



No-Reflow Fenomeni: Hikayenin Sonu mu?

No-Reflow Phenomenon: Is it the End of the Story?

Umuttan DOĞAN

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Umuttan DOĞAN
Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye
E-posta: umuttandogan@gmail.com

ÖZ

Epikardiyal koroner arterde açıklığın elde edilmesine rağmen miyokard perfüzyonunun yeterli düzeyde sağlanamaması durumu no-Reflow Fenomeni olarak isimlendirilmektedir. Akut miyokard infarktüsü sırasında gelişen no-reflow prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Kullanılan tanısal görüntüleme yöntemlerine bağlı olarak farklı tanımlamaları mevcuttur. İntrakoroner uygulanan farmakolojik ajanlar, manuel trombüs aspirasyonu ve anjiyoplasti sırasında endotel hasarını arttıracak stratejilerden kaçınılması tedavinin temel prensiplerini oluşturmaktadır. Etkin tedavisinin olmaması nedeniyle klinik ve anjiyografik risk faktörleri olan hastalarda no-reflow gelişimini önlemeye yönelik stratejilerin uygulanması en önemli tedavi yaklaşımı olmayı sürdürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Endotel, Miyokard perfüzyonu, No-reflow, Trombüs

ABSTRACT

Inefficient myocardial perfusion in spite of successful accomplishment of epicardial coronary artery patency is referred to as the no-reflow phenomenon. No-reflow occurrence during the progression of acute myocardial infarction worsens the prognosis. There are many definitions of no-reflow depending on the diagnostic imaging modality. Intracoronary drug administration, manual thrombus aspiration and avoiding strategies that cause endothelial injury are the main principles of no-reflow treatment. Prevention in patients with clinical and angiographic high risk factors seems to be the mainstay strategy instead of using the present treatment options.

Key Words: Endothelium, Myocardial perfusion, No-reflow, Thrombus

Geliş tarihi \ Received : 29.04.2015

Kabul tarihi \ Accepted : 01.05.2015

Mekanik ve farmakolojik reperfüzyon tedavisindeki tüm gelişmelere rağmen akut miyokard infarktüsü (AMİ) en önde gelen ölüm nedenlerinden biri olmayı sürdürmektedir. Primer perkütan koroner girişim (PKG) akut miyokard infarktüsünün bilinen en etkin tedavisidir (1). İnfarktüsteki sorumlu olan epikardiyal koroner arterin balon anjiyoplasti ile açılması ile miyokarddaki nekroz alanının ilerlemesi engellenmektedir. Böylece, akut mekanik komplikasyonlar ve kalp yetersizliğine bağlı yeniden yatışlar azaltılabilmektedir. Ancak, epikardiyal koroner arter açıklığının ivedilikle sağlandığı durumlarda akut ve kronik yaralarının elde edilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Bu durumun önemli nedenlerinden birisi primer PKG uygulanan AMİ hastalarının pek çoğunda aslında etkin miyokard perfüzyonunun sağlanamamasıdır. Epikardiyal koroner arterde açıklığın elde edilmesine rağmen miyokard perfüzyonunun yeterli düzeyde sağlanamamasına no-reflow adı verilir. ST yükselmesiz miyokard infarktüsünde ve başta safen ven greftine olmak üzere elektif PKG'lerde gözlenmesine karşın no-reflow en sık AMİ'de ortaya çıkmaktadır.

No-reflow ilk olarak 1966'da Krug ve ark. tarafından tanımlanmıştır (2). Kloner ve ark. 1973'de no-Reflow Fenomeni hayvan modelini oluşturmuşlardır (3). Bu modelde köpeklerin

DOI: 10.17954/amj.2015.14

koroner arterleri 40 ve 90 dk süre ile bağlanarak tıkanmış, sonrasında ise akım serbest bırakılmıştır. Reperfüzyon sonrası hayvanlara intravenöz floresan madde enjekte edilmiştir. 40 dakikalık tıkanıklığı takiben reperfüzyon sağlanan köpek miyokardında floresan madde tutulumunun homojen olduğu gözlenmiştir. 90 dakikalık tıkanıklığı takiben reperfüzyon sağlandığında ise köpek miyokardının iç yarısının floresan madde ile boyanmadığı dikkati çekmiştir. Bu çalışmanın, elektron mikroskopisi bulguları “no-reflow”un patofizyolojisi hakkındaki bilgilerimizin temelini oluşturmuştur.

No-reflow’u oluşturan temel 3 mekanizma iskemik hasarlanma, reperfüzyon hasarlanması ve distal embolizasyondur (4). No-reflow’un gelişiminde bu mekanizmalar her bireyde farklı oranlarda etkilerini gösterirler. Bu nedenle bireysel yatkınlığın da dördüncü bir patofizyolojik mekanizma gibi hareket ettiği düşünülmektedir.

İlk olarak, iskemi endotel ve miyokard hücrelerinde dejenerasyona neden olmaktadır. Endotel hücreleri lümeneye doğru kıvrılmalar göstermekte, lümen içinde baloncuklar oluşmakta ve hücreler şişme göstermektedir (5). Bu şişme mikrovasküler yapıda obstrüksiyona neden olmaktadır. Endotel hücrelerindeki nekroz, hücreler arasında yarıklar oluşturur. Bu yarıklardan sızan eritrositler damarlara dışarıdan bası yaparlar (6). İskemi, adezyon moleküllerinin endotel yüzeyindeki ifadesini artırır, ancak nitrik oksit sentezini ise azaltarak endotel bağımlı vazodilatasyonu bozar. Sonuç olarak, trombüse eğilimli bir ortam ve vazospazm meydana gelir. Obstrüksiyon ortamdaki oksijen ve metabolit düzeyini azaltarak Na⁺/K⁺ATPaz pompasını bozar. Pompanın bozulması da kalp kas hücreleri içinde aşırı Ca⁺⁺ birikimine ve hücrelerde şişmeye neden olur.

Mekanik veya farmakolojik reperfüzyon ile ortama yeniden gelen kanın getirdiği oksijen iskemik ortamda tekrarlayan defalar indirgenerek serbest oksijen radikallerinin oluşumuna neden olmaktadır (7). Ayrıca obstrüksiyonun açılması ile bol miktarda gelen nötrofiller inflamatuvar, plateletler de trombotik bir ortama neden olmaktadır. Nötrofiller serbest oksijen radikallerinin üretimini hızlandırır. Adezyon moleküllerinin artışı ile nötrofiller endotel lümeninden içeri alınarak hücrelerarası bölgeye ve kalp düz kas hücrelerine ulaşırlar (8). Buraya sızan eritrositlerle birlikte interstisyel kanamaya ve vasküler basıya neden olurlar. Ayrıca ortama bol miktarda gelen plateletler ve nötrofiller kapiller dolaşımında mikro tıkaçlar oluştururlar.

Lümen içinde oluşan trombüsten kopan parçalar damar distalinde ve kapillerlerde embolilere neden olurlar (9).

Bu üç mekanizmaya ilave olarak artmış adrenerjik aktivasyon alfa adrenerjik reseptörler üzerinden koroner vazospazma neden olur.

Bu mekanizmaların şiddeti, reperfüzyon süresi ve bireysel özellikler no-reflow’un etkilerinin kalıcı olup olmamasını belirleyen temel faktörlerdir. Hastaların yaklaşık %50’sinde no-reflow’un etkileri geriye dönmekte ve miyokard perfüzyonu iyileşmektedir.

Pek çok farklı mekanizma ile ortaya çıkmasına bağlı olarak no-reflow’un etkin ve tek bir tedavisi henüz yoktur. Bu nedenle halen en etkin tedavi şekli no-reflow’un ortaya çıkmadan önlenmesidir. İlgili önlemlerin alınabilmesi için de no-reflow gelişmesine neden olabilecek risk faktörlerinin bilinmesi gerekmektedir. No-reflow oluşumunu arttırabilecek klinik (10) ve anjiyografik (11) risk faktörleri sırası ile Tablo I ve II’de özetlenmiştir.

No-reflow’un tespiti girişimsel ve girişimsel olmayan pek çok yöntemle yapılabilmektedir. Farklı yöntemlerle yapılan farklı tanımlama metodları olduğu için kullanılan tanı yöntemine bağlı olarak no-reflow’un AMİ’de görülme sıklığı %5-50 arasında bildirilmiştir.

Tablo I: No-Reflow gelişimine neden olabilecek klinik risk faktörleri.

❑ Demografik Özellikler: Erkek cinsiyet, ileri yaş, DM, böbrek yetersizliği, çok damar hastalığı
❑ KAH ciddiyeti: İnfarkt büyüklüğü, düşük EF, Killip≥2, yüksek troponin
❑ Klinik: İnfarktüs öncesi anjina yokluğu, Uzun reperfüzyon süresi, Hiperglisemi
❑ Laboratuvar: Nötrofil sayısı, ET-1 düzeyi, CRP düzeyi, Tx A2 düzeyi, platelet reaktivitesi

DM: diyabetes mellitus, **KAH:** koroner arter hastalığı, **Tx A2:** tromboksan A2

Tablo II: No-Reflow gelişimine neden olabilecek anjiyografik risk faktörleri.

❑ Anterior Mİ / LAD
❑ RCA
❑ Kompleks lezyonlar
❑ Referans çap > 4 mm
❑ Trombüs uzunluğu > 3x referans damar çapı
❑ Oklüzyonun > 5 mm proksimaline kadar uzanan trombüs
❑ Yüzen trombüs
❑ Obstrüksiyonun distalinde opak tutulumu
❑ PKG öncesi düşük TIMI/düşük MBG

LAD: ön inen arter, **MBG:** miyokard boyanma derecesi, **PKG:** perkütan koroner girişim, **RCA:** sağ koroner arter

No-reflow tanısı en sık olarak hastanın primer PKG için alındığı anjiyografi laboratuvarında konulmaktadır. Koroner akım hızını gösteren TİMİ akım derecesinin (0-3 arasında puanlama yapılır) 3'ün altında olması durumunda no-reflow tanısı konulur (12). Ancak TİMİ akım derecesi 3 yani normal olan hastalarda MBG (miyokard boyanma derecesi) skorunun (0-3 arasında puanlama yapılır) 2'nin altında olması da no-reflow olarak isimlendirilmiştir (13). MBG miyokard perfüzyonunu daha doğru olarak gösteren bir testtir ve no-reflow'u TİMİ akım derecesine göre daha iyi gösterir.

İntrakoroner Doppler ile intrakoroner akım paterninin sistolik antegrat akımda azalma, sistolik retrograt akım veya diyastolik akımın hızlı deselerasyonu şeklinde saptanması da no-reflow tanısı koydurur. Ancak kullanımı yaygın olan bir yöntem değildir.

Primer PKG sonrasında yoğun bakıma alınan hastanın 12 derivasyonlu yüzey EKG ile takibi no-reflow tanısının kolaylıkla konulabildiği en ucuz tanı yöntemidir. PKG sonrasında ST segment yüksekliğindeki azalmanın %50'den, daha yaygın tanımlamada da %70'ten az oranda olması no-reflow olarak isimlendirilir (14). Ancak TİMİ akım derecesi 3, MBG de 2 ila 3 olan hastaların üçte birinde EKG'de yeterli ST çözülmesi görülmemektedir. Aksine ST segment çözülmesi iyi olan hastaların bir kısmında da anjiyografik miyokard perfüzyonunun iyi olmadığı gözlenmektedir. Bu nedenle basit ve ucuz olmasına karşın güvenilirliği nispeten zayıf olan bir yöntemdir.

Miyokard Kontrast Ekokardiyografi (MKE) yöntemi, intravenöz olarak verilen ve küçük çapı nedeniyle sol dolaşıma geçebilen kontrast maddenin miyokarda tutulumunun ekokardiyografide izlenmesi prensibine dayanmaktadır (15). Primer PKG uygulanan hastalarda infarkt alanında kontrast ajanın homojen olarak tutulumunun gösterilmesi o bölgede perfüzyonun iyi olduğunu gösterir ve fonksiyonel düzelmenin öngördürücüsüdür.

Kardiyak magnetik rezonans (kardiyak MR) günümüzde no-reflow'un tespitinde en duyarlı ve özgün tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. Gadolinium bazlı kontrast ajanın hızlı i.v. enjeksiyonu sonrasında olan ilk geçiş tekniğinde miyokarddaki ödemli alan parlaklıkta artış olarak görüntülenmektedir (16). Ancak, kardiyak MR görüntülemenin kullanımı halen yaygınlaşmamıştır.

Primer PKG sırasında balon anjiyoplasti sonrasında koroner akım kesildiği zaman akla getirilen ilk tanılarda birisi no-reflow'dur. Ancak tanıma uygun olarak epikardiyal koroner arterdeki açıklığın var olduğundan emin olmak ve akımın kaybolduğu bölgede diseksiyon, vazospazm ve trombüs bulunmadığından emin olmak gerekir. Bu amaçla daha önce damar distaline kadar ilerletilmiş kılavuz tel üzerinden bir infüzyon kateteri veya "over-the wire" balon

ilerletilerek tıkanıklığın distaline kontrast madde enjeksiyonu yapılmalıdır. Enjeksiyon sonrasında damar distalinde rahat boyanma sağlanıyorsa diseksiyon, vazospazm ya da epikardiyal düzeyde trombüs varlığından şüphelenmek gerekmez. Enjeksiyon sonrasında damar distalinde boyanma olmaması ise no-reflow'u düşündürmelidir. Bu tekniğin başarılı olması için kılavuz telin subintimal ilerlemiş olma olasılığı dışlanmalıdır. Kılavuz telin herhangi dirençle karşılaşmadan damar distaline kadar rahat ilerletilmiş olması ve farklı yan dallara girilip çıkılmış olması olumludur. Ancak, bu işaretlerin varlığına rağmen özellikle sert kılavuz tel kullanılmış ise yine de subintimal bölgede olma olasılığını ekarte etmek her zaman mümkün olmayabilir.

No-reflow varlığına karar verildiği durumlarda ilk olarak hastanın ağırlığına ve klinik durumuna uygun dozlarda antikoagülasyonun ve antiplatelet tedavinin verildiğinin doğrulanması gerekmektedir. Eğer anjiyografik görüntüler yoğun trombüs lehine ise intrakoroner glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü uygulamasına geçilmelidir (17,18). Bu uygulamanın öncesinde veya sonrasında kılavuz tel üzerinden ilerlenerek manuel trombüs aspirasyonu yapılması trombüs yükünün mekanik olarak ortamdan uzaklaştırılmasını sağlayabilmektedir (19,20). Son dönemde yapılan çalışmalar manuel trombüs aspirasyonunun mekanik trombüs aspirasyonuna göre daha basit ve daha etkin yöntemler olduğunu ortaya koymuştur. Trombüs aspirasyonu sırasında vakuma lezyonun proksimalinden başlanmalı, cihaz tüm vücuttan çıkana kadar vakum açık kalmalı ve cihaz dışarı alındıktan sonra hemostatik valf kanatılmalıdır. Böylece trombüsün kılavuz kateter ya da sistemik dolaşıma embolizasyonundan ve hava embolisinden kaçınmak daha kolay olacaktır. Manuel trombüs aspirasyonunun AMİ'de rutin kullanımının reperfüzyon başarısında, mikrovasküler akımın düzeltilmesinde, infarkt alanının küçültülmesinde ve sağkalımda yararları ile ilgili veriler halen tam olarak yeterli değildir. Bu nedenle rutin olarak kullanımı yerine anjiyografik olarak trombüs yükünün fazla olduğu tespit edilen olgularda kullanımı önerilmektedir. No-reflow'un tedavisinde sık olarak kullanılan diğer bir yöntemde intrakoroner farmakolojik ajan uygulamasıdır. Bu konuda kullanımı en yaygın olan ajanlar adozin, verapamil ve nitroprussitir (21-23). Bu ajanlar koronerlerde dilatasyon yapar. ATP duyarlı K⁺ kanallarının açılması, Ca⁺⁺ yüklenmesinin ve serbest O₂ radikallerini azaltılması, nötrofil göçünün inhibisyonu, platelet ve nötrofillerin etkilerinin antagonize edilmesi, endotelin salınımının azaltılması diğer olası etki mekanizmalarıdır. Ülkemizde bulunmayan nikardipinin (-) inotropik etkinliği diltiazem ve verapamil'e göre daha azdır (24). Ayrıca koroner vazodilatasyon etkisi daha uzun sürer. Ancak diğer ajanlara klinik üstünlüğünün olup olmadığı henüz net değildir. Sık uygulanmasına rağmen intrakoroner nitroglicerinin uygulamasının herhangi yararı gösterilememiştir ve önerilmemektedir. Tüm bu

Tablo III: No-reflow tedavisinde kullanılmakta olan farmakolojik ajanların klinik kullanım dozları.

Ajan	Doz	En üst doz
Adenozin	20-40 µg intrakoroner bolus	1600 µg
Verapamil	50-200 µg intrakoroner bolus	1000 µg
Nitroprussit	50-200 µg intrakoroner bolus	1000 µg
Epinefrin	50-200 µg intrakoroner bolus	-
Tirofiban	intrakoroner bolus 10 µg/kg 3dk	-
Absiksimab	0.25 mg/kg intrakoroner bolus	-

farmakolojik ajanların intrakoroner uygulanımı intravenöz uygulanımına göre daha üstün bulunmuştur. Bu ajanların intrakoroner uygulamalarına ait önerilen doz şeması Tablo III'te özetlenmiştir. Siklosporin, Endotelin A reseptör ve Tromboksan A2 reseptör antagonistleri, monoklonal C5antikorları, Adenozin antikorları, Na/H pompa inhibitörleri, Protein kinaz C, atriyal natriüretik peptidler, Glukagon-benzeri peptidlerin kullanım protokollerine ait hipotezler olmasına rağmen klinik kullanımlarını gerektirecek yeterli veri henüz yoktur.

Distal emboli koruma cihazlarının AMİ'de rutin kullanımının reperfüzyon başarısında, mikrovasküler akımın düzeltilmesinde, infarkt alanının küçültülmesinde ve sağkalımda yararı gösterilememiştir (25). Safen ven greftine uygulanan PKGlerde ise istenmeyen olay sıklığını azalttığı gösterilmiş olup kullanımı önerilmektedir.

Primer PKG sırasında yapılan çok sayıda balon dilatasyonunun, stentin aşırı ekspansiyonunun ve agresif postdilatasyonunun endoteldeki hasarlanmayı ve stabil olmayan plaklardan distal embolizasyon riskini artırdığı düşünülmektedir. Bu nedenle işlem sırasında mümkün olduğunca bu manevralardan kaçınılması gerekmektedir.

Mümkünse direkt stentleme tercih edilmelidir. Yaklaşık 9000 hastayı kapsayan, üçü randomize olmak üzere 12 adet çalışmanın yakın zamanlı metaanalizinde rutin postdilatasyon yapılan olgularla karşılaştırıldığında postdilatasyonun yapılmadığı direkt stentleme olgularında mortalitenin daha az gözlemlendiği bildirilmiştir (26). Ancak aynı yazıda metaanalizin kullandığı yöntemlerin kesin bir yargıya varmaya yeterli olmayacağı da belirtilmiştir. Paklitaksel kaplı stentlerin no-reflow'u azalttığına ait küçük ölçekli gözlemsel veriler bulunmaktadır. Trombüsü ve stabil olmayan plağı damar duvarına daha sağlam bir şekilde sıkıştıracağı ve distal embolizasyonu önleyeceği düşünülen kendiliğinden genişleyen stentlerin ve politetrafloroüretan kaplı stentlerin kullanımı ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir.

Fizyopatolojisi ve yaptığı ultrastrüktürel değişiklikler hakkında elde ettiğimiz gözlemlere rağmen no-reflow fenomeni halen AMİ seyrini olumsuz etkileyen bir klinik durumdur. Etkin tedavisinin olmaması nedeniyle no-reflow yönünden klinik ve anjiyografik risk faktörleri olan hastalarda gelişimini önlemeye yönelik stratejilerin uygulanması en önemli yaklaşım olmayı sürdürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Keeley EC, Boura JA, Grines Cl. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13–20.
2. Krug A, DuMesnil de Rochemont W, Korb G. Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. *Circ Res* 1966;19:57–62.
3. Kloner RA, Ganote CE, Jenning RB. The “no-reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974;54:1496–508.
4. Durante A, Camici PG. Novel insights into an “old” phenomenon: the no reflow. *Int J Cardiol* 2015;187:273–80
5. Tranum-Jensen J, Janse MJ, Fiolet WT, Krieger WJ, D'Alnoncourt CN, Durrer D. Tissue osmolality, cell swelling, and reperfusion in acute regional myocardial ischemia in the isolated porcine. *Circ Res* 1981;49:364–81.
6. Reffelmann T, Kloner RA. The no-reflow phenomenon: A basic mechanism of myocardial ischemia and reperfusion. *Basic Res Cardiol* 2006;101:359–72.
7. Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS, DuBose CM, Lai EK, Roberts R, McCay PB. Direct evidence that oxygen-derived free radicals contribute to postischemic myocardial dysfunction in the intact dog. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 4695-99.
8. Ambrosio G, Tritto I. Reperfusion injury: Experimental evidence and clinical implications. *Am Heart J* 1999;138: S69–75.

9. Skyschally A, Leineweber K, Gres P, Haude M, Erbel R, Heusch G. Coronary microembolization. *Basic Res Cardiol* 2006;101:373–82.
10. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial No-Reflow in humans. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:281–92.
11. Yip HK, Chen MC, Chang HW, 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;122:1322–32.
12. The TIMI Study Group. The thrombolysis in myocardial infarction [TIMI] trial. Phase I findings. *N Engl J Med* 1985;312:932–6.
13. van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F; 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;97:2302–6.
14. Schröder R. Prognostic impact of early ST-segment resolution in acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004;110:e506–10.
15. Iliceto S, Marangelli V, Marchese A, Amico A, Galiuto L, Rizzon P. Myocardial contrast echocardiography in acute myocardial infarction. Pathophysiological background and clinical applications. *Eur Heart J* 1996;17:344–53.
16. Albert TS, Kim RJ, Judd RM. Assessment of no-reflow regions using cardiac MRI. *Basic Res Cardiol* 2006;101:383–90.
17. Petronio AS, De Carlo M, Ciabatti N, et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty in patients treated with abciximab or intracoronary adenosine. *Am Heart J* 2005;150: 1015.
18. Danzi GB, Sesana M, Capuano C, Mauri L, Berra Centurini P, Baglioni R. Comparison in patients having primary coronary angioplasty of abciximab versus tirofiban on recovery of left ventricular function. *Am J Cardiol* 2004;94:35–9.
19. Young JJ, Cox DA, Stuckey T, et al. Prospective, multicenter study of thrombectomy in patients with acute myocardial infarction: The X-Tract AMI registry. *J Interv Cardiol* 2007;20:44–50.
20. Burzotta F, Trani C, Romagnoli E, et al. Manual thrombus aspiration improves myocardial reperfusion: The randomized evaluation of the effect of mechanical reduction of distal embolization by thrombus-aspiration in primary and rescue angioplasty (REMEDIA) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:371–6.
21. 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;101:2154–9.
22. Taniyama Y, Ito H, Iwakura K, et al. Beneficial effect of intracoronary verapamil on microvascular and myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1193–9.
23. Amit G, Cafri C, Yaroslavtsev S, et al. Intracoronary nitroprusside for the prevention of the no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am Heart J* 2006;152:887,e9–14.
24. Ito H, Taniyama Y, Iwakura K, et al. Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:654–60.
25. Burzotta F, Testa L, Giannico F, et al. Adjunctive devices in primary or rescue PCI: A meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2008;123:313–21.
26. Azzalini L, Millán X, Ly HQ, L'allier PL, Jolicœur EM. Direct stenting versus pre-dilation in ST-elevation myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *J Interv Cardiol* 2015;28:119–31.