

Сало С. В.¹, канд. мед. наук, завідувач відділення екстреної ендovasкулярної хірургії з рентгеноопераційною, <https://orcid.org/0000-0001-5456-1418>

Шумаков В. О.², д-р мед. наук, професор, науковий керівник відділу інфаркту міокарда та кардіореабілітації, <https://orcid.org/0000-0001-5130-8759>

Гаврилишин А. Ю.¹, аспірант, лікар-хірург відділення екстреної ендovasкулярної хірургії з рентгеноопераційною, <https://orcid.org/0000-0002-2942-6190>

Левчишина О. В.¹, канд. мед. наук, лікар-хірург відділення рентгенхірургічних методів діагностики та лікування захворювань серця та судин, <https://orcid.org/0000-0003-0276-4533>

Шпак С. С.¹, лікар-стажист відділення екстреної ендovasкулярної хірургії з рентгеноопераційною, <https://orcid.org/0000-0003-1522-9265>

¹ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ, Україна

²ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ, Україна

Внутрішньокоронарне введення лікарських засобів у клінічній практиці. Літературний огляд

Резюме. Огляд літератури є вибіркоким науковим пошуком щодо можливостей внутрішньокоронарного введення лікарських засобів. Згадування про цей метод доставки лікарських засобів починається з 1980-х років, але системного огляду, який би охопив усі можливі варіанти фармакологічного впливу при різних патологічних станах, у практиці інтервенційних кардіологів немає. Також відзначаємо, що більшість джерел, використаних для цього огляду, була опублікована багато років тому, що ще раз підтверджує той факт, що потрібно повернутися до комплексного обговорення цієї теми, нагадати про всі можливі варіанти його використання та виокремити перспективні ідеї, які потребують подальшого вивчення. На сьогодні черезшкірні транскатетерні технології дають змогу локально вплинути на мікроциркуляцію, досягаючи максимальної концентрації препарату та мінімізуючи системні побічні ефекти. Загалом методика стосується як лікування феномену дистальної мікроемболізації, так і боротьби з тромбозами при гострому інфаркті міокарда, явищами спазму коронарних судин, регенерації міокарда при використанні стовбурових клітин, рестенозу в стенті та зменшенням смертності під час проведення черезшкірних коронарних втручань високого ризику.

Мета публікації – розширити уявлення лікарів-практиків про спосіб прямого фармакологічного впливу на серце, зіставити препарати, що наявні на сьогодні, і які використовують як інтервенційні, так і загальні кардіологи; навести й порівняти новітні клінічні дослідження у використанні цієї методики.

Обговорення. У статті наведено приклади різних систем доставки, починаючи від коронарних направляючих катетерів до аспіраційного катетера, балонної системи з медикаментозним покриттям для ангіопластики тощо. У деяких статтях, опрацьованих під час написання огляду, були відсутні коректні висновки щодо потенційного клінічного застосування лікарських засобів при інтракоронарному введенні, тому у своєму огляді ми обговорюємо усі можливі варіанти та робимо висновки щодо доцільності їхнього використання.

Висновки. Цей огляд літератури включає найбільш цікаві клінічні дослідження, де застосовувався інтракоронарний метод введення лікарських засобів, які, на нашу думку, заслуговують на увагу та потребують подальшого вивчення. Це ще раз нагадує нам, що інтракоронарне введення – перспективний напрям у методиках лікування серцево-судинних захворювань, який дає змогу селективно фармакологічно вплинути на можливі ускладнення при транскатетерних коронарних процедурах.

Ключові слова: феномен дистальної мікроемболізації, no-reflow, доставка лікарських засобів, аденозин, антитромбоцитарна терапія.

Вступ. Внутрішньокоронарне введення ліків дає змогу уникнути всіх ланок біологічних фільтрів організму, де діюча речовина в процесі фармакокінетики може змінити свої властивості чи небажано провзаємодіяти з іншими лікарськими засобами. Також локальна дія практично знижує ризики виникнення системних побічних ефектів препарату майже до мінімальних, при цьому концентрація речовини в рази більша, ніж при внутрішньовенному введенні. Початок застосування цього методу доставки лікарських засобів починається ще наприкінці 1980-х років, але дотепер системного огляду, який охоплює всі можливі варіанти фармакологічного впливу при різних патологічних станах у практиці інтервенційних кардіологів, немає. Тому ми навели відомі клінічні дослідження, в яких застосовується інтракоронарне введення фармакологічних речовин. Також зазначимо, що більшість джерел, використаних для цього огляду, була опублікована багато років тому, що ще раз підтверджує той факт, що потрібно повернутися до комплексного обговорення цієї теми, нагадати про всі можливі варіанти використання методу та виокремити перспективні ідеї, які потребують подальшого вивчення.

На початку виникнення ідеї про цей метод доставки ліків були проведені спеціальні дослідження, які повністю підтвердили безпечність застосування інтракоронарного введення медикаментів [1, 2]. Селективно катетеризуючи праву чи ліву коронарні артерії та користуючись сучасними інтервенційними технологіями, ми можемо діяти вибірково на кожну конкретну судину, звузившись до дистальних відділів, уникаючи проксимальні великі стовбури. Тобто локальна дія не тільки в межах лівої чи правої коронарних артерій, як таких, а більш диференційовано в зонах мікроциркуляції.

Користуючись даними останніх публікацій у ресурсах PubMed та Medscape, на основі власного досвіду ми провели вибірково пошук інформації щодо інтракоронарного введення лікарських засобів при різних нозологічних кардіологічних формах з метою об'єднати цільову інформацію та акцентувати увагу на ще одному важливому методі доставки фармакологічних препаратів у кардіології. Також згрупувати показання та протипоказання до застосування, провести аналіз та зробити висновки про можливі ускладнення в застосуванні цієї технології.

Мета публікації – об'єднати в одному літературному огляді найцікавіші випадки застосування інтракоронарного введення фармакологічних препаратів, чого не було раніше в літературі, та проаналізувати, які з наведених досліджень потребують подальшого вивчення для використання в повсякденній практиці, а які вже мають суто історичний інтерес. Розширити уявлення лікарів-практиків про спосіб прямого фармакологічного впливу на серце, зіставити можливі для цього пре-

парати, що існують на сьогодні в практиці як інтервенційних, так і загальних кардіологів; ще раз розглянути їх фармакодинамічну спрямованість і визначити доцільність застосування в кожному конкретному патологічному стані. Навести новітні клінічні дослідження у використанні цієї методики.

Обговорення. Більшість літературних джерел, які ми взяли для розгляду, опубліковані понад 5 років тому, деякі посилання датуються 80-ми роками минулого століття, коли був пік вивчення патофізіології внутрішньосудинної гемодинаміки, фармакокінетики та фармакодинаміки кардіологічних препаратів. Цей факт підтверджує необхідність ще раз повернутися до опрацювання матеріалу та пригадати основні віхи в розвитку фармакологічної інтервенційної думки в кардіології. Охоплюючи всі дослідження, розрізнені щодо патологічного стану, але спільні в методі введення лікарського засобу, зробимо висновок про поширеність та доцільність використання інтракоронарного введення діючих речовин. У деяких статтях, опрацьованих під час написання огляду, були відсутні коректні висновки щодо можливого клінічного застосування лікарських засобів при інтракоронарному введенні, тому у своєму огляді ми обговоримо всі можливі варіанти та зробимо висновок щодо доцільності їхнього використання.

Ми знаємо, що катетерні терапевтичні технології на сьогодні стають дуже актуальними не тільки в кардіології, а й, наприклад, в нейрохірургії, як засіб боротьби зі спазмом артерій головного мозку. З історичної точки зору, згадки про цільове введення ліків прицільно в коронарні артерії з'являється з початком ери тромболізу. У 1979 році німецький лікар Rentrop К. Р. публікує дослідження, в якому описує 5 пацієнтів із гострим інфарктом міокарда, яким після селективної коронарографії було введено внутрішньокоронарно стрептокіназу та нітрогліцерин [3]. При цьому він зауважує, що в одного з пацієнтів нітрогліцерин значно покращив дистальне заповнення в субоклюзованій огинаючій гілці лівої коронарної артерії, у другого пацієнта часткове відновлення кровоплину в оклюзованій правій коронарній артерії та декілька негативних результатів при гострій тромботичній оклюзії передньої міжшлуночнової артерії. Тільки за один рік, з 1984 по 1985, пройшло дев'ять клінічних досліджень з порівняння внутрішньовенного та внутрішньокоронарного тромболізу [4]. Незважаючи на більш ефективний лізис тромбу, внутрішньовенне введення прирівняли до внутрішньокоронарного, урахувавши ризики останнього. Та все ж таки більшість досліджень, проведених на початку 80-х років минулого століття, свідчать про переваги транскатетерного лікування [4, 5, 6, 7, 8]. Тобто ідея локальної дії на судину зсередини не нова й бере початок від перших етапів розвитку інтервенційної кардіології [9, 10]. Звичайно, надалі внутрішньокоро-

нарний тромболізіс змінився на балонну ангіопластику, але ідея цільового медикаментозного внутрішньосудинного впливу залишилася.

Згодом інвазивні кардіологи зіткнулися з великою проблемою – феноменом дистальної мікроемболізації (ФДМ), або феноменом no-reflow. Він визначається як ступінь кровотоку за TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) < 3 і ступінь міокардіальної перфузії (MBG, myocardial blush grade) < 3 та проявляється як аномальний епікардіальний кровотік, незважаючи на ліквідацію коронарної обструкції [11]. Частота його виникнення при гострому коронарному синдромі (ГКС), за даними різних авторів, варіює від 5 до 60 % [12]. І саме внутрішньокоронарний метод введення ліків для боротьби з ним є рекомендованим методом вибору. Навіть якщо інтервенційний кардіолог катетеризував коронарну артерію, введення препарату безпосередньо через катетер супроводжується ризиком вивільнення діючої речовини безпосередньо в аорту, якщо катетер стоїть напів- чи неселективно або за рахунок рефлюксу в аорту, тому внутрішньокоронарне введення препаратів в ідеалі здійснюється за допомогою мікрокатетера, заведеного в цільову судину, або балонним катетером у дистальні відділи коронарної артерії [13]. Це ще більше мінімізує системні побічні ефекти й забезпечує більш диференційовану доставку в мікроциркуляцію. Ще одним варіантом використовуваного інструментарію слугує аспіраційний катетер, який дозволяє вводити й ліки у дистальні відділи артерії та при цьому зберігає позицію коронарного провідника. Можна сказати, що балонні катетери з лікарським покриттям теж слугують варіантом внутрішньокоронарного введення препаратів для лікування локальних атеросклеротичних уражень та рестенозу в стенті.

На сьогодні спектр фармакологічних препаратів, доступних для внутрішньокоронарного застосування, достатньо широкий і включає аденозин, нітропрусид, ептіфібатит, верапаміл, епінефрин, глюкокортикоїди, нітрогліцерин та ін. Кожен із цих препаратів має свої переваги та недоліки. Наприклад, для лікування феномену дистальної мікроемболізації як у нашій клініці, так і загалом у світі, найбільш часто застосовуються аденозин та верапаміл. Стосовно аденозину, то з курсу фармакології ми знаємо, що це нуклеозид, який складається з аденіну і входить до складу деяких ферментів та аденозинтрифосфату. При його внутрішньовенному застосуванні він викликає тимчасову блокаду серця в атріовентрикулярному вузлі шляхом пригнічення циклічного аденозинмонофосфату та вивільнення йонів калію з клітини. Це своєю чергою також призводить до релаксації гладеньких м'язів та розслаблення міоцитів коронарних судин [14]. Останній ефект активно застосовується в інтервенційній кардіології при вимірюванні фракційного коронарного резерву для діагностики симптом-зв'язаного атеросклеротичного звуження

судин, оскільки аденозин збільшує різницю тиску між нормальними й аномальними сегментами артерій [15, 16]. У дослідженні AMISTAD-II було показано, що внутрішньовенне введення аденозину покращує результати в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда [17]. Це спонукало італійського професора Marzilli et al. дійти до висновку, що, можливо, внутрішньокоронарне введення аденозину поліпшить результати коронарної реваскуляризації. Уже незабаром група під його керівництвом провела дослідження, в якому було виявлено, що внутрішньокоронарне введення аденозину під час черешкірного коронарного втручання (ЧКВ) зменшує частоту виникнення ФДМ, покращує насосну функцію лівого шлуночка, зменшує як внутрішньогоспітальну смертність, так і такі кінцеві точки, як нефатальний інфаркт міокарда, серцева недостатність чи смерть [18]. Згодом позитивний ефект аденозину був продемонстрований у пацієнтів, які зазнали ротаційної атеректомії [19] та під час первинного ЧКВ на тлі ГКС [20]. Цікаво, що незважаючи на те що ФДМ вже достатньо давно вивчається, існує багато нормативних документів щодо його лікування, але вивчення ще досі проводиться. Одним з останніх досліджень з цього приводу було дослідження COAR Trial щодо порівняння інтракоронарного аденозину та адреналіну для лікування ФДМ у пацієнтів з нормальним тиском на тлі ГКС. І висновок був дещо неочікуваним, а саме те, що адреналін безпечний для застосування в пацієнтів з нормальним тиском та, більше того, асоціювався з кращою ефективністю, ніж аденозин за оцінкою кровоплину та міокардіального блашу в разі лікування no-reflow [21]. Ми знаємо, що адреналін дає позитивний хронотропний та інотропний ефекти, але саме через бета-2-адренорецептори опосередковується його дія у вигляді коронарної вазодилатації. Це і є механізмом впливу на лікування no-reflow. Іншим рекомендованим препаратом для лікування ФДМ є блокатор кальцієвих каналів – верапамілу гідрохлорид. У кардіології він застосовується для лікування суправентрикулярних аритмій і для лікування вазоспастичної та стабільної хронічної ішемічної хвороби серця. Він пригнічує повільні кальцієві канали та блокує надходження кальцію у міоцити міокарда, що проявляється негативним інотропним ефектом. Його найбільш важливою електрофізіологічною дією є депресія атріовентрикулярної провідності [22]. Пригнічуючи частоту серцевих скорочень, верапаміл зменшує таким чином потребу міокарда в кисні, що асоціюється зі зменшенням інфарктної зони у пацієнтів з ГКС [23]. Інтракоронарне введення верапамілу на сьогодні показано тільки в рамках лікування ФДМ, що було підтверджено відповідними дослідженнями, які показали його ефективність [24].

Тепер свій вклад у розвиток вивчення внутрішньокоронарного введення лікарських засобів для лікування дистальної мікроемболізації робить і Україна

нарівні з європейськими країнами, адже проводиться сумісне дослідження ДУ «НІССХ ім. М. М. Амосова НАМН України» та ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України» щодо внутрішньокоронарного застосування глюкокортикоїдів для лікування пацієнтів з ГКС та розвитком по-*reflow* феномену. Тобто, ґрунтуючись на одній з основних дій стероїдних гормонів, а саме протизапальній, метою є зменшення набряку міокарда внаслідок запалення. Робота є експериментальною, але попередні результати дають змогу стверджувати, що методика є безпечною та ефективною. Проте спектр внутрішньокоронарної медикаментозної інвазії не обмежується лише лікуванням по-*reflow*.

Аналізуючи дані літератури та спираючись на власний досвід, можна зробити висновок, що, напевно, найбільш частим препаратом, який вводиться пацієнтам внутрішньокоронарно під час ЧКВ, є нітрогліцерин. Він є вазодилататором, який ми використовуємо для полегшення симптомів стенокардії, а саме завдяки його венодилатуючому ефекту, що призводить до розвантаження міокарда шляхом зниження венозного повернення і відповідно навантаження на серце. Ми знаємо, що нітрогліцерин впливає на артерії діаметром більше 100 μm , тому його артеріальна судинорозширювальна дія корисна саме під час інтервенційних процедур за рахунок зняття спазму коронарних артерій у відповідь на подразнювальну дію катетерів чи коронарних провідників, що дає змогу правильно оцінити наявність атеросклеротичного звуження чи істинний діаметр судини для підбору відповідної стент-системи. В одному з досліджень нітрогліцерин збільшував площу прохідності стенозованих коронарних артерій у середньому на 28 % [25]. Також він застосовується для верифікації істинного симптом-зв'язаного судинного містка. Судинний місток – це частина епікардіальної артерії, яка має інтрамуральний хід. Уперше він був діагностований ще в далекому 1737 році Reuman під час аутопсії [26], а ангіографічно вперше це зробив Porstmann в 1960-х роках [27], через 3 роки після першої проведеної коронарографії у світі доктором Mason Sones [28]. Саме Porstmann і запропонував вводити нітрогліцерин внутрішньокоронарно для правильного оцінювання ступеня компресії судинного містка.

Отже, ми бачимо, що терапевтичний спектр ліків для інтракоронарного введення в катетеризаційній лабораторії достатньо великий. Але і перелічені нами, здавалось би, традиційні препарати не обмежують уявлення вчених щодо внутрішньокоронарного впливу. Було декілька досліджень *in vitro* та *ex vivo* на тваринах, які продемонстрували, що призначення інсуліну при реперфузійному синдромі в момент ГКС активує клітинні механізми виживання та зменшує летальність реперфузійного пошкодження [29, 30, 31, 32]. Це по-

слугувало виникненню припущення, що, за аналогією з переліченими вище препаратами, інтракоронарне введення інсуліну допоможе у лікуванні ФДМ. Було проведено дослідження на тваринах, яке показало, що внутрішньокоронарні інфузії інсуліну безпечні для застосування, зменшують інфарктну зону та було виявлено максимально допустиму дозу препарату в 100 mU, яка не асоціювалась з різким підвищенням рівня катехоламінів, що потенційно небезпечно при ГКС [33].

Ще однією групою препаратів, які часто використовують інтервенційні кардіологи, є інгібітори глікопротеїну IIb/IIIa. Перша згадка про використання цієї групи ліків внутрішньокоронарно була в 1999 році, через 6 років після реєстрації абциксимабу, препарату цієї ж групи [34, 35]. Передбачається, що їхнє інтракоронарне введення призводить до кращого контролю над рецепторами тромбоцитів, покращення ендотеліальної функції, при цьому з меншим ризиком кровотеч та імунних реакцій гіперчутливості. В Україні широкого застосування набув ептіфібатит. До речі, він має не тільки антитромбоцитарну активність, а й при високій локальній концентрації, що досягається його розрахунковою інтракоронарною дозою, проявляє протизапальну місцеву дію через його перехресну реактивність з лейкоцитами та пригніченням рецептора вітронектину в ендотеліальних клітинах в інфаркт-зв'язаній судині. Такий сумісний ефект значно знижує ймовірність реперфузійного пошкодження та справляє позитивний вплив на міокардіальну циркуляцію [36, 37]. Інший препарат цієї групи – абциксимаб, продемонстрував значну перевагу саме при інтракоронарному введенні, порівняно з внутрішньовенним, у зниженні вірогідності виникнення мікроvasкулярної обструкції, зі зменшення інфарктної зони та ранній резольуції сегмента ST [38]. Особливо якщо від початку захворювання минуло понад 4 години і тромб має більш організовану структуру та резистентніший до системної терапії. Внутрішньокоронарне введення призводить до більшої концентрації препарату, що порушує процеси перехресного реагування тромбоцитів та пришвидшує дисагрегацію тромбів [39]. Те саме стосується тирофібану, препарату цієї ж групи, який порівняно з внутрішньовенним введенням показав зниження великих серцево-судинних подій на 47 % при однаковому ризику кровотеч [40]. Група китайських вчених проводила дослідження, в якому намагалась порівняти застосування тирофібану ізольовано та в поєднанні з нітропрусидом при внутрішньокоронарному введенні під час лікування ФДМ [41]. Вони намагались довести, що при тромботичній аспірації в лікуванні інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST, ефективніше та безпечніше застосовувати тирофібан разом з нітропрусидом у стандартній дозі, ніж тільки тирофібан у момент первинного ЧКВ. Автори виходили з тієї точки зору, що оскільки нітропрусид є донором нітрату оксиду,

він призводить до коронарної гіперемії еквівалентно аденозину, але, порівняно з ним, більш пролонговано, тому може дати позитивніший ефект. Особливістю дослідження було те, що зазначена комбінація вводилася перед проведенням ангіопластики, тому феномен дистальної мікроемболізації ще не мав розвинутися. У результаті дослідження був зроблений висновок, що така комбінація є цілком безпечною та асоціюється з покращенням коронарного кровотоку згідно зі шкалами TIMI та міокардіального бласу й у порівнянні з однокомпонентною терапією тирофібаном.

Вивчаючи дані літератури з внутрішньокоронарної терапії, натрапляємо й на те, що були навіть спроби дослідити інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту за такого шляху введення. Це невелике дослідження, яке включало 22 пацієнти зі стабільною ішемічною хворобою серця, яким вводився внутрішньокоронарно еналаприлат, показало зменшення загрудинного больового синдрому, зниження проявів міокардіальної ішемії, включаючи динаміку сегмента ST [42]. Учені з Китаю вирішили піти ще далі та запропонували для захисту міокарда при інтервенційних втручаннях застосовувати внутрішньокоронарне введення алпростадилу, препарату простагландину E1 [43]. З огляду на його фармакологічні властивості, а саме покращення мікроциркуляції та ангіопротективну дію, дозоване введення через мікрокатетер призвело до меншої кількості реперфузійного пошкодження міокарда в разі елективного ЧКВ у стабільних пацієнтів. Їхнє рандомізоване дослідження включало 30 пацієнтів контрольної групи та 30 основної. У результаті внутрішньокоронарного застосування алпростандил покращував коронарний кровотік та мікроциркуляцію в досліджуваній когорти й не асоціювався з небажаними побічними ефектами.

Висновки

1. У представленому огляді літератури було наведено найбільш цікаві клінічні дослідження, де використовується інтракоронарний метод введення лікарських засобів, які, на нашу думку, варті уваги та потребують подальшого вивчення. Це ще раз нагадує нам, що інтракоронарне введення – перспективний напрям у методиках лікування серцево-судинних захворювань, який дає змогу селективно фармакологічно вплинути на можливі ускладнення при транскатетерних коронарних процедурах.
2. Традиційні терапевтичні шляхи введення лікарських засобів мають свої недоліки. Отже, саме вдосконалення черезшкірних транскатетерних методик дає перевагу в покращенні результатів лікування пацієнтів. До таких переваг інтракоронарного методу введення можна віднести: скорочення часу фармакокінетичної дії препарату, зменшення потреби в дозуванні, а отже, і можливих побічних ефектів діючої речовини, тому дає змогу виключи-

ти можливі зміни в фармакодинаміці через потенційні взаємодії з іншими паралельно застосованими препаратами.

3. Методика інтракоронарного введення має місце при: виникненні феномену дистальної мікроемболізації (аденозин, верапаміл, епінефрин гідротартрат, тирофібан); спазмі коронарних судин (нітрогліцерин); тромбозі вінцевих судин (стрептокіназа, абциксимаб, ептіфібатит); інтрамуральному ході коронарних артерій (нітрогліцерин); реперфузійному синдромі (інсулін), міокардіальній ішемії (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, алпростадил).
4. Феномен дистальної мікроемболізації є одним із найпоширеніших ускладнень під час черезшкірного коронарного втручання, але незважаючи на існуючі методи лікування, він потребує подальшого вивчення та створення нових підходів у лікуванні. Одним із можливих перспективних напрямів є набряк міокарда, який є одним з основних факторів патогенезу цього ускладнення. Використання епінефрину з цією метою, що наведено у дослідженні COAR Trial, ще раз підтверджує необхідність подальшого вдосконалення методів лікування феномену.
5. Кількість досліджень щодо використання ангіотензинперетворювального ферменту та інсуліну внутрішньокоронарно є недостатньою для доведення їх ефективності та формування чітких показань до застосування.
6. Наявні в медицині методики ендоваскулярного застосування лікарських засобів безпосередньо до органа чи тканини, які потребують коригування патологічного стану є перспективним методом, зокрема в кардіології. Отже, це покращить прогнози та зменшить кількість небажаних наслідків у хворих.

Конфлікту інтересів немає.

Список використаних джерел

References

1. Jones DA, Pellaton C, Velmurugan S, Rathod KS, Andiapen M, Antoniou S, et al. Randomized Phase 2 Trial of Intracoronary Nitrite During Acute Myocardial Infarction. *Circ Res.* 2015;116(3):437-47. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305082>
2. Desmet W, Bogaert J, Dubois C, Sinnaeve P, Adriaenssens T, Pappas C, et al. High-dose intracoronary adenosine for myocardial salvage in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2011;32(7):867-77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq492>
3. Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, Wiegand V, Kostering H, Oster H, et al. Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *Clin Cardiol.* 1979;2(5):354-63. <https://doi.org/10.1002/clc.4960020507>

4. Lo YS. Intravenous versus intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 1985;8(12):609-19. <https://doi.org/10.1002/clc.4960081202>
5. Koren G, Weiss AT, Hasin Y, Appelbaum D, Welber S, Rozenman Y, et al. Prevention of Myocardial Damage in Acute Myocardial Ischemia by Early Treatment with Intravenous Streptokinase. *N Engl J Med.* 1985;313(22):1384-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM198511283132204>
6. Hillis LD, Borer J, Braunwald E, Chesebro JH, Cohen LS, Dalen J, et al. High dose intravenous streptokinase for acute myocardial infarction: preliminary results of a multicenter trial. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6(5):957-62. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(85\)80294-1](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(85)80294-1)
7. Simoons ML, Serruys PW, vd Brand M, Bar F, de Zwaan C, Res J, et al. Improved survival after early thrombolysis in acute myocardial infarction. A randomised trial by the Interuniversity Cardiology Institute in The Netherlands. *Lancet.* 1985;2(8455):578-82. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)90584-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)90584-7)
8. Burket MW, Smith MR, Walsh TE, Brewster PS, Fraker TD Jr. Relation of effectiveness of intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction to systemic thrombolytic state. *Am J Cardiol.* 1985;56(7):441-4. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(85\)90882-3](https://doi.org/10.1016/0002-9149(85)90882-3)
9. Sheehan FH, Mathey DG, Schofer J, Dodge HT, Bolson EL. Factors that determine recovery of left ventricular function after thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 1985;71(6):1121-8. <https://doi.org/10.1161/01.cir.71.6.1121>
10. Sikri N, Bardia A. A History of Streptokinase Use in Acute Myocardial Infarction. *Tex Heart Inst J.* 2007;34(3):318-27.
11. Rezkalla SH, Stankowski RV, Hanna J, Kloner RA. Management of No-Reflow Phenomenon in the Catheterization Laboratory. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(3):215-23. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.11.059>. Erratum in: *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(12):1282.
12. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
13. Fram DB, Aretz T, Azrin MA, Mitchel JF, Samady H, Gillam LD, et al. Localized intramural drug delivery during balloon angioplasty using hydrogel-coated balloons and pressure-augmented diffusion. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(7):1570-7. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90658-0](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90658-0)
14. Niccoli G, Kharbanda RK, Crea F, Banning AP. No-reflow: Again prevention is better than treatment. *Eur Heart J.* 2010;31(20):2449-55. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq299>
15. Mubagwa K, Mullane K, Flameng W. Role of adenosine in the heart and circulation. *Cardiovasc Res.* 1996;32(5):797-813. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(96\)00140-X](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(96)00140-X)
16. Mehra A, Mohan B. Value of FFR in clinical practice. *Indian Heart J.* 2015;67(1):77-80. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2015.02.025>
17. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW; AMISTAD-II Investigators. A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Multicenter Trial of Adenosine as an Adjunct to Reperfusion in the Treatment of Acute Myocardial Infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(11):1775-80. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.061>
18. Marzilli M, Orsini E, Marraccini P, Testa R. Beneficial Effects of Intracoronary Adenosine as an Adjunct to Primary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2000;101(18):2154-9. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.18.2154>
19. Hanna GP, Yhip P, Fujise K, Schroth GW, Rosales OR, Anderson HV, et al. Intracoronary adenosine administered during rotational atherectomy of complex lesions in native coronary arteries reduces the incidence of no-reflow phenomenon. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1999;48(3):275-8. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-726X\(199911\)48:3<275::AID-CCD8>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/(SICI)1522-726X(199911)48:3<275::AID-CCD8>3.0.CO;2-M)
20. Gibson CM. Has My Patient Achieved Adequate Myocardial Reperfusion? *Circulation.* 2003;108(5):504-7. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000082932.69023.74>
21. Khan KA, Qamar N, Saghir T, Sial JA, Kumar D, Kumar R, et al. Comparison of Intracoronary Epinephrine and Adenosine for No-Reflow in Normotensive Patients With Acute Coronary Syndrome (COAR Trial). *Circ Cardiovasc Interv.* 2022;15(2):e011408. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011408>
22. Baky SH, Singh BN. Verapamil Hydrochloride: Pharmacological Properties and Role in Cardiovascular Therapeutics. *Pharmacotherapy.* 1982;2(6):328-53. <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1982.tb03210.x>
23. Taniyama Y, Ito H, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, et al. Beneficial Effect of Intracoronary Verapamil on Microvascular and Myocardial Salvage in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(5):1193-9. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00277-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00277-5)
24. Taniyama Y, Ito H, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, et al. Beneficial Effect of Intracoronary Verapamil on Microvascular and Myocardial Salvage in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(5):1193-9. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00277-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00277-5)
25. Brown BG. Response of normal and diseased epicardial coronary arteries to vasoactive drugs: quantitative arteriographic studies. *Am J Cardiol.* 1985;56(9):23E-29E. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(85\)91172-5](https://doi.org/10.1016/0002-9149(85)91172-5)
26. Reyman HC. *Diss. de vasis cordis propriis.* *Bibl Anat.* 1737;2:359-79.
27. Porstmann W, Iwig J. Die intramurale Koronarierangiogramm. *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed.* 1960;92(2):129-33. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1226492>
28. Ryan TJ. Revascularization: Reflections of a Clinician. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(4 Suppl B):89B-96B. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00020-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00020-5)
29. Jonassen AK, Mjos OD, Sack MN. p70s6 kinase is a functional target of insulin activated Akt cell-survival signaling. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;315(1):160-5. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.01.029>
30. Jonassen AK, Brar BK, Mjos OD, Sack MN, Latchman DS, Yellon DM. Insulin administered at reoxygenation exerts a cardioprotective effect in myocytes by a possible anti-apoptotic mechanism. *J Mol Cell Cardiol.* 2000;32(5):757-64. <https://doi.org/10.1006/jmcc.2000.1118>
31. Jonassen AK, Sack MN, Mjos OD, Yellon DM. Myocardial Protection by Insulin at Reperfusion Requires Early

- Administration and Is Mediated via Akt and p70s6 Kinase Cell-Survival Signaling. *Circ Res.* 2001;89(12):1191-8. <https://doi.org/10.1161/hh2401.101385>
32. Helgeland E, Guvåg S, Jonassen AK. Insulin induced cytoprotection by mimicking postconditioning at myocardial reperfusion. *J Mol Cell Cardiol.* 2007;42(6):S185-S186. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2007.03.567>
33. Slettem G, Jonassen AK, Tuseth V, Pettersen RJ, Larsen TH, Seifert R, et al. Percutaneous Catheter-based Intracoronary Infusion of Insulin – A Dose Finding Study in the Porcine Model. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2011;108(6):414-20. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00672.x>
34. Thuraisingham S, Tan KH. Dissolution of thrombus formed during direct coronary angioplasty with a single 10 mg intracoronary bolus dose of abciximab. *Int J Clin Pract.* 1999;53(8):604-7.
35. Bartorelli AL, Trabattoni D, Galli S, Grancini L, Cozzi S, Ravagnani P. Successful dissolution of occlusive coronary thrombus with local administration of abciximab during PTCA. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1999;48(2):211-3. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1522-726x\(199910\)48:2<211::aid-ccd20>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/(sici)1522-726x(199910)48:2<211::aid-ccd20>3.0.co;2-v)
36. Simon DI, Xu H, Ortlepp S, Rogers C, Rao NK. 7E3 Monoclonal Antibody Directed Against the Platelet Glycoprotein Iib/Iiia Cross-reacts With the Leukocyte Integrin Mac-1 and Blocks Adhesion to Fibrinogen and ICAM-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(3):528-35. <https://doi.org/10.1161/01.atv.17.3.528>
37. Kintscher U, Kappert K, Schmidt G, Doerr G, Grill M, Wollert-Wulf B, et al. Effects of abciximab and tirofiban on vitronectin receptors in human endothelial and smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol.* 2000;390(1-2):75-87. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(99\)00912-7](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(99)00912-7)
38. Thiele H, Schindler K, Friedenberger J, Eitel I, Fürnau G, Grebe E, et al. Intracoronary Compared With Intravenous Bolus Abciximab Application in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: The Randomized Leipzig Immediate Percutaneous Coronary Intervention Abciximab IV Versus IC in ST-Elevation Myocardial Infarction Trial. *Circulation.* 2008;118(1):49-57. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.747642>
39. Desch S, Siegemund A, Scholz U, Adam N, Eitel I, de Waha S, et al. Platelet inhibition and GP IIb/IIIa receptor occupancy by intracoronary versus intravenous bolus administration of abciximab in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Clin Res Cardiol.* 2012;101(2):117-24. <https://doi.org/10.1007/s00392-011-0372-6>
40. Jia H, Lu C, Sun P. Intracoronary administration of tirofiban during percutaneous coronary intervention facilitates patients with acute coronary syndrome. *Oncotarget.* 2017;8(63):107303-11. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19179>
41. Zhao YJ, Fu XH, Ma XX, Wang DY, Dong QL, Wang YB, et al. Intracoronary fixed dose of nitroprusside via thrombus aspiration catheter for the prevention of the no-reflow phenomenon following primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Exp Ther Med.* 2013;6(2):479-84. <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1139>
42. Leesar MA, Jneid H, Tang XL, Bolli R. Pretreatment With Intracoronary Enalaprilat Protects Human Myocardium During Percutaneous Coronary Angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(15):1607-10. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.01.060>
43. Zhang W, Dai J, Zheng X, Xu K, Yang X, Shen L, et al. Myocardial protective effect of intracoronary administration of nicorandil and alprostadil via targeted perfusion microcatheter in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(15):e25551. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025551>

Intracoronary Administration of Drugs in Clinical Practice

Sergii V. Salo¹, Valentyn O. Shumakov², Andrii Yu. Gavrylyshyn¹,
Olena V. Levchyshyna¹, Sergii S. Shpak¹

¹National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²SI "NSC "The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, clinical and regenerative medicine NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Abstract. Intracoronary administration of drugs allows to achieve the fastest possible effect in interventional cardiology. This allows to avoid all the biological filters of the body and achieve the required concentration of the active substance at the injection site. Also, given the local action, systemic side effects are nearly absent.

The aim. To study the literature data of the leading countries of the world in the field of intracoronary drug administration. To analyze the experience of different centers on the use of various medications in the treatment of the phenomenon of distal microembolization.

Results. One of the first drugs administered intracoronary was streptokinase for the treatment of acute myocardial infarction. After that, it became clear that this method of delivering drugs is possible and can be used. With the beginning of the treatment of acute coronary syndromes by stenting, one of the possible complications arose in the form of no-reflow. At the same time, realizing that this is a local problem, they began to use the possibility of intracoronary administration of drugs to treat this phenomenon. The main advantage of this method is quick response to drug administration. Today, the drugs of choice in the treatment of no-reflow are verapamil, adenosine, nitroprusside, adrenaline. On the other hand, probably the most common drug that is administered intracoronary is nitroglycerin. It is used as a vasodilator in the event of spasm of the coronary arteries. Subsequently, it has been recommended to deliver drugs via a microcatheter or aspiration catheter to achieve even more selective effect in the area of the affected vessel, and this also minimizes drug loss due to coronary reflux into the aortic sinuses while using a guiding catheter. Work is also underway on the use of intracoronary insulin in acute coronary syndrome in order to reduce the area of damage in myocardial infarction. It is also very promising to study the introduction of stem cells directly into the myocardium through a microcatheter in order to regenerate the myocardium after a heart attack.

Conclusions. Intracoronary administration of drugs allows to achieve the maximum effect in the shortest possible time. Today, many drugs can be used in this way, starting from the treatment of the phenomenon of distal microembolization and ending with myocardial regeneration after myocardial infarction.

Keywords: *phenomenon of distal microembolization, no-reflow, drug delivery, adenosine, antiplatelet therapy*

Стаття надійшла в редакцію / Received: 04.10.2022

Після доопрацювання / Revised: 29.11.2022

Прийнято до друку / Accepted: 16.12.2022