

L'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST: predittori prognostici clinici ed angiografici

Enrico Passamonti, Gianluca Galeazzi, Salvatore Pirelli

U.O. di Cardiologia, A.O. Istituti Ospitalieri, Cremona

Key words:

Prognosis; ST-elevation myocardial infarction.

Treatment of ST-elevation myocardial infarction has advanced tremendously over the past years; this development has proven to be beneficial in reducing mortality and cardiovascular events. Clinical baseline factors remain the cornerstone of prognostic stratification. Tools for prognostic stratification after myocardial infarction are targeted at evaluating myocardial damage, left ventricular dysfunction, residual ischemia and electrical instability. Primary coronary angioplasty is the preferred therapeutic option because, when it can be performed expeditiously by an experienced team, has shown better clinical outcomes; nevertheless we have to pay attention to avoid procedure-related risks such as bleeding and contrast-induced nephropathy.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (10 Suppl 1): 61S-65S)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Enrico Passamonti

U.O. di Cardiologia
A.O. Istituti Ospitalieri
Viale Concordia, 1
26100 Cremona
E-mail:
epassamonti@tin.it

L'infarto miocardico continua a rappresentare la prima causa di morte nei paesi occidentali, essendo gravato da una mortalità, inclusa quella extraospedaliera, di circa il 30-40%. La riduzione dei decessi extraospedalieri è soprattutto affidata alle campagne di informazione della popolazione e degli operatori sanitari del territorio affinché i sintomi vengano prontamente riconosciuti ed i pazienti vengano avviati nel più breve tempo possibile, attraverso un'efficiente rete di trasporto protetto, alla più adeguata terapia di riperfusione coronarica.

Il trattamento intraospedaliero dell'infarto miocardico acuto è stato caratterizzato negli ultimi decenni dall'evoluzione della terapia farmacologica e dal miglioramento delle metodiche di rivascolarizzazione percutanea che hanno comportato un *trend* significativo in decrescendo della mortalità intraospedaliera che attualmente si attesta intorno al 4.6%¹.

L'analisi dei risultati di outcome dello stesso studio IN-ACS mostra come la mortalità per l'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) cresce al 5.9% a 30 giorni ed ancora al 10.8% ad 1 anno¹; da ciò deriva la necessità di puntare l'attenzione sulla prevenzione secondaria e su un più attento follow-up di questi pazienti che vanno trattati al meglio non solo in fase acuta, ma anche nella fase tardiva che resta più problematica.

Prognosi dell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST: i predittori clinici

L'analisi compiuta sull'ampia popolazione

dello studio GUSTO-I² – presentata 15 anni fa – aveva permesso di identificare i predittori della mortalità a 30 giorni nell'ambito delle caratteristiche cliniche demografiche rilevabili all'ingresso. La felice espressione grafica a piramide di questi predittori poneva alla base del disegno i cinque fattori più forti che risultavano correlati alla mortalità a 30 giorni. Questi cinque predittori sono risultati l'età (31.2%), l'ipotensione (24%), la tachicardia (12%), la classe Killip (15.3%) e la sede anteriore dell'infarto (6%). La validità di questa impostazione è stata continuamente confermata da studi successivi; il documento di consenso della FIC³ relativo alla rete interospedaliera per l'emergenza coronarica presentato 10 anni dopo propone come variabili per definire l'alto rischio per lo STEMI la classe Killip >1, l'ipotensione, la tachicardia, l'età avanzata e l'estensione elettrocardiografica. La valutazione del paziente alla prima presentazione poggia quindi sempre sugli stessi parametri clinici.

Il fattore che più incide sulla prognosi del paziente è il raggiungimento di un'adeguata riperfusione, per via meccanica o farmacologica, sia in ospedale che preospedaliera: i pazienti non riperfusi hanno una sopravvivenza che è già significativamente ridotta durante la degenza ospedaliera, ma che continua a decrescere anche a lungo termine rispetto ai pazienti riperfusi⁴.

Per i pazienti riperfusi, il beneficio in termini prognostici risulta direttamente correlato alla rapidità della riperfusione dall'inizio dell'occlusione; ciò è stato dimostrato sia per quelli trattati con fibrinolisi⁵ sia per quelli

trattati con angioplastica coronarica (PTCA) primaria. Le analisi aggiustate per il rischio basale hanno evidenziato che il tempo di ischemia determina la sopravvivenza ad 1 anno nei pazienti trattati con PTCA primaria: il rischio relativo di mortalità ad 1 anno aumenta del 7.5% per ogni mezz'ora di ritardo⁶.

La disfunzione ventricolare sinistra che deriva dall'entità della perdita di miocardio vitale risulta uno dei più importanti predittori di mortalità, sia durante la degenza ospedaliera, come anche nel follow-up a lungo termine. Lo studio GISSI-2⁷ alla fine degli anni '80 aveva messo in evidenza che nei pazienti trattati con fibrinolisi e con frazione di eiezione (FE) <40% il tasso di mortalità a 6 mesi era notevolmente aumentato. La valutazione della funzione ventricolare sinistra a riposo viene facilmente ottenuta con l'ecocardiografia, che permette anche di valutare eventuali complicanze meccaniche quali la rottura di setto o l'insufficienza mitralica.

Gli altri due fattori da cui dipende la prognosi a breve e a lungo termine sono il miocardio residuo potenzialmente ischemico e l'instabilità elettrica che esprime il rischio di aritmie ventricolari letali. L'ischemia residua dipende dalla severità e dall'estensione delle lesioni stenotiche nell'albero coronarico indicate dalla coronarografia eseguita pre-PTCA primaria e può essere testata con un semplice test ergonomico o con test di imaging.

Sono da considerarsi pazienti ad alto rischio di instabilità elettrica e di morte improvvisa i soggetti che sviluppano dopo l'infarto una cardiopatia con severa riduzione della funzione contrattile (FE <30%) e nei casi con riduzione intermedia della FE (tra 30% e 40%), quelli con tachicardia ventricolare non sostenuta ed associata inducibilità di tachicardia ventricolare sostenuta alla stimolazione ventricolare programmata.

Prognosi dell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST correlata ai risultati e alle complicanze dell'angioplastica primaria

L'efficacia della PTCA primaria nella riduzione della mortalità per STEMI è ormai consolidata; tuttavia le complicanze ed i rischi correlati alla procedura possono inficiare la prognosi del paziente, sebbene siano chiaramente in riduzione per i progressi di dispositivi sempre più sicuri ed affidabili. Anche la procedura di per sé ha un rischio di mortalità che può essere valutato e predetto: parametri angiografici, marker di ripercussione, complicanze legate alla procedura meccanica e alla terapia antitrombotica associata, quali sanguinamenti e nefropatia da mezzo di contrasto (CIN), possono incidere sulla mortalità e sono argomenti di interesse attuale.

Per quanto riguarda l'impatto sulla mortalità ospedaliera dei fattori clinici ed angiografici rilevabili prima della PTCA è interessante il recente studio dei ricercatori della Duke University: con lo scopo di creare uno score di rischio attuale valido per le procedure di PTCA, sono stati valutati poco più di 181 000 interventi – di cui circa 45 000 effettuati in corso di STEMI – analizzando i dati del National Cardiovascular Data Registry relativi agli anni 2004-2006⁸. Tra i predittori clinici ed angiografici significativi associati

alla mortalità intraospedaliera lo shock cardiogeno risulta quello con la più alta predittività seguito dall'insufficienza renale e dall'età avanzata. I parametri angiografici, tra cui il tipo e la sede della lesione, sono risultati più deboli.

La validazione di parametri che permettono di quantificare il successo della procedura di PTCA e di correlarla agli outcome clinici è oggetto di studio da anni: è noto che in una discreta percentuale di pazienti, nonostante un pronto ripristino della ricanalizzazione epicardica, si assiste al fenomeno del *no-reflow* dovuto ad un danno del microcircolo che non permette un'adeguata ripercussione tissutale.

Nel sottostudio angiografico dell'APEX-AMI⁹ è stata valutata, in 5700 pazienti con STEMI insorto da meno di 6h trattati con PTCA primaria, la correlazione con la mortalità a 90 giorni dei marker di ripercussione epicardica (flusso TIMI e TIMI *frame count*) e miocardica (TIMI *myocardial perfusion grade* [TMPG] o *myocardial blush grade* [MBG]). Un aumento del rischio di mortalità è stato descritto nei pazienti che presentavano ripercussione epicardica o miocardica subottimale (flusso TIMI <3 o TMPG 0/1). Valori ottimali di MBG (2-3) sono risultati significativamente associati ad una riduzione della mortalità a 90 giorni.

La spiegazione fisiopatologica della correlazione tra TMPG efficace e aumentata sopravvivenza è dovuta al recupero della funzione ventricolare come viene riportato in uno studio precedente¹⁰ in cui vengono presi in esame due marker di ripercussione miocardica microvascolare (MBG e risoluzione del sopraslivellamento ST) in pazienti con ricanalizzazione efficace (flusso TIMI 3).

L'analisi integrata dei due marker permette di identificare diversi pattern di ripercussione:

- i pazienti con risoluzione del sopraslivellamento ST >50% e MBG efficace (2-3) hanno mostrato valida ripresa di contrattilità a 7 giorni, ulteriormente migliorata a 6 mesi; in questi casi il microcircolo ha verosimilmente mantenuto l'integrità funzionale;
- i pazienti con MBG efficace ma senza risoluzione del sopraslivellamento ST significativa hanno mostrato scarso recupero contrattile precoce ma valido recupero tardivo, comportamento che esprime un danno del microcircolo ancora reversibile;
- i pazienti con entrambi i marker negativi hanno mostrato scarso recupero di funzione contrattile sia nel follow-up precoce che tardivo; in questi casi è ipotizzabile un danno irreversibile del microcircolo.

Dopo una PTCA primaria efficace l'analisi integrata di questi due marker di ripercussione predice i tempi e l'estensione del recupero della funzione ventricolare.

In un successivo sottostudio¹¹ dei pazienti con STEMI del CADILLAC è stato confrontato il potere prognostico di questi due marker di ripercussione in relazione alla sopravvivenza e agli eventi maggiori a 30 giorni e ad 1 anno. L'analisi univariata ha mostrato che entrambi i marker di ripercussione microvascolare correlano con la sopravvivenza e che la valutazione integrata comporta una maggiore informazione prognostica; tuttavia l'analisi multivariata identifica la più semplice risoluzione del sopraslivellamento ST come il predittore prognostico più valido soprattutto per quanto riguarda la correlazione con la mortalità.

Argomento attualmente più dibattuto è quello relativo alle complicanze della PTCA che condizionano la prognosi dei pazienti con STEMI: i sanguinamenti e la CIN.

Sanguinamenti

È noto che nella pratica reale i sanguinamenti, a seconda dei diversi criteri di definizione, hanno una incidenza che supera il 5-10% riportato dai trial randomizzati. Il dato più preoccupante è di quanto i sanguinamenti incidano sulla prognosi dello STEMI: i dati del registro GRACE¹², confermati da altri studi, indicano che la mortalità intraospedaliera nei pazienti con STEMI passa da 7% a 22.8% in presenza di sanguinamenti maggiori; questo *trend* è riportato anche nel follow-up a lungo termine.

Dai dati dell'HORIZONS-AMI¹³ emerge che l'hazard ratio per la mortalità correlato alla recidiva di infarto è maggiore rispetto a quello correlato ai sanguinamenti maggiori (9.75 vs 4.66). Tuttavia, considerando che i sanguinamenti hanno mostrato una incidenza maggiore (6.8 vs 2.2%), il numero totale delle morti attribuibili ai sanguinamenti risulta di conseguenza più elevato (21.9 vs 9.0%).

Un primo passo per ridurre l'incidenza di questa temuta complicanza consiste nell'identificare i pazienti a maggior rischio; sono stati elaborati score di rischio come quello proposto sulla base dei dati del registro CRUSADE che considera il valore di *clearance* della creatinina, l'ematocrito di base oltre ai consueti parametri clinici di rischio come i valori di frequenza cardiaca, di pressione arteriosa, segni di scompenso, ed ancora storia di diabete, di precedente evento vascolare ed il sesso¹⁴. Ancora di più recente pubblicazione è lo score per valutare il rischio di sanguinamento a 30 giorni che è stato formulato tramite l'analisi multivariata dei dati degli studi AUCITY e HORIZONS-AMI¹⁵: i parametri di rischio sono analoghi a quelli degli altri score (sesso femminile, età avanzata, insufficienza renale, anemia), ma contemplano anche la leucocitosi (come marker di infiammazione sistemica, anche se questo dato necessita di ulteriori approfondimenti) e la modalità di trattamento terapeutico (bivalirudina vs eparina non frazionata e inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa). Dato interessante e nuovo che emerge da questa analisi è che gli ematomi anche di larghe dimensioni (>5 cm) non hanno mostrato un significativo impatto sulla mortalità.

La scelta dell'accesso arterioso rappresenta la più immediata via per ridurre il rischio dei sanguinamenti e delle complicanze vascolari: l'approccio transradiale si è dimostrato più sicuro rispetto a quello femorale. Nel confronto tra le due modalità di accesso arterioso, l'utilizzo della via radiale permette di ridurre drasticamente la necessità di trasfusione che passa da 4.8% a 0.9%¹⁶; qualora si potesse utilizzare soltanto l'accesso femorale è consigliabile l'uso di introduttori con calibro ridotto in quanto l'utilizzo di introduttori di calibro >6F ha mostrato una correlazione con un'augmentata richiesta di trasfusioni.

Un'altra strategia che permette di ridurre l'incidenza dei sanguinamenti è l'adeguata scelta della terapia antitrombotica; oggi l'armamentario antitrombotico comincia ad essere così ampio che potremmo delineare una terapia antitrombotica personalizzata per certe categorie di pazienti, quali ad esempio gli anziani che sono anche i soggetti a maggior rischio di complicanze emorragiche.

Nello studio HORIZONS-AMI¹³ che ha confrontato in corso di PTCA primaria un inibitore diretto della trombina, la bivalirudina, in monoterapia vs l'associazione eparina non frazionata e inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa è stato dimostrato che la bivalirudina comporta analogo protezione dagli eventi ischemici con profilo emorragico più sicuro

rispetto alla terapia combinata, determinando una riduzione del 40% dei sanguinamenti maggiori non correlati all'intervento di bypass aortocoronarico a 30 giorni. Questo beneficio comporta, a parità di eventi ischemici, una significativa riduzione della mortalità da tutte le cause a 30 giorni (2.1 vs 3.1%) che risulta mantenuta anche ad 1 anno.

Anche dall'analisi del TRITON-TIMI 38¹⁷ che ha confrontato due tienopiridine, prasugrel e clopidogrel, in pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti a procedura di PTCA emergono considerazioni interessanti. Nell'intero gruppo di pazienti con sindrome coronarica acuta trattati con PTCA, prasugrel ha mostrato una riduzione di eventi ischemici (inclusa la trombosi dello stent) evidente in fase precoce e poi mantenuta ad 1 anno; tuttavia si è registrato un aumento significativo dei sanguinamenti.

Successive analisi¹⁸ hanno documentato nei pazienti con diabete mellito e nei pazienti con STEMI, una riduzione di eventi maggiori (morte, infarto non fatale e necessità di rivascolarizzazione) presente a 30 giorni e mantenuta a 15 mesi, senza incremento significativo dei sanguinamenti.

Quindi riuscire a bilanciare l'efficacia e la sicurezza delle strategie antitrombotiche è un elemento chiave da cui dipende la prognosi dei pazienti con STEMI.

Nefropatia da mezzo di contrasto

L'insufficienza renale è associata ad un incremento di mortalità nei pazienti sottoposti a procedure di rivascolarizzazione percutanea. Nei pazienti con STEMI sottoposti a PTCA primaria il rischio di sviluppare una CIN è maggiore perché coesistono altre situazioni favorevoli, quali lo shock, l'ipotensione o l'utilizzo di maggiori quantità di mezzo di contrasto o ancora l'impossibilità di iniziare una terapia di idratazione preventiva.

Uno degli studi più recenti¹⁹ ha valutato l'associazione tra la gravità dell'insufficienza renale cronica (suddivisa in cinque classi in base alla *clearance* della creatinina) e la mortalità a breve termine in 19 000 pazienti con STEMI i cui dati sono stati ricavati dal National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry: l'incidenza di pazienti con insufficienza renale è risultata del 30% e la correlazione tra classe di gravità dell'insufficienza renale e morte ospedaliera è di tipo lineare. In questi pazienti è stato pure valutato l'utilizzo delle terapie basate sulle evidenze e si è dimostrato che i pazienti con insufficienza renale cronica vengono trattati con minor ricorso non solo alla terapia ripercussiva (meccanica o farmacologica) ma anche alla terapia farmacologica (in particolare statina e clopidogrel).

Anche nei pazienti con una normale funzione renale esiste il rischio di sviluppare una CIN a causa degli effetti del mezzo di contrasto che comportano prolungata vasocostrizione intraparenchimale ed effetto tossico diretto e quindi un aumentato rischio di mortalità. Sadeghi et al.²⁰ riportarono differenze significative di mortalità a 30 giorni (16.2 vs 1.2%) e ad 1 anno (23.3 vs 3.2%) nei pazienti sottoposti a PTCA primaria che sviluppavano CIN rispetto a quelli in cui non si manifestava²⁰. I pazienti interessati dalla nefropatia dopo la procedura risultarono più anziani e prevalentemente di sesso femminile.

Tenuto conto dei rischi elevati che tale complicanza comporta, diventa necessario stratificare il paziente per valutare il rischio. Secondo Mehran et al.²¹, utilizzando pochi parametri quali età, pressione arteriosa, segni di scom-

penso, necessità di contropulsatore, anemia, quantità di mezzo di contrasto, valori di *clearance* o creatinemia, è possibile calcolare il rischio di CIN e di necessità di dialisi.

La prevenzione della CIN si basa essenzialmente sull'adeguata idratazione nelle 12h preprocedura e quindi non può essere ipotizzata in corso di PTCA primaria. In questa prospettiva Marenzi et al.²² hanno valutato l'impiego di N-acetilcisteina confrontando due dosaggi di somministrazione: un dosaggio standard che prevede 600 mg in bolo e.v. prima della procedura e 600 mg *per os* 2 volte al giorno per 48h con un dosaggio doppio (1200 mg in bolo e.v. + 1200 *per os* 2 volte al giorno per 48h). Il dosaggio più elevato ha dimezzato l'incidenza di CIN rispetto ai pazienti trattati con dosaggio più basso (8 vs 15 vs 33% placebo). La mortalità intraospedaliera è risultata significativamente più alta nei pazienti che avevano sviluppato CIN.

È inoltre in corso uno studio italiano di confronto (di non inferiorità) tra mezzo di contrasto a bassa osmolarità (iopromide) e iso-osmolare (iodixanolo) in pazienti che vengono tutti trattati con doppio bolo di N-acetilcisteina sottoposti a PTCA primaria e successiva idratazione²³. L'endpoint è lo sviluppo di CIN.

Conclusioni

Nella valutazione dell'outcome dei pazienti con STEMI i parametri clinici alla presentazione rivestono ancora un ruolo prognostico cruciale. Una concreta possibilità di migliorare la prognosi di questi soggetti va ricercata nell'allargamento delle procedure di riperfusione. La PTCA primaria è certamente la modalità più efficace di trattamento se eseguita in tempi stretti da operatori esperti; vi è peraltro la necessità di porre la massima attenzione per evitare o limitare i rischi correlati alla procedura, quali i sanguinamenti e la CIN.

Riassunto

Il trattamento dell'infarto miocardico acuto negli ultimi decenni ha subito una profonda evoluzione che ha comportato importanti benefici in termini prognostici. Nella valutazione prognostica dei pazienti con infarto miocardico associato a soprasslivellamento del tratto ST i parametri clinici rilevabili all'esordio continuano a svolgere un ruolo cruciale. La stratificazione prognostica dopo un infarto si basa sulla valutazione del danno miocardico, della disfunzione contrattile, dell'instabilità elettrica, dell'ischemia residua, dell'anatomia coronarica. La possibilità della riperfusione meccanica effettuata da operatori esperti in tempi rapidi ha permesso di migliorare l'outcome, ma una maggiore attenzione deve essere rivolta ad evitare i rischi correlati alla metodica quali i sanguinamenti e l'insufficienza renale da mezzo di contrasto.

Parole chiave: Infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST; Prognosi.

Bibliografia

1. Seccareccia F, D'Errigo P, Rosato S, et al. Le sperimentazioni dell'area cardiovascolare del progetto Mattoni del SSN-Misura dell'Outcome: risultati preliminari. Risultati preliminari dello studio IN-ACS Outcome. G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 2-12): 745-815.
2. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41 021 patients. GUSTO-I Investigators. Circulation 1995; 91: 1659-68.
3. Documento di Consenso. La rete interospedaliera per l'emergenza coronarica. Ital Heart J 2005; 6 (Suppl 6): 55-265.
4. Danchin N, Blanchard D, Steg PG, et al; USIC 2000 Investigators. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nationwide USIC 2000 Registry. Circulation 2004; 110: 1909-15.
5. Katritsis D, Karvouni E, Webb-Peploe MM. Reperfusion in acute myocardial infarction: current concepts. Prog Cardiovasc Dis 2003; 45: 481-92.
6. 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: 1223-5.
7. Volpi A, De Vita C, Franzosi MG, et al. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the GISSI-2 data base. The ad hoc Working Group of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-2 Data Base. Circulation 1993; 88: 416-29.
8. Peterson ED, Dai D, DeLong ER, et al; NCDR Registry Participants. Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention: results from 588 398 procedures in the National Cardiovascular Data Registry. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 1923-32.
9. Brener SJ, Moliterno DJ, Aylward PE, et al; APEX-AMI Investigators. Reperfusion after primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction: predictors of success and relationship to clinical outcomes in the APEX-AMI angiographic study. Eur Heart J 2008; 29: 1127-35.
10. Poli A, Fève R, Vandoni P, et al. Integrated analysis of myocardial blush grade 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.
11. Sorajja P, Gersh BJ, Costantini C, et al. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. Eur Heart J 2005; 26: 667-74.
12. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Eur Heart J 2003; 24: 1815-23.
13. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2008; 358: 2218-30.
14. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. Circulation 2009; 119: 1873-82.
15. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 2556-66.
16. Cantor WJ, Mahaffey KW, Huang Z, et al. Bleeding complications in patients with acute coronary syndrome undergoing early invasive management can be reduced with radial access, smaller sheath sizes, and timely sheath removal. Catheter Cardiovasc Interv 2007; 69: 73-83.
17. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357: 2001-15.
18. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-

- elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 723-31.
19. Fox CS, Muntner P, Chen AY, et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation* 2010; 121: 357-65.
 20. 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.
 21. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1393-9.
 22. 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.
 23. Bolognese L, Falsini G, Grotti S, et al. The contrast media and nephrotoxicity following coronary revascularization by primary angioplasty for acute myocardial infarction study: design and rationale of the CONTRAST-AMI study. *J Cardiovasc Med* 2010; 11: 199-206.