

RECENTI PROGRESSI IN MEDICINA

72

Volume 98, Numero 7-8, Luglio-Agosto 2007

Oggi

Attuali conoscenze sul controllo delle complicanze renali dell'angioplastica primaria.
Marenzi, Marana, Bartorelli 367

Domani

La cosiddetta "iron hypothesis": un persistente stato di deplezione di ferro può proteggere contro le malattie cardiovascolari?
Sullivan, Mascitelli 373

Articolo originale

Pazienti a confronto: il malato scompensato e quello ischemico.
Pinelli et al. 378

Casistica clinica

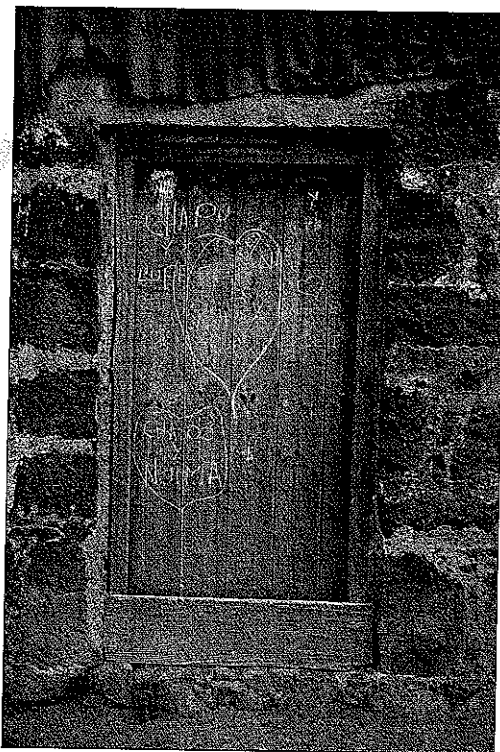
Incidenza di noduli tiroidei in pazienti con e senza fibrillazione atriale.
Bindi et al. 384

Comunicazione breve

L'ecocardiografia transesofagea nello studio delle potenziali fonti emboligene cardiovascolari. Utilità nello studio dei pazienti affetti da ictus criptogenetico.
De Tommaso, Vairo, Mecca 387

Editoriali

Recenti progressi nella valutazione prognostica della cardiomiopatia dilatativa idiopatica non ischemica.
Sicari 389



Obesità ed ipertensione arteriosa.

Recenti acquisizioni eziopatogenetiche.
Cesareo et al. 398

Rassegne

Ritmo circadiano della pressione arteriosa: "nondipping pattern" e rischio cardiovascolare.
Cicconetti et al. 401

Disfunzione diastolica e insufficienza cardiaca diastolica.
Rossi 407

Medicina e letteratura

Rimetteremo il divano contro il muro.
Da: L'opera struggente di un formidabile genio, di Dave Eggers 417

Recensioni

Libri
Una bussola per il cardiologo 418
Insufficienza cardiaca congestizia 418
Medical humanities 419
Medicina narrativa 420

Informazioni

Dalle riviste
Promozione di accelerata crescita in nati sottopeso e ipertensione in età successiva 421

Pressione differenziale e fibrillazione atriale 421

La misura dello spessore dell'intima e della media carotidea nella valutazione del rischio cardiovascolare 422

Inibitori dei recettori per arginina vasopressina nella terapia dell'insufficienza cardiaca 422

Iperglicemia a digiuno e rischio cardiovascolare 424

Società scientifiche

Screening di danno renale cronico in pazienti a rischio di malattie cardiovascolari 425

Osservatorio

Malattia parodontale e malattia cardiovascolare: correlazione o semplice coincidenza?
Guiglia et al. 426



Il Pensiero Scientifico Editore

Attuali conoscenze sul controllo delle complicanze renali dell'angioplastica primaria

Giancarlo Marenzi, Ivana Marana, Antonio Bartorelli

Riassunto. L'angioplastica primaria rappresenta il trattamento di prima scelta nell'infarto miocardico acuto con sopralivellamento del tratto ST. Questa procedura, tuttavia, si associa ad un elevato rischio di nefropatia da mezzo di contrasto, una complicanza renale che comporta un rilevante aumento della mortalità nei pazienti con infarto miocardico acuto. In questo articolo abbiamo riportato lo stato delle attuali conoscenze sulla rilevanza clinica e prognostica dell'insufficienza renale e della nefropatia da contrasto in corso di infarto miocardico acuto, e le potenziali strategie di protezione renale che potrebbero essere applicate in questo contesto clinico.

Parole chiave. Angioplastica primaria, infarto miocardico acuto, insufficienza renale, nefropatia da mezzo di contrasto.

Summary. *Management of renal complications during primary angioplasty.*

Primary angioplasty represents the best strategy for myocardial reperfusion in ST-elevation acute myocardial infarction. However, it is associated with a high risk of developing contrast-induced nephropathy, a renal complication coupled with markedly increased morbidity and mortality rates. This paper summarizes, on the current evidence available, the clinical and prognostic relevance of renal insufficiency and contrast-induced nephropathy in acute myocardial infarction, and emphasizes new possible preventive strategies for kidney protection in this clinical setting.

Key words. Acute myocardial infarction, contrast-induced nephropathy, primary angioplasty, renal insufficiency.

Nefropatia da contrasto

Le indagini diagnostiche e le procedure interventistiche che prevedono la somministrazione di mezzo di contrasto sono diventate sempre più frequenti nella moderna pratica clinica. Infatti, un numero crescente di pazienti, stimato intorno ai 30 milioni negli Stati Uniti, viene annualmente esposto al mezzo di contrasto¹.

La nefropatia da contrasto è abitualmente definita come una riduzione acuta della funzione renale caratterizzata da un aumento assoluto della concentrazione di creatinina nel siero di almeno 0,5 mg/dl o da un suo incremento relativo superiore al 25% rispetto al valore basale, che si manifesta nelle 48-72 ore dopo la somministrazione sistemica di mezzo di contrasto².

L'incidenza complessiva della nefropatia da contrasto (NC), nella popolazione generale, è stimata inferiore al 3%; tuttavia la sua effettiva incidenza può variare significativamente in rapporto alle categorie di pazienti considerati. Può, infatti, raggiungere valori pari al 20-30% nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, diabete mellito, scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico acuto; e valori persino più alti (fino al 50%) sono stati osservati nei soggetti con insufficienza renale cronica di grado severo (stadio IV)³. La presenza di una disfunzione renale di base rappresenta infatti il fattore di rischio più rilevante per lo sviluppo di NC. Quanto più grave è l'insufficienza renale, tanto maggiore è il rischio di sviluppare una NC.

Sebbene la rilevanza clinica della NC non sia sempre immediatamente evidente, avendo spesso un andamento sub-clinico con regressione spontanea, nel 30% dei casi è stata tuttavia riportata una persistente disfunzione renale e, nel 7% dei casi, la necessità di un trattamento dialitico temporaneo.

Inoltre, l'insorgenza di NC è associata ad un più elevato rischio di conseguenze cliniche gravi che aumentano i tempi e i costi di ospedalizzazione e la mortalità. Le più frequenti complicanze extra-cardiache cui vanno incontro i pazienti che sviluppano

NC sono rappresentate dalla formazione di ematomi o pseudoaneurismi in sede di cateterismo arterioso e dall'insorgenza di ictus cerebrale, coma, sindrome da distress respiratorio, embolia polmonare ed emorragia gastroenterica⁴. I pazienti che sviluppano NC dopo un trattamento coronarico percutaneo hanno, rispetto ai controlli, un'incidenza 15 volte maggiore di eventi cardiaci avversi, con un aumento di sei volte del rischio di infarto miocardico acuto e di undici volte di quello di riocclusione coronarica. Il decorso clinico dei pazienti con NC che necessitano di dialisi è caratterizzato da una permanenza in terapia intensiva di ben 15 volte maggiore e di una durata complessiva della degenza ospedaliera di 5 volte più lunga. Come conseguenza dell'elevata morbilità, la mortalità intraospedaliera e quella a lungo termine risultano significativamente aumentate dalla NC. Viene infatti descritto in molti studi che la mortalità intraospedaliera dei pazienti che sviluppano NC oscilla tra il 5% e il 10% e quella ad un anno tra il 25% e il 30%. Queste percentuali aumentano rispettivamente al 27% ed al 54% per i pazienti che necessitano di un trattamento dialitico⁵.

Prognosi della nefropatia da contrasto post-trattamento di STEMI

L'angioplastica primaria rappresenta il trattamento d'elezione dell'infarto miocardico acuto con sopralivellamento del tratto ST (STEMI)⁶, ma la sua applicazione nei pazienti con insufficienza renale cronica è particolarmente problematica e non ancora ben definita. Questo perché, generalmente, i grandi trial clinici che hanno valutato gli effetti della riperfusione miocardica meccanica in corso di STEMI, hanno sempre escluso questa categoria di pazienti. Infatti, un razionale approccio terapeutico per questa popolazione vulnerabile, caratterizzata da alta morbilità e mortalità, non è stato ancora individuato, avendo a disposizione dati ottenuti solo da un piccolo numero di studi. Se, da un lato, la presenza di insufficienza renale non dovrebbe alterare l'efficacia del trattamento di riperfusione coronarica, sia farmacologico che percutaneo, dall'altro, essa può associarsi ad una maggiore incidenza di gravi eventi avversi. È verosimile che il potenziale beneficio derivante da una precoce riperfusione miocardica possa essere inficiato da un incremento della morbilità dovuta all'aumentato rischio di emorragia dopo trombolisi e di NC dopo angioplastica primaria.

La nefrotossicità è uno dei più importanti effetti collaterali legati all'utilizzo di mezzo di contrasto e la nefropatia da contrasto (NC) rappresenta uno dei motivi principali di disfunzione renale: la terza in ordine di frequenza tra le cause di insufficienza renale acquisita a livello ospedaliero.

Beattie e coll.⁷ hanno analizzato 1724 pazienti con STEMI, arruolati in un registro prospettico, che includeva anche pazienti con disfunzione renale avanzata, ma non in trattamento dialitico cronico, per un periodo di 8 anni. Il decorso clinico dei pazienti, suddivisi in

gruppi in rapporto al diverso valore di clearance della creatinina (CrCl), è risultato caratterizzato da un aumento delle complicanze intra-ospedaliere e della mortalità, in ragione del progressivo ridursi della funzione renale.

Sadeghi e coll.⁸ hanno valutato il potenziale impatto dell'insufficienza renale nei pazienti sottoposti ad angioplastica primaria ed arruolati nello studio CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications). Nei pazienti con insufficienza renale di grado moderato (CrCl \leq 60 ml/min) la mortalità a 30 giorni è risultata più alta di oltre nove volte rispetto ai pazienti con CrCl $>$ 60 ml/min, mentre, quella ad un anno, di 5 volte più alta.

Questo studio è stato il primo a documentare la rilevanza prognostica della NC in pazienti con STEMI trattati con angioplastica primaria, i quali rappresentano una popolazione a rischio più elevato di NC rispetto a chi effettua una procedura interventistica coronarica in elezione.

Durante una procedura eseguita in urgenza sono molteplici i fattori che possono predisporre al danno renale. Tra questi, l'ipotensione arteriosa, lo shock cardiogeno, l'utilizzo di elevate quantità di mezzo di contrasto e l'impossibilità di effettuare un adeguato trattamento preventivo.

Nello studio CADILLAC, la NC, definita come un aumento assoluto del valore di creatininemia maggiore di $>$ 0,5 mg/dl, è stata osservata nel 4,6% dei pazienti; era più frequente di ben tre volte nei pazienti con alterata funzione renale di base ed era associata a una prognosi peggiore (mortalità a 30 giorni del 16,2% e mortalità a 1 anno del 23,3%).

Deve essere tuttavia sottolineato come, in questo studio, l'incidenza della NC è stata verosimilmente sottostimata per il fatto che sono stati esclusi sia i pazienti con insufficienza renale cronica (creatinina sierica $>$ 2,0 mg/dl) sia quelli con shock cardiogeno, condizione quest'ultima che si associa ad un rischio elevato di insufficienza renale acuta. Inoltre, la creatininemia è stata valutata solo 24 ore dopo l'angioplastica, ma non nell'intervallo di tempo durante il quale tipicamente si evidenzia l'aumento della creatininemia (48-72 ore).

L'impatto della NC dopo angioplastica primaria è stato analizzato in dettaglio in uno studio effettuato recentemente nel nostro Istituto⁹.

In 208 pazienti con STEMI, trattati con angioplastica primaria, sono stati valutati l'incidenza, i fattori predisponenti e le conseguenze cliniche della NC, definita come aumento >0,5 mg/dl della creatinemia nei 3 giorni successivi alla procedura.

L'insorgenza di NC è stata osservata nel 19% dei casi. Se si considera la funzione renale di base in termini di CrCl, il 23% dei pazienti aveva un'insufficienza renale moderata (CrCl <60 ml/min) e, tra loro, il 40% ha sviluppato NC. Tra i 160 pazienti con valori basali di CrCl ≥60 ml/min, la NC si è verificata invece nel 13% dei casi. Complessivamente, i pazienti con NC hanno avuto un decorso ospedaliero più complicato e la durata media della loro degenza è stata più lunga approssimativamente di una volta e mezza rispetto a quella dei pazienti senza questa complicanza. La mortalità intraospedaliera, pari al 6,2% nell'intera popolazione, è risultata significativamente più alta nei soggetti con NC (figura 1).

All'analisi multivariata, i seguenti fattori sono risultati predittori indipendenti di NC: l'età ≥75 anni, la sede anteriore dell'infarto, un tempo di riperfusione coronarica superiore alle 6 ore, l'impiego di più di 300 ml di mezzo di contrasto e l'utilizzo del contropulsatore aortico. Quando queste 5 variabili sono state considerate in un Indice di rischio (il valore 1 veniva assegnato quando un fattore era presente e il valore 0 quando era assente, con un punteggio attribuito ad ogni paziente tra 0 e 5), sia l'incidenza della NC, sia la mortalità intraospedaliera aumentavano progressivamente al crescere del punteggio di rischio (figura 2).

Rimane ancora una questione aperta nei pazienti con STEMI. Secondo alcuni, infatti, non vi è la certezza che l'angioplastica primaria rappresenti la strategia di riperfusione coronarica da preferire nei soggetti nei pazienti con

STEMI e concomitante insufficienza renale. Dragu e coll.¹⁰ hanno suggerito che la trombolisi sistemica possa rappresentare per questi pazienti il trattamento di prima scelta. La conclusione degli autori è basata sui risultati di un'analisi retrospettiva di pazienti con STEMI ed insufficienza renale arruolati in un registro israeliano (Acute Coronary Syndrome Israeli Survey), in cui è stato valutato l'effetto di differenti modalità di riperfusione miocardica sull'esito clinico a breve e a lungo termine. La mortalità a 30 giorni è risultata significativamente inferiore nei pazienti avviati alla trombolisi rispetto a quelli sottoposti ad angioplastica primaria o non trattati con terapia riperfusiva (8,3% vs. 40% e 29,7%, rispettivamente; p=0,03).

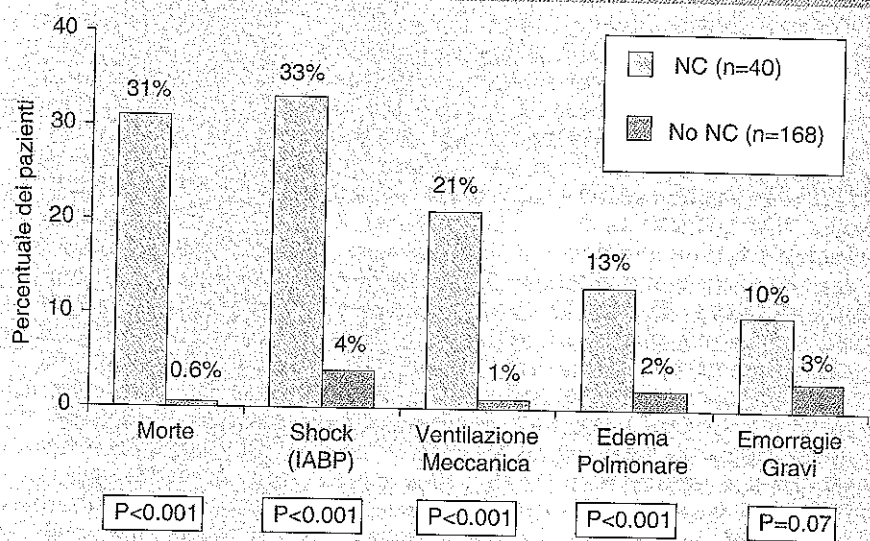


Figura 1. Complicanze ospedaliere dei pazienti con infarto miocardico acuto che sviluppano una nefropatia da contrasto (NC) dopo angioplastica primaria. IABP: contropulsatore aortico.

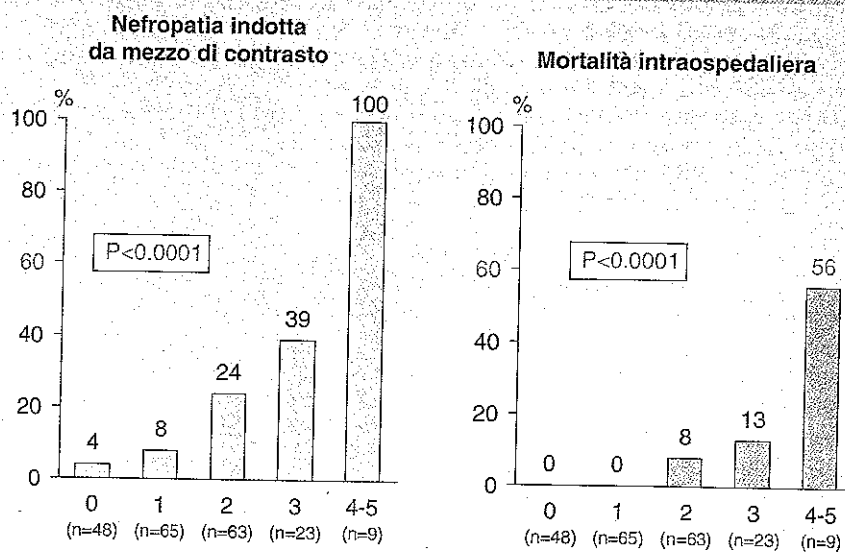


Figura 2. Incidenza della nefropatia da contrasto (pannello di sinistra) e della mortalità intra-ospedaliera (pannello di destra) dopo angioplastica primaria, in rapporto al punteggio di rischio (modificata da Marenzi et al.⁹).

Effettivamente, tutti i pazienti trattati con angioplastica primaria vengono esposti al mezzo di contrasto, ma ciò non esclude che altri fattori, in particolare l'instabilità emodinamica, possano essere, almeno in parte, responsabili del peggioramento acuto della funzione renale e, di conseguenza, influenzare il decorso clinico del paziente. Infatti è stato dimostrato che un peggioramento della funzione renale avviene anche in circa il 10% dei pazienti con STEMI che non sono sottoposti ad angioplastica primaria, con implicazioni prognostiche sovrapponibili¹¹.

La nostra opinione è che questi risultati debbano indurci a prendere maggior coscienza dell'impatto prognostico sfavorevole che caratterizza i pazienti con STEMI ed insufficienza renale, senza tuttavia alimentare un atteggiamento di "nichilismo terapeutico", né condurci a considerare il trattamento trombolitico come quello da preferire in questi pazienti. Difatti, anche la riperfusione farmacologica si associa ad una più elevata incidenza di gravi eventi avversi in pazienti con insufficienza renale. Da un'analisi cumulativa che ha coinvolto 16.710 pazienti trattati con terapia fibrinolitica e arruolati in quattro diversi studi (TIMI-10A, -10B, e -14, e TIMI-2) si è osservata una riduzione della sopravvivenza proporzionale all'entità del danno renale; tale andamento si manteneva costante fino a due anni di follow-up¹². Inoltre, nei pazienti con alterata funzione renale l'incidenza di emorragia intracranica era significativamente aumentata.

Prevenzione della nefropatia da contrasto in pazienti con STEMI

In considerazione del sempre più vasto impiego delle strategie di riperfusione miocardica nell'infarto miocardico acuto, riteniamo che sia necessario sviluppare nuovi approcci preventivi mirati alla nefro-

protezione dal mezzo di contrasto nei pazienti con STEMI che siano ad alto rischio di NC dopo angioplastica primaria.

Tra le possibili strategie, l'utilizzo dell'acetilcisteina (AC) sembra promettente. In vari studi, l'AC, grazie alle sue proprietà antiossidanti, si è rivelata in grado di prevenire la NC in pazienti con insufficienza renale cronica sottoposti ad indagini e/o procedure che prevedano la somministrazione di mezzo di contrasto^{13,14}. Si ipotizza che le sue capacità di eliminare i radicali liberi derivati dall'ossigeno e di favorire la vasodilatazione renale endotelio-dipendente, siano i meccanismi attraverso i quali l'AC esercita il suo effetto protettivo nei confronti della NC.

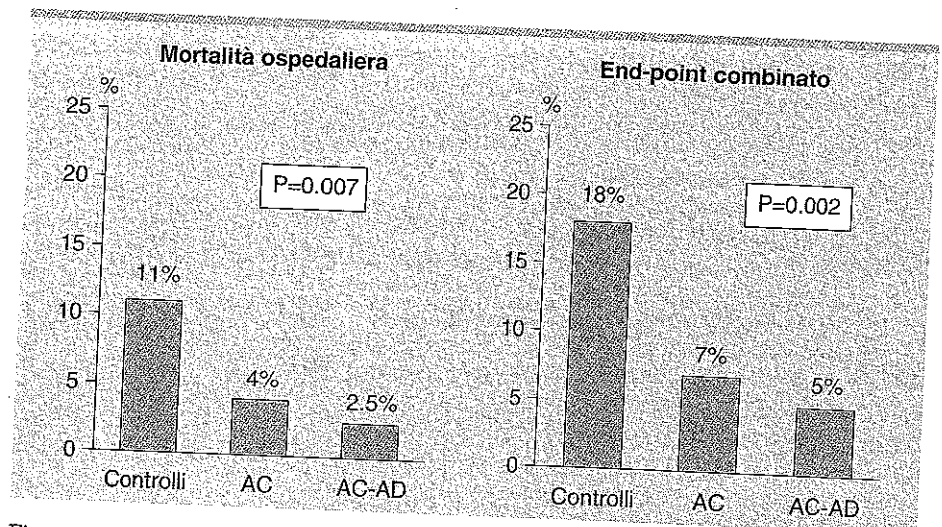


Figura 3. Pannello di sinistra = mortalità ospedaliera nei pazienti di controllo e in quelli trattati con acetilcisteina (AC) a dosi standard e ad alta dose (AD). Pannello di destra = incidenza dell'end-point combinato, inclusa morte, insufficienza renale acuta che ha richiesto un trattamento sostitutivo renale, o edema polmonare acuto che ha richiesto ventilazione meccanica nei tre gruppi dello studio.

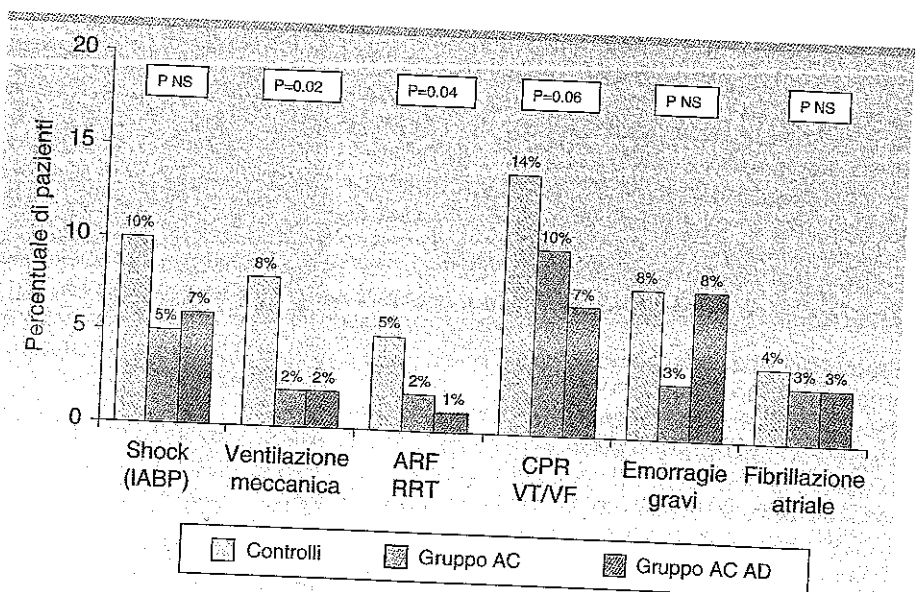


Figura 4. Complicanze ospedaliere nei pazienti dei tre gruppi dello studio. AC = acetilcisteina; AD = alta dose; ARF = insufficienza renale acuta che ha richiesto un trattamento sostitutivo renale (RRT); CPR = rianimazione cardiopolmonare; IABP = contropulsatore aortico; VF = fibrillazione ventricolare; VT = tachicardia ventricolare.

Questo farmaco presenta molteplici caratteristiche potenzialmente favorevoli nei pazienti con STEMI trattati con angioplastica primaria.

Innanzitutto può essere somministrato in bolo endovenoso, o in infusione rapida¹⁵, immediatamente prima della procedura interventistica. Ciò rappresenta una differenza fondamentale rispetto ad altri trattamenti preventivi, come l'idratazione con soluzione fisiologica che deve essere iniziata alcune ore prima della somministrazione del contrasto. Inoltre, per l'AC sono stati documentati alcuni effetti benefici a livello cardiaco; la sua somministrazione durante STEMI è stata correlata con uno stress ossidativo minore, con una più rapida ripercussione coronarica, con la riduzione dell'estensione dell'infarto e con la protezione della funzione ventricolare^{16,17}.

Recentemente, nel nostro Istituto, sono stati valutati gli effetti dell'AC sulla prevenzione della NC dopo angioplastica primaria¹⁸. Complessivamente, 352 pazienti con STEMI sono stati randomizzati in tre gruppi: 1) gruppo di controllo (n=119) che ha ricevuto placebo; 2) gruppo AC (n=116) che ha ricevuto un bolo endovenoso di 600 mg di AC prima della angioplastica primaria, seguito dalla somministrazione orale (compresse da 600 mg, 2 volte al giorno) per le successive 48 ore (dose complessiva di NAC=3000 mg); 3) gruppo AC ad alta dose (n=118) che ha ricevuto un bolo endovenoso di 1200 mg di AC prima della procedura, seguito dalla somministrazione orale (1200 mg, due volte al giorno) per le successive 48 ore (dose complessiva di AC=6.000 mg). La percentuale di casi di NC, considerando un aumento della creatinina $\geq 25\%$, è stata del 37% nel gruppo di controllo, del 15% nel gruppo AC, e dell'8% nel gruppo AC ad alta dose ($P < 0,001$). Quando invece è stato considerato un aumento assoluto della creatinemia ($\geq 0,5$ mg/dl), l'incidenza della NC è risultata rispettivamente del 18%, del 6%, e del 3% ($P < 0,001$). L'analisi multivariata, corretta per età, sesso, valori basali di creatinina, volume del contrasto e frazione d'eiezione ventricolare sinistra, ha mostrato un rischio relativo di NC nel gruppo di controllo, rispetto al gruppo AC ed al gruppo AC ad alta dose, pari a 2,60 (intervallo di confidenza 95%, 1,30-5,18; $P=0,007$) e a 5,78 (intervallo di confidenza 95%, 2,56-13,16; $P < 0,001$), rispettivamente. Anche la mortalità intraospedaliera è risultata significativamente ridotta nei pazienti trattati con AC (figura 3): ed il rischio relativo alla mortalità intraospedaliera nel gruppo di controllo è risultato rispettivamente di 1,85 (intervallo di confidenza 95%, 0,54-6,37; $P=0,32$) e di 5,43 (intervallo di confidenza 95%, 1,24-23,81; $P=0,03$) rispetto al gruppo AC ed a quello AC ad alta dose.

In questo studio abbiamo inoltre considerato un end-point combinato di mortalità, insufficienza renale acuta di gravità tale da richiedere un trattamento sostitutivo renale, o di edema polmonare

acuto tale da necessitare di assistenza ventilatoria meccanica durante la fase acuta dell'infarto miocardico. L'incidenza dell'end-point combinato è stata del 18% nel gruppo di controllo, del 7% nel gruppo AC, e del 5% nel gruppo AC ad alta dose ($P=0,002$) (figura 3 nella pagina precedente), con un rischio relativo nel gruppo di controllo, rispetto al gruppo AC e al gruppo AC ad alta dose, che è risultato pari rispettivamente a 2,39 (intervallo di confidenza del 95%, 0,89-6,45; $P=0,09$) e 4,93 (intervallo di confidenza del 95% 1,61-15,15; $P=0,006$). Abbiamo infine osservato una tendenza a sviluppare un minor numero di complicanze cliniche nei pazienti trattati con AC (figura 4 nella pagina precedente).

Il principale risultato di questo studio è stato che, nei pazienti affetti da STEMI e sottoposti ad angioplastica primaria, il trattamento preventivo con un bolo endovenoso di acetilcisteina, seguito da un trattamento orale per 48 ore, riduce l'incidenza di nefropatia da contrasto.



Questo effetto sembra essere più evidente nei pazienti trattati con AC ad alta dose, suggerendo un effetto protettivo dose-dipendente.

I meccanismi attraverso cui l'AC riduce la NC e migliora l'andamento clinico in questi pazienti rimangono ancora indefiniti e ulteriori studi dovranno valutare il ruolo svolto da eventuali effetti extra-renali dell'AC. Infatti, vari lavori, sia clinici che sperimentali, condotti sull'infarto miocardico acuto, hanno evidenziato che l'infusione endovenosa di AC è stata associata ad una riduzione dell'estensione dell'infarto ed al miglioramento della funzione ventricolare, verosimilmente grazie alle proprietà antiossidanti del farmaco^{16,17}. Questi effetti potrebbero essere più marcati nei pazienti trattati con angioplastica primaria poiché, proprio in questa condizione, i fenomeni di ischemia-riperfusion e stress ossidativo risultano amplificati come conseguenza di un più rapido e completo ripristino del flusso coronarico a livello del vaso epicardico¹⁹.

Infine, l'AC possiede capacità antiaggreganti piastriniche che potrebbero avere un ruolo di rilievo nelle fasi di formazione e di lisi del trombo coronarico²⁰.

La molteplicità delle azioni del farmaco non ci consente, tuttavia, di comprendere in che misura gli effetti clinici da noi osservati siano da attribuire ad una azione specifica di protezione renale e quanto invece debba essere ricondotto all'effetto cardioprotettivo diretto, che si traduce in un miglioramento dell'emodinamica sistemica e, di conseguenza, di quella renale.



Conclusioni

La presenza di insufficienza renale in pazienti con infarto miocardico acuto identifica un sottogruppo di soggetti ad alto rischio di mortalità e morbilità, nei quali lo sviluppo di nefropatia da contrasto dopo angioplastica primaria influisce negativamente sulla prognosi.

Sono pertanto necessarie misure personalizzate di profilassi finalizzate alla protezione del rene dall'insulto combinato del mezzo di contrasto e dell'ischemia, specialmente nei soggetti ad alto rischio.

In questo complesso scenario, l'impiego di acetilsteina emerge come un valido strumento terapeutico che ci permette di muovere un passo significativo verso questo obiettivo.

Bibliografia

- Maitino AJ, Levin DC, Parker L, et al. Nationwide trends in rates of utilization of noninvasive diagnostic imaging among the Medicare population between 1993 and 1999. *Radiology* 2003; 227: 113-7.
- Barrett BJ, Parfrey PS. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006; 354: 379-86.
- Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349:1331-8.
- Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 2259-64.
- McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368-75.
- 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.
- Beattie JN, Soman SS, Sandber KR, et al. Determinants of mortality after myocardial infarction in patients with advanced renal dysfunction. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1191-200.
- Sadeghi HM, Stone GW, Grines CL, et al. Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 2769-75.
- Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1780-85.
- Dragu R, Behar S, Sandach A, et al. Should primary percutaneous coronary intervention be the preferred method of reperfusion therapy for patients with renal failure and ST-elevation acute myocardial infarction? *Am J Cardiol* 2006; 97: 1142-5.
- Goldberg A, Hammerman H, Petchreski S, et al. In-hospital and 1-year mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2005; 150: 330-7.
- Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA, et al. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1535-43.
- Tepel M, van Del Giet M, Schwarzfeld NR, et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180-4.
- Marenzi G, Assanelli E, Bartorelli AL. Management of acute coronary syndromes in patients with renal insufficiency. *Current Cardiology Review* 2006; 2:11-6.
- Baker CSR, Wragg A, Kumar S, et al. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2114-8.
- Arstall MA, Yang J, Stafford I, Betts WH, Horowitz JD. N-acetylcysteine in combination with nitroglycerin and streptokinase for the treatment of evolving acute myocardial infarction: safety and biochemical effects. *Circulation* 1995; 92: 2855-62.
- Sochman J, Kole J, Vrana M, Fabian J. Cardioprotective effects of N-acetylcysteine: the reduction in the extent of infarction and occurrence of reperfusion arrhythmias in the dog. *Int J Cardiol* 1990; 28: 191-6.
- Marenzi G, Assanelli E, Marana I, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006; 354: 2773-82.
- Grech ED, Dodd NJF, Jackson MJ, Morrison WL, Faragher EB, Ramsdale DR. Evidence for free radical generation after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty recanalization in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 122-7.
- Anfossi G, Russo I, Massucco P, Mattiello L, Cavalot F, Trovati M. N-acetyl-L-cysteine exerts direct anti-aggregating effect on human platelets. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 452-61.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Giancarlo Marenzi
Centro Cardiologico Monzino
Via Parea, 4
20138 Milano
E-mail: giancarlo.marenzi@ccfm.it