

NITRATE-CIN Study :

AKS'de Diyetteki Nitratlar Anjiyogramda kullanılan Kontrastın Neden Olduğu Nefropatiyi Azaltır

ESC sunumu: 29 Ağustos 2023

ESC sunumunda çalışma ile ilgili aşağıdaki tartışma ve görüşler theheart.org | Medscape Cardiology'den alınmıştır.

Basit, düşük maliyetli 5 günlük diyet inorganik nitrat kürü, kontrasta bağlı nefropatinin (CIN) önlenmesinde ve daha sonraki renal ve kardiyovasküler sonuçların azaltılmasında belirgin çok büyük fayda sağlamıştır.

NITRATE-CIN Çalışmasında, diyetle inorganik nitrat alan, koroner anjiyografi nedeniyle böbrek hasarı riski taşıyan, ST segment yükselmesi olmayan miyokard enfarktüsü akut koroner sendrom (AKS) hastalarında, plasebo verilenlere kıyasla kontrastın neden olduğu nefropati (CIN [*contrast induced nephropathy*])'de %70'lik bir azalma görüldü.

Nitrat grubu ayrıca 3 ayda periprosedürel miyokard enfarktüsünde (MI) etkileyici bir azalma ve böbrek fonksiyonunda da düzelme gösterdi; ayrıca 1 yılda majör olumsuz (yan etki) kardiyovasküler olaylar ve majör olumsuz böbrek olaylarında yarı yarıya azalma görüldü.

Çalışma 28 Ağustos'ta Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Kongresi 2023'te Dan Jones tarafından sunuldu.

Bilindiği gibi günümüzde intravenöz hidrasyon dışında kontrasta bağlı nefropatiyi azaltan kanıtlanmış bir tedavi yoktur. Bu çalışmada diyetteki inorganik nitratın büyük umut vaat ettiği ve bu bulguların, koroner anjiyografinin bu ciddi komplikasyonunu azaltmada önemli etkileri olabileceği düşünülüyor.

Kullanılan ürün, çalışma araştırmacılarının bu deneme için özel olarak ürettiği, potasyum nitrat kapsülleri olarak verilen diyetle ilgili inorganik nitratların bir formülasyonudur.

Günlük pratikte Şalgam suyu (beetroot juice)

- Bu noktada "inorganik nitrat almanın tek yolu diyetdir; özellikle pancar suyu veya ıspanak ve roka gibi yeşil yapraklı sebzelerin tüketilmesi.

Klinisyen açısından bakıldığında, bu sonuçlar bunun etkili bir tedavi olduğunu ve büyük bir potansiyele sahip olduğunu düşündürse de, ticari bir ürün üretmeye çalışılmasına rağmen çalışmada kullanılan ilacı reçete etmek şu anda mümkün değildir.

- Ancak , pancar suyu (*juice*) satın almanın da mümkün olduğu kaydedildi: Sağlıklı gıda mağazalarından ve web sitelerinden alınan, her suda 7 mmol potasyum nitrat içeren ve 5 gün boyunca günde bu tür iki atış, anjiyografiden önceki gün başlayarak, bu çalışmada kullanılabilecek bir doz verecektir.

®- Ülkemizde satılan Adana Şalgam suyunun (750 mL/şişe) 1 litresinde 11.4 gram nitrat bulunur.

Bu sonuçları doğrulamak için daha geniş, çok merkezli bir çalışmaya ihtiyaç olsa da, şu ana kadar yapılan çalışmalar bu yaklaşımın herhangi bir zararı olduğuna dair hiçbir işaret ortaya konmamıştır. Anjiyogramdan önce ve sonraki birkaç gün boyunca birkaç pancar suyunun yapmanın büyük faydası olabilir.

NITRATE-CIN Çalışması

- NITRATE-CIN, invaziv koroner anjiyografi için yönlendirilen ST yükselmesiz akut koroner sendrom (AKS)'li 640 hastada kontrastın neden olduğu nefropatiyi önlemede inorganik nitratın etkinliğini test eden, Londra Queen Mary Üniversitesi ve Londra, İngiltere'deki St Bartholomew Hastanesi'nde yürütülen çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmadır.
 - Çalışmaya katılabilmek için hastaların kontrast kaynaklı nefropati riski altında olması ve tahmini glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) 60 ml/dak/1,73 m²'den düşük olması veya aşağıdaki önemli risk faktörlerinden ikisine sahip olması gerekiyordu:
 - Diyabet, karaciğer yetmezliği 70 yaşın üzerinde olanlar, 7 gün içinde kontrast maddeye maruz kalanlar, kalp yetersizliği olanlar ya da eş zamanlı böbrek etkili ilaçlar kullananlar.
 - Hastalar, ilk dozun anjiyografiden önce uygulandığı 5 günlük bir kurs boyunca kapsüller halinde verilen günde bir potasyum nitrat (12 mmol/744 mg nitrat) formülasyonuna veya eşleşen potasyum konsantrasyonuyla potasyum klorür alan bir kontrol grubuna rastgele atandı.

Hasta popülasyonunun ortalama yaşı 71 olup, %73'ü erkek, %75'i beyaz ırktan, %46'sı diyabetli ve %56'sı kronik böbrek hastasıydı. Takip edilmesi gereken %13'lük bir kayıp yaşandı ve bu, COVID pandemisine atfedildi.

- Kontrast uygulama miktarı plaseboda 180 mL ve nitrat kolunda 170 mL idi; hastaların %50'sine bir tür revaskülarizasyon uygulandı.
- Primer son nokta, KDIGO kriterleri (72 saat ve 1 haftaya kadar serum kreatinin düzeyindeki değişikliklerle tanımlanan bir dizi akut böbrek hasarı evresi) tarafından tanımlanan CIN insidansıydı.
- Sonuçlar, primer son noktasının plasebo kolunda %30'dan nitrat grubunda %9,1'e anlamlı ölçüde düştüğünü, yani %70 rölatif risk azalmasının olduğunu gösterdi (P < 0,0001). Bu CIN'in çoğunluğu (%90) 1. evreydi, ancak %10'u 2. evreydi.

Alternatif bir CIN tanımı (davetli tartışmacı Roxanna Mehran) kullanıldığında tutarlı sonuçlar görüldü, ancak her iki koldaki oranlar KDIGO tanımının kullanıldığı duruma göre daha düşüktü.

- Fayda, diyabet durumu, troponin pozitifliği ve 'Mehran riski' (*Mehran Contrast-Induced Nephropathy Risk Score*)* dahil olmak üzere önceden belirlenmiş alt gruplarda görüldü. Ancak önceden organik nitrat tedavisi alan hastalarda faydanın azaldığı görüldü; ancak bu gruplardaki sayılar kesin sonuçlara varmak için çok küçüktü.
- ***Mehran Risk Faktörleri ve Puanları:** İABP (5), konjestif KY (5), >75yaş (4), Anemi (3), diyabet (3), kontrast madde miktarı (her 100 cc için 1 puan), serum kreatinin >1.5 mg/dL (4): CIN riski: ≤ 5 =%7.5, 4-6= %14, 11- 16= % 26.1, ≥16 =% 57.3.

Bekleneceği gibi, işlemden sonraki 72 saate kadar hem sistemik nitrat hem de nitrit düzeylerinde, 5 günlük süreçle tutarlı olarak önemli artışlar oldu. Çalışma Sunucusu, bunun sistolik ve diyastolik kan basıncındaki azalmalarla ilişkili olduğunu ancak herhangi bir olumsuz olayla ilişkili olmadığını bildirdi.

- Önceden belirlenmiş bir sekonder son nokta olan prosedürel MI oranları, inorganik nitrat kullananlarda %12,5'ten %4,1'e düşmüştür (P = 0,003).
- Uzun vadeli sonuçlara bakıldığında, eGFR'deki değişikliklerle ölçülen böbrek fonksiyonunda 3 ayda iyileşme görüldü; plasebo grubuna kıyasla nitrat grubunda 5,2 mL/dak/1,73 m²'lik (%10) %10'luk bir rölatif iyileşme gösterdi. Nitrat grubunda serum kreatinin seviyeleri de anlamlı derecede arttı.
- 12 ayda, tüm nedenlere bağlı ölümler de dahil olmak üzere bileşik son noktanın üç bileşeninde de azalma ile tüm nedenlere bağlı ölümler, tekrarlayan MI ve tekrarlayan revaskülarizasyon dahil olmak üzere majör olumsuz kardiyovasküler olaylarda %50'lik rölatif bir azalma oldu ve bu oran plasebo grubunda %18,1'den nitrat grubunda %9,1'e düştü.
- Başlıca olumsuz böbrek olayları da (tüm nedenlere bağlı ölüm, böbrek replasman tedavisi veya kalıcı böbrek fonksiyon bozukluğu) 12 ayda plasebo grubunda %28,4'ten nitrat grubunda %10,7'ye düştü (P < 0,0001), %60 rölatif azalma. Bu, tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarının düşük olması ve kalıcı böbrek fonksiyon bozukluğundan kaynaklandı.
- İşlemsel MI'de de bir azalma görüldü ve işlemsel MI ve bunu takip eden akut fazdaki kardiyak olayların önlenmesinde pek çok benzer biyolojinin olduğu biliniyor. Bu, akut böbrek hasarındaki büyük azalmayla birlikte, 12 aya kadar sonuçların neden düzeldiğini açıklayabilir.

NITRATE-CIN çalışmasında tek merkezli tasarım, uygulanan yüksek kontrast hacmi, hastaların %13'ünün primer son nokta kan alımını kaçırmaması ve randomizasyona rağmen ilgili başlangıç özelliklerinde dengesizlik gibi bazı zayıflıklara dikkat çekildi.

Çalışma sunumunda Görüşler ve Karşı Görüşler:

Randomize çalışma sonuçlarına karşı Tereddütler

Anjiyografiye gidecek her hasta pancar suyu içecek mi?

ESC oturumunda NITRATE-CIN çalışmasının belirlenmiş tartışmacısı Roxanna Mehran:

Çalışmanın iyi tasarlanmış olduğu ve nitrik oksit seviyelerini diyetdeki nitratlarla yükseltmeye yönelik ilginç ve makul hipotezin anlamlı olduğunu söyledi.

Akut böbrek hasarında yüzde 50'lik önemli bir azalmaya ilişkin ana bulgular hakkında sunumun davetli tartışmacısı şu yorumu yaptı: "Böyle bir azalmanın mümkün olduğunu hayal etmek zor.

- Çalışmanın 1 yılda majör olumsuz kardiyak olaylarda ve majör olumsuz böbrek olaylarında görülen büyük azalmanın, böbreğin korunmasında sürekli bir fayda olduğunu da gösterdiğine dikkat çekildi.

Yine de tartışmacı Roxanna Mehran, sonuçların "gerçek olamayacak kadar iyi" olup olmadığını sorguladı ve CIN'in mortalitede nedensel bir role sahip olup olmadığını daha iyi anlaşılmasının yanı sıra daha uzun vadeli sonuç olayları için desteklenen daha büyük bir çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu da sözlerine ekledi.

Böylesine büyük bir etkinin aslında diyetteki nitratlarla elde edilip edilemeyeceğine ilişkin sorulara yanıt veren çalışma sunucusu, Dan Jones kesinlikle bazı faydalar olacağını düşündüğünü ancak bunun belki de bu çalışmada görülenler kadar büyük olmayacağını söyledi.

- Çalışmaya düşünülenden daha yüksek bir risk grubu alındı, bu nedenle kontrol olayı oranları beklediğimizden daha yüksekti, ancak akut böbrek hasarındaki azalma kabaca tahmin ettiğimiz düzeydeydi ve biyolojik olarak anlamlıydı.

Çalışma sunucusu, uzun vadeli majör kardiyovasküler ve böbrek olaylarındaki büyük azalmaların beklenmedik olduğunu kabul etti. Çalışma, bu sonuçlardaki azalmaları görece şekilde güçlendirilmedi; bu nedenle, bu olaylardaki azalmaların daha büyük, çok merkezli araştırmalarda tekrarlanıp tekrarlanamayacağını düşünmesi gerekiyor.

Ancak bu çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmaydı, yani bu çalışmadaki etkiler gerçek, ancak sunucu bu çalışmadaki etki büyüklüğünün yararlı bir etki olamayacak kadar büyük olduğunu düşünüyor.

ESC Sunumunda Dan Jones daha sıkı güven aralıklarına sahip daha büyük bir çalışma yapıldığında aynı etkiyi görebileceklerinden pek emin olmadığını söyledi. ancak belki de kardiyovasküler ve böbreklerde %20-25'lik bir azalma daha gerçekçi olabilir ki bu, bu kadar kolay ve uygun maliyetli bir müdahale için yine de şaşırtıcı olabilir. Şimdi daha büyük bir deneme planlanıyor.

Diyette Nitrat tüketiminin diğer kardiyovasküler etkileri

- Diğer çalışmaların pancar suyu formundaki diyetdeki inorganik nitratların kan basıncını düşürdüğünü gösterdiği belirtildi; aynı zamanda kolesterolü düşürebileceği ve stent restenozunu önleyebileceği yönünde de öneriler var, ve sporcular bazen aerobik kapasitelerini artırmak için bunu kullanıyorlar.
- Diyetdeki nitratların pek çok faydası var gibi görünüyor ve şu anda yapabileceğimiz tek şey, insanları büyük miktarlarda yeşil yapraklı sebzeler ve pancar yiyerek diyetdeki nitrat tüketimini artırmaya teşvik etmektir.

Kayıp Nitrik Oksit'in Yerine konulması

ESC'de Çalışma sunucusu Dan Jones, sunumunda CIN'in koroner anjiyografi sonrasında ciddi bir komplikasyon olduğunu ve daha uzun hastanede kalış süresi, daha kötü uzun vadeli böbrek fonksiyonu ve artan MI ve ölüm riski ile ilişkili olduğunu belirtti. Görülme sıklığı, hasta riskine ve kullanılan tanımlara bağlı olarak değişir.

Fakat yüksek riskli AKS hastalarının (yaşlı hastalar ve/veya kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı veya diyabeti olanlar) %50'sine kadarını etkileyebilir.

- CIN'e neden olan mekanizmaları gerçekten anlamıyoruz, ancak önerilen birçok mekanizma mevcut ve önceki çalışmalardan nitrik oksit eksikliğinin CIN'in gelişimi için çok önemli olduğunu biliyoruz. Ayrıca nitrik oksit normal renal hemostaz için çok önemlidir. Bu nedenle CIN'i önlemeye yönelik potansiyel bir terapötik hedef, bu kayıp nitrik oksidin yerine konması olabilir.

- Bu çalışmada değerlendirilen inorganik nitrat diyetten bulunur, endojen olarak üretilir .ve izosorbit mononitrat gibi tıbbi olarak sentezlenen organik nitratlardan farklıdır.

İzosorbit mononitrat/dinitrat tabletleri organik nitratlar içerir ve anjinaya iyi gelse de, nitrik oksitin sürekli oluşumu üzerinde inorganik nitratlarla aynı faydalı etkilere sahip olmadıkları biliniyor.