



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
ПОСЛЕДИПЛОМСКЕ ДОКТОРСКЕ СТУДИЈЕ
ИЗБОРНО ПОДРУЧЈЕ
КЛИНИЧКА И ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА ИНТЕРНА МЕДИЦИНА**

Докторска дисертација

**ПРОЦЕНА КЛИНИЧКОГ ЗНАЧАЈА НЕДОВОЉНОГ ПРОТОКА КРВИ
ПОСЛЕ ПРИМАРНЕ ПЕРКУТАНЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ, КОД БОЛЕСНИКА
СА АКУТНИМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ЕЛЕВАЦИЈОМ
СТ СЕГМЕНТА**

Немања Ђенић

Ментор

**Проф. др Обрадовић Слободан
Клиника за ургентну и интерну медицину ВМА**

Крагујевац

2017

Наслов рада

Процена клиничког значаја недовољног протока крви после примарне перкутане интервенције, код болесника са акутним инфарктом миокарда и елевацијом СТ сегмента

Име и презиме: Немања Ђенић

Специјалност: Специјалиста интерне медицине, супспецијалиста кардиолог

Адреса код куће: Николаја Гогоља бр. 90, 11000 Београд

Адреса на послу: Војномедицинска академија, Клиника за ургентну интерну медицину, Београд, Црнотравска бр. 17

Телефон: 011 7549-118

Мобилни телефон: 063 277-383

E-mail: drnemanjadjenic@gmail.com

Име и презиме ментора: Слободан Обрадовић

Титула: Професор на Медицинском факултету Војномедицинске академије

Предмет: Интерна медицина

САЖЕТАК

Увод

Недовољан проток, или *no-reflow* феномен, може се дефинисати као недовољна миокардијална перфузија кроз одређени сегмент коронарне циркулације, без ангиографског доказа механичке опструкције коронарне артерије.

У самој основи појма налази се информација о недовољној ткивној перфузији, а клинички лошији исход присутан је код пацијената који након перкутане коронарне интервенције развију овај феномен. Клинички параметри који указују на постојање *no-reflow* феномена су проток кроз инфарктну артерију ТИМІ < 3 (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) након успешно изведене примарне перкутане коронарне интервенције (пПКИ) или резолуција СТ сегмента у ЕКГ-у мања од 70% у првим сатима након пПКИ-ја.

Метод рада

Ретроспективном студијом биће обухваћено преко 600 пацијената са инфарктом миокарда са СТ-елевацијом (STEMI), лечених помоћу пПКИ-ја у Војномедицинској академији у Београду, у периоду од 2000. до краја 2014. године. Утицај карактеристика пацијената на пријему за настанак *no-reflow* феномена биће анализиран на истој групи пацијената посматраних на два начина, у зависности од тога који критеријум је коришћен за *no-reflow* феномен: проток ТИМІ < 3 на крају пПКИ-ја, као један критеријум, или резолуција СТ сегмента мања од 70% у ЕКГ-у 30–60 минута након пПКИ-ја, као други. Анализом ће бити обухваћене карактеристике пацијената на пријему, као што су: године старости, пол, фактори ризика за кардиоваскуларна обољења, знаци акутне срчане слабости (Килип класа већа од 1), време протекло од појаве бола до реперфузије, инфарктна артерија, ТИМІ проток пре интервенције, постојање вишесудовне болести или претходног инфаркта и укупна просечна дужина имплантираних стентова у инфарктну артерију. Мултиваријантном регресионом анализом одредиће се предиктивна вредност ових карактеристика за настанак *no-reflow* феномена. Сам клинички значај *no-reflow* феномена

одредиће се према утицају на повећање маркера систолне дисфункције леве коморе, величини миокардне некрозе и крајњем исходу у виду интрахоспиталне смрти, смрти након 6 месеци, те NYHA (*New York Heart Association*) класе након 6 месеци сложеног исхода (смрт, реинфаркт, реваскуларизација циљне артерије или срчана слабост).

Очекивани резултати

Очекује се да је најбољи независни предиктор за *no-reflow* феномен (према оба критеријума) Килип класа на пријему већа од 1. Такође се очекује да је ангиографски *no-reflow* ефекат (проток TIMI < 3) бољи предиктор ране, интрахоспиталне смртности, док је изостанак резолуције СТ сегмента бољи предиктор шестомесечне смртности и шестомесечног сложеног исхода.

Очекивани закључак

Одређене карактеристике примљених пацијената са STEMI-јем, који су лечени помоћу пПКИ-ја, значајно утичу на настанак *no-reflow* феномена.

Изостанак резолуције СТ сегмента у ЕКГ-у 30–60 минута након реперфузије бољи је предиктор величине инфаркта и систолне функције леве коморе од ангиографске процене протока након перкутане коронарне ангиопластике.

Кључне речи

No-reflow феномен, примарна перкутана коронарна интервенција, акутни коронарни синдром, TIMI проток, резолуција СТ сегмента, феномен недовољног протока.

Скраћенице

ACX	– <i>Anomalous Circumflex</i>
ADP	– <i>Adenosine diphosphate (receptor)</i>
AMISTAD	– <i>Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine</i>
ATP	– <i>Adenosine triphosphate</i>
БНП	– натриуретски пептид типа Б (<i>Brain Natriuretic Peptide – BNP</i>)
ЕФ	– <i>ejection fraction</i>
ЕФЛК	– ејекциона фракција леве коморе (<i>Left Ventricular Ejection Fraction – LVEF</i>)
ЕКГ	– електрокардиограм (<i>Electrocardiogram – ECG</i>)
EPD	– <i>Embolic Protection Devices</i>
ЕТ-1	– ендотелин-1 (<i>Endothelin 1</i>)
ГП	– гликопротеин (<i>Glycoprotein</i>)
IVUS	– интраваскуларни ултразвук (<i>IntraVascular UltraSound</i>)
LAD	– предња десцендентна артерија (<i>Left Anterior Descending Artery</i>)
ЛДХ	– лактатдеhidрогеназа (<i>Lactate dehydrogenase LDH or LD</i>)
МАСЕ	– нежељени срчани догађаји (<i>Major Adverse Cardiac Events</i>)
МБГ	– миокардни <i>blush grade</i> (<i>Myocardial Blush Grade</i>)
МКЕ	– миокардна контрастна ехокардиографија (<i>Myocardial Contrast Echocardiography – MCE</i>)
мПТП	– митохондријалне транзиторно-пермеабилне поре (<i>Mitochondrial Permeability Transition Pore</i>)
МРИ	– магнетна резонанца (<i>Magnetic Resonance Imaging – MRI</i>)
NADPH	– <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate-oxidase</i>
NSTEMI	– <i>Non ST-segment elevation myocardial infarction</i>
NYHA	– <i>New York Heart Association</i>
пПКИ	– примарна перкутана коронарна интервенција (<i>Primary Percutaneous Coronary Intervention – pPCI</i>)
RCA	– <i>Right Coronary Artery</i>
RNA	– <i>Ribonucleic acid</i>
STEMI	– СТ-елевација (<i>ST-segment elevation Myocardial Infarction</i>)
ТИМ	– проток кроз инфарктну артерију (<i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i>)
ТНФ алфа	– <i>Tumor Necrosis Factor alfa – TNF-α</i>
ТХА2	– тромбоксан А2 (<i>Thromboxane A2</i>)
СК-МВ	– <i>Creatine kinase-MB fraction</i>
СОХ	– циклооксигеназа (<i>Cyclooxygenase</i>)
CRP	– Ц-реактивни протеин (<i>C-reactive protein</i>)
VH-IVUS	– <i>Virtual Histology Intravascular Ultrasound</i>
WMSI	– индекс покретљивости зида леве срчане коморе (<i>Wall Motion Score Index</i>)

САДРЖАЈ

УВОД	5
Дефиниција <i>no-reflow</i> феномена	5
Историјат	5
Клинички значај	12
Патофизиологија <i>no-reflow</i> феномена	14
Инфламација и феномен недовољног протока.....	17
Исхемија	17
Дистална емболизација.....	20
Реперфузиона повреда	22
Индивидуална осетљивост	29
ЦИЉЕВИ	34
Нулта хипотеза	34
Очекивани резултати	34
1. Однос карактеристика пацијената са STEMI-јем на пријему и настанка <i>no-reflow</i> феномена	34
2. Значај <i>no-reflow</i> феномена за развој систолне дисфункције леве коморе, величину некрозе миокарда и интрахоспиталну смрт.....	35
Очекивани закључак и значај студије	35
МЕТОД РАДА	36
Циљ рада.....	37
Посматрани параметри.....	38
Статистичка анализа	38
РЕЗУЛТАТИ.....	40
1. Однос карактеристика пацијената са STEMI-јем на пријему и настанка <i>no-reflow</i> феномена	40
2. Значај <i>no-reflow</i> феномена за развој систолне дисфункције леве коморе, величину некрозе миокарда и интрахоспиталну смрт.....	55
Терапијски приступ	62
Гликопротеински рецептор-инхибитори (IIb/IIIa)	65
ДИСКУСИЈА	69
ЗАКЉУЧЦИ.....	77
ЛИТЕРАТУРА	81

УВОД

Код развоја акутног инфаркта миокарда са СТ-елевацијом (STEMI), као и приликом доношења дијагностичких и терапијских одлука, примарни циљ је усмерен на функционисање епикардне коронарне артерије, односно на покушај да се у што краћем временском интервалу реституише проток кроз епикардну циркулацију. Недовољна пажња, међутим, усмерена је на ниво микроциркулације, односно на анатомски сегмент коронарне циркулације, који је свакако круцијалан за адекватну ткивну перфузију [1].

Дефиниција *no-reflow* феномена

Феномен недовољног протока (*no-reflow*) може се дефинисати као недовољна миокардна перфузија кроз одређени сегмент коронарне циркулације, без ангиографског доказа механичке опструкције коронарне артерије [2].

По другој, такође прихваћеној дефиницији, феномен недовољног протока је стање исхемијом узрокованог, неадекватног антероградног протока коронарне циркулације, које се региструје упркос одсуству проксималних стеноза, спазма, дисекције или емболијски ампутираним великим дисталним гранама епикардне коронарне циркулације [3].

Историјат

Појам *no-reflow* феномена први помиње Гвидо Мајно (Maјno Guido) са својим колегама 1967. године, на примеру церебралне циркулације [4]. Сам феномен први је описао Арно Круг (Krug Arno) на животињском моделу 1966. године [5], а потом поново Роберт Клонер (Kloner Robert) 1974. године [6]. Први клинички опис *no-reflow* феномена потиче од Јоакима Шофера (Schofer Joachim) и његових сарадника, и темељи се на њиховим опсервацијама стања 16 пацијената које су пратили 1985. године [7].

У току испитивања церебралне циркулације на животињским моделима, примећено је, наиме, да након пролонгиране и понављане исхемије мозга зечева није било могуће реституисати циркулацију до можданог ткива. Већ том приликом

постављена је теза да се у основи ради о оштећењу на нивоу капиларног корита, односно микроциркулације, са закључком да је управо тај феномен одговоран за нежељени след догађаја [8-11].

Сличан ток догађаја описиван је и на другим ткивима, попут коже, попречно-пругасте мускулатуре или бубрега [12-13].

Када је у питању коронарна циркулација, рађена је експериментална оклузија у трајању од 40 или 90 минута на псећим моделима. Том приликом, недвосмислено је утврђено да је реституција циркулације након отварања епикардне артерије пропорционална дужини трајања исхемије. Након 90 минута регистрована је само делимична реституција циркулације, упркос отклањању узрока оклузије на епикардном нивоу. Убризгавањем тиофлавина или карбон-црног, доказани су суб-ендокардни дефекти, без обзира на реституцију епикардне циркулације. Електронском микроскопијом, морфолошки је доказано постојање значајних оштећења капилара у форми едема ендотела, интралуминалним ендотелним дефектима, као и знацима накупљања тромбоцита и фибрина.

Развој *no-reflow* феномена на ћелијском нивоу први пут је описан 1974. године, након истраживања у оквиру којег су пси излагани оклузији коронарне артерије током 90 минута и различитом трајању реперфузије [6]. После 90 минута оклузије оштећења на кардиомиоцитима су укључивала ћелијско бубрење, супсарколемалне мехуриће, бубрење митохондрија, вакуоле у цитоплазми, те савијање и маргинацију нуклеарног хроматинског материјала. Ендотелне ћелије су такође показивале савијање и маргинацију нуклеарног хроматинског материјала, али и смањење или одсуство пиноцитозних везикула, а понегде и интерцелуларну сепарацију. Најважнији налаз код ендотелних ћелија јесте њихово отицање и деформисање са малим интралуминалним протрузијама и великим телима уз интралуминалну мембрану налик мехуровима. Иницијално по реперфузији, ендотелне протрузије и мехурићи су перзистирали, често испуњавајући капиларе и опструишући лумен. Еритроцити су згуснути у лумену и екстраваскуларном простору. После 5 до 10 минута од успостављања реперфузије, капилари су на појединим местима компримовани супсарколемалним мехурићима, заједно са континуираном интралуминалном опструкцијом ендотелних мехурића и протрузија. Региструју се велики зјапови у ендотелу, често са малим тромбима састављеним од фибрина и тромбоцита. Екстрацелуларни простор садржи фибрин, ћелијски дебрис и бројне еритроците [6]. Такође, долази до детериорације ендотелног гликокаликса са редукцијом

његове дебљине [14]. Луминална површина здравог васкуларног ендотела је покривена 200 нанометара дебелим слојем негативно наелектрисаних гликопротеина и гликозаминогликана повезаних са мембранским протеинима, односно слојем заштитног омотача који се зове гликокаликс и који регулише васкуларну пермеабилност и инфламацију [14]. Ишемија и реперфузија оштећују гликокаликс и смањују његову дебљину [14, 15, 16]. Слободни радикали кисеоника и ТНФ алфа такође утичу на оштећење гликокаликса [15, 16]. Као резултат оштећења гликокаликса и смањења његове дебљине долази до излагања адхезивних молекула за леукоците, те леукоцити адхерирају за ендотел.

Да би се истражио редослед догађаја који кулминирају развојем *no-reflow* феномена, коришћен је сличан модел оклузије и реперфузије са различитим трајањем оклузије [17]. Оштећење кардиомиоцита почиње да се јавља после 20 минута од почетка оклузије и погоршава се са продужавањем трајања оклузије. Ултраструктурна оштећења ендотелних ћелија нису регистрована до 60 минута од почетка коронарне оклузије и више су била изражена у подручјима са тежим оштећењем кардиомиоцита. Оштећење ендотелних ћелија се јавља у око 20% крвних судова након 60 минута и 40% крвних судова након 90 до 180 минута [17]. Стаза еритроцита се повремено региструје после 40 минута од оклузије и постаје израженија 60 до 90 минута од почетка оклузије. Укупно је узето 320 биопсија у исхемичном миокарду, од којих је 58% имало оштећења само миоцита, али не и ендотелних ћелија, 42% је показивало знаке оштећења и миоцита и ендотелних ћелија и ниједан препарат није показивао оштећења ендотела у одсуству оштећења миоцита. Ово истраживање сугерише да се ултраструктурно оштећење прво јавља у кардиомиоцитима и да је праћено оштећењем микроваскулатуре [17]. Секвенца оштећења прво миокардијалних, па онда ендотелних ћелија, подржана је функционално у истраживању које је демонстрирало нормалну ендотел зависну вазодилатацију након 15 минута оклузије и реперфузије, сугеришући интактне ендотелне ћелије, у контрасту са значајно редукованим вазодилататорним одговором на ацетилхолин након 60 минута оклузије и реперфузије у реверзибилно, а посебно у ирреверзибилно оштећеном миокарду [18].

Између два минута и осам сати од реперфузије подручје захваћено *no-reflow* феноменом се повећава три пута, са највећом експанзијом током једног до два сата од реперфузије [19]. Одмах након успостављања реперфузије, регионални проток крви постаје хиперемичан и прогресивно опада до око 50% од базалне вредности

током неколико сати [6, 19-21]. Вероватно због повећане микроваскуларне импеданце, *no-reflow* мења проток крви у епикардним коронарним артеријама кроз редукцију максималне брзине систолног протока, повећавајући ниво дијастолне децелерације и узрокујући ретроградни проток у раној систоли [22]. На анималном моделу, *no-reflow* је перзистирао током четири недеље, тако да је број перфундованих капилара значајно редукован у инфарктном ткиву у поређењу са неинфарктним подручјем [20]. Код неких људи који су доживели инфаркт миокарда, *no-reflow* се спонтано решава након извесног времена. Од пацијената који су иницијално развили *no-reflow* после инфаркта, код њих 56% долази до спонтане резолуције *no-reflow-a* током једног месеца, а код 65% пацијената у периоду од 1,5 године јавља се делимично или комплетно побољшање [23-24].

Подручје захваћено *no-reflow* феноменом почиње да се развија у субендокардном слоју и шири се ка субепикардном слоју миокарда [5, 6, 17]. Даље, *no-reflow* ареа је увек присутна у исхемичном подручју, уз постојање блиске повезаности између величине инфаркта и *no-reflow* подручја [6, 25-26]. Подручје *no-reflow-a* такође корелира са пољем некрозе и макроскопском хеморагијом, који су увек унутар *no-reflow-a* [19, 27].

Акумулација леукоцита, првенствено неутрофила, регистрована је у капиларима, који поред механичке опструкције ослобађају и различите проинфламаторне медијаторе који доприносе развоју *no-reflow-a*, регрутујући додатне инфламаторне ћелије, појачавајући адхезију леукоцита за андотел, утичући на коагулацију и вазоконстрикцију [6, 17, 28-29]. Неутрофили су такође богат извор слободних радикала кисеоника. У периоду од деведесет минута од оклузије и десет минута од реперфузије долази до повећаног стварања слободних радикала [30]. Неутрофилна НАДПХ оксидазна инхибиција и моноклонско антитело против неутрофилног ЦД 18 адхезивног молекула значајно смањује ниво слободних радикала и тиме утиче на редукцију инфарктне величине и развоја *no-reflow-a* [30]. Патолошка улога слободних радикала у реперфузији демонстрирана је на псећем моделу, и том приликом су администриране супероксид дисмутаза и каталаза непосредно пре успостављања реперфузије [31]. Хипоксија (оклузија) и реперфузија смањују стварање супероксид дисмутазе и глутатион пероксидазе, ензимских чистача који штите ћелије и ткива од оксидативног стреса. Реперфузија, такође, кроз реактивне радикале кисеоника повећава липидну пероксидацију мембране [32]. Уочено је да радикали кисеоника за време реперфузије, али не и исхемије, доприносе

абнормалној дужини трајања акционих потенцијала у спроводном систему срца, аритмогенези и контрактилној дисфункцији леве коморе [33]. Испитивана је улога радикала у миокардном *stunning-u* [34]. Укратко, стварање реактивних радикала се дешава током иницијалне фазе реперфузије која прати сублетални период исхемије. Уочено је да радикали кисеоника доприносе преоптерећењу калцијума, што смањује адекватан одговор контрактилних протеина на калцијум, чиме се додатно провоцира контрактилна дисфункција, односно миокардни *stunning* [34]. Биохемијски пут ксантин оксидазе, која се повећано ствара у исхемији, такође је значајан извор реактивних радикала кисеоника, те су испитивани блокатори ксантин оксидазе који смањују величину инфаркта [35].

Бројна истраживања упућивала су на везу између реактивних радикала, ткивног фактора и редукованог крвног протока [36]. Изоловане коронарне ендотелне ћелије и изолована зечја срца излагана егзогеним радикалима кисеоника или исхемији и реперфузији са генерисаним радикалима кисеоника, рапидно повећавају транспортну РНА за ткивни фактор, као и саму његову активност [36]. Активност ткивног фактора се смањује уколико се током реперфузије даје супероксид дисмутаза, што сугерише да слободни радикали који се стварају за време реперфузије изазивају повећање активности ткивног фактора. Редукција у регионалном миокардном крвном протоку након оклузије и реперфузије је елиминисана давањем моноклонског антитела против ткивног фактора [36]. Код зечева, активација спољашњег пута коагулације путем ткивног фактора и фактора VII повећава величину инфаркта и *no-reflow-a*, а такође је показана акумулација тромбоцита и фибриногена, односно присуство фибрина унутар исхемичног миокарда [37]. Зечеви са хиперхолестеролемијом, у поређењу са оним који имају нормалан холестерол, показују значајно повишену акумулацију тромбоцита у исхемичном миокарду и повећање *no-reflow-a*. Ово повећање се редукује серумом против зечјих тромбоцита, што сугерише да тромбоцити имају значајно дејство за *no-reflow* [38].

Неутрофилима посредовано стварање реактивних радикала и реперфузиона повреда захтевају активацију система комплемената [39]. Инхибитори класичног и алтернативног пута комплемената побољшавају крвни проток и контрактилну функцију миокарда на моделима пацова [39]. Међутим, код људи инхибитори комплемената нису редуковали *no-reflow* [40].

Екстензивност *no-reflow* феномена може се мерити на различите начине. Магнетна резонанца срца представља златни стандард за процену екстензивности

no-reflow-a. Ипак, ангиографски и електрокардиографски метод су такође ефикасни и лако доступни.

У анималним моделима често се користе обележивачи тиофлавин и акридин наранџаста, који се везују за ендотел и флуоресцирају под ултравиолетним светлом [35]. Раније је коришћен угљеник-црно за бојење ткива [2]. Микросфере обложене бојом, флуоресцентне и радиоактивне, такође могу да се користе [41-42]. Обојене или флуоресцентне микросфере су јефтине и нису радиоактивне, а њихова предност је и у томе што могу да се користе за више мерења током једног експеримента [42].

Електрокардиографско процењивање СТ сегмента рефлектује васкуларну потенцију и миокардни интегритет, и независни је предиктор тридесетодневног и једногодишњег морталитета, као и реинфаркта код људи са инфарктом миокарда [43]. У поређењу пет метода мерења СТ сегмента, показује се да је најјачи предиктор преживљавања уједно и најједноставнији метод: у постпроцедуралном ЕКГ-у мери се апсолутни максимум СТ-елевације у једном одводу ($< 1,1-2$, или > 2 мм) [43]. Инциденца *no-reflow-a* мерена кроз СТ резолуцију варира од 38% до 57% након примарне ПКИ [44-45].

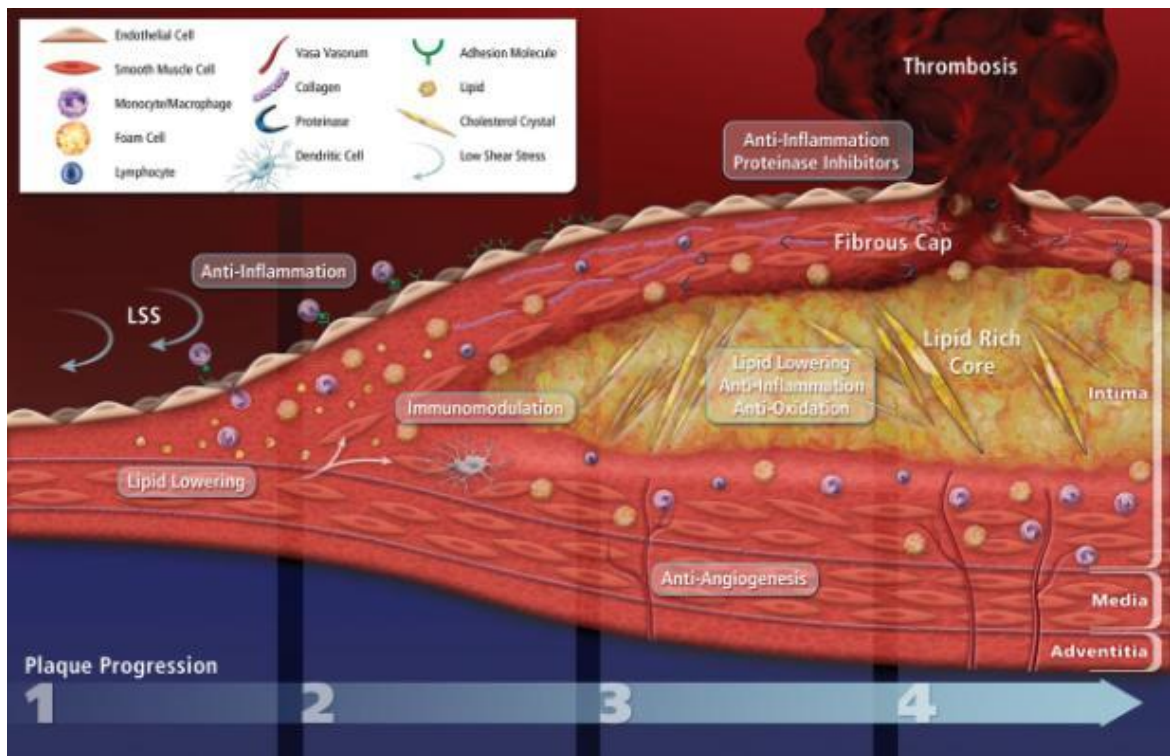
Приликом ангиографског процењивања *no-reflow* феномена користи се TIMI метод, а рангирање се одвија у четири степена: 0, 1, 2 и 3. Међутим, TIMI методом се мери само епикардни коронарни проток и његова сензитивност за микроциркулацију је ограничена. Постоје још и миокардни *perfusion grade*, односно миокардни *blush grade* (МБГ), који за степеновање користи количину контраста који протиче и опацификацију миокардног ткива. Од пацијената са нормалним TIMI 3 протоком после ПКИ-ја због инфаркта, њих 18%–37% има МБГ < 3 [24, 46]. Тако поједине студије дефинишу *no-reflow* кроз „ангиографски критеријум“ који обједињује и TIMI 3 и МБГ < 3 . Инциденца *no-reflow* феномена после примарне ПКИ је 12%–37%, посматрано кроз TIMI класификацију [24, 45, 46, 47-48], 29%–63% кроз МБГ класификацију [24, 44, 45, 46] и 47%–61% кроз „ангиографски критеријум“ [49-50].

No-reflow може да буде процењен рано за време ПКИ-ја употребом специјалних жица водича. Демонстрација раног систолног ретроградног протока коришћењем доплер жице регистровала је *no-reflow* са сензитивношћу од 91% и специфичношћу од 97% [22]. Доплер жице такође могу да региструју и масу микроемболуса [51]. Израчунавање микроциркулаторног индекса употребом жица

осетљивих на температуру и притисак и са три милилитра раствора идентификује *no-reflow* код 46% пацијената подвргнутих ПКИ-ју и предвиђа величину инфаркта и ејекциону фракцију [52].

Миокардна контрастна ехокардиографија (МКЕ) изводи се убризгавањем контраста и израчунавањем количине контраста која се визуализује на 2Д ехокардиографији у сваком од 16 сегмената леве коморе [53]. У почетку је МКЕ рађена са интракоронарним убризгавањем, а потом су направљени реагенси погодни за интравенску употребу. Миокардна контрастна ехокардиографија је у блиској корелацији са крвним протоком, како је утврђено мерењем микросфера на псећим моделима [41], и региструје *no-reflow* после пПКИ-ја код 26%–67% пацијената [22, 23, 54-55]. Такође, МКЕ може да омогући „молекуларну слику“ користећи молекуле који се везују за ендотел или крвне ћелије [56].

Магнетна резонанца срца има ту предност што је неинвазивна и истовремено процењује величину инфаркта, *no-reflow* и трансмуралност [57]. На МР-у срца *no-reflow* се види као тамна зона ослабљеног субендокардног сигнала окружена светлом зоном појачаног сигнала која је инфарцирани миокард [58-59]. Ослабљени сигнал се јавља због одложене пенетрације контраста (гадолинијум) услед микроваскуларне повреде, док је појачан сигнал условљен спорим испирањем контраста због повећане дистрибуције истог услед руптурираних ћелијских мембрана [27]. Поређењем МКЕ и МКИ у детекцији *no-reflow-a* на моделима паса, установљено је да је МКЕ сензитивнији (детектује крвни проток < 60% у удаљеном ткиву), док је МРИ специфичнији (детектује проток < 40% у удаљеном ткиву) [60].



Клинички значај

У самој основи појма *no-reflow* налази се информација о недовољној ткивној перфузији, а посебан значај овог феномена огледа се у повећаном интрахоспиталном морталитету, малигним аритмијама и срчаној слабости, уз присуство значајно лошије дуготрајне прогнозе због постпроцедуралног инфаркта миокарда или веће захваћености срчаног мишића инфарктном лезијом [61-62]. Већи ризик од ремоделавања леве коморе након STEMI-ја, и поред успешне реканализације инфарктне артерије, имају управо пацијенти са *no-reflow* феноменом због поремећене микроциркулацијске реперфузије, а самим тим и споријег опоравка миокарда [63-64].

Патофизиологија настанка овог феномена је мултифакторијална, а централно место заузима исхемија–реперфузија модел оштећења микроваскуларне циркулације [65-66].

Препознавање пацијената који су изложени високом ризику од развоја овог феномена, као и њихово озбиљно лечење, побољшавају прогнозу и смањују морталитет [67]. Према подацима *CathPCI registry* и анализи стања 291.380 пацијената посматраних током пет година у Сједињеним Америчким Државама, *no-reflow* феномен је био праћен статистички повећаном стопом смртности већ током саме хоспитализације (12,6% наспрам 3,8%, прилагођен степен одступања *adjusted odds*

ratio 2,20; 95% интервал поузданости, *confidence interval* од 1,97 до 2,47; $p < 0,001$) [68].

У складу са неведеним, потребно је идентификовати предикторе који би на најбољи начин указали на вероватноћу развоја овог феномена.

Резолуција СТ сегмента након прележаног инфаркта са СТ-елевацијом јесте један од параметара којим се доказује реперфузија оклудираних епикардних коронарних артерија [69].

Непосредни ангиографски ефекат објективизује интервентни кардиолог путем ТИМИ класификације (ТИМИ 0, 1, 2, 3). ТИМИ класификација прецизније дефинише проток кроз инфарктну артерију и то:

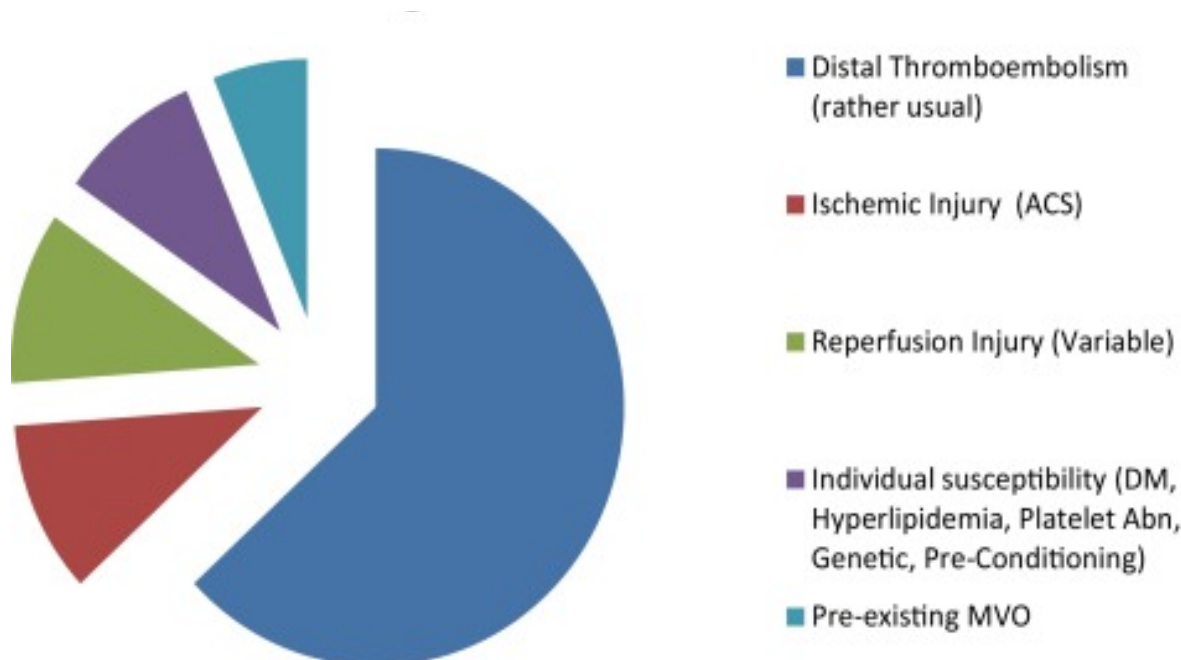
- ТИМИ 0 – одсуство било каквог антероградног протока у коронарној артерији;
- ТИМИ 1 – постојање антероградног протока који је врло успорен и без комплетног приказивања дисталних сегмената коронарне циркулације;
- ТИМИ 2 – успорен проток кроз коронарну артерију, али уз визуализацију комплетног дисталног корита;
- ТИМИ 3 – нормалан проток кроз коронарну артерију.

Дакле, овај проток непосредно ангиографски верификује проток кроз епикардну коронарну артерију и представља директан морфолошки показатељ интервентном кардиологу да ли је и у којој мери реституисан коронарни проток.

У складу са наведеним, ТИМИ проток и резолуција СТ сегмента су и показатељи феномена недовољног протока (*no-reflow*).

Непосредан клинички значај ТИМИ скорa процењиван је и у нашој популацији, а резултати су показали статистички значајну повезаност ТИМИ скорa и са краткорочним и са дугорочним исходом (месец дана и годину дана) код ових пацијената [70].

Патогенеза феномена недовољног протока

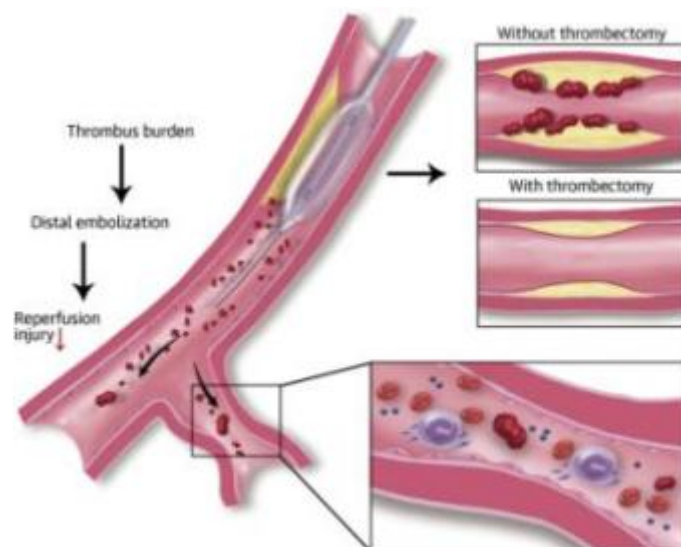


Патофизиологија *no-reflow* феномена

Бројни и различити патофизиолошки комплексни и динамички механизми учествују у настанку феномена недовољног протока [71]. У патогенези акутног инфаркта миокарда круцијалну улогу има руптура атеросклеротског плака која директно излаже крвној струји садржај језгра плака са последичним формирањем тромба, те је цела таква формација подложна емболизацији, како агрегата тромбоцита, инфламаторних ћелија, доминантно неутрофила, кристала холестерола, тако и самог тромба. То се посебно дешава за време ПКИ-ја [72]. У студији коју су извели Хон-Кан Јип (Yip Hon-Kan) и сарадници, као и Уго Лимбруно (Limbruno Ugo) и сарадници, показан је значај који има велико тромбно оптерећење на месту кулприт лезије у предикцији дисталне емболизације [47, 73]. Међутим, употреба уређаја за заштиту од дисталне емболизације за време примарне ПКИ није резултовала побољшањем клиничког исхода [74-75]. Техника аспирације тромба се показала корисном за време примарне ПКИ, највише због смањивања дисталне емболизације [76]. У REMEDIA студији је показано да мануелна тромбектомија даје бољу миокардну перфузију у поређењу са стандардном стратегијом примарне ПКИ [77]. То је нарочито очигледно у субпопулацији болесника са великим тромбним

оптерећењем. И док је мануелна тромбектомија ефикасна у смањењу макротромбоемболијских компликација, дотле је микротромбоемболизација, тј. опструкција микроциркулације микроемболусима, реактивнија на фармакотерапију. Тромбоцити играју веома важну улогу у формирању тромба, због чега представљају један од најважнијих циљева фармакотерапије акутних коронарних синдрома. Показано је да болесници који су доживели акутни инфаркт миокарда са СТ-елевацијом, а који у терапији већ користе аспирин, имају мање тромбно оптерећење у поређењу са болесницима који нису раније користили аспирин [78]. Употреба гликопротеинских IIb/IIIa инхибитора, као што је абциксимаб, побољшава миокардну перфузију када се администрира у катетеризационој сали током перкутане коронарне интервенције, пре инфлације балона, и настави у коронарној јединици у континуираној интравенској инфузији током наредних 12 сати, а што је процењено кроз већу стопу резолуције СТ сегмента преко 50% у периоду од 60 минута после ПКИ-ја [79]. Међутим, још увек остаје отворено поље истраживања начина апликације абциксимаба, односно питање да ли његова интракоронарна администрација због веће локалне концентрације има јединствено локално биолошко дејство на нивоу микроциркулације у поређењу са интравенском администрацијом, те су за сада резултати испитивања инконзистентни. У CICERO студији, која је поредила интракоронарну у односу на интравенску администрацију абциксимаба током хитне реперфузије у акутном инфаркту миокарда са СТ-елевацијом, интракоронарна администрација није побољшала миокардну реперфузију, што је процењивано кроз резолуцију СТ сегмента [80]. У другој студији, Холгер Тиел (Thiele Holger) и сарадници су показали да је резолуција СТ сегмента значајно већа у интракоронарној групи у односу на интравенску [81]. Даље, у студији Алана Иверсена (Iversen Allan) и сарадника показано је да је интракоронарна администрација болуса абциксимаба повезана са смањењем 30-дневног морталитета [82]. Међутим, у великој проспективној мултицентричној AIDA STEMI студији показано је да интракоронарна администрација абциксимаба нема предности у односу на интравенску [83]. Улога активације коагулационе каскаде у инфаркту миокарда, кроз стварање фибринске мреже и пропагације оклузивног тромба, добро је установљена и значајно доприноси патофизиолошком процесу *no-reflow* феномена. Смањење тромбног пермеабилитета и повећање отпорности на лизу проучавано је код пацијената који развију *no-reflow* после примарне перкутане коронарне интервенције [84]. Хепарин, кроз инактивацију тромбина и протеаза као што је фактор Ха,

помаже у редукцији тромботичне пропагације, супсеквентној емболизацији и последичном развоју *no-reflow-a*. Директни инхибитори тромбина, као што је бивалирудин, у многим интервентним центрима данас се користе као алтернатива хепарину. Међутим, за сада нема студије која директно пореди ове две антикоагулантне стратегије у односу на *no-reflow*. У FIRE студији, хуманизовано монокланално антитело против фибринских пептида потврдило је смањење зоне некротичног језгра и тренд ка редукцији микроваскуларне опструкције, али без редукције укупне инфарктне површине на магнетној резонанци срца [85]. Ово додатно отвара нова поља у истраживању терапијских стратегија усмерених на специфичне компоненте коагулационе каскаде изван актуелних, које се заснивају било на хепарину, било на директним инхибиторима тромбина. Због улоге коју тромбоцити имају у настанку *no-reflow* феномена, медијатори активације тромбоцита, као што је тромбоксан А2 (ТХА2), могу бити укључени у настанак *no-reflow* феномена. ТХА2 је кључни медијатор активације тромбоцита и важан медијатор коронарне вазоконстрикције индуковане тромбоцитима. Осим тога, ендотелин-1 (ЕТ-1), који представља снажни вазоконстрикторни пептид, може додатно погоршати компромитацију на нивоу микроциркулације [86]. ЕТ-1 има важну улогу у развоју *no-reflow* феномена, јер поред јаког вазоконстрикторног ефекта појачава адхезију неутрофила за ендотел и изазива ослобађање еластазе која учествује у ткивној повреди и развоју едема. Показано је да је ниво ЕТ-1 приликом пријема независан предиктор феномена *no-reflow*.

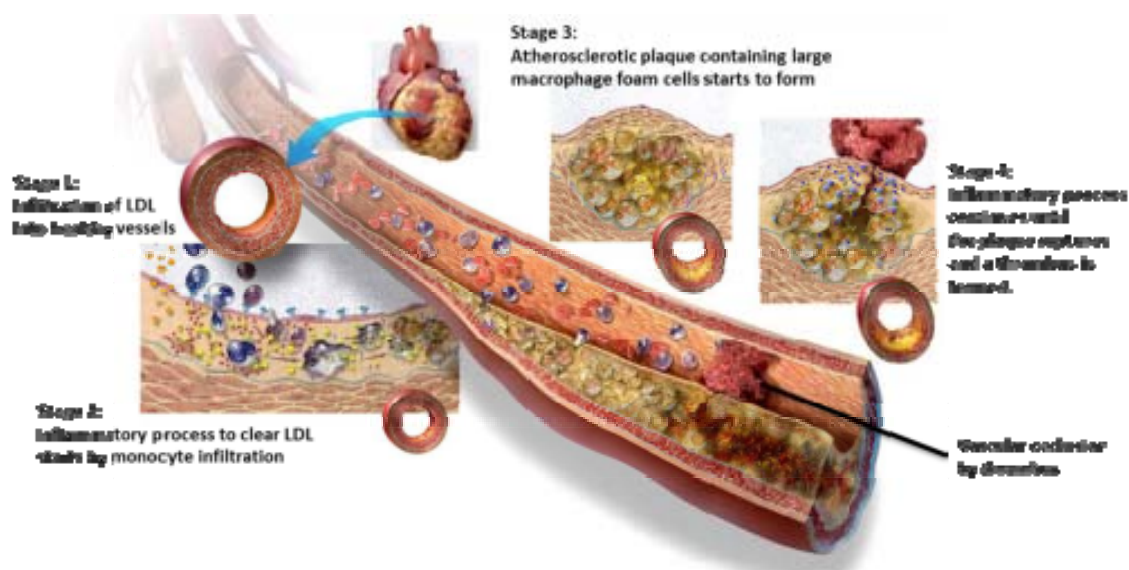


Инфламација и феномен недовољног протока

Системска активација инфламаторних ћелија може значајно повећати могућност настанка феномена недовољног протока, што је између осталог сугерисано и повећањем вредности Ц-реактивног протеина (CRP), односно поремећеним коронарним микроваскуларним одговором како на ендотел зависне, тако и на ендотел независне стимулаторе вазодилатације [87-88].

Иако је улога Ц-реактивног протеина неспорна, неопходно је детаљније разјаснити његову улогу у настанку овог феномена.

Циклооксигеназа (COX) такође има улогу у настанку микроваскуларне дисфункције [89-90]. Наиме, у студијама је доказано да ендотел има могућност да синтетише COX изведени вазоконстриктор [91-92].

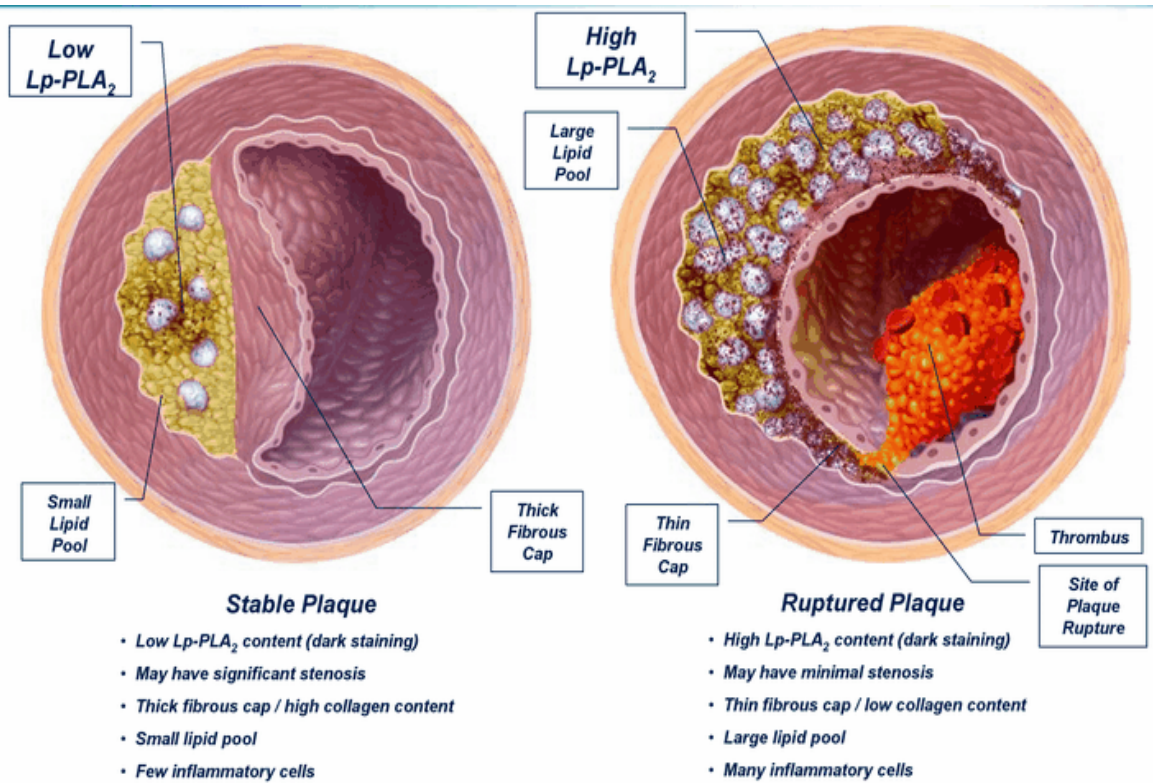


Исхемија

Најважнији предиктор настанка *no-reflow* феномена свакако је дужина трајања исхемије. У бројним студијама потврђен је значај дужине исхемије, при чему је исхемија дужа од 6 часова у већини испитивања представљена као независан предиктор настанка *no-reflow* феномена. Пролонгирана исхемија директно води ка едему дисталног капиларног корита, отоку кардиомиоцита, повећаној миграцији неутрофила и дефинитивном ћелијском пропадању [93]. Дуже време до реперфузије је

повезано са већом преваленцом *no-reflow* феномена и већом површином циркулације која је захваћена. Екстензивност исхемичног региона је друга важна детерминанта феномена недовољног протока, што је показано на животињским моделима. Код људи је то потврђено кроз повезаност електрокардиографског и ехокардиографског индекса екстензивности исхемичног подручја, као што је QRS скор и WMSI. Већа преваленца феномена недовољног протока, када је захваћена LAD артерија, у поређењу са другим епикардним коронарним артеријама, потврђује да је већа екстензивност исхемичне арее важан предиктор у развоју *no-reflow* феномена, као што су показали Кацуоми Ивакура (Iwakura Katsuomi) и сарадници [54]. С друге стране, Хусеин Уарел (Uyarel Huseyin) и сарадници су повезали *no-reflow* са електрокардиографским и ехокардиографским индексом екстензивности исхемичног подручја [94]. Стратегије које имају за циљ смањивање тоталног исхемијског времена могу да редукују и преваленце феномена *no-reflow*. То је показано у студијама које наглашавају важност редукције времена до реперфузије које је у корелацији са већим подручјем спасеног миокарда када је време до реперфузије мање од 90 минута од оклузије коронарне артерије [95]. У вези с тим, значајно је дејство лекова који смањују потребу миокарда за кисеоником. На анималним моделима, подвезивањем коронарне артерије и реперфузијом исте, показано је да карведилол, фосиноприл и валсартан позитивно делују када су у питању *no-reflow* и инфарктна величина [96-97].

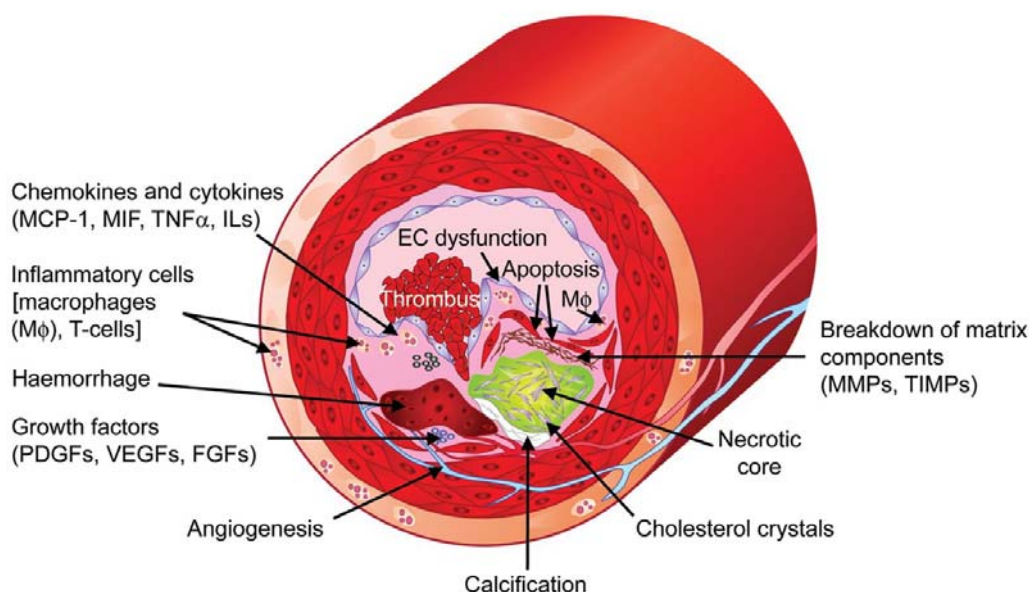
Пролонгирана исхемија доводи до константно повишеног адренергичког рефлекса и, следствено томе, појачане адренергичке микроваскуларне вазоконстрикције. Другим речима, показано је да и адренергички аутономни нервни систем, у стању пролонгиране исхемије, доприноси развоју феномена недовољног протока [98].

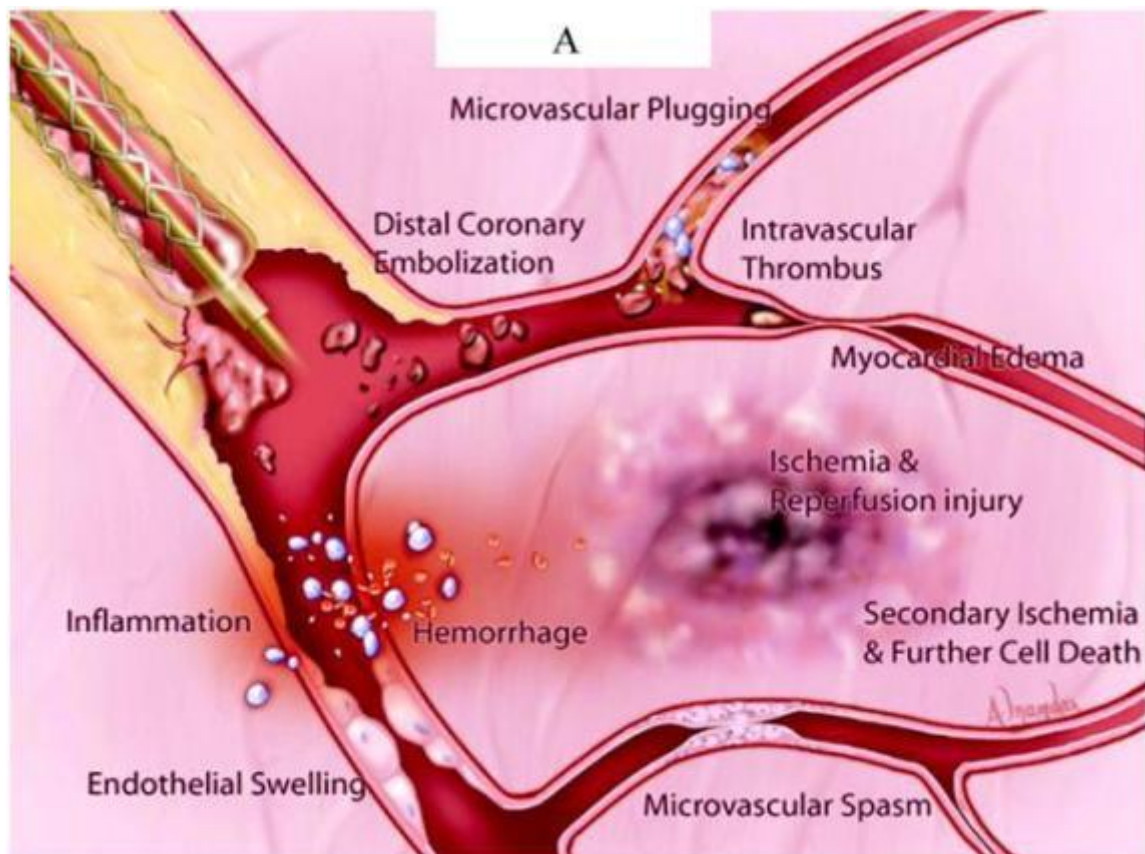
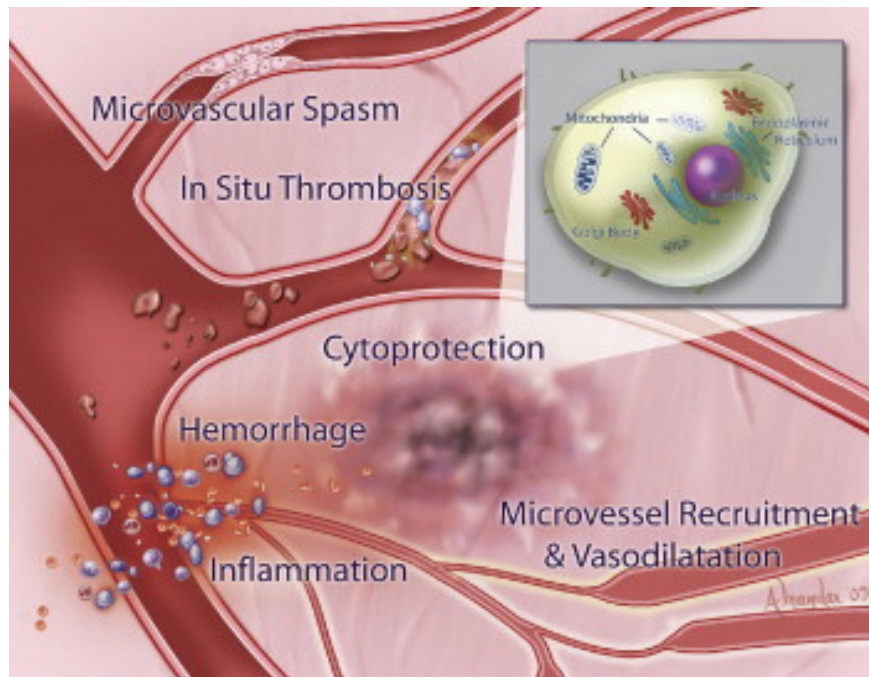


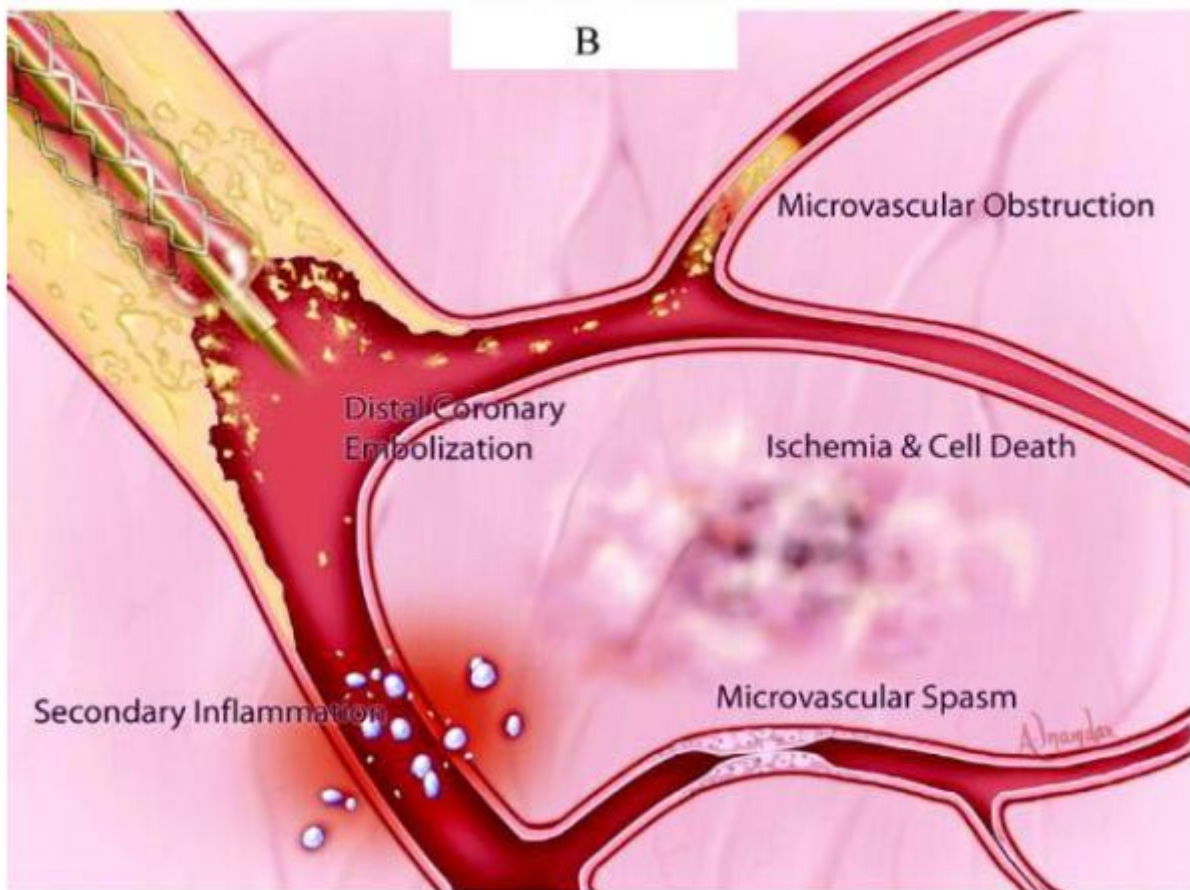
Руптурирани плак као узрок нежељих кардиоваскуларних догађаја

Дистална емболизација

Механизам којим микропартикуле разбијеног тромба емболијским механизмом доводе до опструкције формира се на нивоу микроциркулације. Бројним студијама установљен је клинички значај дисталне емболизације, уз карактеристичан патохистолошки налаз материјала који је добијен аспирационим катетерима или помоћу EPD уређаја (*Embolic Protection Devices*). Експериментално је показано да миокардни проток опада иреверзибилно када микропартикуле опструишу више од 50% коронарне капиларне мреже. Клинички, као коначан резултат уколико је реч о великој зони опструкције микроциркулације, имамо све карактеристике које прате пацијенте са феноменом недовољног протока, односно лошији исход и прогнозу [99]. Анализом емболијских партикула показано је да у њима има доста холестерола, макрофага богатих липидима, фрагмената пукнуте фиброзне капе, некротичног материјала и фибрина. Ови елементи могу да агравирају и формирају микропартикуле, које осим емболијског и директног механичког ефекта ослобађају и бројне вазоактивне агенсе (серотонин, тромбоксан А2 и др.), а што коначно води и ка тешком артериоларном вазоспазму, као и локалном едему. И овај след догађаја показује мултифакторијалност и повезаност механизма који доводе до феномена недовољног протока, као и нераскидивост везе механичких и хемијских стимуланса у овом нежељеном следу догађаја [100].







Приказ микроциркулације са факторима који доводе до појаве *slow/no-reflow* феномена

Реперфузиона повреда

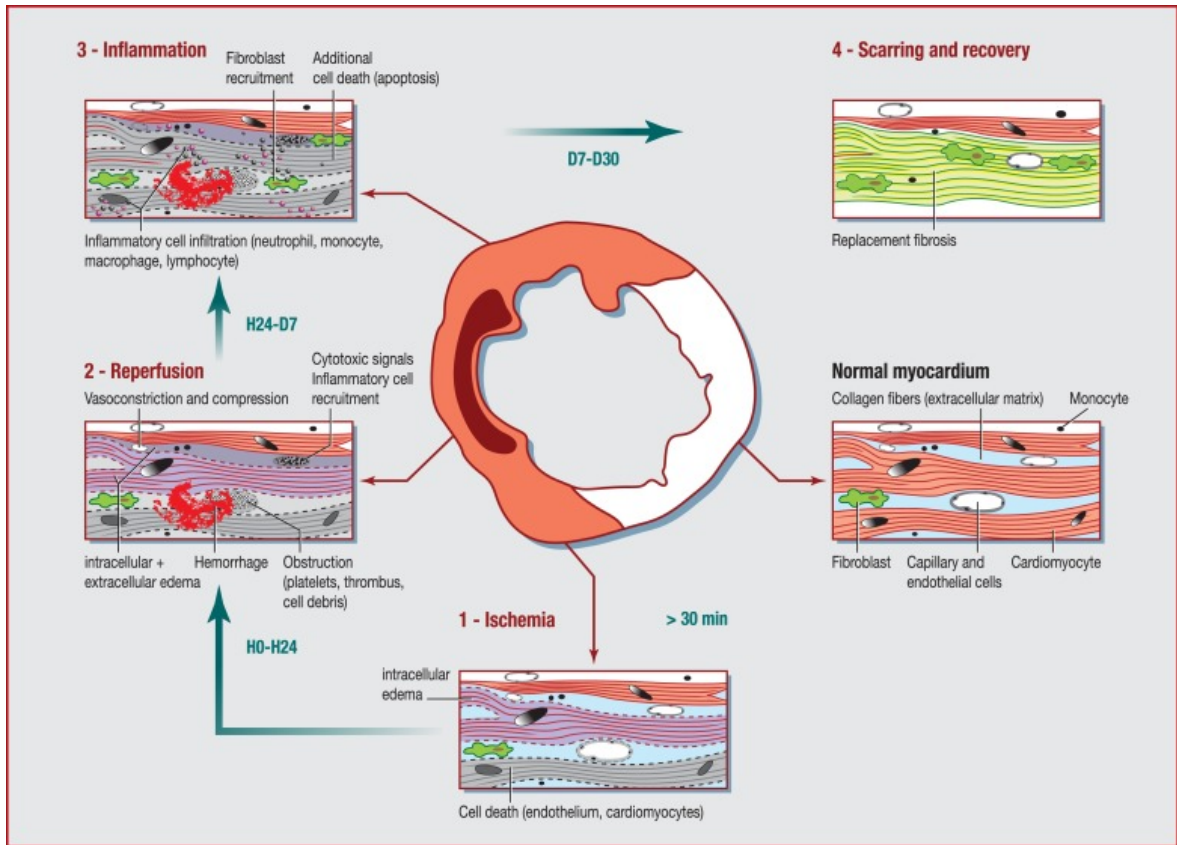
У основи овог феномена стоји опструкција на нивоу микроциркулације, која на крају доводи до одумирања како ендотелних ћелија, тако и самих кардиомиоцита. Поред механичког ефекта микропартикула самог тромба, важан фактор су и ослобођени цитокини, који се понашају као вазоконстрикторни, протромбогени и проинфламаторни агенси [101].

Реперфузиона повреда је комплексан процес који у значајној мери доприноси развоју феномена *no-reflow*. У моменту реперфузије долази до масовне инфилтрације неутрофила и тромбоцита у коронарну микроциркулацију. Сложена интеракција између неутрофила, тромбоцита, ендотела и инфламаторних медијатора резултује ослобађањем слободних радикала кисеоника, дуготрајном вазоконстрикцијом коронарне микроциркулације са стварањем инфламаторног стања које кулминира реперфузионом повредом. Један од кључних механизма је улога тромбоцита и неутрофила који, осим што механички запушавају микроциркулацију,

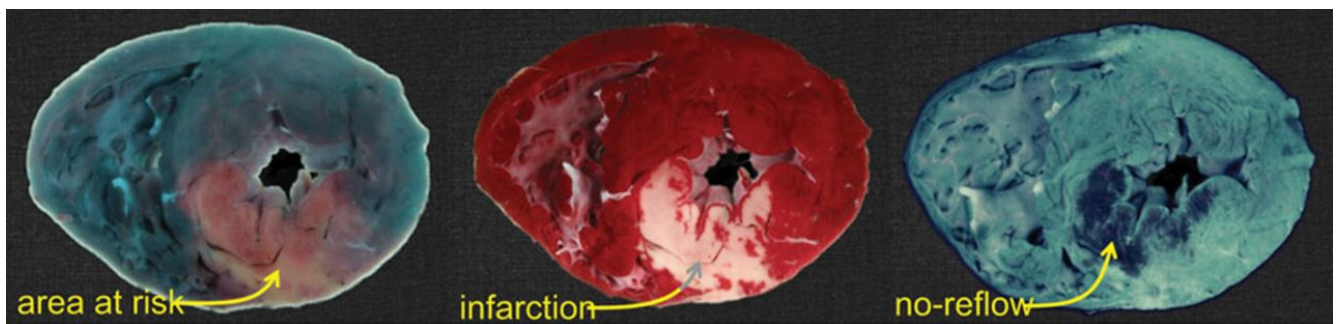
ослобађају и протеолитичке ензме и слободне радикале кисеоника, узрокујући тако оштећење ендотела и интерстицијума, који потом својим медијаторима даље доприносе одржавању и пролонгирању вазоконстрикције. Неутрофили су главни извор оксидативног стреса у миокарду реперфундованом *in vivo* после пролонгиране исхемије. Показано је и да је количина неутрофила у тесној вези са микроваскуларном повредом после примарне ПКИ [102]. Теоретски, инхибиција функције неутрофила могла би да буде један од кључних фактора у превенцији и третману реперфузионе повреде. Улогу природних антиоксиданаса који штите од *no-reflow-a* испитивали су Хиденари Мацумото (Matsumoto Hidenari) и сарадници. Показано је да су пацијенти који су развили *no-reflow* имали ниже нивое витамина Ц, витамина Е и глутатион пероксидазе пре примарне ПКИ [103]. Ендотелин-1, ЕТ-1, који је један од најпотентнијих коронарних вазоконстриктора, познат је по свом утицају на повећавање адхезивности неутрофила на ендотел и способности да утиче на ослобађање еластазе, ензима који је важан у развоју *no-reflow-a*. Испитивања су потврдила да су базални нивои ЕТ-1 на пријему у болницу независан предиктор настанка *no-reflow* феномена [49]. Ово је даље потврђивано на анималном моделу, испитивањем позитивног дејства селективних ЕТ-1 антагониста на *no-reflow* [41]. Реперфузија може да изазове иреверзибилно оштећење кардиомиоцита. За време исхемије експресивно нагомилавање калцијума у миоцитима је посредовано Na/H измењивачем [104]. Овај механизам тригерује неконтролисану хиперконтракцију и стимулише отварање митохондријалних транзитрно пермеабилних пора (м-ПТП), које даље доводе до акумулације калцијума. Блокада ових м-ПТП је потенцијални терапеутски циљ у третману *no-reflow-a*. Показано је да циклоспорин који блокира м-ПТП смањује величину инфаркта за 20% када се администрира интравенски код пацијената који су подвргнути примарној ПКИ [105]. Такође, даља истраживања иду у правцу исхемијског прекондиционирања, које блокира м-ПТП, а све са циљем редукције инфарктног подручја.

Адаптацију срца, познату као исхемијско прекондиционирање, први је 1986. године описао Чарлс Мари (Murry Charles), који је проучавао редукцију у величини инфаркта миокарда на псећем срцу после неколико петоминутних наизменичних епизода оклузије циркумфлексне коронарне артерије и реперфузије непосредно пре непрекидне четрдесетоминутне оклузије исте артерије која је праћена четвородневном реперфузијом [106]. Бројна испитивања на животињама од тада су потврдила рана истраживања која су поставила тезу да исхемијско прекондиционирање,

парадоксално, штити кардиомиоците од наредног пролонгираног исхемијског инсульта [107-108]. Иако се не односи искључиво на *no-reflow* феномен, исхемијско прекондиционарање, као и посткондиционарање, изгледа да смањује ефективну површину миокардног инфаркта у експерименталним и клиничким студијама. У једној мањој клиничкој студији, серијска инфлација балона током ПКИ-ја смањује клиничке, електрокардиографске, хемодинамске и метаболичке доказе миокардне исхемије, што подржава концепт адаптације срца на миокардну исхемију (исхемијско прекондиционарање) код људи [109]. Клинички, важност исхемијског прекондиционарања је демонстрирана кроз редукују инфаркта миокарда и бољи клинички исход код пацијената који су имали преинфарктну ангину пре него што су били лечени због инфаркта миокарда [110]. Исхемијско посткондиционарање је први описао Јинглин Зао (Zhao Jinglin) са сарадницима 2003. године, када је показано да је величина инфаркта код паса мања ако након пролонгиране исхемије следи серија кратких епизода реоклузије [111]. Овај концепт је потврђен и на другим врстама животиња [112] и вероватно укључује сличне патофизиолошке механизме, као и исхемијско прекондиционарање [108, 113]. Студије са пацијентима који имају STEMI третиран примарном ПКИ конзистентно су показале да понављане кратке епизоде постдилатације балоном ограничавају ослобађање ензима из миоцита и повећавају миокардни блас степен [114-115]. У још једној студији је показано да исхемијско посткондиционарање редукује величину инфаркта током шест месеци, што је мерено SPECT-ом миокарда и ехокардиографски, кроз побољшање ејекционе фракције леве коморе [116]. Даље, на основу концепта о исхемијском прекондиционарању који су поставили Рајеш Карбанда (Kharbanda Rajesh) и сарадници 2009. године, Боткер (Botker Hans Eric) и сарадници су показали да је исхемијско прекондиционарање код STEMI пацијената кроз четири циклуса петоминутне исхемије руке (четири циклуса петоминутне инфлације и петоминутне дефлације стандардне манжетне за мерење крвног притиска) за време транспорта до болнице због примарне ПКИ резултовало већом површином спасеног миокарда у поређењу са плацебом [117-118]. Прекондиционарање и посткондиционарање суштински покрећу патофизиолошке сигналне механизме на молекуларном нивоу, циљајући притом транзиторно пермеабилне митохондријалне поре у миоцитима [119], те тако представљају једну од могућих терапеутских стратегија у превенцији и третману исхемијско-реперфузионе повреде, односно феномена *no-reflow*.



Механизам исхемије и опоравка миокарда



Патохистолошки приказ *no reflow* феномена

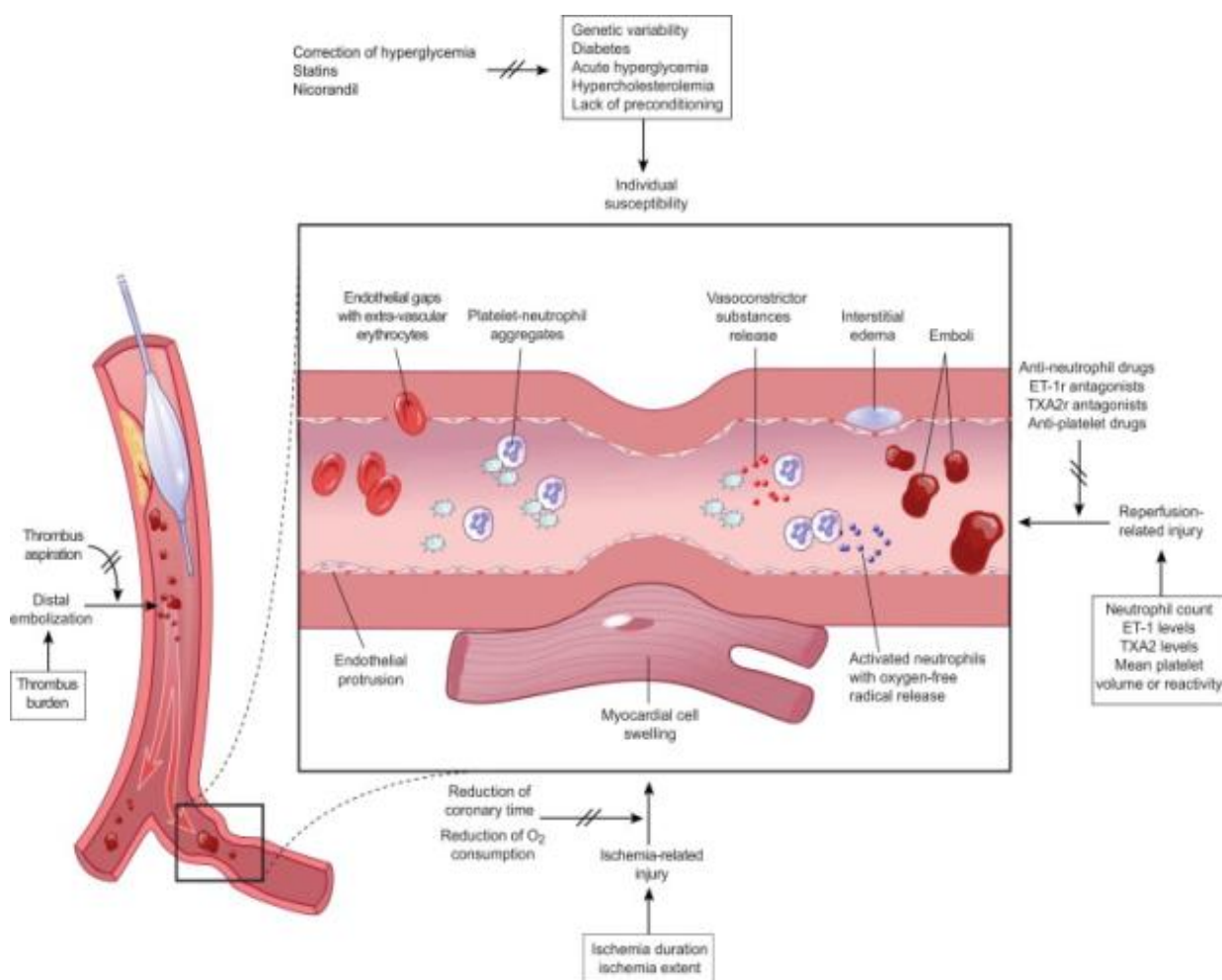
Велике мултрицентричне студије показале су да карипорид и енипорид, лекови који инхибирају Na/K пумпу која учествује у интраћелијској акумулацији калцијума и бубрењу ћелије, немају доказано позитивно деловање [120]. Познато је, с друге стране, да аденозин, ендогени нуклеозид који највише настаје деградацијом АТП-а, антагонизује неутрофиле и тромбоците, редукује накупљање калцијума и стварање слободних радикала. Ипак, студије које испитују дејство аденозина имају опречне резултате. У малој рандомизованој студији, интракоронарна администрација 4 mg аденозина пре комплетног отварања артерије резултовала је мањом учесталашћу развоја *no-reflow-a* у поређењу са контролном групом [121]. Међутим, већа студија са мањом дозом аденозина (120 mcg) после тромбаспирације, није резултовала бољом резолуцијом СТ сегмента у поређењу са плацебом [122]. Тиме се отвара питање о дозно-зависном ефекту аденозина у превенцији *no-reflow-a*. У једној малој студији, интракоронарна апликација високих доза аденозина (60 mg) резултовала је раним побољшањем ЕКГ параметара *no-reflow-a*, али је у коронарној јединици резолуција СТ сегмента > 70% била слична као у контролној групи [123]. У студији AMISTAD I и II испитивана је интравенска апликација аденозина на превенцију и третман *no-reflow-a*. Аденозин је апликован пре интервенције и његова апликација настављена је 3 сата после интервенције. У обе студије је показана боља СТ резолуција током тросатне инфузије аденозина, али је клинички исход током хоспитализације и после 6 месеци био исти као у плацебо групи [124-125]. Натријум нитропрусид, који има антитромбоцитно и вазодилататорно дејство, није се показао као ефикасан у превенцији *no-reflow-a* у поређењу са плацебом [126]. Иако је показано да нитропрусид побољшава ТИМI проток током ПКИ-ја, нема доступних конклузивних података за друге параметре коронарног протока, као ни за клинички исход [127]. За никорандил, који отвара АТП зависне калијумове канале, показано је пак да ако се интравенски апликује пре примарне ПКИ побољшава ангиографске индексе *no-reflow-a* и клинички исход [128]. Две рандомизоване студије су показале да никорандил дат интравенски током 24 сата после ПКИ-ја даје боље ангиографске, функционалне и клиничке исходе у односу на плацебо [129-130]. Међутим, студија са 276 пацијената је показала сличну величину инфаркта и ејекциону фракцију леве коморе у поређењу са интравенски датим никорандилом и плацебом [131]. Верапамил, блокатор калцијумских канала са потентним вазодилататорним ефектом, интракоронарно апликован, корелира са бољом микроваскуларном функцијом, што је процењивано кроз контрастну ехокардиографију на 40

пацијената [132]. Мања студија показала је само незнатно побољшање ТИМ1 протока после интракоронарног верапамила, датог после појаве *no-reflow-a* током ПКИ-ја [133]. Резултат АРЕХ-АМ1 студије сведочи о томе да пекселизумаб, моноклонско антитело према Ц5 компоненти комплемента, не утиче на смањење морталитета и повећање ТИМ1 3 протока у поређењу са контролном групом [134]. Такође, битна компонента је масивна инфилтрација коронарне микроциркулације неутрофилима и тромбоцитима, при чему долази до активације неутрофила у постисхемичном миокарду са њиховом адхезијом на ендотел и миграцијом у околно ткиво, након чега они ослобађају слободне радикале кисеоника, протеолитичке ензиме и проинфламаторне медијаторе који директно доводе до оштећења ткива. У студији Роберта Болија (Bolli Roberto) и сарадника показано је да се потентни слободни радикали кисеоника стварају у првим минутима после успостављања протока и да играју кључну улогу у реперфузионој повреди [34]. Радикали кисеоника могу да се продукују и другим механизмима, а не само из молекуларног кисеоника, рецимо ензимима као што су ксантин оксидаза, цитохромоксидаза, циклооксигеназа, као и оксидацијом катехоламина. Неутрофили са тромбоцитима формирају агрегате који оклудирају капиларе, узрокујући механичку опструкцију протока. И коначно, вазоконстриктори из оштећених ендотелних ћелија, неутрофила и тромбоцита, доводе до дуготрајне вазоконстрикције коронарне микроциркулације. Са молекуларног аспекта, инфламаторни медијатори су укључени у комплексну интеракцију између ендотела, неутрофила и тромбоцита. Секреција ТНФ алфа је индукована реперфузијом и може да оштети ендотелно зависну коронарну резерву протока. Експресија селектина на површини ћелијских мембрана игра значајну улогу у механичком запушавању микроциркулације.

Реперфузија може да изазове иреверзибилно оштећење кардиомиоцита. За време исхемије повећана је интрацелуларна концентрација натријума због акумулације водоника који се размењује преко Na/H измењивача, то јест пумпе. Последична размена калцијумових јона за натријумове кроз Na/Ca пумпу на сарколеми доводи до ексцесивне концентрације Ca јона која тригерује неконтролисану хиперконтракцију, која опет стимулише митохондријалне канале који даље повећавају концентрацију Ca. Избацивање натријума кроз Na/K пумпу је отежано и заједно са повећаном акумулацијом калцијума доводи до отицања миоцита, који доводи до руптуре ћелијске мембране, при чему се екстрацелуларна осмолалност рапидно нормализује реперфузијом.

Компонента иницијације тромбозе која настаје због васкуларне трауме (укључујући и дисрупцију атеросклеротског плака) представља комплекс формиран од ткивног фактора и фактора VII. Блокирање активног места фактора VII (који се везује за ткивни фактор и тако блокира прокоагулантни ефекат истог) има анти-тромботични ефекат кроз директну компетицију са фактором VII за комплексну формацију састављену од фактора VII и ткивног фактора [135]. Кардиоваскуларни фактори ризика, као што су хипертензија и повишен ниво глукозе, повећавају концентрацију ткивног фактора. Оксидисани молекул ЛДЛ холестерола повећава експресију ткивног фактора на површини ендотелних ћелија, моноцита и макрофага [136]. Ткивни фактор се такође експримира у ткиву испод ендотелног слоја током васкуларне трауме због балон ангиопластике [137]. У истраживањима са локално апликованим блокираним комплексом ткивног фактора и фактора VII у зечјим артериолама показана је повећана потентност крвног суда после локалне трауме због израженијег антитромботичног ефекта [138]. Када је на анималним моделима посматрана коронарна оклузија којој је следила реперфузија са блокираним фактором VII, регистрована је редукција у величини инфаркта и развоја феномена *no-reflow-a* [37, 139]. Ова истраживања подржавају теорију да ткивни фактор има значајну улогу у инфламацији и повреди у миокардној исхемији и реперфузији. Ткивни фактор притом је већи у нестабилној у односу на стабилну коронарну болест [140]. Извор ткивног фактора налази се, осим у ендотелним ћелијама, и у леукоцитима и тромбоцитима. Нестабилне атеросклеротске лезије са ерозијом и руптуром ослобађају велике количине ткивног фактора, што доводи до тромбозе. Бондерман и сарадници спровели су студију у којој су повишени нивои ткивног фактора у дисталном сегменту коронарне циркулације регистровани код пацијената са *no-reflow-ом*, а атеросклеротски материјал или пречишћени ткивни фактор који је убризган свињама доводио је до развоја *no-reflow-a* [141]. С обзиром на то да су тромбоцити један од главних извора ткивног фактора, разумљиво је да антитромбоцитни агенси такође смањују продукцију истог. На анималним моделима је показано да инхибиција АДП рецептора доводи до смањења експресије ткивног фактора [142]. Теоретски, пошто се ткивни фактор подразумева у руптурама атеросклеротског плака, један од терапијских циљева код болесника са акутним коронарним синдромом јесте блокирање продукције ткивног фактора и комплекса ткивни фактор/фактор VII. Инхибиција синтезе ткивног фактора, блокирање фактора VII, антитела која блокирају функцију комплекса ткивни фактор/фактор VII, и

молекули који инхибирају активно место на фактору VIIa у комплексу ткивни фактор/фактор VII, испитивани су и на људима [135, 136].



Индивидуална осетљивост

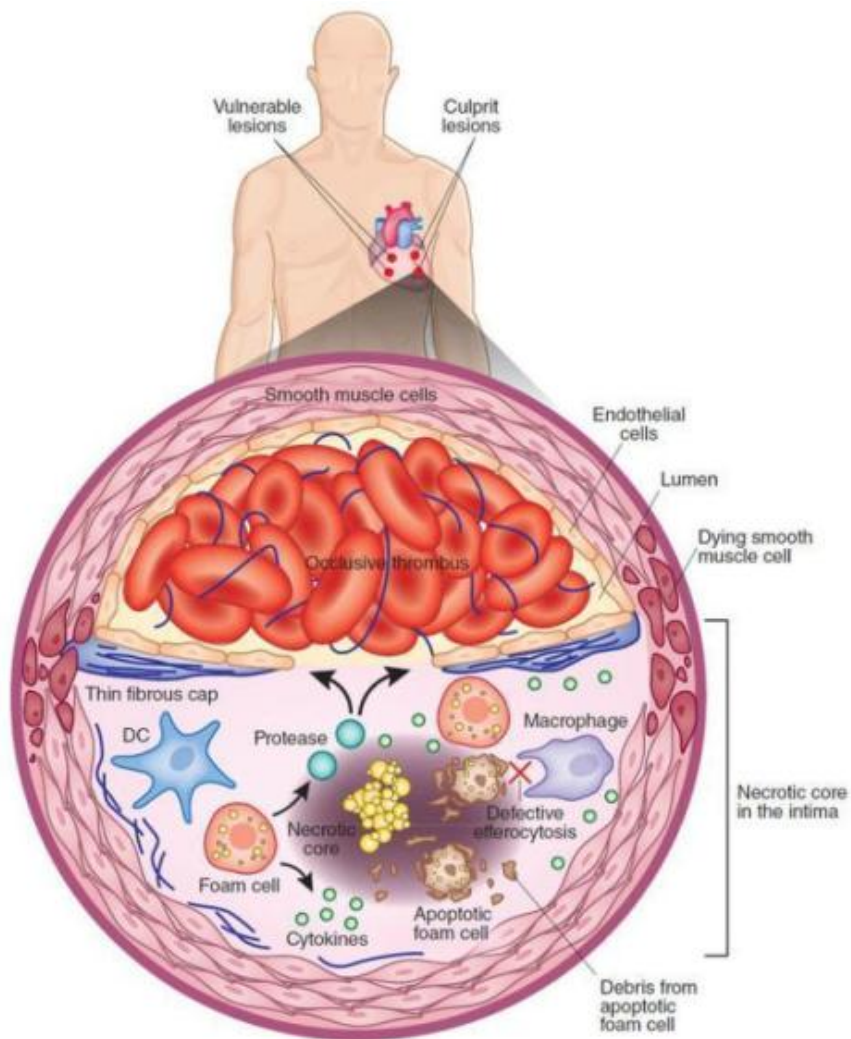
Немају сви пацијенти исту предиспозицију за развој феномена недовољног протока. Нарочито значајан параметар је повишен ниво гликемије, изразито стање акутне хипергликемије на пријему, затим повишене вредности липида, као и године старости. Стандардни фактори ризика већ и сами предиспонирају генерализовану вазоконстрикцију, микротромбозе, убрзано напредовање атеросклерозе и патолошке промене на нивоу микроциркулације. Серумски ниво креатинина, односно бубрежна функција, такође се наводи као значајан прогностички предиктор за настанак феномена недовољног протока [143].

Дакле, комбинација атеросклеротске емболизације и исхемијско-реперфузионе повреде кулминира у развијању феномена *no-reflow*. Међутим, постоје

урођене и стечене индивидуалне предиспозиције за микроциркулаторно оштећење које у знатној мери одређују тежину *no-reflow-a*. Поједине студије су испитивале повезаност дијабетеса и погоршане микроваскуларне реперфузије после примарне ПКИ, док је на анималним моделима показано да хиперхолестеролемија олакшава настанак реперфузионих повреда тако што повећава оксидативни стрес [144-145]. У DIGAMI студији је показано да је перипроцедурално смањење гликемије повезано са редукцијом величине инфаркта [146]. Кацуоми Ивакура и сарадници су показали да је хронична терапија статинима код пацијената са хиперхолестеролемијом или без ње повезана са мањом преваленцом *no-reflow-a* и бољим функционалним опоравком [54].

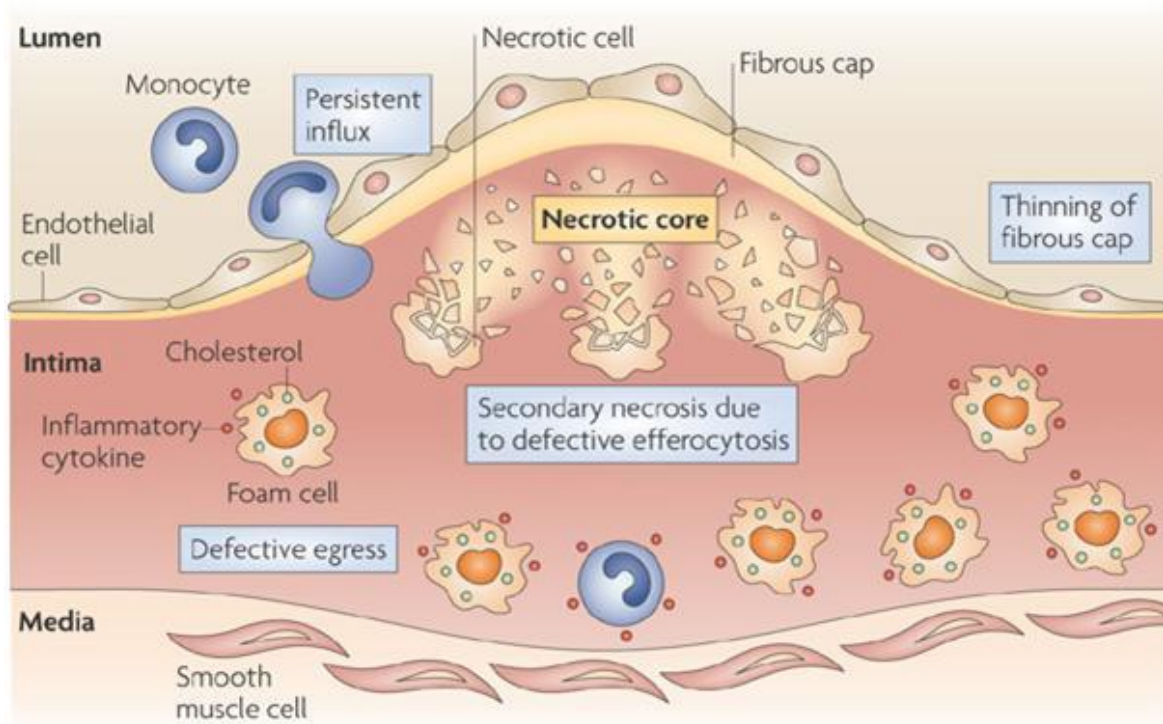
Количина неутрофила, тромбоцита, као и тромбокрана А2, такође су важни предиктори *no-reflow* феномена. Природни антиоксиданси у крви могу да заштите пацијента и с тим у вези је показано да су нивои витамина Ц, витамина Е и глутатион-пероксидазе, који су узети из коронарног синуса непосредно пре пПКИ-ја, знатно нижи код пацијената који развију *no-reflow* у поређењу с контролном групом.

Полиморфизам гена за аденозинске А2 рецепторе повезан је са већом преваленцом *no-reflow* феномена. Пацијенти са овим поремећајем показују компактнију фибринску мрежу, што је вероватно последица генетски посредоване резистенције на лизу. Базична реактивност инфламаторних ћелија такође утиче на модулацију тежине *no-reflow* феномена.



Неколико истраживања интраваскуларним ултразвуком (IVUS) указало је на различите предикторе *no-reflow* феномена у акутном коронарном синдрому. IVUS се често користи у процени морфометрије коронарне артерије. Конвенционални интраваскуларни ултразвук са сивом скалом ипак има неколико важних ограничења када је у питању композиција плака. Виртуелна хистологија VH-IVUS обезбеђује детаљне квалитативне и квантитативне информације композиције атеросклеротског плака, чиме се идентификују четири специфичне врсте плака, који су подељени на фибротични, фибромасни, са густим калцијумом и некротичним језгром. С тим у вези, неколико VH-IVUS истраживања указало је на компоненте коронарног плака код пацијената са акутним коронарним синдромом. Међутим, до сада постоји релативно мало података, као и различите контроверзе у вези са повезаношћу компонената плака и *no-reflow* феномена после ПКИ-ја у АКЦ-у. Рен Кавагући (Kawaguchi Ren) са сарадницима је показао да је волумен некротичног језгра јасан

предиктор дисталне емболизације после пласирања стента у инфаркту миокарда са СТ-елевацијом, у поређењу са фибротичним, фибромасним, калцијумским волуменом, као и тоталним волуменом плака [147]. Такахиро Кавамото (Kawamoto Takahiro) и његови сарадници показали су да је некротично језгро плака, идентификовано помоћу VH-IVUS-а, повезано са ослобађањем малих емболијских партикула за време стентирања коронарне артерије, које резултује слабијим опоравком резерве коронарног протока [148]. Међутим, Јанг-Хо Бае (Baе Jang-Ho) и сарадници су показали да су болесници са тзв. *slow-flow* феноменом имали више плакова са фиброзним и фибромасним језгром него плакова са некротичним језгром, током пПКИ-ја [149]. Томохиро Накамура (Nakamura Tomohiro), заједно са својим сарадницима, показао је да је VH-IVUS технологијом уочена већа инциденца фибромасних плакова у *no-reflow* групи пацијената у односу на пацијенте са нормалним протоком [150]. У студији коју су спровели Јунг Џун Хонг (Hong Young Joon) и сарадници, а која је испитивала утицај компонената плака на *no-reflow* феномен после пласирања стента у акутном коронарном синдрому, који је анализиран помоћу VH-IVUS-а, а којом је обухваћено 190 пацијената, *no-reflow* феномен је регистрован код 24 особе (12,6%) [151]. Истраживање је показало да код болесника са акутним коронарним синдромом (нестабилна ангина пекторис, NSTEMI, STEMI) који развију *no-reflow* феномен, постоји више лезија које садрже некротично језгро и фиброатероме у плаку са танком капом, у поређењу са пацијентима који имају акутни коронарни синдром и нормалан проток после пПКИ-ја. Показано је да су плакови богати некротичним језгром независан предиктор *no-reflow* феномена, као и да је садржај некротичног језгра кроз цео сегмент лезије важнији од садржаја некротичног језгра на једном месту у коронарној артерији, као што је место са најмањим луменом или највећи плак са некротичним језгром. *Culprit* лезија са фиброатеромом са танком капом чешће је регистрована у *no-reflow* групи пацијената него код пацијената са нормалним протоком. Компоненте некротичног језгра су фрагилни елементи, као што су депозити липида са масним ћелијама, интрамурално крварење и холестеролски кристали, тако да лако могу бити ослобођени као мали емболуси за време стентирања. Феномен *no-reflow* је фаворизован емболизацијом тромба и дебрија из плака који настају механичком фрагментацијом вулнерабилног плака током ПКИ-ја. Неколико студија са конвенционалним IVUS-ом показало је да су тромбна формација, ремоделовање, већи плак и мање смањење волумена плака после ПКИ-ја независни предиктори феномена *no-reflow*.



Predictors of Pathogenic Components of No -Reflow

Distal embolization

- Thrombus burden

Ischemia

- Ischemia duration
- Ischemia extent

Reperfusion

- Neutrophil count
- ET-1 levels
- TXA2 levels
- Mean platelet volume or reactivity

Individual susceptibility

- Diabetes
- Acute hyperglycemia
- Hypercholesterolemia
- Lack of pre-conditioning

ЦИЉЕВИ

Примарни циљ рада јесте утврдити демографске и клиничке карактеристике на пријему, као и познате факторе ризика за кардиоваскуларна обољења код болесника са инфарктом миокарда са СТ-елевацијом код којих је урађена успешна перкутана коронарна ангиопластика на инфарктној артерији.

Након тога, неопходно је одредити ТИМІ проток након перкутане коронарне интервенције и учесталост значајне резолуције СТ сегмента (< 70%) на ЕКГ запису 30–60 минута након реперфузије.

Следи утврђивање повезаности карактеристика болесника на пријему са учесталошћу ТИМІ протока и изостанка значајне резолуције СТ сегмента.

Важно је такође утврдити и упоредити повезаност ТИМІ протока и резолуције СТ сегмента са параметрима који означавају величину инфаркта – максимум ЦК-МБ, максимум ЛДХ, Селвестеров ЕКГ скор.

Тakoђе је неопходно утврдити и упоредити повезаност ТИМІ протока и резолуције СТ сегмента са систолном функцијом леве коморе на отпусту болесника – ејекциона фракција леве коморе и индекс покретљивости зидова леве коморе.

Нулта хипотеза

1. Карактеристике пацијената са акутним инфарктом миокарда са СТ-елевацијом, који су успешно лечени перкутаном коронарном интервенцијом, не утичу на недовољан проток кроз инфарктну артерију.

2. Изостанак резолуције СТ сегмента на ЕКГ-у након 30–60 минута од реперфузије није бољи предиктор величине инфаркта и систолне функције леве коморе од ангиографске процене протока након перкутане коронарне ангиопластике.

Очекивани резултати

1. Однос карактеристика пацијената са STEMI-јем на пријему и настанка *no-reflow* феномена

На основу публикованих патофизиолошких модела за настанак *no-reflow* феномена који укључују, као доминантан фактор, оштећење микроваскуларне циркулације миокарда, очекује се да ће код старијих пацијената и пацијената са

израженим факторима ризика за кардиоваскуларна обољења бити чешће присутни ангиографски или ЕКГ критеријуми за овај феномен [72, 152]. Такође се очекује и да ће дужина исхемије приказана кроз протекло време до реперфузије, као и потпуна оклузија артерије (проток ТИМІ 0) на почетку пПКИ-ја, значајно утицати на веће присуство *no-reflow* феномена. Пацијенти код којих је присутна акутна срчана слабост или су имали кардиогени шок, вероватно ће чешће имати *no-reflow* феномен. С обзиром на то, очекује се да је већа Килип класа на пријему сигурно добар, ако не и најбољи, предиктор за настанак овог феномена.

2. Значај *no-reflow* феномена за развој систолне дисфункције леве коморе, величину некрозе миокарда и интрахоспиталну смрт

Извесно је да ће код пацијента са *no-reflow* феноменом, судећи према било којем од поменута два критеријума, бити изражен већи степен систолне дисфункције леве коморе, већа некроза миокарда и учесталија интрахоспитална смрт у односу на пацијенте без овог поремећаја протока. Очекујемо да ће изостајање резолуције СТ сегмента бити бољи предиктор ових *end point* параметара у односу на проток ТИМІ < 3, јер је ангиографска процена ипак непосредни и тренутни увид у поремећај реперфузије, а сама реперфузија боље се прати током одређеног временског интервала након интервенције.

Очекивани закључак и значај студије

Одређене карактеристике на пријему код пацијената са STEMI-јем који су лечени помоћу пПКИ-ја значајно утичу на настанак *no-reflow* феномена.

Изостанак резолуције СТ сегмента у ЕКГ-у 30–60 минута након реперфузије бољи је предиктор величине инфаркта и систолне функције леве коморе од ангиографске процене протока након перкутане коронарне ангиопластике.

Препознавање пацијената који су изложени већем ризику од настанка *no-reflow* феномена, а који је опет независан предиктор лошијег исхода у случају некрозе миокарда, већем ризику од учесталије срчане слабости или чак од интрахоспиталне смрти, олакшава доношење одлуке за интензивнији или чак агресивнији приступ лечењу оваквих пацијената.

МЕТОД РАДА

За израду рада ретроспективно и делом проспективно обухваћени су пацијенти који су у Клиници за ургентну интерну медицину ВМА лечени због акутног инфаркта миокарда са СТ-елевацијом у периоду од јануара 2000. до септембра 2015. године. Укупан број пацијената у моменту започињања анализе био је 703, а у обраду су ушли подаци само оних пацијената који су лечени примарном перкутаном интервенцијом (пПКИ). Сви пацијенти су лечени према постојећим препорукама за лечење акутног инфаркта миокарда са СТ-елевацијом, издатим од стране ESC-а и ACC/AHA. Након што су из базе података елиминисани сви пацијенти код којих су недостајали потребни подаци за даљу статистичку обраду, дошло се до укупног броја од 491 пацијента за које су постојали сви потребни подаци. Сматрано је да феномен неадекватног протока кроз инфарктну артерију, или *no-reflow* феномен, постоји ако је ТИМI проток на крају пПКИ-ја био мањи од 3, или ако је дошло до изостанка резолуције СТ сегмента у ЕКГ-у за мање од 70% у року 30–60 минута након завршетка пПКИ-ја, у односу на СТ-елевацију у ЕКГ-у на пријему. ТИМI проток на крају пПКИ-ја одређиван је проценом интервентног кардиолога који је обавио процедуру. Величина СТ сегмента у ЕКГ-у процењивана је на основу ЕКФ записа направљених на пријему и 30–60 минута након завршетка пПКИ-ја.

Процена систолне дисфункције вршена је на основу ехокардиографског налаза у *biplane* моду (Симпсонова метода), одређивањем величине ејекционе фракције (ЕФ) леве коморе на дан отпуста пацијента из клинике. Такође је израчунаван и тзв. *wall motion score index* (WMSI) и мерена је концентрација натриуретског пептида типа Б (БНП) у серуму. Величина миокардне некрозе процењивана је мерењем максималне вредности ЦК-МБ фракције и ЛДХ у серуму, као и израчунавањем модификованог Селвестеровог ЕГК скорa.

Lead	Duration (msec)	Amplitude ratios	Max points
I	$Q \geq 30$	(1) $R/Q \leq 1$	(1) 2
II	$Q \geq 40$	(2)	2
	$Q \geq 30$	(1)	
aV _L	$Q \geq 30$	(1) $R/Q \leq 1$	(1) 2
	$Q \geq 50$	(3) $R/Q \leq 1$	(2)
aV _F	$Q \geq 40$	(2)	
	$Q \geq 30$	(1) $R/Q \leq 2$	(1) 5
	Any Q	(1)	
V ₁	$R \geq 50$	(2)	
	$R \geq 40$	(1) $R/S \geq 1$	(1) 4
	Any Q or $R \leq 20$	(1)	
V ₂	$R \geq 60$	(2)	
	$R \geq 50$	(1) $R/S \geq 1.5$	(1) 4
V ₃	Any Q or $R \leq 30$	(1)	1
V ₄	$Q \geq 20$	(1) R/Q or $R/S \leq 0.5$	(2)
		R/Q or $R/S \leq 1$	(1) 3
V ₅	$Q \geq 30$	(1) R/Q or $R/S \leq 1$	(2)
		R/Q or $R/S \leq 2$	(1) 3
V ₆	$Q \geq 30$	(1) R/Q or $R/S \leq 1$	(2)
		R/Q or $R/S \leq 3$	(1) 3

Модификовани Селвестер QRS скоринг систем

Под интрахоспиталном смрти подразумевао се било који узрок смрти пацијента након пријема и током боравка у клиници. Такође је одређивана учесталост укупног морталитета након шест месеци, као и NYHA функционална класа код пацијената приликом контролног прегледа шест месеци након инфаркта.

Циљ рада

Циљ рада је да се на јединственој групи пацијената, примљених због STEMI-ја и лечених примарном ПКИ, испита утицај демографских и клиничких карактеристика при пријему за настанак *no-reflow* феномена, дефинисаног као постојање једног од два коришћена критеријума, и то за сваки критеријум појединачно. Даље, циљ је да се међусобно упореде предиктивне вредности ова два параметра *no-reflow* феномена за настанак раног и шестомесечног исхода, који су дефинисани као: интрахоспитална смрт, шестомесечна смртност, величина миокардне некрозе и рана систолна дисфункција леве коморе, као и каснијег исхода попут шестомесечног развоја функционалне левостране срчане слабости.

Посматрани параметри

Дескриптивном анализом обухваћене су карактеристике пацијената на пријему, као што су: пол, године старости, присуство фактора ризика за кардиоваскуларна обољења (пушење, артеријска хипертензија, хиперхолестеролемија, дијабетес мелитус, индекс телесне масе), време протекло од појаве бола до реперфузије, присуство знакова срчане слабости на пријему, локализација инфаркта, инфарктна артерија, ТИМІ проток пре интервенције, вишесудовна болест, претходни инфаркт, укупна просечна дужина имплантираних стентова у инфарктну артерију, као и да ли је дат инхибитор Пв/Ша гликопротеинских рецептора.

Статистичка анализа

Значајност присуства и предиктивне вредности ових карактеристика на појаву *no-reflow* феномена процењивани су на основу униваријантне анализе и мултиваријантне регресионе анализе. У униваријантној анализи за непараметарске статистичке тестове коришћени су Хи-квадрат и Ман Витнијев У-тест, а Студентов Т-тест коришћен је као параметарски. Поменуте карактеристике пацијената процењиване су тако што су пацијенти прво посматрани када је критеријум за *no-reflow* феномен био ТИМІ проток, а потом су поново процењивани за критеријум изостанка резолуције СТ сегмента. Дакле, ради се о истој групи пацијената посматраних прво кроз један критеријум за *no-reflow* – ТИМІ проток, на крају примарне ПКИ, а потом кроз други критеријум – присуство или одсуство значајне резолуције СТ сегмента у ЕКГ-у. Након одређивања најугицајнијих карактеристика пацијената на пријему за појаву *no-reflow* феномена, приступило се и процени значаја, предиктивне вредности и упоређивању два критеријума за *no-reflow* феномен за настанак систолне дисфункције леве коморе, потом одређивању величине некрозе миокарда, процени настанка интрахоспиталне смрти, шестомесечне смрти и НУНА функционалне класе након шест месеци. Значајност параметара величине некрозе миокарда (максималне вредности ЦК-МБ и ЛДХ, као и модификован Селвестеров ЕКГ скор), развоја систолне дисфункције леве коморе (ЕФ леве коморе, WMSI и БНП) и НУНА класе након шест месеци као параметара процењена је непараметарским статистичким тестовима (Ман Витнијев У-тест и Хи-квадрат) за сваки од поменута

два критеријума *no-reflow* феномена појединачно. Потом је линеарном регресијом и бинарном логистичком регресијом процењена предиктивна вредност оба критеријума за настанак ова три исхода. Предиктивна вредност за интрахоспитални морталитет и шестомесечни морталитет процењивана је бинарном логистичком регресијом. За статистичку обраду коришћен је програм SPSS, верзија 20.0.

РЕЗУЛТАТИ

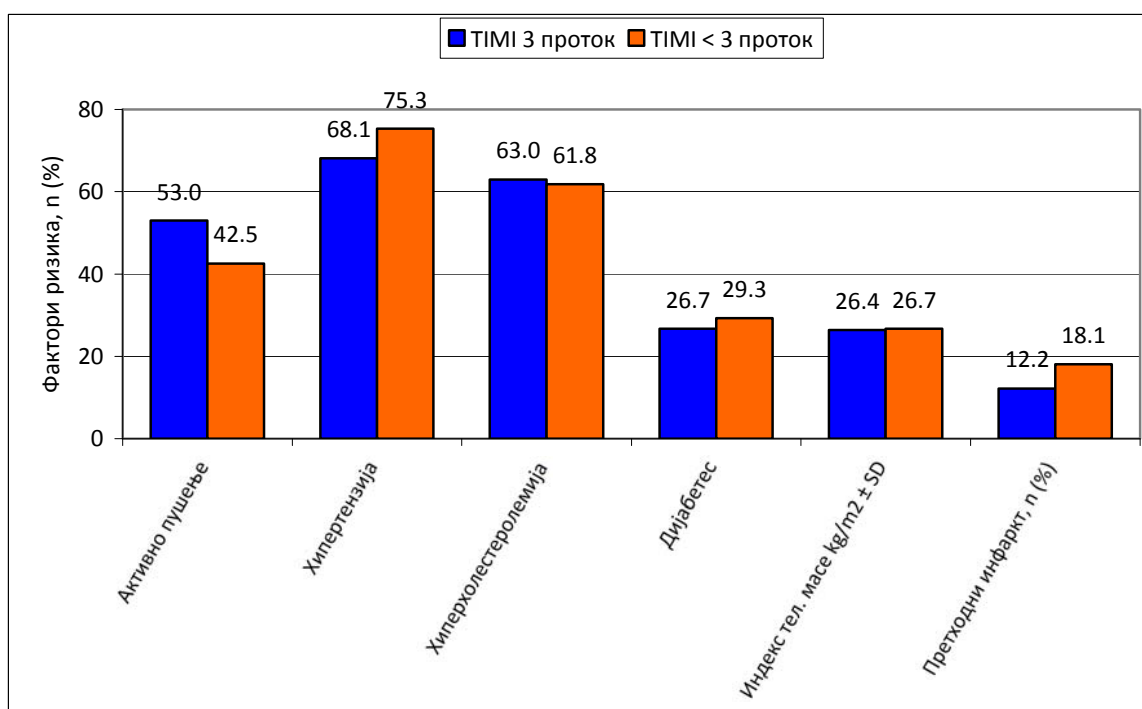
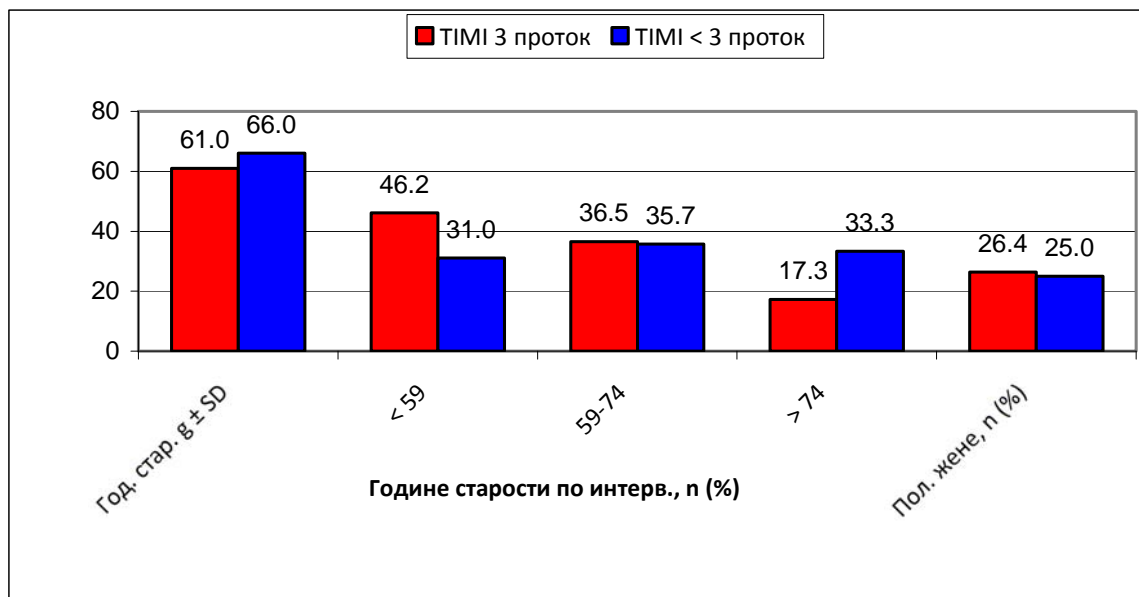
1. Однос карактеристика пацијената са STEMI-јем на пријему и настанка *no-reflow* феномена

Када се *no-reflow* феномен процењивао на основу TIMI протока, било је укупно 407 (82,9%) пацијената са TIMI 3 протоком и 84 (17,1%) пацијената са протоком TIMI мањим од 3. Када је критеријум био изостанак резолуције СТ сегмента за више од 70%, тада је укупно било 347 (70,7%) пацијената са резолуцијом СТ сегмента $\geq 70\%$ и 144 (29,3%) пацијента са резолуцијом СТ сегмента $< 70\%$. Пацијенти са *no-reflow* феноменом били су значајно старији у односу на оне са протоком TIMI 3 (66 ± 13 насупрот 61 ± 12 година, $p = 0,002$) и значајно чешће су били старији од 74 године [24 (33,3%) насупрот 73 (17,3%), $p = 0,002$] (Табела 1а). Ови параметри нису показали статистички значајну повезаност када је критеријум за *no-reflow* био изостанак резолуције СТ сегмента (Табела 1б).

Табела 1а. Демографске карактеристике и фактори ризика код пацијената са STEMI-јем и њихов утицај на TIMI проток на крају примарне ПКИ

Карактеристике	TIMI 3 проток 82,9%	TIMI < 3 проток 17,1%	р
Године старости, $g \pm SD$	61 (± 12)	66 (± 13)	0,002
Године старости по интервалима, n (%)			
< 59	46,2	31,0	0,011
59-74	36,5	35,7	1,000
> 74	17,3	33,3	0,002
Пол, жене, n (%)	26,4	25,0	0,892
Фактори ризика, n (%)	TIMI 3 проток 82,9%	TIMI < 3 проток 17,1%	р
Активно пушење	53,0	42,5	0,111
Хипертензија	68,1	75,3	0,235
Хиперхолестеролемија	63,0	61,8	0,892
Дијабетес	26,7	29,3	0,683
Индекс тел. масе $kg/m^2 \pm SD$	26,4 ($\pm 3,5$)	26,7 ($\pm 3,8$)	0,685
Претходни инфаркт, n (%)	12,2	18,1	0,155

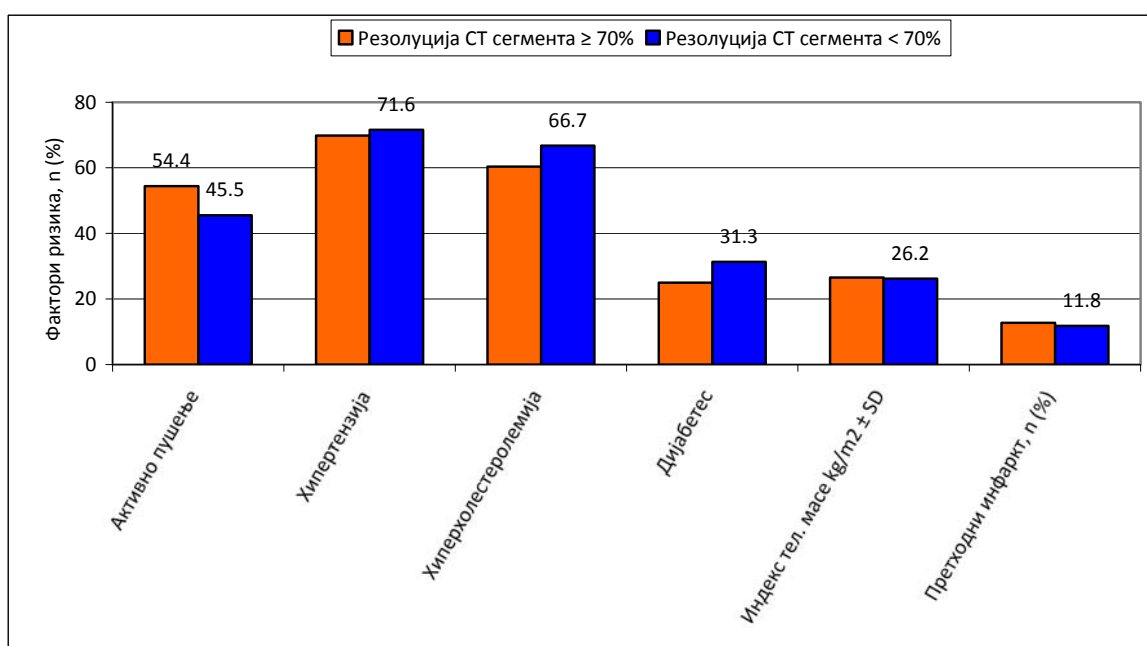
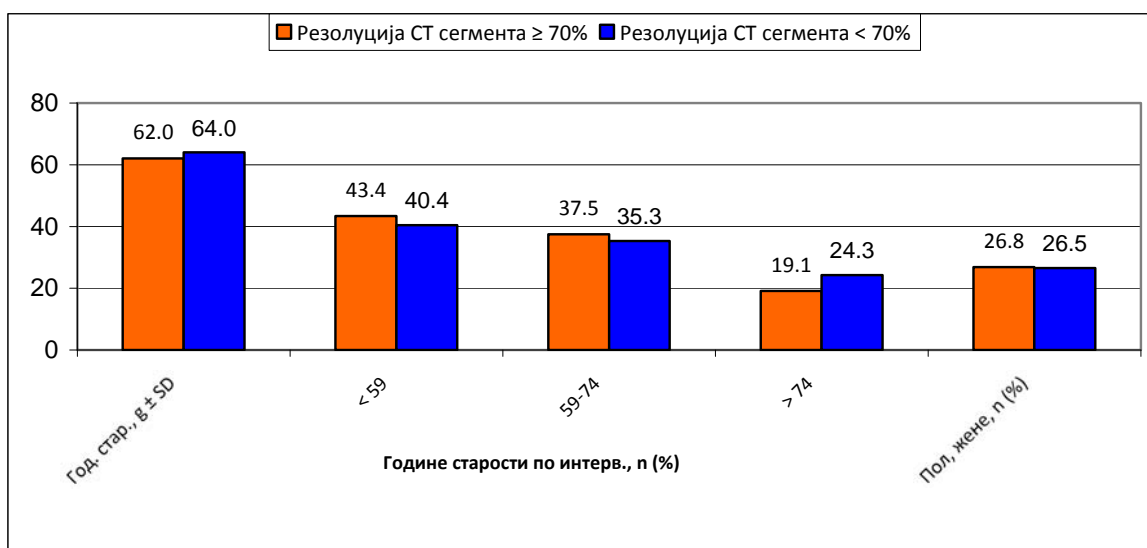
Графикон 1а



Табела 16. Демографске карактеристике и фактори ризика код пацијената са STEMI-јем и њихов утицај на резолуцију СТ сегмента у ЕКГ-у 30–60 минута након ПКИ-ја

Године старости по интервалима, n (%)	Резолуција СТ сегмента $\geq 70\%$	Резолуција СТ сегмента $< 70\%$	p
Године старости, $g \pm SD$	62	64	0
< 59	43,4	40,4	0,6
59-74	37,5	35,3	0,7
> 74	19,1	24,3	0,2
Пол, жене, n (%)	26,8	26,5	1,0
Фактори ризика, n (%)	Резолуција СТ сегмента $\geq 70\%$	Резолуција СТ сегмента $< 70\%$	
Активно пушење	54,4	45,5	0,1
Хипертензија	69,8	71,6	0,7
Хиперхолестеролемија	60,4	66,7	0,3
Дијабетес	25,0	31,3	0,2
Индекс тел. масе $kg/m^2 \pm SD$	26,5	26,2	0,6
Претходни инфаркт, n (%)	12,7	11,8	0,9

Графикон 16

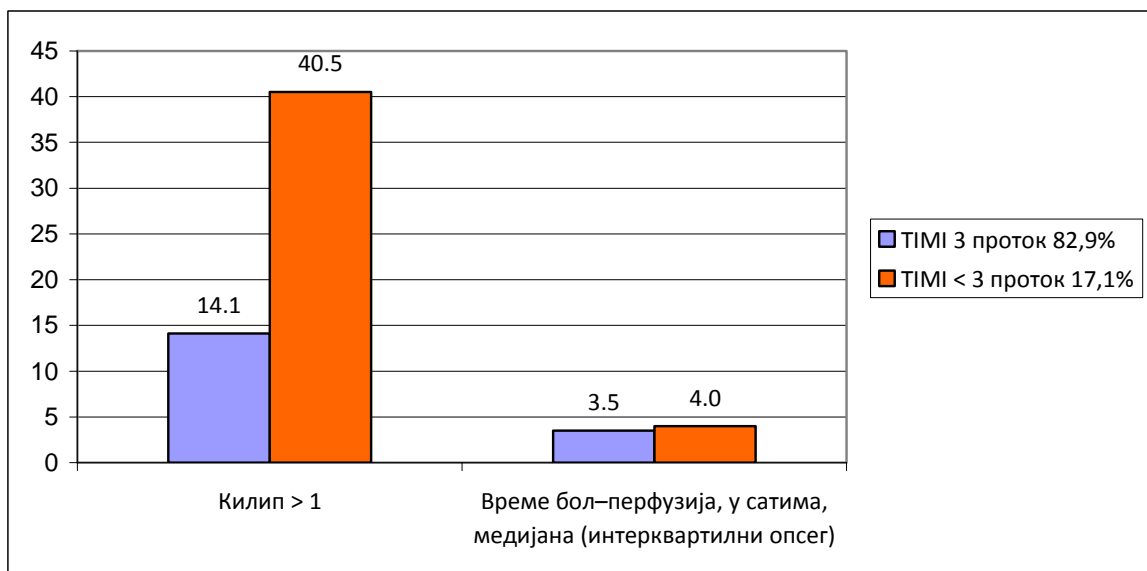


Знаци акутне срчане слабости, мерене као класа Килип > 1 при пријему, значајно су претходили *no-reflow* феномену по оба критеријума појединачно, док је време протекло од бола до реперфузије значајно утицало само на изостанак резолуције СТ сегмента (Табела 2а и 2б).

Табела 2а. Присуство срчане слабости на пријему и време протекло од бола до реперфузије код STEMI пацијената и утицај на TIMI проток на крају примарне ПКИ

Карактеристике	TIMI 3 проток 407 (82,9%)	TIMI < 3 проток 84 (17,1%)	р
Килип > 1	57 (14,1)	34 (40,5)	< 0,001
Време бол–перфузија, у сатима, медијана (интерквartilни опсег)	3,5 (2,5–6,0)	4,0 (3,0–6,5)	0,508

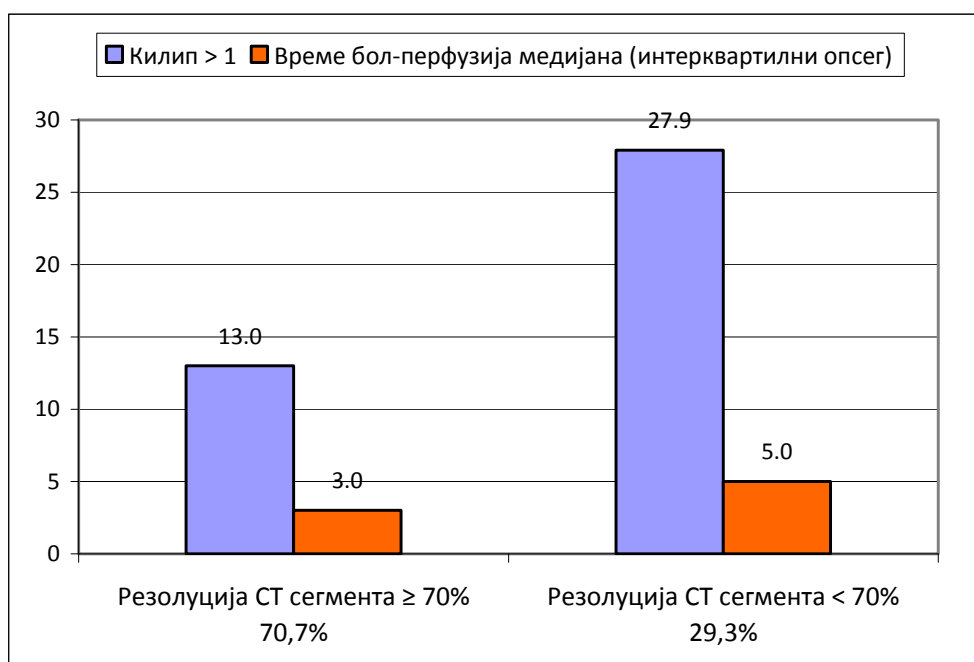
Графикон 2а



Табела 2б. Присуство срчане слабости на пријему и време протекло од бола до реперфузије код STEMI пацијената и утицај на резолуцију СТ сегмента након пПКИ-ја

Карактеристике	Резолуција СТ сегмента $\geq 70\%$ 347 (70,7%)	Резолуција СТ сегмента $< 70\%$ 144 (29,3%)	p
Килип > 1	45 (13,0)	40 (27,9)	< 0,001
Време бол–перфузија, медијана (интерквartilни опсег)	3,0 (2,0–5,0)	5,0 (3,0–8,8)	< 0,001

Графикон 2б

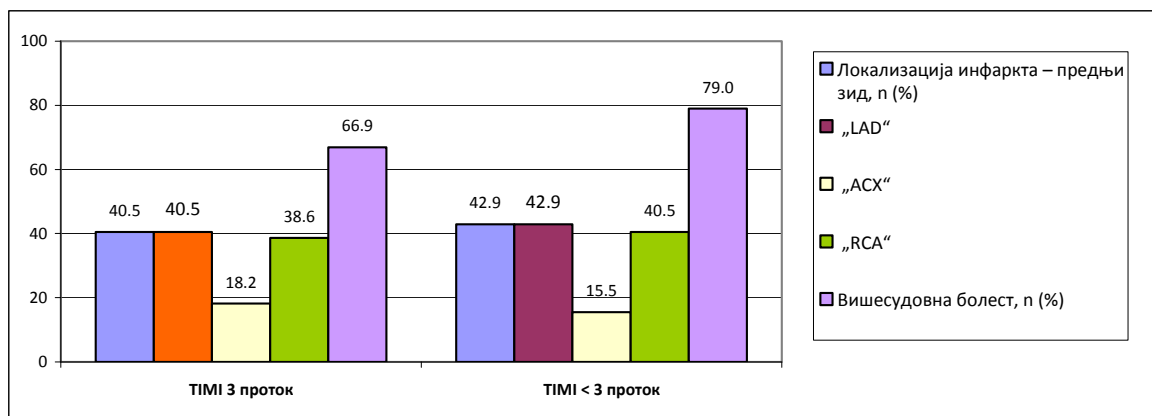


Присуство вишесудовне коронарне болести је значајно утицало само на смањен TIMI проток на крају примарне ПКИ. Предња десцендентна артерија (LAD) као инфарктна артерија била је значајно присутна само код пацијената са изостанком резолуције СТ сегмента након ПКИ-ја (Табеле 3а и 3б).

Табела 3а. Утицај локализације инфаркта, инфарктне артерије и присуства вишесудовне болести на ТИМІ проток на крају примарне ПКИ

Карактеристике	ТИМІ 3 проток 407 (82,9%)	ТИМІ < 3 проток 84 (17,1%)	р
Локализација инфаркта – предњи зид, n (%)	165 (40,5)	36 (42,9)	0,717
Инфарктна артерија, n (%)			
LAD	165 (40,5)	36 (42,9)	0,717
ACX	74 (18,2)	13 (15,5)	0,639
RCA	157 (38,6)	34 (40,5)	0,806
Вишесудовна болест, n (%)	272 (66,9)	66 (79,0)	0,035

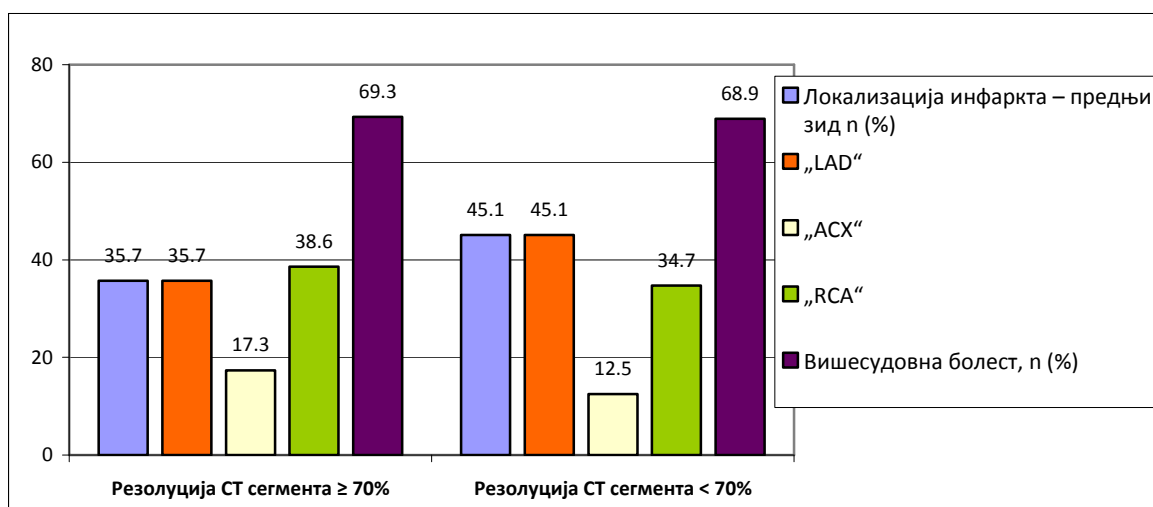
Графикон 3а



Табела 3б. Утицај локализације инфаркта, инфарктне артерије и присуства вишесудовне болести на резолуцију СТ сегмента након примарне ПКИ

Карактеристике	Резолуција СТ сегмента $\geq 70\%$ 347 (70,7%)	Резолуција СТ сегмента $< 70\%$ 144 (29,3%)	p
Локализација инфаркта – предњи зид, n (%)	124 (35,7)	65 (45,1)	0,062
Инфарктна артерија, n (%)			
LAD	124 (35,7)	65 (45,1)	0,038
ACX	60 (17,3)	18 (12,5)	0,220
RCA	134 (38,6)	50 (34,7)	0,405
Вишесудовна болест, n (%)	240 (69,3)	99 (68,9)	1,000

Графикон 3б

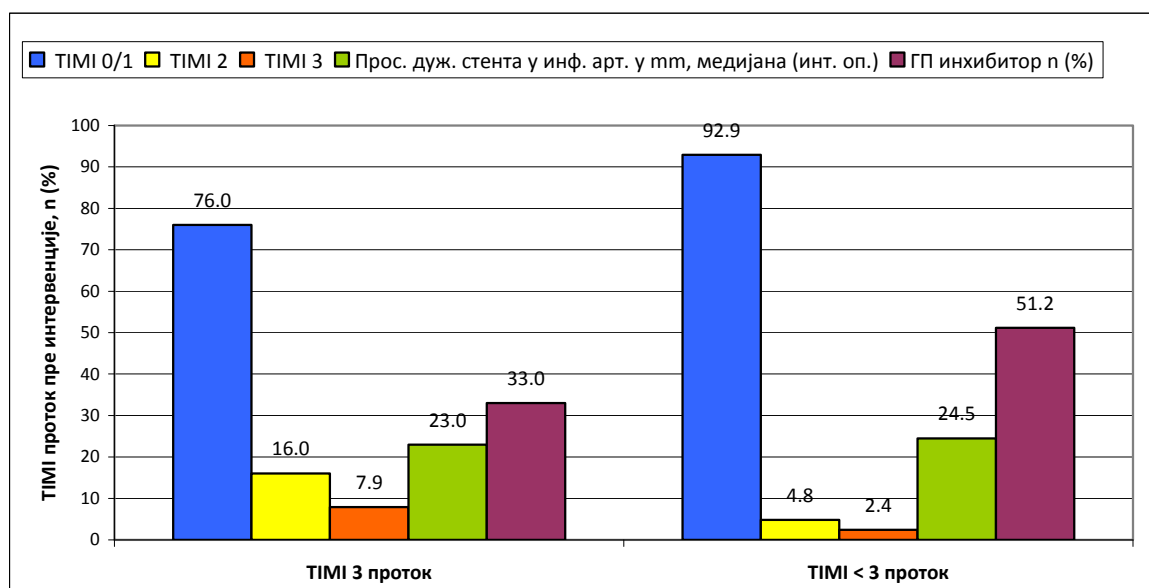


ТИМ1 проток кроз инфарктну артерију пре дилатације значајно је утицао на појаву *no-reflow* феномена ако је проток био ТИМ1 0 или 1. Укупна дужина стентова у инфарктној артерији имала је граничну значајност ($p = 0,055$) на појаву *no-reflow* феномена само по критеријуму резолуције СТ сегмента $< 70\%$. Примена ГП инхибитора је била чешћа код пацијената са смањеним ТИМ1 протоком на крају интервенције, иако није битно утицала на резолуцију СТ сегмента након интервенције (Табеле 4а и 4б).

Табела 4а. ТИМІ проток пре интервенције, укупна просечна дужина имплантираних стентова и учесталост примене ГП инхибитора код пацијената са STEMI-јем и утицај на ТИМІ проток на крају примарне ПКИ

Карактеристике	ТИМІ 3 проток 407 (82,9%)	ТИМІ < 3 проток 84 (17,1%)	р
ТИМІ проток пре интервенције, n (%)			0,096
ТИМІ 0/1	258 (76,0)	72 (92,9)	< 0,001
ТИМІ 2	82 (16,0)	5 (4,8)	0,005
ТИМІ 3	83 (7,9)	5 (2,4)	0,096
Просечна дужина стента у инфарктној артерији у mm, медијана (интерквартилни опсег)	23,0 (18,0–33,0)	24,5 (18,0–46,5)	0,114
ГП инхибитор, n (%)	148 (33,0)	41 (51,2)	0,003

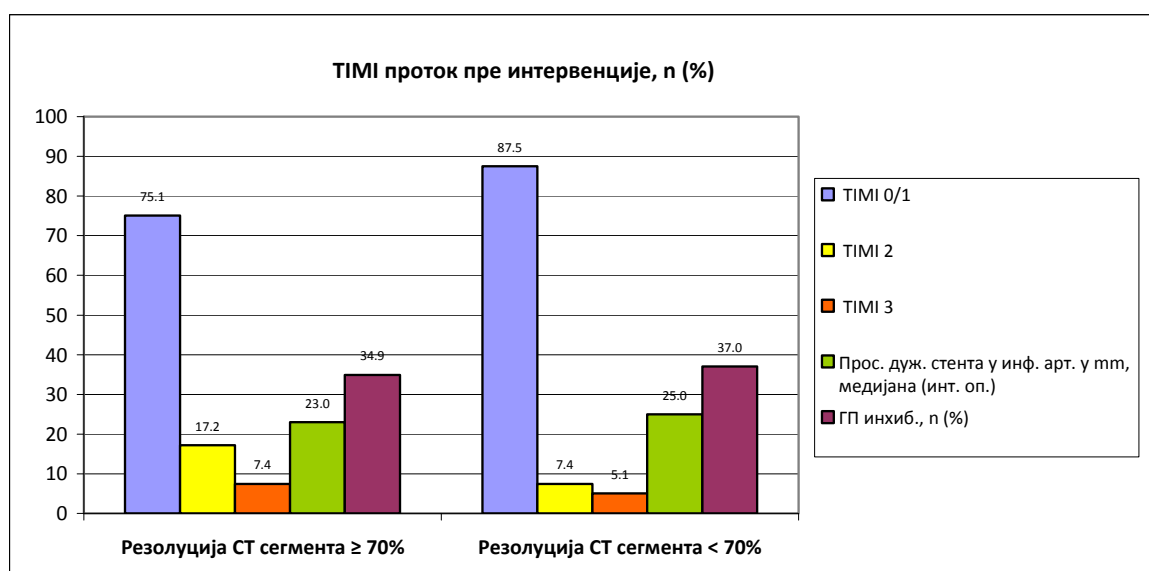
Графикон 4а



Табела 4б. TIMI проток пре интервенције, укупна просечна дужина имплантираних стентова и учесталост примене ГП инхибитора код пацијената са STEMI-јем и утицај на резолуцију СТ сегмента након примарне ПКИ

Карактеристике	Резолуција СТ сегмента $\geq 70\%$ 347 (70,7%)	Резолуција СТ сегмента $< 70\%$ 144 (29,3%)	p
TIMI проток пре интервенције, n (%)			0,423
TIMI 0/1	260 (75,1)	126 (87,5)	0,003
TIMI 2	59 (17,2)	10 (7,4)	0,005
TIMI 3	25 (7,4)	7 (5,1)	0,424
Просечна дужина стента у инфарктној артерији у mm, медијана (интерквартилни опсег)	23,0 (18,0–32,0)	25,0 (19,0–36,5)	0,055
ГП инхибитор, n (%)	121 (34,9)	53 (37,0)	0,670

Графикон 4б



Мултиваријантном анализом израчунат је *adjusted odds ratio* (укључујући године живота и пол) за све карактеристике које су униваријантном анализом показале значај за настанак *no-reflow* феномена према критеријуму проток TIMI < 3 (Табела 5а) и према критеријуму резолуција СТ сегмента < 70% (Табела 6а).

Бинарном логистичком регресијом добијено је да је срчана слабост на пријему приказана као Килип класа > 1 најбољи појединачни предиктор за настанак *no-reflow* феномена према критеријуму проток TIMI < 3 (OR = 1,93; 95%CI 1,49–2,52; $p < 0,001$), док је као други значајан предиктор узета животна доб од 75 и више година (OR = 2,12; 95%CI 1,22–3,68; $p = 0,007$). Време протекло од бола до реперфузије најбољи је појединачни предиктор за *no-reflow* према критеријуму резолуција СТ сегмента < 70% (OR = 1,15; 95%CI 1,08–1,22; $p < 0,001$), али је и присуство срчане слабости Килип > 1 такође значајан предиктор (OR = 1,59; 95%CI 1,17–2,77; $p = 0,003$) (Табела 5б и Табела 6б).

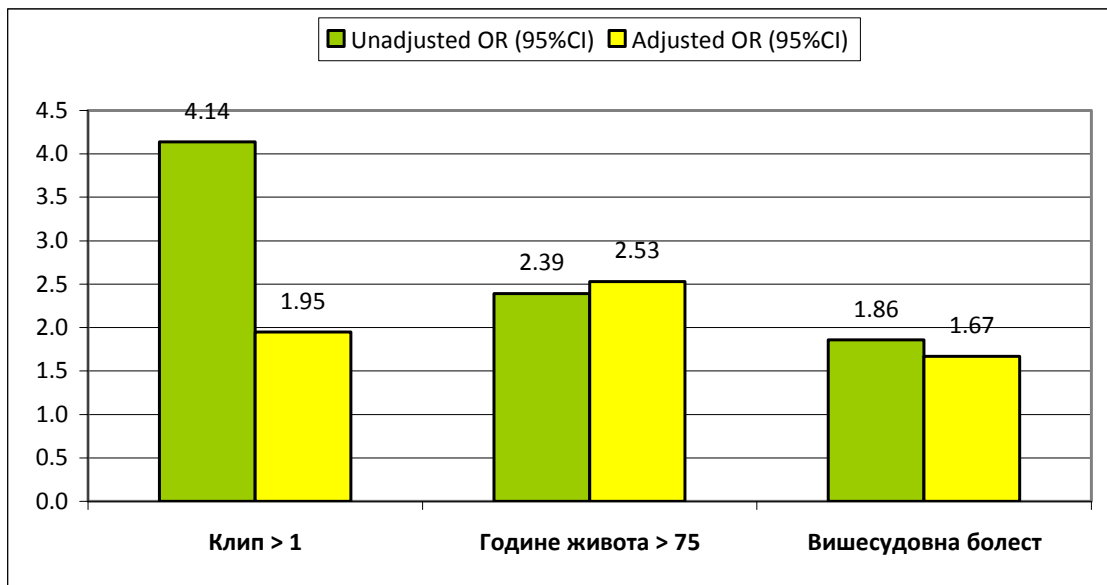
Табела 5а. *Unadjusted odds ratio* и *adjusted odds ratio* у униваријантној и мултиваријантној анализи карактеристика по критеријуму за *no-reflow* феномен: TIMI < 3 проток

Карактеристика	Unadjusted OR (95%CI)	р	Adjusted OR (95%CI)*	р
Клип > 1	4,14 (2,47–6,95)	< 0,001	1,95 (1,49–2,54)	< 0,001
Године живота > 75	2,39 (1,42–4,03)	0,002	2,53 (1,48–4,33)**	0,001
Вишесудовна болест	1,86 (1,05–3,30)	0,035	1,67 (0,93–3,00)	0,085

* пол, године живота

** пол

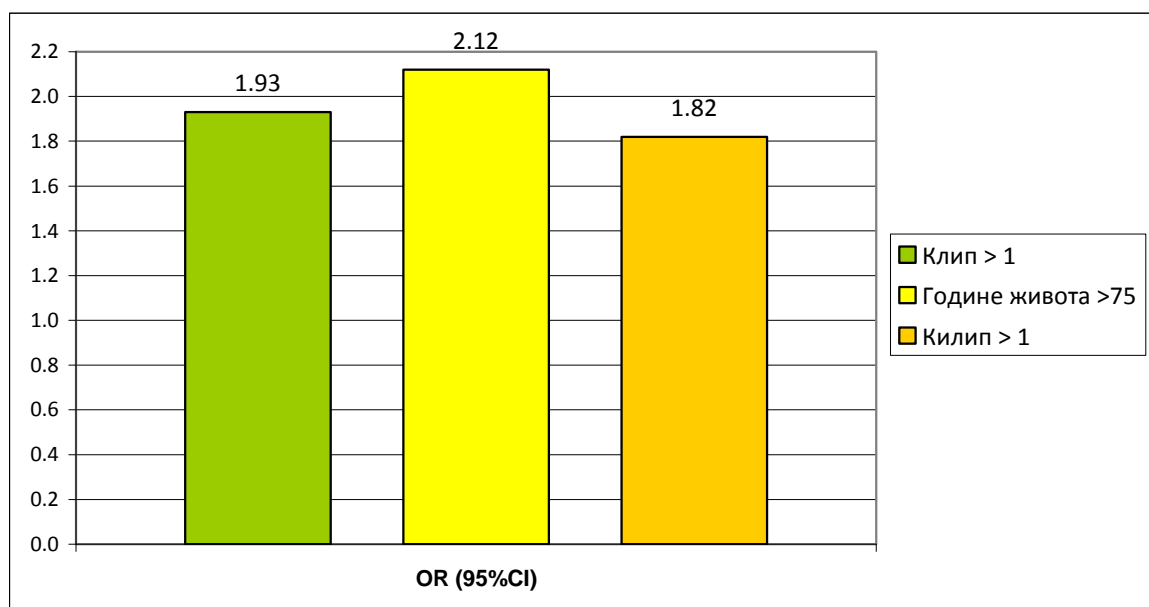
Графикон 5а



Табела 5б. Најбољи предиктори за *no-reflow* феномен у мултиваријантној регресионој (*stepwise*) анализи по критеријуму TIMI < 3 проток

Карактеристика	OR (95%CI)	p
Клип > 1	1,93 (1,49–2,52)	< 0,001
Године живота >75	2,12 (1,22–3,68)	0,007
Клип > 1	1,82 (1,39–2,38)	< 0,001

Графикон 5б



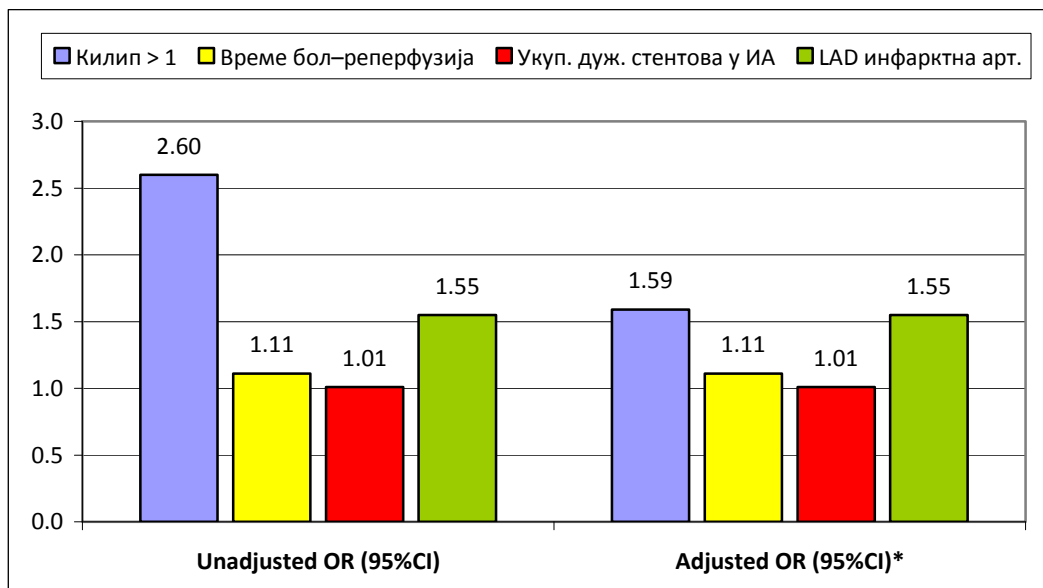
Табела 6а. *Unadjusted odds ratio* и *adjusted odds ratio* у униваријантној и мултиваријантној анализи карактеристика по критеријуму за *no-reflow* феномен:

Резолуција СТ сегмента < 70%

Карактеристика	Unadjusted OR (95%CI)	p	Adjusted OR (95%CI)*	p
Килип > 1	2,60 (1,59–4,27)	< 0,001	1,59 (1,23–2,04)	< 0,001
Време бол–реперфузија	1,11 (1,06–1,16)	< 0,001	1,11 (1,06–1,17)	< 0,001
Укупна дужина стентова у ИА	1,01 (0,99–1,03)	0,055	1,01 (0,99–1,03)	0,126
LAD инфарктна артерија	1,55 (1,03–2,32)	0,038	1,55 (1,03–2,33)	0,034

* Пол, године живота

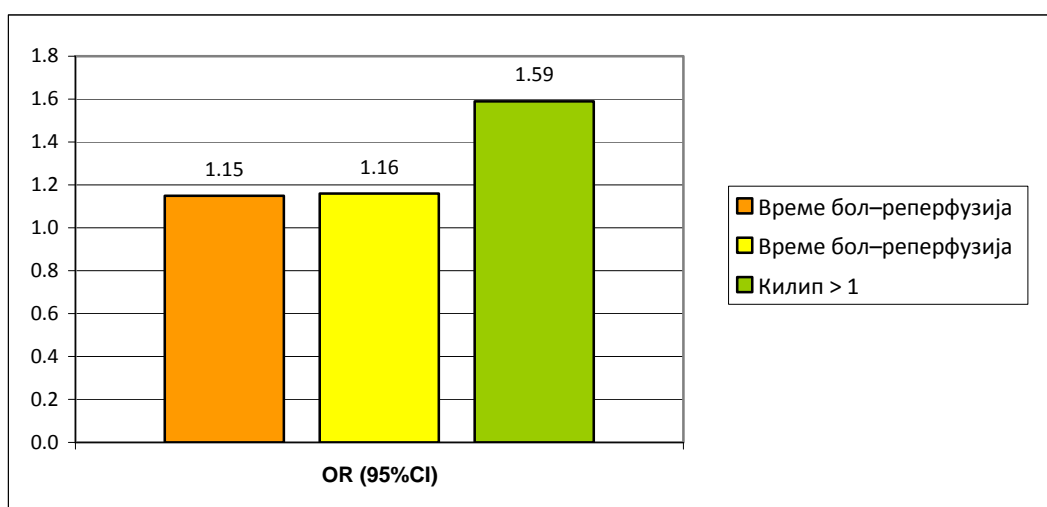
Графикон 6а



Табела 6б. Најбољи предиктори за *no-reflow* феномен у мултиваријантној регресионој (*stepwise*) анализи по критеријуму: Резолуција СТ сегмента < 70%

Карактеристика	OR (95%CI)	p
Време бол–реперфузија	1,15 (1,08–1,22)	< 0,001
Време бол–реперфузија Килип > 1	1,16 (1,09–1,23) 1,59 (1,17–2,77)	< 0,001 0,003

Графикон 6б



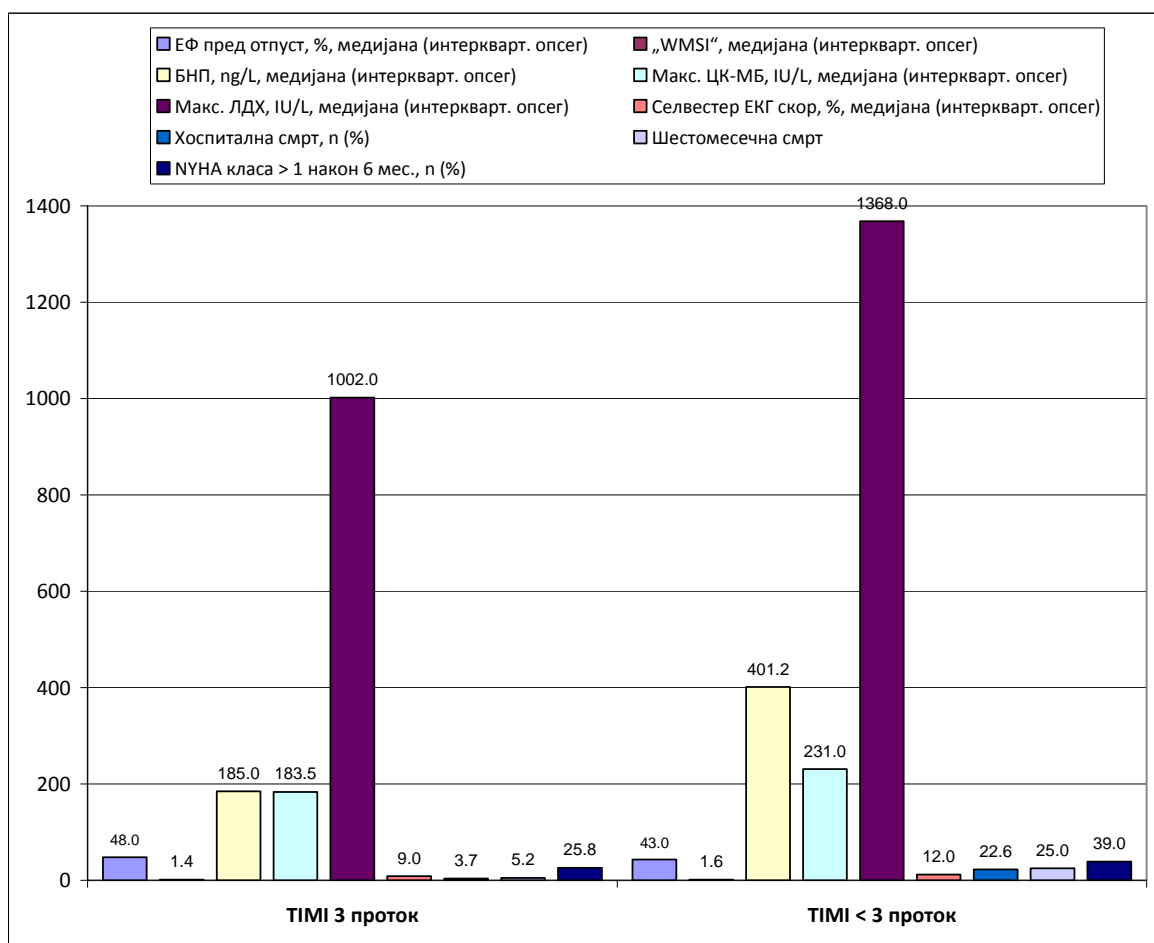
2. Значај *no-reflow* феномена за развој систолне дисфункције леве коморе, величину некрозе миокарда и интрахоспиталну смрт

Коришћењем оба критеријума за *no-reflow* феномен независно, примећено је да су пацијенти са овим ослабљеним протоком кроз инфарктну артерију у оба случаја имали значајно израженије маркере систолне дисфункције ЛК у односу на оне без *no-reflow* феномена: нижу ЕФ леве коморе на отпусту ($p < 0,001$), веће вредности WMSI-ја и веће вредности БНП-а. Такође, код ових пацијената били су значајно повишени маркери миокардне некрозе у односу на пацијенте без *no-reflow* феномена: веће максималне вредности ЦК-МБ, веће максималне вредности ЛДХ и већи модификовани Селвестер ЕКГ скор. Код ових пацијената такође је била значајно чешћа интрахоспитална смрт, као и шестомесечна смртност, шестомесечни развој срчане слабости, било по једном, било по другом критеријуму за *no-reflow* феномен (Табела 7а и Табела 7б).

Табела 7а. Утицај *no-reflow* феномена по критеријуму проток ТИМІ < 3 на маркере систолне дисфункције ЛК, величину миокардне некрозе и на крајњи исход

Карактеристике	ТИМІ 3 проток	ТИМІ < 3 проток	р
ЕФ пред отпуст, %, медијана (интерквартилни опсег)	48 (40–55)	43 (34–50)	< 0,001
WMSI, медијана (интерквартилни опсег)	1,38 (1,19–1,60)	1,56 (1,30–1,75)	< 0,003
БНП, ng/L, медијана (интерквартилни опсег)	185,0 (97,2–344,0)	401,2 (191,0–814,7)	0,002
Макс. ЦК-МБ, IU/L, медијана (интерквартилни опсег)	183,5 (109,3–331,0)	231,0 (159,0–359,0)	< 0,025
Макс. ЛДХ, IU/L, медијана (интерквартилни опсег)	1.002,0 (524,0–1.571,5)	1.368,0 (748,5–2.101,0)	0,001
Селвестер ЕКГ скор, %, медијана (интерквартилни опсег)	9,0 (4,3–15,0)	12,0 (6,0–24,0)	0,035
Хоспитална смрт, n (%)	15 (3,7)	19 (22,6)	< 0,001
Шестомесечна смрт	21 (5,2)	21 (25,0)	< 0,001
НУНА класа > 1 након 6 месеци, n (%)	105 (25,8)	39 (46,2)	0,004

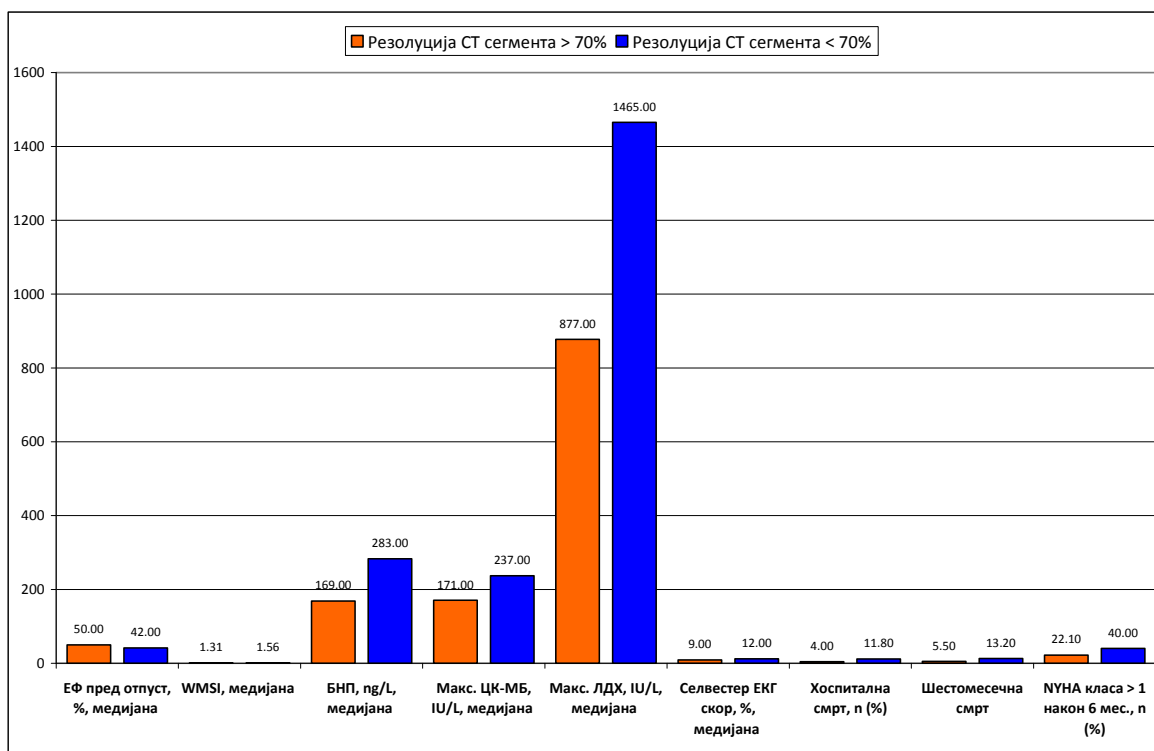
Графикон 7а



Табела 76. Утицај *no-reflow* феномена по критеријуму резолуција СТ сегмента < 70% на маркере систолне дисфункције ЛК, величину миокардне некрозе и на крајњи исход

Карактеристике	Резолуција СТ сегмента > 70%	Резолуција СТ сегмента < 70%	р
ЕФ пред отпуст, %, медијана (интерквartilни опсег)	50 (42–55)	42 (37–50)	< 0,001
WMSI, медијана (интерквartilни опсег)	1,31 (1,19–1,56)	1,56 (1,36–1,75)	< 0,001
БНП, ng/L, медијана (интерквartilни опсег)	169,0 (93,9–315,0)	283,0 (159,5–565,1)	0,001
Макс. ЦК-МБ, IU/L, медијана (интерквartilни опсег)	171,0 (105,0–317,0)	237,0 (143,3–384,3)	0,001
Макс. ЛДХ, IU/L, медијана (интерквartilни опсег)	877,0 (505,3–1.399,3)	1.465,0 (860,0–2.202,0)	< 0,001
Селвестер ЕКГ скор, %, медијана (интерквartilни опсег)	9,0 (3,0–15,0)	12,0 (8,0–21,0)	< 0,001
Хоспитална смрт, n (%)	14 (4,0)	17 (11,8)	0,003
Шестомесечна смрт	19 (5,5)	19 (13,2)	0,007
НУНА класа > 1 након 6 месеци, n (%)	76 (22,1)	58 (40,0)	0,001

Графикон 7б



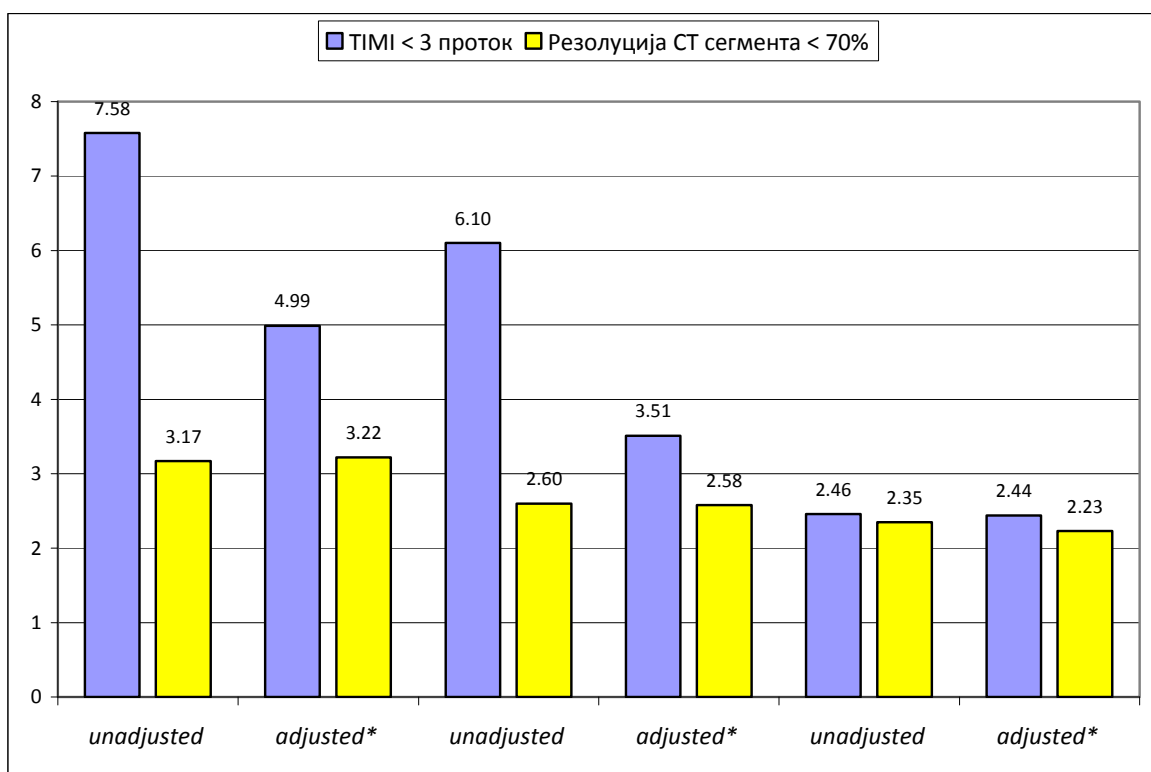
Ипак, мултиваријантном линеарном регресијом, као бољи независни предиктор развоја систолне дисфункције ЛК и величине миокардне некрозе показао се изостанак резолуције СТ сегмента у ЕКГ-у (< 70%) у односу на TIMI < 3 проток ($p < 0,001$). Оба критеријума за *no-reflow* феномен су према мултиваријантној анализи добри предиктори интрахоспиталне и шестомесечне смртности, као и погоршања симптома срчане слабости у виду пораста NYHA функционалне класе. Критеријум протока на крају интервенције TIMI < 3 је нешто бољи предиктор ране, интрахоспиталне смртности у односу на критеријум изостанка резолуције СТ сегмента (*adjusted OR* = 4,99; 95%CI 2,22–11,23; $p < 0,001$ насупротив *adjusted OR* = 3,22; 95%CI 1,40–7,35; $p = 0,006$) (Табела 8).

Табела 8. *Unadjusted odds ratio* и *adjusted odds ratio* за крајњи исход код пацијената са STEMI-јем лечених пПКИ-јем.

	OR (95%CI)	TIMI < 3 проток	Резолуција СТ сегмента < 70%
Интрахоспитална смрт	<i>unadjusted</i>	7,58 (3,67–15,67)	3,17 (1,48–6,80)
	p	< 0,001	0,003
	<i>adjusted*</i>	4,99 (2,22–11,23)	3,22 (1,40–7,35)
	p	< 0,001	0,006
Шестомесечна смрт	<i>unadjusted</i>	6,10 (3,14–11,76)	2,60 (1,31–5,17)
	p	< 0,001	0,007
	<i>adjusted*</i>	3,51 (1,67–7,41)	2,58 (1,22–5,46)
	p	0,001	0,013
NYHA класа > 1 након 6 месеци	<i>unadjusted</i>	2,46 (1,34–4,52)	2,35 (1,41–3,91)
	p	0,004	0,001
	<i>adjusted*</i>	2,44 (1,28–4,67)	2,23 (1,28–3,89)
	p	0,007	0,005

* пол, године живота и време бол-реперфузија

Графикон 8

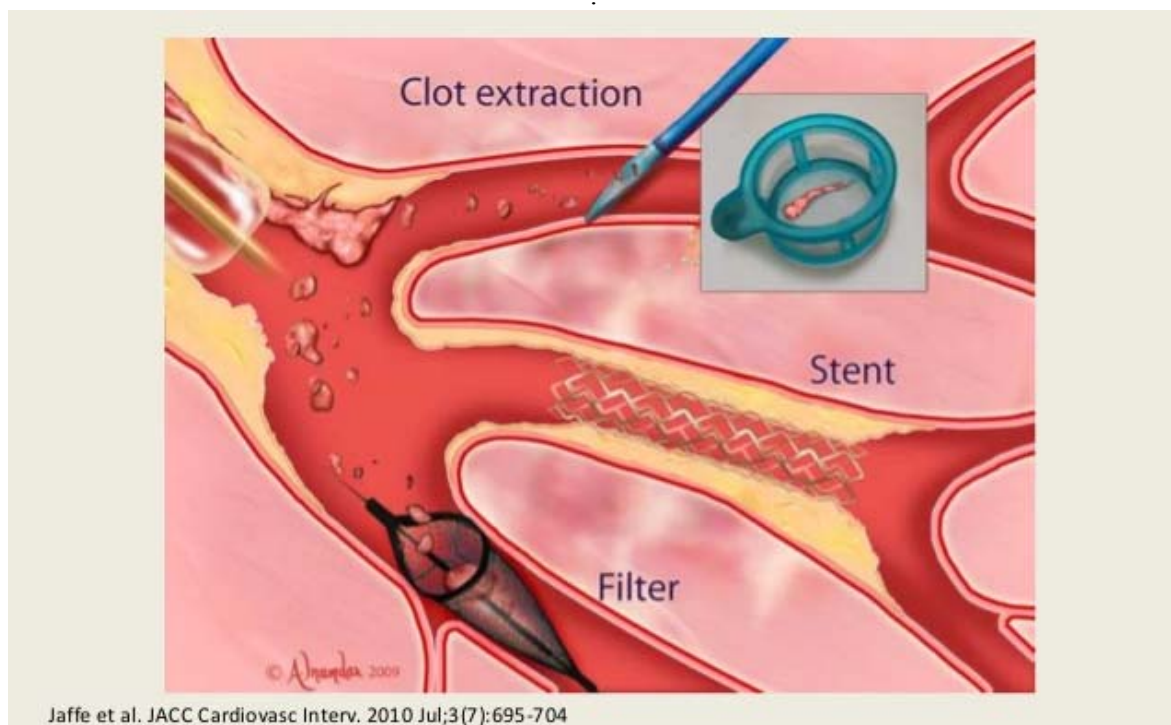


Терапијски приступ

Основни циљ и идеја терапијског приступа феномену недовољног протока јесте смањење процента пацијената са овим феноменом, смањење реперфузионе повреде и редукција тромбног емболијског потенцијала, следствено очување микроциркулације и, коначно, бољи клинички исход и побољшање функционалне класе код ових пацијената.

Када је реч о унапређењима у смислу саме примарне коронарне интервенције, постоји неколико могућих приступа који би требало да смање проценат феномена недовољног протока.

Тромбоаспирационе технике, механичка тромбектомија, као и употреба дисталних протекционих уређаја, испитиване су у објављеним метастудијама, са различитим резултатима. Према наведеним резултатима, тромбаспирација као метода протекције, у важећим препорукама ESC – update 2015, заузима класу IIb. Испод је приказана мета-анализа студија које су поредиле пацијенте у пПКИ са и без тромбектомије.



Механичке мануелне методе у превенцији настанка *no-reflow* феномена

Табела 9. Мета-анализа рандомизованих студија са или без тромбектомије

Author	Number of trials analyzed	Number of patients	Follow-up period	Results
1. Bavry et al. ⁵⁶	30	6415	6 months	Aspiration thrombectomy reduced mortality while mechanical thrombectomy and distal embolic protection did not reduce mortality
2. Burzotta et al. ⁵⁷	11	2686	1 year	Manual thrombectomy improved 1 year survival. Additional benefit when patients treated with IIb/IIIa antagonist
3. Mongeon et al. ⁵⁸	21	4299	30 days	Mortality up to 30 days not reduced although ST resolution was better
4. Tamhane et al. ⁵⁹	8 – manual device (Export, Pronto, Diver) 5 – mechanical device (Angiojet, X-Sizer) 4 – vacuum (Rescue TVAC)	3909	30 days	No reduction in recurrent MI/stroke 30 days mortality not reduced although MBG and TIMI flow 3 improved Stroke incidence increased in thrombectomy (14/1403) vs PCI alone (3/1413)
5. De Luca et al. ⁶⁰	21	4514	30 days	Manual thrombectomy improved ST resolution but did not reduce mortality Higher risk of stroke in thrombectomy patients within 30 days
6. Jolly et al. ⁶³	20 10	21,173 19,585	180 days 180 days	Mortality 3.8% in thrombectomy group vs 4.3% in PCI only group Stroke in thrombectomy group was 0.8% vs 0.5% in PCI only group
7. Elgandy et al. ⁶⁴	17	20,960	–	(1) No significant reduction in death, re-infarction with routine aspiration thrombectomy (2) Additional risk of stroke
8. Kumbhani et al. ⁶²	18 – manual aspiration 7 – mechanical thrombectomy	3936 1598 Total 5534	12 months	Manual aspiration but not mechanical thrombectomy beneficial in reducing MACE and mortality at 6–12 months
9. Deng et al. ⁶¹	26	11,780	24 months	No evidence of definite benefit by manual aspiration although MACE was less frequent

MI, myocardial infarction; MBG, myocardial blush grade; TIMI, thrombolysis in myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention.

[S. Gupta, M.M. Gupta / Indian Heart Journal 68 (2016) 539–551]

Бројни фармаколошки агенси и унапређења саме примарне перкутане интервенције представљају начине на које је могуће приближити се наведеним терапијским циљевима у највећој мери.

Међу најчешће коришћеним фармаколошким средствима налази се аденозин, који механизмом вазодилатације доприноси постизању ових циљева. Аденозин смањује неутрофилну инфилтрацију у зонама инфаркта, одржава ендотелни интегритет, односно има кардиопротективно дејство, које остварује механизмима сличним онима који се срећу и код прекондиционирања миокарда.

Пацијенти са акутним инфарктом миокарда са СТ-елевацијом (STEMI), интракоронарну примену аденозина (24–48 mcg) подносе доста добро јер аденозин побољшава микроваскуларну и последичну вентрикуларну функцију, што коначно даје повољан прогностички одговор након успешно урађене примарне перкутане интервенције (пПКИ) [121]. Интравенска примена аденозина није довољно ефикасна да смањи величину инфаркта, што су показали резултати AMISTAD II студије [125] спроведене на 2.118 пацијената са инфарктом миокарда са СТ-елевацијом, који су лечени и који су добијали аденозин као додатак стандардној терапији. Код пацијената који су били на високим дозама аденозина (70 mcg/kg/min), смањена је величина инфарктне зоне, уз гранично боље резултате у групи са аденозином када је у питању укупни морталитет и клинички исход.

Никорандил у свом молекулу садржи нитратну компоненту и показао је обећавајуће резултате код пацијената са инфарктом миокарда са СТ-елевацијом, када је дат пре реперфузионе терапије. Механизам дејства лека је смањење „прелоада“ и „афтерлоада“, делује вазодилататорно, смањује инфлукс калијумових јона и слаби активацију неутрофила. Захваљујући свим овим механизмима никорандил може деловати кардиопротективно, смањујући степен реперфузионе повреде. Студије су показале да код пацијената који су лечени реперфузионом терапијом и који су примали интравенски никорандил, постоји побољшање микроваскуларне перфузије, смањена је величина инфарктне зоне, а клинички исход је побољшан у групи пацијената која је добијала никорандил [132, 153].

Уопште узевши, могуће је да група лекова који показују вазодилататорно дејство, укључујући ту и нитрате, верапамил, папаверин, никардипин и натријум-нитропрусид, има протективну улогу и побољшава ткивну перфузију код пацијената са инфарктом миокарда са СТ-елевацијом.

Интракоронарно давање натријум-нитропрусида или верапамила повезано је са значајним побољшањем коронарног протока, које је пре свега евидентно у TIMI протоку [127].

Такође, интракоронарно давање верапамила довело је до бољег функционалног опоравка, посматрано кроз индекс покретљивости зидова леве срчане коморе (WMSI).

	Coronary Flow	Suppression of Cardiac Contractility	Suppression of Automaticity (SA Node)	Suppression of Conduction (AV Node)
Diltiazem	3	2	5	4
Nicardipine	5	0	1	0
Nifedipine	5	1	1	0
Nimodipine	5	1	1	0
Verapamil	4	4	5	5

*adapted with permission from Hardman and Limbird (eds.), Goodman's & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed. New York, New York: McGraw-Hill Publishers, 1996

Source: J Invasive Cardiol © 2008 Health Management Publications, Inc.

Најновији студијски и експериментални подаци указују на то да примена инхибитора натријум-водоник пумпе побољшава микроперфузију и смањује стопу настанка феномена недовољног протока.

Гликопротеински рецептор-инхибитори (IIb/IIIa)

Давање гликопротеинских рецептор-инхибитора IIb/IIIa, теоретски, представља атрактивну могућност у лечењу феномена недовољног протока и чека дефинитивне потврде значајности из већих рандомизованих студија. У анималним моделима, овај метод је показао ефикасност у редуковању инфаркт/реперфузионих повреда и смањење процента феномена недовољног протока, али се дефинитивна потврда у студијама још увек чека.

Клинички подаци показују да абциксимаб побољшава епикардијални проток, као и микроваскуларну перфузију. Махмут Акпек (Акпек Mahmut) је са својим

сарадницима у недавно објављеној мултицентричној, рандомизованој студији евалуисао давање тирофибана пацијентима са инфарктом миокарда са СТ-елевацијом, који су лечени примарном ПКИ, при чему су студијом консекутивно била обухваћена 162 пацијента. Након интракоронарне администрације тирофибана, регистровано је статистички значајно побољшање ТИМІ протока у односу на плацебо групу која није добијала тирофибан. Интрахоспитални велики нежељени догађаји били су сигнификантно мањи у групи која је добила тирофибан [154].

Наиме, у студији су 162 пацијента рандомизована у две групе, у зависности од тога да ли је тирофибан даван интракоронарно. Након интракоронарне администрације тирофибана, ТИМІ проток је значајно био смањен ($p < 0,001$) и реперфузија је успешно постигнута код 26 пацијената (32%). У групи којој је даван плацебо интракоронарно, ТИМІ проток се није мењао ($p = 0,070$), а реперфузија је успела само код 8 пацијената (10%). Главни интрахоспитални нежељени срчани догађаји (МАСЕ) били су знатно нижи у групи пацијената која је примила тирофибан (36% наспрот 19%, $p = 0,013$). Интракоронарна администрација тирофибана у знатној мери побољшава ТИМІ проток и утиче на смањење главних интрахоспиталних нежељених срчаних догађаја (МАСЕ).

Инхибитори натријум-водоник пумпе могу смањити реперфузиону повреду, јер ублажавају интрацелуларна преоптерећења калцијумом. У експерименталној студији употреба таквог агенса утицала је на побољшање микроциркулације и смањење величине инфаркта. Међутим, лекови из ове групе, попут царипорида или енипорида, нису утицали на побољшање прогнозе или на позитивнији клинички исход код пацијената са акутним коронарним синдромом, односно нису узроковали смањење смртности у реалном клиничком окружењу. Што се тиче терапије бројним другим агенсима, попут лечења моноклонским антителима, ендотелин селективним антагонистима, еритропоетином инхибиторима рецептора комплемената, тек будуће клиничке студије требало би да процене њихову потенцијалну ефикасност у реалном клиничком окружењу и дефинишу одговарајуће дозе и начине апликације.

Нови агенси и перспективе у лечењу, тренутно у фази испитивања

1. **Имуносупресивна терапија** – инхибитори *cycloserin-a*, на пример, повећавају пермеабилност мембране митохондрија, делују позитивно инотропно и повећавају ЕФЛК. Ови лекови би могли смањити инфарктну зону [155].
2. **Bendavia** – митохондријални цитопротективни пептид (EMBRACE STUDY): могућа редукција инфарктног подручја [156].
3. **Атријални натриуретски пептид (ANP)** – кардиопротективни ефекти и редукција исхемијске зоне уз побољшање ЕФЛК – J-Wind trial [157].
4. **Exenatide** – дат 15 минута пре перкутане интервенције и 6 часова после, повећава индекс преживљавања [158].
5. **FX 06 (FIRE STUDY)**: пептид из хуманог фибрина – редукција величине некротичне зоне [159].
6. **Pexelizumab** – хумано моноклонално антитело, које се везује за Ц5 компоненту, које се даје као 2,0 mg/kg *bolus* или 2,0 mg/kg *bolus* и даље 0,05 mg/kg континуирана инфузија. Постоје подаци да редукује 90-дневни морталитет, али нема доказа како делује на инфарктну зону – COMMA TRIAL [160].

Pexelizumab је предмет испитивања у примарној перкутаној интервенцији, и према доступним подацима, смањује 30- и 90-дневни морталитет, кардиогени шок или степен срчане слабости. Постоје и студије у којима није доказан позитиван ефекат ових лекова [161-162].
7. **Eniporide** – инхибитор Na^+/H^+ пумпе, који је додаван раној реперфузионој терапији код пацијената са акутним инфарктом миокарда у ESCAMI *trial*-у [163]. Лек је даван у дози 50–200 mg као инфузија у трајању преко 10 минута, пре примарне перкутане интервенције. Резултати нису показали позитивне ефекте лека.

8. **Epinephrine** – примали су га нестабилни пацијенти код којих ниједна друга стратегија није дала позитивне резултате. RESTORE-SIRIO студија прекинута је без задовољавајућих резултата (2016) [164].

9. **Остали лекови** – антиоксиданти, статини, антагонисти ендотелинских рецептора и Thromboxane A₂ антагонисти могу имати улогу у протекцији настанка феномена недовољног протока.

ДИСКУСИЈА

Испитивањем су била обухваћена 493 пацијента код којих је постојање феномена недовољног протока процењивано на основу два основна критеријума – непосредне процене интервентног кардиолога ТИМI класификацијом и изостанка резолуције СТ сегмента након успешно изведене пПКИ. Напоменуто је да у зависности од критеријума за настанак феномена недовољног протока проценат јављања овог феномена износи 16%–31%. Овакав податак је у складу са подацима из светске литературе [165].

У зависности од критеријума којим је процењивано постојање феномена недовољног протока, уочено је да је 17,1% свих пацијената имало феномен недовољног протока према критеријуму ТИМI < 3, док је проценат феномена недовољног протока према критеријуму резолуције СТ сегмента (< 70%) износио 29,3%. Сви наведени подаци, како је већ наглашено, у потпуности се уклапају у доступне податке из литературе, али је урађена и независна анализа појединачних критеријума за феномен недовољног протока на истој групи пацијената. Јасно је да постоји одређено неслагање у вези с тим који је критеријум узет као референтан. Према нашим подацима, дакле, већи проценат феномена недовољног протока уочен је путем критеријума изостанка резолуције СТ сегмента (< 70%), односно овај критеријум показује већу сензитивност у детектовању стања микроциркулације код функционалног опоравка миокада у првим сатима након акутног коронарног синдрома са СТ-елевацијом. У складу с тим, резултати спроведеног испитивања су у целости компатибилни са наведеним концептом.

Подаци су такође потврђени упоредном анализом студија које су се бавиле предикторима феномена недовољног протока, где је забележен значајан проценат феномена недовољног протока, што је сагласно са резултатима овде спроведене студије. Интересантно је напоменути да је животна доб и у овим судијама била веома значајан предиктор настанка *no-reflow* феномена, баш као и време од почетка бола. Наведени подаци нису посебно анализирани према критеријуму за *no-reflow* феномен, што је био случај у овој студији, како је и приказано. Од осталих предиктора наводе се и укупан број леукоцита, средњи волумен тромбоцита (MPV), гликемија, вредност серумског креатинина, ХДЛ у време пријема, липидни индекс,

карактеристике плака процењене интраваскуларним ултразвуком (IVUS) или оптичком кохерентном томографијом (ОСТ). Наведени параметри нису анализирани у овој студији [166].

У испитивању Ванга (Wang) и сарадника, успостављен је и скор којим се детерминише ризик од настанка феномена недовољног протока, који у обзир узима животну доб, апсолутни број неутрофила, тромб скор, гликемију на пријему, срчану инсуфицијенцију на пријему, време од почетка бола, колатералну циркулацију [167].

Табела 10. Предиктори настанка феномена недовољног протока

No	Author	Number of patients			Predictors of no reflow																								
		Total STEMI	No reflow	Normal flow																									
1.	Danesh Sani et al. ²⁴	141	35	106	1. WBC count and mean platelet volume (MPV) 2. Serum creatinine, blood sugar, HDL at time of admission																								
2.	Abdi et al. ²⁵	438	49	389	1. WBC count and thrombus grade 2 Bifurcation and eccentric lesions																								
3.	Wang et al. ²⁶	1776	367	1409	Worked out a risk scoring system based on 7 parameters by multivariate analysis <table border="1"> <thead> <tr> <th>No.</th> <th>Parameter</th> <th>Scoring point</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.</td> <td>Age ≥ 55 years</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>2.</td> <td>High Neutrophil Count $\geq 8800/\text{mm}^3$</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>3.</td> <td>Thrombus score ≥ 2</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>4.</td> <td>Blood glucose ≥ 12 mmol/l</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>5.</td> <td>High Killip Class 4</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>6.</td> <td>Chest pain to PCI duration ≥ 4 h</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>7.</td> <td>Collateral circulation ≤ 1</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> Normal score 0 – 13 Abnormal score ≥ 14	No.	Parameter	Scoring point	1.	Age ≥ 55 years	5	2.	High Neutrophil Count $\geq 8800/\text{mm}^3$	8	3.	Thrombus score ≥ 2	5	4.	Blood glucose ≥ 12 mmol/l	4	5.	High Killip Class 4	3	6.	Chest pain to PCI duration ≥ 4 h	2	7.	Collateral circulation ≤ 1	2
No.	Parameter	Scoring point																											
1.	Age ≥ 55 years	5																											
2.	High Neutrophil Count $\geq 8800/\text{mm}^3$	8																											
3.	Thrombus score ≥ 2	5																											
4.	Blood glucose ≥ 12 mmol/l	4																											
5.	High Killip Class 4	3																											
6.	Chest pain to PCI duration ≥ 4 h	2																											
7.	Collateral circulation ≤ 1	2																											
4.	Mazhar et al. ³⁰	781	189	592	1. Age ≥ 60 years 2. Thrombus score ≥ 4 3. Duration from chest pain to PCI ≥ 6 h																								
5.	Soeda et al. ²⁹	145	72	73	OCT and IVUS performed within 12 h of symptoms 1. OCT: lipid index for plaque rupture ≥ 3500 2. IVUS: plaque burden $\geq 81.5\%$ OCT and IVUS revealed the best morphological discriminating predictors for no reflow																								

STEMI, ST elevation myocardial infarction; WBC, white blood count; HDL, high density cholesterol;

OCT, optical coherence tomography; IVUS, intravascular ultrasound.

[S. Gupta, M.M. Gupta / Indian Heart Journal 68 (2016) 539–551]

Осим начина процене наведених у постојећој литератури, коришћени су и други начини детектовања феномена недовољног протока. Контрастна ехокардиографија јесте једна од метода процене и разумевања микроваскуларне перфузије након акутног коронарног догађаја [168]. Према подацима из литературе, код пацијената са протоком TIMI 2 након перкутане коронарне интервенције и следственог поремећења контрастним ехокардиографским прегледом, учествују се

дефекти пуњења у просеку више од 25% детерминисане зоне иригације захваћене коронарне артерије. Интересантно је напоменути да чак и пацијенти са адекватним протоком након перкутане коронарне интервенције имају одређене зоне са дефектима у микроциркулацији, па је око 16% пацијената имало знаке феномена недовољног протока упркос адекватном ТИМІ 3 протоку након перкутане коронарне интервенције [169]. Закључак више студијских испитивања у смислу миокардне контрастне ехокардиографије и феномена недовољног протока гласи да ова метода корелира са факторима ризика који су већ помињани као најважнији, пре свега са дужином трајања исхемије, годинама живота, локализацијом инфаркта или ниским вредностима артеријског крвног притиска.

Нуклеарна магнетна резонанца такође представља успешан метод којим се доказује постојање зона дефеката перфузије на нивоу микроциркулације. Стандардна магнетна резонанца са гадолинијумом показала је добру предиктивну вредност у регистровању феномена недовољног протока.

Када је реч о предикторима за настанак феномена недовољног протока, најважнији појединачни и независни предиктор у овом испитивању, праћен с аспекта оба критеријума, била је срчана слабост, односно Килип класа > 1 . Исхемијско време је такође било независан предиктор за феномен недовољног протока, посматрано кроз критеријум изостанка резолуције СТ сегмента. Године старости су према ТИМІ критеријуму биле независни фактор ризика.

Јавад Мазхар (Mazhar Jawad) и сарадници су, након четири године праћења болесника са акутним коронарним синдромом са СТ-елевацијом, забележили феномен недовољног протока, мерен према критеријуму ТИМІ протка, код укупно 25% пацијената (укупан број 781). Као независни фактори регистровани су исхемијско време, иницијални ТИМІ проток, као и старосна доб виша од 60 година. Морталитет је у наведеном испитивању био значајно већи у групи пацијената који су развили феномен недовољног протока [170].

У овде спроведеном испитивању статистички значајан предиктор феномена недовољног протока био је ТИМІ проток пре саме примарне перкутане интервенције.

Гледано према оба критеријума, ТИМІ проток < 3 био је значајан фактор за предикцију настанка феномена недовољног протока. Слични подаци наводе се у више радова, што је већ поменуто.

Исхемијско време, односно време од почетка бола до реперфузије, јесте још један независни предиктор, али у групи пацијената са резолуцијом СТ сегмента < 50%, али не и у групи са ТИМІ протоком. У овој студији изостанак резолуције СТ сегмента је био бољи и дугорочнији параметар у прогностичком смислу, те су добијени резултати у потпуности сагласни са наведеним ставом. Према подацима из литературе, одложено време до реперфузије значајно повећава проценат настанка феномена недовољног протока. Исти резултати су добијени и у овој студији. Иреверзибилна некроза миоцита почиње отприлике око 6 часова након оклузије епикардне коронарне артерије. Пролонгирана исхемија резултује едемом дисталног капиларног корита, неутрофилном инфилтрацијом и оштећењем микроваскуларне циркулације, што све и потенцира настанак феномена недовољног протока. Протоком времена ризик од дисталне емболизације значајно се повећава, с обзиром на то да тромбна маса постаје тврђа и да је процес фрагментације израженији.

Значај ТИМІ протока пре интервенције потврђен је у више студијских испитивања. Цеват Кирма (Kirma Cevat) и сарадници су на узорку од 382 пацијента показали независну предиктивну вредност ТИМІ протока пре интервенције, али и разлике између *no-reflow* и *slow-reflow* феномена, односно већи проценат *no-reflow-a* у групи пацијената са протоком ТИМІ 0–2, него са протоком ТИМІ 2–3 [171].

Када је и питању феномен недовољног протока и систолна функција ЛК, посматрани у групи испитаника укључених у ову студију, примећено је да болесници са феноменом недовољног протока, класификованог према оба критеријума, имају значајно лошију ЕФЛК, као и више вредности ргоBNP-а. Доступни подаци су сагласни са подацима у овом испитивању. Систолна функција ЛК јесте независан прогностички фактор, па је значај феномена недовољног протока на систолу функцију веома важан. Слично подацима из нашег истраживања, Фу Ксианхуа (Xianghua Fu) са сарадницима такође истиче значајан утицај феномена недовољног протока на систолу функцију ЛК, као и утицај на приметно повећање асинхроније леве коморе, а у даљем 6-месечном праћењу показан је статистички значајно већи степен ремоделовања ЛК у групи пацијената са феноменом недовољног протока [172].

У овом испитивању независно су упоређена оба критеријума за *no-reflow* феномен, при чему је утврђена значајно виша вредност маркера некрозе миокарда и значајно нижа систолна функција ЛК код пацијената који су развили *no-reflow* феномен. Интересантно је то што је, иако су оба параметра за процену феномена

недовољног протока показала статистичку значајност, резолуција СТ сегмента < 50% показала максималну статистичку значајност када је у питању ЕФЛК пред отпуст пацијента, WMSI индекс, вредност БНП-а и максимална вредност ЦК-МБ-а. Осим тога, према наведеном параметру максимална статистичка значајност је забележена и код максималне вредности ЛДХ и Селвестеровог ЕКГ скорa. Добијени резултати се уклапају у став ове студије да је резолуција СТ сегмента < 70% одличан дугорочни параметар развоја срчане слабости и величине инфаркта. Овде је уочена разлика у наведеним параметрима у односу на пацијенте код којих је процена постојања феномена недовољног протока постављена на основу непосредног резултата након перкутане коронарне интервенције. Веома је интересантан и податак о развоју срчане слабости према појединачном критеријуму и након 6 месеци од отпуста из болнице, па су тако пацијенти који су имали феномен недовољног протока, према критеријуму резолуције СТ сегмента < 50%, након 6 месеци имали статистички значајно већи проценат срчане слабости према NYHA > 1 критеријуму ($p < 0,001$), док је статистичка значајност постојала, али у мањој мери, у групи са TIMI протоком < 3 ($p < 0,004$). Ово такође указује на дугорочно бољу предиктивну вредност резолуције СТ сегмента као параметра феномена недовољног протока. Резултати су компарабилни са доступним подацима из литературе, с тим што је сада могуће поделити пацијенте и према критеријуму за настанак феномена недовољног протока. Компарабилна анализа наведених критеријума није засебно рађена у до сада доступној литератури, те су ови подаци од великог значаја не само због бољег детектовања пацијената који су изложени већем ризику, већ и због адекватнијег планирања терапијског приступа.

Резултати ове студије поткрепљују став да је наведени приступ посебно значајан управо због тога што су се досадашњи доступни подаци увек односили на оба критеријума за настанак феномена недовољног протока заједно, односно био је приметан недостатак појединачних анализа критеријума у смислу значаја сваког од њих, нарочито када су у питању величина инфаркта, срчана слабост или велики нежељени догађаји.

Суштински значај феномена недовољног протока огледа се у коначном исходу, и то како оном непосредном, тако и оном након 6 или 12 месеци након акутног коронарног синдрома. Ова студија показала је да је, када је у питању TIMI проток < 3 као критеријум за настанак феномена недовољног протока, ЕФЛК значајно снижена пред отпуст, да су вредности БНП-а значајно више, те да је

интрахоспитална смртност већа у овој групи болесника, уз истовремено статистичко повећање процента 6-месечне смртности код ових пацијената. NYHA класа након 6 месеци била је већа у групи пацијената са феноменом недовољног протока према TIMI критеријуму. Ипак, мултиваријантном линеарном регресијом, као бољи независни предиктор развоја систолне дисфункције ЛК и величине миокардне некрозе показао се изостанак резолуције СТ сегмента у ЕКГ-у ($< 70\%$) у односу на TIMI < 3 проток ($p < 0,001$). Оба критеријума за *no-reflow* феномен су према мултиваријантној анализи добри предиктори интрахоспиталне и шестомесечне смртности, као и погоршања симптома срчане слабости у виду пораста NYHA функционалне класе. Критеријум протока на крају интервенције TIMI < 3 нешто је бољи предиктор ране, интрахоспиталне смртности у односу на критеријум изостанка резолуције СТ сегмента.

Чињеница је да је интрахоспитални и 6-месечни морталитет такође чешћи код старијих пацијената у односу на млађу популацију. Овоме свакако доприноси значајно већа учесталост коморбидитета. Коронарографски налаз у овој групи пацијената је такође комплексан, чешће укључује комплексне лезије, пролонгирано време саме примарне перкутане интервенције, учесталију дисталну микроемболизацију, те калцификоване лезије.

Овакви подаци су компаративни са неким од последњих објављених резултата, па су тако Хоа Чо (Eun Ноа Choo) и сарадници у својој студији из 2014. године, којом су обухваћена 262 пацијента, добили снажну предиктивну вредност када је у питању интрахоспитални морталитет, али не и када је у питању дугорочна прогноза ових пацијената. Критеријум је био TIMI < 3 проток на крају интервенције [165].

У другим истраживањима, Гјин Ндрепера (Ndrerera Gjini) и сарадници анализирали су 5-годишњу смртност на узорку од 1.406 пацијената. Феномен недовољног протока је регистрован код 29% (410) пацијената, а као критеријум је коришћен проток на крају интервенције, али и сцинтиграфска студија (^{99m}Tc -*sestamibi single-photon emission computed tomography* – SPECT). У наведеном испитивању показана је статистички повећана смртност код пацијената са феноменом недовољног протока, и током 5-годишњег праћења. У наведеној студији коришћено је сцинтиграфско испитивање, чиме је значајно повећана сензитивност у смислу доказивања постојања феномена недовољног протока [173].

Како је већ напоменуто, у овој студији су такође коришћена два параметра за процену феномена недовољног протока, са подацима који показују да одређене групе болесника по одређеним критеријумима имају различит клинички исход, посматрано било кроз интрахоспитални или дугорочни морталитет.

У закључку се може рећи да је патогенеза феномена недовољног протока веома комплексна и мултифакторијална. Старија животна доб, пролонгирано исхемијско време, ниске вредности артеријског крвног притиска на пријему, ТИМ1 < 3 на пријему, те висок степен фрагментираниости самог тромба, значајно повећавају ризик од настанка феномена недовољног протока. У терапијском смислу, употреба фармаколошких агенса, аденозина, верапамила, ГП инхибитора, игра важну улогу, а постоје позитивна искуства у вези са употребом тромбаспирационих уређаја, дисталне протекције. Предилатација пре имплантације стента, према студијским подацима, такође има повољне ефекте у протекцији настанка феномена недовољног протока.

Феномен недовољног протока, с обзиром на све наведено, као и на учесталост, представља један од сегмената интервентне кардиологије који, упркос бројним напорима, остаје недовољно познат и неразјашњен. Управо због тога је феномен недовољног протока несумњиво интригантно поље за бројна будућа испитивања, пре свега због брзе и ефикасне идентификације група пацијената који су угрожени, као и ефикаснијег терапијског приступа који би укључивао нове, иновативне терапијске поступке, а тиме, коначно, и бољу прогнозу ових пацијената, пре свега у смислу смањења смртности. Ова студија показала је управо значај критеријума за феномен недовољног протока, у комбинацији са другим клиничким, биохуморалним и процедуралним статусима приликом пријема и перкутане коронарне интервенције, као и њихов утицај на исход лечења код ових пацијената. Ограничења самог испитивања пре свега се односе на терапијски приступ. Током рада на овој студији поштоване су важеће препоруке Европског удружења кардиолога када је у питању терапијски приступ пацијентима са феноменом недовољног протока, а извесно је да ће будућност донети бројна истраживања ефикасности експерименталних лекова и интервентних процедура, у смислу ефикаснијег решавања већ дијагностикованог феномена недовољног протока. У том правцу већ постоје одређени позитивни резултати, попут поменутих инхибитора натријум-водоник пумпе или развоја нових алата коришћених у самој перкутаној коронарној интервенцији, са циљем мање трауме ткива или снижења степена дисталне емболизације.

Феномен недовољног протока недвосмислено представља велики клинички изазов у свакодневној пракси, тим пре што је проценат пацијената с овим феноменом велики. С обзиром на наведено, примарни задатак требало би да буде превенција настанка феномена недовољног протока, и то у непосредном клиничком приступу оним пацијентима код којих је ризик од *no-reflow* феномена изразито висок. Свакако су потребна и даља испитивања у смислу детекције нових предиктора овог феномена, те њиховог појединачног значаја, као и њихове независне анализе, попут анализе спроведене у овој студији.

ЗАКЉУЧЦИ

На основу резултата испитивања, закључено је да су одређене карактеристике болесника на пријему значајно утицале на настанак феномена недовољног протока.

Животна доб болесника и раније присуство артеријске хипертензије показали су се као независни, статистички високо значајни фактори када је у питању ТИМІ 3 проток, док је анамнеза раније прележаног инфаркта миокарда показала граничну значајност када је у питању овај критеријум за феномен недовољног протока.

Истовремено, пол пацијента, хиперхолестеролемија, пушење или дијабетес нису показали статистичку значајност када је у питању непосредни ангиографски ефекат, мерен ТИМІ протоком.

Срчана слабост на пријему, мерена као Килип класификација већа од 1, показала се као статистички значајан предиктор настанка феномена недовољног протока, за оба критеријума, и за ТИМІ проток и за резолуцију СТ сегмента мању од 70% у првих 30–60 минута након реперфузије.

Време од почетка бола до реперфузије било је статистички значајан предиктор када је у питању изостанак резолуције СТ сегмента мање од 70% у првих 30–60 минута.

Сама локализација инфаркта, односно инфарктна артерија, није утицала на настанак феномена недовољног протока по оба критеријума.

Истовремено, као статистички значајан фактор за оба критеријума показао се ТИМІ проток пре интервенције. Наиме, пацијенти са протоком на пријему према Килип класификацији 0 или 1, статистички су чешће имали феномен недовољног протока, посматрано за оба критеријума – ТИМІ проток и резолуцију СТ сегмента, за мање од 70% у првих 30–60 минута.

Укупна просечна дужина имплантираних стентова такође је показала значајност када је у питању била класификација према ТИМІ критеријуму, док није имала никакав значај за критеријум резолуције СТ сегмента.

На основу свих ових резултата, може се извести закључак да је према анализи спроведеној над више од 500 пацијената лечених у Клиници за ургентну

интерну медицину ВМА феномен недовољног протока регистрован код укупно 16,2% свих болесника, процењено према класификацији за ТИМІ проток, као и код 31,5% пацијената, процењено за критеријум резолуције СТ сегмента за мање од 70% у првих 30–60 минута.

Најбољи појединачни независни предиктор за развијање феномена недовољног протока, за оба критеријума, јесте срчана слабост, процењена Килип класификацијом на више од 1.

ТИМІ проток 0 или 1 такође је показао високу статистичку значајност за настанак феномена недовољног протока за оба коришћена критеријума.

Време од појаве бола до реперфузије било је најважнији појединачни предиктор феномена недовољног протока, процењено на основу резолуције СТ сегмента за мање од 70%, у првих 30–60 минута након успешне примарне перкутане ангиопластике.

Изостанак резолуције СТ сегмента у ЕКГ-у 30–60 минута након реперфузије представља бољи предиктор величине инфаркта и систолне функције леве коморе од ангиографске процене протока након перкутане коронарне ангиопластике.

Препознавање пацијената који су изложени већем ризику од настанка *no-reflow* феномена, а који је опет независан предиктор лошијег исхода кроз већу некрозу миокарда, затим пацијената који имају учесталију срчану слабост или им чак прети опасност од интрахоспиталне смрти, олакшава доношење одлуке о интензивнијем или чак агресивнијем приступу лечењу оваквих пацијената.

Када је реч о утицају на систолну функцију леве срчане коморе (ЕФЛК), праћену ехокардиографски и путем индекса покретљивости зидова леве коморе (WMSI), доказана је висока статистичка значајност у групи пацијената са испољеним феноменом недовољног протока, праћено преко ТИМІ протока. У овој групи је доказан и пораст вредности натриуретског пептида типа Б (БНП), као и пораст лабораторијских маркера некрозе (макс. ЦКМБ, макс. ЛДХ).

Када је реч о интрахоспиталном морталитету, пацијенти код којих је регистрован феномен недовољног протока, праћено ангиографски (ТИМІ скор мањи од 3), имали су статистички значајно вишу смртност током периода хоспитализације (3,8% насупрот 20,7%), а тренд статистичке значајности одржава се и након отпуста из болнице, на нивоу праћења од шест месеци (5,5% насупрот 20,7%).

Пацијенти са феноменом недовољног протока (TIMI критеријум) показали су и статистички значајно већи степен развоја срчане слабости – NYHA класа већа од 1 (22,8% насупрот 46,6%).

Коначно, када се посматра шестомесечни сложени исход (смрт, реинфаркт, реваскуларизација циљне артерије, срчана слабост), такође постоји статистички значајна разлика између групе пацијената са нормалним протоком након примарне перкутане интервенције (TIMI 3) и пацијената са испољеним феноменом недовољног протока (TIMI проток мањи од 3), и то 26,5% насупрот 49,4%.

Када су у питању пацијенти са феноменом недовољног протока по критеријуму изостанка резолуције СТ сегмента у првих 30–60 минута за мање од 70%, по свим параметрима мерења систолне функције ЛК (ЕФЛК – ехокардиографски преглед, индекс регионалне покретљивости зидова – WMSI, као и биохуморалних параметара, можданог натриуретског пептида типа Б (БНП), кардиоспецифичних ензима ЦКМБ, ЛДХ, те Селвестеровог скорa), регистрована је статистички високо значајна разлика између групе са испољеним феноменом недовољног протока у односу на групу код које овај феномен није регистрован.

У случају интрахоспиталне смртности, није показана статистички значајна разлика између пацијената са испољеним феноменом недовољног протока, за критеријум изостанка резолуције СТ сегмента у првих 30–60 минута, и групе пацијената који су имали адекватну резолуцију ЕКГ промена (4,3% насупрот 11,4%, $p = 0,006$).

Шестомесечна смртност код пацијената, према овом критеријуму, такође није показала статистичку значајност.

Феномен недовољног протока представља релативно чест феномен који се јавља код значајног процента пацијената са акутним инфарктом миокада са СТ-елевацијом (STEMI), упркос веома агресивној реперфузионој терапији, и представља параметар лошијег клиничког исхода у групи пацијената код којих се овај феномен развије. Из оваквих података проистиче да је успешна епикардна реперфузиона терапија, као и процена протока на нивоу микроциркулације, круцијална за стратификацију ризика и клиничког тока, како током хоспиталног периода, тако и током периода након отпуста пацијената са болничког лечења.

Неке од кључних тачака могле би се дефинисати на следећи начин:

- Успешна реперфузиона терапија епикардних коронарних артерија не мора подразумевати и успешну ткивну реперфузију, односно може имати за последицу феномен недовољног протока.
- Феномен недовољног протока уско корелира са величином инфарктног подручја, те према томе представља одличан прогностички индикатор.
- Потребно је рано препознавање ових пацијената и агресиван терапијски приступ.
- Неопходна је редукција емболијског потенцијала током саме интервенције, агресиван фармакотерапијски приступ и унапређење самог механичког приступа током реперфузионе терапије.
- Потребна су даља испитивања и клиничке студије у смислу индикатора препознавања ових пацијената, стратификације ризика и терапијског приступа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shereif H, Rezkalla, Robert A, Kloner. No-Reflow phenomenon. *Circulation*. 2002;105(5):656-662 doi: 10.1161/hc0502.102867.
2. Eeckhout E, Kern MJ. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *European Heart Journal*. 2001;22(9):729-739. doi: 10.1053/euhj.2000.2172.
3. Nguyen TN, Colombo A, Hu D, Grines CL, Saito S. *Practical handbook of advanced interventional cardiology: tips and tricks*. 3rd ed. Philadelphia: Wiley-Blackwell; 2009.
4. Majno G, Ames A III, Chaing J, Wright RL. No reflow after cerebral ischemia. *Lancet*. 1967;2:569-70.
5. Krug A, de Rochemont WM, Korb G. Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. *Circ Res*. 1996;19:57-62.
6. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The 'no-reflow' phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest*. 1974;54(6):1496-508. doi: 10.1172/JCI107898.
7. Schofer J, Montz R, Mathey D. Scintigraphic evidence of the 'no-reflow' phenomenon in human beings after coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5(3):593-598. doi:10.1016/S0735-1097(85)80381-8.
8. Ames A III, Wright RL, Kowada M, Thurston JM, Majno G. Cerebral ischemia, II: the no-reflow phenomenon. *Am J Pathol*. 1968;52(2):437-453.
9. Cerisoli M, Ruggeri F, Amelio GF, Giuliani G, Bernardi B, Giulioni M. Experimental cerebral 'no-reflow phenomenon': response to intracarotid injection of dexamethasone, furosemide and escina. *J Neurosurg Sci*. 1981;25(1):7-12.
10. Ito U, Ohno K, Yamaguchi T, et al. Transient appearance of 'no-reflow' phenomenon in Mongolian gerbils. *Stroke*. 1980; 11:517-521. doi: 10.1161/01.str.11.5.517.
11. Asano T, Sano K. Pathogenetic role of no-reflow phenomenon in experimental subarachnoid hemorrhage in dogs. *J Neurosurg*. 1977;46(4):454-466. doi: 10.3171/jns.1977.46.4.0454.
12. Summers WK, Jamison RL. The no reflow phenomenon in renal ischemia. *Lab Invest*. 1971; 25(6):635-643.
13. Flores J, DiBona DR, Beck CH, et al. The role of cell swelling in ischemic renal damage and the protective effect of hypertonic solute. *J Clin Invest*. 1972; 51(1):118-26. doi: 10.1172/JCI106781.
14. Becker BF, Chappell D, Jacob M. Endothelial glycocalyx and coronary vascular permeability: the fringe benefit. *Basic Res Cardiol*. 2010;105(6):687-701. doi: 10.1007/s00395-010-0118-z.
15. Reffelmann T, Kloner RA. The no-reflow phenomenon: A basic mechanism of myocardial ischemia and reperfusion. *Basic Res Cardiol*. 2006;101(5):359-372. doi: 10.1007/s00395-006-0615-2.

-
-
16. Chappell D, Hofmann-Kiefer K, Jacob M, Rehm M, Briegel J, Welsch U, et al. TNF-alpha induced shedding of the endothelial glycocalyx is prevented by hydrocortisone and antithrombin. *Basic Res Cardiol.* 2009;104(1):78-89. doi: 10.1007/s00395-008-0749-5.
 17. Kloner RA, Rude RE, Carlson N, Maroko PR, DeBoer LW, Braunwald E. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation.* 1980;62(5):945-952. doi: 10.1161/01.cir.62.5.945.
 18. Ehring T, Krajcar M, Baumgart D, Kompa S, Hummelgen M, Heusch G. Cholinergic and alpha-adrenergic coronary vasomotion [corrected] with increasing ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol.* 1995;268(2 Pt 2):H886-894.
 19. Reffelmann T, Kloner RA. Microvascular reperfusion injury: rapid expansion of anatomic no reflow during reperfusion in the rabbit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283:H1099-1107. doi: 10.1152/ajpheart.00270.2002.
 20. Reffelmann T, Hale SL, Dow JS, Kloner RA. No-reflow phenomenon persists long-term after ischemia/reperfusion in the rat and predicts infarct expansion. *Circulation.* 2003;108(23): 2911-2917. doi: 10.1161/01.cir.0000101917.80668.e1.
 21. Galiuto L, DeMaria AN, May-Newman K, Del BU, Ohmori K, Bhargava V, et al. Evaluation of dynamic changes in microvascular flow during ischemia-reperfusion by myocardial contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(4):1096-1101. doi: 10.1016/S0735-1097(98)00349-0.
 22. Iwakura K, Ito H, Takiuchi S, Taniyama Y, Nakatsuchi Y, Negoro S, et al. Alternation in the coronary blood flow velocity pattern in patients with no reflow and reperfused acute myocardial infarction. *Circulation.* 1996;94:1269-1275. doi: 10.1161/01.cir.94.6.1269.
 23. Galiuto L, Lombardo A, Maseri A, Santoro L, Porto I, Cianflone D, et al. Temporal evolution and functional outcome of no reflow: sustained and spontaneously reversible patterns following successful coronary recanalisation. *Heart.* 2003; 89:731-737. doi: 10.1136/heart. 89.7.731.
 24. Rezkalla SH, Dharmashankar KC, Abdalrahman IB, Kloner RA. No-reflow phenomenon following percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: incidence, outcome, and effect of pharmacologic therapy. *J Interv Cardiol.* 2010;23(5):429-436. doi: 10.1111/j.1540-8183.2010.00561.x.
 25. Reffelmann T, Kloner RA. Is microvascular protection by cariporide and ischemic preconditioning causally linked to myocardial salvage? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284(4):H1134-41. doi: 10.1152/ajpheart.00563.2002.
 26. Reffelmann T, Hale SL, Li G, Kloner RA. Relationship between no reflow and infarct size as influenced by the duration of ischemia and reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282:H766-772. doi: 10.1152/ajpheart.00767.2001.
 27. Kim RJ, Chen E-L, Lima JA, Judd RM. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation.* 1996;94(12):3318-3326. doi: 10.1161/01.cir.94.12.3318.
 28. Kloner RA, Alker K, Campbell C, Figures G, Eisenhauer A, Hale S. Does tissue-type plasminogen activator have direct beneficial effects on the myocardium

-
-
- independent of its ability to lyse intracoronary thrombi? *Circulation*. 1989;79(5): 1125-36. doi: 10.1161/01.cir.79.5.1125.
29. Ambrosio G, Weisman HF, Mannisi JA, Becker LC. Progressive impairment of regional myocardial perfusion after initial restoration of postischemic blood flow. *Circulation*. 1989;80(6):1846-1861. doi: 10.1161/01.cir.80.6.1846.
 30. Duilio C, Ambrosio G, Kuppasamy P, DiPaula A, Becker LC, Zweier JL. Neutrophils are primary source of O₂ radicals during reperfusion after prolonged myocardial ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:H2649-2657.
 31. Przyklenk K, Kloner RA. 'Reperfusion injury' by oxygen-derived free radicals? Effect of superoxide dismutase plus catalase, given at the time of reperfusion, on myocardial infarct size, contractile function, coronary microvasculature, and regional myocardial blood flow. *Circ Res*. 1989;64:86-96. doi: 10.1161/01.res.64.1.86.
 32. Guarnieri C, Flamigni F, Caldarera CM. Role of oxygen in the cellular damage induced by re-oxygenation of hypoxic heart. *J Mol Cell Cardiol*. 1980;12:797-808.
 33. Aiello EA, Jabr RI, Cole WC. Arrhythmia and delayed recovery of cardiac action potential during reperfusion after ischemia. Role of oxygen radical-induced no-reflow phenomenon. *Circ Res*. 1995;77:153-162. doi: 10.1161/01.res.77.1.153.
 34. Bolli R, Marban E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol Rev*. 1999;79:609-634. <http://physrev.physiology.org/content/79/2/609>.
 35. Chambers DE, Parks DA, Patterson G, Roy R, McCord JM, Yoshida S, et al. Xanthine oxidase as a source of free radical damage in myocardial ischemia. *J Mol Cell Cardiol*. 1985;17(2):145-152. doi: 10.1016/S0022-2828(85)80017-1.
 36. Golino P, Ragni M, Cirillo P, Avvedimento VE, Feliciello A, Esposito N, et al. Effects of tissue factor induced by oxygen free radicals on coronary flow during reperfusion. *Nat Med*. 1996;2(1):35-40.
 37. Golino P, Ragni M, Cirillo P, Scognamiglio A, Ravera A, Buono C, et al. Recombinant human, active site-blocked factor VIIa reduces infarct size and no-reflow phenomenon in rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278(5): H1507-H1516.
 38. Golino P, Maroko PR, Carew TE. Efficacy of platelet depletion in counteracting the detrimental effect of acute hypercholesterolemia on infarct size and the no-reflow phenomenon in rabbits undergoing coronary artery occlusion-reperfusion. *Circulation*. 1987;76(1):173-180. doi: 10.1161/01.cir.76.1.173.
 39. Shandelya SM, Kuppasamy P, Herskowitz A, Weisfeldt ML, Zweier JL. Soluble complement receptor type 1 inhibits the complement pathway and prevents contractile failure in the postischemic heart. Evidence that complement activation is required for neutrophil-mediated reperfusion injury. *Circulation*. 1993;88(6):2812-2826. doi: 10.1161/01.CIR.88.6.2812.
 40. Mahaffey KW, Granger CB, Nicolau JC, Ruzyllo W, Weaver WD, Theroux P, et al. Effect of pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to fibrinolysis in acute myocardial infarction: the COMPLEMENT inhibition in myocardial infarction treated with thromboLYtics (COMPLY) trial. *Circulation*. 2003;108(10):1176-1183. doi: 10.1161/01.cir.0000087404.53661.f8.

-
-
41. Galiuto L, DeMaria AN, del Balzo U, May-Newman K, Flaim SF, Wolf PL, et al. Ischemia-reperfusion injury at the microvascular level: treatment by endothelin A-selective antagonist and evaluation by myocardial contrast echocardiography. *Circulation*. 2000;102(25):3111-3116. doi:10.1161/01.cir.102.25.3111.
 42. Kowallik P, Schulz R, Guth BD, Schade A, Paffhausen W, Gross R, et al. Measurement of regional myocardial blood flow with multiple colored microspheres. *Circulation*. 1991;83(3):974-982. doi: 10.1161/01.cir.83.3.974.
 43. McLaughlin MG, Stone GW, Aymong E, Gardner G, Mehran R, Lansky AJ, et al. Prognostic utility of comparative methods for assessment of ST-segment resolution after primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(6):1215-1223. doi: 10.1016/j.jacc.2004.06.053.
 44. Sorajja P, Gersh BJ, Costantini C, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Cox DA, et al. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2005;26(7):667-674. doi: 10.1093/eurheartj/ehi167.
 45. Grygier M, Araszkiwicz A, Lesiak M, Janus M, Kowal J, Skorupski W, et al. New method of intracoronary adenosine injection to prevent microvascular reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2011;107:1131-1135. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.12.010.
 46. Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, Keta D, Seyfarth M, Byrne RA, et al. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(21):2383-2389. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.054.
 47. Yip HK, Chen MC, Chang HW, 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;122(4):1322-1332. doi: 10.1378/chest.122.4.1322.
 48. Oduncu V, Tanalp AC, Erkol A, Sirma D, Dundar C, Akgun T, et al. Impact of chronic pre-treatment of statins on the level of systemic inflammation and myocardial perfusion in patients undergoing primary angioplasty. *Am J Cardiol*. 2011;107(2):179-185. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.09.008.
 49. Niccoli G, Lanza GA, Shaw S, Romagnoli E, Gioia D, Burzotta F, et al. Endothelin-1 and acute myocardial infarction: a no-reflow mediator after successful percutaneous myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2006;27:1793-1798. doi: 10.1093/eurheartj/ehl119.
 50. Niccoli G, Giubilato S, Russo E, Spaziani C, Leo A, Porto I, et al. Plasma levels of thromboxane A2 on admission are associated with no-reflow after primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2008;29(15):1843-1850. doi: 10.1093/eurheartj/ehn325.
 51. Bahrmann P, Werner GS, Heusch G, Ferrari M, Poerner TC, Voss A, et al. Detection of coronary microembolization by Doppler ultrasound in patients with stable angina pectoris undergoing elective percutaneous coronary interventions. *Circulation*. 2007;115(5):600-608. doi: 10.1161/circulationaha.106.660779.

-
-
52. McGeoch R, Watkins S, Berry C, Steedman T, Davie A, Byrne J, et al. The index of microcirculatory resistance measured acutely predicts the extent and severity of myocardial infarction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3(7):715-722. doi: 10.1016/j.jcin.2010.04.009.
 53. Bolognese L, Carrabba N, Parodi G, Santoro GM, Buonamici P, Cerisano G, et al. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004;109(9):1121-1126. doi: 10.1161/01.cir.0000118496.44135.a7.
 54. Iwakura K, Ito H, Kawano S, Okamura A, Kurotobi T, Date M, et al. Chronic pre-treatment of statins is associated with the reduction of the no-reflow phenomenon in the patients with reperfused acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2006; 27(5):534-539. doi: 10.1093/eurheartj/ehi715.
 55. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, Kawano S, Okamura A, Katsuaki A, et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(1):1-7. doi:10.1016/S0735-1097(02)02626-8.
 56. Kaul S. Evaluating the 'no reflow' phenomenon with myocardial contrast echocardiography. *Basic Res Cardiol.* 2006;101(5):391-399. doi: 10.1007/s00395-006-0618-z.
 57. Albert TS, Kim RJ, Judd RM. Assessment of no-reflow regions using cardiac MRI. *Basic Res Cardiol.* 2006;101(5):383-90. doi: 10.1007/s00395-006-0617-0.
 58. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 1998;97(8):765-772. doi: 10.1161/01.CIR.97.8.765.
 59. Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Arai M, Kondo T, Croisille P, Lima JA, et al. Physiological basis of myocardial contrast enhancement in fast magnetic resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts. *Circulation.* 1995;92(7):1902-1910. doi:10.1161/01.cir.92.7.1902.
 60. Wu KC, Kim RJ, Bluemke DA, Rochitte CE, Zerhouni EA, Becker LC, et al. Quantification and time course of microvascular obstruction by contrast-enhanced echocardiography and magnetic resonance imaging following acute myocardial infarction and reperfusion. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(6):1756-1764. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00429-x.
 61. Galasso G, Schiekofer S, D'Anna C, Di Gioia G, Piccolo R, Niglio T, et al. No-Reflow Phenomenon: Pathophysiology, Diagnosis, Prevention, and Treatment. A Review of the Current Literature and Future Perspectives. *Angiology.* 2014; 65(3):180-189. doi: 10.1177/0003319712474336.
 62. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation.* 1992; 85(5):1699-1705. doi: 10.1161/01.cir.85.5.1699.
 63. Meimoun P, Boulanger J, Luyckx-Bore A, Zemir H, Elmkies F, Malaquin D, et al. Non-invasive coronary flow reserve after successful primary angioplasty for acute

-
-
- anterior myocardial infarction is an independent predictor of left ventricular adverse remodelling. *Eur J Echo*. 2010;11:711-718. doi: 10.1093/ejehocardi/jeq049.
64. 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;15;93(2):223-8. doi: 10.1161/01.cir.93.2.223.
 65. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(4):281-292. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.054.
 66. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial Reperfusion Injury. *N Engl J Med*. 2007; 357:1121-35. doi: 10.1056/NEJMra071667.
 67. Feher A, Chen SY, Bagi Z, Arora V. Prevention and treatment of no-reflow phenomenon by targeting the coronary microcirculation. *Rev Cardiovasc Med*. 2014;15(1):38-51. doi: 10.3909/ricm0699.
 68. Harrison RW, Aggarwal A, Ou FS, Klein LW, Rumsfeld JS, Roe MT, Wang TY. Incidence and outcomes of no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention among patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2013;15;111(2):178-84. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.09.015.
 69. de Lemos JA, Braunwald E. ST Segment Resolution as a Tool for Assessing the Efficacy of Reperfusion Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(5):1283-94. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01550-9.
 70. Krljanac G, Vasiljević Z, Mrdović I, Ašanin M, Savić L, Lasica R, et al. Značaj TIMI skora kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom. *Srce i krvni sudovi*. 2012; 31(3):151-155.
 71. Wong DT, Puri R, Richardson JD, Worthley MI, Worthley SG. Myocardial 'no-reflow' – Diagnosis, pathophysiology and treatment. *Int J Cardiol*. 2013;167(5): 1798-806. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.12.049.
 72. Skyschally A, Leineweber K, Gres P, Haude M, Erbel R, Heusch G. Coronary microembolization. *Basic Res Cardiol*. 2006;101(5):373-382. doi:10.1007/s00395-006-0616-1.
 73. Limbruno U, de Carlo M, Pistolesi S, et al. Distal embolization during primary angioplasty: histopathologic features and predictability. *Am Heart J*. 2005;150(1): 102-108. doi: 10.1016/j.ahj.2005.01.016.
 74. de Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Neumann FJ, Chiariello M. Adjunctive mechanical devices to prevent distal embolization in patients undergoing mechanical revascularization for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2007;153(3):343-353. doi: 10.1016/j.ahj.2006.11.020.
 75. Kelbaek H, Terkelsen CJ, Helqvist S, et al. Randomized comparison of distal protection versus conventional treatment in primary percutaneous coronary intervention: the drug elution and distal protection in ST-elevation myocardial infarction (DEDICATION) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(9):899-905. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.047.
 76. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2008;358:557-567. doi: 10.1056/NEJMoa0706416.

-
-
77. Burzotta F, Trani C, Romagnoli E, et al. Manual thrombus-aspiration improves myocardial reperfusion: the randomized evaluation of the effect of mechanical reduction of distal embolization by thrombus-aspiration in primary and rescue angioplasty (REMEDIA) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(2):371-376. doi: 10.1016/j.jacc.2005.04.057.
 78. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(4):281-292. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.054.
 79. Petronio AS, de Carlo M, Ciabatti N, Amoroso G, Limbruno U, Palagi C, et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty in patients treated with abciximab or intracoronary adenosine. *Am Heart J.* 2005;150(5):1015. doi: 10.1016/j.ahj.2005.07.012.
 80. Gu YL, Kampinga MA, Wieringa WG, Fokkema ML, Nijsten MW, Hillege HL, et al. Intracoronary versus intravenous administration of abciximab in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention with thrombus aspiration: the comparison of intracoronary versus intravenous abciximab administration during emergency reperfusion of ST-segment elevation myocardial infarction (CICERO) trial. *Circulation.* 2010;122(25):2709-2717. doi: 10.1161/circulationaha.110.002741.
 81. Thiele H, Schindler K, Friedenberger J, Eitel I, Färnau G, Grebe E, et al. Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: the randomized Leipzig immediate percutaneous coronary intervention abciximab IV versus IC in ST-elevation myocardial infarction trial. *Circulation.* 2008;118(1):49-57. doi: 10.1161/circulationaha.107.747642.
 82. Iversen A, Abildgaard U, Galloe A, Hansen PR, Galatius S, Madsen JK, et al. Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients reduces 30-day mortality and target vessel revascularization: a randomized trial. *J Interv Cardiol.* 2011;24(2):105-111. doi: 10.1111/j.1540-8183.2010.00616.x.
 83. Thiele H, Wohrle J, Neuhaus P, et al. Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application during primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Abciximab intracoronary versus intravenously Drug Application in ST-Elevation Myocardial Infarction (AIDA-STEMI) trial. *Am Heart J.* 2010;159(4):547-554. doi: 10.1016/j.ahj.2009.12.038.
 84. Zalewski J, Undas A, Godlewski J, Stepień E, Zmudka K. No-reflow phenomenon after acute myocardial infarction is associated with reduced clot permeability and susceptibility to lysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:2258-2265. doi: 10.1161/atvbaha.107.149633.
 85. Atar D, Petzelbauer P, Schwitter J, Huber K, Rensing B, Kasprzak JD, 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(8):720-729. doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.017.
 86. Michael M, Breall JA. No-Reflow Phenomenon During PCI, Diagnostic and Interventional Cardiology. 15 July 2011.

-
-
87. Vrints CJ. Pathophysiology of the no-reflow phenomenon. *Acute Card Care*. 2009; 11(2):69-76. doi: 10.1080/17482940902978061.
 88. Alfayoumi F, Srinivasan V, Geller M, Gradman A. The no-reflow phenomenon: epidemiology, pathophysiology, and therapeutic approach. *Rev Cardiovasc Med*. 2005;6(2):72-83.
 89. Gersh BJ. Optimal management of acute myocardial infarction at the dawn of the next millennium. *Am Heart J*. 1999;138(2 Pt 2):S188-202.
 90. Galiuto L, Crea F. No-reflow: a heterogeneous clinical phenomenon with multiple therapeutic strategies. *Curr Pharm Des*. 2006;12(29):3807-15.
 91. Hillegass WB, Dean NA, Liao L, Rhinehart RG, Myers PR. Treatment of no-reflow and impaired flow with the nitric oxide donor nitroprusside following percutaneous coronary interventions: initial human clinical experience. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37(5):1335-43. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01138-X.
 92. Rawitscher D, Levin TN, Cohen I, Feldman T. Rapid reversal of no-reflow using abciximab after coronary device intervention. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1997;42(2): 187-90.
 93. Zhou H, He X, Zhuang S, Wang J, Lai Y, Qi W-G, et al. Clinical and procedural predictors of no-reflow in patients with acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *World J Emerg Med*. 2014;5(2):96-102. doi: 10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2014.02.003.
 94. Uyarel H, Cam N, Okmen E, Kasikcioglu H, Tartan Z, Akgul O, 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;151(6):1239:e1-7. doi: 10.1016/j.ahj.2006.03.019.
 95. Francone M, Bucciarelli-Ducci C, Carbone I, Canali E, Scardala R, Calabrese FA, et al. Impact of primary coronary an-gioplasty delay on myocardial salvage, infarct size, and microvascular damage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: insight from cardio-vascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2145-2153. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.024.
 96. Zhao J, Yang Y, You S, Cui C, Gao R. Carvedilol preserves endothelial junctions and reduces myocardial no-reflow after acute myocardial infarction and reperfusion. *Int J Cardiol*. 2007;115(3):334-341. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.03.017.
 97. Zhao JL, Yang YJ, You SJ, et al. Pretreatment with fosinopril or valsartan reduces myocardial no-reflow after acute myocardial infarction and reperfusion. *Coron Artery Dis*. 2006;17(5):463-469.
 98. Pizzi C, Manfrini O, Xhyheri B, Bugiardini R. No-Reflow phenomenon in Acute Myocardial Infarction is related to persistent increase of Sympathetic Tone. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(13s1):E544-E544. doi: 10.1016/S0735-1097(12)60545-2.
 99. Patel VG, Brayton KM, Mintz GS, Maehara A, Banerjee S, et al. Intracoronary and noninvasive imaging for prediction of distal embolization and periprocedural myocardial infarction during native coronary artery percutaneous intervention. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6(6):1102-1114. doi: 10.1161/circimaging.113.000448.
 100. Jiao Q, Ke Q, Li W, Jin M, Luo Y, Zhang L, et al. Effect of inflammatory factor-induced cyclo-oxygenase expression on the development of reperfusion-related no-reflow

-
-
- phenomenon in acute myocardial infarction. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. Feb 2015; 42(2):162-170. doi: 10.1111/1440-1681.12339.
101. Fröhlich GM, Meier P, White SK, Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI. *Eur Heart J*. 2013; 34(23):1714-1722. doi: 10.1093/eurheartj/ehs090.
 102. Takahashi T, Hiasa Y, Ohara Y, Miyazaki S, Ogura R, Miyajima H, 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;100(1):35-40. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.02.049.
 103. Matsumoto H, Inoue N, Takaoka H, et al. Depletion of antioxidants is associated with no-reflow phenomenon in acute myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2004; 27(8):466-470. doi: 10.1002/clc.4960270809.
 104. Skyschally A, Schulz R, Heusch G. Pathophysiology of myocardial infarction: protection by ischemic pre-and postconditioning. *Herz*. 2008;33(2):88-100. doi: 10.1007/s00059-008-3101-9.
 105. Piot C, Croisille P, Staat P, Thibault H, Rioufol G, Mewton N, et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;359:473-481. doi: 10.1056/NEJMoa071142.
 106. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74(5):1124-1136. doi: 10.1161/01.cir.74.5.1124.
 107. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation*. 1993;87(3):893-899. doi: 10.1161/01.cir.87.3.893.
 108. Hausenloy DJ, Yellon DM. Preconditioning and postconditioning: united at reperfusion. *Pharmacol Ther*. 2007;116(2):173-191.
 109. Deutsch E, Berger M, Kussmaul WG, Hirshfeld JW Jr, Herrmann HC, Laskey WK. Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clinical, hemodynamic, and metabolic features. *Circulation*. 1990;82(6):2044-2051. doi: 10.1161/01.cir.82.6.2044.
 110. Kloner RA, Shook T, Przyklenk K, Davis VG, Junio L, Matthews RV, et al. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4: a clinical correlate to preconditioning? *Circulation*. 1995;91(1):37-45. doi: 10.1161/01.cir.91.1.37.
 111. Zhao Z-Q, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang N-P, Guyton, RA, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003; 285(2):H579-H588. doi: 10.1152/ajpheart.01064.2002.
 112. Tsang A, Hausenloy DJ, Mocanu MM, Yellon DM. Postconditioning: a form of 'modified reperfusion' protects the myocardium by activating the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway. *Circ Res*. 2004;95(3):230-232. doi: 10.1161/01.res.0000138303.76488.fe.
 113. Vinten-Johansen J. Postconditioning: a mechanical maneuver that triggers biological and molecular cardioprotective responses to reperfusion. *Heart Fail Rev*. 2007;12(3-4):235-244. doi: 10.1007/s10741-007-9024-3.

-
-
114. Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Cung TT, L'Huillier I, et al. Postconditioning the human heart. *Circulation*. 2005;112(14):2143-2148. doi: 10.1161/circulationaha.105.558122.
 115. Darling CE, Solari PB, Smith CS, Furman MI, Przyklenk K. 'Postconditioning' the human heart: multiple balloon inflations during primary angioplasty may confer cardioprotection. *Basic Res Cardiol*. 2007;102(3):274-278. doi: 10.1007/s00395-007-0643-6.
 116. Thibault H, Piot C, Staat P, Bontemps L, Sportouch C, Rioufol G, et al. Longterm benefit of postconditioning. *Circulation*. 2008;117(8):1037-1044. doi: 10.1161/circulationaha.107.729780.
 117. Botker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, Böttcher M, Kaltoft AK, Terkelsen CJ, 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(9719):727-734. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62001-8.
 118. Kharbanda RK, Nielsen TT, Redington AN. Translation of remote ischaemic preconditioning into clinical practice. *Lancet*. 2009;374(9700):1557-1565. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61421-5.
 119. Hausenloy DJ, Yellon DM. Time to take myocardial reperfusion injury seriously. *N Engl J Med*. 2008;359(5):518-520. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.06.005.
 120. Théroux P, Chaitman BR, Danchin N, Erhardt L, Meinertz T, Schroeder JS, et al. Inhibition of the sodium-hydrogen exchanger with cariporide to prevent myocardial infarction in high-risk ischemic situations. Main results of the GUARDIAN trial. Guard during ischemia against necrosis (GUARDIAN) Investigators. *Circulation*. 2000;102(25):3032-3038. doi: 10.1161/01.cir.102.25.3032.
 121. 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(18): 2154-2159. doi: 10.1161/01.cir.101.18.2154.
 122. Fokkema ML, Vlaar PJ, Vogelzang M, Gu YL, Kampinga MA, de Smet BJ, et al. Effect of high-dose intracoronary adenosine administration during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: a randomized controlled trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2:323-329. doi: 10.1161/circinterventions.109.858977.109.858977.
 123. Stoel MG, Marques KM, de Cock CC, Bronzwaer JG, von Birgelen C, Zijlstra F. Highdose adenosine for suboptimal myocardial reperfusion after primary PCI: a randomized placebo-controlled pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008; 71(3):283-289. doi: 10.1002/ ccd.21334.
 124. Mahaffey KW, Puma JA, Barbagelata NA, DiCarli MF, Leeser MA, Browne KF, et al. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction Study of ADenosine (AMISTAD) trial. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34(6):1711-1720. doi: 10.1016/ S0735-1097(99)00418-0.
 125. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW; AMISTAD-II Investigators. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial

-
-
- infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol*. Jun 2005;7;45(11):1775-1780. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.061.
126. Amit G, Cafri C, Yaroslavtsev S, Fuchs S, Paltiel O, Abu-Ful A, 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(5):887.e9-14. doi: 10.1016/j.ahj.2006.05.010.
 127. Pasceri V, Pristipino C, Pelliccia F, Granatelli A, Speciale G, Roncella A, et al. Effects of the nitric oxide donor nitroprusside on no-reflow phenomenon during coronary interventions for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2005; 95: 1358-1361. doi: 10.1016/j.amjcard. 2005.01.082.
 128. Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M, Amano T, Imai K, Murohara T, et al. Impact of a single intravenous administration of nicorandil before reperfusion in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2005;112(9):1284-1288. doi: 10.1161/ circulationaha.104.530329.
 129. Ito H, Taniyama Y, Iwakura K, Nishikawa N, Masuyama T, Kuzuya T, et al. Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(3):654-660. doi: 10.1016/S0735-1097(98)00604-4.
 130. Ono H, Osanai T, Ishizaka H, Hanada H, Kamada T, Onodera H, et al. Nicorandil improves cardiac function and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: role of inhibitory effect on reactive oxygen species formation. *Am Heart J*. 2004;148(4):E15. doi: 10.1016/j.ahj.2004.05.014.
 131. Kitakaze M, Asakura M, Kim J, Shintani Y, Asanuma H, Hamasaki T, et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet*. 2007; 370:1483-1493. doi: 10.1016/ S0140-6736(07)61634-1.
 132. Taniyama Y, Ito H, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S. Beneficial effect of intracoronary verapamil on microvascular and myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(5):1193-1199. doi:10.1016/S0735-1097(97)00277-5.
 133. Werner GS, Lang K, Kuehnert H, Figulla HR. Intracoronary verapamil for reversal of no-reflow during coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002;57(4):444-451. doi: 10.1002/ccd.10375.
 134. Armstrong PW, Granger CB. Pexelizumab and the APEX AMI trial. *JAMA*. 2007; 297(17): 1881-1882. doi: 10.1001/jama.297.17.1881-b.
 135. Houston DS. Tissue factor – a therapeutic target for thrombotic disorders. *Expert Opin Ther Targets*. 2002;6(2):159-174. doi: 10.1517/14728222.6.2.159.
 136. Steffel J, Lüscher TF, Tanner FC. Tissue factor in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2006;113(5):722-731. doi: 10.1161/circulationaha.105.567297.
 137. Moons AH, Levi M, Peters, RJ. Tissue factor and coronary artery disease. *Cardiovasc Res*. 2002;53(2), 313-325. doi: 10.1016/S0008-6363(01)00452-7.

-
-
138. Arnljots B, Söderstrom T, Ezban, M, Hedner U. Effect of locally-applied active site-blocked activated factor VII (ASIS) on experimental arterial thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2000;11(1):S145-S148.
 139. Erlich JH, Boyle EM, Labriola J, Kovacich JC, Santucci RA, Fearn C, et al. Inhibition of the tissue factor-thrombin pathway limits infarct size after myocardial ischemia-reperfusion injury by reducing inflammation. *Am J Pathol*. 2000; 157(6): 1849-1862. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64824-9.
 140. Annex, BH, Denning, SM, Channon KM, Sketch MH Jr, Stack RS, Morrissey JH, et al. Differential expression of tissue factor protein in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable coronary syndromes. *Circulation*. 1995;91(3):619-622. doi: 10.1161/01.cir.91.3.619.
 141. Bonderman D, Teml A, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Gyongyosi M, Sperker W, et al. Coronary no-reflow is caused by shedding of active tissue factor from dissected atherosclerotic plaque. *Blood*. 2002; 99(8):2794-2800. doi: 10.1182/blood.V99.8.2794.
 142. Molero L, Lopez-Farre A, Mateos-Caceres PJ, Fernandez-Sanchez R, Luisa Maestro M, Silva J, et al. Effect of clopidogrel on the expression of inflammatory markers in rabbit ischemic coronary artery. *Br J Pharmacol*. 2005;146(3):419-424. doi: 10.1038/sj.bjp.0706340.
 143. Seyed Hashem Danesh Sani, Ali Eshraghi, Bahram Shahri, Mohamad Vejdparast. No-Reflow phenomenon in Patients with ST segment elevation Acute Myocardial Infarction, Treated with Primary Percutaneous Coronary Interventions: A study of predictive Factors. *Journal of Cardio-Thoracic Medicine*. 2014; 2(4):221-226. doi: 10.22038/jctm.2014.3491.
 144. Collet JP, Montalescot G. The acute reperfusion management of STEMI in patient with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2005; 2(3):136-43.
 145. Golino P, Maroko PR, Carew TE. The effect of acute hypercholesterolemia on myocardial infarct size and the no-reflow phenomenon during coronary occlusion-reperfusion. *Circulation*. 1987;75(1):292-298. doi: 10.1161/01.CIR.75.1.292.
 146. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, 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(1):57-65. doi: 10.1016/0735-1097(95)00126-K.
 147. Kawaguchi R, Oshima S, Jingu M, Tsurugaya H, Toyama T, Hoshizaki H, et al. Usefulness of virtual histology intravascular ultrasound to predict distal embolization for ST-segment myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(17): 1641-1646. doi: 10.1016/j.jacc.2007.06.051.
 148. Kawamoto T, Okura H, Koyama Y, Toda I, Taguchi H, Tamita K, et al. The relationship between coronary plaque characteristics and small embolic particles during coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(17):1635-1640. doi: 10.1016/j.jacc.2007.05.050.
 149. Bae JH, Kwon TG, Hyun DW, Rihal CS, Lerman A. Predictors of slow flow during primary percutaneous coronary intervention: an intravascular ultrasound-virtual histology study. *Heart*. 2008;94:1559-1564. doi: 10.1136/hrt.2007.135822.

-
-
150. Nakamura T, Kubo N, Ako J, Momomura S. Angiographic no-reflow phenomenon and plaque characteristics by virtual histology intravascular ultrasound in patients with acute myocardial infarction. *J Interv Cardiol.* 2007;20(5):335-339. doi: 10.1111/j.1540-8183.2007.00282.x.
 151. Young J, Myung H, Yun H, Jum S, Min G, Won Y, et al. Impact of plaque components on no-reflow phenomenon after stent deployment in patients with acute coronary syndrome: a virtual histology-intravascular ultrasound analysis. *European Heart J.* 2011;32:2059-2066. doi: 10.1093/eurheartj/ehp034.
 152. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial Reperfusion Injury. *N Engl J Med.* 2007; 357:1121-35. doi: 10.1056/NEJMra071667.
 153. Umemura S, Nakamura S, Sugiura T, Tsuka Y, Fujitaka K, Yoshida S, et al. The effect of verapamil on the restoration of myocardial perfusion and functional recovery in patients with angiographic no-reflow after primary percutaneous coronary intervention. *Nucl Med Commun.* 2006;27(3):247-254.
 154. Akpek M, Sahin O, Sarli B, Baktir AO, Saglam H, Urkmez S, et al. Acute Effects of Intracoronary Tirofiban on No-Reflow Phenomena in Patients With ST-Segment Elevated Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Angiology.* Jul 2015;66(6):560-7. doi: 10.1177/0003319714545780.
 155. Piot C, Croisille P, Staat P, et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008;359:473-481.
 156. Chakrabarti AK, Feeney K, Abueg G, et al. Rationale and design of the EMBRACE STEMI Study: a phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety, tolerability and efficacy of intravenous Bendavia on reperfusion injury in patients treated with standard therapy including primary percutaneous coronary intervention and stenting for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J.* 2013;165:509-514.
 157. Kitakaze M, Asakura M, Kim J, et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomized trials. *Lancet.* 2007;370:1483-1493.
 158. Lonborg J, Vejstrup N, Kelbaek H, et al. Exenatide rescues reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2013;33: 1491-1499.
 159. Atar D, Petzelbauer P, Schwitter J, et al. Effects 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(8):720-729.
 160. Granger CB, Mahaffey KW, Weaver WD, et al. Pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the COMplement inhibition in Myocardial infarction treated with Angioplasty (COMMA TRIAL). *Circulation.* 2003;108(10):1184-1190.
 161. Armstrong PW, Granger CB, Adams PX, et al. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297(1):43-51.
 162. Patel MR, Worthely SG, Stebbins A, et al. Pexelizumab and infarct size in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary

-
-
- intervention: a delayed enhancement cardiac magnetic resonance sub-study from the APEX-AMI trial. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging*. 2010;3(1):52-60.
163. Zeymer U, Suryapranata H, Monassier JP, et al. The Na⁺/H⁺ exchange inhibitor Eniporide as an adjunct to early reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Results of the evaluation of the safety and cardio-protective effects of eniporide in acute myocardial infarction (ESCAMI) TRIAL. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(6): 1644-1650.
 164. The RESTORE-SIRIO TRIAL – Clinical Trials. gov Report. 2016, February.
 165. Choo EH, Kim PJ, Chang K, Ahn Y, Jeon DS, Lee JM, et al. The impact of no-reflow phenomena after primary percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of mortality. *Coron Artery Dis*. 2014; 25(5):392-8. doi: 10.1097/MCA.000000000000108.
 166. Gupta S, Gupta MM. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction. *Indian Heart J*. 2016;68(4): 539-551. doi: 10.1016/j.ihj.2016.04.006.
 167. Wang JW, Zhou ZQ, Chen YD, Wang, CH, Zhu XL. A risk score for no reflow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol*. 2015;38(4):208-215. doi: 10.1002/clc.22376.
 168. Reffelmann T, Kloner RA. The ‘no-reflow’ phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart*. 2002; 87(2):162-168. doi:10.1136/heart.87.2.162.
 169. Ito H, Okamura A, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, et al. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation*. 1996; 93(11):1993-9. doi: 10.1161/01.cir.93.11.1993.
 170. Mazhar J, Mashicharan M, Farshid A. Predictors and outcome of no-reflow post primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction. *IJC Heart & Vasculature*. 2016; 10:8-12. doi: 10.1016/j.ijcha.2015.11.002.
 171. Kirma C, Izgi A, Dundar C, Tanalp AC, Oduncu V, Aung SM, et al. Clinical and Procedural Predictors of No-Reflow Phenomenon After Primary Percutaneous Coronary Interventions – Experience at a Single Center. *Circ J*. 2008; 72(5):716-721. doi: 10.1253/circj.72.716.
 172. Xianghua F, Jun L, Weili W, Xinshun G, Shiqiang L, Yanbo W. e0643 Effects of no-reflow phenomenon identified by myocardial blush grades on systolic function and synchrony in patients with acute myocardial infarction after PCI. *Heart*. 2010; 96:A198-A199. doi: 10.1136 /hrt.2010.208967.643.
 173. Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, Keta D, Seyfarth M, Byrne RA, et al. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(21):2383-9. doi: 10.1016/ j.jacc.2009.12.054.