

Журавлев А. С., Азаров А. В., Семитко С. П., Иоселиани Д. Г.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

ФЕНОМЕН NO-REFLOW ВО ВРЕМЯ ПЕРВИЧНОГО ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST, ОБУСЛОВЛЕННЫМ МАССИВНЫМ КОРОНАРНЫМ ТРОМБОЗОМ. ПАТОГЕНЕЗ И ПРЕДИКТОРЫ NO-REFLOW

Несмотря на успешную и своевременную реваскуляризацию инфаркт-связанной артерии, у отдельных пациентов ткань миокарда остается в состоянии гипоперфузии. Такое состояние известно как феномен no-reflow и связано с худшим прогнозом. Первая часть систематического обзора феномена no-reflow посвящена описанию его патогенеза и предикторов. Это явление имеет сложный многофакторный патогенез, включающий дистальную эмболизацию, ишемическое повреждение, реперфузионное повреждение, а также компонент индивидуальной предрасположенности. Между тем у ряда пациентов феномен подвергается самопроизвольной регрессии. В ряде исследований продемонстрирована роль определенных биомаркеров и клинических параметров как предикторов риска развития no-reflow. Предполагается, что значимость каждого патогенетического компонента no-reflow у разных пациентов различна, что может служить основой для персонализированного подхода к лечению.

Ключевые слова Острый коронарный синдром; инфаркт-связанная артерия; чрескожные коронарные вмешательства; феномен невозстановленного кровотока; реперфузия миокарда; острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; патогенез no-reflow; предикторы no-reflow

Для цитирования Zhuravlev A. S., Azarov A. V., Semitko S. P., Ioseliani D. G. The no-Reflow Phenomenon During Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction due to Massive Coronary Thrombosis. Pathogenesis and Predictors of no-Reflow. *Kardiologia*. 2021;61(2):99–105. [Russian: Журавлев А. С., Азаров А. В., Семитко С. П., Иоселиани Д. Г. Феномен no-reflow во время первичного чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным коронарным тромбозом. Патогенез и предикторы no-reflow. *Кардиология*. 2021;61(2):99–105]

Автор для переписки Журавлев Андрей Сергеевич. E-mail: zhuravlev_and@inbox.ru

Введение

Известно, что «золотым стандартом» лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) является проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с имплантацией стента в экстренном порядке [1]. Однако даже в случае минимальной задержки до проведения ЧКВ у 10–30% пациентов выявляются признаки нарушения кровотока в коронарном микроциркуляторном русле после процедуры [2]. Это явление известно как феномен no-reflow, или феномен невозстановленного кровотока [3]. По своей сути no-reflow отражает ряд функциональных и морфологических изменений в микроциркуляторном русле миокарда и характеризуется увеличением риска смертельного исхода. Более того, у ряда пациентов через определенный промежуток времени феномен подвергается спонтанной регрессии, что отражает сложность и многофакторность no-reflow [4, 5]. Нарушение перфузии миокарда после ЧКВ или тромболитической терапии определяется многофакторным патогенезом, сочетающим в себе компоненты дистальной эмболии микроциркуляторного русла, ишемического по-

вреждения, реперфузионного повреждения, а также компонент индивидуальной предрасположенности к повреждению микроциркуляторного русла. Теоретическую выгоду при дальнейшем выборе терапии или профилактики no-reflow демонстрируют определенные биомаркеры и легкодоступные клинические параметры. На основании выявленных предикторов развития no-reflow при поступлении больного представляется возможным проводить персонализированную терапию в зависимости от выраженности того или иного патогенетического фактора.

Цель

Описать патогенез феномена no-reflow, привести предикторы феномена no-reflow, опираясь на современные источники мировой литературы.

Проведен систематический анализ 48 статей из научных баз Google Scholar, PubMed, eLibrary за период с 1974 по 2019 г., посвященных исследованию патогенеза феномена no-reflow, а также предикторов no-reflow, по ключевым словам «pathogenesis of no-reflow; no-reflow in humans; predictors of no-reflow».

Патогенез no-reflow

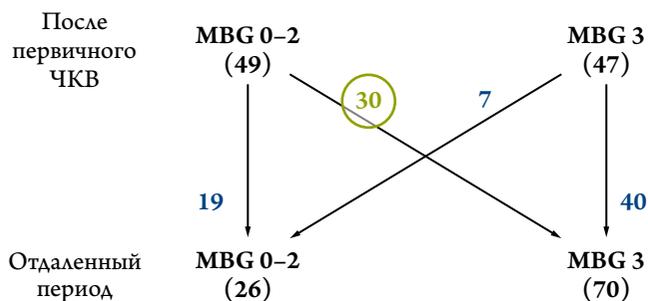
Феномен no-reflow впервые был описан R. A. Kloner и соавт. [6] в 1974 г. В эксперименте автор смоделировал окклюзию коронарной артерии (КА) у животного путем ее перевязки на 90 мин с последующей реперфузией. Тем не менее не вполне корректно сравнивать модель, предложенную R. A. Kloner и соавт. [6], с инфарктом миокарда (ИМ), связанным с развитием окклюдированного тромбоза, причиной которого являлась поврежденная нестабильная атеросклеротическая бляшка [7].

Одними из первых к описанию механизмов развития феномена no-reflow приблизились L. Galiuto и соавт. [4] и R. Hoffman и соавт. [5]. Используя в своем исследовании метод эхоконтрастного исследования перфузии миокарда (myocardial contrast echocardiography – МСЕ) непосредственно после ЧКВ (тромболизиса) и в отдаленный период (1 мес), авторы [4] пришли к выводу, что у отдельных пациентов проявление феномена no-reflow подвергается регрессии. Как предполагается, феномен no-reflow может развиваться по двум вариантам: с преобладанием функциональных (обратимых) нарушений перфузии миокарда (спазм артерий) или с преобладанием анатомических (необратимых) факторов развития (эмболизация) [5]. Кроме того, отмечают улучшение перфузии миокарда и увеличение фракции выброса левого желудочка (рис. 1, адаптировано по [5]) у отдельных пациентов с no-reflow (61%) в отдаленный период (7,5±5,6 мес).

За последнее время накоплено достаточно информации, чтобы описать патогенез данного феномена [8]. Его развитие связано с комбинацией 4 патогенетических факторов:

- 1) дистальная эмболия;
- 2) ишемическое повреждение;
- 3) реперфузионное повреждение;
- 4) индивидуальная предрасположенность к повреждению микроциркуляторного русла.

Рисунок 1. Изменение перфузии миокарда по данным ангиографии, выполненной непосредственно после первичного ЧКВ и в отдаленный период (7,5±5,6 мес)



ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; MBG – степень перфузии миокарда по шкале Myocardial Blush Grade.

Дистальная эмболия

Субстратом эмболии сосудистого русла могут служить компоненты тромботических масс, а также разрушенные частицы атеросклеротической бляшки [9]. Наиболее важными являются эмболы сравнительно крупного размера (200 мкм и более) [10], ведущие к развитию инфаркта за счет закупорки преартериол. Как показали M. Nogi и соавт. [11], перфузия миокарда необратимо уменьшается в случае, если закупорке подверглись более 50% коронарных капилляров.

Ишемическое повреждение

В зоне развития no-reflow происходят микроскопические изменения по типу отека, в первую очередь затрагивающие сосудистую стенку: наблюдается значительное выпячивание мембран эндотелиальных клеток внутрь просвета [12]. При этом форменные элементы крови могут быть связаны с мембраной эндотелиоцитов или свободно находиться в просвете, сужая просвет капилляров вплоть до полной обструкции. Отмечаются выраженные эндотелиальные промежутки (фенестры), внесосудистое расположение эритроцитов. Кроме того, увеличиваются размеры кардиомиоцитов вследствие развития интерстициального отека, что также приводит к компрессии сосудов микроциркуляторного русла [13].

Реперфузионное повреждение

Согласно данным T. Reffelmann и соавт. [12] и D. M. Yellon и соавт. [14], в период реперфузии происходят миграция нейтрофилов в микроциркуляторное русло миокарда, адгезия и миграция клеток в окружающую ткань. Кроме того, активированные нейтрофилы высвобождают активные формы кислорода, протеолитические ферменты и провоспалительные цитокины, которые непосредственно повреждают эндотелий и ткань миокарда. Нейтрофилы при взаимодействии с тромбоцитами, вероятно, также могут приводить к образованию агрегаций, механически препятствующих току крови [15, 16]. Наконец, выделяемые поврежденными эндотелиальными клетками, тромбоцитами и нейтрофилами вазоконстрикторные вещества могут вызывать устойчивый спазм сосудов микроциркуляторного русла миокарда [17].

В свою очередь, медиаторы воспаления участвуют в сложном процессе взаимодействия между нейтрофилами, тромбоцитами и эндотелием. Так, при реперфузии происходит выделение фактора некроза опухоли альфа лейкоцитами. В свою очередь за счет антагонизма фактора некроза опухоли альфа с эндотелийрелаксирующим фактором (EDRF) снижается эндотелийзависимый резерв коронарного кровотока [18]. Согласно данным K. Furuchi и соавт. [19], интерлейкин (ИЛ)-1-бета также играет важную роль в развитии ишемически-реперфу-

зионного повреждения. Как показали авторы на экспериментальной модели у животных с подавленной экспрессией генов ИЛ-1-альфа/бета, антагониста рецептора ИЛ-1, наблюдается снижение воспаления, вызванного ишемией. В свою очередь G. Niccoli и соавт. [20] указывают на роль экспрессии белка селектина на поверхности клеточных мембран тромбоцитов и эндотелиоцитов в развитии микроциркуляторной обструкции. Наконец, согласно данным D. L. Carden и соавт. [21], в течение нескольких минут после реперфузии происходит обострение воспалительного процесса в результате смещения баланса между оксидом азота и супероксидом в пользу супероксида. Причина этого – увеличение продукции ксантинооксидазы нейтрофилами, эндотелиальными клетками и кардиомиоцитами.

Реперфузия может приводить к необратимому повреждению кардиомиоцитов [22]. Во время ишемии увеличивается внутриклеточное содержание натрия (Na^+) из-за накопления катионов водорода (H^+), который обменивается через Na^+/H^+ -обменник. Последующий обмен Na^+ на более заряженный кальций (Ca^{2+}) через $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник ведет к неконтролируемому накоплению Ca^{2+} , выраженному сжатию кардиомиоцитов (миофибрильной контракции), а также стимулирует открытие митохондриальной Ca^{2+} -зависимой поры, что еще больше усиливает перегрузку кальцием. При последующей реперфузии, когда осмоляльность быстро стабилизируется, повышенные концентрации ионов Na^+ и Ca^{2+} ведут к набуханию клеток и разрыву мембран. В связи с этим необходимо отметить исследование [23], в котором показана роль введения циклоспорина при ИМпСТ с последующим уменьшением размера ИМ. Авторы связывают результат исследования

с возможностью ингибирования циклоспорином митохондриальной Ca^{2+} -зависимой поры. Кроме того, ишемическое прекондиционирование, вероятно, также способно уменьшать размер ИМ путем блокады митохондриальной Ca^{2+} -зависимой поры [24]. Описывается также благоприятное влияние предсердного натрийуретического гормона на ремоделирование миокарда за счет ингибирования ренин–ангиотензин–альдостероновой системы и эндотелина-1 [25]. Описано благоприятное действие натрийуретического пептида В-типа на ограничение размера ИМ [26].

Индивидуальная предрасположенность к повреждению микроциркуляторного русла

Феномен no-reflow наиболее часто связан с развитием ИМпСТ, хотя у части пациентов через несколько часов после ЧКВ по причине коронарной окклюзии признаков no-reflow может не наблюдаться [27]. Предполагается наличие генетической и приобретенной предрасположенности. В частности, сахарный диабет ассоциируется с нарушением микрососудистой реперфузии после ЧКВ [28]. В то время как наличие гиперхолестеринемии связано с усугублением реперфузионного повреждения за счет развития эндотелиального окислительного стресса, согласно исследованию P. Golino и соавт. [29] на биологической модели. Наконец, высказывается благоприятное воздействие ишемического прекондиционирования на функционирование микрососудистого русла [30].

В соответствии с описанным патогенезом феномена no-reflow для каждого патогенетического фактора можно выделить соответствующие предикторы (табл. 1.)

Таблица 1. Предикторы no-reflow согласно патофизиологическим механизмам

Механизм	Предиктор	Терапевтическая стратегия
Дистальная эмболия	Тромботическая нагрузка	Аспирационная тромбэктомия
	Ангиографические предикторы по Н.-К. Уір и др. [31]	–
Ишемия	Длительность ишемии	Сокращение времени до ЧКВ
	Выраженность ишемии	Снижение потребления кислорода миокардом
	Поражение ПМЖВ [32]/участок поражения ПМЖВ [33]	–
	QRS индекс по Сильвестру ≥ 4 [34]	–
Реперфузия	Количество нейтрофилов > 10 тыс. в 1 мл^3 [35]	Специфическая антинейтрофильная терапия
	Средний объем тромбоцитов (MPV) $\geq 10,3$ фл [36]/повышенная тромбоцитарная реактивность [37]	Антитромбоцитарные препараты
	Тромбоксан А2 примерно $17,74 (8,9-30,66)$ пг/мл [32]	Блокаторы рецепторов тромбоксана А2
	Эндотелин-1 примерно $3,95 \pm 0,7$ пг/мл [38]	Блокаторы рецепторов эндотелина-1
Индивидуальная предрасположенность	Сахарный диабет [28]	Коррекция гипергликемии
	Острая гипергликемия [39]	Коррекция гипергликемии
	Гиперхолестеринемия [29]	Терапия статинами
	Отсутствие ишемического прекондиционирования [40]	–
	Генотип ТТ гена eNOS (Glu298Asp) [41]	–

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь.

Предикторы no-reflow

Предикторы дистальной эмболии

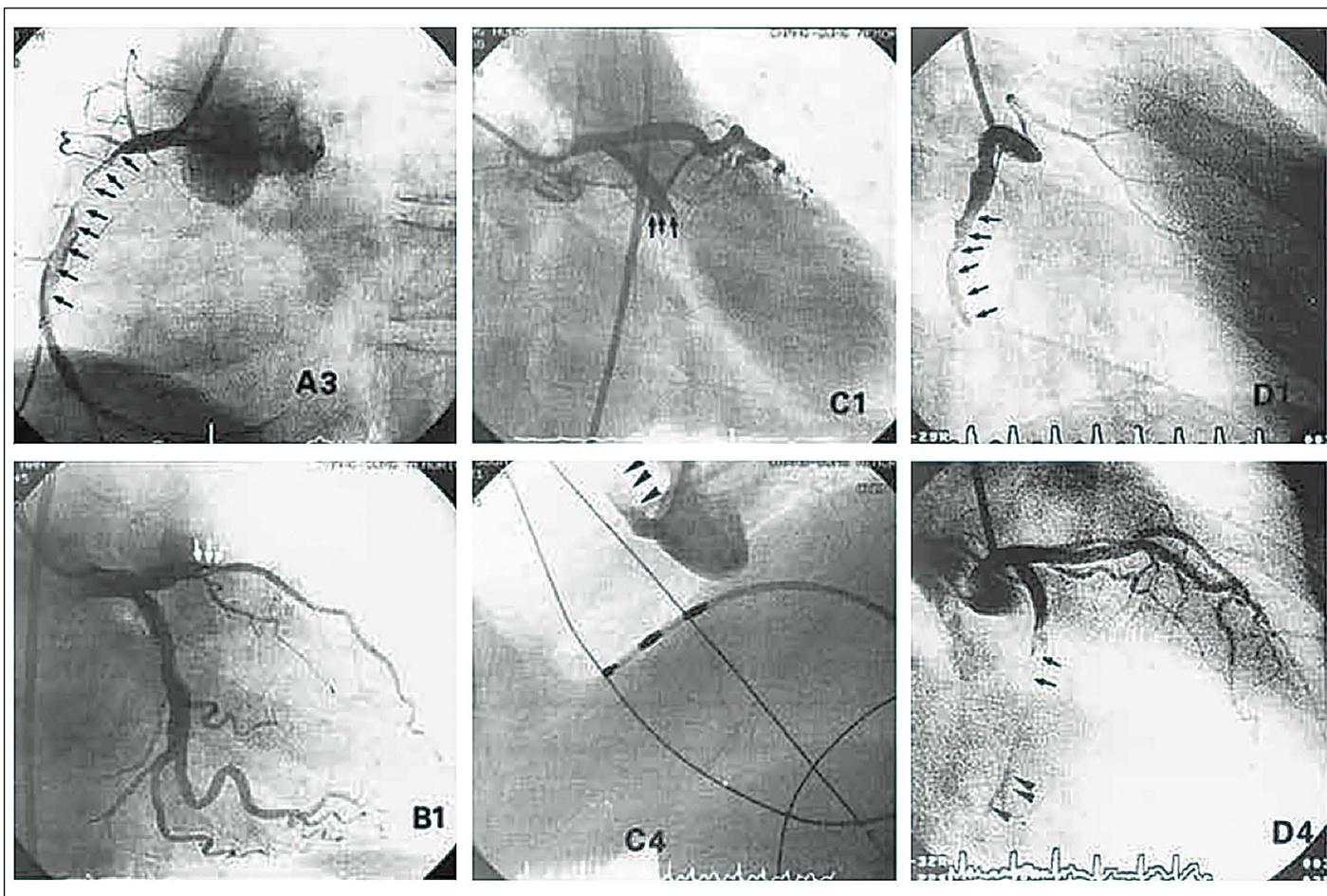
Определенные ангиографические признаки могут указывать на риск дистальной эмболии. Н.-К. Уйр и соавт. [31] предложили ангиографические предикторы развития no-reflow:

- 1) ангиографический тромб с наибольшим линейным размером, более чем в 3 раза превышающим диаметр контрольного просвета ($p < 0,001$);
- 2) паттерн «среза» (морфология поражения с резким срезом без конуса перед окклюзией; $p < 0,001$);
- 3) паттерн «конуса» (морфология поражения с коническим концом перед окклюзией; $p = 0,002$);
- 4) наличие значительного тромба (около 5 мм линейного размера) проксимальнее окклюзии ($p < 0,001$);

- 5) наличие флотирующего тромба проксимальнее окклюзии ($p < 0,001$);
- 6) стойкая контрастная среда дистальнее обструкции ($p < 0,001$);
- 7) контрольный диаметр просвета инфарктсвязанной артерии $> 4,0$ мм ($p < 0,001$; рис. 2, адаптировано по [31]).

Все эти критерии были независимыми предикторами no-reflow в общей выборке из 794 пациентов, перенесших ЧКВ. Следует отметить, что дистальная эмболия тромботическим материалом обычно происходит после размещения стента в крупных КА, тогда как в небольших сосудах, как предполагают Н.-К. Уйр и соавт. [31], установка стента способна зафиксировать тромб в стенке сосуда, особенно если тромб не является свежим. Следует также отметить исследование U. Limbruno и соавт. [42], в хо-

Рисунок 2. Ангиографические предикторы no-reflow



A3: значительный тромб в правой коронарной артерии, с наибольшим линейным размером, более чем в 3 раза превышающим диаметр контрольного просвета (черные стрелки).

B1: паттерн «конуса». Тотальная окклюзия проксимального участка передней межжелудочковой ветви с конусообразным суживанием (белые стрелки).

C1: паттерн «среза». Тотальная окклюзия проксимального сегмента огибающей артерии (черные стрелки).

C4: тромб > 5 мм линейного размера проксимальнее окклюзии. Наличие крупного тромба проксимальнее участка тотальной окклюзии, проксимальная часть правой коронарной артерии (черные стрелки).

D1: флотирующий тромб. Тотальная окклюзия среднего участка правой коронарной артерии с внутрикоронарным флотирующим тромбом (черные стрелки).

D4: стойкая контрастная среда дистальнее обструкции. Тотальная окклюзия огибающей артерии со значительным внутрикоронарным тромбом и контрастным окрашиванием дистальнее окклюзии (черные стрелки).

де которого пациентам с ИМпСТ проводилось ЧКВ с использованием противоэмболических устройств. Согласно результатам исследования [42], наличие на ангиограммах критериев, предложенных Н.-К. Yip и соавт., является независимым предиктором объема тромботического материала, захваченного противоэмболическим устройством.

Предикторы ишемического повреждения

Согласно данным В. К. Nallamothu и соавт. [43], с увеличением промежутка времени до реперфузии увеличивается не только вероятность развития no-reflow, но и размер вовлеченного участка миокарда. Примечательно, что длительная ишемия с последующей реперфузией приводит к отеку ткани и увеличению толщины миокарда, что в свою очередь приводит к развитию no-reflow из-за механического сдавления сосудов [44].

Размер ишемизированного участка является еще одним важным фактором развития феномена no-reflow. Так, в исследовании К. Iwakura и соавт. [33] отмечена следующая закономерность: наличие окклюзирующего поражения в проксимальной части передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) ассоциировано с большей вероятностью развития феномена no-reflow по сравнению с поражением дистальных участков ПМЖВ (62 и 48,3% соответственно; $p=0,06$). Кроме того, согласно данным эхокардиографии, проведенной через 15 мин после успешного ЧКВ, у пациентов с no-reflow нарушение сократимости миокарда более выражено, чем у пациентов с сохраненной реперфузией. Независимым предиктором развития феномена no-reflow также является величина индекса QRS по Сильвестру ≥ 4 [34], вычисленная в исследовании при госпитализации (отношение шансов – ОШ 4,1; $p=0,005$).

Предикторы реперфузионного повреждения

Легко доступным предиктором развития феномена no-reflow является количество нейтрофилов в плазме крови. Высокий уровень нейтрофилов (>10 тыс. в 1 мл^3) связан с большей вероятностью повреждения микрососудистого русла [35]. Кроме того, отмечается важная роль тромбоцитов в развитии феномена no-reflow. Так, в исследовании G. Camro и соавт. [37] изучалась роль реактивности тромбоцитов. Согласно результатам исследования, демонстрируется выраженная зависимость повышенной тромбоцитарной реактивности у пациентов с no-reflow по сравнению с контрольной группой. В другом исследовании Z. Nuszek и соавт. [36] пришли к выводу, что средний объем тромбоцитов (mean platelet volume – MPV) при поступлении $\geq 10,3$ фл является важным предиктором и сочетается с большей вероятностью развития феномена no-reflow по сравнению с MPV $<10,3$ фл (21,2 и 5,5% соответственно; $p<0,0001$). Согласно данным G. Niccoli и соавт. [32], уровень тромбокса-

на A2 (TxA2) в плазме крови, измеренный при поступлении, также является независимым предиктором развития феномена no-reflow (17,74 и 3,91 пг/мл соответственно; $p=0,005$). В исследовании отмечается, что поражение ПМЖВ также демонстрирует свойства независимого предиктора no-reflow.

Естественные антиоксиданты могут препятствовать развитию no-reflow, как это показано Н. Matsumoto и соавт. [45]. В исследовании авторы продемонстрировали, что уровни витамина С, витамина Е и глутатионпероксидазы, полученные из коронарного синуса до проведения ЧКВ, у пациентов с no-reflow были значительно ниже, чем у пациентов с сохраненной перфузией миокарда.

Эндотелин-1, вероятно, играет ключевую роль в развитии no-reflow, поскольку оказывает выраженное сосудосуживающее действие на небольшие КА, способен усиливать адгезию нейтрофилов к эндотелию, индуцировать высвобождение эластазы, что также ведет к развитию отека и повреждению тканей [38]. Согласно данным G. Niccoli и соавт. [38], уровень эндотелина-1 перед ЧКВ также является независимым предиктором развития no-reflow ($3,95 \pm 0,7$ и $3,3 \pm 0,8$ пг/мл соответственно; $p=0,004$). Эндотелин-1 является возможной терапевтической мишенью, и это мнение подтверждается благоприятным эффектом селективного антагониста эндотелина-1 на моделях животных [46].

Таким образом, степень тяжести реперфузионного повреждения может быть оценена с помощью клинических предикторов, таких как количество нейтрофилов, средний объем тромбоцитов, реактивность тромбоцитов, уровни TxA2 и эндотелина-1.

Предикторы индивидуальной предрасположенности к повреждению микроциркуляторного русла

Врожденная и приобретенная предрасположенность к микрососудистому повреждению также может играть важную роль в развитии no-reflow. Согласно данным A. Yalcin и соавт. [41], при TT-генотипе эндотелиальной синтазы монооксида азота (eNOS) (Glu298Asp) вероятность развития no-reflow у пациентов значительно выше, чем в контрольной группе (11,54 и 1,56% соответственно; ОШ 10,85; $p=0,016$). В свою очередь гетерозиготный вариант гена (GT) не приводит к увеличению риска развития no-reflow (ОШ 1,81; $p=0,173$). Кроме того, у пациентов с no-reflow наблюдается более компактная фибриновая сеть тромба, что может свидетельствовать о генетически опосредованной устойчивости к лизису [47].

Приобретенные факторы риска, такие как сахарный диабет и гиперхолестеринемия, могут предрасполагать к развитию no-reflow, как это видно из различных наблюдений [28, 29]. К. Iwakura и соавт. [39] продемонстрировали связь между острой гипергликемией и развитием по-

reflow: у пациентов с no-reflow отмечается достоверно более высокий, чем у пациентов без указанного осложнения, уровень глюкозы в крови (209 ± 79 и 159 ± 56 мг/дл соответственно; $p < 0,0001$). Наконец, предынфарктная стенокардия может оказывать защитное действие на миокард, поскольку действует по принципу ишемического preconditionирования [40]. Необходимо отметить роль этилового спирта в нивелировании эффекта ишемического preconditionирования [48].

Заключение

Таким образом, патогенез феномена no-reflow представляет собой чрезвычайно сложный и многокомпо-

нентный процесс, сочетающий в себе различные морфологические и функциональные изменения микроциркуляторного русла. Комбинация различных компонентов патогенеза может варьировать от пациента к пациенту, что и обуславливает гетерогенность последующих исходов. Описанные предикторы могут служить основанием для разработки и внедрения новых методов лечения и профилактики no-reflow, индивидуальных для различных пациентов.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 12.05.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
- Gupta S, Gupta MM. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction. *Indian Heart Journal*. 2016;68(4):539–51. DOI: 10.1016/j.ihj.2016.04.006
- De Maria GL, Patel N, Kassimis G, Banning AP. Spontaneous and Procedural Plaque Embolisation in Native Coronary Arteries: Pathophysiology, Diagnosis, and Prevention. *Scientifica*. 2013;2013:1–15. DOI: 10.1155/2013/364247
- 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(7):731–7. DOI: 10.1136/heart.89.7.731
- Hoffmann R, Haager P, Arning J, Christott P, Radke P, Blindt R et al. Usefulness of myocardial blush grade early and late after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction in predicting left ventricular function. *The American Journal of Cardiology*. 2003;92(9):1015–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.07.001
- Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The “No-Reflow” Phenomenon after Temporary Coronary Occlusion in the Dog. *Journal of Clinical Investigation*. 1974;54(6):1496–508. DOI: 10.1172/JCI107898
- Gimbrone MA, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circulation Research*. 2016;118(4):620–36. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
- Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial No-Reflow in Humans. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(4):281–92. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.054
- Heusch G, Skyschally A, Kleinbongard P. Coronary microembolization and microvascular dysfunction. *International Journal of Cardiology*. 2018;258(5):17–23. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.02.010
- Zhou H, He X, Zhuang S, Wang J, Lai Y, Qi W et al. Clinical and procedural predictors of no-reflow in patients with acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *World Journal of Emergency Medicine*. 2014;5(2):96–102. DOI: 10.5847/wjem.jis.sn.1920-8642.2014.02.003
- Hori M, Inoue M, Kitakaze M, Koretsune Y, Iwai K, Tamai J et al. Role of adenosine in hyperemic response of coronary blood flow in microembolization. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1986;250(3):H509–18. DOI: 10.1152/ajpheart.1986.250.3.H509
- Reffelmann T, Kloner RA. The no-reflow phenomenon: A basic mechanism of myocardial ischemia and reperfusion. *Basic Research in Cardiology*. 2006;101(5):359–72. DOI: 10.1007/s00395-006-0615-2
- Tranum-Jensen J, Janse MJ, Fiolet WT, Krieger WJ, D’Alnoncourt CN, Durrer D. Tissue osmolality, cell swelling, and reperfusion in acute regional myocardial ischemia in the isolated porcine heart. *Circulation Research*. 1981;49(2):364–81. DOI: 10.1161/01.RES.49.2.364
- Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial Reperfusion Injury. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(11):1121–35. DOI: 10.1056/NEJMra071667
- Engler RL, Schmid-Schönbein GW, Pavelec RS. Leukocyte capillary plugging in myocardial ischemia and reperfusion in the dog. *The American Journal of Pathology*. 1983;111(1):98–111. PMID: 6837725
- Ambrosio G, Tritto I. Reperfusion injury: Experimental evidence and clinical implications. *American Heart Journal*. 1999;138(2):S69–75. DOI: 10.1016/S0002-8703(99)70323-6
- Ito BR, Schmid-Schönbein G, Engler RL. Effects of leukocyte activation on myocardial vascular resistance. *Blood Cells*. 1990;16(1):145–63. PMID: 2112413
- Lefer A, Tsao P, Aoki N, Palladino M. Mediation of cardioprotection by transforming growth factor-beta. *Science*. 1990;249(4964):61–4. DOI: 10.1126/science.2164258
- Furuichi K, Wada T, Iwata Y, Kokubo S, Hara A, Yamahana J et al. Interleukin-1-dependent sequential chemokine expression and inflammatory cell infiltration in ischemia-reperfusion injury: Critical Care Medicine. 2006;34(9):2447–55. DOI: 10.1097/01.CCM.0000233878.36340.10
- Niccoli G, Kharbanda RK, Crea F, Banning AP. No-reflow: again prevention is better than treatment. *European Heart Journal*. 2010;31(20):2449–55. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq299
- Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *The Journal of Pathology*. 2000;190(3):255–66. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<255::AID-PATH526>3.0.CO;2-6
- Skyschally A, Schulz R, Heusch G. Pathophysiology of Myocardial Infarction: Protection by Ischemic Pre- and Postconditioning. *Herz/Kardiovaskuläre Erkrankungen*. 2008;33(2):88–100. DOI: 10.1007/s00059-008-3101-9
- Ndrepepa G. Improving myocardial injury, infarct size, and myocardial salvage in the era of primary PCI for STEMI. *Coronary Artery Disease*. 2015;26(4):341–55. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000220
- Madias JE. “Remote Ischemic Postconditioning” for No-Reflow in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction? *The American Journal of Cardiology*. 2010;105(2):281. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.09.001
- Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Tsutsui T et al. Intravenous atrial natriuretic peptide prevents left ventricular remodeling in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(7):1820–6. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01233-5

26. Hu G, Huang X, Zhang K, Jiang H, Hu X. Anti-inflammatory Effect of B-Type Natriuretic Peptide Postconditioning During Myocardial Ischemia-Reperfusion: Involvement of PI3K/Akt Signaling Pathway. *Inflammation*. 2014;37(5):1669–74. DOI: 10.1007/s10753-014-9895-0
27. Montalescot G, Öngen Z, Guindy R, Sousa A, Lu S-Z, Pahlajani D et al. Predictors of outcome in patients undergoing PCI. Results of the RIVIERA study. *International Journal of Cardiology*. 2008;129(3):379–87. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.07.127
28. Collet J-P, Montalescot G. The acute reperfusion management of STEMI in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2005;2(3):136–43. DOI: 10.3132/dvdr.2005.021
29. 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):292–8. DOI: 10.1161/01.CIR.75.1.292
30. Schmidt MR, Rasmussen ME, Bøtker HE. Remote Ischemic Conditioning for Patients With STEMI. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2017;22(4):302–9. DOI: 10.1177/1074248417702481
31. Yip H-K, Chen M-C, Chang H-W, Hang C-L, Hsieh Y-K, Fang C-Y 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):1322–32. DOI: 10.1378/chest.122.4.1322
32. 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. *European Heart Journal*. 2008;29(15):1843–50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn325
33. Iwakura K, Ito H, Kawano S, Shintani Y, Yamamoto K, Kato A et al. Predictive factors for development of the no-reflow phenomenon in patients with reperfused anterior wall acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(2):472–7. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01405-X
34. Uyarel H, Cam N, Okmen E, Kasıkcıoğlu H, Tartan Z, Akgül 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. *American Heart Journal*. 2006;151(6):1239.e1-1239.e7. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.03.019
35. 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. *The American Journal of Cardiology*. 2007;100(1):35–40. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.02.049
36. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, Horszczaruk GJ, Grabowski M, Pitkowski R et al. Mean Platelet Volume on Admission Predicts Impaired Reperfusion and Long-Term Mortality in Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(2):284–90. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.065
37. Campo G, Valgimigli M, Gemmati D, Percoco G, Tognazzo S, Cicchitelli G et al. Value of Platelet Reactivity in Predicting Response to Treatment and Clinical Outcome in Patients Undergoing Primary Coronary Intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(11):2178–85. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.12.085
38. 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. *European Heart Journal*. 2006;27(15):1793–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl119
39. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, Kawano S, Okamura A, Asano K et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon inpatients with acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(1):1–7. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02626-8
40. Karila-Cohen D, Czitrom D, Brochet E, Faraggi M, Seknadiji P, Himbert D et al. Decreased no-reflow in patients with anterior myocardial infarction and pre-infarction angina. *European Heart Journal*. 1999;20(23):1724–30. DOI: 10.1053/euhj.1999.1714
41. Yalcin A, Biyik I, Akturk F, Hancer VS, Yalcin B, Tosu AR et al. Association between Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphism (Glu298Asp) and Coronary No-Reflow Phenomenon in Acute Myocardial Infarction. *Advances in Hygiene & Experimental Medicine*. 2019; [Epub ahead of print]. DOI: 10.5604/01.3001.0013.5253
42. Limbruno U, De Carlo M, Pistolesi S, Micheli A, Sonia Petronio A, Camacci T et al. Distal embolization during primary angioplasty: Histopathologic features and predictability. *American Heart Journal*. 2005;150(1):102–8. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.01.016
43. Nallamothu BK, Bradley EH, Krumholz HM. Time to Treatment in Primary Percutaneous Coronary Intervention. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(16):1631–8. DOI: 10.1056/NEJMra065985
44. Turschner O. The sequential changes in myocardial thickness and thickening which occur during acute transmural infarction, infarct reperfusion and the resultant expression of reperfusion injury. *European Heart Journal*. 2004;25(9):794–803. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.01.006
45. Matsumoto H, Inoue N, Takaoka H, Hata K, Shinke T, Yoshikawa R et al. Depletion of antioxidants is associated with no-reflow phenomenon in acute myocardial infarction: Antioxidants depletion associated with no-reflow phenomenon. *Clinical Cardiology*. 2004;27(8):466–70. DOI: 10.1002/clc.4960270809
46. 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):3111–6. DOI: 10.1161/01.CIR.102.25.3111
47. 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. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007;27(10):2258–65. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.149633
48. Niccoli G, Altamura L, Fabretti A, Lanza GA, Biasucci LM, Rebuszti AG et al. Ethanol Abolishes Ischemic Preconditioning in Humans. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(3):271–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.042