

В.Й. Целуйко, М.М. Дьолог, О.А. Леоненко

Харківська медична академія післядипломної освіти

Феномен невідновленого кровотоку та фактори ризику його виникнення в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевакцією сегмента ST після черезшкірного коронарного втручання

Мета роботи – визначити частоту виникнення феномена невідновленого кровотоку (ФНК) після проведення черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) у хворих з інфарктом міокарда з елевакцією сегмента ST та дослідити клініко-анамнестичні й ангіографічні фактори ризику, асоційовані з розвитком ФНК.

Матеріали і методи. Обстежено 105 пацієнтів віком від 36 до 85 років (у середньому $(60,40 \pm 2,03)$ року), яких госпіталізували в Харківську міську клінічну лікарню № 8 у період із січня 2014 р. до вересня 2017 р. з діагнозом інфаркт міокарда (ІМ) з елевакцією сегмента ST. ЧКВ проводили одразу після встановлення діагнозу ІМ, у середньому через $(7,6 \pm 1,2)$ год після появи перших симптомів. ФНК визначали після реканалізації інфарктзалежної артерії (ІЗА) як відсутність оптимальної міокардіальної перфузії за допомогою шкали MBG (Myocardial blush grade, MBG ≤ 2). Пацієнти ($n=18; 17,1\%$), у яких було зафіксовано ФНК, становили основну групу; пацієнти ($n=87; 82,9\%$), ангіографічні дані яких відповідали критеріям успішного ЧКВ, становили контрольну групу.

Результати. Аналіз груп показав що частота розвитку ФНК була статистично значуще вищою у хворих з часом «біль – балон» понад 12 год (відношення шансів (ВШ) 4,8; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,6–14,1; $p < 0,05$), гострою серцевою недостатністю 3–4-го класу за Killip (ВШ 8,6; 95 % ДІ 2,44–30,26; $p < 0,05$), циркулярним інфарктом (ВШ 8,5; 95 % ДІ 1,31–55,24; $p < 0,05$), діаметром ІЗА > 3 мм (ВШ 4,69; 95 % ДІ 1,59–13,85; $p < 0,01$) та наявною «обрізаною» оклюзією (ВШ 12,69; 95 % ДІ 3,79–40,19; $p < 0,001$), у той час як пацієнти з часом «біль – балон» менше 6 год мали статистично значуще нижчу кількість випадків ФНК (ВШ 0,13; 95 % ДІ 0,03–0,618; $p < 0,05$).

Висновки. ФНК після ургентного ЧКВ виникає у значної (17,1 %) кількості пацієнтів з ІМ з елевакцією сегмента ST на тлі проведення стандартної медикаментозної терапії та асоційований з часом ішемії, діаметром ІЗА понад 3 мм, циркулярним інфарктом та ангіографічними ознаками, що свідчать про наявність великої кількості атеротромботичних мас в ІЗА.

Ключові слова: феномен невідновленого кровотоку, коронарографія, черезшкірне коронарне втручання, гострий інфаркт міокарда з елевакцією сегмента ST.

Посилання: Целуйко В.Й., Дьолог М.М., Леоненко О.А. Феномен невідновленого кровотоку та фактори ризику його виникнення в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевакцією сегмента ST після черезшкірного коронарного втручання // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія.– 2018.– № 3.– С. 16–25.

To cite this article: Tseluyko VI, Doloh MM, Leonenko OA. «No-reflow» phenomenon and risk factors associated with its development after primary percutaneous coronary interventions in patients with ST elevation myocardial infarction. *Cardiac Surgery and Interventional Cardiology*. 2018;3(22):16-25 (in Ukr.).

Iнфаркт міокарда (ІМ) на сьогодні залишається однією з головних причин інвалідизації та смерті від серцево-судинних захворювань як в Україні, так і у світі. За статистичними даними,

загальна смертність від ІМ разом зі смертністю на догоспітальному етапі досягає 45 %, протягом першого року після перенесеного ІМ помирає кожний п'ятий пацієнт [2].

Таблиця 1
Ангіографічні градації ступеня відновлення коронарного кровотоку TIMI та MBG

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

Як відомо, головною причиною розвитку ІМ є атеротромбоз інфарктзалежної артерії (ІЗА), а своєчасне проведення реперфузійних заходів (тромболітична терапія – ТЛТ та черезшкірне коронарне втручання – ЧКВ) забезпечує відновлення епікардіального кровотоку. Для оцінки ступеня відновлення коронарного кровотоку прийнято орієнтуватися на ангіографічні критерії за шкалою TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) (табл. 1) [4–6]. Однак критерієм ефективності ТЛТ та ЧКВ має бути не тільки відновлення кровотоку в епікардіальній частині ІЗА (TIMI 3), а й повна і стійка реперфузія тканин в ішемізованій ділянці міокарда, що приведе до обмеження зони некрозу [4]. На жаль, при тривалій ішемії відбувається значне структурне і функціональне пошкодження в системі мікроциркуляції, що призводить до недостатнього кровопостачання кардіоміоцитів, навіть за умови наявності ефективного кровотоку по ІЗА [7]. Така парадоксальна ситуація описана в літературі як slow-reflow та no-reflow phenomenon або феномен невідновленого кровотоку (ФНК) [18], який має багатофакторний характер розвитку і прогресування з послідовним приєднанням основних його складових – ішемії міокарда, реперфузії та атеротромбоемболізму [6, 12]. J.K. Fajer [5] у нещодавньому метааналізі 27 проспективних досліджень ФНК, показав, що відсутність оптимальної перфузії міокарда трапляється у 2–40 % випадків реваскуляризації, хоча є повідомлення про те, що частка пацієнтів з оптимальною реперфузією міокарда після ЧКВ становить не

більше 35 % [19]. Кілька досліджень показали, що виникнення ФНК має сильний негативний вплив на прогноз, що знижує потенційну користь від ЧКВ [10], тому стратифікація ризику та рання діагностика ФНК можуть допомогти покращити результати лікування пацієнтів з ІМ. Для оцінки перфузії міокарда у клінічній практиці широко використовують індекс MBG [3, 4, 9, 19] – Myocardial Blush Grade – ангіографічну шкалу, за допомогою якої оцінюють ступінь рентгеноконтрастності коронарної мікроциркуляції і її кліренс після контрастної ін'єкції (див. табл. 1).

Як відомо з літературних джерел [13], зниження міокардіальної перфузії (MBG менше 3 балів) є доказом розвитку ФНК і предиктором несприятливого прогнозу. A.W. van't Hof та співавтори на вибірці більш ніж з 700 пацієнтів показали, що ангіографічна картина за шкалою MBG, яка спостерігається одразу після проведення ЧКВ, пов'язана з розміром ІМ і прогнозує розвиток систолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) та довгострокову смертність [19]. Крім того, зниження MBG і розвиток ФНК були значно пов'язані з розвитком симптомів серцевої недостатності та серцево-судинних ускладнень [2, 4, 9].

Водночас інші дослідники [15] діагностують ФНК тільки як відсутність оптимального епікардіального кровотоку після реканалізації, ангіопластики та стентування ураженої ІЗА, за умов відсутності очевидних механічних перепон для кровопостачання (дисекції інтими, наявності тромбу, гемодинамічно значущого артері-

ального спазму, резидуального стенозу $> 15\%$ тощо), що відображається зниженням оцінки TIMI ≤ 2 балів без урахування балів за MBG. Ми поділяємо думку японських дослідників на чолі з H. Ito [10], що такий підхід не може достатньою мірою висвітлити проблему ФНК, адже не дозволяє вводити в дослідження пацієнтів, у яких наявне погіршення міокардіальної перфузії на тлі повного відновлення епікардіального кровотоку.

Таким чином, вивчення ФНК у пацієнтів з ІМ з елевациєю сегмента ST та факторів ризику, асоційованих з його розвитком на рівні мікроциркуляції, становить клінічний інтерес, адже саме відсутність кровопостачання міокарда на рівні мікроциркуляції призводить до відомих негативних наслідків [3, 4, 9, 15, 16, 19] незалежно від того, відновлений епікардіальний кровотік чи ні.

Мета роботи – визначити частоту виникнення феномена невідновленого кровотоку після проведення черезшкірного коронарного втручання у хворих з інфарктом міокарда з елевациєю сегмента ST та дослідити клініко-анамнестичні й ангіографічні фактори ризику, асоційовані з розвитком феномена невідновленого кровотоку.

Матеріали і методи

У дослідженні взяли участь 105 пацієнтів віком 36–85 років (у середньому $(60,40 \pm 2,03)$ року) з ІМ з елевациєю сегмента ST, які були госпіталізовані в Харківську міську клінічну лікарню № 8 у період із січня 2014 р. до вересня 2017 р. Більшість становили чоловіки – 79 (75,2 %) осіб. Хворих із цукровим діабетом було 23 (21,9 %), з артеріальною гіпертензією – 89 (84,8 %), з ожирінням – 26 (24,8 %). Систолічну дисфункцію ЛШ зареєстровано у 27 (25,2 %) пацієнтів – за даними ехокардіографії, проведеної в першу добу після госпіталізації.

Гострий ІМ з елевациєю сегмента ST діагностували на підставі клінічних і лабораторно-інструментальних обстежень згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2014 та 2017 р.

У дослідження залучали чоловіків або невагітних жінок віком 18 років і старших, які мали діагноз ІМ з елевациєю сегмента ST та підписали інформований дозвіл на залучення в дослідження.

Критерії вилучення: відмова пацієнта від участі в дослідженні; відсутність показань та/або протипоказання для проведення ЧКВ; повторний ІМ; стан після аортокоронарного шунтування; наявність у хворих тяжкої супутньої патології (хронічної хвороби нирок IV–V стадії, злюкіс-

них новоутворень, вад серця тощо), яка суттєво впливає на перебіг ІМ; наявність у пацієнтів ментальних особливостей, які можуть спричиняти низьку прихильність до лікування або контролю динаміки захворювання.

Після встановлення діагнозу ІМ з елевациєю сегмента ST та госпіталізації хворих до відділення інтенсивної терапії пацієнтів в ургентному порядку скеровували в катетерну лабораторію для виконання діагностичної ангіографії з метою виявлення ІЗА та подальшого проведення ЧКВ ad hoc. Інтервенцію виконували за стандартною методикою трансрадіальним або, в разі наявності обмежень використання трансрадіального, трансфеморальним доступом з внутрішньовенным введенням нефракціонованого гепарину (50–70 МО/кг) та інtrakоронарним введенням 0,1 мг нітрогліцерину за умови відсутності артеріальної гіпотензії. Критеріями успішної реканалізації ІЗА були резидуальний стеноз стентованої ділянки не більше 10–15 %, кровотік TIMI 3 (Thrombolysis In Myocardial Infarction), міокардіальна перфузія MBG 3 (Myocardial Blush Grade).

Надалі пацієнти отримували стандартну медикаментозну терапію згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2014 ESC/EACTS).

ФНК діагностували після проведення ЧКВ як відсутність оптимальної перфузії в ішемізованій ділянці міокарда, що відображалося зниженням оцінки за шкалою MBG ≤ 2 . Діагноз ФНК виставляли за відсутності ангіографічних ознак дисекції в ІЗА, наявності тромбу, гемодинамічно значущого артеріального спазму, резидуального стенозу $> 15\%$ та інших з'ясованих інtrakоронарних причин уповільнення кровотоку.

Усі хворі після проведення ЧКВ залежно від ангіографічної картини були розподілені на дві групи: основна група ($n=18$; 17,1 %) – пацієнти, у яких зафіксували ФНК; контрольна група ($n=87$; 82,9 %) – пацієнти, ангіографічні дані яких відповідали критеріям успішного ЧКВ.

Пацієнти обох груп були порівнянними за співвідношенням статей, середнім віком, індексом маси тіла та наявністю супутньої патології: цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, ожиріння. Проаналізовано кількість хворих з діастолічною дисфункцією та в які терміни хворим було виконано ЧКВ від моменту початку болювого нападу (час «біль – балон»), порівнювали медикаментозну тактику, що була застосована в пацієнтів кожної з груп до проведення ЧКВ. Із даних анамнезу життя були досліджені: частота ангінозних нападів протягом останнього року, частка пацієнтів, що контролювали свій артеріальний тиск, частка курців та хворих, які мали

обтяжену спадковість (серцево-судинні захворювання у родичів першої лінії) і постійно приймали статини до госпіталізації.

Порівнювали дані, отримані під час коронарографії, проведення ЧКВ та контрольної ангіографії одразу після ЧКВ.

При виконанні коронарографії аналізували таку інформацію: локалізація ІЗА за даними коронарографії (права коронарна артерія, обвідна гілка лівої коронарної артерії (ЛКА), передня низхідна артерія); локалізація ІМ за даними ЕКГ (ІМ передньої чи задньої стінки ЛШ, циркулярний інфаркт, ІМ правого шлуночка); кількість балів за шкалою SYNTAX (легке коронарне ураження – до 22 балів, середньотяжке – 22–32 бали, тяжке – понад 32 бали); тип інфаркт-асоційованого інтракоронарного ураження: повна оклюзія (100 % стеноз просвіту, який відображається відсутністю антеградного кровотоку TIMI 0, але можливе контрастування дистальних відділів за рахунок колатералей), субоклюзія (стеноз > 90 % просвіту), гемодинамічно значущий стеноз (> 70 % просвіту); тромбоемболія (на коронарограмі виявляється як дефект наповнення з частковим просоченням контрасту з трьох боків, або як рух емболу руслом артерії); частота «обрізаної» оклюзії. Також досліджували тип кровопостачання (правий – якщо задня міжшлуночкова артерія віходить від правої коронарної артерії, лівий – якщо задня міжшлуночкова артерія віходить від обвідної гілки ЛКА); середній діаметр ІЗА та протяжність зони ураження, які вимірювалися за допомогою програмного забезпечення ангіографічної системи Shimadzu BRANSIST ALEXA (Японія); кількість уражених зон згідно з SYNTAX Score: враховували всі ураження зі стенозом більше 50 % в артеріях діаметром більше 1,5 мм (до трьох стенозованих сегментів, що розташовані поруч, вважали одним ураженням, проте стенозовані ділянки, розташовані на відстані більш ніж трьох сегментів одне від одного, рахували як дві зони ураження). Також пацієнти групувалися за кількістю уражених судин (одна, дві або три). Хворі зіставлялися за наявністю вираженого кальцину ІЗА (стінка судини непрозора більш ніж в одній ангіографічній проекції, кальциноз спостерігається в усіх стінках ураженого сегмента) та звивистості ІЗА (в руслі артерії є один чи більше вигин > 90°, або три чи більше вигинів від 45° до 90° проксимальніше від ураженого сегмента).

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою прикладних програм Statistica та пакета XLSTAT Microsoft Office Excel 2013. Статистичну значущість результатів оцінювали за t-критерієм Стьюдента для неза-

лежних вибірок. Для порівняння якісних характеристик використовували критерій χ^2 Пірсона (при малій вибірці з поправкою Йейтса). Також для статистично значущих розбіжностей розраховували відношення шансів (ВШ) та 95 % довірчий інтервал (ДІ) для ВШ. Кількісні показники наведено у вигляді середнього арифметичного (М) та стандартного відхилення (SD). Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Проведено аналіз епікардіального кровотоку в ІЗА та міокардіальній перфузії до виконання ЧКВ та після його завершення за допомогою шкал TIMI та MBG (див. табл. 1). Результати аналізу свідчать про значне покращення кровотоку в ІЗА та перфузії міокарда в ішемізованій ділянці в більшості пацієнтів з ІМ та елевацією сегмента ST (табл. 2), однак у значній частини хворих (17,1 %) не було досягнуто оптимального відновлення міокардіальної перфузії (MBG > 2), а у 8 (7,6 %) осіб це супроводжувалося відсутністю оптимального епікардіального кровотоку (TIMI < 3).

Аналізуючи середній час від початку бальового нападу до реканалізації ІЗА/реперфузії міокарда в ході ЧКВ, виявили тенденцію до збільшення часу «біль – балон» в основній групі порівняно з контрольною, хоча відмінності були статистично незначущими через недостатню потужність дослідження ($(9,6 \pm 1,4)$ та $(6,8 \pm 1,1)$ год відповідно, $p > 0,05$). Хворі обох груп були розподілені залежно від часу проведення ЧКВ на три підгрупи: до 6 год (41,9 %), від 6 до 12 год (35,3 %) та більше 12 год (22,8 %). Виявилось, що частота розвитку ФНК найнижча у тих хворих, яким було проведено ЧКВ до 6 год від початку симптомів (ВШ 0,13; 95 % ДІ 0,03–0,618; $p < 0,05$), у той час як у пацієнтів з пізнім ЧКВ (понад 12 год від бальового нападу) ризик ФНК був найвищим (ВШ 4,8; 95 % ДІ 1,6–14,1; $p < 0,05$). Таке, майже п'ятикратне, підвищення ризику ФНК при пізній реканалізації ІЗА може бути обумовлене патофізіологічним механізмом розвитку феномена: більш довгий час ішемії супроводжується набряком міокарда, що призводить до механічної обструкції на рівні мікроциркуляції.

Результати також свідчать про підвищення частоти розвитку ФНК у пацієнтів з III–IV класом за Killip (ВШ 8,6; 95 % ДІ 2,44–30,26; $p < 0,05$), у той час як частота розвитку ФНК у пацієнтів з класом Killip 1–2 була найнижчою (11,9 %; $p < 0,05$). Отримані результати можуть

Таблиця 2
Епікардіальний кровотік та міокардіальна перфузія до та після проведення черезшкірного коронарного втручання

Показник	MBG			Усього	Тренд	Статистична значущість
	0/1	2	3			
До ЧКВ						
TIMI						
0/1	58 (60,4 %)	0	0	58 (55,2 %)	–	$\chi^2 = 37,59$
2	32 (33,3 %)	3 (50,0 %)	0	35 (33,3 %)	–	$p < 0,001$
3	6 (6,3 %)	3 (50,0 %)	3 (100 %)	12 (11,5 %)	–	
Усього	96 (91,4 %)	6 (5,7 %)	3 (2,9 %)	105 (100 %)	–	–
Після ЧКВ						
TIMI						
0/1	3* (18,8 %)	0	0	5 (4,7 %)	-50,5 %	$\chi^2 = 51,24$
2	5* (31,2 %)	1* (50,0 %)	0	3 (2,9 %)	-30,4 %	$p < 0,001$
3	8* (50,0 %)	1* (50,0 %)	87** (100,0 %)	97 (92,4 %)	+80,9 %	
Усього	16* (15,2 %)	2* (1,9 %)	87** (82,9 %)	105 (100 %)	–	–
Тренд	-76,2 %	-3,8 %	+80 %	–	–	–

* Пацієнти, в яких відновлення кровотоку було розцінено як неуспішне (ФНК).

** Пацієнти, які відповідають критеріям успішної реканалізації.

Таблиця 3
Клінічна характеристика хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST контролальної та основної груп

Показник	Усього (n = 105)	Контрольна група (n = 87)	Основна група (n = 18)	Статистична значущість відмінностей
Об'єктивні дані				
Чоловічя стать	79 (75,2 %)	64 (81,1 %)	15 (18,9 %)	$\chi^2 = 0,33$; p > 0,05
Середній вік, роки	60,4 ± 2,1	60,5 ± 2,3	57,9 ± 4,6	t = 0,03**; p = 0,97
Індекс маси тіла, кг/м ²	27,30 ± 0,97	27,2 ± 1,1	27,7 ± 3,5	t = 0,14**; p = 0,89
Супутня патологія				
Цукровий діабет	23 (21,9 %)	21 (91,3 %)	2 (8,7 %)	$\chi^2 = 0,82$; p > 0,05
Артеріальна гіпертензія	89 (84,8 %)	74 (83,1 %)	15 (16,8 %)	$\chi^2 = 0,31$; p > 0,05
Ожиріння	26 (24,8 %)	22 (84,6 %)	4 (15,4 %)	$\chi^2 = 0,001$; p > 0,05
Систолічна дисфункція ЛШ	24 (22,9 %)	17 (70,8 %)	7 (20,1 %)	$\chi^2 = 2,164$; p > 0,05
Анамнестичні дані				
Стенокардія до госпіталізації	69 (65,7 %)	58 (84,1 %)	11 (15,9 %)	$\chi^2 = 0,858$; p > 0,05
Контроль АТ	43 (40,9 %)	35 (81,4 %)	8 (18,6 %)	$\chi^2 = 0,005$; p > 0,05
Тютюнокуріння	31 (29,5 %)	25 (80,7 %)	6 (19,3 %)	$\chi^2 = 0,011$; p > 0,05
Обтяжена спадковість	45 (42,9 %)	37 (82,2 %)	8 (17,8 %)	$\chi^2 = 0,013$; p > 0,05
Прийом статинів до госпіталізації	13 (12,4 %)	10 (76,9 %)	3 (23,1 %)	$\chi^2 = 0,046$; p > 0,05
Клас за Killip				
I-II*	92 (87,6 %)	81 (88,0 %)	11 (12,0 %)	$\chi^2 = 11,28$; p < 0,05
III-IV*	13 (12,4 %)	6 (46,2 %)	7 (53,8 %)	$\chi^2 = 11,28$; p < 0,05
Середній час «біль – балон»	7,6 ± 1,2	6,8 ± 1,1	9,6 ± 1,4	t = 0,03**; p = 0,97
Час «біль – балон»				
До 6 год*	44 (41,9 %)	42 (95,4 %)	2 (4,6 %)	$\chi^2 = 7,00$; p = 0,009
Від 6 до 12 год	37 (35,3 %)	30 (81,1 %)	7 (18,9 %)	$\chi^2 = 0,007$; p > 0,05
Понад 12 год*	24 (22,8 %)	15 (62,5 %)	9 (37,5 %)	$\chi^2 = 7,314$; p = 0,007

* Статистично значущі відмінності. ** Критичне значення t-критерію Стьюдента 1,984, при рівні значущості $\alpha = 0,05$.

Таблиця 4

Медикаментозна терапія на догоспітальному та госпітальному етапі до проведення ЧКВ

Показник	Усього (n = 105)	Контрольна група (n = 87)	Основна група (n = 18)	Статистична значущість відмінностей
АСК 300 мг	103 (98,1 %)	86 (83,5 %)	18 (16,5 %)	p > 0,05
Клопідогрель 300 мг	63 (60,0 %)	52 (82,5 %)	11 (17,5 %)	$\chi^2 = 0,025$ p > 0,05
Клопідогрель 600 мг	20 (19,1 %)	17 (85,0 %)	3 (15,0 %)	$\chi^2 = 0,002$ p > 0,05
Тикагрелор 180 мг	27 (25,7 %)	23 (85,2 %)	4 (14,8 %)	$\chi^2 = 0,006$ p > 0,05
Гепарин 5000 МО підшкірно	38 (36,2 %)	33 (86,8 %)	5 (13,2 %)	$\chi^2 = 0,299$ p > 0,05
Еноксапарін 100 анти-ХА МО/кг підшкірно	69 (65,7 %)	57 (82,6 %)	12 (17,4 %)	$\chi^2 = 0,032$ p > 0,05
Фондапаринукс 2,5 мл підшкірно	36 (34,3 %)	30 (83,3 %)	6 (16,7 %)	$\chi^2 = 0,032$ p > 0,05
Тромболітична терапія	43 (40,9 %)	36 (83,7 %)	7 (16,3 %)	$\chi^2 = 0,05$ p > 0,05
Нітропрепарати	85 (80,9 %)	70 (82,4 %)	15 (17,6 %)	$\chi^2 = 0,002$ p > 0,05
Бета-адреноблокатори	75 (71,4 %)	65 (86,7 %)	10 (13,3 %)	$\chi^2 = 1,825$ p > 0,05
Статини	84 (80,0 %)	71 (84,5 %)	13 (15,5 %)	$\chi^2 = 0,339$ p > 0,05

свідчити про те, що на розвиток ФНК, як і на розвиток гострої серцевої недостатності, впливає площа ураженого міокарда [11]. Те, що розмір ішемізованої ділянки є важливим фактором ризику ФНК, було продемонстровано в експериментальній моделі і згодом підтверджено взаємозв'язком оцінки площи ішемізованого міокарда за даними ЕКГ та ехокардіографії з частотою ФНК [18].

Інші анамнестичні чинники, такі як тривала стенокардія, тютюнокуріння, неконтрольована артеріальна гіпертензія, обтяжена спадковість та прийом статинів до госпіталізації, на ризик розвитку ФНК суттєво не вплинули (табл. 3).

Також між групами пацієнтів не зафіковано статистично значущих відмінностей щодо медикаментозної терапії, отриманої до моменту залучення в дослідження (табл. 4).

У хворих з гострим ІМ з елевацією сегмента ST на підставі даних коронарографії проведено аналіз згідно зі шкалою SYNTAX Score. Легкі ураження коронарного русла (0–22 бали) діагностовано у 38,1 % пацієнтів, середні (22–32 бали) – у 37,6 %, тяжкі (більше 32 бали) – у 34,3 %. У більшості пацієнтів був правий тип кропоостачання – 74,3 %, середня кількість уражених зон згідно з визначенням SYNTAX Score становила $1,68 \pm 0,86$, при цьому в половині до-

сліджуваних пацієнтів (50,5 %) було односудинне ураження, у 15,2 % випадків зафіковано дифузне ураження коронарних артерій. Статистично значущих відмінностей між основною та контрольною групою не зареєстровано (табл. 5).

За даними ЕКГ у 46,7 % пацієнтів визначали ІМ передньої стінки ЛШ, у 53,3 % – задньої стінки, в тому числі ІМ правого шлуночка – у 11,4 %. У 5 (4,8 %) пацієнтів розвинувся циркулярний інфаркт. У цілому локалізація ІМ збігалася з тим, яка артерія виявилася інфарктзалежною: в 35,3 % випадків – права коронарна артерія, у 19,0 % пацієнтів – обвідна гілка ЛКА, у 45,7 % – передня міжшлуночкова артерія. Середня довжина інфаркт-асоційованого ураження становила $(17,8 \pm 3,5)$ мм, середній діаметр ІЗА проксимальніше від ураження – $(3,10 \pm 0,36)$ мм. Виражений кальциноз коронарних артерій виявлявся в 20,0 % випадків, звивистість ІЗА – в 10,5 %. Інфаркт-асоційованим інtrakоронарним ураженням у 41,0 % пацієнтів була гостра оклюзія коронарної артерії, субоклюзія ІЗА була виявлена у 42,9 % пацієнтів, гемодинамічно значущий стеноуз – у 13,3 %, наявність тромбу в ІЗА – у 2,8 % (табл. 6).

Аналізуючи розбіжності між досліджуваними групами, виявили вищу частоту розвитку ФНК при циркулярному інфаркті (ВШ 8,5; 95 % ДІ

Таблиця 5
Ангіографічна характеристика досліджуваних груп згідно зі шкалою SYNTAX Score

Показник	Усього (n = 105)	Контрольна група (n = 87)	Основна група (n = 18)	Статистична значущість відмінностей
Ураження коронарного русла згідно із SYNTAX				
Легкі (0–22 бали)	40 (38,1 %)	32 (80,0 %)	8 (20,0 %)	$\chi^2 = 0,117$; p > 0,05
Середні (22–32 бали)	29 (27,6 %)	25 (86,2 %)	4 (13,8 %)	$\chi^2 = 0,32$; p > 0,05
Тяжкі (> 32 бали)	36 (34,3 %)	30 (83,3 %)	6 (16,7 %)	$\chi^2 = 0,032$; p > 0,05
Тип кровопостачання				
Правий	78 (74,3 %)	66 (84,6 %)	12 (15,4 %)	$\chi^2 = 0,267$; p > 0,05
Лівий	27 (25,7 %)	21 (77,8 %)	6 (22,2 %)	$\chi^2 = 0,267$; p > 0,05
Кількість уражених зон згідно із SYNTAX	1,68 ± 0,86	1,56 ± 0,84	1,96 ± 0,92	t = 0,32*; p = 0,75
Кількість уражених судин				
Одна	53 (50,5 %)	44 (83,0 %)	9 (17,0 %)	$\chi^2 = 0,046$; p > 0,05
Дві	34 (32,4 %)	31 (91,2 %)	5 (8,8 %)	$\chi^2 = 0,134$; p > 0,05
Три	16 (15,2 %)	12 (75,0 %)	4 (25,0 %)	$\chi^2 = 0,298$; p > 0,05

* Критичне значення t-критерію Стьюдента 1,984 при рівні значущості $\alpha = 0,05$.

Таблиця 6
Зв'язок між виникненням ФНК і локалізацією, довжиною ураження та діаметром інфарктзалежної коронарної артерії, а також інфаркт-асоційованим інtrakоронарним ураженням

Показник	Усього (n = 105)	Контрольна група (n = 87)	Основна група (n = 18)	Статистична значущість відмінностей
Локалізація ІМ згідно з ЕКГ				
Передня стінка ЛШ	49 (46,7 %)	42 (85,7 %)	7 (14,3 %)	$\chi^2 = 0,218$; p > 0,05
Задня стінка ЛШ	56 (53,3 %)	45 (80,4 %)	11 (19,6 %)	$\chi^2 = 0,218$; p > 0,05
Циркулярний інфаркт*	5 (4,8 %)	2 (40,0 %)	3 (60,0 %)	$\chi^2 = 4,206$; p < 0,05
Інфаркт правого шлуночка	12 (11,4 %)	8 (66,7 %)	4 (33,3 %)	$\chi^2 = 1,379$; p > 0,05
ІЗА				
Права коронарна артерія	37 (35,3 %)	31 (83,8 %)	6 (16,2 %)	$\chi^2 = 0,007$; p > 0,05
Основний стовбур ЛКА	0	0	0	–
Обвідна гілка ЛКА	20 (19,0 %)	17 (85,0 %)	3 (15,0 %)	$\chi^2 = 0,002$; p > 0,05
Передня міжшлуночкова артерія	48 (45,7 %)	39 (81,25 %)	9 (18,75 %)	$\chi^2 = 0,02$; p > 0,05
Характеристики ураження ІЗА				
Середня довжина, мм	17,8 ± 3,5	16,1 ± 3,4	19,5 ± 3,6	$t = 0,69^{**}$; p = 0,49
Середній діаметр, мм	3,10 ± 0,36	2,85 ± 0,31	3,84 ± 0,39	$t = 1,99^{**}$; p = 0,05
Діаметр > 3 мм*	38 (36,2 %)	26 (68,4 %)	12 (31,6 %)	$\chi^2 = 7,217$; p < 0,01
Діаметр ≤ 3 мм*	67 (63,8 %)	61 (91,0 %)	6 (9,0 %)	$\chi^2 = 7,217$; p < 0,01
Виражений кальциноз	21 (20,0 %)	17 (80,9 %)	4 (19,1 %)	$\chi^2 = 0,004$; p > 0,05
Звивистість	11 (10,5 %)	7 (63,6 %)	4 (36,4 %)	$\chi^2 = 1,86$; p > 0,05
Інфаркт-асоційоване інtrakоронарне ураження				
Гостра оклюзія ІЗА	43 (41,0 %)	32 (74,4 %)	11 (25,6 %)	$\chi^2 = 2,714$; p > 0,05
«Обрізана» оклюзія*	18 (17,1 %)	8 (44,4 %)	10 (55,6 %)	$\chi^2 = 19,42$; p < 0,001
Субоклюзія	45 (42,9 %)	41 (91,1 %)	4 (8,9 %)	$\chi^2 = 2,83$; p > 0,05
Гемодинамічно значущий стеноз	14 (13,3 %)	14 (100,0 %)	0	$\chi^2 = 2,095$; p > 0,05
Наявність тромбу	3 (2,8 %)	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)	$\chi^2 = 2,347$; p > 0,05

* Статистично значуща різниця.

** Критичне значення t-критерію Стьюдента 1,984 при рівні значущості $\alpha = 0,05$.

1,31–55,24; p < 0,05 %), що знову-таки може вказувати на взаємозв'язок між розвитком ФНК та початковою площею ішемізованого міокарда [18, 19]. Середній діаметр ІЗА в основній групі перевищував такий у контрольній групі, але ця

тенденція не мала статистично значущого підтвердження (p = 0,051). Пацієнти були розподілені на дві групи залежно від діаметра ІЗА перед інфаркт-асоційованим ураженням. У пацієнтів з діаметром ІЗА більше 3 мм частота розвитку

ФНК була статистично значуще вищою, ніж у хворих з діаметром ІЗА 3 мм або менше (ВШ 4,69; 95 % ДІ 1,59–13,85; $p < 0,01$).

Частота розвитку ФНК була також статистично значуще вищою в пацієнтів, які мали ангіографічні ознаки «обрізаної» оклузії (ВШ 12,69; 95 % ДІ 3,79–40,19; $p < 0,001$). Відсутність конусоподібного звуження при гострій оклузії, так само як і великий діаметр ІЗА, може свідчити про наявність великої кількості тромботичних мас дистальніше від місця оклузії згідно з Н.К. Yip та співавторами [20]. При проведенні балонної ангіопластики тромботичні маси фрагментуються та, з відновленням кровотоку в ІЗА, переміщуються в мікроциркуляторне русло, що може ініціювати мікроемболічний механізм розвитку ФНК [14].

J.-W. Wang та співавтори дослідили 1776 пацієнтів, які були розподілені у групу ФНК та групу з відновленим кровотоком. Аналіз цих груп за 18 анамнестичними і біохімічними та 12 ангіографічними характеристиками показав, що групи мають статистично значущі розбіжності за віком, часом «біль – балон», рівнем глюкози в крові та кількістю нейтрофілів, класом за Killip, а також різну кількість балів за шкалами Pre-PCI Thrombus Score та Collateral Circulation Grade [20].

Також метааналіз 27 ретроспективних та пропективних досліджень ФНК, проведених у період з 2007 до 2017 р., в яких взяло участь понад 15 тис. пацієнтів, продемонстрував залежність розвитку ФНК від віку (ВШ 1,89; 95 % ДІ 1,52–2,36; $p < 0,0001$), чоловічої статі (ВШ 1,27; 95 % ДІ 1,05–1,55; $p = 0,016$), обтяженого сімейного анамнезу (ВШ 0,84 0,72–0,99; $p = 0,033$), тютюно-куріння (ВШ 0,78; 95 % ДІ 0,65–0,94; $p = 0,0090$), цукрового діабету (ВШ 1,45; 95 % ДІ 1,16–1,81; $p = 0,0010$), артеріальної гіпертензії (ВШ 0,84; 95 % ДІ 0,76–0,93; $p = 0,001$), часу «біль – балон» (ВШ 1,92; 95 % ДІ 1,05–3,49; $p = 0,0330$) і класу за Killip більше 2 (ВШ 2,82; 95 % ДІ 1,90–4,18; $p < 0,0001$) [5].

Ці результати підтверджено і в нашому дослідженні, яке демонструє, що розвиток ФНК корелює з класом за Killip, часом між виникненням болювого нападу та відновленням кровотоку в

ІЗА, розвитком циркулярного інфаркту і такими ангіографічними ознаками, як діаметр ІЗА та відсутність конусоподібного звуження при гострій оклузії.

Висновки

Проведення черезшкірного коронарного втручання в більшості хворих з гострим інфарктом міокарда сприяє поліпшенню кровотоку в інфарктзалежній коронарній артерії та перфузії міокарда в ішемізованій ділянці, однак у частини пацієнтів (17,1 %) міокардіальна перфузія не була відновлена (MBG < 3).

Розвиток феномена невідновленого кровотоку асоційований з тривалістю періоду до втручання (частота феномена невідновленого кровотоку була найнижчою у групі хворих, яким проведено черезшкірне коронарне втручання до 6 год від початку симптомів (ВШ 0,13; 95 % ДІ 0,03–0,618; $p < 0,05$), та найвищою – в пацієнтів з пізнім (понад 12 год від болювого нападу) черезшкірним коронарним втручанням (ВШ 4,8; 95 % ДІ 1,6–14,1; $p < 0,05$)); наявністю високого класу серцевої недостатності (III–IV за Killip) (ВШ 8,6; 95 % ДІ 2,44–30,26; $p < 0,05$) та циркулярним інфарктом (ВШ 8,5; 95 % ДІ 1,31–55,24; $p < 0,05$). Не встановлено зв'язку між статтю, віком, наявністю артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, попередньою терапією та частотою розвитку феномена невідновленого кровотоку.

Серед ангіографічних чинників найбільш чіткий зв'язок з розвитком феномена невідновленого кровотоку простежується з гострою оклузією інфарктзалежної артерії діаметром понад 3 мм. «Обрізану» оклузію та діаметр інфарктзалежної артерії $>$ 3 мм реєстрували зі статистично значуще більшою частотою в групі пацієнтів з феноменом невідновленого кровотоку. Аналіз групи пацієнтів з ФНК не виявив статистично значущих відмінностей від контрольної групи за ангіографічними критеріями SYNTAX Score та кількістю уражених судин але показав кореляцію між розвитком феномену невідновленого кровотоку, класом за Killip та часом ішемії.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження, редактування тексту – В.Ц.; збір та обробка матеріалу – М.Д., О.Л.; написання тексту, статистичне опрацювання даних, огляд літератури – М.Д.

Література

- Исхаков М. М., Тагирова Д. Р., Газизов Н. В. и др. Феномен «No-reflow»: клинические аспекты неудачи реперфузии // Казанский мед. журн.– 2015.– № 3.– С. 391–396.
- Коваленко В.М., Корнацький В.М. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема. Аналітично-статистичний посібник.– К., 2014.– 280 с.
- Araszkiewicz A., Grajek S., Lesiak M. et al. Effect of impaired myocardial reperfusion on left ventricular remodeling in patients with anterior wall acute myocardial infarction treated with primary coronary intervention // Am. J. Cardiol.– 2006.– Vol. 98.– P. 725–728.
- Brosh D., Assali A.R., Mager A. et al. Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality // Am. J. Cardiol.– 2007.– Vol. 99.– P. 442–445.
- Fajar J.K., Mohammad T.H., Rohmand S. The predictors of no reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation myocardial infarction: A meta-analysis // Ind. Heart J.– 2018.
- Giampaolo N., Rajesh K. Kharbanda. No-reflow: again prevention is better than treatment // Eur. Heart J.– 2010.– Vol. 31.– P. 2449–2455.
- Harrison R.W., Aggarwal A., Ou F.S. et al. American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry. Incidence and outcomes of no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention among patients with acute myocardial infarction // Am. J. Cardiol.– 2013.– Vol. 111.– P. 178–184.
- Henriques J.P., Zijlstra F., Ottenvanger J.P. 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.
- Hoffmann R., Haager P., Arning J. et al. Usefulness of myocardial blush grade early and late after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction in predicting left ventricular function // Am. J. Cardiol.– 2003.– Vol. 92.– P. 1015–1019.
- Ito H., Okamura A., Iwakura K., Masuyama T. 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.– Vol. 93.– P. 1993–1999.
- Iwakura K., Ito H., Kawano S. et al. Predictive factors for development of the no-reflow phenomenon in patients with reperfused anterior wall acute myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol.– 2001.– Vol. 38.– P. 472–477.
- Jaffe R., Charron T., Puley G. et al. Microvascular obstruction and the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention // Circulation.– 2008.– Vol. 117.– P. 3152–3156.
- Novo G., Sutera M.R., Lisi D.D. et al. Assessment of No-Reflow Phenomenon by Myocardial Blush Grade and Pulsed Wave Tissue Doppler Imaging in Patients with Acute Coronary Syndrome // J. Cardiovasc. Echography.– 2014.– Vol. 24 (2).– P. 52–56.
- Limbruno U., De Carlo M., Pistolesi S. et al. Distal embolization during primary angioplasty: histopathologic features and predictability // Am. Heart J.– 2005.– Vol. 150.– P. 102–108.
- Papapostolou S., Andrianopoulos N., Duffy S.J. et al. Long-term Clinical Outcomes of Transient and Persistent No-Reflow Following Percutaneous Coronary Intervention (PCI): A Multi-Center Australian Registry // EurolIntervention.– 2017.– 3.
- Resnic F.S., Wainstein M. No-reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. // Am. Heart J.– 2013.– Vol. 145 (1).– P. 42–46.
- Turschner O., D'hooge J., Dommke C. et al. The sequential changes in myocardial thickness and thickening which occur during acute transmural infarction, infarct reperfusion and the resultant expression of reperfusion injury // Eur. Heart J.– 2004.– Vol. 25.– P. 794–803.
- Uyarel H., Cam N., Okmen E. et al. Level of Selvester QRS score is predictive of ST-segment resolution and 30-day outcomes in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention // Am. Heart J.– 2016.– Vol. 151.– P. 1239–1247.
- Van't Hof A.W., Liem A., Suryapranata H. et al. On behalf of the Zwolle Myocardial Infarction Study Group: Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. Myocardial Blush Grade // Circulation.– 1998.– Vol. 97.– P. 2302–2306.
- Yip H.K., Chen M.C., Chang H.W. et al. Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction: predictors of slow-flow and no-reflow phenomenon // Chest.– 2002.– Vol. 122.– P. 1322–1332.

В.И. Целуйко, Н.Н. Дъолог, О.А. Леоненко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Феномен невосстановленного кровотока и факторы риска его возникновения у пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства

Цель работы – определить частоту возникновения феномена невосстановленного кровотока (ФНК) после проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST и исследовать клинико-анамнестические и ангиографические факторы риска, ассоциированные с развитием ФНК.

Материалы и методы. Исследовано 105 пациентов в возрасте от 36 до 85 лет (в среднем $(60,4 \pm 2,03)$ года), которые поступали в ХМКЛ № 8 в период с января 2014 г. по сентябрь 2017 г. с диагнозом инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST. ЧКВ проводили сразу после установления диагноза ИМ, в среднем через $(7,6 \pm 1,2)$ ч после появления первых симптомов. ФНК определяли после реканализации инфарктзависимой артерии (ИЗА) как отсутствие оптимальной миокардиальной перфузии с помощью шкалы Myocardial blush grade (MBG ≤ 2). Пациенты, у которых был зафиксирован ФНК, составили основную группу ($n=18$; 17,1 %); пациенты, ангиографические данные которых соответствовали критериям успешного ЧКВ, составили контрольную группу ($n=87$; 82,9 %).

Результаты. Анализ групп показал, что частота развития ФНК была статистически значимо выше у пациентов со временем «боль – баллон» более 12 ч (отношение шансов (ОШ) 4,8; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,6–14,1; $p < 0,05$), острой сердечной недостаточностью III–IV класса по Killip (ОШ 8,6; 95 % ДИ 2,44–30,26; $p < 0,05$), циркулярным инфарктом (ОШ 8,5; 95 % ДИ 1,31–55,24; $p < 0,05$), диаметром ИЗА > 3 мм (ОШ 4,69; 95 % ДИ 1,59–13,85; $p < 0,01$) и имеющейся «обрезанной» окклюзией (ОШ 12,69; 95 % ДИ 3,79–40,19; $p < 0,001$), в то время как пациенты со временем «боль – баллон» меньше 6 ч имели статистически значимо меньше случаев развития ФНК (ОШ 0,13; 95 % ДИ 0,03–0,618; $p < 0,05$).

Выводы. ФНК после ургентного ЧКВ возникает у значительного (17,1 %) количества пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST на фоне проведения стандартной медикаментозной терапии и ассоциируется с продолжительностью ишемии более 12 ч, диаметром ИЗА более 3 мм, циркулярным инфарктом и ангиографическими признаками, свидетельствующими о наличии большого количества атеротромботических масс в ИЗА.

Ключевые слова: феномен невосстановленного кровотока, коронарография, чрескожное коронарное вмешательство, острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

V.I. Tseluyko, M.M. Doloh, O.A. Leonenko

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

«No-reflow» phenomenon and risk factors associated with its development after primary percutaneous coronary interventions in patients with ST elevation myocardial infarction

The aim – to determine the incidence of the «no-reflow» phenomenon (NRP) after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with ST elevation myocardial infarction and to investigate clinical, anamnestic and angiographic risk factors associated with development of NRP.

Materials and methods. 105 patients with ST elevation myocardial infarction, reported between January 2014 and September 2017, were studied. The age of the patients was 36 to 85 years, mean age 60.4 ± 2.03 years. PCI was performed immediately after the diagnosis of STEMI, an average 7.6 ± 1.2 hours after onset of the first symptoms. NRP was determined after recanalization of the infarct-associated coronary artery as the absence of optimal myocardial perfusion using MBG (Myocardial blush grade, MBG ≤ 2) scale. All patients after PCI, depending on the angiographic pattern, were divided into two groups: patients with NRP were assigned to the main group, $n = 18$ (17.1 %), patients whose angiographic data met the criteria for successful PCI, were appropriately allocated to the control group, $n = 87$ (82.9 %).

Results. Analysis of the groups showed that the incidence of NRP was significantly higher in patients with time «pain – balloon» more than 12 hours (OR 4.8, 95 % CI 1.6–14.1, $p < 0.05$), acute heart failure of grade 3–4 according to Killip (OR 8.6, 95 % CI 2.44–30.26, $p < 0.05$), circular infarction (OR 8.5, 95 % CI 1, 31–55.24, $p < 0.05$), diameter of the infarct-related artery (IRA) > 3 mm (OR 4.69, 95 % CI 1.59–13.85, $p < 0.01$), and the available «cut-off» occlusion (OR 12.69; 95 % CI 3.79–40.19, $p < 0.001$), while patients with time «pain – balloon» less than 6 hours had significantly fewer cases of NRP development (OR 0.13, 95 % CI 0.03–0.618, $p < 0.05$).

Conclusions. The «no-reflow» phenomenon after urgent PCI occurs in a significant (17.1 %) number of STEMI patients against background of standard drug therapy and is associated with an ischemia duration of more than 12 hours, IRA diameter more than 3 mm, circular infarction and angiographic evidence indicating large amount of atherosclerotic masses in IRA.

Key words: «no-reflow» phenomenon, coronary angiography, percutaneous coronary intervention, ST segment elevation acute myocardial infarction.