

# Studio osservazionale Trombo-aspirazione manuale con catetere Export nell'angioplastica primaria e di salvataggio. Predittori di mancata riperfusion miocardica

Giandomenico Tarsia<sup>1</sup>, Domenico Polosa<sup>1</sup>, Fabio Costantino<sup>1</sup>, Giuseppe Del Prete<sup>1</sup>,  
Rocco Aldo Osanna<sup>1</sup>, Biagio Tomasco<sup>1</sup>, Mario De Michele<sup>2</sup>, Francesco Sisto<sup>1</sup>,  
Sergio Caparrotti<sup>1</sup>, Pasquale Lisanti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Alta Specialità del Cuore, A.O. San Carlo, Potenza, <sup>2</sup>U.O.C. di Cardiologia, Ospedale S.G. Moscati, Aversa (CE)

## Key words:

Coronary angioplasty;  
Myocardial infarction;  
Myocardial perfusion;  
Thrombectomy.

**Background.** Manual thrombus aspiration seems to improve myocardial reperfusion after coronary angioplasty in patients with ST-elevation acute coronary syndrome. We sought to assess the independent variables of complete myocardial reperfusion after primary and rescue coronary angioplasty with use of the Export manual thrombus aspiration catheter.

**Methods.** Myocardial reperfusion were judged complete if ST-segment resolution were >70% at 60 min post-procedure ECG. Sixty-three consecutive patients undergoing primary (81%) or rescue angioplasty (19%) with use of the Export catheter were analyzed.

**Results.** Forty-three (68%) patients had a complete myocardial reperfusion and 20 (32%) patients did not. The independent predictors of failed myocardial reperfusion, at multivariate analysis, were: heart rate at hospital admission (odds ratio [OR] 1.05; 95% confidence interval [CI] 1.01-1.09; p = 0.007), time to angioplasty >3 h (OR 6.07; 95% CI 1.31-27.97; p = 0.005), left anterior descending coronary artery involvement (OR 8.8; 95% CI 2.12-36.4; p = 0.003).

**Conclusions.** The present study shows that in the setting of primary or rescue angioplasty with use of Export manual thrombus aspiration catheter, patients with high heart rate on admission, an ischemic time >3 h and left anterior descending coronary artery involvement are at higher risk of failed myocardial reperfusion.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (2): 126-133)

© 2008 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 6 marzo 2007;  
nuova stesura il 10  
maggio 2007; accettato il  
15 maggio 2007.

Per la corrispondenza:

Dr. Giandomenico Tarsia

Emodinamica  
U.O. di Cardiologia  
A.O. San Carlo  
Via Poitito Petrone  
85100 Potenza  
E-mail: jannj@libero.it

## Introduzione

L'infarto miocardico acuto (IMA) è causato principalmente dalla rottura o erosione di una placca ateromasica; ciò innesca la formazione della trombosi intraluminale sovrapposta e conduce all'occlusione totale o subtotale del vaso coronarico epicardico<sup>1-3</sup>. Studi angiografici hanno dimostrato che l'occlusione trombotica del vaso epicardico causa l'IMA<sup>4</sup>. La terapia riperfusiva si è focalizzata sul tentativo di dissoluzione, frammentazione, compressione, oppure bypass chirurgico della trombosi, con l'obiettivo di normalizzare il flusso sull'arteria coronarica epicardica responsabile dell'IMA.

L'angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA) con l'uso dello stent, quando logisticamente fattibile, è divenuta il trattamento ottimale per i pazienti con IMA in atto<sup>5-7</sup>. Tuttavia, la presenza di un'estesa trombosi può aumentare il rischio di embolizzazione distale durante il gonfiaggio del

palloncino oppure durante il rilascio dello stent. L'embolizzazione distale si verifica nel 15% dei pazienti trattati con PTCA primaria ed è associata ad un danno miocardico più esteso e ad una prognosi avversa<sup>8</sup>.

Il ripristino di un flusso epicardico normale nell'arteria responsabile dell'IMA non sempre è indicativo di un salvataggio miocardico<sup>9</sup>. Dopo PTCA primaria, la mancata riperfusion miocardica, valutata sia con l'ecocontrastografia<sup>10,11</sup> sia con il blush miocardico all'angiografia<sup>12</sup>, è correlata ad uno scarso recupero della funzione ventricolare ed è un predittore indipendente di mortalità a distanza anche in presenza di un normale flusso nel vaso colpevole.

L'elevazione del tratto ST all'ECG è il riflesso fisiopatologico di un'area focale di miociti in cui la carenza di ossigeno è così grave che il gradiente ionico transmembrana ATP-dipendente viene perduto. Un veloce, completo e stabile recupero del tratto ST quantifica il rientro di tale fenomeno ed

è provato che sia una delle misure più predittive e clinicamente pratiche di risposta cellulare alla riperfusione<sup>14-16</sup>. Numerosi studi indicano che il fallimento della risoluzione del tratto ST dopo la PTCA primaria è associato ad un maggiore danno miocardico, ad una più bassa ripresa della funzione del ventricolo sinistro e ad un aumento della mortalità<sup>17-22</sup>.

Negli ultimi anni sono state proposte numerose strategie per la rimozione del trombo preliminari alla procedura standard di PTCA primaria con evidenze cliniche contrastanti<sup>23-29</sup>.

Lo scopo principale del presente lavoro è quello di identificare i predittori indipendenti di mancata riperfusione miocardica tra i pazienti sottoposti a trombo-aspirazione manuale con il catetere Export (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) in corso di PTCA primaria e di salvataggio.

## Materiali e metodi

### Pazienti

Sono stati inclusi nello studio 63 pazienti sottoposti a PTCA in corso di sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST (81% ad una PTCA primaria e 19% ad una PTCA di salvataggio) presso il Laboratorio di Emodinamica dell'A.O. San Carlo di Potenza, dal settembre 2005 al dicembre 2006, per i quali è stato usato il catetere da trombo-aspirazione Export. Tutti i pazienti prima di essere sottoposti alla PTCA hanno firmato il consenso informato che consentiva la possibilità dell'utilizzo di sistemi di trombo-aspirazione.

Come unico criterio di inclusione i pazienti dovevano giungere al pronto soccorso entro 12 h dall'insorgenza dei sintomi. Sono stati esclusi i pazienti che presentavano alla prima angiografia coronarica un flusso TIMI 3 in assenza di immagine riferibile a trombosi endoluminale e avevano un vaso responsabile dell'IMA <2 mm.

Durante il periodo di studio, 137 pazienti sono stati sottoposti a PTCA in corso di sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST (99 PTCA primarie e 38 di salvataggio). Cinquanta pazienti sono stati esclusi dallo studio per limiti temporali, 14 perché avevano all'angiografia coronarica un flusso TIMI 3 in assenza di immagine riferibile a trombosi endoluminale, 10 perché avevano un vaso responsabile dell'IMA <2 mm.

### Analisi dei tempi di ischemia

L'intervallo "inizio sintomi-pronto soccorso" è stato considerato dall'inizio della sintomatologia all'ingresso del pronto soccorso di accettazione; l'intervallo "pronto soccorso-angioplastica" dal pronto soccorso di accettazione al primo gonfiaggio del pallone. Il tempo "sintomi-angioplastica" è stato considerato dall'inizio dei sintomi al primo gonfiaggio del pallone. Per valutare l'impatto del tempo globale di ischemia (intervallo "sintomi-angioplastica") sulla riperfusione è stata considerata la finestra temporale di 3 h<sup>7,30,31</sup>.

### Angioplastica coronarica e sistema di trombo-aspirazione

Il catetere di aspirazione Export è un catetere 6F per aspirazione della trombosi endoluminale coronarica. La lunghezza totale di utilizzo è di 145 cm. Il catetere possiede una punta aspirante con un disegno obliquo, un lume di aspirazione di 0.041" (1.37 mm) e un *crossing profile* di 0.068". Un marker radiopaco è situato a 2 mm dalla punta distale. La suzione è garantita manualmente da un siringa da 20 ml, che permette una velocità di aspirazione di 1 ml/s. Il sistema è fornito di due cestelli per il filtraggio del sangue aspirato.

Dopo cannulazione della coronaria colpevole, ottenuta con un catetere guida 6F e successivo *crossing* della lesione con filo guida, veniva avanzato il catetere Export a ridosso della lesione colpevole. Sono stati praticati da due a quattro passaggi (a discrezione dell'operatore o fino al raggiungimento di un risultato angiografico soddisfacente) in lento avanzamento e retrazione del dispositivo attivato in aspirazione. Successivamente è stato auspicato lo stenting diretto e, quando ciò non fosse stato possibile, una predilatazione con un pallone sottondimensionato. Tutti i pazienti hanno ricevuto eparina non frazionata endovenosa (prima in bolo secondo il peso corporeo e poi boli aggiuntivi fino a raggiungere un tempo di attivazione coagulativa tra 250-300 s), nonché una doppia terapia antiplastrinica con aspirina e clopidogrel (dose di carico 300 mg e poi 75 mg/die) per un minimo di 4 settimane. L'abciximab (bolo 0.25 mg/kg e 0.125 mg/kg/min per 12 h) è stato somministrato a tutti i pazienti in assenza di controindicazioni.

Il costo della procedura è stato calcolato tenendo conto solo del materiale utilizzato e non dei farmaci.

### Analisi elettrocardiografica

Un ECG a 12 derivazioni standard è stato acquisito all'ingresso, dopo 60 min dalla procedura, dopo 6 e 24 h nella prima giornata; successivamente ogni 24 h fino al giorno della dimissione.

La somma complessiva del sopraslivellamento del tratto ST è stato calcolato a 60 ms dal punto J, sulle derivazioni da V<sub>1</sub>-V<sub>6</sub> e I, II, aVL per gli IMA anteriori e sulle derivazioni I, II, aVF, V<sub>5</sub> e V<sub>6</sub> per gli IMA non anteriori. La riperfusione miocardica è stata valutata confrontando la somma del sopraslivellamento del tratto ST sull'ECG di base con quella ottenuta sull'ECG a 60 min dalla procedura. La riperfusione è stata giudicata completa quando la risoluzione del tratto ST era >70%, parziale quando era compresa tra 50-70%, assente se <50%<sup>9,29</sup>.

### Analisi angiografica e della funzione ventricolare

È stata eseguita l'analisi quantitativa della lesione colpevole trattata sul primo e sull'ultimo angiogramma acquisito nella migliore proiezione. L'estensione della trombosi è stata valutata usando il TIMI *thrombus score*<sup>32</sup>, dal grado 0 a 5: grado 0, nessun aspetto angiografico di trombosi; grado 5, occlusione totale del vaso.

Per la quantificazione del circolo collaterale si è fatto riferimento al punteggio suggerito da Cohen et al.<sup>33</sup>, dal grado 3 a 0: grado 3, se il flusso retrogrado opacizzava il vaso epicardico colpevole fino all'occlusione; grado 0 in assenza di qualsiasi opacizzazione retrograda. La riperfusione angiografica è stata valutata con il calcolo del flusso TIMI<sup>34</sup>, TIMI *frame count* corretto<sup>35,36</sup> (in cui al vaso occluso è stato attribuito un valore di 100 *frame/s*), e con l'analisi del *blush grade*<sup>9</sup>.

Un esame ecocardiografico per valutare la funzione sistolica complessiva è stato acquisito alla dimissione in tutti i pazienti sopravvissuti.

### Analisi enzimatica

Il picco enzimatico dell'isoenzima miocardico "massa" della creatinfosfochinasi (ng/ml) è stato calcolato sui campioni di sangue seriatati, ottenuti all'ingresso e ogni 6 h dopo la procedura per le prime 24 h e ogni 12 h fino al giorno della dimissione.

### Analisi degli eventi avversi intraospedalieri

Sono stati valutati i seguenti eventi avversi intraospedalieri: morte; reinfarto, diagnosticato quando si verificavano almeno due dei tre elementi tra dolore toracico, rialzo del valore della creatinichinasi massa >3 volte rispetto al valore di base ovvero una nuova onda Q su due derivazioni contigue; nuova procedura di rivascolarizzazione coronarica di urgenza. Le emorragie maggiori sono state valutate secondo i criteri dello studio GUSTO<sup>37</sup>.

### Analisi statistica

Le variabili continue sono state espresse come media ± DS oppure come mediana e range interquartile, quelle categoriche come numeri e percentuali. Le variabili continue sono state confrontate con il test *t* di Student per dati non appaiati e per dati appaiati e con il test Mann-Whitney (dati non parametrici), le categoriche con l'analisi del  $\chi^2$ . Per individuare i predittori indipendenti di riperfusione completa è stata eseguita un'analisi univariata su tutte le variabili analizzate. Le variabili che all'analisi univariata raggiungevano un valore di  $p = 0.1$  sono state inserite in un modello di regressione logistica per l'identificazione dei valori indipendentemente predittivi. La risoluzione del sopraslivellamento del tratto ST >70% veniva considerata come variabile dipendente. Il TIMI *flow*, il *blush grade*, il TIMI *thrombus score*, lo *score* del circolo collaterale sono stati analizzati sia come variabili continue sia come categoriche. L'analisi statistica è stata eseguita con il programma SPSS 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## Risultati

### Caratteristiche cliniche

La Tabella 1 riassume le caratteristiche cliniche dell'intera popolazione esaminata. Il tempo mediano "sintomi-pronto soccorso" è stato simile tra i pazienti trasferiti e tra

**Tabella 1.** Caratteristiche cliniche della popolazione studiata.

N. pazienti	63
Età (anni)	59 ± 14
Sesso femminile (%)	18
Fumatori (%)	64
Iperensione (%)	38
Diabete mellito (%)	14
Pregresso infarto miocardico (%)	14
Pregressa angioplastica coronarica (%)	16
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	125 ± 24
Frequenza cardiaca (b/min)	73 ± 21
Killip score >2 (%)	13
Trasferimento da altro ospedale (%)	30
N. derivazioni all'ECG	4.5 ± 1.7
Infarto anteriore all'ECG (%)	52
Risoluzione tratto ST >70% (%)	68
Risoluzione tratto ST 50-70% (%)	13
Risoluzione tratto ST <50% (%)	19
Tempo sintomi-pronto soccorso (min)	110 (105)
Tempo pronto soccorso-angioplastica (min)	120 (145)
Tempo sintomi-angioplastica (min)	225 (225)
Tempo dall'inizio dei sintomi all'angioplastica <3 h (%)	41
Trombosi subacuta intrastent (%)	13
Malattia coronarica multivasale (%)	46
Vaso colpevole (%)	
IVA	35
CX	17
CDX	48
Flusso TIMI preprocedura (%)	
0/1	78
2	14
3	8
Circolo collaterale (%)	
0	67
1	24
2	6
3	3

I tempi sono espressi come valore mediano e range interquartile. CDX = arteria coronaria destra; CX = arteria circonflessa; IVA = arteria interventricolare anteriore.

quelli giunti all'ospedale di riferimento, rispettivamente 120 e 110 min ( $p = 0.7$ ). L'intervallo "pronto soccorso-angioplastica" e "sintomi-angioplastica" è stato significativamente più lungo per i pazienti trasferiti rispetto a quelli giunti direttamente all'ospedale di riferimento, rispettivamente 240 vs 90 min ( $p < 0.005$ ) e 345 vs 198 min ( $p < 0.005$ ). Il picco di creatinfosfochinasi massa è stato di  $307 \pm 251$  ng/ml, raggiunto dopo un tempo mediano di 13 h e 30 min. La frazione di eiezione del ventricolo sinistro basale è stata calcolata pari a  $48.8 \pm 8\%$ .

L'abciximab è stato usato in 52 pazienti (92%). Tutti i pazienti alla dimissione assumevano acido acetilsalicilico, 62 pazienti (98%) clopidogrel, 47 pazienti (75%) un betabloccante, 55 pazienti (87%) un bloccante del sistema renina-angiotensina, 60 pazienti (95%) una statina.

### Caratteristiche angiografiche e procedurali

La Tabella 2 e la Figura 1 riassumono le caratteristiche procedurali e angiografiche dell'intera popolazione stu-

**Tabella 2.** Dati procedurali e risultati angiografici.

N. pazienti	63
Diametro di riferimento del vaso trattato (mm)	3.03 ± 0.58
Stenting (%)	91
Stenting diretto (%)	56
Diametro medio dello stent (mm)	3.2 ± 0.5
Lunghezza media dello stent (mm)	25 ± 11
Contropulsatore aortico (%)	8
Pacemaker provvisorio transvenoso (%)	2
Durata della procedura (min)	65 ± 20
Costo della procedura* (euro)	2749 ± 1160
Frammenti macroscopici raccolti (%)	70
Embolizzazione distale (%)	14

\* escluso il costo dell'abciximab.

diata. In un solo caso non si è riusciti ad avanzare il catetere Export oltre la lesione colpevole; si trattava di una lesione del tratto medio di una coronaria destra estremamente calcifica. In 8 pazienti il catetere Export è stato usato dopo predilatazione. I casi di embolizzazione distale sono stati 9 (14%), di cui 4 (6%) avvenuti prima dell'avanzamento del dispositivo, 5 (8%) dopo l'utilizzo del catetere Export. Due casi di embolizzazione sono avvenuti sul territorio dell'arteria interventricolare anteriore, 3 su quello del ramo circonflesso e 4 su quello della coronaria destra. Nessun caso di perforazione, dissezione o rottura coronarica è stato osservato.

**Eventi avversi**

Tre pazienti (4.8% della casistica) sono deceduti in ospedale. Un paziente di 85 anni con IMA antero-laterale dopo aspirazione efficace sull'ostio della circonflessa ha mostrato una transitoria occlusione dell'arteria interventricolare anteriore, con conseguente arresto cardiaco e intubazione oro-tracheale; nonostante una risoluzione completa del tratto ST il paziente è deceduto dopo 24 h per fibrillazione ventricolare intrattabile. Un paziente di 70 anni con IMA inferiore è deceduto in seguito a rottura del setto interventricolare 24 h dopo la procedura. Una paziente di 73 anni con IMA inferiore è deceduta per shock cardiogeno irreversibile dopo 12 h.

Nessun altro evento avverso cardiaco, né sanguinamento maggiore è stato registrato.

**Riperfusione miocardica**

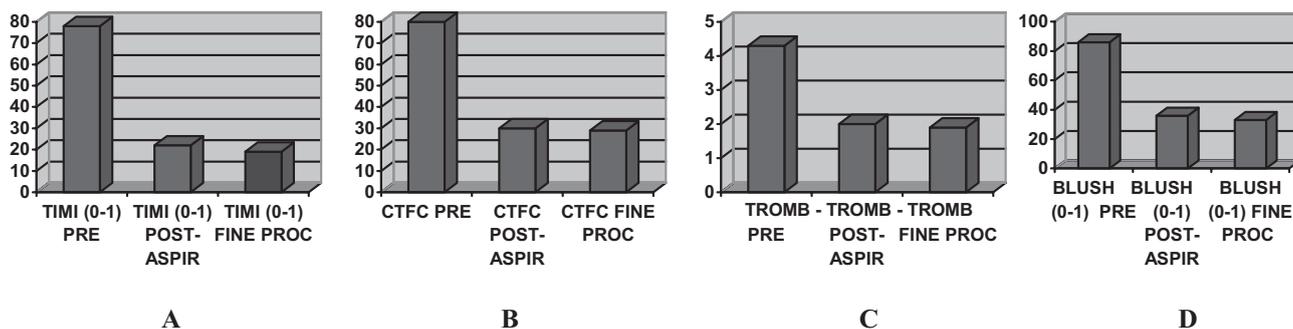
Quarantatre (68%) pazienti hanno avuto una risoluzione del tratto ST >70%, mentre 20 (32%) pazienti non sono riusciti ad ottenerla. La Tabella 3 mostra la distribuzione delle principali variabili tra il gruppo dei pazienti con riperfusione completa e il gruppo dei pazienti con mancata riperfusione. I pazienti con riperfusione completa rispetto a quelli senza avevano un flusso epicardico finale più rapido (TIMI ≥2, 85 vs 63%, p <0.05), una migliore perfusione tessutale (blush grade ≥2, 71 vs 50%, p <0.05) e un trend verso una minore mortalità (1 paziente nel gruppo riperfusi, 2 pazienti nel gruppo non riperfusi, 2 vs 10%, p = 0.2).

I predittori indipendenti di mancata riperfusione miocardica completa sono risultati: la frequenza cardiaca all'ingresso in ospedale (odds ratio [OR] 1.05; intervallo di confidenza [IC] 95% 1.01-1.09; p = 0.007), il tempo "sintomi-angioplastica" >3 h (OR 6.07; IC 95% 1.31-27.97; p = 0.005) e il coinvolgimento dall'interventricolare anteriore come vaso colpevole (OR 8.8; IC 95% 2.12-36.4; p = 0.003).

**Discussione**

La maggior parte degli studi clinici effettuati in pazienti con IMA trattati con PTCA primaria o di salvataggio suggeriscono come l'uso di sistemi di trombo-aspirazione manuale garantisca una più bassa incidenza di embolizzazione distale, una riduzione del danno miocardico e una migliore riperfusione<sup>25-27</sup>. Un recente trial randomizzato realizzato da Kaltoft et al.<sup>28</sup>, tuttavia, suggerisce un possibile effetto dannoso della trombectomia effettuata di routine in paziente con IMA con sopraslivellamento del tratto ST. Nella metanalisi di De Luca et al.<sup>29</sup>, l'uso di sistemi meccanici per prevenire l'embolizzazione distale si associava ad una migliore perfusione miocardica, senza tuttavia un miglioramento della sopravvivenza.

Nel presente lavoro il 68% di pazienti sottoposti a PTCA primaria o di salvataggio con l'uso del catetere di aspirazione manuale Export ha ottenuto una riperfusione elettrocardiografica completa. Una percentuale



**Figura 1.** Valori di base, dopo aspirazione e alla fine della procedura per quanto riguarda il flusso TIMI (A), il TIMI frame count corretto (CTFC) (B), il thrombus score (C) e il blush grade (D). p <0.0001 (confronto tra valori pre- e postaspirazione).

**Tabella 3.** Distribuzione delle principali variabili tra il gruppo di pazienti con riperfusione e il gruppo dei non riperfusi.

	Riperfusione	No riperfusione	p
N. pazienti	43	20	
Età (anni)	60 ± 14	58 ± 13	NS
Femmine (%)	7	40	0.03
Fumatori (%)	74	40	0.01
Ipertensione (%)	30	55	0.05
Diabete mellito (%)	12	20	NS
Pregressa angioplastica coronarica (%)	19	10	NS
Trasferimento da altro ospedale (%)	28	35	NS
Angioplastica di salvataggio (%)	21	15	NS
Killip score >2 (%)	9	20	NS
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	123 ± 23	127 ± 26	NS
Frequenza cardiaca (b/min)	68 ± 18	85 ± 22	0.02
N. derivazioni interessate all'ECG	4.12 ± 1.72	4.8 ± 1.5	NS
Tempo inizio sintomi-pronto soccorso (min)	105 (85)	126 (132)	NS
Tempo pronto soccorso- angioplastica (min)	107 (147)	135 (142)	NS
Tempo inizio sintomi-angioplastica (min)	200 (235)	257 (234)	NS
Tempo inizio sintomi-angioplastica <3 h (%)	51	20	0.028
Malattia coronarica multivasale (%)	47	45	NS
IVA come vaso colpevole (%)	21	65	0.005
Trombosi subacuta intrastent (%)	16	5	0.21
Circolo collaterale	0.44 ± 0.59	20.4 ± 0.88	NS
Flusso TIMI preprocedura	0.56 ± 0.95	0.95 ± 1.12	NS
Flusso TIMI preprocedura ≥2 (%)	19	30	NS
Thrombus score preprocedura	4.3 ± 1.2	4.1 ± 1.4	NS
Embolizzazione distale (%)	20	12	NS
Diametro di riferimento del vaso (mm)	3.07 ± 0.52	2.95 ± 0.71	NS
Catetere Export non usato come primo sistema (%)	12	15	NS
Frammenti macroscopici raccolti (%)	77	55	0.08
Stenting (%)	91	90	NS
Diametro nominale dello stent (mm)	3.3 ± 0.4	22.9 ± 0.39	0.01
Lunghezza dello stent (mm)	25.0 ± 11.7	26.1 ± 9.52	NS

I tempi sono espressi come valore mediano e range interquartile. IVA = arteria interventricolare anteriore.

identica di riperfusione elettrocardiografica completa è stata ottenuta nello studio DEAR-MI<sup>26</sup> per i pazienti trattati con il catetere da trombo-aspirazione pronto (Vasc Solution, Minneapolis, MN, USA) e una leggermente più alta (58%) per quelli trattati con il catetere Diver CE (Invatec, Brescia, Italia) dello studio REMEDIA<sup>25</sup>.

### **Predittori di riperfusione miocardica**

Nella presente analisi, i predittori indipendenti di mancata riperfusione miocardica completa sono risultati la frequenza cardiaca all'ingresso in ospedale, il tempo "sintomi-angioplastica" >3 h e il coinvolgimento dell'arteria interventricolare anteriore.

È stato dimostrato che una frequenza cardiaca elevata a riposo ha un valore prognostico negativo nei pazienti con IMA sottoposti a trombolisi<sup>38</sup> e il suo valore predittivo è indipendente dalla maggior parte dei parametri, inclusa la funzione del ventricolo sinistro<sup>39,40</sup>.

Questo risultato può avere due probabili spiegazioni. La prima è che i pazienti con bassa frequenza cardiaca di base sono più protetti dall'ischemia miocardica<sup>41</sup>. La seconda è che l'aumento della frequenza cardiaca riflette l'effetto deleterio dello squilibrio simpato-vagale, caratterizzato dalla prevalenza dell'attività

adrenergica sulla depressione vagale. Infatti, durante l'IMA la concentrazione delle catecolamine plasmatiche e urinarie è più elevata nelle prime 24 h con un piccolo massimo entro la prima ora. L'alta concentrazione di catecolamine circolanti induce un incremento del consumo miocardico di ossigeno; quest'ultimo si correla con l'estensione del danno miocardico e con l'incidenza di shock cardiogeno<sup>42</sup>. Inoltre l'accorciamento della fase diastolica del ciclo cardiaco e l'aumento del tono dei condotti epicardici e delle arteriole di resistenza mediato dagli adrenocettori<sup>43</sup> potrebbe ulteriormente ostacolare la perfusione miocardica.

Tuttavia, la riperfusione subottimale potrebbe essere legata ad un'instabilità emodinamica, di cui l'elevata frequenza cardiaca è un epifenomeno<sup>44</sup>.

Il tempo dall'esordio dei sintomi alla somministrazione del trombolitico è uno dei maggiori determinanti dell'estensione della zona di necrosi e della prognosi nei pazienti con IMA<sup>45</sup>. Anche nei pazienti sottoposti a PTCA primaria il tempo dall'esordio dei sintomi al gonfiaggio del pallone è significativamente correlato con la mortalità ad 1 anno<sup>46,47</sup>. De Luca et al.<sup>46</sup> hanno dimostrato come per ogni 30 min di ritardo complessivo nell'eseguire la PTCA primaria, vi sia un rischio aggiuntivo di sviluppare disfunzione ventricolare severa

dell'8.7% e di mortalità ad 1 anno del 7.5%. Infatti, un tempo di ischemia complessiva >3 h esita in uno stress ossidativo con massivo rilascio di creatinfosfochinasi e mancato recupero del metabolismo aerobico del miocardio<sup>31</sup>.

Nel presente studio il ritardo decisionale è stato simile per i pazienti trasferiti da altri ospedali come per quelli giunti all'ospedale di riferimento (120 vs 110 min). Il tempo intercorso dall'ingresso al pronto soccorso accettante alla PTCA è stato di 90 min per i pazienti giunti direttamente all'ospedale di riferimento (in linea con il tempo limite suggerito dalle linee guida europee) mentre è stato di 240 min e, quindi, inaccettabilmente alto, per i pazienti trasferiti da altri ospedali. Tale intervallo è significativamente più alto rispetto a quello riferito (76 oppure 97 min) nel braccio di controllo dello studio sulle reti cardiologiche<sup>48,49</sup>. Il ritardo eccessivo rispetto alle altre realtà italiane dovrebbe spronare gli operatori sanitari e gli amministratori locali a ricercare una strategia tesa a ridurre tale divario, cercando di avvicinarsi quanto più possibile al *door-to-balloon* di 33 min della rete per l'IMA della regione Lombardia<sup>50</sup>.

Tra i 20 pazienti in cui non si è avuta una riperfusione completa, 13 (65%) avevano come vaso colpevole l'arteria interventricolare anteriore. I pazienti con IMA anteriore hanno una maggiore mortalità rispetto ai pazienti con IMA inferiore sia quando trattati con trombolisi sistemica<sup>38,39,51</sup> sia quando trattati con PTCA primaria<sup>15,20,21</sup>. Anche nello studio REMEDIA<sup>25</sup> il coinvolgimento dell'arteria interventricolare anteriore è risultato un predittore indipendente di mancata riperfusione. Due ipotesi si possono avanzare per spiegare tale fenomeno, una di carattere funzionale e una di carattere anatomico. L'arteria interventricolare anteriore irrorava una quota di miocardio a rischio molto ampia con vasta rappresentazione elettrocardiografica per cui una riperfusione completa di tutti i suoi segmenti è altamente improbabile, a meno che non si intervenga in un tempo molto breve. Per confermare questa ipotesi sarebbe necessaria un'analisi separata dei pazienti con interessamento dell'arteria interventricolare anteriore in base ai tempi di ischemia complessiva, cosa possibile solo con una numerosità più ampia. Inoltre, l'arteria interventricolare anteriore è un vaso lungo che emette sin dal primo tratto i rami settali e i rami diagonali difficilmente proteggibili tutti dalla microembolizzazione.

### Limitazioni dello studio

Il presente lavoro possiede le limitazioni connesse agli studi monocentrici e osservazionali e non possiede la potenza statistica per valutare l'impatto che la mancata riperfusione ha sugli eventi clinici avversi vista la loro bassa prevalenza nella popolazione studiata. Inoltre, nell'analisi sono stati inseriti anche pazienti sottoposti a PTCA per sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST dovuta a trombosi subacuta intrastent. Tuttavia, questa variabile non è risultata signifi-

cativamente diversa tra i pazienti con riperfusione completa rispetto a quelli senza riperfusione.

In conclusione, il catetere da trombo-aspirazione manuale Export garantisce un'elevata percentuale di riperfusione completa nei pazienti sottoposti a PTCA primaria o di salvataggio con una bassa percentuale di eventi avversi. Una frequenza cardiaca elevata all'ingresso in ospedale, un tempo di ischemia miocardica >3 h, il coinvolgimento dell'arteria interventricolare anteriore predicono una mancata riperfusione miocardica nel contesto dei pazienti con IMA sottoposti a PTCA con l'ausilio del catetere Export.

## Riassunto

**Razionale.** I cateteri da trombo-aspirazione manuale sembrano migliorare la riperfusione miocardica nei pazienti con infarto miocardico acuto sottoposti ad angioplastica coronarica primaria o di salvataggio. Lo studio ha cercato di identificare i predittori di mancata riperfusione miocardica tra i pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica percutanea primaria o di salvataggio con l'ausilio del catetere per trombo-aspirazione manuale Export.

**Materiali e metodi.** La riperfusione miocardica è stata giudicata completa se la risoluzione del tratto ST era >70% all'ECG ottenuto dopo 60 min dalla procedura. Sono stati analizzati 63 pazienti consecutivi, 81% sottoposti ad un'angioplastica primaria e 19% ad un'angioplastica di salvataggio.

**Risultati.** Quarantatre (68%) pazienti hanno avuto una riperfusione completa e 20 (32%) pazienti non l'hanno ottenuta. I predittori indipendenti di una mancata riperfusione miocardica completa sono risultati la frequenza cardiaca all'ingresso in ospedale (odds ratio [OR] 1.05; intervallo di confidenza [IC] 95% 1.01-1.09; p = 0.007), il tempo "sintomi-angioplastica" >3 h (OR 6.07; IC 95% 1.31-27.97; p = 0.005) e il coinvolgimento dell'arteria interventricolare anteriore (OR 8.8; IC 95% 2.12-36.4; p = 0.003).

**Conclusioni.** Una frequenza cardiaca elevata all'ingresso, un tempo di ischemia miocardica >3 h e il coinvolgimento dell'arteria interventricolare anteriore predicono una mancata riperfusione miocardica nel contesto dei pazienti con infarto miocardico acuto sottoposti ad angioplastica coronarica percutanea con l'ausilio del catetere Export.

**Parole chiave:** Angioplastica coronarica; Infarto miocardico; Riperfusione miocardica; Trombectomia.

## Ringraziamenti

Si ringrazia tutto il personale infermieristico e tecnico del Laboratorio di Emodinamica dell'A.O. San Carlo senza il cui impegno questo lavoro non sarebbe stato possibile.

## Bibliografia

1. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J* 1983; 50: 127-34.
2. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-

- artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984; 310: 1137-40.
3. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-72.
  4. 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.
  5. 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.
  6. 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.
  7. Silber S, Albertsson P, Aviles F, et al, for the Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-47.
  8. 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.
  9. van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F, for the 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.
  10. Sakuma T, Hayashi Y, Sumii K, Imazu M, Yamakido M. Prediction of short and long-term prognosis of patients with acute myocardial infarction using myocardial contrast echocardiography one day after recanalization. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 890-7.
  11. Porter TR, Li S, Oster R, Deligonul U. The clinical implications of no reflow demonstrated with intravenous perfluorocarbon containing microbubbles following restoration of Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 3 flow in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1173-7.
  12. Henriques JP, Zijlstra F, van't Hof AW, et al. Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade. *Circulation* 2003; 107: 2115-9.
  13. Krucoff MW, Johanson P, Baeza R, Crater SW, Dellborg M. Clinical utility of serial and continuous ST-segment recovery assessment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: assessing the dynamics of epicardial and myocardial reperfusion. *Circulation* 2004; 110: e533-e539.
  14. Mauri F, Maggioni A, Franzosi MG, et al. A simple electrocardiographic predictor of the outcome of patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic agent. A Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2)-derived analysis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 600-7.
  15. de Lemos JA, Antman EM, Giugliano RP, et al, for the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 Investigators. ST-segment resolution and infarct-related artery patency and flow after thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 2000; 85: 299-304.
  16. Schröder R, Dissman R, Bruggemann T, et al. Extent of ST-segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 384-91.
  17. Santoro GM, Valenti R, Buonamici P, et al. Relation between ST-segment changes and myocardial perfusion evaluated by myocardial contrast echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Am J Cardiol* 1998; 82: 932-7.
  18. Angeja BG, Gunda M, Murphy SA, et al. TIMI myocardial perfusion grade and ST segment resolution: association with infarct size as assessed by single photon emission computed tomography imaging. *Circulation* 2002; 105: 282-5.
  19. Santoro GM, Antonucci D, Valenti R, et al. Rapid reduction of ST-segment elevation after successful direct angioplasty in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997; 80: 685-9.
  20. Poli A, Fetiveau R, Vandoni P, et al. Integrated analysis of myocardial blush and ST-segment elevation recovery after successful primary angioplasty: real-time grading of microvascular reperfusion and prediction of early and late recovery of left ventricular function. *Circulation* 2002; 106: 313-8.
  21. van't Hof AW, Liem A, de Boer M, Zijlstra F, for the Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Lancet* 1997; 350: 615-9.
  22. Matezky S, Novikov M, Gruber L, et al. The significance of persistent ST elevation versus early resolution of ST segment elevation after primary PTCA. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1932-8.
  23. Limbruno U, De Caterina R. EMERALD, AIMI, and PROMISE: is there still a potential for embolic protection in primary PCI? *Eur Heart J* 2006; 27: 1139-45.
  24. Kunadian B, Dunning J, Vijayalakshmi K, Thornley AR, de Belder MA. Meta-analysis of randomized trials comparing anti-embolic devices with standard PCI for improving myocardial reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Interv* 2007; 69: 488-96.
  25. 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.
  26. 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.
  27. Margheri M, Vittori G, Chechi T, et al. Thrombus aspiration with Export catheter in ST elevation myocardial infarction. *J Interv Cardiol* 2007; 20: 38-43.
  28. Kaltoft A, Bottcher M, Nielsen SS, et al. Routine thrombectomy in percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2006; 114: 40-7.
  29. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antonucci 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.
  30. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wave front phenomenon of ischemic cell death. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977; 56: 786-94.
  31. Ferrari R. Metabolic disturbances during myocardial ischemia and reperfusion. *Am J Cardiol* 1995; 76: 17B-24B.
  32. Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: a TIMI 14 substudy. *Circulation* 2001; 103: 2550-4.
  33. Cohen M, Sherman W, Rentrop KP, Gorlin R. Determinants of collateral filling observed during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 297-303.

34. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med* 1985; 312: 932-6.
35. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; 93: 879-88.
36. Gibson CM, Murphy SA, Rizzo JA. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. *Circulation* 1999; 99: 1945-50.
37. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
38. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. for the GUSTO-I Investigators. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41 021 patients. *Circulation* 1995; 91: 1659-68.
39. Crimm A, Severance HW Jr, Coffey K, McKinnis R, Wagner GS, Califf RM. Prognostic significance of isolated sinus tachycardia during first three days of acute myocardial infarction. *Am J Med* 1984; 73: 983-8.
40. Lanza GA, Fox K, Crea F. Heart rate: a risk factor for cardiac diseases and outcomes? Pathophysiology of cardiac diseases and the potential role of heart rate slowing. *Adv Cardiol* 2006; 43: 1-16.
41. Lei L, Zhou R, Zheng W, Christensen L, Weiss R, Tomanek R. Bradycardia induces angiogenesis, increases coronary reserve, and preserves function of the postinfarcted heart. *Circulation* 2004; 110: 796-802.
42. Ceremuzynski L. Hormonal and metabolic reactions evoked by acute myocardial infarction. *Circ Res* 1981; 48: 767-76.
43. Heush G, Baumgart D, Camici P, et al. Alpha-adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischemia in humans. *Circulation* 2000; 101: 689-94.
44. De Luca G, van't Hof AW, de Boer MJ, et al. Impaired myocardial perfusion is a major explanation of the poor outcome observed in patients undergoing primary angioplasty for ST-segment-elevation myocardial infarction and signs of heart failure. *Circulation* 2004; 109: 958-61.
45. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771-5.
46. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, et al. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004; 109: 1223-5.
47. Williams DO. Treatment delayed is treatment denied. *Circulation* 2004; 109: 1806-8.
48. Zanini R, Romano M, Buffoli F, et al. La telecardiologia nella gestione dell'infarto miocardico acuto: l'esperienza della rete provinciale di Mantova. *Ital Heart J Suppl* 2005; 6: 165-71.
49. Ortolani P, Marzocchi A, Marrozini C, et al. Clinical impact of direct referral to primary percutaneous coronary intervention following pre-hospital diagnosis of ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27: 1550-7.
50. Marzegalli M, Oltrona L, Corrada E, Fonatana G, Klugmann S. La rete per la gestione delle sindromi coronariche acute della Città di Milano: risultati di quattro anni di esperienza e prospettive del network cardiologico preospedaliero e interospedaliero. *Ital Heart J* 2005; 6 (Suppl 6): 49S-56S.
51. Stone PH, Raabe DS, Jaffe AS, et al. Prognostic significance of location and type of myocardial infarction: independent adverse outcome associated with anterior location. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 453-63.