

Wpływ przewlekłej choroby nerek na rokowanie i leczenie ostrych zespołów wieńcowych

Influence of chronic kidney disease on prognosis and treatment of acute coronary syndromes

Anna Jaroszyńska¹, Andrzej Głowniak¹, Wojciech Brzozowski¹, Andrzej Wysokiński¹, Andrzej Jaroszyński²

¹Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

STRESZCZENIE

Przewlekła choroba nerek (CKD) w co najmniej 3. stadium występuje u 30–40% pacjentów leczonych z powodu zawału serca i stanowi silny, niezależny czynnik złego rokowania w tej grupie chorych. Ze względu na fakt, że chorych z upośledzoną funkcją nerek wykluczano z dużych randomizowanych badań, wiedza dotyczące leczenia ostrych zespołów wieńcowych (ACS) u osób z CKD jest skąpa, a optymalne postępowanie terapeutyczne w tej grupie chorych nie zostało jednoznacznie określone. W niniejszej pracy przedstawiono obecny stan wiedzy dotyczący rewaskularyzacji naczyń wieńcowych u chorych z CKD i ACS.

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (2), 74–77

Słowa kluczowe: przewlekła choroba nerek, ostre zespoły wieńcowe, zawał serca, rokowanie

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) stage ≥ 3 occurs in 30–40% of patients with myocardial infarction and is a strong and independent predictor of poor prognosis in this group of patients. Due to the fact that patients with impaired renal function were excluded from large randomized trials knowledge regarding the treatment of acute coronary syndromes (ACS) in patients with CKD is still lacking and optimal therapy in this group of patients has not been clearly defined. The following paper presents an overview of current knowledge on coronary revascularization in patients with CKD and ACS.

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (2), 74–77

Key words: chronic kidney disease, acute coronary syndrome, myocardial infarction, prognosis

WPROWADZENIE

Przewlekłej chorobie nerek (CKD, *chronic kidney disease*) towarzyszy przyspieszona i nasilona miażdżycza prowadząca do choroby naczyń wieńcowych i w konsekwencji do występowania ostrych zespołów wieńcowych (ACS, *acute coronary syndrome*). Przedwczesny rozwój zaawansowanej miażdżycy w tej grupie chorych wiąże się zarówno z obecnością tradycyjnych, nietradycyjnych, jak i swoistych dla CKD czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [1–3]. Istotna klinicznie cho-

roba naczyń wieńcowych, definiowana jako zwężenie naczyń wieńcowego przekraczające 50%, występuje u 30–60% chorych z CKD w zaawansowanym stadium, w tym u chorych dializowanych. Dodatkowo u chorych z CKD w zaawansowanym stadium często stwierdza się zmiany wielonaczyniowe oraz dotyczące pnia lewej tętnicy wieńcowej [4, 5].

Wyniki dużych badań populacyjnych wykazały, że CKD w co najmniej 3. stadium (szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] < 60 ml/min/1,73 m²) występuje u blisko 40% chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST-elevation myocardial infarction*) oraz w przybliżeniu u 30% chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*) [6, 7]. Mimo

Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Jaroszyńska
Katedra i Klinika Kardiologii
Uniwersytet Medyczny
ul. Jaczewskiego 8, 20–090 Lublin
e-mail: worm18@interia.pl

częstego współwystępowania CKD i ACS oraz wpływu CKD na rokowanie w przebiegu ACS wiedza oparta na faktach dotycząca postępowania terapeutycznego — zarówno interwencyjnego, jak i farmakoterapii — jest w tej grupie chorych ograniczona. Wynika to z faktu, że pacjentów z CKD wykluczano z większości dużych badań dotyczących tego zagadnienia.

WPŁYW CKD NA ROKOWANIE W PRZEBIEGU ACS

Wykazano, że nawet niewielkie upośledzenie funkcji nerek stanowi silny, niezależny czynnik złego rokowania zarówno u osób z chorobą naczyń wieńcowych [1, 2], jak i u pacjentów z ACS [8–11]. Masoudi i wsp. [12] dowiedli, że CKD stanowi trzeci, po wstrząsie kardiogenym oraz niewydolności serca, najsilniejszy czynnik predykcyjny złego rokowania w przebiegu ACS. Przyczyny tego faktu są złożone i nie zostały do końca poznane [3, 13]. Należy brać pod uwagę częste występowanie u osób z CKD chorób towarzyszących, które pogarszają rokowanie, jak również cięższy przebieg miażdżycy, wpływ swoistych czynników ryzyka oraz unikatową patofizjologię CKD, mniej intensywne podejście terapeutyczne w tej populacji chorych, niepełne wykorzystanie terapii kardioprotekcyjnych oraz błędy popełniane przy dawkowaniu leków prowadzące do toksyczności [6, 7].

Pierwsze duże badania, w których wykazano wpływ CKD na rokowanie w przebiegu STEMI, dotyczyły pacjentów leczonych nerkozastępczo. Udowodniono, że śmiertelność dializowanych chorych ze STEMI jest wyższa niż w populacji osób z prawidłową funkcją nerek i wynosiła około 20% po miesiącu, 53–59% po roku oraz ponad 70% po 2 latach od wystąpienia zawału serca. Kolejne badania dotyczyły chorych z CKD w zaawansowanym stadium, którzy nie byli dializowani. W tym przypadku również wykazano, że pogarszająca się funkcja nerek stanowi silny, niezależny czynnik ryzyka zgonu w przebiegu STEMI, a wraz z upośledzeniem funkcji nerek zwiększa się ryzyko wystąpienia groźnych dla życia zaburzeń rytmu serca, wstrząsu kardiogenego oraz niewydolności serca [14]. Dalsze duże badania objęły grupy chorych z upośledzeniem funkcji nerek w różnym stopniu. Stwierdzono, że nawet niewielkie obniżenie eGFR wiąże się ze wzrostem zarówno wczesnej (szpitalnej), jak i odległej śmiertelności w przebiegu STEMI, w porównaniu z chorymi z prawidłową funkcją nerek. Umieralność szpitalna u osób z prawidłową funkcją nerek wynosiła 2% i zwiększała się do 14% u chorych z umiarkowanym upośledzeniem funkcji nerek oraz do aż 30% u chorych dializowanych [10, 11, 15].

Również w przypadku NSTEMI na podstawie kilku dużych obserwacyjnych badań wykazano, że CKD jest silnym i niezależnym czynnikiem złego rokowania. Pogarszającej się funkcji nerek towarzyszy zarówno wzrost śmiertelności szpitalnej, jak i odległej. Dowiedziono również, że wraz z pogarszaniem się funkcji nerek częściej dochodzi do poważnych powikłań, w tym powikłań krwotocznych, udarów mózgu oraz nawrotów zawału serca [16–20]. Dodatkowo stwierdzono, że upośledzona funkcja nerek stanowi silny czynnik złego rokowania bez względu na to, którą z metod rewaskularyzacji zastosowano [21]. Biorąc pod uwagę fakt, że ocena eGFR dostarcza informacji o rokowaniu chorych z NSTEMI, które wykracza poza wiedzę wynikającą z tradycyjnych czynników ryzyka, Gibson i wsp. [19] postulują, aby ocena eGFR była rutynowo prowadzona przy stratyfikacji ryzyka u chorych z zawałem serca. W zakończonych w ostatnim czasie dwóch dużych badaniach o akronimach SWEDEHEART [22] oraz ACTION [7] wykazano bliski związek między funkcją nerek oraz przeżyciem pacjentów z NSTEMI — zarówno szpitalnym, jak i odległym.

LECZENIE PACJENTÓW Z ACS ORAZ CKD

Leczenie pacjentów z ACS oraz towarzyszącą CKD to trudne zadanie, co wynika z faktu, że jednym z czynników wykluczających uczestniczenie w dużych, randomizowanych badaniach poświęconych leczeniu ACS stanowiła właśnie CKD w stadium wyższym niż 2. W żadnym z tych badań nie dokonano analizy wyników podgrupy pacjentów z ACS, co powoduje, że obecnie istnieją jedynie skąpe dane pochodzące z relatywnie niewielkich badań obserwacyjnych. W związku z powyższym jak dotychczas nie ustalono właściwego schematu postępowania terapeutycznego, a optymalne leczenie (farmakologiczne, inwazyjne) prowadzące do reperfuzji naczyń wieńcowych nie zostało opracowane dla tej grupy chorych.

Wiadomo, że częstość wykonywanych przezskórnych zabiegów na naczyniach wieńcowych (PCI, *percutaneous coronary intervention*), jak również liczba przypadków leczenia trombolitycznego zmniejsza się wraz z rozwojem kolejnych stadiów CKD. Sugeruje się, że ten „nihilizm terapeutyczny” nie wynika tylko z uzasadnionej obawy przed wystąpieniem nefropatii indukowanej środkiem kontrastowym oraz niebezpieczeństwem pojawienia się powikłań krwotocznych, ale często ma charakter pozamerytoryczny. Bez względu na przyczynę takiego stanu rzeczy prawdopodobnie dość często spotykane w tej

grupie chorych zaniechanie terapeutyczne może, przynajmniej częściowo, odpowiadać za gorsze rokowanie chorych z ACS i CKD [23].

Wpływ leczenia za pomocą PCI na rokowanie pacjentów ze STEMI oraz łagodną do umiarkowanej CKD (stadium 2. oraz 3.) nie został do tej pory jednoznacznie określony. Wyniki badania przeprowadzonego przez Hobbach i wsp. [24] wykazały, że mimo optymalnej terapii chorych ze STEMI i łagodną do umiarkowanej CKD cechowała wyższa 30-dniowa oraz 6-miesięczna umieralność niż osoby z prawidłową funkcją nerek. Należy jednakże dodać, że mimo to śmiertelność w grupie osób z CKD zmniejszyła się z 24% do 4% w 30. dniu oraz z 25% do 7% po 6 miesiącach u pacjentów leczonych PCI w porównaniu z osobami leczonymi zachowawczo. Dane te wskazują na fakt, że mimo zwiększonej śmiertelności z powodu STEMI chorych z łagodną do umiarkowanej CKD opcję ratującą życie w tej grupie pacjentów stanowi PCI.

Do podobnych wniosków doszli badacze w przypadku leczenia fibrynolitycznego chorych ze STEMI i CKD w 2. oraz 3. stadium. W tym przypadku również obserwowano zależność między nasileniem upośledzenia funkcji nerek a wzrostem śmiertelności oraz częstości występowania powikłań. Niemniej jednak zastosowanie leczenia trombolitycznego prowadziło do zmniejszenia wskaźnika umieralności w porównaniu z grupą leczoną zachowawczo. Jednak, ze względu na wzrost ryzyka zagrażających życiu powikłań krwotocznych, uważa się, że PCI w tej populacji pacjentów stanowi bezpieczniejszą opcję terapeutyczną niż leczenie trombolityczne [19].

Do zdecydowanie mniej optymistycznych wniosków prowadzą wyniki badań dotyczące chorych w okresie przeddializacyjnym (4. stadium CKD) oraz leczonych nerkozastępczo dializami (5. stadium CKD). Wyniki badania o akronimie GRACE nie wykazały różnicy śmiertelności chorych z zaawansowaną CKD w zależności od zastosowanej metody leczenia STEMI. Śmiertelność chorych wynosiła 29% w przypadku zastosowania PCI, 32% podczas leczenia trombolitycznego oraz 31,5%, w przypadku leczenia zachowawczego [25]. Niestety, podobne wnioski wyciągnięto również w stosunku do chorych z NSTEMI i towarzyszącą zaawansowaną CKD. Wyniki badania o akronimie SWEDHEART nie dowiodły jednoznacznie korzyści z rewaskularyzacji u chorych w okresie przeddializacyjnym oraz chorych dializowanych [22]. W badaniu SWEDHEART wykazano, że wraz z pogarszaniem się funkcji nerek stopniowo zmniejsza się korzyść wynikająca z zastosowania PCI w porównaniu

z efektami uzyskiwanymi podczas leczenia zachowawczego. Stwierdzono, że w 4. stadium CKD nie obserwuje się przewagi PCI nad leczeniem zachowawczym, a śmiertelność chorych z NSTEMI leczonych za pomocą PCI i farmakologicznie była jednakowa [22]. Zniesienie przewagi PCI w tej grupie chorych prawdopodobnie wynika między innymi z częstszych powikłań towarzyszących PCI, takich jak: nefropatia indukowana kontrastem radiologicznym, restenoza w stencie, powtórne zwężenie naczyń wieńcowych, powikłania krwotoczne [26, 27]. Podsumowując, skuteczność rewaskularyzacji naczyń wieńcowych zmniejsza się wraz z nasileniem CKD, a w przypadku pacjentów w 4. oraz 5. stadium CKD skuteczność ta jest niepewna.

WNIOSKI

Przewlekła choroba nerek występuje u znacznej części pacjentów z ACS i stanowi silny, niezależny czynnik złego rokowania w tej populacji. Dane dotyczące leczenia rewaskularyzacyjnego chorych z CKD są niestety skąpe, gdyż osoby z upośledzoną funkcją nerek wykluczano z dużych randomizowanych badań dotyczących tego zagadnienia. Dlatego do momentu przeprowadzenia badań dotyczących populacji chorych z CKD należy stosować się do zaleceń ogólnych, mając jednocześnie świadomość prawdopodobnie gorszych wyników klinicznych, szczególnie w zaawansowanych stadiach CKD.

PIŚMIENNICTWO

1. Sarnak M., Levey A., Schoolwerth A. i wsp. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Hypertension* 2003; 42: 1050–1065.
2. Go A., Chertow G., Fan D. i wsp. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1296–1305.
3. Jaroszyński A., Czekańska-Chechab E., Drelich-Zbroja A. i wsp. Spatial QRS-T angle in peritoneal dialysis patients: association with carotid artery atherosclerosis, coronary artery calcification and troponin T. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 1003–1008.
4. Kumar N., Baker C., Chan K. i wsp. Cardiac survival after pre-emptive coronary angiography in transplant patients and those awaiting transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 1912–1919.
5. Möller C., Zethelius B., Sundström J., Lind L. Impact of follow-up time and re-measurement of the electrocardiogram and conventional cardiovascular risk factors on their predictive value for myocardial infarction. *J. Int. Med.* 2006; 260: 22–30.
6. Wong J.A., Goodman S.G., Yan R.T. i wsp. Temporal management patterns and outcomes of non-ST elevation acute coronary syndromes in patients with kidney dysfunction. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 549–557.
7. Fox C., Muntner P., Chen A.Y. i wsp. 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: 357–365.
8. Herzog C., Ma J., Collins A. Poor-long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 799–805.
 9. Chertow G., Normand S., Silva L. i wsp. Survival after acute myocardial infarction in patients with end-stage renal disease: results from the cooperative cardiovascular project. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 36: 1044–1051.
 10. Wright R.S., Reeder G.S., Herzog C.A. i wsp. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann. Intern. Med.* 2002; 137: 563–570.
 11. Shlipak M., Heidenreich P., Noguchi H. i wsp. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann. Intern. Med.* 2002; 137: 555–562.
 12. Masoudi F., Plomondon M., Magid D. i wsp. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am. Heart J.* 2004; 147: 623–629.
 13. Jaroszynski A., Głównak A., Chrapko B. i wsp. Low-T3 syndrome and signal-averaged ECG in hemodialyzed patients. *Physiol. Res.* 2005; 54: 521–526.
 14. McCullough P., Soman S., Shah S. i wsp. Risks associated with renal dysfunction in patients in the coronary care unit. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 679–684.
 15. Anaveker N., McMurray J., Velazquez E. i wsp. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1285–1295.
 16. Santopinto J., Fox K., Goldber R. i wsp. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart* 2003; 89: 1003–1008.
 17. James S., Lindahl B., Siegbahn A. i wsp. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies to Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003; 108: 275–281.
 18. Januzzi J., Cannon C., DiBaptiste S. i wsp. Effects of renal insufficiency on early invasive management in patients with acute coronary syndromes (the TACTICS-TIMI 18 trial). *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 1246–1249.
 19. Gibson C., Dumaine R., Gelfand E. i wsp. Association of glomerular filtration rate on presentation with subsequent mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; observations in 13307 patients in five TIMI trials. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1998–2005.
 20. Wilson S., Foo K., Cunningham J. i wsp. Renal function and risk stratification in acute coronary syndromes. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 1051–1054.
 21. Mueller C., Neumann F., Perruchoud A. i wsp. Renal function and long term mortality after unstable angina non-ST segment elevation myocardial infarction treated very early and predominantly with percutaneous coronary intervention. *Heart* 2004; 90: 902–907.
 22. Szummer K., Lundman P., Jacobson S. i wsp. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation* 2009; 120: 851–858.
 23. Shroff G., Herzog C. Acute myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: how are the most vulnerable patients doing? *Kidney Int.* 2013; 84: 230–233.
 24. Hobbach H., Gibson C., Giugliano R. i wsp. The prognostic value of serum creatinine on admission in fibrinolytic-eligible patients with acute myocardial infarction. *J. Thromb. Thrombolysis* 2003; 16: 167–174.
 25. Medi C., Montalescot G., Budaj A. i wsp. Reperfusion in patients with renal dysfunction after presentation with ST-segment elevation or left bundle branch block: GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events). *JACC Cardiovasc. Interv.* 2009; 2: 26–33.
 26. Marenzi G., Lauri G., Assanelli E. i wsp. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1780–1785.
 27. Iakovou I., Schmidt T., Bonizzi E. i wsp. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126–2130.