА. Виявилось, що в групі пацієнтів, які отримували аденозин, було визначено більш повне відновлення кровотоку, проте відмінностей щодо

величини максимального рівня КФК-МВ і тропоніну Т між групами виявити не вдалося. Результати подальших досліджень були суперечливими, проте за умови використання великих доз препарату переважно позитивними, проте без використання сучасних методів оцінки перфузії міокарда.

Експериментальні дані вказують на те, що агоністи опіоїдних і каннабіоїдних рецепторів, зокрема морфін, можуть попереджати реперфузійні пошкодження серця у людини [84]. Опіоїди мають дві важливі переваги над агоністами аденозинових рецепторів: чинять менший гіпотензивний ефект і мають більш тривалий порівняно з аденозином час напіввиведення. Це дозволяє використовувати болосне введення, не побоюючись можливого колапсу. У 2004 році Gross та співавтори вперше виявили, а в 2005 році Chang співавтори підтвердили здатність опіатів імітувати ефект посткондиціонування. Було встановлено, що внутрішньовенна ін'єкція морфіну за 10 хвилини до реперфузії в дозі 0,3 мг/кг або опіоїда таліпорфіну забезпечує зменшення розміру інфаркту і пригнічує реперфузійну акумуляцію нейтрофілів у міокарді. При цьому захисний ефект морфіну виявлявся в умовах блокади налоксону або налтрексоном. У 2013 році Zhang та співавтори [38] опублікували результати перших клінічних випробувань морфіну як кардіопротекторного препарату. Дослідження було проведено на дітях з тетрадою Фалло. Морфін (0,1 мг/кг) вводили за допомогою кардіоплегічної голки в основу аорти за 3 хвилини до зняття затискача з аорти. Оцінку некрозу кардіоміоцитів проводили за рівнем тропоніну I в крові. Виявилось, що морфін забезпечував зниження максимального підйому рівня тропоніну I в 2,5 рази. Можливо, подальші клінічні дослідження розширять сферу застосування опіоїдів у профілактиці реперфузійних пошкоджень як патогенетичної ланки ФНК [84]. Проте слід пам'ятати про можливість морфіну знижувати антиагрегантні ефекти блокаторів АДФ індукованої агрегації тромбоцитів.

Вазодилататори та інші препарати в профілактиці та лікуванні феномена невідновленого кровотоку

Вазодилататори, що застосовувалися в експериментальній моделі, покращують мікросудинну циркуляцію шляхом запобігання судинному спазму і зменшенню ендотеліальної дисфункції. Однак отримані клінічні результати – досить суперечливі. Rezakalla та співавтори вивчали ефективність нітропрусида, нікардипіну і верапамілу після первинного ЧКВ і показали збільшення ступеня кровотоку за шкалою TIMI і MBG. Водночас єдине проведене подвійне сліпе рандомізоване дослідження Amit та співавторів за участі 98 пацієнтів STEMI щодо інтракоронарного введення нітропрусида не виявило значного поліпшення кровотоку і реперфузії міокарда порівняно з плацебо [51]. Одноразове внутрішньовенне введення никоранділу перед ЧКВ показало деяке поліпшення ангіографічних показників відновлення кровотоку і клінічних результатів. Результати нещодавно проведеного метааналізу показали, що інтракоронарні ін'єкції верапамілу зменшують у 2-місячній перспективі основні несприятливі події у пацієнтів після ЧКВ [51].

Таким чином, вазодилататори мають вкрай обмежену результативність щодо профілактики ФНК, і клінічна ефективність застосування їх у рутинній практиці викликає сумніви.

Доклінічні результати проведених досліджень інфаркту міокарда показують, що метопролол, введений до реперфузії, значно зменшує розмір некрозу [74, 75]. Базовим механізмом такого ефекту може бути зменшення реперфузійного ураження, викликане впливом метопрололу на циркулюючі тромбоцити і нейтрофіли. METOCARD-CNIC trial (Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction) показав, що метопролол, введений до реперфузії, за оцінкою МРІС значно зменшує зону інфаркту порівняно з плацебо [76]. Крім того, група метопрололу мала значно більший показник фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) при 6-місячному спостереженні [77]. Дані результати є вельми перспективними, адже використання блокувальних β-адренорецепторів до реперфузії [76] доступно у звичайній практиці. Однак дослідження COMMIT trial (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) не змогло продемонструвати вплив метопрололу на рівень смертності [78]. Для прийняття рішення щодо можливості екстраполяції сприятливого впливу метопрололу на реперфузію та практичної користі його застосування необхідно проведення додаткових досліджень [51, 79].

Циклоспорин є потужним інгібітором проникності мітохондріальних пор, що теоретично може захистити мітохондрії від руйнування в умовах жорсткої реперфузії [80, 81]. Після перевірки в кількох експериментальних моделях Pto¹ та співавтори показали, що одноразовий болюс циклоспорину, введений безпосередньо перед ЧКВ, значно знижує розмір ІМ порівняно з плацебо [82]. Однак в цьому дослідженні не розглядався власне ФНК. Нещодавно завершилося дослідження CIRCUS (Cyclosporine and Prognosis in Acute Myocardial Infarction Patients), за результатами якого не було продемонстровано достовірних відмінностей між пацієнтами контрольної групи і групи, в якій застосовувався циклоспорин [51, 83].

Висновки

1. Залежно від методів діагностики, що застосовувалися, ФНК спостерігається у понад 20% хворих з ІМП ST після ПЧКВ.
2. ФНК має багатофакторний характер розвитку і прогресування з послідовним тимчасовим включенням основних його складових – ішемії міокарда, реперфузії та атеротромбоемболізму.
3. Всі складові ФНК поодиночі чи разом нівелюють результати реперфузійної терапії у хворих з ІМП ST, що призводить до достовірно гірших клінічних результатів протягом року.
4. Існуюча шкала стратифікації ризику ФНК не апробована в клінічних умовах роботи вітчизняного кардіологічного госпіталю.
5. На сьогодні не розроблена терапевтична схема, згідно з якою пацієнти високої групи ризику ФНК отримували б превентивну медикаментозну терапію.
6. Лише деякі із запропонованих терапевтичних підходів мають достатню доказову базу і водночас не мають можливості використовуватися в рутинній практиці.
7. Залишається невирішеним питання щодо впливу різних терапевтичних підходів ведення пацієнта до, під час та після ПЧКВ на частоту розвитку ФНК.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації: Гостий коронарний синдром з елевациєю сегмента ST. Наказ МОЗ України від 02.07.2014 р. №455.
2. Lincoff A., Topol E. Illusion of reperfusion. Does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? // *Circulation*. – 1993. – Vol. 88. – P. 1361–1374.
3. Пархоменко А.Н. Феномен невосстановленного кровотока у больных с острым коронарным синдромом и возможные пути улучшения тканевой перфузии. – К.: ННЦ «Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, 2007.
4. Крыжановская С.А., Матюшин Г.В., Протопопов А.В. Феномен «no-reflow»: частота, причины возникновения, клинические проявления. – Красноярск: ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, КББЗ Краевая клиническая больница.
5. Santoro G.M., Valenti R., Buonamici P. et al. Relation between ST-segment changes and myocardial perfusion evaluated by myocardial contrast echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty // *Am. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 82. – P. 932–937.
6. Morishima I., Sone T., Mokuno S. et al. Clinical significance of no-reflow phenomenon observed on angiography after successful treatment of acute myocardial infarction with percutaneous transluminal coronary angioplasty // *Am. Heart J.* – 1995. – Vol. 130. – P. 239–243.
7. Henriques J.P., Zijlstra F., van't Hof A.W. et al. Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2115–2119.
8. Hamada S., Nishiue T., Nakamura S. et al. TIMI frame count immediately after primary coronary angioplasty as a predictor of functional recovery in patients with TIMI 3 reperfused acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 666–671.
9. Galiuto L., Lombardo A., Maseri A. et al. Temporal evolution and functional outcome of no reflow: sustained and spontaneously reversible patterns following successful coronary recanalisation // *Heart*. – 2003. – Vol. 89. – P. 731–737.
10. Ito H., Maruyama A., Iwakura K. et al. Clinical implications of the «no reflow» phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93. – P. 223–228.
11. Wu K.C., Zerhouni E.A., Judd R.M. et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97. – P. 765–772.
12. Taylor A.J., Al-Saadi N., Abdel-Aty H. et al. Detection of acutely impaired microvascular reperfusion after infarct angioplasty with magnetic resonance imaging // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 2080–2085.
13. Eitel I., de Waha S., Wöhrle J. et al. Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging after ST-segment elevation myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64. – P. 1217–1226.
14. Hombach V., Grebe O., Merkle N. et al. Sequelae of acute myocardial infarction regarding cardiac structure and function and their prognostic significance as assessed by magnetic resonance imaging // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 549–557.
15. Mewton N., Thibault H., Roubille F. et al. Postconditioning attenuates no-reflow in STEMI patients // *Basic Res. Cardiol.* – 2013. – Vol. 108. – P. 383.
16. Porter T., Li S., Oster R. et al. The clinical implications of no reflow demonstrated with intravenous perfluorocarbon containing microbubbles following restoration of thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 3 flow in patients with acute myocardial infarction // *Circulation*. – 1998. – Vol. 82. – P. 1173–1177.
17. Марс М.И., Диллара Р.Т., Нияз В.Г. Феномен «no-reflow»: клинические аспекты неудачи реперфузии. – Альметьевск: Медико-санитарная часть ОАО «Татнефть» и г. Альметьевска; Казань: Казанская государственная медицинская академия.
18. Sakuma T., Hayashi Y., Sumii K. et al. Prediction of short- and intermediate-term prognosis of patients with acute myocardial infarction using myocardial contrast echocardiography one day after recanalization // *JACC*. – 1998. – Vol. 32. – P. 890–897.
19. Rochitte C.E., Lima J.A.C., Bluemke D.A. et al. Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – P. 1006–1014.
20. Brochet E., Czitolom D., Karina-Cohen D. et al. Early changes in myocardial perfusion patterns after myocardial infarction: relation with contractile reserve and functional recovery // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 32. – P. 2011–2017.
21. Giampaolo N., Rajesh K. Kharbanda No-reflow: again prevention is better than treatment. // *European Heart Journal*. – 2010. – Vol. 31. – P. 2449–2455.
22. Kloner R., Ganote C., Jennings R. The «no-reflow» phenomenon after temporary occlusion in dogs // *J. Clin. Invest.* – 1974. – Vol. 54. – P. 1496–1508.
23. Сидоренко Г.И., Островский Ю.П. Феномен «невозобновления кровотока» (no-reflow) и его клиническое значение // *Кардиология*. – 2002. – Т. 42, №5. – С. 74–80.

24. Henriques J., Zijlstra F., Ottervanger J. et al. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 23. – P. 1112–1117.
25. Kaul S., Ito H. Microvasculature in acute myocardial ischemia // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 146–149.
26. Rim S., Leong-Poi H., Lindner J. et al. The decrease in coronary blood flow reserve during hyperlipidemia is secondary to an increase in blood viscosity // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 2704–2709.
27. Theilmeyer G., Verhamme P., Dymarkowski M. et al. Hypercholesterolemia in minipigs impairs left ventricular response to stress: association with decreased coronary flow reserve and reduced capillary density // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 1140–1146.
28. Herrmann J., Lerman A., Baumgart D. et al. Preprocedural statin medication reduces the extent of periprocedural non-Q-wave myocardial infarction // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 180–183.
29. Giampaolo Niccol, Francesco Burzotta, Leonarda Galiuto. Myocardial No-Reflow in Humans // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2009. – Vol. 54, №4.
30. Yip H.K., Chen M.C., Chang H.W. et al. Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction: predictors of slow-flow and no-reflow phenomenon // *Chest.* – 2002. – Vol. 122. – P. 1322–1332.
31. Limbruno U., De Carlo M., Pistolesi S. et al. Distal embolization during primary angioplasty: histopathologic features and predictability // *Am. Heart J.* – 2005. – Vol. 150. – P. 102–108.
32. Nallamothu B.K., Bradley E.H., Krumholz H.M. Time to treatment in primary percutaneous coronary intervention // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 1631–1638.
33. Turschner O., D'hooge J., Dommke C. et al. The sequential changes in myocardial thickness and thickening which occur during acute transmural infarction, infarct reperfusion and the resultant expression of reperfusion injury // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 794–803.
34. Uyarel H., Cam N., Okmen E. et al. 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. – Vol. 151. – P. 1239.e1–7.
35. Iwakura K., Ito H., Kawano S. et al. Predictive factors for development of the no-reflow phenomenon in patients with reperfused anterior wall acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 472–477.
36. Takahashi T., Hiasa Y., Ohara Y. et al. Relation between neutrophil counts on admission, microvascular injury, and left ventricular functional recovery in patients with an anterior wall first acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 100. – P. 35–40.
37. Campo G., Valgimigli M., Gemmati D. et al. Value of platelet reactivity in predicting response to treatment and clinical outcome in patients undergoing primary coronary intervention: insights into the STRATEGY study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 2178–2185.
38. Huczek Z., Kochman J., Filipiak K.J. et al. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46. – P. 284–290.
39. Niccoli G., Giubilato S., Russo E. et al. Plasma levels of thromboxane A2 on admission are associated with no-reflow after primary percutaneous coronary intervention // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 1843–1850.
40. Matsumoto H., Inoue N., Takaoka H. et al. Depletion of antioxidants is associated with no-reflow phenomenon in acute myocardial infarction // *Clin. Cardiol.* – 2004. – Vol. 27. – P. 466–470.
41. Niccoli G., Lanza G.A., Shaw S. et al. Endothelin-1 and acute myocardial infarction: a no-reflow mediator after successful percutaneous myocardial revascularization // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1793–1798.
42. Galiuto L., DeMaria A.N., del Balzo U. et al. Ischemia-reperfusion injury at the microvascular level: treatment by endothelin A-selective antagonist and evaluation by myocardial contrast echocardiography // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 3111–3116.
43. Vignali L., Talanas G., Saia F. et al. Genetic association between the 1976T C polymorphism in the adenosine A2 receptor and angiographic no-reflow phenomenon (abstr) // *Il giornale italiano di Cardiologia Invasiva.* – 2007. – Vol. 3, Suppl. 1. – P. 109.
44. Zolewski J., Undas A., Godlewski J. et al. No-reflow phenomenon after acute myocardial infarction is associated with reduced clot permeability and susceptibility to lysis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 2258–2265.
45. Niccoli G., Lanza G.A., Spaziani C. et al. Baseline systemic inflammatory status and no-reflow phenomenon after percutaneous coronary angioplasty for acute myocardial infarction // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 117. – P. 306–311.
46. Hoffmann R., Suliman H., Haager P. et al. Association of C-reactive protein and myocardial perfusion in patients with ST-elevation acute myocardial infarction // *Atherosclerosis.* – 2006. – Vol. 186. – P. 177–183.
47. Iwakura K., Ito H., Ikushima M. et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1–7.
48. Karila-Cohen D., Czitróm D., Brochet E. et al. Decreased no-reflow in patients with anterior myocardial infarction and pre-infarction angina // *Eur. Heart J.* – 1999. – Vol. 20. – P. 1724–1730.
49. Niccoli G., Altamura L., Fabretti A. et al. Ethanol abolishes ischemic preconditioning in humans // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51. – P. 271–275.
50. Jin-Wen Wang, Zi-Qiang Zhou. A Risk Score for No Reflow in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction After Primary Percutaneous Coronary Intervention // *Clin. Cardiol.* – 2015. – Vol. 38 (4). – P. 208–215.
51. Claire Bouleti, Nathan Mewton, Stéphane Germain. The no-reflow phenomenon: State of the art // *Archives of Cardiovascular Disease.* – 2015. – Vol. 108. – P. 661–674.
52. Руденко Ю.В. Порухення перфузії міокарда після первинних коронарних втручань у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда // Автореферат дис. ... канд. мед. наук.
53. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // *Circulation.* – 1986. – Vol. 74 (5). – P. 1124–1136.
54. Zhao Z.Q., Corvera J.S., Halkos M.E. et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 285 (2). – P. H579–H588.
55. Baxter G.F. The neutrophil as a mediator of myocardial ischemia reperfusion injury: time to move on // *Basic Res. Cardiol.* – 2002. – Vol. 97 (4). – P. 268–275.
56. Halkos M.E., Kerendi F., Corvera J.S. et al. Myocardial protection with postconditioning is not enhanced by ischemic preconditioning // *Ann. Thorac. Surg.* – 2004. – Vol. 78 (3). – P. 961–969.
57. Kloner R.A., Dow J., Bhandari A. Postconditioning markedly attenuates ventricular arrhythmias after ischemia/reperfusion // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 11 (1). – P. 55–63.
58. Dow J., Bhandari A., Kloner R.A. Ischemic postconditioning's benefit on reperfusion ventricular arrhythmias is maintained in the senescent heart // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 13 (2). – P. 141–148.
59. Kloner R.A., Ganote C.E., Jennings R.B. The «no-reflow» phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog // *J. Clin. Invest.* – 1974. – Vol. 54 (6). – P. 1496–1508.
60. Argaud L., Gateau-Roesch O., Augeul L. et al. Increased mitochondrial calcium coexists with decreased reperfusion injury in postconditioned (but not preconditioned) hearts // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2008. – Vol. 294 (1). – P. H386–H391.
61. Schwartz L.M., Lagranha C.J. Ischemic postconditioning during reperfusion activates Akt and ERK without protecting against lethal myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 290 (3). – P. H1011–H1018.
62. Gomez L., Thibault H., Gharib A. et al. Inhibition of mitochondrial permeability transition improves functional recovery and reduces mortality following acute myocardial infarction in mice // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 293 (3). – P. H1654–H1661.
63. Gomez L., Paillard M., Thibault H. et al. Inhibition of GSK3b by postconditioning is required to prevent opening of the mitochondrial permeability transition pore during reperfusion // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117 (21). – P. 2761–2768.
64. Manintveld O.C., Te Lintel Hekker M., van den Bos E.J. et al. Cardiac effects of postconditioning depend critically on the duration of index ischemia // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 292 (3). – P. H1551–H1560.
65. Cokkinos D.V., Pantos C. Myocardial protection in man – from research concept to clinical practice // *Heart Fail. Rev.* – 2007. – Vol. 12 (3–4). – P. 345–362.
66. Staat P., Rioufol G., Piot C. et al. Postconditioning the human heart // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112 (14). – P. 2143–2148.
67. Thibault H., Piot C., Ovize M. Postconditioning in man // *Heart Fail. Rev.* – 2007. – Vol. 12 (3–4). – P. 245–248.
68. Vinten-Johansen J., Zhao Z.Q., Zatta A.J. et al. Postconditioning – a new link in nature's armor against myocardial ischemia-reperfusion injury // *Basic Res. Cardiol.* – 2005. – Vol. 100 (4). – P. 295–310.
69. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. Ишемическое посткондиционирование сердца. Часть I // *Сибирский медицинский журнал.* – 2012. – Том 27, №3.
70. Ronen Jaffe, Alexander Dick, Bradley H. Strauss. Prevention and Treatment of Microvascular Obstruction-Related Myocardial Injury and Coronary No-Reflow Following Percutaneous Coronary Intervention // *JACC: Cardiovascular Interventions.* – 2010. – Vol. 3, №7. – P. 695–704.
71. Мовсесянц М.Ю., Алейкин Б.Г. Новые тенденции в выполнении чрескожного коронарного вмешательства при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. – ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России.
72. Kiyoshi Hibi, Kazuo Kimura, Satoshi Umemura. Clinical Utility and Significance of Intravascular Ultrasound and Optical Coherence Tomography in Guiding Percutaneous Coronary Interventions // *Circulation Journal.* – 2015. – Vol. 79.

73. Мовсесянц М.Ю. Реперфузионное лечение острого коронарного синдрома. – Автореферат дисс. ... д. мед. наук.
74. Ibanez B., Prat-Gonzalez S., Speidl W.S, et al. Early metoprolol administration before coronary reperfusion results in increased myocardial salvage: analysis of ischemic myocardium at risk using cardiac magnetic resonance // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 2909–2916.
75. Ibanez B., Cimmino G., Prat-Gonzalez S. et al. The cardioprotection granted by metoprolol is restricted to its administration prior to coronary reperfusion // *Int. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 147. – P. 428–432.
76. Ibanez B., Macaya C., Sanchez-Brunete V. et al. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the effect of metoprolol in cardioprotection during an acute myocardial infarction (METOCARD-CNIC) trial // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128. – P. 1495–503.
77. Pizarro G., Fernandez-Friera L., Fuster V. et al. Long-term benefit of early pre-reperfusion metoprolol administration in patients with acute myocardial infarction: results from the METOCARD-CNIC trial (effect of metoprolol in cardioprotection during an acute myocardial infarction) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63. – P. 2356–2362.
78. Chen Z.M., Pan H.C., Chen Y.P. et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 1622–1632.
79. Antonucci D. Block the ischemia and reperfusion damage: an old adjunctive drug for a new reperfusion strategy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63. – P. 2363–2364.
80. Mewton N., Ivanov F., Cour M., Ovize M. Postconditioning: from experimental proof to clinical concept // *Dis. Model Mech.* – 2010. – Vol. 3. – P. 39–44.
81. Mewton N., Bochaton T., Ovize M. Postconditioning the heart of ST-elevation myocardial infarction patients // *Circ. J.* – 2013. – Vol. 77. – P. 1123–1130.
82. Piot C., Croisille P., Staat P. et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 473–481.
83. Mewton M., Cung T.T., Morel O. et al. Rationale and design of the Cyclosporine to ImpRove Clinical oUtcome in ST-elevation myocardial infarction patients (the CIRCUS trial) // *Am. Heart J.* – 2015. – Vol. 169 (6). – P. 758–766.e6.
84. Воронцов С.А., Гукасов В.М., Расулов М.М. Перспективы использования агонистов опиоидных рецепторов при ишемическом повреждении миокарда. // *Инноватика и экспертиза*. – 2016. – Вып. 3 (18).

Резюме

Феномен невосстановленного кровотока после первичных чрескожных коронарных вмешательств

В.И. Целуйко, М.М. Делог, О.А. Леоненко

Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины

Основной причиной развития инфаркта миокарда является атеротромбоз инфарктзависимой коронарной артерии (ИЗКА), а своевременная реваскуляризация коронарных сосудов обеспечивает восстановление кровотока. В статье идет речь о развитии феномена невосстановленного кровотока (ФНК) после первичных чрескожных коронарных вмешательств (ПЧКВ) у больных с атеросклеротическим поражением коронарных артерий. ФНК отмечается более чем у 20% больных с ИМП ST после ПЧКВ в зависимости от применяемых методов диагностики.

В статье детально освещены вопросы патогенеза, факторы риска и диагностические критерии ФНК, методы профилактики, лечения и их эффективность, средства медикаментозной и немедикаментозной терапии. Показано, что большое значение для улучшения прогноза имеет своевременность и полнота оказания современного лечения, которое в соответствии с рекомендациями должно включать проведение коронарографии и при необходимости – стентирования коронарных сосудов. Все составляющие ФНК нивелируют результаты реперфузионной терапии у больных с ИМП ST, что приводит к достоверно худшим клиническим результатам в динамике и указывает на необходимость проведения дальнейших исследований и клинических испытаний.

Ключевые слова: атеротромбоз инфарктзависимой коронарной артерии, феномен невосстановленного кровотока, первичное чрескожное коронарное вмешательство

Summary

«No-reflow» phenomenon after primary percutaneous coronary interventions

V.Y.Tseluiko, M.M.Dioloh, O.A.Leonenko

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

The main cause of myocardial infarction is coronary artery atherothrombosis, and prompt revascularization of the coronary vessels provides blood flow recovery. The article refers to “No-reflow” phenomenon (NRP) after primary percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with atherosclerotic coronary arteries. NRP is observed in more than 20% of patients with IMPST after PCI depending on diagnostic methods that were used.

The article highlighted the issues of pathogenesis, risk factors and diagnostic criteria of NRP, prevention methods, ways of treatment and their effectiveness, means of drug and non-drug treatments. It is shown that essential for the improvement of the prognosis are timeliness and completeness of the provided modern treatment, which, according to the recommendations should include coronary angiography and, if necessary, coronary stenting. All the components of NRP negate the results of reperfusion therapy in patients with IMPST, leading to significantly worse clinical outcomes in dynamics and indicate the need for further research and clinical trials.

Keywords: atherothrombosis of infarction coronary artery, no-reflow phenomenon, primary percutaneous coronary intervention