

Wskaźnik filtracji kłębuszkowej jako marker rokowniczy w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST

Piotr Desperak¹, Paweł Gąsior¹, Andrzej Brenk¹,
Michał Hawranek², Mariusz Gąsior², Lech Poloński²

¹Studenckie Koło Naukowe przy III Katedrze i Oddziale Klinicznym Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu
²III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Streszczenie

Przewlekła choroba nerek (CKD) jest bardzo rozpowszechnionym schorzeniem współistniejącym z wieloma chorobami układu sercowo-naczyniowego. Dowiedziono, że upośledzona funkcja nerek odgrywa szczególną rolę w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST (NSTE-ACS), co zostało podkreślone w aktualnych wytycznych postępowania. Mimo dużego postępu i rozwoju w leczeniu choroby wieńcowej (CAD), obserwuje się znaczący wpływ dysfunkcji nerek na śmiertelność i rokowanie w tej grupie chorych. Wraz z obecnością CKD stwierdza się dużą liczbę czynników i chorób współtowarzyszących będących niezależnymi czynnikami ryzyka zwiększonej śmiertelności w przebiegu CAD. Ponadto w wielu badaniach wykazano znaczne zaawansowanie miażdżycy u pacjentów z uszkodzeniem nerek. Grupa ta charakteryzuje się również większą liczbą powikłań w okresie wewnątrzszpitalnym i po wypisie ze szpitala. Pomimo zakwalifikowania chorych z NSTE-ACS i obniżoną wartością wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR) < 60 ml/min/1,73 m² do grupy wysokiego ryzyka, często mamy do czynienia z sytuacją, w której nie prowadzi się odpowiedniego postępowania terapeutycznego w postaci wczesnej strategii inwazyjnej. Udowodniono, że upośledzona funkcja nerek jest niezależnym czynnikiem ryzyka śmiertelności wewnątrzszpitalnej i odległej. Celem poniższego opracowania jest przedstawienie skali problemu CKD i wpływu tego schorzenia na leczenie i rokowanie pacjentów z NSTE-ACS. (Folia Cardiologica Excerpta 2012; 7, 2: 120–129)

Słowa kluczowe: ostre zespoły wieńcowe bez uniesienia odcinka ST, przewlekła choroba nerek, wskaźnik filtracji kłębuszkowej, rokowanie

Wstęp

Według definicji Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) do ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST (NSTE-ACS, *non-ST segment eleva-*

tion acute coronary syndrome) zalicza się niestabilną dławicę piersiową (UA, *unstable angina*) oraz zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST segment elevation myocardial infarction*) [1]. Dowiedziono, że przewlekła choroba nerek (CKD, *chronic kidney disease*) jest istotnym czynnikiem ryzy-

Adres do korespondencji: Piotr Desperak, III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Śląskie Centrum Zdrowia w Zabrzu, ul. M. Curie-Skłodowskiej 9 (pawilon B), 41–800 Zabrze, tel.: (32) 373 38 60, e-mail: piotr.desperak@op.pl

Tabela 1. Zalecenia u pacjentów z ostrymi zespołami bez uniesienia odcinka ST (NSTE-ACS) z towarzyszącą przewlekłą chorobą nerek (CKD) na podstawie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) [1]

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
U każdego chorego hospitalizowanego z powodu NSTE-ACS należy obliczyć wartość CrCl i/lub GFR (I-B). Szczególną uwagę należy zwrócić na osoby starsze, kobiety i pacjentów z niedowagą, ponieważ bliskie prawidłowemu stężenie kreatyniny w surowicy może wiązać się u nich z niższą niż spodziewana wartością CrCl i GFR	I	B
Chorzy z CKD powinni otrzymać takie samo leczenie pierwszego rzutu jak wszyscy pozostali pacjenci, pod warunkiem braku przeciwwskazań	I	B
Chorzy z CKD i CrCl < 60 ml/min należą do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia kolejnych incydentów niedokrwiennych w przyszłości i dlatego zawsze, gdy to możliwe, należy ich poddać inwazyjnym badaniom diagnostycznym i rewaskularyzacji	IIa	B
Wskazane jest stosowanie odpowiednich działań profilaktycznych zmniejszających ryzyko CIN	I	B

a — klasa zaleceń; b — poziom wiarygodności; CrCl (*creatinine clearance*) — klirens kreatyniny; GFR (*glomerular filtration rate*) — wskaźnik filtracji kłębuszkowej; CIN (*contrast-induced nephropathy*) — ostre uszkodzenie nerek wywołane stosowaniem środków kontrastujących podczas badania angiograficznego

Tabela 2. Stadia przewlekłej choroby nerek (CKD) na podstawie wytycznych *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)* wraz z epidemiologią na terenie Stanów Zjednoczonych

Stadium	Opis	GFR [ml/min/1,73 m ²]	Liczba chorych w Stanach Zjednoczonych*
I	Uszkodzenie nerek z prawidłowym lub podwyższonym GFR	90	5,9 mln (3,3%)
II	Uszkodzenie nerek z łagodnym obniżeniem GFR	60–89	5,3 mln (3,0%)
III	Uszkodzenie nerek z umiarkowanym obniżeniem GFR	30–59	7,6 mln (4,3%)
IV	Uszkodzenie nerek z ciężkim obniżeniem GFR	15–29	0,4 mln (0,2%)
V	Schyłkowa niewydolność nerek (mocznicza)	< 15	0,3 mln (0,1%)

*Liczbę chorych w Stanach Zjednoczonych w przypadku stadiów I–IV CKD podano na podstawie badania NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*) przeprowadzonego w latach 1988–1994 wśród 177 mln osób 20 roku życia. W przypadku stadiów I, II uszkodzenie nerek oznaczano za pomocą wskaźnika albuminy/kreatynina 17 mg/g u mężczyzn i 25 mg/g u kobiet w dwóch pomiarach [7]. Dla stadium V użyto danych z USRDS (*United States Renal Data System*) z 1998 roku [9]; GFR (*glomerular filtration rate*) — wskaźnik filtracji kłębuszkowej

ka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, a w szczególności NSTE-ACS [2–7]. Ponadto, funkcja nerek określona jako wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) jest niezależnym czynnikiem wpływającym na rokowanie u pacjentów z UA/NSTEMI. Występowanie CKD w tej grupie wiąże się z częstszą obecnością chorób współtowarzyszących, powikłań oraz zwiększoną śmiertelnością wewnątrzszpitalną i odległą [2–6, 8].

Zalecenia ESC dotyczące szczególnej populacji, jaką są chorzy z UA/NSTEMI z towarzyszącą CKD, zamieszczono w tabeli 1 [1]. Celem niniejszej pracy jest podsumowanie stanu wiedzy na temat wpływu dysfunkcji nerek na rokowanie u pacjentów z UA/NSTEMI. Ocenie poddano ponadto charakterystykę kliniczną, angiograficzną oraz powikłania związane z leczeniem w tej grupie chorych.

Definicja i klasyfikacja przewlekłej choroby nerek

Według wytycznych *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)* CKD definiuje się na podstawie utrzymującego się > 3-miesięcznego (1) uszkodzenia nerek lub (2) GFR < 60 ml/min/1,73 m² z uszkodzeniem lub bez uszkodzenia nerek [6]. Uszkodzenie nerek określa się jako strukturalne lub czynnościowe nieprawidłowości, które można diagnozować za pomocą badań laboratoryjnych i/lub obrazowych.

Przewlekłą chorobę nerek można podzielić na 5 stadiów w zależności stopnia wydolności nerek wyrażonego w postaci GFR (tab. 2). Zgodnie z powyższą definicją w stadiach I–II niezbędne jest przeprowadzenie odpowiednich badań laboratoryjnych

(albuminuria/białkomocz/krwinkomocz) lub obrazowych w celu rozpoznania CKD. W pozostałych stadiach (III–V) rozpoznanie opiera się na wartości GFR.

W codziennej praktyce klinicznej wskaźnik filtracji kłębuszkowej oblicza się na podstawie klirensu kreatyniny (C_{Cr} , *creatinine clearance*) w surowicy za pomocą jednego z dostępnych wzorów: Cockcrofta-Gaulta lub skróconego MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease Study Group formula*) [10, 11]. Zarówno Polskie Towarzystwo Nefrologiczne, jak i K/DOQI rekomendują stosowanie skróconego wzoru MDRD [6, 12]. Niektórzy autorzy sugerują, że lepszym markerem funkcji nerek jest stężenie cystatyny C, której pomiar nie jest jednak możliwy w powszechnej praktyce klinicznej [13].

Skala problemu

Przewlekłą chorobę nerek często wymienia się razem z miażdżycą, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i otyłością w gronie chorób cywilizacyjnych [5, 7]. Istnieje pomiędzy nimi silna korelacja, gdyż klasyczne czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego częściej występują u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek, jak i predysponują one do wystąpienia CKD.

Najistotniejszą rolę w określeniu epidemiologii CKD odegrało badanie *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), przeprowadzone na terenie Stanów Zjednoczonych w latach 1988–1994 wśród 177 mln osób. Chorzy z CKD stanowili dużą grupę liczącą 19,2 mln (10,9%; dane dla poszczególnych stadiów znajdują się w tab. 2) [7]. W Polsce natomiast w programie pilotażowym POLNEF przeprowadzonym w 2004 roku na próbie 2,5 tys. pacjentów cechy uszkodzenia nerek (na podstawie podwyższonego stężenia albumin w moczu i/lub podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy) stwierdzono u 16% [14]. Szacuje się, że w zależności od lokalizacji geograficznej badanej populacji mamy do czynienia 5–16-procentową częstością występowania CKD. Według Król i wsp. CKD może dotyczyć łącznie 382–873 mln osób na świecie i 2,7–6,2 mln osób w Polsce [12].

Metody

W ostatnich latach mamy do czynienia z dużą liczbą prac oceniających wpływ GFR na rokowanie wewnątrzszpitalne i odległe w CAD. Zamieszczone poniżej dane pochodzą z wielośrodkowych rejestrów klinicznych, na podstawie których przeprowadzono analizy retrospektywne. Szczegółowe kryteria włączenia do danego rejestru i sposób jego

przebiegu znajdują się w odpowiednich dokumentach [15–21].

W omawianych pracach pacjenci z rozpoznaniem UA/NSTEMI zostali przydzieleni do 3 grup na podstawie wartości GFR mierzonej przy przyjęciu. Zazwyczaj podział ten pokrywał się z poszczególnymi stadiami CKD. Wskaźnik filtracji kłębuszkowej szacowano na podstawie wzorów: skróconego MDRD i Cockcrofta-Gaulta.

W pracy Gibnsona i wsp. podsumowującej 5 prób klinicznych TIMI ujęto dane na temat 13 307 pacjentów z UA/NSTEMI [2]. Chorych podzielono na 3 grupy: pierwszą z GFR 90, drugą z GFR w granicach 60–89 oraz trzecią z GFR < 60 (ml/min/1,73 m²). Analiza angiograficzna dostępna była dla 436 osób w badaniu TIMI-TACTICS 18. W badaniu analizowano dane dotyczące śmiertelności 6-miesięcznej, które nie były dostępne dla 325 pacjentów z próby TIMI 12. W aspekcie omawianego tematu w poszczególnych próbach TIMI kryteria wykluczenia obejmowały:

- TIMI 11A/B — chorych ze stężeniem kreatyniny (C_{Cr}) < 2 mg/dl (177 μ mol/l) [15, 16];
- TIMI 12 — C_{Cr} < 1,5 mg/dl (133 μ mol/l) [17];
- OPUS-TIMI 16 — C_{Cr} < 1,6 mg/dl (141 μ mol/l) lub C_{Cr} < 40 ml/min [18];
- TIMI-TACTICS 18 — C_{Cr} < 2,5 mg/dl (221 μ mol/l) [19].

W celu ujednoczenia z poniższymi pracami z badania Gibnsona i wsp. uwzględniono dane z grupy trzeciej (GFR < 60), natomiast wyniki dla grupy pierwszej (GFR 60–89) i drugiej (GFR > 90) zostały ujęte wspólnie jako grupa 60 ml/min/1,73 m² (z wyjątkiem charakterystyki klinicznej).

W pozostałych przytoczonych pracach podział przedstawiał się następująco: pierwszą grupę stanowili pacjenci z GFR 60, drugą z GFR w granicach 30–59, a trzecią z GFR < 30. Opracowanie Santopinto i wsp., w którym użyto międzynarodowego rejestru GRACE, obejmowało 11 774 chorych z ostrym zespołem wieńcowym (ACS, *acute coronary syndromes*), w tym 7058 z UA/NSTEMI [3]. Z badania wykluczono pacjentów w wstrząsie oraz z zatrzymaniem akcji serca przy przyjęciu.

Wong i wsp. w swojej analizie wykorzystali rejestr GRACE (n = 6491) oraz kanadyjskie rejestry ACS I (n = 3295) i ACS II (n = 1956) [4]. Grupa 365 pacjentów została wykluczona z analizy z powodu braku szacowanego poziomu GFR. Badanie obejmowało w sumie 11 377 pacjentów z UA/NSTEMI. Dane dotyczące śmiertelności 1-roczonej, które również poddano ocenie w tej pracy, nie były dostępne dla 390 pacjentów z rejestrów ACS I/II oraz dla wszystkich chorych z rejestru GRACE.

Ogromna liczba danych zawartych w powyższych analizach pozwala w pełnym zakresie przedstawić i poddać ocenie odpowiednie informacje na temat roli GFR w rokowaniu u pacjentów z UA/NSTEMI.

Charakterystyka kliniczna

Przed zapoznaniem się z charakterystyką kliniczną chorych z upośledzoną funkcją nerek i UA/NSTEMI warto przypomnieć kilka faktów. Dowiedziano, że obniżenie $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ jest niezależnym czynnikiem ryzyka incydentu NSTEMI-ACS. U pacjentów z dysfunkcją nerek skorygowany współczynnik ryzyka (OR, *odds ratio*) dla wystąpienia jakiejkolwiek choroby związanej z układem krążenia waha się w zakresie od 1,4 dla $GFR 30\text{--}59$ do 3,4 dla $GFR < 30$ [8]. Ponadto choroby współwystępujące z CKD są niejednokrotnie uznanymi czynnikami ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych i zwiększonej śmiertelności wewnątrzszpitalnej i odległej.

W analizowanych badaniach obniżony poziom GFR występował częściej u kobiet i chorych w podeszłym wieku [2–4]. W charakterystyce klinicznej można zaobserwować częstsze występowanie przebytego zawału serca, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca, migotania przedsionków oraz przebytego udaru mózgu. Pacjenci z CKD częściej wymagali w przeszłości stosowania zabiegów rewaskularyzacyjnych, jednak w przypadku wykonywania przezskórnej interwencji nie zawsze było to istotne statystycznie. U osób z obniżonym GFR rzadziej stwierdzano nikotynizm. Chorzy z dysfunkcją nerek charakteryzowali się ponadto wyższym ciśnieniem skurczowym i przyspieszoną akcją serca mierzonymi przy przyjęciu. Częściej w badaniu elektrokardiograficznym stwierdzano u nich patologie takie jak: obniżenie odcinków ST, patologiczny załamek Q, blok AV, migotanie przedsionków, przerost lewej komory i inne. W badaniach laboratoryjnych obserwowano wyższe wartości troponiny I oraz peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*). Wykazano również nieistotny statystycznie trend w kierunku zwiększenia wartości markera zapalenia hs-CRP wśród pacjentów z $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Charakterystykę kliniczną pacjentów z UA/NSTEMI w zależności od stopnia zaawansowania CKD zamieszczono w tabeli 3.

Charakterystyka angiograficzna

Nie dysponujemy w pełni wiarygodnymi danymi dotyczącymi wykonywania koronarografii oraz

rewaskularyzacji u chorych z CKD. Po pierwsze dlatego, że w wielu badaniach randomizowanych CKD było jednym z kryteriów wyłączenia [3, 22]. Po drugie, mimo znacznego ryzyka zgonu wśród pacjentów z CKD (szacowanego na podstawie skal ryzyka) częściej kwalifikuje się ich do leczenia zachowawczego.

Jak zaznaczono we wstępie, według wytycznych ESC upośledzona funkcja nerek w zakresie $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ jest zaleceniem do wykonania wczesnej (< 72 godzin) strategii leczenia inwazyjnego (IIaB) [1]. Wong i wsp. w swojej pracy wykazali, że częstość przeprowadzanych koronarografii była odwrotnie proporcjonalna do poziomu GFR w poszczególnych grupach badanych (ryc. 1A) [4]. Podobna zależność dotyczyła procedury leczenia inwazyjnego (ryc. 1B). U pacjentów, u których nie wykonano koronarografii i rewaskularyzacji, śmiertelność w każdym stadium CKD była większa. Suboptymalny sposób postępowania znajduje potwierdzenie w innych pracach dotyczących ACS [23].

Przyczyn takiego postępowania należy upatrywać przede wszystkim w niedoszacowaniu ryzyka u pacjentów oraz w obawach przed wystąpieniem poważnych powikłań okołozabiegowych [4].

Pomimo powyższych ograniczeń udowodniono, że wczesna strategia leczenia inwazyjnego niezależnie wpływa na poprawę wyników śmiertelności jednorocznej bez względu na wartość GFR [8, 24, 25]. W pracy Gibsona i wsp. zaobserwowano stopniowy wzrost częstości występowania trójnaczyńowej choroby wieńcowej w zależności od poziomu GFR (14,2% dla $GFR \geq 90$, 23,3% dla $GFR 30\text{--}59$ oraz 30% dla $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; $p < 0,001$) [2]. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy GFR a innymi danymi angiograficznymi, takimi jak: stopień przepływu TIMI, stopień perfuzji mięśnia sercowego oraz obecność zakrzepu. Odsetek restenoz u pacjentów z CKD jest istotnie większy niż u chorych bez tego schorzenia [25, 26]. Obserwacje dotyczące charakterystyki angiograficznej są nadal niepełne.

Rokowanie wewnątrzszpitalne

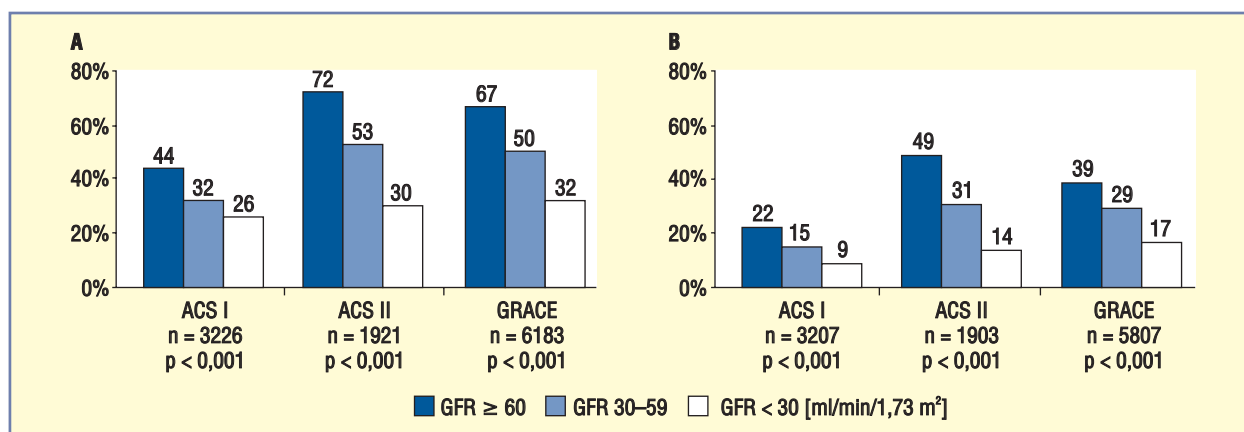
W poszczególnych badaniach dotyczących NSTEMI-ACS analizowano korelację stopnia upośledzenia funkcji nerek ze śmiertelnością wewnątrzszpitalną oraz występowaniem powikłań podczas hospitalizacji, takich jak: epizody poważnych krwawień, udar mózgu oraz ponowny zawał serca.

Według kryteriów TIMI mianem poważnego krwawienia określa się krwotok wewnątrzczaszkowy lub klinicznie jawne krwawienie (także rozpoznane w badaniu obrazowym) prowadzące do spadku

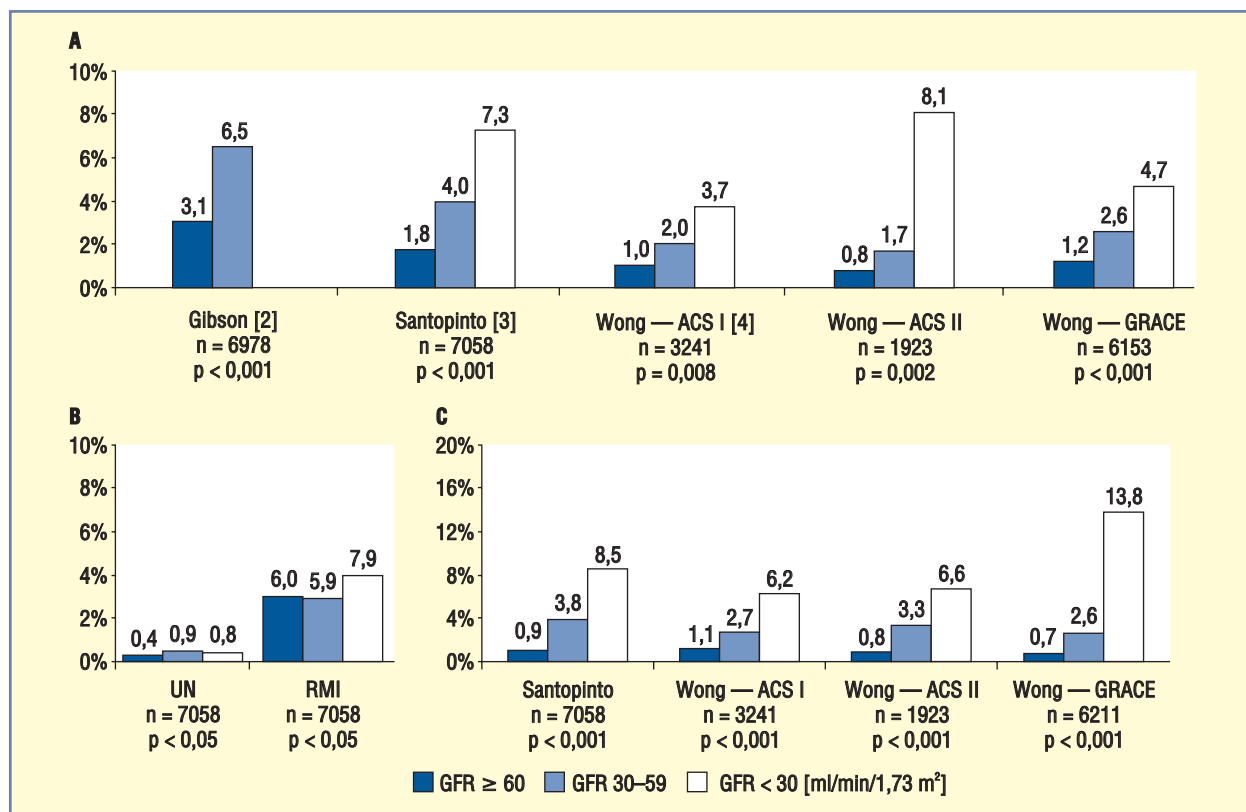
Tabela 3. Charakterystyka kliniczna pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS) w zależności od wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR) mierzonego przy przyjęciu na podstawie badań klinicznych opisanych w tekście

Pierwszy autor, rok	Gibson; 2004 ^a [2]			Santopinto; 2003 ^b [3]			Wong; 2009 ^{b,c} (rejestr ACS I i GRACE) [4]					
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Dane demograficzne												
Liczebność próby (n)	4952	6262	2093	4523	2050	485	2060	1021	161	3672	2173	367
Płeć (% mężczyzn)	75,1	66,7	50,4 ⁺	74,9	49,0	43,5 ⁺	72,6	56,0	55,3 ⁺	72,2	54,6	50,7 ⁺
Wiek (lata)	56,8	64,0	70,1 ⁺	60,5	75,0	78,3 ⁺	63	74	75 ⁺	62	75	77 ⁺
Charakterystyka kliniczna (%)												
Palenie tytoniu	42,2	24,9	15,5 ⁺	27,5	12,1	7,8 ⁺	30,3	14,6	12,1 ⁺	27,8	12,8	7,6 ⁺
Przebyty zawał serca	31,7	35,6	41,1 ⁺	33,8	39,6	42,4 ⁺	32,0	46,8	56,6 ⁺	29,1	42,9	56,3 ⁺
Cukrzyca	21,9	21,3	30,9 ⁺	23,2	26,7	34,2 ⁺	23,6	31,3	47,2 ⁺	23,9	34,3	50,3 ⁺
Niewydolność serca	3,6	6,1	14,9 ⁺	6,4	17,0	30,4 ⁺	6,8	20,2	44,3 ⁺	5,2	16,2	35,5 ⁺
Nadciśnienie tętnicze	44,1	52,5	67,1 ⁺	59,2	68,0	79,3 ⁺	46,8	62,2	71,1 ⁺	56,8	75,1	84,9 ⁺
Migotanie przedsionków	b/d	b/d	b/d	6,4	13,1	14,6 ⁺	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Udar mózgu	b/d	b/d	b/d	6,4	11,4	15,7 ⁺	6,2	13,2	17,5 ⁺	6,4	13,8	20,3 ⁺
Przebyte PCI	17,0	17,0	17,7 ⁻	14,5	18,0	20,1 ⁺	16,9	16,2	17,1 ⁻	6,4	13,8	20,3 ⁻
Przebyte CABG	12,5	16,5	20,2 ⁺	15,0	18,6	17,4 ⁺	13,9	18,1	18,9 ⁺	11,5	18,1	21,0 ⁺
Parametry oznaczane przy przyjęciu												
Ciśnienie skurczowe [mm Hg] przy przyjęciu	130,8	133,3	135,8 ⁺	b/d	b/d	b/d	148	148	146 ⁻	146	144	136 ⁺
Częstość akcji serca przy przyjęciu	72,6	72,4	74,5 ⁺	b/d	b/d	b/d	71	74	79 ⁺	77	80	82 ⁺
Patologia w EKG (%)	57,0	58,9	62,9 ⁺	54,5	62,8	72,6 ⁺	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Dodatnie troponiny I (%)	34,0	44,4	51,0 ⁺	b/d	b/d	b/d	38,3	40,6	43,5 ⁺	40,9	45,5	54,1 ⁺
BNP > 80 pg/ml (%)	29,0	32,7	42,9	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Hs-CRP > 1,5 mg/dl (%)	29,7	24,5	32,0 ⁻	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Kreatynina przy przyjęciu (μmol/l)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	81	114	249 ⁺	81	116	233 ⁺

a — podział grup w danym badaniu względem GFR według schematu: I — GFR ≥ 90, II — GFR 60–89, III — GFR < 60 ml/min/1,73 m²; b — podział grup w danym badaniu względem GFR według schematu: I — GFR ≥ 60, II — GFR 30–59, III — GFR < 30 ml/min/1,73 m²; c — w tabeli przedstawiono dane kolejno z rejestru ACS I i GRACE; ⁺ — prawdopodobieństwo p < 0,05 we wszystkich grupach w danej pracy/rejestrze; ⁻ — prawdopodobieństwo p > 0,05 we wszystkich grupach w danej pracy/rejestrze; b/d — dane niedostępne w badaniu; PCI (*percutaneous coronary interventions*) — przeszskórna interwencja wieńcowa; CABG (*coronary artery bypass grafting*) — pomostowanie aortalno-wieńcowe; BNP (*B-type natriuretic peptide*) — peptyd natriuretyczny typu B; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne



Rycina 1. Częstość wykonywanych procedur u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS) w zależności od wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR) mierzonego przy przyjęciu na podstawie Wonga i wsp. [4]: **A.** Koronarografia; **B.** Rewaskularyzacja za pomocą przeszskórnej interwencji wieńcowej (PCI) lub pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG)



Rycina 2. Rokowanie i częstość występowania powikłań wewnątrzszpitalnych u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS) w zależności od wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR): **A.** Epizody poważnych krwawień; **B.** Udar niedokrwienny mózgu (UN) oraz ponowny zawał serca (RMI) na podstawie pracy Santopinto i wsp.; **C.** Śmiertelność wewnątrzszpitalna

stężenia hemoglobiny o 5 g/dl [27]. Ze względu na leczenie przeciwplatekawe i przeciwzakrzepowe oraz zastosowanie strategii leczenia inwazyjnego w CAD należą one do najczęstszych powikłań (poza niedokrwiennymi) w trakcie hospitalizacji. Częstość ich występowania u pacjentów z UA/NSTEMI szacuje się na 2–8% przypadków [1]. Uszkodzenie nerek pociąga ze sobą zmiany farmakokinetyczne dotyczące stosowanych leków (szczególnie przeciwzakrzepowych), czego skutkiem jest wydłużenie ich czasu półtrwania i działania biologicznego na organizm ludzki. Udowodniono, że wraz ze spadkiem wartości GFR < 60 mamy do czynienia z większą liczbą poważnych krwawień w porównaniu z pacjentami z wartością ≥ 60 ml/min/1,73 m². W pracy Gibsona i wsp. epizody takich zdarzeń w okresie hospitalizacji częściej stwierdzano u chorych z upośledzoną funkcją nerek [2]. Podobną zależność można było zauważyć w wyodrębnionych danych na temat występowania krwotoków wewnątrzczaszkowych wśród pacjentów z UA/NSTEMI (0,05% dla GFR 60–89 v. 0,29% dla GFR < 60; p < 0,001). Ryzyko wystąpienia dużych krwawień wzrastało

o 12% [OR = 1,12 (1,06–1,19), p < 0,001] wraz ze spadkiem poziomu GFR o każde 10 ml/min/1,73 m². W badaniu Santopinto i wsp. skorygowany współczynnik ryzyka wynosił 1,52 (1,17–1,99; p < 0,001) dla GFR w granicach 30–59 oraz 2,78 (1,96–3,94; p < 0,001) dla GFR < 30 w odniesieniu do pacjentów z GFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² [3]. Dane dotyczące częstości występowania poważnych krwawień w zależności od upośledzenia funkcji nerek zamieszczono na rycinie 2A. Na podstawie analizy rejestru GRACE, a także innych prac potwierdzono niezależny wpływ dysfunkcji nerek na wystąpienie klinicznie poważnego krwawienia u pacjentów z UA/NSTEMI [28, 29]. Większy odsetek występowania epizodów krwawień pociąga za sobą konsekwencje w postaci częstszego pojawiania się innych powikłań, a także zwiększonej śmiertelności wewnątrzszpitalnej i odległej [28, 30].

Kolejnym wewnątrzszpitalnym punktem końcowym jest wystąpienie udaru niedokrwiennego mózgu w badanej grupie chorych. W piśmiennictwie istnieją liczne doniesienia na temat wpływu dysfunkcji nerek na pojawienie się przejściowego nie-

dokrwienia (TIA, *transient ischemic attack*) lub udaru mózgu wśród pacjentów z ACS [31, 32]. Najczęściej występują one w ciągu pierwszych 48 godzin od początku klinicznych objawów zawału serca. Podczas hospitalizacji u pacjentów z UA/NSTEMI obserwuje się częstsze występowanie udaru mózgu u osób z GFR < 60 ml/min/1,73 m² (ryc. 2B) [3]. W analizie wieloczynnikowej wykazano natomiast nieistotny statystycznie trend do jego wystąpienia w umiarkowanym i ciężkim stadium CKD w stosunku do łagodnego upośledzenia funkcji nerek [OR = 1,42 (0,87–2,32), p > 0,05 dla GFR 30–59; OR = 1,21 (0,56–2,60), p > 0,05 dla GFR < 30].

Jednym z powikłań UA/NSTEMI może być także ponowne niedokrwienie lub ponowny zawał serca. Rozpoznanie ponownego zawału opiera się na kryterium wzrostu stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego o 20% (wartość musi przekraczać górną granicę normy) w próbce krwi pobranej po upływie 3–6 godzin od nawrotu objawów w porównaniu z próbką pobraną niezwłocznie po ich wystąpieniu [33]. W badaniu Santopinto i wsp. nie zaobserwowano związku pomiędzy poziomem GFR a występowaniem ponownego zawału serca podczas hospitalizacji. Istniała jednak nieistotna tendencja do częstszego występowania tego powikłania u chorych w stadium ciężkiej CKD (ryc. 2B).

Istnieją liczne doniesienia na temat zwiększonej śmiertelności wśród osób z CAD i współtowarzyszącą CKD [34]. Jednoznacznie udowodniono, że pacjenci z CKD obarczeni są gorszym rokowaniem wewnątrzszpitalnym niż chorzy z prawidłową funkcją nerek. Ryzyko incydentów ulega gwałtownemu nasileniu przy wartości GFR < 60 ml/min/1,73 m² [1]. U pacjentów z UA/NSTEMI śmiertelność podczas okresu hospitalizacji wahała się od 2,6% do 13,8% u pacjentów z GFR < 60 ml/min/1,73 m² (ryc. 2C) [3, 4]. Obecność przewlekłej choroby nerek powoduje 2-krotny wzrost ryzyka zgonu w stadium umiarkowanym i aż 4-krotny w stadium ciężkim w porównaniu z osobami z prawidłową funkcją nerek [OR = 2,09 (1,55–2,81), p < 0,05 dla GFR 30–59; OR = 3,71 (2,57–5,37), p < 0,05 dla GFR < 30 ml/min/1,73 m²] [3]. Niemniej jednak poza niezależnym wpływem CKD należy zwrócić uwagę na gorszy stan kliniczny chorych i większą liczbę wcześniej wspomnianych powikłań, które w dużym stopniu negatywnie wpływają na rokowanie wewnątrzszpitalne i odległe w badanej grupie.

Rokowanie odległe

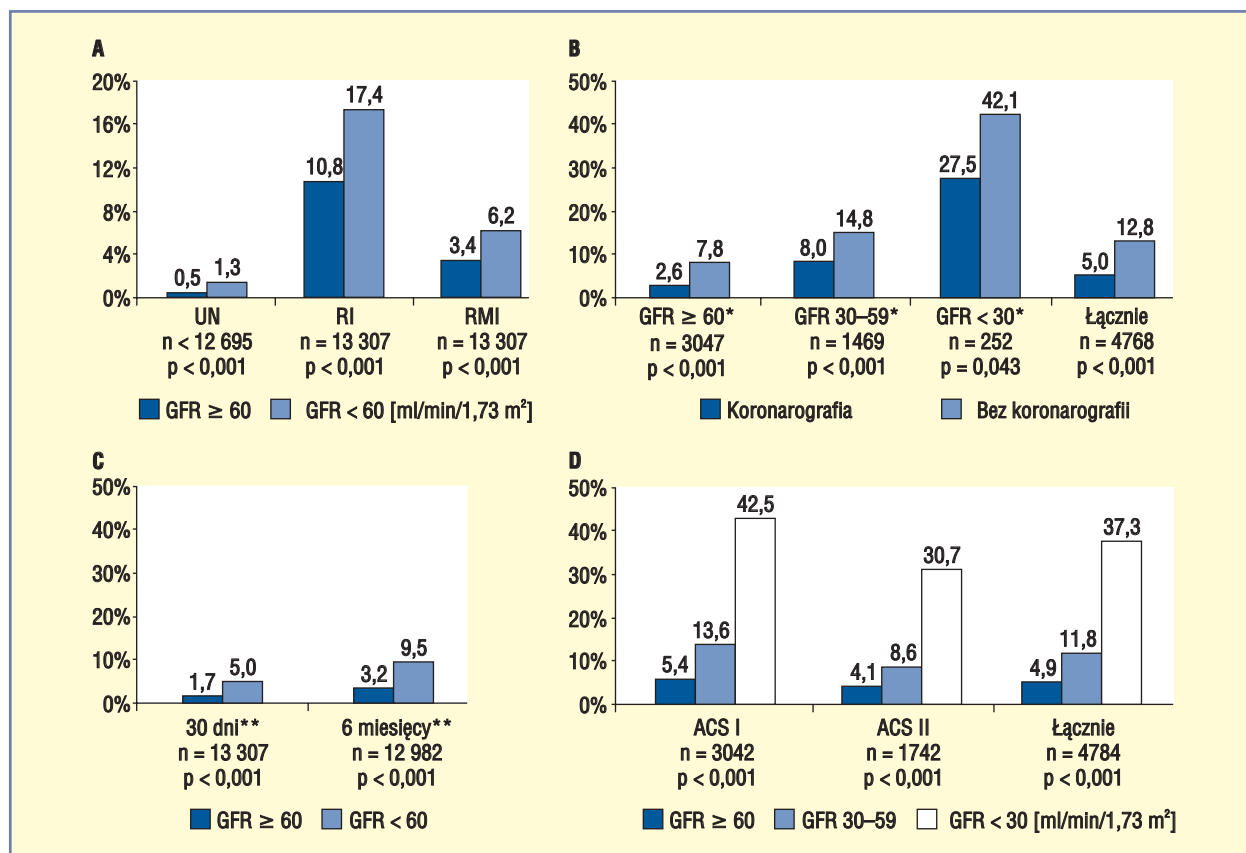
W przeciwieństwie do obserwacji wewnątrzszpitalnej w analizie wieloczynnikowej dotyczącej

rokowania w okresie 30-dniowym incydenty udaru niedokrwienego mózgu wykazują statystycznie istotną korelację z spadkiem wartości GFR. W badaniu Gibsona i wsp. udowodniono, że wraz ze spadkiem filtracji kłębuszkowej na każde 10 ml/min/1,73 m² notuje się 16-procentowy wzrost ryzyka udaru [OR = 1,16 (1,04–1,30), p = 0,006] [2]. Odsetek chorych, u których wystąpiło takie zdarzenie, przedstawiono na rycinie 3A.

W pracy tej analizowano również obecność nawracającego niedokrwienia w okresie 30-dniowym. Zauważono, że wraz ze spadkiem wartości GFR u pacjentów z UA/NSTEMI częściej występował epizod ponownego niedokrwienia mięśnia sercowego (ryc. 3A). Średnie ryzyko zaistnienia takiego zdarzenia było o 3% większe wraz ze spadkiem GFR o każde 10 ml/min/1,73 m² [OR = 1,03 (1,00–1,05), p = 0,035]. Ponadto GFR < 60 wiązał się także z częstszą obecnością ponownego zawału serca w analizie 30-dniowej (ryc. 3A). Obserwowano trend bliski istotności, ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 1,03 (0,99–1,08, p = 0,101).

We wszystkich analizowanych pracach odnotowano wzrost śmiertelności odległej z każdym kolejnym stadium CKD. Poziom GFR był istotnym czynnikiem prognostycznym w obserwacji 30-dniowej, 6-miesięcznej oraz 1-roczonej.

W rokowaniu 30-dniowym oraz 6-miesięcznym częstość występowania zgonów u chorych z upośledzeniem czynności nerek była większa niż u osób z prawidłową ich funkcją. Ponadto ryzyko zgonu wzrastało kolejno o 19% oraz o 16% na każdy spadek GFR o 10 ml/min/1,73 m² [współczynnik ryzyka dla śmiertelności 30-dniowej: OR = 1,19 (1,12–1,27), p < 0,001; współczynnik ryzyka dla śmiertelności 6-miesięcznej: OR = 1,16 (1,11–1,22), p < 0,001] [2]. Powyższy trend potwierdzony został w pracy Wonga i wsp. w obserwacji 1-roczonej, w której w każdym stadium CKD odnotowano większą śmiertelność, jednak w analizie wieloczynnikowej tylko wśród pacjentów z GFR < 30 stwierdzono istotność statystyczną [4]. W stadium umiarkowanym CKD współczynnik ryzyka wynosił 1,09 (0,85–1,4, p = 0,51), natomiast w stadium ciężkim 4,34 (3,00–6,27, p < 0,001) względem chorych z GFR < 60 ml/min/1,73 m². Potwierdzają to dane z innych badań na temat CKD w ostrych zespołach wieńcowych, w której w porównaniu z osobami z prawidłową funkcją nerek iloraz szans wynosił 1,76 (0,93–3,33, p > 0,05) u pacjentów z łagodną CKD, 2,72 (1,43–5,15, p < 0,001) z umiarkowaną CKD oraz 6,18 (3,09–12,36, p < 0,001) z ciężką CKD [35]. Dane dotyczące odsetka śmiertelności 30-dniowej, 6-miesięcznej oraz 1-roczonej zamieszczono na rycinie 3.



Rycina 3. Rokowanie odległe u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS) w zależności od wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR): **A.** Rokowanie 30-dniowe dotyczące częstości występowania: udaru niedokrwienego mózgu (UN), nawracającego niedokrwienia mięśnia sercowego (RI) oraz ponownego zawału serca (RMI) na podstawie pracy Gibsona i wsp. [2]; **B.** Śmiertelność 1-rocza w zależności od wykonania koronarografii na podstawie rejestrów ACS I i ACS II Wonga i wsp. [3]; **C.** Śmiertelność 30-dniowa i 6-miesięczna na podstawie pracy Gibsona i wsp. [2]; **D.** Śmiertelność 1-rocza na podstawie pracy Wonga i wsp. [2, 4]; *w ml/min/1,73 m²; **śmiertelność

W pracy Wonga wykazano ponadto zależność pomiędzy wykonaniem koronarografii u pacjentów z różnym poziomem GFR a śmiertelnością 1-roczną (ryc. 3B) [4]. W każdej grupie chorych obserwowano większą śmiertelność, gdy nie przeprowadzono koronarografii, przy czym największy odsetek zgonu wiązał się z wartością GFR < 30 ml/min/1,73 m².

Powyższe wyniki potwierdzają, że osoby z UA/NSTEMI oraz z współtowarzyszącym obniżeniem poziomu GFR < 60 ml/min/1,73 m² należą do grupy wysokiego ryzyka śmiertelności i niezbędne jest u nich przeprowadzenie inwazyjnej strategii postępowania.

Szacowanie ryzyka

W celu oceny prognostycznej pacjentów wytyczne ESC podkreślają zastosowanie odpowiednich skal, dzięki którym możliwe jest wczesne oszacowanie

ryzyka w UA/NSTEMI i podjęcie decyzji w sprawie sposobu odpowiedniego postępowania (IB) [1]. Ich przydatność została potwierdzona w wielu niezależnych badaniach [16, 36]. W pierwszej kolejności zalecana jest skala GRACE, która jest oparta na dużej, niewyselekcjonowanej populacji chorych wyłonionych z omawianego w niniejszym zestawieniu rejestru [37, 38]. Wyszczególniono w niej niezależne czynniki prognostyczne w odniesieniu do śmiertelności wewnątrzszpitalnej [37] i 6-miesięcznej [38], takie jak: wiek, częstotliwość rytmu serca, wartości ciśnienia skurczowego, stężenie kreatyniny w surowicy krwi, klasa według Killipa przy przyjęciu, obecność obniżenia odcinka ST, podwyższone stężenie markerów sercowych oraz fakt ewentualnego zatrzymania krążenia. Na podstawie ich braku lub obecności szacuje się względne ryzyko zgonu. Według skali GRACE wyróżnia się kategorie ryzyka śmiertelności wewnątrzszpitalnej:

1) niskie (liczba punktów w skali 108, ryzyko zgonu < 1%), 2) pośrednie (109–140 punktów, 1–3%) oraz 3) wysokie (> 140 punktów, > 3%) i śmiertelności 6-miesięcznej: 1) niskie (< 88 punktów, < 3%), 2) pośrednie (89–118 punktów, 3–8%) oraz 3) wysokie (> 118 punktów, > 8%). W pracy Wonga i wsp. [4] stwierdzono, że średnie wyniki dla 11 377 pacjentów w wewnątrzszpitalnej skali ryzyka GRACE w zależności od poziomu GFR przedstawiają się następująco:

- 107 punktów [przedział międzykwartyłowy (IQR, *interquartile range*) 88–129, $p < 0,001$] dla 6963 pacjentów z GFR > 60;
- 136 punktów (IQR 113–165, $p < 0,001$) dla 3777 pacjentów z GFR 30–69;
- 163 punktów (IQR 137–190, $p < 0,001$) dla 637 pacjentów GFR < 30 ml/min/1,73 m².

Ponadto w rejestrze ACS II u 679 z 1956 pacjentów, u których nie zastosowano inwazyjnej strategii leczenia, oszacowano względne ryzyko zgonu w zależności od stopnia upośledzenia funkcji nerek. Okazało się, że chorzy z GFR < 60 mieli średnio 140 punktów (IQR 119–163) w stosunku do 110 punktów (IQR 88–134) pacjentów z GFR ≥ 60. Wobec powyższej punktacji okazuje się, że osoby z CKD należą do grup pośredniego i wysokiego ryzyka według skali GRACE.

Inną uznaną skalą rokowniczą odnoszącą się do pacjentów z UA/NSTEMI jest skala Antmana, zwana inaczej skalą TIMI (*TIMI Risk Score*). Skalę tę opracowano, opierając się na wspomnianym już badaniu TIMI 11B [39]. Ocenia ona ryzyko zgonu lub zawału serca w ciągu 14 dni. Skala zawiera w sobie niezależne czynniki prognostyczne: wiek, obecność istotnych zwężeń w koronarografii, zmiany odcinka ST, przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego, markery sercowe oraz inne parametry kliniczne. Podobnie jak w skali GRACE na ich podstawie wyciąga się wnioski w postaci szacowanej klasy ryzyka. Skala Antmana przedstawia się następująco: 1) mała klasa ryzyka (liczba punktów 0–2, szacowane ryzyko zgonu lub zawału serca w ciągu 14 dni 2,9%), 2) pośrednia klasa ryzyka (3–4 punktów, 4,7–6,7%) oraz 3) duża klasa ryzyka (5–7 punktów, 11,5–19,4%). W badaniu Gibsona stwierdzono, że niższy poziom GFR jest niezależnie związany z wyższą oceną ryzyka w skali TIMI. 80,2% pacjentów z GFR < 60 ml/min/1,73 m² należało do grupy pośredniego i wysokiego ryzyka. Odsetek ten wśród osób z GFR ≥ 60 stanowił 59,1%. Powyższe dane uzasadniają ogólny pogląd, że ryzyko wystąpienia zgonu u pacjentów z UA/NSTEMI z jednoczesną dysfunkcją nerek jest większe w porównaniu z osobami z prawidłową ich czynnością.

Podsumowanie

Przewlekła choroba nerek jest jedną z chorób populacyjnych XX wieku. Choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną zgonów osób z ciężką przewlekłą chorobą nerek. Jedną z najczęstszych manifestacji chorób serca w tej grupie chorych są ostre zespoły wieńcowe bez uniesienia odcinka ST. Współistnienie CKD z jednej strony zwiększa ryzyko wystąpienia NSTEMI-ACS, z drugiej istotnie wpływa na rokowanie. Zgodnie z przytoczonymi danymi chorzy z CKD i NSTEMI-ACS charakteryzują się gorszą wyjściową charakterystyką kliniczną, częściej występują w tej grupie takie schorzenia, jak cukrzyca, anemia i nadciśnienie tętnicze. W badaniu angiograficznym CKD towarzyszy najczęściej znacznie większe zaawansowanie miażdżycy w tętnicach wieńcowych.

Ponadto zarówno rokowanie wewnątrzszpitalne, jak i odległe obejmujące poważne zdarzenia sercowe i zgon jest istotnie gorsze w tej grupie chorych. Poważne rokowanie chorych z CKD i NSTEMI-ACS znalazło odzwierciedlenie w wytycznych, które zalecają szybkie wdrożenie diagnostyki inwazyjnej i podjęcie decyzji o dalszym sposobie rewerskularyzacji. Niestety, zgodnie z przytoczonymi danymi odsetek zabiegów diagnostycznych i terapeutycznych u chorych z CKD i NSTEMI-ACS jest niższy niż wśród chorych z prawidłową funkcją nerek. Wydaje się, że stosowanie odpowiedniego modelu stratyfikacji ryzyka i leczenia powinno być celem wszystkich, którzy zajmują się tą szczególnie trudną grupą chorych.

Piśmiennictwo

1. Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D. i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1598–1660.
2. Gibson C.M., Dumaine R.L., Gelfand E.V. i wsp. Association of glomerular filtration rate on presentation with subsequent mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; observations in 13,307 patients in five TIMI trials. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1998–2005.
3. Santopinto J.J., Fox K.A., Goldberg R.J. 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.
4. Wong J.A., Goodman S.G., Yan R.T. i wsp. on behalf of the Canadian Acute Coronary Syndromes I and II, and Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE/GRACE) Investigators. Temporal management patterns and outcomes of non-ST elevation acute coronary syndromes in patients with kidney dysfunction. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 549–557.
5. Gupta R., Birnbaum Y., Uretsky B.F. The renal patient with coronary artery disease: Current concepts and dilemmas. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1343–1353.

6. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39 (2 supl. 1): S1–S266.
7. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. 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. *Circulation* 2003; 108: 2154–2169.
8. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. i wsp. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1296–1305.
9. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. US Renal Data System, USRDS 1998 Annual Data Report. Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1998. Available at: http://www.usrds.org/adr_1998.htm.
10. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. i wsp. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new reduction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 461–470.
11. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41.
12. Król E., Rutkowski E. Przewlekła choroba nerek — klasyfikacja, epidemiologia i diagnostyka. *Forum Nefrologiczne* 2008; 1: 1–6.
13. Coll E., Botey A., Alvarez L. i wsp. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 36: 29–34.
14. Król E., Rutkowski B., Czekalski S. i wsp. Wczesne wykrywanie chorób nerek — wstępne wyniki programu pilotażowego POLNEF. *Przegl. Lek.* 2005; 62: 690–693.
15. Dose-ranging trial of enoxaparin for unstable angina: results of TIMI 11A. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A Trial Investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 1474–1482.
16. Antman E.M., McCabe C.H., Gurfinkel E.P. i wsp. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100: 1593–1601.
17. Cannon C.P., McCabe C.H., Borzak S. i wsp. Randomized trial of an oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, sibrifiban, in patients after an acute coronary syndrome: results of the TIMI 12 trial. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *Circulation* 1998; 97: 340–349.
18. Cannon C.P., McCabe C.H., Wilcox R.G. i wsp. Oral glycoprotein IIb/IIIa inhibition with orbofiban in patients with unstable coronary syndromes (OPUS-TIMI 16) trial. *Circulation* 2000; 102: 149–156.
19. Cannon C.P., Weintraub W.S., Demopoulos L.A. i wsp. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1879–1887.
20. Anon. Rationale and design of the GRACE (global registry of acute coronary events) project: A multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am. Heart J.* 2001; 141: 190–199.
21. Yan A.T., Tan M., Fitchett D. i wsp. One year outcome of patients after acute coronary syndrome's (from the Canadian acute coronary syndromes registry). *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 25–29.
22. Coca S.G., Krumholz H.M., Garg A.X. i wsp. Underrepresentation of renal disease in randomized controlled trials of cardiovascular disease. *JAMA* 2006; 296: 1377–1384.
23. Hemmelgarn B.R., Southern D., Culleton B.F. i wsp. Survival after coronary revascularization among patients with kidney disease. *Circulation* 2004; 110: 1890–1895.
24. Keeley E.C., Kadakia R., Soman S. i wsp. Analysis of long-term survival after revascularization in patients with chronic kidney disease presenting with acute coronary syndromes. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 509–514.
25. Januzzi J.L., Cannon C.P., DiBattiste P.M. 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.
26. Le Feuvre C., Dambrin G., Helft G. i wsp. Clinical outcome following coronary angioplasty in dialysis patients: a case control study in the era of coronary stenting. *Heart* 2001; 85: 556–560.
27. Antman E.M., Morrow D.A., McCabe C.H. i wsp. Enoxaparin versus unfractionated heparin as antithrombin therapy in patients receiving fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. Design and rationale for the Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 25 (ExTRACT-TIMI 25). *Am. Heart J.* 2005; 149: 217–226.
28. Moscucci M., Fox K.A., Cannon C.P. i wsp. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1815–1823.
29. Collet J.P., Montalescot G., Agnelli G. i wsp. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 2285–2293.
30. Rao S.V., O'Grady K., Pieper K.S. i wsp. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96: 1200–1206.
31. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Perry I.J. Serum creatinine concentration and risk of cardiovascular disease: A possible marker for increased risk of stroke. *Stroke* 1997; 28: 557–563.
32. Manolio T.A., Kronmal R.A., Burke G.L. i wsp. Short-term predictors of incident stroke in older adults. The cardiovascular health study. *Stroke* 1996; 27: 1479–1486.
33. Hochman J.S., Lamas G.A., Buller C.E. i wsp. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2006; 335: 2395–2407.
34. Shlipak M.G., Fried L.F., Cushman M. i wsp. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005; 293: 1737–1745.
35. Masoudi F.A., Plomondon M.E., Magid D.J. i wsp. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am. Heart J.* 2004; 147: 623–629.
36. McGuire D.K., Emanuelsson H., Granger C.B. i wsp. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb study. GUSTO IIb Investigators. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1750–1758.
37. Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O. i wsp. Predictorsof hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 2345–2353.
38. Eagle K.A., Lim M.J., Dabbous O.H. i wsp. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004; 291: 2727–2733.
39. Antman E.M., Cohen M., Bernink P.J. i wsp. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835–842.