

# LA FINE DELL'ANGIOPLASTICA FACILITATA NELL'INFARTO: DAL PRE-TRATTAMENTO AL PERFEZIONAMENTO DELLE TECNICHE DI RIMOZIONE DEL TROMBO

*F. Prati, F. Imola*

Cardiologia Interventistica  
Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata, Roma.  
Centro per la Lotta contro l'Infarto - Fondazione Onlus.

## **L'illusione dell'angioplastica facilitata**

### *La facilitazione con la trombolisi*

La facilitazione farmacologica dell'angioplastica primaria mediante l'impiego di strategie finalizzate all'apertura precoce dell'arteria culprit è stata considerata un'ipotesi molto attraente, che ha generato diversi studi sull'argomento. Il razionale per l'impiego della facilitazione farmacologica scaturisce dall'osservazione, quasi ovvia, che l'apertura precoce dell'arteria correla con la prognosi<sup>4-6</sup>.

Poiché il "il tempo è muscolo", va fatto di tutto per ridurre l'intervallo che intercorre tra la comparsa dei sintomi e la riapertura dell'arteria responsabile dell'infarto (IRA). Non a caso la modalità di riperfusione da adottarsi (angioplastica piuttosto che trombolisi) va scelta in base alla tempistica della rivascularizzazione<sup>1,6</sup>.

La trombolisi è stata la prima scelta terapeutica ad essere valutata nella facilitazione della PTCA primaria. I risultati degli studi sull'argomento sono stati però tutt'altro che favorevoli<sup>7,8</sup>.

Lo studio ASSENT-IV ha sancito in modo definitivo che la facilitazione dell'angioplastica mediante trombolisi non è una strada da percorrere<sup>9</sup>. Lo studio multicentrico era stato concepito per arruolare 4.000 pazienti, suddivisi in due gruppi; il primo prevedeva l'uso della PTCA facilitata con tenecteplase (TNK), il secondo la PTCA non facilitata. Lo studio è stato interrotto precocemente, dopo l'inclusione di 1.667, pazienti poiché si è osservata una mortalità significativamente più alta nel gruppo con tenecteplase. L'end-point primario a 90 giorni, ovvero l'incidenza complessiva di morte, scompenso cardiaco e shock cardiogeno, è risultata significativamente più alta nel gruppo 1 (18.8% vs. 13.7%; P=0.0055). Analizzando singolarmente gli end-points, nel

gruppo 1 si constatava un aumento del tasso di morte (6.7% vs. 5.0 %;  $P=0.141$ ), dello shock (6.1% vs. 4.8%;  $P=0.273$ ) e dello scompenso cardiaco (12.1% vs. 9.4%;  $P=0.078$ ). Nel gruppo 1 si osservava inoltre, rispetto al gruppo di controllo, un aumento dell'incidenza di re-infarto (6.1% vs. 3.5%;  $P=0.02$ ), di nuova rivascolarizzazione dell'arteria culprit (6.6% vs. 3.6%;  $P=0.006$ ) ed ovviamente di ictus (2.65% vs. 0.12%;  $P<0.0001$ ).

I dati clinici emersi dall'ASSENT-IV sono pertanto contro l'impiego della trombolisi nella facilitazione dell'angioplastica. La bassa percentuale di pervietà dell'IRA (intesa come vaso pervio con flusso ottimale TIMI III) è stata una sorpresa negativa dello studio, essendo stata rilevata solamente nel 43.5% dei casi. Il principale obiettivo delle terapie di facilitazione nella terapia dell'infarto consiste nella riapertura precoce dell'IRA. Con un tasso di riapertura così basso è difficile ottenere un beneficio clinico, soprattutto se si considera che la trombolisi è responsabile di complicanze emorragiche, che incidono pesantemente sulla prognosi. Tra queste l'ictus, riportato nell'1.8% dei casi.

C'è poi un altro dato che deve far riflettere: l'aumentata incidenza di re-infarto nei pazienti trattati con trombolisi. Sembra evidente che la trombolisi sistemica, quando effettuata a ridosso dell'angioplastica, determini uno stato di aumentata coagulabilità, che probabilmente favorisce la ri-occlusione dello stent, oltre a peggiorare la funzionalità del microcircolo dopo l'angioplastica <sup>10</sup>.

### ***La facilitazione con gli inibitori glicoproteici IIb/IIIa***

I dati iniziali sul tasso di pervietà dell'arteria culprit, in seguito al trattamento precoce con inibitori glicoproteici IIb/IIIa sono stati incoraggianti. Il tasso di apertura dopo impiego di abciximab risultava compreso tra il 20% ed il 35%: una percentuale tutt'altro che trascurabile, a fronte di un numero di complicanze emorragiche ben più contenuto rispetto ai trombolitici <sup>11-14</sup>.

I risultati ottenuti con somministrazione di abciximab nell'infarto miocardico acuto sono stati in parte replicati da studi basati sull'utilizzo di inibitori IIb/IIIa non anticorpali <sup>15,16</sup>.

Il trial ON-TIME <sup>15</sup> è l'unico studio randomizzato ad aver valutato l'efficacia delle piccole molecole IIb/IIIa in un'ampia popolazione, che comprendeva 507 pazienti con infarto miocardico acuto. Questi ultimi sono stati randomizzati a somministrazione di tirofiban con inizio in pre-ospedalizzazione (gruppo 1) oppure a somministrazione di tirofiban in sala di emodinamica (gruppo 2). Nel gruppo 1 si osservava un incremento significativo del tasso di ricanalizzazione dell'arteria culprit pre-intervento, definito come presenza di flusso TIMI 2 o 3 (43% dei pazienti del gruppo 1 vs. 34% del gruppo 2) ( $P=0.04$ ). La prognosi tuttavia non risentiva della modalità di trattamento, essendo l'incidenza combinata di morte e re-infarto, ad un anno dall'evento, sovrapponibile nei due gruppi.

Poiché gli studi di meta-analisi sull'argomento hanno fornito risultati contrastanti <sup>17,18</sup>, si attendevano con impazienza le conclusioni dello studio randomizzato FINESSE <sup>19</sup>, disegnato per confrontare tre gruppi: la somministrazione di abciximab dopo l'effettuazione di coronarografia, l'impiego precoce del farmaco e la somministrazione di una terapia combinata che comprendeva l'abciximab e mezza dose di reteplase.

L'end-point principale dello studio, valutato a 90 giorni, consisteva nell'evento composito comprendente la mortalità, un nuovo ricovero per scompenso

cardiaco, l'insorgenza di fibrillazione ventricolare dopo 48 ore dalla randomizzazione e trattata efficacemente e lo shock cardiogeno.

Il FINESSE ha escluso infarti a basso rischio, tra cui gli infarti inferiori in soggetti al di sotto dei 60 anni. Gli infarti ad alto rischio, considerati come anteriori oppure in soggetti oltre i 70 anni o con classe Killip >1, oppure con frequenza cardiaca all'esordio >100 b/min, erano ben rappresentati, essendo presenti in oltre il 65% dei casi.

L'end-point principale dello studio è risultato sovrapponibile nei tre gruppi. Anche la risoluzione del tratto ST, a 60-90 minuti, un valido surrogato clinico considerato come end-point secondario, non presentava differenze tra i 3 gruppi.

C'è da chiedersi per quale motivo lo studio abbia comportato risultati così deludenti. Il tempo abciximab-angioplastica era di 90 minuti, probabilmente troppo se si considera che l'allungamento del tempo di effettuazione dell'angioplastica, come già ricordato, è un dato in grado di peggiorare la prognosi nei soggetti infartuati. Un secondo elemento da considerare è che nello studio FINESSE l'inibizione dell'aggregazione piastrinica potrebbe essere stata non ottimale. Infatti, il disegno dello studio non richiedeva l'infusione del farmaco dopo la somministrazione del bolo e questo elemento potrebbe avere comportato un'azione antiaggregante non ottimale per tempi superiori ai 90 minuti dal bolo. Un ultimo elemento da considerare è che lo studio è stato concepito con un end-point clinico a sei mesi, un follow-up probabilmente troppo ridotto per uno studio sull'infarto, in cui eventi clinici legati alla disfunzione ventricolare sinistra si possono manifestare tardivamente. Non a caso, risultati preliminari con follow-up ad un anno indicano un trend migliorativo nel gruppo con facilitazione mediante abciximab e reteplase<sup>20</sup>.

### Lo studio FINESSE-ANGIO

Lo studio FINESSE-ANGIO, finalizzato alla valutazione angiografica della pervietà dell'arteria culprit e degli indici microcircolatori, valutati nel post-intervento, può spiegare le ragioni del fallimento del trial FINESSE. I dati sono stati analizzati in cieco ed assumono un rilievo particolare poiché lo studio FINESSE non prevedeva la lettura centralizzata degli angiogrammi.

Dei 2.452 pazienti arruolati nel FINESSE, 637 sono entrati nel FINESSE-ANGIO. I soggetti nel gruppo con facilitazione combinata (abciximab + reteplase) e quelli con abciximab ebbero un incremento significativo della pervietà dell'IRA rispetto all'angioplastica primaria (76.1% e 43.7% vs. 32.7% rispettivamente,  $P < 0.0001$ ). Non c'erano inoltre differenze relative al flusso TIMI III post-angioplastica (79.8%, 77.7% e 76.6%), relative al cTFC ( $17.1 \pm 15.8$ ,  $17.4 \pm 17.3$  e  $15.8 \pm 14.1$ ) ed all'MBG 2-3 (85.6%, 79.5% e 86.4%) rispettivamente.

Il risultato principale del FINESSE-ANGIO è che l'angioplastica primaria, preceduta da trattamento precoce con abciximab da solo oppure in combinazione con il reteplase, comporta un incremento significativo della pervietà dell'IRA, rispetto all'angioplastica tradizionale (non facilitata).

Come dimostrato dai dati clinici del FINESSE, il miglioramento della pervietà dell'IRA, ottenuto nel FINESSE-ANGIO non si è tradotto in un beneficio clinico. Questo riscontro è peraltro in linea con studi randomizzati già

pubblicati. Negli studi PACT<sup>21</sup>, PRAGUE-1<sup>22</sup> e BRAVE<sup>23</sup> non vi erano miglioramenti clinici nonostante l'incremento della patency rate.

Va tuttavia sottolineato che nel gruppo con solo abciximab somministrato precocemente, la percentuale di flusso ottimale alla coronarografia (flusso TIMI III) era simile al gruppo senza facilitazione e l'incremento della pervietà era dovuto unicamente all'aumento significativo della percentuale del flusso TIMI II. È ragionevole ipotizzare che, per migliorare la prognosi nei pazienti con infarto, la semplice pervietà dell'arteria con basso flusso non basti, e sia invece necessario ottenere un flusso TIMI III, ovvero una perfusione ottimale.

### **Una nuova strategia di rivascularizzazione nell'infarto**

Lo studio TRANSFER-AMI<sup>24</sup> ha recentemente dimostrato che è possibile sviluppare nuove strategie di rivascularizzazione nel paziente infartuato. Lo studio ha valutato 1.059 soggetti con infarto miocardico, trattati mediante trombolisi in centri sprovvisti di emodinamica. I pazienti sono stati randomizzati in due bracci. Il primo prevedeva una strategia convenzionale, che si basava sull'effettuazione di angioplastica di salvataggio in assenza di riperfusione, oppure l'impiego della coronarografia ma non nell'immediato (al di fuori dalle prime ore dell'infarto). Il secondo prevedeva l'effettuazione della coronarografia, con eventuale PTCA entro le 6 ore dalla trombolisi. La coronarografia è stata effettuata nell'88% dei pazienti randomizzati alla strategia convenzionale e nel 99% dei soggetti nel braccio aggressivo. L'end-point principale dello studio a 30 giorni (morte, reinfarto, ischemia ricorrente, nuovo scompenso cardiaco oppure peggioramento di uno scompenso cardiaco pre-esistente, shock cardiaco) si è verificato nel 17% dei pazienti nel gruppo a strategia convenzionale e nel 10% di quelli destinati al trattamento aggressivo ( $P < 0.004$ ). L'incidenza di eventi emorragici era simile nei due gruppi.

I risultati della strategia adottata dal trial sono in linea con quanto emerso da una recente meta-analisi, che ha mostrato come l'impiego della trombolisi, seguita dall'angioplastica, si associ ad una significativa riduzione della mortalità<sup>25</sup>. La differenza principale tra il TRANSFER-AMI e l'ASSENT risiede nel tempo intercorso tra trombolisi ed effettuazione di angioplastica. La strategia adottata dal TRANSFER-AMI, non può essere considerata di facilitazione, considerata la latenza tra somministrazione del trombolitico e l'angioplastica. I risultati positivi dello studio vanno attribuiti al lungo intervallo (oltre le 3 ore) di separazione tra trombolisi e PTCA. È pertanto verosimile che l'effetto pro-coagulante del trombolitico, un elemento che ostacola le procedure di angioplastica, favorendo il fenomeno di non reflow e verosimilmente la trombosi dello stent<sup>10</sup>, si esaurisca entro le 3 ore dalla somministrazione del farmaco.

L'analisi dello studio ASSENT-IV conferma ulteriormente queste osservazioni. Il tempo medio tra la somministrazione del bolo di TNK e l'angioplastica era di soli 115 minuti ed il tasso di mortalità era molto più alto rispetto ai soggetti trattati con l'angioplastica senza facilitazione (odds ratio = 1.62). La proporzione si invertiva, invece, nei pazienti sottoposti alla lisi in ambulanza (odds ratio = 0.74), in cui la latenza tra la somministrazione del farmaco e l'angioplastica era maggiore.

Si noti infine un particolare di difficile spiegazione; nel TRASFER-AMI la percentuale di ricanalizzazione con flusso TIMI III era del 56%, decisamente più alta rispetto all'ASSENT IV, che superava di poco il 40%.

I risultati dello studio CARESSE<sup>27</sup>, basato sull'impiego di un differente approccio terapeutico, costituito da dosaggio ridotto di trombolitico e da inibitori IIb/IIIa, ha fornito risultati non dissimili da quelli del TRASFER-AMI. Analogamente al TRASFER-AMI il CARESSE prevedeva una certa latenza tra la somministrazione dei farmaci e l'angioplastica.

Il CARESSE ha arruolato 600 pazienti con infarto miocardico, entro 12 ore dall'insorgenza dei sintomi, e trattati con un dosaggio ridotto di reteplase (2 boli di 5 unità) più abciximab (bolo + infusione). I soggetti venivano successivamente randomizzati in due bracci; un primo che prevedeva l'effettuazione di angioplastica in tutti i pazienti (gruppo di facilitazione) ed un secondo che riservava l'effettuazione dell'angioplastica solamente ai soggetti in cui non erano presenti i segni clinici ed elettrocardiografici di ripercussione (gruppo rescue).

L'end-point principale dello studio a 30 giorni, l'evento composto di morte, re-infarto, ischemia refrattaria, era pari al 4.1% nel gruppo di facilitazione ed all'11.1% nel gruppo rescue (P= 0.001). Si osservava inoltre una tendenza alla riduzione della morte (3.1% vs. 4.4%) e del re-infarto (0.3% vs. 1.7%).

Sia nel CARESSE che nel TRASFER-AMI si impiegava una valida terapia antiaggregante, l'abciximab nel primo ed il clopidogrel al dosaggio di 300 mg nel secondo. L'antiaggregazione ottimale comporta tuttavia l'incremento degli eventi emorragici. Nel CARESSE l'incidenza di ictus, che non veniva incluso nell'end-point composto, si riscontrava in una percentuale rilevante nel gruppo facilitato (1.4% vs. 0.7%).

I risultati del CARESSE sono indubbiamente interessanti e propongono l'opzione di facilitazione dell'angioplastica mediante dosaggio ridotto di trombolitico ed impiego di abciximab, nei casi in cui non sia possibile praticare l'angioplastica entro 90 minuti dalla diagnosi di infarto.

## **Le nuove tecniche di angioplastica per rimuovere il trombo**

Se negli ultimi anni il concetto di facilitazione dell'angioplastica ha progressivamente perso vigore, si è imposta una nuova filosofia di trattamento, che consiste nell'ottimizzazione della rimozione del trombo coronarico. È a tutti noto che alcuni casi di angioplastica possono complicarsi con il fenomeno di non reflow, caratterizzato dalla marcata riduzione (o interruzione) del flusso coronarico dopo dilatazione con palloncino o posizionamento di stent<sup>27,28</sup>.

Indubbiamente nel fenomeno trova un ruolo molto importante l'embolizzazione periferica di frammenti del trombo. La rimozione del trombo mediante sistemi di aspirazione, oppure l'infusione all'interno dello stesso di farmaci, sono soluzioni che hanno un solido razionale.

### ***L'aspirazione del trombo***

Si hanno a disposizione pochi studi randomizzati sugli effetti dell'aspirazione del trombo sul rimodellamento ventricolare.

Lo studio REMEDIA<sup>29</sup> ha arruolato 50 pazienti, indirizzandoli verso due diverse strategie: l'aspirazione del trombo oppure l'angioplastica standard. L'aspirazione del trombo si associava ad un marcato miglioramento dell'entità del restringimento coronarico a distanza di 6 mesi. Inoltre, il gruppo con aspirazione presentava una riduzione significativa dei volumi telediastolici e telesistolici del ventricolo sinistro. Anche De Luca et al<sup>30</sup> sono giunti a conclusioni simili.

Lo studio TAPAS<sup>31</sup> ha sicuramente chiarito che l'aspirazione può offrire dei vantaggi rispetto all'angioplastica tradizionale. Gli autori hanno arruolato 1.071 pazienti, randomizzati all'aspirazione del trombo mediante sistema manuale oppure all'angioplastica convenzionale. A distanza di un anno hanno osservato una significativa riduzione dell'end-point clinico (morte cardiaca oppure infarto non fatale) nel gruppo trattato mediante aspirazione. In particolare, la morte cardiaca ad un anno è stata del 3.6% nel gruppo con l'aspirazione del trombo e del 6.7% in quello con angioplastica convenzionale ( $P=0.02$ ). L'associazione tra i due eventi (morte e infarto) si è invece verificata nel 5.6% dei pazienti trattati con aspirazione e nel 9.9% di quelli assegnati alla terapia convenzionale mediante angioplastica.

La riduzione del tasso di infarto nei soggetti trattati mediante aspirazione del trombo può essere spiegata facilmente: dopo aver rimosso il trombo il posizionamento dello stent viene effettuato in modo più corretto; le maglie dello stent possono aderire alla parete vasale in modo ottimale ed è più difficile osservare residui di trombo all'interno dell'endoprotesi, elementi che favoriscono la trombosi acuta e subacuta dello stent.

### ***L'infusione locale nel trombo di abciximab***

Lo studio COCTAIL è stato concepito per verificare se la somministrazione locale di abciximab attraverso un palloncino poroso possa migliorare i risultati dell'angioplastica primaria<sup>32</sup>. Questa modalità di somministrazione del farmaco IIb-IIIa dovrebbe migliorare e prolungare nel tempo il contatto con le piastrine del trombo coronarico. Questi elementi dovrebbero inoltre comportare un miglioramento del flusso coronarico al termine della procedura.

Nello studio COCTAIL si è confrontata questa modalità di somministrazione del farmaco attraverso il palloncino poroso Clear-Way, con la somministrazione dello stesso farmaco per via intracoronarica. Complessivamente sono stati randomizzati 50 pazienti, con l'obiettivo di valutare le variazioni del volume del trombo, applicando la tecnica di tomografia a coerenza ottica (OCT). Le variazioni in percentuale del "trombus score" erano significativamente maggiori nei soggetti trattati mediante la somministrazione locale (palloncino Clear-Way) (33.8% vs.  $3.9\% \pm 0.002$ ). Inoltre, gli indici di perfusione micro circolatoria, quali il cTFC, miglioravano in modo significativo nel sottogruppo con infusione locale; in particolare, il cTFC era significativamente ridotto nel gruppo di infusione locale ( $15.3 \pm 10.2$  vs.  $21.1 \pm 9.9$ ,  $P=0.049$ ).

Questa scelta terapeutica sembra essere molto promettente; necessita ovviamente di ulteriori studi che ne provino l'utilità clinica.

## Conclusioni

L'impiego della facilitazione dell'angioplastica primaria sembra un'ipotesi da abbandonare. Si è imposta una nuova strategia, adottata dal TRANSFER-AMI, che prevede l'effettuazione dell'angioplastica dopo la trombolisi, ad un intervallo di almeno 3 ore. La strategia va adottata per i pazienti infartuati che non possono essere trattati mediante angioplastica entro i 90 minuti.

Nuove tecniche interventistiche, in particolare l'aspirazione del trombo, si sono dimostrate molto efficaci nella terapia dell'infarto.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Topol EJ, Neumann FJ, Montalescot G.* A preferred reperfusion strategy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1886-89
- 2) *DeWood MA, Spores J, Notske R, et al.* Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303:897-902
- 3) *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
- 4) *Stone GW, Gersh BJ.* Facilitated angioplasty: paradise lost. *Lancet* 2006; 367:543-46
- 5) *De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM.* Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004; 109:1223-25
- 6) *Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, et al.* Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000; 283:2941-47
- 7) *Antman E, Hand M, Armstrong PW et al.* 2007 Focused update of the ACC/AHA 2004 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. *Circulation* 2008; 117:296-329
- 8) *Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata H.* Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000; 21:823-831
- 9) *ASSENT IV investigators.* Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006; 367:569-578
- 10) *Merlini PA, Gugno M, Rossi ML, et al.* Activation of the contact system and inflammation after thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 93:822-825
- 11) *Herrmann HC, Moliterno DJ, Ohman EM, et al.* Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction: results from the SPEED (GUSTO-4 Pilot) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1489-96
- 12) *Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, et al.* Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. *Circulation* 1999; 99:2720-32
- 13) *Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department*

- (SPEED) Group. *Circulation* 2000; 101:2788-94
- 14) *Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O* for the ADMIRAL Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344:1895-1903
  - 15) *Van't Hof AW, Ernst N, De Boer MJ, et al.* Facilitation of primary coronary angioplasty by early start of a glycoprotein 2b/3a inhibitor: results of the ongoing tirofiban in myocardial infarction evaluation (On-TIME) trial. *Eur Heart J* 2004; 25:837-846
  - 16) *Zeymer U, Zahn R, Schiele R, et al.* Early eptifibatide improves TIMI 3 patency before primary percutaneous intervention for acute ST elevation myocardial infarction: results of the randomized integrilin in acute myocardial infarction (IN-TAMI) pilot trial. *Eur Heart J* 2005; 26:1971-77
  - 17) *Montalescot G, Borentain M, Payot L, et al.* Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2004; 292:362-366
  - 18) *Keeley EC, Boura J, Grines C.* Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006; 367:579-588
  - 19) *Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al.* FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358:2205-17
  - 20) *Stephen G, Ellis S, Tendera M, De Belder M et al.* 1-Year Survival in a Randomized Trial of Facilitated Reperfusion Results From the FINESSE (Facilitated Intervention With Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events) Trial. *J Am Coll Cardiol Intv* 2009; 2:909-916
  - 21) *Widimský P, Groch L, Zelízko M et al.* Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs. immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000; 21:792-793
  - 22) *Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, et al.* for the Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation (BRAVE-3) Study Investigators. Abciximab in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation* 2009; 119:1933-40
  - 23) *Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, et al.* A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. PACT investigators. Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1954-62
  - 24) *Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B et al.* Rationale and design of the Trial of Routine ANgioplasty and after Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction (TRANSFER-AMI). *Am Heart J* 2008; 155:19-25
  - 25) *Wijeysundera HC, You JJ, Nallamothu BK, Krumholz HM, Cantor WJ, Ko DT.* An early invasive strategy versus ischemia guided management after fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of contemporary randomized controlled trials. *Am Heart J* 2008; 156:564-572
  - 26) *Di Mario C, Dudek D, Piscione F.* Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2008; 371:559-568
  - 27) *Prati F, Pawłowski T, Gil R, et al.* Stenting of culprit lesion in unstable angina leads to a marked reduction in plaque burden. A major role of plaque embolization. A serial IVUS study. *Circulation* 2003; 107:2320-25



- 28) *Porto I, Selvanayagam JB, Van Gaal WJ, Prati F et al.* Plaque volume and occurrence and location of periprocedural myocardial necrosis after percutaneous coronary intervention: insights from delayed-enhancement magnetic resonance imaging, thrombolysis in myocardial infarction, myocardial perfusion grade analysis, and intravascular ultrasound. *Circulation* 2006; 114:662-669
- 29) *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; 46:371-376
- 30) *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; 92:951-957
- 31) *Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC.* 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
- 32) *Capodanno D, Prati F, Pawłowski T, et al.* Clearway RX system to reduce intracoronary thrombus in patients with acute coronary syndromes according to Optical Coherence Tomography after abciximab intracoronary local infusion trial: study rationale and design. *J Cardiovasc Med* 2009, in press