

[https://doi.org/10.63181/ujcvs.2025.33\(1\).54-59](https://doi.org/10.63181/ujcvs.2025.33(1).54-59)  
УДК 616.12-009.72:616.127-005.8:577.175.5]-08

**Соколов М.Ю.**<sup>2</sup>, д-р мед. наук, керівник відділу інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії, професор кафедри кардіології Національного університету охорони здоров'я МОЗ України імені П.Л. Шупика, FESC, <https://orcid.org/0000-0002-8133-9318>

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

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

**Шпак С.С.**<sup>1</sup>, лікар-кардіолог інтервенційний відділення екстреної та планової ендоваскулярної хірургії з рентгеноопераційною, <https://orcid.org/0000-0003-1522-9265>

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

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

## Ефективність застосування глюкокортикоїдів при *no-reflow* феномені у STEMI пацієнтів

### Резюме

**Актуальність.** Майже чверть пацієнтів із STEMI перебувають у зоні ризику розвитку феномену невідновленого кровотоку (*no-reflow*) при первинному перкутанному ревазуляризаційному втручанні. Це явище є одним із проявів ішемічно-реперфузійного пошкодження, поряд з інтраміокардіальною геморагією та дистальною мікроемболізацією. Основним механізмом патогенезу *no-reflow* є набряк міокарда, який унеможлиблює антеградний кровотік через екстравазальну компресію інфарктної судини.

**Мета.** Проаналізувати можливості покращення ефективності інтервенційного втручання у пацієнтів із STEMI при *no-reflow*. Представити дані щодо здатності глюкокортикоїдів (ГКК) покращувати градацію TIMI при феномені невідновленого кровотоку.

**Матеріали та методи.** Це нерандомізоване порівняльне клінічне дослідження, спрямоване на оцінку ефективності застосування ГКК при *no-reflow*. У період 2022–2024 рр. серед 160 госпіталізованих пацієнтів із STEMI до дослідження було включено 26 (16,25%). Критерієм включення була відсутність кровотоку (TIMI 0/1) після стентування інфаркт-залежної артерії (ІЗА). Пацієнти основної групи ( $n = 13$ ) отримали одноразово 250 мг метилпреднізолону інтракоронарно, селективно введеного через мікрокатетер в ІЗА. Контрольна група ( $n = 13$ ) отримувала лише гемодинамічну підтримку без внутрішньокоронарної фармакотерапії *no-reflow*.

**Результати.** Одним із факторів ризику розвитку *no-reflow* є тривалість гострої ішемії, медіана якої становила 18 годин від початку інфаркту. Встановлено, що застосування 250 мг метилпреднізолону дозволило досягти збільшення градації кровотоку з TIMI 0 до TIMI 3 у 61,5% випадків. Показники смертності в обох групах були статистично незначущими.

**Висновки.** Використання ГКК можливе при *no-reflow*. Досягнення кровотоку TIMI 3 завдяки введенню метилпреднізолону зафіксовано у 61,5% випадків. У порівнянні з контрольною групою ефективність ГКК у досягненні кращого результату за шкалою TIMI становила 53,8%.

**Ключові слова:** метилпреднізолон, феномен невідновленого кровотоку, реперфузія, набряк міокарда, тривалість ішемії.

**Вступ.** Інтервенційне втручання у пацієнтів з інфарктом міокарда завжди є значним стресом для опе-

ратора [1]. Згідно з даними опитувань В. Simsek, 64% лікарів майже постійно відчувають емоційне виснаження після ургентних процедур [2]. Однією з причин такого стану медики називають феномен *no-reflow* у пацієнтів із STEMI. Інфаркт міокарда – це завжди більш напружена ситуація порівняно з плановими

© 2025 The Authors. National M. M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery NAMS of Ukraine. This is an open access article under the CC BY-SA license.

(<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).

втручаннями, а наявність *no-reflow* у таких випадках значно погіршує прогноз пацієнта.

Ефективне лікування цього стану досі залишається предметом дискусій, оскільки рекомендовані препарати часто неможливо застосувати через наявні протипоказання (низьку фракцію викиду, гіпотонію, алергічні реакції). Завершення процедури з кровотоком ТІМІ 0/1, незважаючи на всі докладені зусилля, є не лише емоційно важким для лікаря, але й, на жаль, асоціюється з несприятливими наслідками для пацієнта [3]. Це, передусім, підвищений ризик смертності, розвиток рефрактерного кардіогенного шоку, збільшення зони інфаркту з ранньою застійною серцевою недостатністю та виникнення злоякісних шлуночкових аритмій [3, 4].

Саме тому Інститут серцево-судинної хірургії спільно з Інститутом кардіології дослідив унікальну методику лікування *no-reflow*, яка ґрунтується на потужній внутрішньокоронарній (в/к) протинабряковій терапії за допомогою глюкокортикоїдів (ГКК) з метою зменшення екстравазальної компресії міокарда на інфаркт-залежну артерію (ІЗА).

**Мета.** Проаналізувати ефективність різних підходів до відновлення кровотоку у пацієнтів із STEMI за наявності феномену *no-reflow*. Оцінити здатність глюкокортикоїдів зменшувати набряк міокарда шляхом покращення градації ТІМІ.

**Матеріали та методи.** За період 2020–2024 років було відібрано 160 пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST, яким було проведене первинне ЧКВ. Серед них у 26 (16.25%), виник феномен *no-reflow* в басейні ІЗА після стентування. З них сформовано дві групи по 13 осіб. Основна група отримала в/к 250 мг метилпреднізолону селективно в ІЗА за допомогою мікрокатетера, контрольна група була без в/к терапії.

З метою зменшення оператор-залежної ангіографічної оцінки міокардіального блашу, тільки визначення *no-reflow* як ТІМІ 0/1 після стентування було прийнято до дослідження, адже при такій градації «блаш» априорі відсутній. Подібний підхід зменшує потенційно більшу кількість пацієнтів яких можна додати до дослідження, але виокремлює найбільш необхідну групу для отримання чітких результатів. Диференційний діагноз *no-reflow* проведено з дистальною емболією тромботичними масами, дисекцією та різким інтраопераційним закриттям артерії.

**Обґрунтування методики.** Феномен *no-reflow* є проявом ішемічно-реперфузійного пошкодження міокарда, яке детально описано в наших минулих публікаціях [5]. Суть процесу – це набряк кардіоміоцитів, ендотеліоцитів та інтерстицію, який не дає змоги антеградному кровотоку.

Відомий ефект ГКК – протинабряковий. Тому ми вважаємо, що їх застосування в даному випадку є до-

речним та призведе до зменшення екстравазальної компресії судини через зменшення набрякового компонента, що, як наслідок, має відновити кровотік. Зменшення набряку відбувається за рахунок стабілізації клітинних мембран, зменшення продукції арахідонової кислоти, блокування медіаторів запалення та пригнічення патологічної активності макрофагів [6].

Вибір дози продиктований необхідністю досягнення негеномного ефекту ГКК, який можливий лише за дози, еквівалентної 100 мг преднізолону, що складає 250 мг метилпреднізолону [7]. При застосуванні такої навантажувальної дози ефект не залежить від процесу взаємодії стероїду з ядром клітини, що потребує від декількох годин для початку дії, а настає вже при взаємодії кортикостероїду з рецептором клітини, що відбувається в рази швидше – від кількох секунд до 10 хвилин. Відповідно, відновлення кровотоку можливе за короткий період часу в межах інтервенційної процедури.

Відомо, що найвищу негеномну активність мають дексаметазон та метилпреднізолон (Таблиця 1).

Але у дексаметазону також вища і геномна активність, що потенційно може негативно впливати в подальшому на процеси загоєння та міомаліяції в міокарді [8, 9]. Це свідчить про доцільність застосування саме метилпреднізолону.

Також кратність використання препарату видається замалою для можливих побічних дій. У доказовій медицині високі дози метилпреднізолону (250–1000 мг) застосовуються при системному червоному вовчаку, ускладненому гострою нирковою недостатністю, тяжкій запальній міопатії з міокардитом, тромбоцитопенічній пурпурі, тубулоінтерстиціальному нефриті, гігантоклітинному міокардиті [10, 11]. Тобто вплив такої дози є дослідженим та прогнозованим.

**Результати та обговорення.** Незважаючи на складність формування тотожних груп пацієнтів із *no-reflow*, вхідні дані є досить однорідними.

Значимо частку пацієнтів із кардіогенним шоком (КШ) (Таблиця 2), кількість яких становить понад половину в кожній групі, оскільки цей стан може ускладнювати відновлення кровотоку через гіпотонію та знижений серцевий викид.

**Таблиця 1**

*Співвідношення геномної та негеномної активності у глюкокортикоїдів*

Глюкокортикоїд	Геномна активність	Не геномна активність
Преднізолон	4	4
Гідрокортизон	1	<1
Метилпреднізолон	5	10-15
Дексаметазон	20–30	20

Таблиця 2

Клінічний профіль пацієнтів

Показник	No-reflow + ГКК (n=13)	No-reflow (n=13)	P-value
Демографія та коморбідність			
Вік (± SD)	76 ± 12	68 ± 12	0.129
Жіноча стать, n (%)	7 (53.85%)	7 (53.85%)	1.0
Гіпертензія, n (%)	7 (53.85%)	8 (61.54%)	1.0
Цукровий діабет, n (%)	8 (61.54%)	5 (38.46%)	0.434
Куріння, n (%)	3 (23.08%)	2 (15.38%)	1.0
Клінічна презентація			
Кардіогенний шок, n (%)	7 (53.85%)	8 (61.54%)	1.0

У цьому аспекті порівняння з контрольною групою дозволило перевірити тезу, що корекція гемодинаміки може самостійно відновити кровотік по епікардіальній артерії при no-reflow.

Медикаментозна терапія перед втручанням для всіх пацієнтів включала: навантажувальну дозу подвійної антитромбоцитарної терапії (тікагрелор 180 мг / клопідогрель 600 мг), статини (розувостатин 40 мг / аторвастатин 80 мг) та низькомолекулярний гепарин у розрахункових дозах.

Аналізуючи первинні дані, найбільш вагомим чинником виникнення феномену no-reflow є період тривалості гострої ішемії, тобто час від початку інфаркту. Гіпотеза полягала в тому, що чим довше триває інфаркт, тим більшим стає набряк кардіоміоцитів вна-

Таблиця 4

Ангіографічна характеристика пацієнтів

Показник	No-reflow + ГКК (n=13)	No-reflow (n=13)	P-value
Інфаркт – залежна артерія			
ОС ЛКА*, n (%)	1 (7.69%)	0 (0%)	0.317
ПМШГ ЛКА*, n (%)	7 (53.8%)	5 (38.4%)	0.150
ОГ ЛКА*, n (%)	3 (23.07%)	1 (7.69%)	0.248
ПКА*, n (%)	2 (15.38%)	7 (53.8%)	0.041
Анатомія ураження			
Ураження ≥ 1 судини, n (%)	6 (46.15%)	10 (76.9%)	0.106
Оклюдія артерії, n (%)	12 (92.3%)	11 (84.6%)	0.545
Ураження на рівні проксимальної третини артерії, n (%)	8 (61.53%)	7 (53.8%)	0.782

Примітки: ОС ЛКА – основний стовбур лівої коронарної артерії, ПМШГ – передня міжшлуночкова гілка, ОГ – огинаюча гілка, ПКА – права коронарна артерія.

Таблиця 3

Медіанний аналіз тривалості гострої ішемії у пацієнтів з no-reflow

Параметр	TIMI 0	TIMI 1
Мінімальна тривалість ішемії	1 година	4 години
25-й перцентиль (Q1)	9 годин	9 годин
Медіана	18 годин	13.5 годин
75-1 перцентиль (Q3)	30 годин	30 годин
Максимум	30 годин	30 годин

слідок тривалого пошкодження клітинних мембран. Спільний аналіз пацієнтів з no-reflow, наведений у Таблиці 3, підтверджує цю гіпотезу, адже медіана тривалості ішемії у них сягає 18 годин.

Бачимо, що час ішемії у пацієнтів із TIMI 1 трохи коротший, ніж у пацієнтів із TIMI 0 (13,5 vs 18 годин), що теоретично може пояснювати вищу градацію кровотоку. Мінімальна тривалість у 1 та 4 години може суперечити сформованій гіпотезі, однак анатомічно це були пацієнти з оклюзією проксимального відділу ПМШГ ЛКА (TIMI 1) з вираженим лівим типом кровообігу та оклюзією стовбура ЛКА (TIMI 0) на тлі КШ. Однак загалом медіана часу підтверджує позицію щодо кореляції тривалості ішемії з no-reflow.

Ангіографічно переважна більшість пацієнтів мала оклюзію передньої міжшлуночкової гілки (табл. 4). Відомо, що саме ця артерія кровопостачає 45–55% ділянки міокарда, тому не дивно, що інфаркт цієї зони призводить до масивного набряку, який може проявитися реперфузійним пошкодженням при пізній реvascularизації.

Ефективність застосування ГКК в основній групі при no-reflow наведено на Рисунку 1. Загалом, показники досягнення TIMI 3 після застосування метилп-



Рисунок 1. Ефективність застосування глюкокортикоїдів в основній групі пацієнтів.

реднізолону є досить обнадійливими, адже, у більшій половині випадків це вдалось (61.53%). За виключенням одного пацієнта, усій групі вдалось відновити коронарний кровоплин до ТІМІ 2/3.

Враховуючи отримані дані, можна зробити попередній висновок, що застосування ГКК дійсно впливає на рушійну ланку патогенезу по-reflow – набряк, при зменшенні якого відкривається антеградний кровотік. У деяких випадках отримання навіть ТІМІ 2 при збереженому блаші вже є позитивним результатом для пацієнта, імовірність успіху із застосуванням гормонів у такому разі може сягати понад 90% (сукупність ТІМІ 1 + ТІМІ 2).

Проаналізуємо результат для ТІМІ 0: це один пацієнт із групи, з оклюзією стовбура ЛКА на тлі КШ, у якого, на жаль, не вдалося відновити кровотік. Враховуючи високу летальність при такому виді ураження, відсутність ефективності ГКК може бути зрозумілою.

Розглянемо тепер контрольну групу (Рисунок 2). Бачимо майже зовсім протилежні результати, адже в більшості випадків, навпаки, спостерігався ТІМІ 0 (69,2%).

Гемодинаміка контролювалася фармакологічно із застосуванням вазопресорів та інотропів у розрахункових дозах без використання механічної підтримки кровообігу у випадках кардіогенного шоку.

Успішність відновлення кровотоку до ТІМІ 3 в межах процедури ЧКВ без фармакологічної інтервенції становила лише один випадок, що є найнижчим показником (7,69%) у цій групі.

Таким чином, отримані результати підтверджують саму ідею застосування глюкокортикоїдів для зменшення прогресування набрякового компоненту в межах патогенезу ішемічно-реперфузійного пошкодження, що, своєю чергою, сприяє відновленню антеградного кровотоку за шкалою ТІМІ. Статистична значущість між двома групами становить  $p = 0,0037$ , що підтверджує ефективність ГКК. Це також свідчить про самостійність феномену по-reflow, на який необхідно впливати окремо, не завершуючи процедуру без фармакологічних спроб відновлення кровотоку. Саме тому в сучасних дослідженнях лікування по-reflow акцент робиться не лише на корекцію гемодинаміки, що, безумовно, є важливим, але й на необхідність окремої фармакотерапії, варіант якої нами було досліджено.

Узагальнюючи наведені дані, можна відзначити перевагу глюкокортикоїдів у відновленні кровотоку до ТІМІ 3 при по-reflow, що становить 61,5% в основній групі проти 7,7% у контрольній ( $p = 0,0112$ ) (Таблиця 5). Абсолютна різниця між пацієнтами з ТІМІ 3 в обох групах демонструє, що ГКК ефективніші на 53,85%. Однак, незважаючи на покращення епікардіального кровотоку, вплинути на смертність не вдалося. За отриманими даними, кількість летальних випадків в основній групі становила 5 пацієнтів (38,46%), тоді як у групі контролю – 7 пацієнтів (53,85%). Частота внутрішньолікарняної смертності в групі контролю була дещо вищою, однак не досягла статистичної значущості ( $p = 0,694$ ).



Рисунок 2. Відновлення кровотоку ТІМІ в контрольній групі



Таблиця 5

Значення імовірності досягнення градацій TIMI в порівнянні основної та контрольної групи

Кровотік TIMI	P-value
TIMI 0	0.0036
TIMI 1	1.0
TIMI 2	0.645
TIMI 3	<b>0.0112</b>

При секційному дослідженні пацієнтів основної групи не було виявлено жодного випадку розриву міокарда. Основною причиною смерті переважно була гостра серцево-судинна недостатність на тлі термінальних стадій кардіогенного шоку.

#### Висновки

1. Чим довше триває період гострої ішемії, тим вища ймовірність розвитку феномену no-reflow. Медіана тривалості гострої ішемії у пацієнтів з TIMI 0 після стентування становить 18 годин.
2. Феномен no-reflow потребує окремої фармакологічної інтервенції, зокрема відповідної внутрішньокоронарної фармакотерапії, пошук якої все ще триває. Застосування ГКК з цією метою є унікальною та потенційно ефективною методикою, яка, проте, потребує подальшого вивчення із залученням більшої кількості пацієнтів.
3. Однократне селективне внутрішньокоронарне введення метилпреднізолону в ІЗА при no-reflow супроводжувалося досягненням TIMI 3 у 61,5% випадків.
4. Порівняно з контрольною групою, у досягненні кращого результату за шкалою TIMI при no-reflow ефективність ГКК становить 53,8% випадків.
5. Незважаючи на покращення епікардіального кровотоку, зменшити внутрішньолікарняну смертність не вдалося.

**Конфлікт інтересів:** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

#### Список використаних джерел

##### References

1. Cook S, Stauffer J-Ch. Heart rate never lies: interventional cardiologist and Braude's quote revised. Open Heart.

2016 Jan 11;3(1):e000373. <http://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2015-000373>

2. Simsek B, Rempakos A. International Psychological Well-Being Survey of Interventional Cardiologists. JACC Cardiovasc Interv. 2023 Jun 12;16(11):1401-1407. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2023.03.033>
3. Papapostolou S, MBBS, FRACP; Nick Andrianopoulos, MBBS, MBIostat. Long-term clinical outcomes of transient and persistent no-reflow following percutaneous coronary intervention (PCI): a multicentre Australian registry. EuroIntervention. 2018;14:185-193. <https://doi.org/10.4244/eij-d-17-00269>
4. Gjin Ndrepepa. No-reflow after percutaneous coronary intervention: a correlate of poor outcome in both persistent and transient forms. EuroIntervention. 2018;14:139-141. <https://doi.org/10.4244/eijv14i2a21>
5. Salo SV, Shumakov VO, Shpak SS, Tokhtarov VV. Myocardial ischemia – reperfusion injury. Zaporozhye Medical Journal. 2023 Sep.;25(5):455-60. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.5.279461>
6. Whitcup SM, Cidlowski JA. Pharmacology of Corticosteroids for Diabetic Macular Edema. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018;59:1-12. DOI: 10.1167/iov.17-22259
7. Hardy RS, Raza K, Cooper MS. Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases. Nat Rev Rheumatol. 2020;16:44-133. <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0371-y>
8. Schimmer BP, Funder JW. Hormona adrenocorticotrópica, esteroides suprarrenales y corteza suprarrenal. In: Las bases farmacológica de la terapéutica. 13.ª ed. Goodman Gilman; 2019. p. 845-61. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2457&sectionid=200158048>
9. Scherholz ML, Schlesinger N. Chrono pharmacology of glucocorticoids. Adv Drug Deliv Rev. 2019;151-152:245-61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2019.02.004>
10. Porta S, Danza A, Arias Saavedra M, Carlomagno A, Goizueta MC, Vivero F, et al. Glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. Ten questions and some issues. J Clin Med. 2020;9:2709. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9092709>
11. Oldroyd AGS, Lilleker JB, Amin T, Aragon O, Bechman K, Cuthbert V, et al. British Society for Rheumatology guideline on management of paediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy. Rheumatology (United Kingdom). 2022;61:1760-8, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keac115>

## Effectiveness of Glucocorticoids in the No-Reflow Phenomenon in STEMI Patients

Maksim Y. Sokolov <sup>2</sup>, Sergii V. Salo <sup>1</sup>, Valentyn O. Shumakov <sup>2</sup>, Serhii S. Shpak <sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>SI "National Scientific Center "The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

#### Abstract

**Relevance.** The driving force behind the pathogenesis of no-reflow, as a component of ischemic-reperfusion injury, is myocardial edema, which provokes extravascular compression of the infarct-related artery (IRA), making it impossible to restore antegrade blood flow. Targeting edema is a promising approach in the treatment of this condition.

**Aim.** To analyze different strategies for managing no-reflow and to present data on the intracoronary single-dose administration of glucocorticoids in terms of their ability to improve blood flow gradation according to the TIMI scale during primary PCI in STEMI patients.

**Materials and methods.** During the period 2022–2024, 26 STEMI patients with no-reflow (TIMI 0/1 after stent implantation) were selected and divided into two groups of 13 patients each. The main group received a single intracoronary selective injection of methylprednisolone (250 mg) via a microcatheter into the IRA. The control group did not receive intracoronary pharmacotherapy for no-reflow, only hemodynamic support in case of hemodynamic deterioration.

**Results.** The most significant risk factor for the occurrence of no-reflow was found to be a prolonged period of acute myocardial ischemia, which, in our study, lasted 18 hours from the onset of symptoms. Regarding the effect of glucocorticoids, it was observed that when using methylprednisolone, administered according to the approved methodology, an increase in blood flow from TIMI 0 to TIMI 3 was achieved in 61.5% of cases. Compared with the control group, the angiographic effectiveness of this new treatment for the no-reflow phenomenon reached 53.8%. In-hospital mortality did not differ significantly between the two groups (38.46% vs. 53.85%).

**Conclusions.** The duration of acute myocardial infarction symptoms is a crucial risk factor for the no-reflow phenomenon during primary PCI. This study demonstrates that the use of glucocorticoids can help restore blood flow in no-reflow cases. Achieving TIMI 3 blood flow following a single intracoronary injection of methylprednisolone occurred in 61.5% of patients in the treatment group. Compared with the control group, the effectiveness of this new method reached 53.8%. Despite the improvement in TIMI flow, it was not possible to reduce in-hospital mortality in patients receiving hormone therapy.

**Keywords:** *methylprednisolone, reperfusion injury, myocardial edema, duration of ischemia, primary PCI.*

Стаття надійшла в редакцію / Received: 02.12.2024

Після доопрацювання / Revised: 23.12.2024

Прийнято до друку / Accepted: 14.03.2025