

Použitie intrakoronárneho adrenalínu u pacienta s noflow fenoménom pri kardiogénnom šoku – kazuistika

(Use of intracoronary epinephrine in a patient with noflow phenomenon in cardiogenic shock – case report)

Milan Dragula, Ivana Ságová, Miloš Kňazeje, Jurina Sadloňová

I. interná klinika, Univerzitná nemocnica a Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Martin, Slovensko

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 11. 8. 2019

Přijat: 28. 8. 2019

Dostupný online: 15. 10. 2020

Klíčové slová:

Akútny infarkt myokardu

Intrakoronárny adrenalín

Noflow fenomén

Perkutánná koronárna intervencia

SÚHRN

Včasná reperfúzna terapia pri infarkte myokardu s eleváciou ST (STEMI) je najúčinnnejšou liečebnou metódou. Napriek skorej reperfúznej terapii však u významného počtu pacientov nedochádza k normálnej perfúzii srdcového tkaniva napriek otvoreniu uzavretej koronárnej tepny. Tento jav je známy ako noflow fenomén a jeho liečba dodnes zostáva problematická. Prítomnosť noflow fenoménu predstavuje komplikáciu s nepriaznivou prognózou. Noflow môže vyústiť do zlého hojenia infarktového ložiska so zhoršenou remodeláciou ľavej komory, čím sa zvyšuje riziko závažných nežiaducich srdcových príhod, vrátane kongestívneho zlyhania srdca a smrti. V našej kazuistike popisujeme 58-ročného pacienta s kardiogénnym šokom na podklade akútneho infarktu myokardu, s rozvojom noflow po perkutánnej koronárnej intervencii (PCI), ktorý bol úspešne liečený intrakoronárnym adrenalínom.

© 2020, ČKS.

ABSTRACT

Early reperfusion therapy in ST elevation myocardial infarction (STEMI) has been consistently shown to improve outcome. Despite early reperfusion therapy it has been reported that in a significant number of patients cardiac tissue fails to perfuse normally despite opening of the occluded coronary vessel. This is known as noflow phenomenon and today remains an elusive therapeutic target. The presence of noflow is a serious prognostic sign. Noflow can result in poor healing of the infarct and adverse left ventricular remodeling, increasing the risk of major adverse cardiac events, including congestive heart failure and death. In our case we describe a 58-year-old patient with cardiogenic shock due to acute myocardial infarction, with the presence of noflow after percutaneous coronary intervention (PCI), successfully treated with intracoronary epinephrine.

Keywords:

Acute myocardial infarction

Intracoronary epinephrine

Noflow phenomenon

Percutaneous coronary intervention

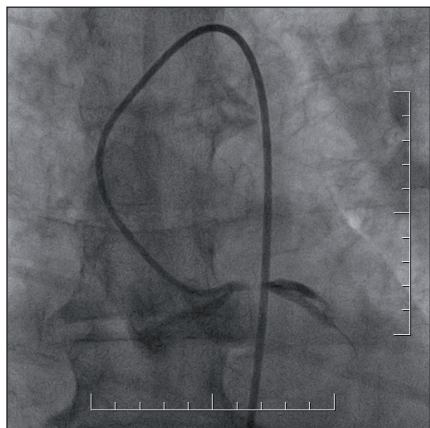
Úvod

O koronárnom noflow fenoméne hovoríme vtedy, keď napriek otvoreniu uzavretej koronárnej tepny nedochádza k adekvátnej perfúzii srdcového tkaniva.¹ Prítomnosť noflow znamená serióznou komplikáciu s nepriaznivou prognózou. Noflow môže vyústiť do zlého hojenia infarktového ložiska so zhoršenou remodeláciou ľavej komory, čo zvyšuje riziko závažných komplikácií, ako je srdcové zlyhávanie a arytmie, vedúcich k zvýšeniu mortality.² Vyskytuje sa u pomerne značnej časti pacientov podstupujúcich

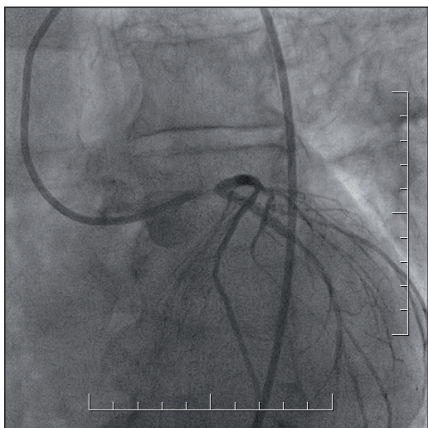
primárnu PCI, v rozmedzí medzi 5–60 % v závislosti od použitej hodnotiacej metódy.² Mechanizmus vzniku tohto fenoménu je komplexný, zahŕňa kombináciu distálnej embolizácie, ischemického a reperfúzneho poškodenia, preexistujúcej mikrovaskulárnej dysfunkcie a individuálnej náchylnosti koronárnej cirkulácie na poškodenie.³ V liečbe sa používajú rôzne mechanické a farmakologické postupy. Z medikamentózne liečby sa najčastejšie využívajú vazodilatácie a antiagregačné lieky. Adrenalín je silný agonista β_2 -receptorov, ktorý spôsobuje vazodilatáciu arteriál v koronárnej cirkulácii, a tiež agonista β_1 -receptorov, čím zvyšuje inotropnú a chronotropnú stimuláciu myokardu. Poten-

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Milan Dragula, I. interná klinika, Univerzitná nemocnica a Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Kronerova 2, 03601 Martin, Slovensko, e-mail: milandragula0@gmail.com

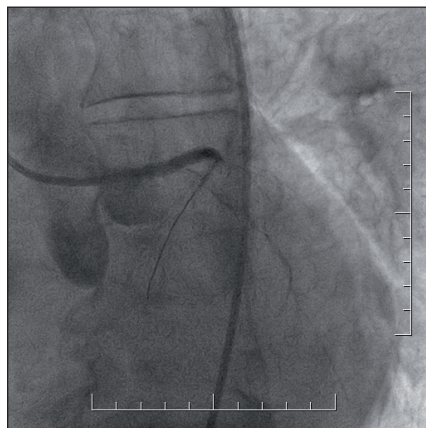
DOI: 10.33678/cor.2019.062



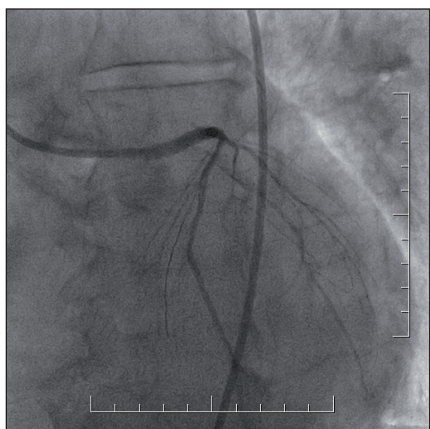
Obr. 1 – Úvodná koronarografia s nálezom uzáveru kmeňa LCA



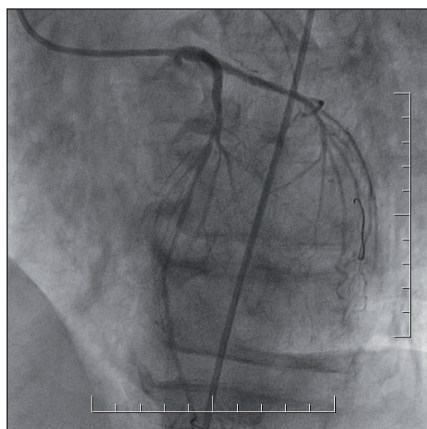
Obr. 2 – Nález po opakovanej trombextrakcii s obnovením koronárnej cirkulácie



Obr. 3 – Noflow po implantácii stentu



Obr. 4 – Obnovenie prietoku v LCA po podaní intrakoronárneho adrenalínu



Obr. 5 – Nález po dokončení PCI na kmeni LCA

cionálny úžitok intrakoronárneho podávania adrenalínu pri noflow bol zatiaľ potvrdený len v malých štúdiách.^{4,5}

Popis prípadu

V práci prezentujeme prípad 58-ročného pacienta, referovaného na naše pracovisko pre cirkulárny infarkt myokardu (IM) s kardiogénnym šokom, opakovane prednemocnične resuscitovaného a napojeného na umelú pľúcnu ventiláciu (UPV). Anamnesticky pacient podstúpil pred rokom PCI na ramus interventricularis anterior (RIA) s implantáciou liekom povlečeného stentu (DES) a tri dni pred IM podstúpil PCI na pravú koronárnu tepnu (RCA) a ramus circumflexus (RCx) s implantáciou DES na inom pracovisku pre laterálny IM bez elevácií ST. Po príchode na predsálí bolo nutné pacienta opätovne resuscitovať pre komorovú fibriláciu. Po uložení na katetrizačný stôl mal pacient v EKG širokokomplexovú bradykardiu a napriek opakovanému podaniu i.v. adrenalínu (celkovo 3 mg) a kontinuálnemu podávaniu noradrenalínu bol nehmateľný periférny pulz. Počas kontinuálnej masáže srdca bol pacientovi pod RTG kontrolou zaistený femorálny prístup, pri urgentnej koronarografii bol nález uzáveru

kmeňa ľavej koronárnej tepny (LCA) (obr. 1). Po zavedení vodiča do RCx bola prakticky naslepo počas masáže srdca realizovaná opakovaná trombextrakcia s obnovením koronárnej cirkulácie a zlepšením hemodynamiky pacienta (obr. 2). Vodič bol presunutý do RIA a do kmeňa/RIA bol priamo implantovaný DES (Biomatrix 3,5/18 mm). Vzápätí po implantácii stentu došlo k noflow fenoménu a zrušeniu obehu pacienta (obr. 3). Opakovaná trombextrakcia bola bez efektu, bol podaný eptifibatid v dávke 10 mg, napriek ďalšiemu podaniu i.v. adrenalínu (celkovo 5 mg) a proťahovanej resuscitácii sa nedarilo obnoviť adekvátny obeh. Ako posledná možnosť bolo podané 200 µg adrenalínu intrakoronárne (1mg ampula adrenalínu, t.j. 1 ml, sa natiahne do 10ml striekačky a doriedi sa fyziologickým roztokom do 10 ml, z tohto sa odtiahne 2 ml do ďalšej striekačky – toto predstavuje 200 µg adrenalínu). Následne došlo k obnoveniu prietoku LCA a vzostupu tlaku krvi na 140/90 mm Hg (obr. 4). Po zavedení vodiča do RCx, dilatácii oka stentu a trombextrakcii bol v kmeni realizovaný záverečný kissing (Sapphire 3,5/15 v RIA a Sapphire 3,0/15 mm v RCx) s optimálnym výsledkom (obr. 5). Bola dokončená koronarografia s nálezom len nevýznamných stenóz RCA a nakoniec bol cez pôvodný femorálny prístup zavedený 8F intraaortálny balonkový kontrapul-

zátor (IABP). Po objemovej resuscitácii bolo možné po 24 hodinách pacienta odpojiť od IABP a vazopresory znížiť na minimálnu dávku. Echokardiograficky bola prítomná zachovaná systolická funkcia ľavej komory s ejekčnou frakciou (EF) 50 %, bez významnejšej chlopňovej chyby. V ďalšom priebehu dominovalo postresuscitačné poškodenie mozgu s ischemickou cievnu mozgovou príhodou v povodí arteria cerebri media vpravo, pacient však bol hemodynamicky stabilný. Po proťahovanej hospitalizácii bol pacient propusten len s miernym neurologickým deficitom.

Diskusia

Najúčinnejšou liečebnou metódou u STEMI je včasná reperfúzia, pričom vo väčšine prípadov je preferovaná primárna PCI.⁶ Napriek tejto liečbe u pomerne signifikantnej časti pacientov nedochádza k adekvátnej perfúzii srdcového tkaniva aj v prípade zpriechodnenej koronárnej tepny. Perzistentná dysfunkcia myokardu vedie k zhoršenej remodelácii ľavej komory a srdcovému zlyhávaniu, čo následne zhoršuje prognózu pacientov. Toto je známe ako noflow fenomén. Angiograficky diagnostikujeme noflow fenomén v prípade zníženého toku kontrastnej látky (prietok TIMI 0–2), vysokého frame countu TIMI alebo abnormálneho myokardiálneho blush gradingu (MBG 0–2).² Patomechanizmus tohto fenoménu je komplexný, ale mikrovaskulárna priechodnosť koronárnych tepien je najviac ohrozená spazmom, mikrotrombotickými embolizáciami a reperfúznym poškodením.^{3,7}

Kardiovaskulárne rizikové faktory ako arteriálna hypertenzia, fajčenie, hyperlipidémia a diabetes mellitus sú takisto akceptované ako rizikové faktory noflow fenoménu a ich ovplyvnením môžeme pri STEMI znížiť výskyt noflow po primárnej PCI. Optimálna hodnota glykémie pred PCI znižuje výskyt noflow jednak nepriamo zlepšeným koronárnej mikrovaskulárnej cirkulácie a tiež priamo efektom akútnej hyperglykémie na reperfúzne poškodenie.^{8–10} Podobne má vplyv na redukciu noflow u pacientov s hyperlipidémiou intenzívna liečba statínmi pred PCI.¹¹ K ďalším preventívnym opatreniam patria primárny stenting lézie, vyhnutie sa vysokotlakovým dilatáciám stentu a čo najkratší čas príchodu pacientov so STEMI na katetrizačný sál.² Podľa posledných doporučení sa rutinná trombextrakcia u STEMI nedoporučuje, je na zváženie v prípade reziduálneho trombu po otvorení tepny.⁶ Podľa Manciniho metaanalýzy bola aspiračná trombektómia spojená s nižším výskytom noflow, aj keď sa nepreukázal jej dlhodobý klinický benefit.¹²

V prípade podozrenia na noflow na katetrizačnom sále sa treba v prvom rade presvečiť, že epikardiálne tepny sú liečené optimálne, teda vylúčiť disekciu koronárnej tepny, akútnu trombózu stentu a arteriálny spazmus.¹³ V prípade potvrdenia noflow fenoménu máme k dispozícii niekoľko farmakologických prípravkov. Tradične je to podanie vazodilatačných látok ako adenosín, nitroprusid sodný alebo blokátory kalciových kanálov, preferenčne cez mikrokatéty, aby sme znížili nežiaduce systémové účinky liečiv.² Adenosín sa v prípade noflow podáva v dávke 100–200 µg. Využíva sa jeho vazodilatačný efekt ako aj inhibícia agregácie doštičiek a formácie trombembolu.

Jeho krátky biologický polčas ako aj potencionalne nežiaduce účinky v zmysle atrioventrikulárnej blokády a hypotenzie jeho použitie limitujú.^{14–16} Podľa nedávnej štúdie REFLO-STEMI rutinné podávanie adenosínu u STEMI nevedlo k zmenšeniu infarktového ložiska ani k zníženiu mikrovaskulárnej obštrukcie a naopak mierne zvyšovalo výskyt srdcového zlyhávania.¹⁷ Intrakoronárne podaný nitroprusid sodný v dávke 50–300 µg spôsobuje značnú a prolongovanú vazodilatáciu a myokardiálnu hyperémiu.¹⁸ Dve metaanalýzy potvrdili benefit nitroprusidu sodného v menežmente noflow fenoménu,^{19,20} aj keď v už spomínanej štúdii REFLO-STEMI rutinné podávanie nitroprusidu u STEMI nevedlo k zmenšeniu infarktového ložiska ani k zníženiu mikrovaskulárnej obštrukcie.¹⁷ Z blokátorov kalciových kanálov bolo testovaných viacero prípravkov ako verapamil, diltiazem a nikardipín. Nondihydropyridínové blokátory kalciových kanálov preukázali účinnosť v liečbe noflow fenoménu, avšak ich použitie limituje negatívny inotropný účinok.²¹ Nikardipín má lepší bezpečnostný profil a jeho účinnosť bola potvrdená v práci autorov Huang a spol. na 72 pacientoch s noflow.²² Treba ale povedať, že doposiaľ publikované dáta nie sú dostatočné na definitívne potvrdenie účinnosti týchto prípravkov.² Z ďalších prípravkov možno použiť nikorandil, čo je aktivátor draslíkových kanálov a nikotamid nitrát. V štúdiách potvrdil účinnosť v liečbe noflow fenoménu, ako aj zlepšenie ejekčnej frakcie a plniacich tlakov ľavej komory.^{23,24} Podľa posledných európskych doporučení pre myokardiálnu revascularizáciu je možné ako „bail out“ v prípade noflow použiť inhibitory glykoproteínu IIb/IIIa, aj keď jednoznačné dáta na to taktiež nemáme.²⁵

Adrenalin má zmiešaný β - a α -mimetický efekt, pričom v nízkych dávkach sa uplatňuje β - (β_1 - a β_2 -) mimetický efekt a vo vyšších dávkach sa prejaví α -mimetický účinok.²⁶ Koronárne tepny majú α - aj β -adrenergické receptory, ktoré nie sú uniformne rozložené, pričom vo veľkých tepnách dominujú α_1 -receptory a v malých koronárnych arteriolách predomínajú β_2 -receptory.²⁷ Pri vysokých dávkach ako napríklad pri kardiopulmonálnej resuscitácii môže adrenalin spôsobiť cestou α_1 -receptorov koronárny spazmus, ale cestou aktivácie β_2 -receptorov spôsobujú nižšie dávky intrakoronárne podané adrenalinu naopak vazodilatáciu.²⁸ K tomu aktiváciou β_1 -receptorov zvyšuje inotropnú a chronotropnú stimuláciu myokardu. Benefit podania intrakoronárneho adrenalinu pri noflow bol prvý krát popísaný v práci Skeldinga a spol., kde bol podaný u 29 pacientov s refraktérnym noflow napriek štandardnej liečbe, so zlepšením prietoku TIMI u 27 pacientov.⁵ V ďalšej práci Aksu a spol. u pacientov so STEMI bol podaný intrakoronárny adrenalin u 12 pacientov s refraktérnym noflow napriek štandardnej liečbe. Použité dávky boli 100–400 µg a úspech s obnovením prietoku TIMI 3 dosiahli u 9 (75 %) pacientov. Pritom podanie adrenalinu bolo dobre tolerované, bez významných hemodynamických alebo chronotropných efektov.⁴ Tento dobre tolerovaný hemodynamický efekt sa ukázal aj v práci autorov Choi a spol. u pacientov s ťažkou hypotenziou pri PCI, ktorí nereagovali na inú liečbu.²⁹ Ani v jednej z uvedených štúdií sa nevyskytla pretrvávajúca komorová tachykardia. V oboch štúdiách s noflow sa vyskytla hypotenzia asociovaná s noflow u 42–48 % pacientov a zvýšenie koronárneho prietoku korekciou hypotenzie

(α - a β_1 -mimetický účinok adrenalínu) môže byť ďalší potencionálny mechanizmus účinku na noflow fenomén.^{4,5} Obe tieto štúdie majú svoje limitácie a vzhľadom na nedostatok klinických dát nemožno považovať intrakoronárny adrenalin za štandardnú liečbu noflow. Nedávno bola navrhnutá štúdia RESTORE-SIRIO na otestovanie efektu intrakoronárneho adrenalínu na myokardiálnu reperfúziu u pacientov so STEMI.³⁰ Použitie intrakoronárneho adrenalínu môže byť užitočné aj v prípade generalizovaného spazmu koronárnych tepien.³¹

Záver

Momentálne nie je jednoznačný konsenzus, ako najlepšie menežovať noflow fenomén. V prípade noflow, ktorý perzistuje napriek podaniu štandardnej liečby, je možné použiť intrakoronárny adrenalin. Intrakoronárny adrenalin je aj podľa našich skúseností dobre tolerovaný a dokáže zvrátiť aj na pohľad beznádejné situácie. Na potvrdenie tohto efektu však vzhľadom k nedostatku dát budú potrebné ďalšie randomizované štúdie.

Literatúra

- Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "noreflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974;54:1496–506.
- Rezkalla SH, Stankowski RV, Hanna J, et al. Management of No-Reflow Phenomenon in the Catheterization Laboratory. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:215–223.
- Niccoli G, Scalone G, Lerman A, Crea F. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2016;37:1024–1033.
- Aksu T, Guler TE, Colack A, et al. Intracoronary epinephrine in the treatment of refractory no-reflow after primary percutaneous coronary intervention: a retrospective study. *BMC Cardiovasc Disord* 2015;15:10.
- Skelding KA, Goldstein JA, Mehta L, et al. Resolution of refractory no-reflow with intracoronary epinephrine. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;57:305–309.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119–177.
- Galiuto L. Optimal therapeutic strategies in the setting of post-infarct no reflow: the need for a pathological classification. *Heart* 2004;90:123–125.
- Malmberg K, Rydén L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57–65.
- Di Carli NF, Janisse J, Grunberger G, Ager J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1387–1393.
- Iwakura K, Ito H, Ikushima M, et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1–7.
- Li XD, Yang YJ, Hao YC, et al. Effects of pre-procedural statin therapy on myocardial no-reflow following percutaneous coronary intervention: a meta analysis. *Chin Med J (Engl)* 2013;126:1755–1760.
- Mancini JG, Filion KB, Windle SB, et al. Meta-analysis of the long-term effect of routine aspiration thrombectomy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2016;118:23–31.
- Maddury J, Nemani L. No-Reflow. *Ind J Car Dis Wom* 2017;2:82–98.
- Forman MB, Jackson EK. Importance of tissue perfusion in ST segment elevation myocardial infarction patients undergoing reperfusion strategies: role of adenosine. *Clin Cardiol* 2007;30:583–585.
- Forman MB, Stone GW, Jackson EK. Role of adenosine as adjunctive therapy in acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drug Rev* 2006;24:116–147.
- Forman MB, Hou D, Jackson EK. Treating Acute "No-Reflow" with Intracoronary Adenosine. *Tex Heart Inst J* 2008;35:439–446.
- Nazir SA, Khan JN, Mahmoud IZ, et al. The REFLO-STEMI (REperfusion Facilitated by Local adjunctive therapy in ST-Elevation Myocardial Infarction) trial: a randomised controlled trial comparing intracoronary administration of adenosine or sodium nitroprusside with control for attenuation of microvascular obstruction during primary percutaneous coronary intervention. *Southampton (UK): NIHR Journals Library*; 2016 Dec. PMID: 27929619.
- Parham WA, Bouhasin A, Ciaramita JP. Coronary hyperemic dose responses of intracoronary sodium nitroprusside. *Circulation* 2004;109:1236–1243.
- Su Q, Li L, Naing KA, Sun Y. Safety and effectiveness of nitroprusside in preventing no-reflow during percutaneous coronary intervention: a systematic review. *Cell Biochem Biophys* 2014;68:201–206.
- Zhao S, Qi G, Tian W, et al. Effect of intracoronary nitroprusside in preventing no reflow phenomenon during primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Interv Cardiol* 2014;27:356–364.
- Wang L, Cheng Z, Gu Y, Peng D. Short-term effects of verapamil and diltiazem in the treatment of no reflow phenomenon: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int* 2015;2015:382086.
- Huang R, Patel P, Walinsky P. Efficacy of intracoronary nicardipine in the treatment of no-reflow during PCI. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:671–676.
- Iwakura J, Ito H, Okamura A. Nicorandil treatment in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circ J* 2009;73:925–931.
- Wu M, Huang Z, Xie H, Zhou Z. Nicorandil in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e78231.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87–165.
- Vítovec J, Špíňar J, et al. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. 2. vydání. Praha: Grada Publishing, a.s, 2004:248.
- Barbato E. Role of adrenergic receptors in human coronary vasomotion. *Heart* 2009;95:603–608.
- Zhang ZP, Su X, Yang YC, et al. Cardiac arrest with coronary artery spasm: does the use of epinephrine during cardiopulmonary arrest exacerbate the spasm? *Am J Emerg Med* 2015;33:479.e5–479.e6.
- Choi JH, Chun KJ, Lee SH, et al. Usefulness of Intracoronary Epinephrine in Severe Hypotension during Percutaneous Coronary Interventions. *Korean Circ J* 2013;43:739–743.
- The RESTORE-SIRIO Randomized Controlled Trial (RESTORE-SIRIO), 2016, February. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov>.
- Malik V, Safaa A, Clugston R, et al. How should I treat this unusual anterolateral ST-elevation myocardial infarction with recurrent ventricular fibrillation and cardiac arrest? *EuroIntervention* 2016;12:928–932.