

Στεφανιαίες βλάβες με υψηλό φορτίο θρόμβου

ΑΝΤΩΝΙΟΣ ΣΑΜΑΡΑΣ¹
ΣΟΦΙΑ ΒΑΪΝΑ²
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΑΒΡΑΜΙΔΗΣ³

¹ Γενικό Νοσοκομείο Βέροιας

² Γ.Ν.Α. "Ιπποκράτειο Αθηνών"

³ Γ.Ν.Α. "Γ. Γεννηματάς"

Λέξεις ευρετηρίου

Θρόμβος, αγγειοπλαστική, οξεία στεφανιαία σύνδρομο, stent, αργή ροή, απουσία ροής

Δημήτριος Αβραμίδης

Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής
Γ.Ν.Α. "Γ. Γεννηματάς"

Διεύθυνση επικοινωνίας

E-mail: d_avramides@yahoo.com
Τηλ.: 6970 9923 1 1

Η μεγάλη ποσότητα θρόμβου μπορεί να επιπλέξει την αγγειοπλαστική στο οξύ έμφραγμα οδηγώντας σε περιφερικό εμβολισμό και slow/no reflow με κακή μακροπρόθεσμη έκβαση. Δεν υπάρχει ιδανική στρατηγική αντιμετώπισης, αλλά θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τον ασθενή και την εμπειρία του επεμβατικού καρδιολόγου. Οι αναστολείς IIb/IIIa έχουν θέση σε μεγάλη ποσότητα θρόμβου. Αν η ποσότητα του θρόμβου δεν είναι απαγορευτική, μπορεί να γίνει απευθείας τοποθέτηση stent χωρίς προδιάταση (direct stenting). Σε πολύ μεγάλη ποσότητα θρόμβου έχει θέση η θρομβοαναρρόφηση είτε χειροκίνητα είτε μηχανικά. Τέλος, σε μεγάλη ποσότητα θρόμβου με αποκατάσταση ροής στην περιφέρεια χωρίς ενεργό ισχαιμία μπορεί να ανασταλεί η εμφύτευση stent, να χορηγηθεί εντατική αντιθρομβωτική αγωγή για τουλάχιστον 24-48 ώρες και κατόπιν να γίνει επανεκτίμηση και τοποθέτηση του stent.

1. Εισαγωγή

Αγγειογραφική παρουσία θρόμβου υπάρχει στο 91,6% των ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI),¹ ενώ μεγάλο φορτίο θρόμβου παρατηρείται στο 16,4% των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ).² Η διενέργεια πρωτογενούς αγγειοπλαστικής μπορεί να είναι ιδιαίτερα δυσχερής σε περιπτώσεις με υψηλό θρομβωτικό φορτίο. Παρά την χρήση ισχυρών αντιθρομβωτικών φαρμάκων, ο θρόμβος παραμένει παράγοντας κινδύνου για εμβολισμό με επακόλουθο την αργή ροή ή την απουσία ροής (slow flow ή no reflow) στην περιφέρεια του αγγείου και την δυσμενή μακροπρόθεσμη καρδιαγγειακή έκβαση.¹

1.1. Παθοφυσιολογία του ενδοστεφανιαίου θρόμβου

Η θρόμβωση στα στεφανιαία οφείλεται σε ρήξη αθηρωματικών πλακών (70%) ή σε διάβρωσή τους (30%). Η διάβρωση είναι συχνότερη σε γυναίκες, διαβητικούς και ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία. Η έκθεση θρομβογό-

νου υπενδοθηλιακού υλικού στα αιμοπετάλια, προκαλεί τη συσσώρευση τους και το σχηματισμό λευκού θρόμβου. Η απελευθέρωση ιστικού παράγοντα οδηγεί στην ενεργοποίηση του εξωγενούς καταρράκτη της πήξης, τον σχηματισμό θρομβίνης και την μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες. Σχηματίζεται ερυθρός θρόμβος που αποτελείται από αιμοπετάλια, ερυθροκύτταρα, φλεγμονώδη κύτταρα και ινική. Ο ερυθρός θρόμβος είναι πυκνότερος γιατί είναι πλούσιος σε ινική και προοδευτικά γίνεται δυσκολότερο να διαλυθεί. Η απελευθέρωση αγγειοσυσπαστικών και συσσωρευτικών ουσιών από τα αιμοπετάλια (αδενosίνη, θρομβοξανή, ελεύθερες ρίζες, ενδοθηλίνη) οδηγεί σε περαιτέρω επέκταση του θρόμβου.³

1.2. Παράγοντες που ευνοούν την μεγάλη ποσότητα θρόμβου

Οι παράγοντες που ευνοούν τη μεγάλη ανάπτυξη θρόμβου έχουν σχέση με τον ασθενή (άρρεν φύλο, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα, χρήση κοκαΐνης, υπερπηκτικότητα), την ένοχη βλάβη (οξεία ρήξη πλάκας, σύμπλοκη βλάβη), το ένοχο αγγείο (βραδεία ροή, εκτασία, διάμετρος >4 mm, ανευρύσματα, φλεβικά μωσχεύματα, δεξιά στεφανιαία αρτηρία), το έμφραγμα (καθυστερημένη προσέλευση, καρδιογενή καταπληξία, αποτυχημένη θρομβόλυση) και την αγγειοπλαστική (ανεπαρκής αντιθρομβωτική αγωγή, H.I.T, ενεργοποίηση θρόμβου από σύρμα, μπαλόνη ή stent).⁴

1.2.1. Ποσοτικοποίηση του ενδοστεφανιαίου θρόμβου κατά TIMI⁴

0: χωρίς αγγειογραφική παρουσία θρόμβου

1: πιθανός θρόμβος: μειωμένη πυκνότητα σκιαγραφικού ή θολερότητα, ακανόνιστο περίγραμμα βλάβης

2: βέβαιος θρόμβος: ακανόνιστο περίγραμμα βλάβης με έλλειμμα πλήρωσης σε πολλαπλές προβολές με μέγιστη διάσταση < 1/2 της διαμέτρου του αγγείου

3: βέβαιος θρόμβος σε πολλαπλές προβολές με μέγιστη διάσταση από >1/2 έως <2 διαμέτρους του αγγείου

4: βέβαιος θρόμβος με μέγιστη διάσταση από >2 διαμέτρους του αγγείου

5: βέβαιη πλήρης θρομβωτική απόφραξη: κυρτό

όριο που βάφεται με σκιαγραφικό για πολλαπλούς καρδιακούς κύκλους
TIMI 4-5 αντιστοιχεί σε μεγάλη ποσότητα θρόμβου

1.2.2. Αγγειογραφικοί δείκτες μεγάλης ποσότητας θρόμβου, κατά Yip⁵

1. Πλήρης απόφραξη
2. Θρόμβος κεντρικότερα της απόφραξης
3. Διάμετρος του αγγείου > 4 mm
4. Υφολική απόφραξη με θρόμβο υπερτριπλάσιο σε μήκος από τη διάμετρο του αγγείου
5. Παρουσία θρόμβου που επιπλέει κεντρικότερα της βλάβης
6. Επίμονη κατακράτηση σκιαγραφικού περιφερικά της απόφραξης.

2. Φαρμακολογικές παρεμβάσεις για τον περιορισμό του μεγάλου φορτίου θρόμβου

2.1. Αναστολείς IIb/IIIa

Οι παράγοντες αυτοί (abciximab, tirofiban και eptifibatide) αναστέλλουν το τελικό μονοπάτι της πήξης ανταγωνιζόμενοι τον παράγοντα von willebrand και το ινωδογόνο για τους IIb/IIIa υποδοχείς των αιμοπεταλίων, επιτυγχάνοντας ταχύτερη και πληρέστερη αναστολή των αιμοπεταλίων σε σχέση με τους P2Y12 αναστολείς. Οι πρώτες μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες χορήγησης IIb/IIIa αναστολέων κατά την διενέργεια πρωτογενούς αγγειοπλαστικής και οι μεταanalύσεις αυτών είχαν θετικά αποτελέσματα όσον αφορά τα επανεμφράγματα και τους θανάτους.⁶ Κάποιες νεότερες, όμως, μελέτες χορήγησης IIb/IIIa αναστολέων πριν την διενέργεια της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα.⁷ Επιπλέον, κάποιες μελέτες έδειξαν ότι ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι αυξημένος.⁸ Γι' αυτόν το λόγο, η χρήση τους συνιστάται με ένδειξη IIa ως θεραπεία διάσωσης σε περιπτώσεις μεγάλου φορτίου θρόμβου με αργή ροή ή απουσία ροής και άλλων θρομβωτικών επιπλοκών.⁹

Η ενδοστεφανιαία χορήγηση της δόσης bolus μέσω του οδηγού καθετήρα δεν υπερέιχε της ενδοφλέβιας χορήγησης ως προς τα κλινικά κατα-

ληκτικά σημεία στην μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη AIDA STEMI.¹⁰ Η τυχαίοποιημένη INFUSE-AMI¹¹, μικρές μελέτες και μια μετανάλυση¹² έδειξαν υπεροχή της τοπικής έγχυσης εντός της θρομβωτικής βλάβης, μέσα από πορώδες μπαλόνι διάχυσης ή μικροκαθετήρα, σε ασθενείς με μεγάλο φορτίο θρόμβου. Η πρακτική αυτή είναι ενδιαφέρουσα και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

2.2. Ενδοστεφανιαία θρομβόλυση

Η ενδοστεφανιαία χορήγηση θρομβολυτικού παράγοντα έχει και αυτή το θεωρητικό πλεονέκτημα της καλύτερης τοπικής δράσης για την αποτελεσματικότερη λύση του θρόμβου. Μικρές μη τυχαίοποιημένες μελέτες έδειξαν όφελος σε πρωτογενή αγγειοπλαστική με μεγάλο φορτίο θρόμβου μετά από ανεπιτυχή θρομβοαναρρόφηση. Η τυχαίοποιημένη μελέτη DISSOLUTION έδειξε πλεονέκτημα της ενδοστεφανιαίας ουροκινάσης πριν τη μηχανική θρομβοαναρρόφηση που όμως δεν επιβεβαιώθηκε σε άλλη μελέτη με alteplase. Μετανάλυση έξι τυχαίοποιημένων μελετών έδειξε υπεροχή στην υποχώρηση της ανάσπασης και στην ροή TIMI II/III με την στοχευμένη χορήγηση χαμηλής δόσης θρομβολυτικού (10-30% της συστηματικής δόσης), χωρίς αύξηση των αιμορραγιών.¹³ Επί του παρόντος δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να συστήνουν την ενδοστεφανιαία θρομβόλυση. Αναμένονται τα αποτελέσματα των μελετών STRIVE, OPTIMAL και RESTORE-MI.

3. Διαδερμική θρομβεκτομή (χειροκίνητη και μηχανική)

3.1. Χειροκίνητη θρομβεκτομή

Οι συσκευές χειροκίνητης θρομβοαναρρόφησης, συνδεδεμένες σε σύριγγα συνεχούς αρνητικής πίεσης, προωθούνται αργά -πάνω σε σύρμα αγγειοπλαστικής- μέσα από την περιοχή του θρόμβου, τον οποίο και αναρροφούν. Οι πρώτες μελέτες όπως η REMEDIA και η TAPAS¹⁴ έδειξαν σημαντικό αγγειογραφικό και η τελευταία και κλινικό όφελος. Δύο μεταγενέστερες και μεγαλύτερες μελέτες, η TASTE¹⁵ και η TOTAL¹⁶ δεν κατέδειξαν πλεονέκτημα από τη συστηματική θρομβοαναρρόφηση στην πρωτογενή αγγειοπλαστική και με αυτά τα δεδομένα δεν συστή-

νεται πλέον από τις κατευθυντήριες οδηγίες παρά μόνο σε ασθενείς με μεγάλη ποσότητα θρόμβου ως bailout διαδικασία με σύσταση IIb.⁹ Υπάρχουν αναφορές για αποτελεσματική θρομβοαναρρόφηση μεγάλου φορτίου θρόμβου με προέκταση οδηγού καθετήρα "mother-and-child", μόνου¹⁷ ή σε συνδυασμό με φίλτρο περιφερικά του θρόμβου.¹⁸

3.2. Μηχανική θρομβεκτομή

Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη συσκευή είναι το Angiojet. Με πολλαπλά -υψηλής ταχύτητας και υψηλής πίεσης- jet φυσιολογικού ορού από το άπω άκρο του, δημιουργεί μία ζώνη χαμηλής πίεσης όπου κατακερματίζεται ο θρόμβος και αναρροφάται. Στη μελέτη JETSTENT δεν φάνηκε ιδιαίτερο αγγειογραφικό όφελος σε σχέση με την απλή αγγειοπλαστική με stent, αν και παρατηρήθηκε ένα μικρό κλινικό όφελος.¹⁹ Βάσει της βιβλιογραφίας θα μπορούσε να προταθεί μόνο σε μεγάλη ποσότητα θρόμβου, η διάρκειά της όμως πρέπει να μην ξεπερνά τα 10 λεπτά γιατί προκαλεί αιμόλυση, απελευθέρωση αδενοσίνης και ενδεχομένως βραδυαρρυθμίες. Με τη συσκευή θρομβεκτομής με περιστρεφόμενο κόππη X-Sizer στη μελέτη X AMINE ST βρέθηκε υπεροχή έναντι της απλής εμφύτευσης stent ως προς την υποχώρηση της ανάσπασης του ST και ως προς την εμβολή θρόμβου, που όμως δεν συνοδεύτηκε από κλινικό όφελος.²⁰

4. Συσκευές προστασίας εμβολής

Αναπτύχθηκαν για να περιορίσουν τον περιφερικό εμβολισμό στις παρεμβάσεις φλεβικών μοσχευμάτων. Περιλαμβάνουν συσκευές με μπαλόνια που αποφράσσουν κεντρικά (Proxis) ή περιφερικά της βλάβης (PercuSurge) και άλλες με φίλτρα που προωθούνται περιφερικά της βλάβης (Filter Wire, Spider), καμία όμως δεν απέδειξε όφελος σε ασθενείς με STEMI. Η συσκευή Solitaire είναι αυτοεκπιεσόμενο stent-φίλτρο ανάλογο με τα stent retrievers που χρησιμοποιούνται για θρομβεκτομή κατά την αντιμετώπιση του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Σε μικρή σειρά ασθενών με μεγάλο φορτίο θρόμβου μετά από αποτυχία της χειροκίνητης θρομβοαναρρόφησης, είχε ενθαρρυντικά αποτελέσματα.²¹

5. Στρατηγικές stenting

5.1. Direct stenting

Η άμεση τοποθέτηση stent χωρίς να προηγηθεί προδιάταση αποσκοπεί στην παγίδευση του θρόμβου στο τοίχωμα του αγγείου κάτω από τα struts, με τα μειονεκτήματα του κινδύνου υποεκτίμησης της πραγματικής διαμέτρου του αγγείου, της γεωγραφικής αστοχίας και της δυσκολίας προώθησης και επαρκούς έκπτυξης σε αγγεία με ασβέσωση και ελικώσεις. Σε μετάνάλυση 754 ασθενών υπερέιχε στην υποχώρηση της ανάσπασης του ST.²²

5.2. Stent επικαλυμμένο με δίκτυο

Το stent MGuard έχει ένα πολύ λεπτό δίκτυο τυλιγμένο γύρω από τα struts που αποσκοπεί στην αποτελεσματικότερη παγίδευση του θρόμβου στο τοίχωμα του αγγείου. Η μελέτη MASTER II23 διακόπηκε πρόωρα γιατί δεν έδειξε όφελος.

5.3. Αναστολή τοποθέτησης stent

Σε ασθενείς με μεγάλο φορτίο θρόμβου, με την προϋπόθεση ότι έχει αποκατασταθεί ροή τουλάχιστον TIMI II και δεν υπάρχει ενεργή ισχαιμία, η αναστολή της εμφύτευσης stent για μετά από τουλάχιστον 24-48 ώρες εντατικής αντιθρομβωτικής θεραπείας που περιλαμβάνει αναστολείς IIb/IIIa και ηπαρίνη, μπορεί να μειώσει την περιφερική εμβολή. Η μελέτη DEFER-STEMI²⁴ συμπεριέλαβε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο slow/no-flow και έδειξε αγγειογραφικό όφελος. Η μελέτη DANAMI-3 DEFER που συμπεριέλαβε όλους τους ασθενείς με STEMI και χρήση bivalirudin στους περισσότερους ασθενείς και χορήγηση IIb/IIIa μόνο στο 35%, δεν έδειξε όφελος στα κλινικά καταληκτικά σημεία²⁵. Η στρατηγική αυτή μπορεί να εφαρμόζεται εξατομικευμένα, αλλά δεν συστήνεται ως ρουτίνα στις κατευθυντήριες οδηγίες.⁹

6. Φαρμακολογικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση του slow/no reflow

Αγγειοδραστικές ουσίες έχουν χορηγηθεί ενδοστεφανιαία για να μειώσουν το no reflow, μέσα από τον οδηγό καθετήρα ή από καθετήρα αναρ-

ρόφησης θρόμβου, από Over-The-Wire μπαλόνι ή από μικροκαθετήρα, ώστε να επιτευχθεί υψηλότερη συγκέντρωση στη μικροκυκλοφορία. Περιλαμβάνουν:

- Αγγειοδιαστολείς με δράση τόσο στα επικαρδιακά αγγεία όσο και στα αρτηριόλια: νιτροπρωσικό νάτριο
- Αγγειοδιαστολείς με κατ' εξοχήν δράση στη μικροκυκλοφορία: αδενοσίνη και ανταγωνιστές ασβεστίου (νικαρδιπίνη, νικορανδίνη, διλτιαζέμη και βεραπαμίλη). Η αδενοσίνη, με πολύ βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής, σε δόσεις 30-60 μg είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του slow και no reflow στην πρωτογενή αγγειοπλαστική με ενδοστεφανιαίο θρόμβο.²⁶ Ανάλογο είναι το όφελος με τους αποκλειστές ασβεστίου²⁷ μεταξύ των οποίων ίσως υπερέχει η νικαρδιπίνη, με ελάχιστη αρνητική ινότροπη και χρονότροπη δράση.
- Επινεφρίνη, που πετυχαίνει αγγειοδιαστολή μέσω των β2 υποδοχέων στα αρτηριόλια και ινότροπη-χρονότροπη διέγερση του μυοκαρδίου μέσω των β1 υποδοχέων, με όφελος τόσο στην αποκατάσταση ροής TIMI III όσο και στα κλινικά καταληκτικά συμβάματα όπως φάνηκε σε μικρές μελέτες παρατήρησης.²⁸

Βιβλιογραφία

1. Sianos G, Papafaklis MI, Daemen J, et al. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:573-583.
2. Miranda Guardiola F, Rossi A, Serra A, et al. Angiographic quantification of thrombus in ST-elevation acute myocardial infarction presenting with an occluded infarct-related artery and its relationship with outcomes of percutaneous intervention. *J Intervent Cardiol*. 2009;22:207-215
3. Nabel E.G., Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2012;366(1):54-63
4. Topaz O, Topaz A, Owen K. Thrombus grading for coronary interventions: the role of contemporary classifications. *Intervent Cardiol*. 2011; 3:705-712
5. Yip HK, Chen MC, Chang HW, et al. Angio-

- graphic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction: predictors of slow-flow and no-reflow phenomenon. *Chest*. 2002;122(4): 1322–1332
6. Montalescot, G, Antoniucci, D, Kastrati A, et al. Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: A European meta-analysis on individual patients' data with long-term follow-up. *Eur Heart J* 2007; 28: 443–449.7.
 7. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, et al. Abciximab in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading. *Circulation* 2009;119:1933–1940
 8. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 2218–2230.
 9. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39: 119–177
 10. Thiele H, Wöhrle J, Hambrecht R, et al. Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet*. 2012;379:923–931.
 11. Stone G, Maehara A, Witzenbichler B, et al. Intracoronary Abciximab and Aspiration Thrombectomy in Patients With Large Anterior Myocardial Infarction. The INFUSE-AMI Randomized Trial. *JAMA* 2012;307:1817-1826
 12. Sun B, Liu Z, Yin H, et al. Intralesional versus intracoronary administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2017;96:e8223
 13. Alyamani M, Campbell S, Navarese E, et al. Safety and Efficacy of Intracoronary Thrombolysis as Adjunctive Therapy to Primary PCI in STEMI. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Cardiol*. 2021;37:339-346
 14. 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;371:1915–1920.
 15. Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction (TASTE) *N Engl J Med*. 2013;369:1587–1597.
 16. Jolly SS, Cairns J, Yusuf S, et al. Design and rationale of the TOTAL trial: a randomized trial of routine aspiration Thrombectomy with percutaneous coronary intervention (PCI) versus PCI ALone in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary PCI. *Am Heart J*. 2014;167:315–321.
 17. Mani A. Novel use of a guide extension mother-and-child catheter for adjunctive thrombectomy during percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes. *J Invasive Cardiol* 2014 Jun;26(6):249-54
 18. Kusumoto H, Hasegawa K, Ishibuchi K, et al. A novel treatment using a guide extension catheter and distal protection device for refractory coronary embolism: case report. *European Heart Journal* 2021, in press, doi:10.1093/ehjcr/ytaa507
 19. Migliorini A, Stabile A, Rodriguez AE, et al. JET-STENT Trial Investigators. Comparison of AngioJet rheolytic thrombectomy before direct infarct artery stenting with direct stenting alone in patients with acute myocardial infarction. The JETSTENT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56: 1298–1306.
 20. Lefèvre T, Garcia E, Reimers B, et al. 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 Jul 19;46(2):246–252.
 21. Khoo D, Lee JH, Watson T, Ong P. The Solitaire device—on the cards for retrieval of recalcitrant thrombus in acute coronary syndrome. *Eurointervention* 2019; e1834-e1835
 22. Alak A, Lugomirski P, Aleksova N, Jolly SS. A meta-analysis of randomized controlled trials of conventional stenting versus direct stenting in patients with acute myocardial infarction. *J Invasive Cardiol*. 2015;27:405–409.
 23. Stone GW, The MASTER II trial. The Interna-

- tional Conference for Innovations Meeting. 2014. Comparison of the MGuard embolic protection stent with standard stent in acute myocardial infarction. Tel Aviv, Israel.
24. Carrick D, Oldroyd KG, McEntegart M, et al. A randomized trial of deferred stenting versus immediate stenting to prevent No- or slow-reflow in acute ST-segment elevation myocardial infarction (DEFER-STEMI) *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2088–2098
25. Kelbaek H, Hofsten DE, Kober L, et al. Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (DANAMI 3-DEFER): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10034):2199–2206
26. Micari A, Belcik TA, Balcells EA, et al. Improvement in microvascular reflow and reduction of infarct size with adenosine in patients undergoing primary coronary stenting. *Am J Cardiol*. 2005;96(10):1410–1415.
27. Huang D, Qian J, Ge L, et al. REstoration of COronary flow in patients with no-reflow after primary coronary interVEntion of acute myocaRdial infarction (RECOVER) *Am Heart J*. 2012;164:394–401.
28. Navarese E, Frediani L, Kandzari D, et al. Efficacy and safety of intracoronary epinephrine versus conventional treatments alone in STEMI patients with refractory coronary no-reflow during primary PCI: The Restore observational study. *Cathet Cardiovasc Interv*. 2020;97:602-611