

ФЕНОМЕН «NO-REFLOW»: КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕУДАЧИ РЕПЕРФУЗИИ

Марс Маратович Исхаков¹, Диляра Раисовна Тагирова¹, Нияз Вильевич Газизов¹,
Ляйсан Айратовна Нугайбекова^{2*}, Рафик Галимзянович Сайфутдинов^{1,2}

¹Медико-санитарная часть ОАО «Татнефть» и г. Альметьевска, г. Альметьевск, Россия;

²Казанская государственная медицинская академия, г. Казань, Россия

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015-391

Феномен «no-reflow» — наиболее яркий пример клинических неудач реперфузии миокарда. Он обусловлен отсутствием адекватного кровотока на уровне тканей после успешной реканализации инфаркт-ответственной артерии и имеет мультифакторную природу. Основной причиной «no-reflow» бывает повреждение сосудов микроциркуляторного русла, носящее как структурный, так и функциональный характер. Также особое значение в развитии данного феномена имеет микроэмболизация микроциркуляторного русла. У пациентов с острым коронарным синдромом, которым проводят тромболитическое, чрескожное коронарное вмешательство или аортокоронарное шунтирование, риск развития «no-reflow» составляет около 30% и более. В случае плановых эндоваскулярных вмешательств частота «no-reflow» составляет от 0,3 до 2%. У пациентов, перенёсших «no-reflow», значительно повышается риск развития осложнений, таких как снижение систолической функции, ремоделирование сердечной мышцы, дилатация, гипертрофия/гиперплазия камер сердца, аневризма стенки левого желудочка и др. Кроме того, «no-reflow» увеличивает риск смертельного исхода. Предрасположенность к развитию «no-reflow» может формироваться рядом локальных и системных факторов. Для диагностики данного феномена рекомендуют ориентироваться на ангиографические градации степени восстановления коронарного кровотока (ТМБ, от англ. Thrombolysis in Myocardial Infarction — ангиографические градации степени восстановления коронарного кровотока) и перфузии миокарда (МВГ, от англ. Myocardial Blush Grade, — степени перфузии миокарда). Для более точной диагностики «no-reflow» можно использовать различные методы визуализации миокарда. Наиболее изученными способами лечения уже развившегося «no-reflow» служат интракоронарное введение вазодилататоров венечных артерий (верапамила, аденозина, нитропруссид натрия) во время процедуры чрескожного коронарного вмешательства или операции аортокоронарного шунтирования, системное введение антиагрегантов, механическая защита от дистальной эмболизации. Учитывая многофакторность «no-reflow», сохраняет актуальность поиск новых средств и методов для профилактики и лечения данного феномена.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт-ответственная артерия, чрескожные коронарные вмешательства, реперфузия миокарда, феномен невосстановленного кровотока.

«NO-REFLOW» PHENOMENON: CLINICAL ASPECTS OF REPERFUSION FAILURE

M.M. Iskhakov¹, D.R. Tagirova¹, N.V. Gazizov¹, L.A. Nugaybekova², R.G. Sayfutdinov^{1,2}

¹Medical and sanitary unit of JSC «Tatneft» and the city of Almet'yevsk, Almet'yevsk, Russia;

²Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

«No-reflow» phenomenon is the most striking example of myocardial reperfusion clinical failure. It is caused by a lack of adequate blood flow in tissues after successful recanalization of infarct-related artery and is of multifactorial nature. The main reason for «no-reflow» is microvascular damage, of both structural and functional nature. Microvascular microemboli formation is also of particular importance in developing this phenomenon. In patients with acute coronary syndrome undergoing thrombolysis, percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass surgery, the risk for «no-reflow» is about 30% or more. In case of planned endovascular interventions, «no-reflow» prevalence ranges from 0.3 to 2%. Patients with «no-reflow» have highly increased risk of complications such as reduced systolic function, heart muscle remodeling, dilatation, cardiac chambers hypertrophy/hyperplasia, left ventricular aneurysm etc. In addition, «no-reflow» increases the risk of death. Predisposition for «no-reflow» might be associated with a number of local and systemic factors. For diagnosing this phenomenon, angiographic grading of coronary blood flow restoration (Thrombolysis in Myocardial Infarction — TIMI) and myocardial perfusion (Myocardial Blush Grade — MBG) is recommended. For the most accurate «no-reflow» diagnosis, different methods for myocardium visualization might be used. The most studied treatments of ongoing «no-reflow» are: vasodilators administered intracoronary (verapamil, adenosine, sodium nitroprusside) at percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass surgery; systemic antiplatelet agents; mechanical protection from distal embolization. Given the multifactorial nature of the «no-reflow», further search for the novel methods for prevention and treatment of this phenomenon is needed.

Keywords: acute coronary syndrome, infarct-related artery, percutaneous coronary intervention, myocardial reperfusion, «no-reflow» phenomenon.

Своевременное восстановление кровотока в инфаркт-ответственной артерии — один из наиболее важных подходов к лечению при остром коронарном синдроме (ОКС). На сегодняшний день чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) служат наиболее эффективным методом достижения полноценной реперфузии [7, 10]. Не-

смотря на преимущества данного метода, нельзя забывать о возможных негативных последствиях реперфузии миокарда.

Феномен «no-reflow», или «феномен невосстановленного кровотока», является наиболее ярким примером клинических неудач реперфузии. Он обусловлен отсутствием адекватного кровотока на уровне тканей после успешной реканализации инфаркт-ответственной артерии. В результате лечение инфаркта миокарда (ИМ)

может оказаться неуспешным либо осложниться замедленным восстановлением, развитием систолической дисфункции, формированием аневризмы сердца и др. [15]. В свете этого возникновение данного феномена прогностически крайне неблагоприятно.

Патогенез

Феномен «no-reflow» не специфичен для коронарных сосудов. Сам термин был предложен G. Majno (1967), исследовавшим особенности восстановления кровоснабжения мозга после церебральной ишемии. Также он описан при различных экспериментальных исследованиях головного мозга, почек, кожи, а позже и миокарда, когда венечную артерию закрывали механическим окклюдером (от 90 мин до 3 ч) с последующим использованием флюоресцентного красителя (тиофлавина S), окрашивающего эпителий в зоне кровотока.

Несмотря на многолетнюю историю исследовательских работ в этой области, на сегодняшний день патофизиология феномена «no-reflow» остаётся недостаточно изученной [2]. Очевидно, что она имеет многофакторную природу и не может быть описана с помощью какого-либо одного механизма.

Основной причиной «no-reflow» становится повреждение сосудов микроциркуляторного русла, носящее как структурный, так и функциональный характер. Нарушения микроциркуляции могут быть обусловлены рядом патологических процессов, сопряжённых с ишемией при ОКС: эндотелиальной дисфункцией в артериолах и капиллярах, отёком перикапиллярных тканей, микроэмболизацией атероматозными и тромботическими массами, воспалительной реакцией в ответ на ишемию (свободнорадикальное повреждение, активация каскада провоспалительных медиаторов, локальная гиперкоагуляция), функциональными нарушениями автономной (вегетативной) нервной системы сердца (сосудистый спазм, дилатация, шунтирование крови) [4, 6].

Особое значение в развитии феномена «no-reflow» имеет микроэмболизация микроциркуляторного русла. Это механизм, который нередко развивается при ОКС самостоятельно (естественная микроэмболизация), но может быть также обусловлен или усугублён врачебным вмешательством с целью реваскуляризации (фармакологической или механической).

Естественная микроэмболизация менее массивна, чем происходящая при интервенционных вмешательствах, однако и она имеет клиническое значение. Во время процедуры реваскуляризации частички атероматозных и тромботических масс устремляются в дистальные сосуды, порой полностью перекрывая доступ крови в капилляры. По этой причине любые манипуляции, направленные на реканализацию венечных артерий (тромболитическая терапия, ЧКВ, аортокоронарное шунтирование), сами по себе увеличивают вероятность микроэмболизации за счёт

травматизации сосудов, повреждения бляшки, фрагментирования тромба (механического или фармакологического). К примеру, при баллонной ангиопластике происходит механическое раздавливание атеросклеротической бляшки. Баллонная дилатация оттесняет фрагменты атеросклеротической бляшки в мышечный слой сосудистой стенки, что приводит к расширению внутреннего диаметра сосуда. Однако некоторая часть атероматозных масс может не перемещаться в глубокие слои стенки, а фрагментироваться в просвете сосуда. Эти фрагменты, как и тромботические наложения, становятся источником микроэмболизации дистальных сосудов, что в настоящее время признано одной из ведущих причин феномена «no-reflow» [13].

Возможны дополнительные патогенетические факторы. К ним можно отнести те, на фоне которых реализуется феномен ишемии/реперфузии. Известно, что артериальная гипертензия и сахарный диабет сами могут приводить к нарушению функций эндотелия [16]. Повышенный уровень холестерина и липопротеинов увеличивает вязкость крови, снижая коронарный резерв, нарушая интеграцию микрососудистого русла и кардиомиоцитов [22]. Аналогичные эффекты возникают при плохо контролируемой гликемии.

В ряде клинических исследований была показана связь гиперхолестеринемии с развитием феномена «no-reflow» и величиной зоны невосстановленного кровотока, а лечение статинами до проведения интервенционных вмешательств снижало риск развития осложнений и улучшало коронарный резерв [14].

Клиническое значение

Точная распространённость феномена «no-reflow» неизвестна, прежде всего, потому что авторы в своих исследованиях используют разные методы его диагностики. Также существуют разнородные исходные клинические условия: методы реваскуляризации и реперфузии, сроки оценки их успешности, сопутствующая терапия, многообразие когорт больных и т.д. [24].

У больных с ОКС, которым проводят тромболитис, ЧКВ или аортокоронарное шунтирование, риск развития «no-reflow» составляет около 30% и более [11, 15]. Это значит, что не менее чем у трети пациентов с успешной реваскуляризацией отмечается недостаточная реперфузия на уровне тканей. Однако «no-reflow» может встречаться вдвое чаще и достигать 66% общего числа успешных реваскуляризаций инфаркт-ответственной артерии. В руководстве Европейского общества кардиологов (ESC — от англ. European Society of Cardiology, 2008) по ведению больных ИМ с подъёмом сегмента *ST* указано, что «no-reflow» встречается в 10–40% случаев реваскуляризации по поводу ИМ с подъёмом *ST* [15, 24].

В случае плановых эндоваскулярных вмешательств частота «no-reflow» составляет от 0,3 до 2%, что обусловлено меньшим риском микроэмболизации (при плановых операциях бляшка

обычно целостна, более плотная и стабильная, тромботические наслоения чаще отсутствуют или минимальны), меньше выражены отёк и воспаление ишемизированной ткани в отличие от экстренных вмешательств при ОКС [21].

Феномен «no-reflow» носит частично обратимый характер. Хотя микроциркуляция в коронарных сосудах постепенно восстанавливается, для миокарда несколько часов или суток неадекватной перфузии могут нанести непоправимый ущерб. У пациентов, перенёсших «no-reflow», часто регистрируется снижение систолической функции, происходит ремоделирование сердечной мышцы, могут развиваться дилатация, гипертрофия/гиперплазия камер сердца, фиброз, аневризма стенки левого желудочка сердца, рецидив ОКС. Больные с продолжающейся ишемией миокарда после реваскуляризационного вмешательства представляют собой одну из наиболее сложных категорий пациентов [15].

Помимо этого, «no-reflow» увеличивает риск смертельного исхода, причём тенденция к повышенной смертности сохраняется не только в остром периоде, но и в течение 5 лет после перенесённого ИМ [18]. Рефрактерный «no-reflow» ассоциирован со значительным повышением риска смерти, осложнений ИМ (особенно желудочковых аритмий), ухудшения систолической функции левого желудочка, развития сердечной недостаточности [15].

Предрасположенность к развитию «no-reflow» может формироваться рядом локальных и системных факторов [3].

Среди первых (локальных) важную роль играют характер бляшки (её уязвимость, рыхлость, насыщенность холестерином, наличие разрыва покрышки, расслаивающего поражения подлежащей артериальной стенки), локализация окклюзии, морфология поражённых фрагментов венечных артерий, их диаметр (феномен «no-reflow» более характерен для лиц с большим диаметром инфаркт-ответственного сосуда). Так, в исследовании J. Henriques и соавт. [13] дистальная эмболизация при хорошей проходимости основного ствола инфаркт-ответственной артерии чаще регистрировалась у больных с передней локализацией ИМ, на фоне повторного ИМ, а также в случае многососудистого поражения.

Среди вторых (системных) факторов имеют большое значение следующие [19]:

- общая гиперхолестеринемия;
- отсутствие предынфарктной стенокардии, обусловленное меньшей «тренированностью» миокарда к ишемии с помощью ишемического preconditionирования;
- особенности клинической картины ИМ (например, низкое артериальное давление на момент госпитализации);
- наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета.

Причём отмечено, что чем выше гипергликемия, тем больше риск возникновения феномена «no-reflow».

Диагностика

Руководство ESC по ведению больных ИМ с подъёмом *ST* (2008) [24] рекомендует ориентироваться на ангиографические градации степени восстановления коронарного кровотока (TIMI, от англ. Thrombolysis in Myocardial Infarction — ангиографические градации степени восстановления коронарного кровотока) и перфузии миокарда (MBG, от англ. Myocardial Blush Grade, — степени перфузии миокарда).

– TIMI 0 (отсутствие кровотока) — отсутствие антероградного поступления контрастного вещества дистальнее места окклюзии.

– TIMI 1 (минимальный кровоток) — контраст поступает дистальнее места окклюзии, но в небольших количествах, и не может полностью заполнить дистальный сегмент инфаркт-ответственной артерии.

– TIMI 2 (неполное восстановление кровотока) — контраст поступает дистальнее места окклюзии и заполняет дистальный сегмент инфаркт-ответственной артерии, но и его заполнение, и освобождение от контраста происходит медленнее, чем в проксимальном сегменте (по отношению к месту окклюзии).

– TIMI 3 (полное восстановление кровотока) — нормальный антероградный кровоток дистальнее места окклюзии.

– MBG 0 — отсутствие перфузии миокарда.

– MBG 1 — перфузия регистрируется во время введения контраста, но немедленно исчезает после вымывания контраста из ствола венечной артерии.

– MBG 2 — перфузия регистрируется во время введения контраста и на протяжении <3 сердечных сокращений после вымывания контраста из ствола венечной артерии.

– MBG 3 — перфузия регистрируется во время введения контраста и на протяжении >3 сердечных сокращений после вымывания контраста из ствола венечной артерии, но успевает исчезнуть до нового введения контрастного вещества.

– MBG 4 — перфузия отмечается на протяжении достаточно длительного периода времени и не успевает полностью исчезнуть до нового введения контрастного вещества.

Феномен «no-reflow» можно диагностировать при недостаточной миокардиальной перфузии (MBG 0–3) на фоне полностью восстановленного кровотока (TIMI 3) [23]. О неэффективной реперфузии также свидетельствует снижение сегмента *ST* на протяжении 4 ч после реваскуляризации менее чем на 70%, хотя, опираясь только на клинические и электрокардиографические данные, нельзя сделать точных выводов о том, стала причиной тому неуспешная реваскуляризация (TIMI 0–2) или же феномен «no-reflow» [24].

Для более точной диагностики «no-reflow» можно использовать различные методы визуализации миокарда (такие, как сцинтиграфия, контрастная эхокардиография, магнитно-резонансная томография с контрастированием, позитронно-эмиссионная томография, доплеровское ультразвуковое исследование венечных

Рекомендации Европейского общества кардиологов (2008) по профилактике и лечению синдрома «no-reflow»

Рекомендации	Класс	Уровень
Профилактика		
Аспирация тромба	IIa	B
Абиксимаб 0,25 мг/кг в виде болюса и инфузия 0,125 мкг/кг в минуту в течение 12–24 ч	IIa	B
Лечение		
Аденозин 70 мкг/кг в минуту внутривенно в течение 3 ч во время и после чрескожного коронарного вмешательства	IIb	C
Аденозин интракоронарно в виде болюса 30–60 мкг во время чрескожного коронарного вмешательства	IIb	C
Верапамил интракоронарно в виде болюса 0,5–1 мг во время чрескожного коронарного вмешательства	IIb	C

сосудов, интраваскулярная ультрасонография), однако для рутинной практики эти методы пока недоступны.

Особое значение имеет контрастная эхокардиография, внедрение которой позволило совершить значительный прогресс в нашем понимании феномена «no-reflow». В настоящее время этот метод исследования считают «золотым стандартом» оценки перфузии миокарда. Она позволяет с большой достоверностью (>90%) исключить «no-reflow», если по данным исследования нет признаков нарушения перфузии миокарда.

Данные контрастной эхокардиографии тесно коррелируют с изменениями миокардиального кровотока методом флюоресцентных микросфер. Превосходство её в том, что она может быть использована повторно для определения успешности (или неуспешности) перфузии миокарда. Также использование контрастной эхокардиографии возможно через различные промежутки времени, после проведения эндоваскулярного вмешательства, для определения изменения перфузии и влияния проводимой лекарственной терапии на перфузию тканей [4].

В случае прогрессирующего расширения зоны некроза возможны усугубление болевого синдрома, падение артериального давления, повторный (дополнительный) подъём сегмента ST, появление (увеличение) зубца Q после реваскуляризации. Это также может косвенно указывать на феномен «no-reflow». Если «no-reflow» сохраняется на протяжении нескольких суток, практически неизбежны ухудшение систолической функции левого желудочка и развитие различных осложнений [15].

Лечение и профилактика

Наиболее изучены следующие способы лечения уже развившегося «no-reflow»:

- интракоронарное введение вазодилаторов венечных артерий (верапамила, аденозина, нитропруссид натрия) во время ЧКВ или аортокоронарного шунтирования;
- системное введение антиагрегантов;
- механическая защита от дистальной эмболизации.

В ряде исследований было показано, что вазодилаторы могут улучшить не только эпикардальный ток крови в более крупных артериях, но и микрососудистую перфузию [20].

Так, аденозин в ряде экспериментальных и небольших клинических исследований продемонстрировал свою способность не только непосредственно индуцировать механизм ишемического preconditionирования, но и уменьшать риск развития «no-reflow».

К примеру, в исследовании AMISTAD-II (2005) введение высоких доз аденозина внутривенно было ассоциировано с уменьшением размеров инфаркта, хотя при этом и не было обнаружено достоверного влияния на клинические исходы. T.A. Fischell и S. Sdringola продемонстрировали способность аденозина устранять «no-reflow» более чем у 90% пациентов при интракоронарном введении [11].

К сожалению, соответствующие крупные проспективные исследования ни с аденозином, ни с верапамилем до настоящего времени не проводились. В связи с этим в руководстве ESC по ведению больных ИМ с подъёмом ST (2008) отмечено, что для лечения «no-reflow» можно рассматривать целесообразность использования аденозина внутривенно (70 мкг/кг инфузионно на протяжении 3 ч — во время и после ЧКВ) или интракоронарно (30–60 мкг болюсно во время ЧКВ) и верапамила интракоронарно (0,5–1 мг болюсно во время ЧКВ). Однако эти рекомендации относятся к классу IIb: существуют противоречивые данные и/или мнения экспертов о полезности/эффективности данной процедуры или вида лечения, при этом целесообразность вмешательства менее очевидна [24] (табл. 1).

Уровень доказательности для внутривенного введения аденозина в этом руководстве определён как B, для интракоронарного введения как аденозина, так и верапамила, — как C, что свидетельствует о необходимости проведения достаточно масштабных и хорошо спланированных проспективных исследований, посвящённых изучению эффективности этих препаратов для лечения и профилактики «no-reflow».

Существуют также некоторые доказательные

данные, указывающие на возможность использования с этой целью дилтиазема, нитропруссид натрия, никардипина, никорандила. Однако все эти препараты требуют проведения адекватных клинических исследований, а до тех пор не могут быть рекомендованы для практической кардиологии.

Для уменьшения риска микроэмболизации тромботическими массами рациональной представляется активная антиагрегантная терапия. С этой целью исследуют ацетилсалициловую кислоту, тиклопидин, ингибиторы Пб/Ша гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов, гепарин.

Так, многообещающие результаты были получены в исследованиях, в которых изучали эффект интракоронарного введения ингибиторов Пб/Ша гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов. J.A. De Lemos показано, что абциксимаб улучшает как кровоток в основном стволе инфаркт-ответственной коронарной артерии, так и перфузию на уровне ткани, снижая риск развития «no-reflow» [8]. В субисследовании EPIC введение абциксимаба перед ЧКВ было ассоциировано со снижением частоты «no-reflow» на 87% по сравнению с плацебо (2% против 18%, $p=0,017$). При этом была отмечена недостоверная, но заметная тенденция к снижению риска крупного не-Q-ИМ (2% против 12%, $p=0,165$). Другие препараты группы ингибиторов Пб/Ша гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов пока изучены меньше, хотя есть основания полагать, что они будут вызывать схожие эффекты.

Учитывая эти данные, в руководство ESC по ведению больных ИМ с подъемом ST (2008) введена рекомендация о целесообразности использования абциксимаба (0,25 мг/кг болюсно + 0,125 мкг/кг в минуту инфузионно на протяжении 12–24 ч) для профилактики феномена «no-reflow» у больных, которым проводят реваскуляризацию венечных сосудов (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B, см. табл. 1) [24].

Специалистами Российского кардиологического научно-практического комплекса разработан препарат группы ингибиторов Пб/Ша гликопротеиновых рецепторов — монафрам. Он представляет собой фрагмент моноклонального антитела против Пб/Ша гликопротеиновых рецепторов. При введении в кровоток монафрам, связываясь с этими рецепторами, блокирует их взаимодействие с фибриногеном и таким образом препятствует образованию тромбоцитарных агрегатов.

Клинические испытания монафрама были проведены в ведущих кардиологических клиниках Российской Федерации. В результате было показано, что монафрам снижает риск тромбообразования при проведении коронарной ангиопластики. Также применение монафрама уменьшало количество неблагоприятных исходов (смерть, ИМ, повторная реваскуляризация) как при плановых ангиопластиках высокого риска, так и при первичных вмешательствах больных с ОКС [5].

Помимо фармакологических методов, перспективным направлением является изучение

возможностей механической защиты от дистальной эмболизации — использование специальных «ловушек» мелких фрагментов, активная аспирация тромба, применение ангиоскопии для визуального контроля манипуляции в случае сложной морфологии сосудов [1]. Эксперты ESC в руководстве по ведению больных ИМ с подъемом ST (2008) сочли возможным рекомендовать проведение аспирации тромба при ЧКВ для профилактики «no-reflow» (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [24].

Учитывая многофакторность природы «no-reflow», по всей видимости, наиболее рационально продолжать поиски в различных направлениях, изучая комбинации разных средств и методов, действие которых направлено на борьбу с разными механизмами.

Кроме того, вероятно, есть целесообразность стратификации риска — выделения групп больных высокого риска развития феномена «no-reflow» (например, пациентов с сахарным диабетом, гиперхолестеринемией и др.) и применения у них специальных методов профилактики (введения антиагрегантов и/или использования механических устройств для предупреждения дистальной эмболизации).

Заключение

В настоящее время одним из наиболее важных подходов к лечению при ОКС служит стратегия ранней реваскуляризации. Однако существуют патофизиологические механизмы, способные свести к минимуму эффект реваскуляризации даже при её полной успешности, то есть при восстановлении проходимость инфаркт-ответственной артерии. К таким механизмам относится феномен «no-reflow».

Сегодня этой проблеме уделяют мало внимания, хотя доказательные данные указывают на тот факт, что «no-reflow» может быть причиной многих неудач реперфузии — до 30–40% общего количества экстренных реваскуляризаций и до 2% при плановых ЧКВ.

В связи с активным внедрением различных методов высокотехнологичной медицинской помощи во многих регионах России для отечественного здравоохранения этот вопрос не менее актуален. Это обуславливает необходимость понимания основных механизмов возникновения данного феномена, его клинического значения, основных методов диагностики, профилактики и лечения. Кроме того, отсутствие однозначных принципов предотвращения этого состояния свидетельствует о необходимости крупных проспективных исследований, посвящённых изучению эффективности различных методов лечения и профилактики «no-reflow».

ЛИТЕРАТУРА

1. Голощапов-Аксёнов Р.С., Терновых М.В., Лебедев А.В. и др. Применение фильтра-проводника для профилактики феномена «no-reflow» при эндо-

- васкулярной реваскуляризации коронарных артерий у больного острым инфарктом миокарда // *Диагност. и интервенц. радиол.* — 2012. — Т. 6, №3-1. — С. 73–80. [Goloshchapov-Aksenov R.S., Ternovich M.V., Lebedev A.V. Filterwire EZTM device for the prevention of the «no-reflow» phenomenon during endovascular revascularization of the culprit coronary artery in patient with acute myocardial infarction. *Diagnosticheskaya i interventsionnaya radiologiya.* 2012; 6 (3-1): 73–80. (In Russ.)]
2. Коваль М. Феномен «no-reflow» — ложка дёгтя в бочке меда реваскуляризации // *Med. Review.* — 2008. — №5 (05). — С. 32–36. [Koval' M. «No-reflow» phenomenon — a fly in the ointment of revascularization. *Medicine Review.* 2008; 5 (05): 32–36. (In Russ.)]
 3. Крыжановская С.А., Матюшин Г.В., Протопопов А.В. Феномен «no-reflow»: факторы, определяющие риск развития и особенности ЭКГ-изменений // *Функционал. диагн.* — 2011. — №3. — С. 82. [Kryzhanovskaya S.A., Matyushin G.V., Protopopov A.V. «No-reflow» phenomenon: factors predicting the risk and features of ECG-changes. *Funktional'naya diagnostika.* 2011; 3: 82. (In Russ.)]
 4. Пархоменко А.Н. Феномен невосстановленного кровотока у больных с острым коронарным синдромом и возможные пути улучшения тканевой перфузии // *Украин. кардиол. ж.* — 2007. — №5. — С. 17–25. [Parkhomenko A.N. Phenomenon of no-reflow in patients with acute coronary syndrome and potential ways to improve the tissue microcirculation. *Ukrainskiy kardiologicheskij zhurnal.* 2007; 5: 17–25. (In Russ.)]
 5. Певзнер Д.В., Староверов И.И., Самко А.Н., Мазуров А.В. и др. Применение антагониста гликопротеинов IIb–IIIa моноафрама при первичной ангиопластике у больных с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST // *Кардиология.* — 2010. — Т. 50, №6. — С. 22–26. [Pevzner D.V., Staroverov I.I., Samko A.M. et al. Glycoprotein IIb–IIIa antagonist monaftram in primary angioplasty of patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Kardiologiya.* 2010; 50 (6): 22–26. (In Russ.)]
 6. Сидоренко Г.И., Островский Ю.П. Феномен «невозобновления кровотока» (no-reflow) и его клиническое значение // *Кардиология.* — 2002. — Т. 42, №5. — С. 74–80. [Sidorenko G.I., Ostrovskiy Yu.P. «No-reflow» phenomenon and its clinical importance. *Kardiologiya.* 2002; 42 (5): 74–80. (In Russ.)]
 7. Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M. et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST_elevation myocardial infarction — executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 50. — P. 652–726.
 8. De Lemos J.A., Antman E.M., Giugliano R.P. ST-segment resolution and infarct-related artery patency and flow after thrombolytic therapy: Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 investigators // *Am. J. Cardiol.* — 2000. — Vol. 85. — P. 299–304.
 9. Eeckhout E., Kern M.J. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies // *Eur. Heart J.* — 2001. — Vol. 22. — P. 729–739.
 10. Elbarouni B., Goodman S.G., Yan R.T. et al. Validation of the Global Registry of Acute Coronary Event (GRACE) risk score for in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome in Canada // *Am. Heart J.* — 2009. — Vol. 158. — P. 392–399.
 11. Fischell T.A. Pharmaceutical interventions for the management of no-reflow // *J. Invasive Cardiol.* — 2008. — Vol. 20, N 7. — P. 374–379.
 12. Giampaolo N., Buzzotta F., Gialuto L., Crea F. Myocardial no-reflow in humans // *JACC.* — 2009. — Vol. 54, N 4. — P. 281–292.
 13. Henriques J., Zijlstra F., Ottervanger J. et al. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction // *Eur. Heart J.* — 2002. — Vol. 23. — P. 1112–1117.
 14. Herrmann J., Lerman A., Baumgart D. et al. Preprocedural statin medication reduces the extent of periprocedural non-Q-wave myocardial infarction // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 2180–2183.
 15. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* — 2006. — Vol. 3. — P. 499–506.
 16. Kaul S., Ito H. Microvasculature in acute myocardial ischemia // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109. — P. 146–149.
 17. Lee K.W., Norell M.S. Management of «no-reflow» complicating reperfusion therapy // *Acute Card. Care.* — 2008. — Vol. 10, N 1. — P. 5–14.
 18. Ndrepepa G., Tiroch K., Fusaro M. et al. Five-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 55. — P. 2383–2389.
 19. Paul A., Grabern, Choi J.W. Advances in the assessment of no-reflow after successful primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction // *JACC.* — 2008. — Vol. 51, N 5. — P. 566–568.
 20. Porto I., Ashar V., Mitchell A.R. Pharmacological management of no reflow during percutaneous coronary intervention // *Curr. Vasc. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 4, N 2. — P. 95–100.
 21. Rezkalla S.H., Kloner R.A. Coronary no-reflow phenomenon: from the experimental laboratory to the cardiac catheterization laboratory // *Catheter Cardiovasc. Interv.* — 2008. — Vol. 72, N 7. — P. 950–957.
 22. Theilmeier G., Verhamme P., Dymarkowski M. et al. Hypercholesterolemia in minipigs impairs left ventricular response to stress: association with decreased coronary flow reserve and reduced capillary density // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 1140–1146.
 23. Valero S.J., Moreno R., Reyes R.M. et al. Pharmacological approach of no-reflow phenomenon related with percutaneous coronary interventions // *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* — 2008. — Vol. 6, N 2. — P. 125–129.
 24. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 29. — P. 2909–2945.
 25. Van Gaal W.J., Banning A.P. Percutaneous coronary intervention and the no-reflow phenomenon // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2007. — Vol. 5, N 4. — P. 715–731.