.

Intracoronary Delivery of Nicorandil for Prevention of No-Reflow in Patients Undergoing Primary PCI for STEMI: A Multicenter Randomized Trial

Dr. Şeyhmus Erkan Demircan, Dr. Yusuf Demir

Intracoronary Delivery of Nicorandil for Prevention of No-Reflow in Patients Undergoing Primary PCI for STEMI: A Multicenter Randomized Trial

Dr. Şeyhmus Erkan Demircan, Dr. Yusuf Demir

Çalışmanın Amacı
ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsünde (STEMI) primer perkütan koroner girişim (PKG) ile sorumlu arter açılsa bile miyokart perfüzyonu her hastada yeterince sağlanamayabilir. İşlem sırasında koroner akımın yavaşlaması (*slow-flow*) veya ileri derecede azalması (*no-reflow*), bu nedenle girişimsel kardiyolojide önemini koruyan bir sorundur. Perfüzyon balonu, uzun süreli şişirme sırasında antegrade koroner akımın sürmesine olanak tanır. ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını açan nikorandilin ise mikrovasküler vazokonstriksiyonu azaltması beklenir. Araştırmacıların önceki retrospektif pilot çalışmasında, bu iki yaklaşımın birlikte kullanıldığı hastalarda daha az slow-flow/no-reflow görülmesi, stratejinin randomize bir çalışmada değerlendirilmesine gerekçe oluşturmuştur.

TomorrowLAND çalışmasında, tip 1 STEMI nedeniyle primer PKG uygulanan hastalarda stent öncesinde perfüzyon balonu ile uzatılmış predilatasyon ve intrakoronernikorandil uygulamasının, doğrudan stentlemeye kıyasla işlem sırasında slow-flow/no-reflow sıklığını azaltıp azaltmadığı araştırılmıştır.

Metodoloji
Çalışma tasarımı ve hasta popülasyonu. TomorrowLAND, Japonya'da 16 merkezde yürütülen, araştırmacıların başlattığı, açık etiketli, randomize kontrollü bir üstünlük çalışmasıdır. Çalışma, perfüzyon balonunun üreticisi Kaneka tarafından desteklenmiştir. Son semptom başlangıcından itibaren 24 saat içinde başvuran, tip 1 STEMI tanısı alan ve native koroner arterdeki sorumlu lezyonu stentlemeye uygun olan erişkin hastalar çalışmaya alınmıştır. Korunmasız sol ana koroner arter hastalığı, aterektomi gereksinimi ve sorumlu damarın referans çapının 2,5 mm'nin altında veya 4,0 mm ve üzerinde olması başlıca dışlama ölçütleri arasındadır. Hastalar, sorumlu damarın sol ön inen arter (LAD) olup olmadığına göre tabakalandırılarak 1:1 oranında randomize edilmiştir.

Girişim protokolü. Deneysel kolda RxRyusei perfüzyon balonu, sorumlu lezyonda 6 atm basınçla üç dakikaya kadar şişirilmiştir. Kılavuz kateter aracılığıyla balon şişirildikten sonraki birinci ve ikinci dakikalarda ve balon indirildikten hemen sonra 2'şer mg intrakoronernikorandil verilmesi planlanmıştır. Böylece hedef toplam doz 6 mg olmuştur. Ardından stent implante edilmiştir. Kontrol kolunda ise doğrudan stentleme uygulanmıştır. Dolayısıyla randomize karşılaştırma, nikorandilile birlikte uygulanan balon stratejisinin toplam etkisini değerlendirmiştir.

Sonlanım noktaları. Birincil etkinlik sonlanımı, işlemin önceden belirlenmiş aşamalarından herhangi birinde anjiyografik laboratuvarın TIMI akım derecesini 3'ün altında saptaması olarak tanımlanmıştır. Bu tanım, işlem sonunda düzelen geçici akım bozukluklarını da kapsamaktadır. Birincil güvenlilik sonlanımı, 30 günlük takipte tüm nedenlere bağlı ölüm, ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü, ölümcül olmayan inme veya hedef damar revaskülarizasyonundan oluşan bileşik sonlanımdır. Birinci ay ziyareti için tanınan ek süre nedeniyle olaylar 44. güne kadar değerlendirilmiştir. Altıncı ve on ikinci aylarda da klinik takip planlanmıştır.

Temel Bulgular
Toplam 174 hasta randomize edilmiştir. Perfüzyon balonu kolundaki iki hastanın onamını geri çekmesinin ardından tam analiz grubunda sırasıyla 87 ve 85 hasta yer almıştır. Beş hastada anjiyografik görüntü kalitesi yetersiz olduğundan birincil etkinlik sonlanımı 167 hastada değerlendirilebilmiştir. Başlangıçta doğrudan stentleme kolundaki hastaların medyan yaşı daha yüksek (74'e karşı 66 yıl), hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı daha sıktır. Buna karşılık, işlem öncesinde sorumlu damarın tam tıkalı olma oranı perfüzyon balonu kolunda daha yüksektir (%61,9'a karşı %45,8).

Birincil etkinlik sonlanımı perfüzyon balonu ve nikorandil kolunda 41/84 hastada (%48,8), doğrudan stentleme kolunda ise 45/83 hastada (%54,2) görülmüştür. Sorumlu damarın LAD olup olmadığına göre düzeltilmiş mutlak risk farkı −5,1 yüzde puanıdır (%95 güven aralığı −20,3 ile +10,0; p=0,51). Çalışma, işlem sırasında slow-flow/no-reflow'u önlemede kombine stratejinin doğrudan stentlemeye üstünlüğünü gösterememiştir.
İşlemin iki kolda ortak olan aşamaları karşılaştırıldığında farklı bir bulgu dikkat çekmektedir. Keşifsel analizde, stent implantasyonundan hemen sonra TIMI 0–1 akım perfüzyon balonu kolunda daha seyrek görülmüştür (%6,5'e karşı %17,1; p=0,04). Ancak işlem sonu anjiyografisinde bu oranlar sırasıyla %4,8 ve %7,2 olmuş ve anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,54). Kurtarma amacıyla intrakoronernitroprussid kullanımı doğrudan stentleme kolunda daha sıktır (%26,3'e karşı %11,6). Kurtarma tedavisinin operatör kararına bırakılması, işlem sonundaki akım sonuçları yorumlanırken dikkate

alınmalıdır.
Birincil güvenlilik sonlanımı, güvenlilik analizine alınan hastalar arasında perfüzyon balonu kolunda 2/81, doğrudan stentleme kolunda 6/82 hastada görülmüştür. Tahmini kümülatif olay oranları sırasıyla %2,5 ve %7,5'tir (HR 0,34; %95 güven aralığı 0,07–1,68; p=0,19). Olay sayısının azlığı ve güven aralığının genişliği, sayısal farktan klinik yarar veya iki stratejinin güvenliliğinin eşdeğer olduğu sonucunu çıkarmayı güçleştirmektedir.

Klinik Pratiğe Katkısı
TomorrowLAND'ın klinik açıdan en önemli bulgusu, stentten hemen sonra gözlenen akım avantajının işlem sonunda sürmemesidir. Üstelik erken fark, yalnızca TIMI 0–1 akımı inceleyen keşifsel bir analizde görülmüştür. Bu gözlem, perfüzyon balonu ve nikorandilin stent implantasyonu sırasındaki geçici akım kaybını sınırlayabileceği hipotezini destekler. Ancak hastanın işlem sonunda daha iyi reperfüzyona ulaştığını veya takipte daha az klinik olay yaşayacağını göstermez.

Birincil sonlanımın nasıl ölçüldüğü de önemlidir. Perfüzyon balonu kolunda balon indirildikten sonra, stent implantasyonundan önce ek bir anjiyografi yapılmıştır. Kontrol kolunda bu aşamanın karşılığı bulunmadığından, deneysel kolda geçici akım bozukluğunu kaydetmek için bir fırsat daha doğmuştur. Ayrıca örneklem hesabında olay sıklığı deneysel kol için %5, kontrol kolu için %20 öngörülürken gözlenen oranlar her iki kolda da yaklaşık %50'ye ulaşmıştır. Düzeltilmiş risk farkının güven aralığı, klinik açıdan önemli bir yarar olasılığının yanı sıra zarar olasılığını da içermektedir. Bu nedenle sonuç, iki stratejinin eşdeğerliği şeklinde okunmamalıdır.

Klinik sonuç olarak, bu veriler seçilmiş STEMI hastalarında no-reflow'u önlemek amacıyla perfüzyon balonu ve intrakoronernikorandilin rutin kullanımını desteklememektedir. Çalışma iki müdahaleyi birlikte test ettiğinden, nikorandilin tek başına koruyucu etkisi konusunda da hüküm verilemez. Erken anjiyografik bulgunun hastalar için bir yarara dönüşüp dönüşmediğini belirlemek için her iki kolda aynı zamanlarda yapılan akım değerlendirmelerine ve daha geniş hasta gruplarında klinik sonlanım verilerine ihtiyaç vardır.