

La trombectomia nell'angioplastica primaria

Gennaro Sardella, Massimo Mancone, Angelo Di Roma, Giulia Benedetti, Francesco Fedele

Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Respiratorie e Morfologiche, "Sapienza" Università di Roma, Policlinico Umberto I, Roma

Key words:

Coronary thrombus;
Microcirculation;
Myocardial infarction.

Primary percutaneous coronary intervention is the standard treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction achieving a TIMI 3 flow in more than 90% of patients. However, despite a brisk epicardial coronary flow in the infarct-related artery, frequently post-ischemic microvascular damage limits the efficacy of primary PCI. Recent studies suggest that thrombectomy during primary PCI, in patients with intracoronary angiographically visible thrombus, represents a useful adjunct to pharmacotherapy able to prevent distal embolization.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (10): 659-665)

© 2008 AIM Publishing Srl

Introduzione

Per la corrispondenza:

Prof. Gennaro Sardella

Dipartimento di
Scienze Cardiovascolari,
Respiratorie
e Morfologiche
VIII Padiglione
"Sapienza" Università
di Roma
Policlinico Umberto I
Viale del Policlinico, 155
00161 Roma
E-mail: rino.sardella@
uniroma1.it

L'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) è dovuto ad un'ostruzione trombotica acuta di un vaso epicardico. Dagli anni '70 ad oggi c'è stata una progressiva evoluzione nelle strategie terapeutiche ripersive per il trattamento dell'infarto miocardico acuto. Con il passare degli anni, è sempre più cresciuta la complessità dei procedimenti terapeutici disponibili, iniziando negli anni '80 con la riperfusione mediante trombolisi ed arrivando all'impiego dell'angioplastica coronarica. Ad oggi, la riperfusione coronarica mediante angioplastica primaria perfezionata dall'impianto di stent e associata all'utilizzo di vari sussidi farmacologici ed in particolare degli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa, rappresenta il trattamento ottimale nei pazienti con STEMI¹⁻⁵. Tale strategia si è dimostrata in grado di ridurre la morbilità e la mortalità in questa popolazione di pazienti^{5,6}. È stato, infatti, dimostrato che un'ottimale riperfusione del tessuto miocardico è un indice predittivo di risultati a lungo termine e rappresenta l'obiettivo principale dell'angioplastica primaria⁶⁻⁸; altresì, la presenza di una trombo si endoluminale all'esame coronarografico è associata ad un aumentato rischio di occlusione postprocedurale acuta e tardiva del vaso colpevole riperfuso^{9,10}.

Fisiopatologia ed impatto clinico del fenomeno del "no-reflow"

Durante l'angioplastica primaria la dilatazione con pallone e il posizionamento del

lo stent possono favorire la mobilizzazione di aggregati piastrinici e conseguentemente la microembolizzazione distale¹¹. L'embolizzazione distale, determinando un'occlusione meccanica capillare, favorendo la progressione della disfunzione endoteliale ed incrementando lo stato infiammatorio locale, rappresenta uno dei meccanismi alla base di una ridotta perfusione del microcircolo coronarico e del tessuto miocardico^{12,13}. Durante l'angioplastica primaria l'incidenza del fenomeno del "no-reflow" varia tra il 5% e il 20%, determinando una marcata riduzione dei benefici della riperfusione e influenzando negativamente i risultati a lungo termine riguardo agli eventi cardiaci avversi maggiori (MACE), quali morte e reinfarto e gli insulti cerebrovascolari¹⁴⁻²⁰. Numerose evidenze suggeriscono che l'embolizzazione distale di aggregati piastrinici, conseguenza della terapia trombolitica e della riperfusione meccanica, determina ostruzione capillare limitando la perfusione tissutale^{11,20}. A tale proposito va sottolineato che il fenomeno del "no-reflow" non è esclusivamente riconducibile ad eventi meccanici o di embolizzazione distale, ma riflette anche alterazioni di tipo infiammatorio. Infatti l'ostruzione microvascolare è in parte anche dovuta all'intrappolamento dei leucociti, attivati dal processo infiammatorio nei capillari^{12,21-25}. Studi sperimentali recenti hanno dimostrato che l'effetto dei leucociti sul fenomeno del "no-reflow" non è limitato ad una sola ostruzione meccanica ma che esiste una complessa interazione tra leucociti, cellule endoteliali e miociti e proprio questa interazione sarebbe alla base del danno da riperfusione^{11,20}. Tali osservazioni suggeri-

scono che limitando l'embolizzazione distale probabilmente si riuscirebbe a controllare e a limitare gli altri meccanismi, quali lo spasmo microvascolare, l'infiammazione, l'edema, la compressione microvascolare e l'ostruzione linfocitaria e, conseguentemente, a livello macroscopico, a ridurre in modo significativo le dimensioni dell'area infartuata.

La riperfusione dopo infarto miocardico acuto ha tradizionalmente significato il ripristino della pervietà della coronaria epicardica. In base a quanto sopra esposto va ridefinito il concetto di riperfusione ottimale, includendo in questo concetto non solo la pervietà della coronaria interessata dall'infarto, ma anche l'integrità della microvascolarizzazione miocardica in presenza di una normale perfusione tissutale. Pertanto, sebbene il flusso epicardico sia stato identificato come uno dei più importanti parametri prognostici, è ormai dimostrato che la pervietà del vaso epicardico non necessariamente indichi un'adeguata riperfusione a livello del microcircolo e quindi un sicuro salvataggio del miocardio ("arteria aperta ma muscolo chiuso"). Nella pratica interventistica alcuni parametri sono considerati come indice di un'efficace riperfusione a livello dei vasi epicardici (flusso TIMI) e del microcircolo coronarico ("blush" miocardico o "myocardial blush grade" [MBG]). Ad oggi, quindi, la tecnica di riperfusione ideale per il trattamento delle occlusioni acute coronariche dovrebbe garantire non solo una ricanalizzazione dell'arteria epicardica responsabile dell'infarto (flusso TIMI 3) ma soprattutto una riperfusione adeguata a livello del microcircolo (MBG 3). Molti sforzi sono stati compiuti in questo senso per espandere le attuali tecniche meccaniche di riperfusione. Molti progressi sono stati recentemente apportati anche dalla tecnologia e dal "design" per espandere la sicurezza, l'efficacia e l'impiego di dispositivi capaci di rimuovere la componente trombotica senza embolizzazione distale. Oggi, nuovi dispositivi che rimuovono il trombo prevenendone l'embolizzazione aterotrombotica durante le procedure interventistiche sono attualmente disponibili e dagli ultimi studi effettuati sembrano poter rappresentare la strategia vincente per ottenere un'adeguata riperfusione.

I dispositivi attualmente a disposizione nei laboratori di emodinamica deputati alla rimozione del trombo sono suddivisi in quelli che agiscono per aspirazione meccanica o manuale.

Studi randomizzati sui dispositivi di trombectomia meccanica

I sistemi di trombectomia meccanica sono dei dispositivi dotati di un notevole potere aspirativo ma di utilizzo complesso per la presenza di un sistema di aspirazione esterno. Il Possis AngioJet (Possis Medical Inc., Minneapolis, MN, USA) (Figura 1) è un tipo di catetere che rimuove il trombo intravascolare attraverso

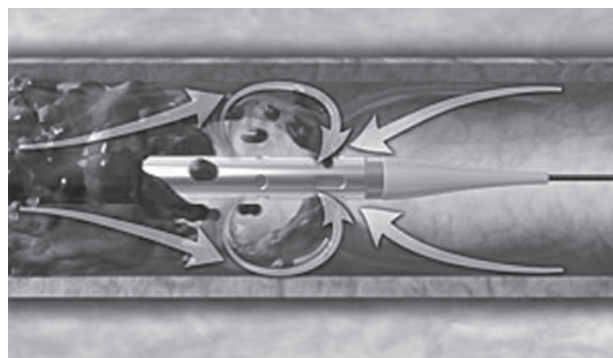


Figura 1. Possis AngioJet: dispositivo che rimuove il trombo intravascolare attraverso un meccanismo reolitico. Il lume pieno di soluzione fisiologica è connesso prossimalmente con una pompa che genera jet di soluzione salina ad alta pressione diretti indietro e in basso verso l'altro lume. Si crea così un vortice che sviluppa una pressione negativa per effetto Venturi che causa la frammentazione del trombo (reolisi): i frammenti vengono così aspirati.

so un meccanismo reolitico. Le prime e positive esperienze con questo complesso sistema nel trattamento dei pazienti con infarto miocardico acuto avevano creato un iniziale entusiasmo^{26,27}. Tale entusiasmo è stato notevolmente ridimensionato dopo lo studio AIMI²⁸. In questo trial, infatti, è stato osservato che i pazienti pretrattati con trombectomia reolitica presentavano un peggioramento dell'area infartuata rispetto al gruppo di controllo (12.5 ± 12.13 vs 9.8 ± 10.92 , $p = 0.03$), dei MACE (6.7 vs 1.7% , $p = 0.01$) e una maggiore mortalità (4.6 vs 0.8% , $p = 0.02$). È però importante sottolineare alcuni limiti di questo studio quali: 1) la mancanza nei criteri di inclusione della presenza di una trombosi visibile all'angiografia di base; 2) la presenza di molti pazienti con flusso TIMI ≥ 2 ; 3) una scarsa selezione di pazienti; 4) la mancanza di potere statistico per i MACE e per la mortalità. Un altro sistema di trombectomia meccanica è l'X-Sizer (ev-3 EndiCOR Medical Inc., White Bear Lake, MN, USA) (Figura 2), caratterizzato da un meccanismo di aspirazione e frammentazione dei trombi. Uno dei primi studi pubblicati sull'utilizzo di questo dispositivo ha randomizzato 92 pazienti con STEMI e con evidenza angiografica di trombosi intraluminali a ricevere un trattamento con trombectomia intracoronarica con X-Si-

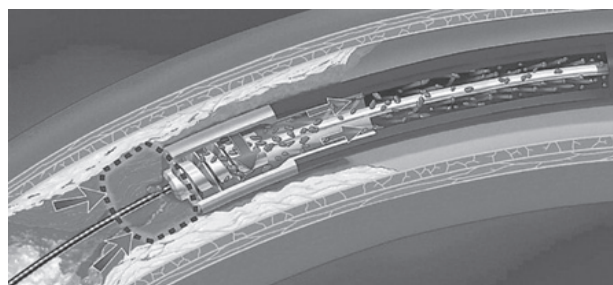


Figura 2. X-Sizer: dispositivo deputato a tritare ed aspirare i trombi. È un catetere a doppio lume fornito di una lama elicoidale alla sua estremità distale.

zer seguita da stenting oppure una procedura interventistica tradizionale²⁹. A parità di flusso TIMI 3, ottenuto in entrambi i gruppi (93.5 vs 95.7%, $p < 0.39$), l'MBG pari a 3 è stato riscontrato nel 71.7% dei pazienti trattati con X-Sizer e nel 36.9% di quelli su cui è stata effettuata una strategia convenzionale ($p = 0.006$). La risoluzione del tratto ST $\geq 50\%$ si è verificata nell'86% dei casi trattati con X-Sizer e nel 52.2% di quelli trattati convenzionalmente ($p = 0.001$). All'analisi multivariata, una trombectomia aggiuntiva è stata il predittore indipendente di MBG pari a 3. Questi positivi risultati sono stati successivamente parzialmente confermati dal trial multicentrico X AMINE ST³⁰, che ha dimostrato che il pretrattamento con X-Sizer si associa ad un minor rischio di embolizzazione distale (trombectomia 2.1 vs 10% controllo, $p = 0.033$) e ad una migliore riperfusione in termini di risoluzione del tratto ST (trombectomia 68 vs 53% controllo, $p = 0.037$).

Studi randomizzati sui sistemi di trombectomia manuale

I dispositivi precedentemente descritti hanno però avuto una limitata diffusione nel mondo reale per la loro scarsa facilità di utilizzo. Per questo, negli ultimi anni, si sono sempre più diffusi i sistemi di tromboaspirazione manuali che sono composti da una semplice siringa di aspirazione collegata ad un catetere. I sistemi di tromboaspirazione manuali più diffusi e testati sono il Diver Invatec (Invatec, Brescia), l'Export (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) e il Pronto V3 (Vascular Solutions, Minneapolis, MN, USA) (Figura 3, Tabella 1)³¹⁻³⁴. Questi sistemi sono tra loro strutturalmente molto simili e sono caratterizzati dall'aver un lume di aspirazione centrale che decorre lungo tutto il catetere e che viene collegato ad una siringa che servirà per generare una pressione negativa in modo da permettere l'aspirazione del materiale trombotico (Figura 4). In una delle iniziali esperienze nel campo della trombectomia manuale, in pazienti con STEMI ed evidenza an-

giografica di trombo trattati con tromboaspirazione, si osservava una percentuale significativamente maggiore di flusso TIMI 3 (trombectomia 86.6 vs 62.5% controllo, $p < 0.05$), MBG 3 (trombectomia 40.0 vs 0% controllo, $p < 0.01$) e risoluzione del tratto ST $> 70\%$ (trombectomia 80.0 vs 37.5% controllo, $p < 0.01$) postprocedurale³⁵. Successivamente questi risultati venivano confermati da uno studio randomizzato su 76 pazienti con STEMI anteriore, dimostrando che i pazienti pretrattati con trombectomia presentavano una minor incidenza di rimodellamento ventricolare sinistro a 6 mesi³¹ (Figura 5). Nello studio REMEDIA, Burzotta et al.³² hanno dimostrato che il pretrattamento con trombectomia è associato ad una migliore riperfusione tissutale angiografica (MBG ≥ 2 : trombectomia 68.0 vs 44.9% controllo, $p = 0.02$) ed elettrocardiografica (risoluzione del tratto ST $> 70\%$: trombectomia 58.0 vs 36.7% controllo, $p = 0.034$). All'analisi multivariata, la randomizzazione alla tromboaspirazione risultava un predittore indipendente di ottimale riperfusione tissutale ($p = 0.013$). In un sottostudio di questo trial inoltre è stato osservato, utilizzando l'ecocontrastografia, che i pazienti randomizzati alla trombectomia presentavano una minore estensione di ostruzione microvascolare e di disfunzione miocardica, ma tale dato non si associava ad un miglior risultato in termini di rimodellamento ventricolare³⁶.

Nello studio RETAMI³⁷ venivano confrontati i due dispositivi manuali più utilizzati (Diver ed Export) osservando che l'utilizzo di quest'ultimo si associava ad una migliore riperfusione sia in termini di MBG sia di risoluzione del tratto ST (Figura 6). Più recentemente lo studio EXPIRA (dati non pubblicati) ha evidenziato che la trombectomia manuale in pazienti con STEMI e con evidenza angiografica di trombo (grado di trombo > 2) si associa ad una migliore riperfusione in termini di MBG finale e di risoluzione del tratto ST. Altri due studi non ancora pubblicati (EXPORT e PIHRATE) hanno confermato questi risultati angiografici in termini di miglioramento della perfusione miocardica. In un sottogruppo della popolazione dell'EXPIRA è stato osservato, utilizzando la risonanza magnetica

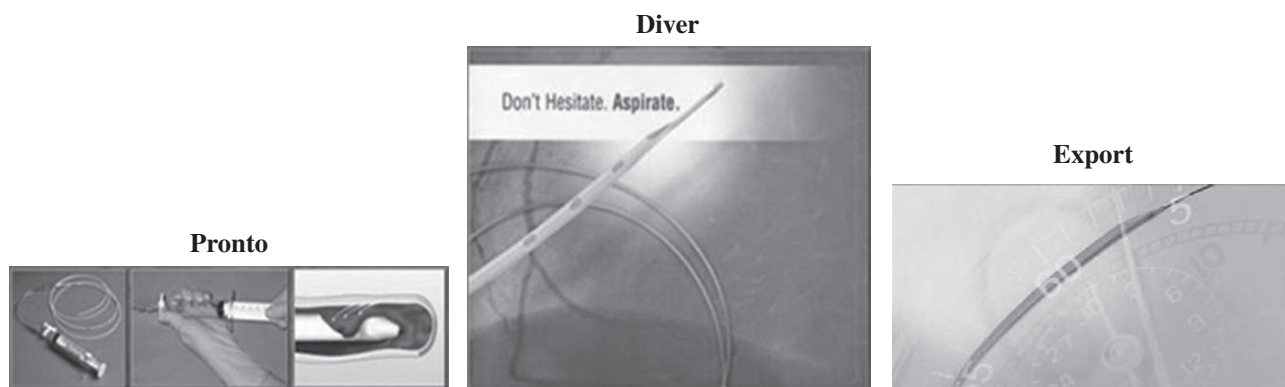


Figura 3. Dispositivi per aspirazione manuale: Pronto, Diver ed Export.

Tabella 1. Caratteristiche dei principali trial randomizzati sui sistemi di trombectomia manuale, che hanno dimostrato un miglioramento della perfusione e la risoluzione del tratto ST nel gruppo trombectomia.

Studio	Periodo	Tipo di dispositivo e paziente	Criteri di esclusione	Endpoint
De Luca et al. ³¹	2004	Diver (n=28) vs controllo (n=34)	Trombolisi o uso di GPIIb/IIIa; IRA <2.5 mm;	MBG/risoluzione ST
REMEDIA ³²	2004	Diver (n=50) vs controllo (n=49)	TIMI 2-3 senza evidenza di trombo	MBG/risoluzione ST
DEAR-MI ³³	2004-2005	Pronto (n=74) vs controllo (n=74)	Tempo precoronarico >12 h	Risoluzione ST/MBG
EXPORT	2004-2005	Export (n = 24) vs controllo (n=26)	Shock; pregresso IMA, BB, IRC, controindicazioni all'uso di GPIIb/IIIa	Risoluzione ST
EXPORT	2006	Export (n=120) vs controllo (n=129)	TIMI 3 preprocedura	Risoluzione ST/MBG
EXPIRA	2007	Export (n=88) vs controllo (n=87)	Trombolisi o somministrazione di GPIIb/IIIa pre-PCI; shock cardiogeno; arresto cardiocircolatorio, pazienti portatori di PM o con BB; malattia coronarica multivasale	Risoluzione ST/MBG
PIHRATE	2007	Diver (n=102) vs controllo (n=94)	Controindicazioni alla PCI e all'assunzione di aspirina, tienopiridine o GPIIb/IIIa; sanguinamenti attivi o coagulopatie; pregresso CABG o PCI; FE <35%; shock cardiogeno, IABP; BBS, pregresso IMA; fibrinolisi	Risoluzione ST
TAPAS ³⁴	2007	Export (n=535) vs controllo (n=536)	-	MBG
			PCI di salvataggio, patologia preesistente con aspettativa di vita <6 mesi, mancanza di consenso informato	

BB = blocco di branca; BBS = BB sinistra; CABG = bypass aortocoronarico; FE = frazione di eiezione; GP = glicoproteina; IABP = contropulsazione aortica; IMA = infarto miocardico acuto; IRA = arteria correlata all'infarto; IRC = insufficienza renale cronica; MBG = myocardial blush grade; PCI = angioplastica coronarica; PM = pacemaker.

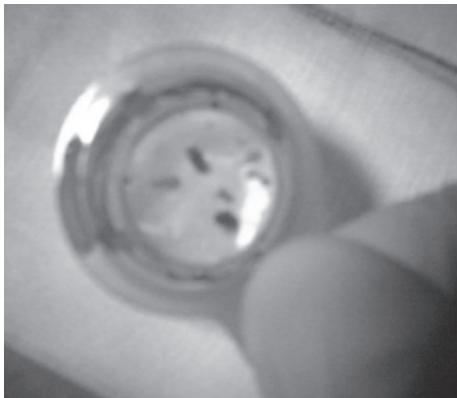


Figura 4. Materiale trombotico aspirato dopo pretrattamento con trombectomia manuale.

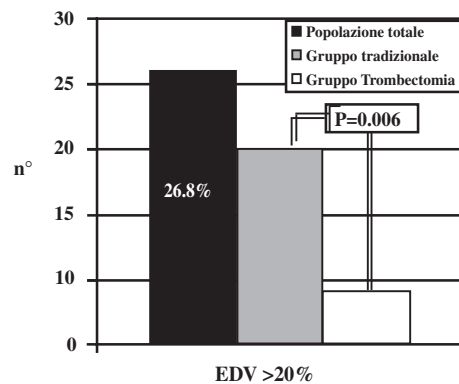


Figura 5. Minor incidenza di rimodellamento ventricolare sinistro a 6 mesi nei pazienti pretrattati con trombectomia. EDV = volume telediastolico.

con mezzo di contrasto, che ai buoni risultati procedurali ottenuti con la tromboaspirazione si aggiungeva, nei pazienti con STEMI anteriore, il salvataggio del microcircolo coronarico e la riduzione dell'area infartuta³⁸. Due metanalisi di De Luca et al.³⁹ e Burzotta et al.⁴⁰ sui sistemi di trombectomia aspirativa concludevano, sulla base degli studi precedenti, che essa previene l'embolizzazione distale migliorando la riperfusione miocardica tissutale ma che tali risultati non determinano un incremento della sopravvivenza e più in generale un miglioramento dei MACE (Figura 7).

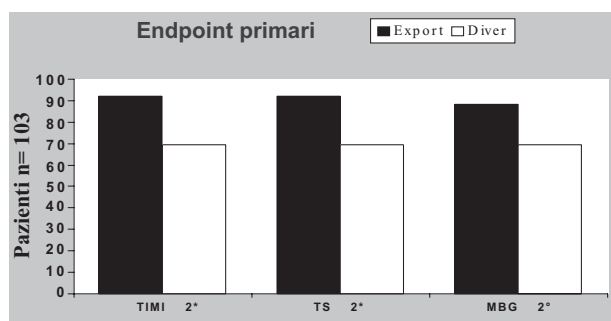


Figura 6. Studio RETAMI: confronto tra due sistemi di trombectomia manuale nel raggiungimento del flusso TIMI, "myocardial blush grade" (MBG) e "thrombus score" (TS) finale.

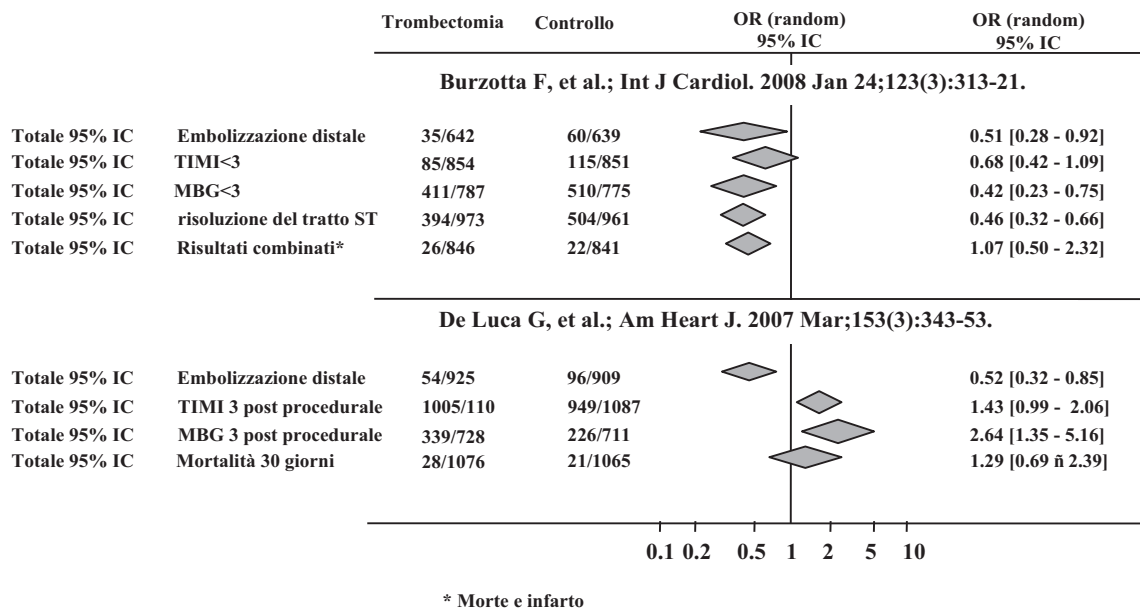


Figura 7. Risultati angiografici e clinici delle metanalisi sui sistemi di tromboaspirazione. IC = intervallo di confidenza; MBG = “myocardial blush grade”; OR = odds ratio.

Il più recente e ampio studio randomizzato e con il risultato più significativo è il trial TAPAS^{34,41}, che ha evidenziato che la tromboaspirazione è sicura ed efficace anche in una popolazione non selezionata di pazienti con STEMI e, per la prima volta, che nel follow-up ad 1 anno la trombectomia determina un miglioramento dei risultati clinici con una riduzione della mortalità.

Conclusioni

L’obiettivo principale durante angioplastica primaria è quello di ottenere una riperfusione ottimale sia in termini di flusso epicardico ma soprattutto in termini di perfusione miocardica tissutale. Attualmente abbiamo a disposizione diverse armi, sia farmacologiche che meccaniche, ma non dobbiamo dimenticare che il nostro principale obiettivo è ridurre il tempo precoronarico. Gli studi randomizzati sulla trombectomia sia meccanica che manuale hanno evidenziato risultati contrastanti anche se ultimamente, con una migliore selezione dei pazienti, i dati sono apparsi più omogenei evidenziando un miglioramento angiografico e clinico dei pazienti sottoposti a tromboaspirazione indicandola chiaramente quale presidio terapeutico da utilizzare nell’angioplastica primaria. Per ottenere i migliori risultati, i pazienti da trattare sono sicuramente quelli che si presentano con un tempo precoronarico <12 h, che presentano un flusso TIMI 0-1 con evidenza angiografica di una imponente trombosi endoluminale.

Riassunto

L’angioplastica primaria, ottenendo una riperfusione epicardica ottimale nel 90% dei casi, è il trattamento di scelta nei pazienti

con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST. Tuttavia, nonostante si riesca quasi sempre ad ottenere un flusso epicardico TIMI 3, l’efficacia dell’angioplastica coronarica è spesso ridotta a causa di una ridotta perfusione del microcircolo coronarico. Recenti studi suggeriscono che l’utilizzo della trombectomia durante angioplastica primaria nei pazienti con evidenza angiografica di trombo intracoronarico possa prevenire l’embolizzazione distale e il danno microvascolare favorendo una riperfusione ottimale e un migliore risultato clinico a distanza.

Parole chiave: Infarto miocardico; Microcircolo coronarico; Trombosi coronarica.

Bibliografia

1. Antoniucci D, Migliorini A, Parodi G, et al. Abciximab-supported infarct artery stent implantation for acute myocardial infarction and long-term survival: a prospective, multicenter, randomized trial comparing infarct artery stenting plus abciximab with stenting alone. *Circulation* 2004; 109: 1704-6.
2. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
3. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: E1-E211.
4. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341: 1413-9.

5. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1949-56.
6. Maillard L, Hamon M, Khalife K, et al. A comparison of systematic stenting and conventional balloon angioplasty during primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. STENTIM-2 Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1729-36.
7. van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation* 1998; 97: 2302-6.
8. van't Hof AW, Liem A, de Boer MJ, Zijlstra F. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Lancet* 1997; 350: 615-9.
9. White CJ, Rames SR, Collins TJ, et al. Coronary thrombi increase PTCA risk: angiography as a clinical tool. *Circulation* 1996; 93: 253-8.
10. Khan MM, Ellis SG, Aguirre FV, et al. Does intracoronary thrombus influence the outcome of high risk percutaneous transluminal coronary angioplasty? Clinical and angiographic outcomes in a large multicenter trial. EPIC Investigators. Evaluation of IIb/IIIa Platelet Receptor Antagonist 7E3 in Preventing Ischemic Complications. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 31-6.
11. Kotani J, Nanto S, Mintz GS, et al. Plaque gruel of atheromatous coronary lesion may contribute to the no-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2002; 106: 1672-7.
12. Sardella G, De Luca L, Francavilla V, et al. Frequency of naturally-occurring regulatory T cells is reduced in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Thromb Res* 2007; 120: 631-4.
13. Henriques JP, Zijlstra F, Ottervanger JP, et al. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 1112-7.
14. Stone GW, Grines CL, Browne KF, et al. Implications of recurrent ischemia after reperfusion therapy in acute myocardial infarction: a comparison of thrombolytic therapy and primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 66-72.
15. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998; 98: 734-41.
16. Cura FA, L'Allier PL, Kapadia SR, et al, for the GUSTO IIb and RAPPORT Investigators. Predictors and prognosis of suboptimal coronary blood flow after primary coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 88: 124-8.
17. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al, for the ADMIRAL Investigators. Abciximab before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-Term Follow-Up. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344: 1895-903.
18. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al, for the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 346: 957-66.
19. Tanaka A, Kawarabayashi T, Nishibori Y, et al. No-reflow phenomenon and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 2148-52.
20. Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation* 2002; 105: 656-62.
21. Ambrosio G, Weisman HF, Mannisi JA, Becker LC. Progressive impairment of regional myocardial perfusion after initial restoration of postischemic blood flow. *Circulation* 1989; 80: 1846-61.
22. Ambrosio G, Tritto I. Reperfusion injury: experimental evidence and clinical implications. *Am Heart J* 1999; 138 (Pt 2): S69-S75.
23. Duilio C, Ambrosio G, Kuppusamy P, DiPaula A, Becker LC, Zweier JL. Neutrophils are primary source of O₂ radicals during reperfusion after prolonged myocardial ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H2649-H2657.
24. Ambrosio G, Tritto I. Interactions between the endothelium and blood cells in acute coronary syndromes. *Ital Heart J* 2001; 2 (Suppl 3): 43S-44S.
25. Engler RL, Schmid-Schonbein GW, Pavelec RS. Leukocyte capillary plugging in myocardial ischemia and reperfusion in the dog. *Am J Pathol* 1983; 111: 98-111.
26. Nakagawa Y, Matsuo S, Kimura T, et al. Thrombectomy with AngioJet catheter in native coronary arteries for patients with acute or recent myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 83: 994-9.
27. Silva JA, Ramee SR, Cohen DJ, et al. Rheolytic thrombectomy during percutaneous revascularization for acute myocardial infarction: experience with the AngioJet catheter. *Am Heart J* 2001; 141: 353-9.
28. Ali A, Cox D, Dib N, et al, for the AIMI Investigators. Rheolytic thrombectomy with percutaneous coronary intervention for infarct size reduction in acute myocardial infarction: 30-day results from a multicenter randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 244-52.
29. Napodano M, Pasquetto G, Saccà S, et al. Intracoronary thrombectomy improves myocardial reperfusion in patients undergoing direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1395-402.
30. Lefèvre T, Garcia E, Reimers B, et al, for the X AMINE ST Investigators. X-Sizer for thrombectomy in acute myocardial infarction improves ST-segment resolution: results of the X-Sizer in AMI for negligible embolization and optimal ST resolution (X AMINE ST) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 246-52.
31. De Luca L, Sardella G, Davidson CJ, et al. Impact of intracoronary aspiration thrombectomy during primary angioplasty on left ventricular remodelling in patients with anterior ST elevation myocardial infarction. *Heart* 2006; 92: 951-7.
32. 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.
33. Silva-Orrego P, Colombo P, Bigi R, et al. Thrombus aspiration before primary angioplasty improves myocardial reperfusion in acute myocardial infarction: the DEAR-MI (De-thrombosis to Enhance Acute Reperfusion in Myocardial Infarction) study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1552-9.
34. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008; 371: 1915-20.
35. Sardella G, De Luca L, Di Roma A, Mancone M, Fedele F. Effects of thrombectomy on long-term mortality after pri-

- mary percutaneous coronary intervention. [abstract] *Am J Cardiol* 2004; 94 (Suppl 6A): 155.
36. Galiuto L, Garramone B, Burzotta F, et al, for the REMEDIA Investigators. Thrombus aspiration reduces microvascular obstruction after primary coronary intervention: a myocardial contrast echocardiography substudy of the REMEDIA trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1355-60.
37. Sardella G, Mancone M, Nguyen BL, et al. The effect of thrombectomy on myocardial blush in primary angioplasty: the Randomized Evaluation of Thrombus Aspiration by two thrombectomy devices in acute Myocardial Infarction (RE-TAMI) trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 71: 84-91.
38. Sardella G, Mancone M, Scardala R, et al. Impact of thromboaspiration during primary PCI on microvascular damage and infarct size: acute and long term ce-MRI evaluation. [abstract] *Circulation* 2007; 116: II-674.
39. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Neumann FJ, Chiariello M. Adjunctive mechanical devices to prevent distal embolization in patients undergoing mechanical revascularization for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2007; 153: 343-53.
40. 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.
41. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008; 358: 557-67.