

Przewlekła choroba nerek a leczenie przeciwplatetowe — co warto wiedzieć?

Chronic kidney disease and antiplatelet therapy — what you need to know?

Marcin Urbańczuk¹, Jolanta Szeliga-Król¹, Magdalena Urbańczuk², Krzysztof Bidas³,
Andrzej Jaroszyński^{3,4}

¹Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

³Klinika Nefrologii Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach

⁴Zakład Medycyny Rodzinnej i Geriatrii Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Streszczenie

Przewlekła choroba nerek jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym ostrych zespołów wieńcowych. Ich leczenie w większości przypadków polega na wykonaniu przeszłokórnej angioplastyki wieńcowej i włączeniu podwójnej terapii przeciwplatekowej. Leczenie przeciwplatekowe u osób z przewlekłą chorobą nerek jest trudniejsze ze względu na zwiększone ryzyko powikłań zarówno zakrzepowo-zatorowych, jak też krwotocznych. W niniejszej pracy przedstawiono praktyczne zagadnienia związane z leczeniem przeciwplatekowym u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Słowa kluczowe: choroba niedokrwienna serca, kwas acetylosalicylowy, ostry zespół wieńcowy, hemodializa, leki przeciwplatekowe, przewlekła choroba nerek

Przedrukowano za zgodą z: *Choroby Serca i Naczyń* 2017; 14 (1): 24–29

Wprowadzenie

Wraz z rozpowszechnieniem chorób cywilizacyjnych, takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemie, oraz starzeniem się społeczeństwa obserwuje się znaczny wzrost zapadalności na przewlekłą chorobę nerek (CKD, *chronic kidney disease*) [1]. Przewlekła choroba nerek jest jednym z najsilniejszych czynników ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Ponieważ wymienione choroby cywilizacyjne powszechnie towarzyszą pacjentom z CKD, w tej populacji można zaobserwować znacznie częstsze występowanie ostrych zespołów wieńcowych (ACS, *acute coronary syndrome*) [2]. Obecnie „złotym standardem” leczenia niedokrwienia mięśnia serca jest

przesłokórna angioplastyka wieńcowa (PCI, *percutaneous coronary intervention*). Chorzy z CKD stanowią ponad 40% wszystkich osób poddawanych tej procedurze [3]. Pacjent po implantacji stentów wieńcowych otrzymuje standardowo terapię dwoma lekami przeciwplatekowymi. W zależności od rodzaju zastosowanego rusztowania wewnątrznaczyniowego czas trwania podwójnej terapii przeciwplatekowej (DAPT, *dual antiplatelet therapy*) jest różny. U pacjentów z CKD, szczególnie w schyłkowym stadium choroby, dochodzi do rozwoju dwóch przeciwstawnych procesów patofizjologicznych. Z jednej strony pacjenci mają tendencję do zakrzepicy, a z drugiej, ze względu na liczne wtórne interakcje między płytkami krwi oraz płytkami krwi a ścianą naczyń, zwiększa się ryzyko powikłań krwotocznych [4]. Z tego względu

Adres do korespondencji: lek. Marcin Urbańczuk

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ul. M. Langiewicza 6A (SPSK nr 1), 20-032 Lublin, tel.: +48 815 24 78 57, e-mail: marcin_urbanczuk@wp.pl

leczenie chorych z CKD stwarza trudności. Mimo istotności problemu obecnie brakuje wystarczających danych i jednoznacznych zaleceń na temat leczenia przeciwplatekowego w tej grupie osób. Stosowanie „standardowych” schematów postępowania wymaga ostrożności i częstszych kontroli. Mimo odpowiedniego leczenia zabiegowego ACS pacjenci z CKD mają gorsze rokowanie. Po roku od PCI śmiertelność wśród pacjentów z umiarkowaną CKD jest 5-krotnie wyższa niż u osób z prawidłową funkcją nerek, u chorych z ciężką CKD zaś 12-krotnie wyższa. Ponadto szacuje się, że ryzyko nagłej śmierci sercowej, zawału serca i udaru mózgu jest większe o 26% u chorych z umiarkowaną nasiloną CKD i aż o 60% większe u pacjentów z ciężką CKD w stosunku do osób z prawidłową funkcją nerek [4–6].

Zaburzenia krzepnięcia u osób z przewlekłą chorobą nerek

Podwyższone ryzyko zakrzepowo-zatorowe utrzymuje się u wszystkich pacjentów z CKD, szczególnie w zaawansowanych stadiach choroby [7]. Wiąże się to z wieloma problemami klinicznymi w tej grupie chorych: począwszy od częstszego występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej aż po ACS. Występowanie tych chorób jest wynikiem kumulacji wielu niekorzystnych procesów patofizjologicznych. W przypadku osób z CKD zaburzeniu ulegają wszystkie składniki tak zwanej triady Virchowa. Po pierwsze dochodzi do zwolnienia przepływu krwi w wyniku przebudowy ściany naczyń oraz do częstych zmian ciśnienia tętniczego i względnej hipowolemii. Po drugie pojawiają się niekorzystne zmiany w profilu lipidowym (wzrost stężenia triglicerydów i cholesterolu frakcji LDL, spadek stężenia cholesterolu frakcji HDL), dochodzi do wzrostu stężenia homocysteiny, nasilonego stresu oksydacyjnego oraz zwiększenia stężenia fibrynogenu, czynnika von Willebranda, czynnika VII oraz wzmożonej skłonności do agregacji płytek krwi. Po trzecie uszkodzeniu i niekorzystnej przebudowie ulega śródbłonek naczyń. Jest on poddawany działaniu toksyn mocznicowych, które go dezintegrują, dostarczając substratu do inicjacji procesów krzepnięcia. Dodatkowo dochodzi do wtórnej nadczynności przytarczyc, która prowadzi do przyspieszonej kalcyfikacji ściany naczyń [8]. Biorąc pod uwagę, że CKD rozwija się u osób, u których występują czynniki ryzyka tej choroby (np. nadciśnienie tętnicze, cukrzyca), dochodzi do efektu błędnego koła – wzajemnego wzmacniania się niekorzystnych procesów patofizjologicznych i rozwoju zdecydowanie korzystnych warunków prozakrzepowych. W związku z tym osoby z CKD częściej zapadają na zakrzepicę żył głębokich, zatorowość płucną, zawał serca czy udar mózgu. Najczęstszym powikłaniem zakrzepowym dotyczącym chorych dializowanych jest zakrzepica przetoki dializacyjnej, mogąca występować nawet u 45% pacjentów [9].

Warto pamiętać, że incydenty zakrzepowo-zatorowe stanowią główną przyczynę zgonów wśród osób z CKD, dlatego tak ważna jest odpowiednia, możliwie najskuteczniejsza i spersonalizowana profilaktyka przeciwzakrzepowa [10].

Dysfunkcja płytek krwi u osób z przewlekłą chorobą nerek

U chorych z CKD właściwie już w początkowych stadiach choroby dochodzi do zmian w funkcjonowaniu trombocytów. Zmiany te są wprost proporcjonalne do zaawansowania choroby. Pojawiają się zaburzenia w układzie hemostazy zwiększające tendencję prozakrzepową. Na powierzchni płytek krwi wzrasta ekspresja między innymi glikoproteiny 53, receptora dla fibrynogenu oraz P-selektyny a także receptorów dla glikoproteiny Ib oraz IIb/IIIa [11]. Dochodzi do remodelingu i uszkodzeń ściany naczyń krwionośnych, co zwiększa ekspozycję czynników aktywujących kaskadę krzepnięcia. U osób hemodializowanych aktywacja płytek następuje między innymi w wyniku kontaktu z błoną dializacyjną oraz oddziaływania sił ścinających w aparacie dializacyjnym (w przypadku dializy otrzewnowej nie obserwuje się tego efektu). W osoczu wzrasta stężenie fibrynogenu.

W schyłkowej niewydolności nerek (ESRD, *end-stage renal disease*) rozwija się przewlekły proces zapalny. Jego pochodzenie jest heterogeniczne. Może być związany z dostępem naczyniowym, który przy podłączeniu do aparatu dializacyjnego może ulegać zakażeniom. Schorzenia obejmujące jamę ustną, częste u osób dializowanych, są także źródłem zapalenia i mają niekorzystny wpływ na przeżycie [12]. Zwiększona ilość toksyn mocznicowych przyczynia się do dysbiozy jelitowej. Bakterie jelitowe i ich składniki przenikają do krwioobiegu, co wpływa na podtrzymanie reakcji zapalnej. Udowodniono, że siarczan indoksyli i siarczany krezylowy, produkowane przez mikroflorę jelitową, wiążą się z podwyższonym stężeniem markerów zapalnych oraz wzrostem sztywności naczyń u osób z CKD [13]. Utrzymujący się stan zapalny przyczynia się do zwiększonej aktywacji trombocytów i nasilenia stresu oksydacyjnego. Wszystkie wymienione zjawiska powodują związaną z CKD tendencję do nadkrzepliwości. Główne czynniki prozakrzepowe w CKD przedstawiono w tabeli 1 [14]. Z kolei w związku z mocnicą i upośledzeniem funkcji hemostatycznej ustroju każda terapia przeciwzakrzepowa u osób z CKD może również prowadzić do poważnych powikłań krwotocznych. W pierwotnej hemostazie po uszkodzeniu naczynia dochodzi do agregacji płytek, w której biorą udział między innymi czynniki von Willebranda, glikoproteiny płytkowe Ia oraz IIb/IIIa. U chorych z ciężką CKD dochodzi do zmniejszenia dostępności receptora IIb/IIIa z powodu blokowania go przez toksyny mocznicowe i fibrynogen. W związku z mocnicą dochodzi także do osłabienia cytoszkieletu trombocytów. Płytki krwi u osób z CKD wytwarzają więcej tlenu azotu, który może zaburzać aktywację szlaków wewnątrzkomórkowych.

Tabela 1. Czynniki mające wpływ na zwiększoną krzepliwość u chorych z schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, *end-stage renal disease*)

Czynniki związane z funkcją płytek:

- zwiększona aktywacja płytek
- zaburzona ekspresja receptorów (GP Ib, GP IIb/IIIa)
- kontakt z błonami dializacyjnymi
- hiperfibrinogenemia
- zwiększona ilość czynników wzrostu (PDGF) powstająca w związku z dostępem naczyniowym

Czynniki związane ze śródbłonkiem:

- zwiększona ilość vWF
- zwiększona ilość trombomoduliny
- zwiększona ilość VCAM
- stres oksydacyjny, a przez to zmniejszona synteza NO
- zwiększona ilość PAI-1

Czynniki zewnętrzne:

- toksyny mocznicowe
- anemia
- hiperhomocysteinemia

Czynniki osoczkowe:

- zwiększone stężenie D-dimerów
- zmniejszone stężenie białka C i S
- zwiększone stężenie fragmentów protrombiny 1+2
- zwiększone stężenie kompleksu – zmniejszone stężenie i obniżona aktywność antytrombiny III
- zwiększone stężenie przeciwciał antyfosfolipidowych
- zwiększone stężenie kompleksu plazmina–antyplazmina

GP – glikoproteina; vWF (von Willebrand factor) – czynnik von Willebranda; VCAM (vascular cell adhesion molecule) – cząsteczka adhezji komórkowej naczyń; PDGF (platelet-derived growth factor) – płytkowy czynnik wzrostu; PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1) – inhibitor aktywatora plazminogenu 1; NO (nitric oxide) – tlenek azotu

Zmiany te sprawiają, że zmniejszają się zdolności wydzielnicze trombocytów [15]. U osób z ESRD około 100-krotnie wzrasta ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego [16]. Wraz ze spadkiem wartości przesączania o każde 10 ml/min/1,73 m² dochodzi do wzrostu ryzyka udaru mózgu o 7% [17]. Podwyższona tendencja do zaburzeń zakrzepowych i jednocześnie krwotocznych u pacjenta z CKD sprawia, że lekarz prowadzący ma przed sobą trudne zadanie.

Kwas acetylosalicylowy

Kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) jest najstarszym i najpowszechniej stosowanym lekkim przeciwplatek. Być może jest to najbezpieczniejszy (a na pewno

najlepiej przebadany) lek przeciwplatekowy. Mimo to stosowanie go u osób z CKD może się wiązać z podwyższonym ryzykiem powikłań krwotocznych. Kwas acetylosalicylowy blokuje cyklooksigenazę 1 i zmniejsza produkcję tromboksanu A2 [18]. Przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego zmniejsza ryzyko zawału serca i udaru mózgu, a w prewencji wtórnej ogranicza pojawianie się ponownych incydentów wieńcowych. W ostatnim czasie istnieje tendencja wyłączenia z dużych randomizowanych badań osób z CKD, w związku z czym brakuje aktualnych i dokładnych danych na temat ich stosowania. W dostępnych doniesieniach nie obserwowano zwiększonego ryzyka poważnych krwawień wśród osób hemodializowanych leczonych ASA. Stwierdzono jedynie podwyższone ryzyko występowania niewielkich, niezagrażających życiu powikłań, takich jak podbiegnięcia krwawe, wybroczyny czy krwawienia z nosa (15% v. 5% w przypadku placebo) [19]. Mimo wszystko należy pamiętać, że ryzyko poważnych krwawień rośnie wraz ze spadkiem współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) i jest najwyższe u chorych hemodializowanych [20]. U osób z ESRD przyjmowanie ASA powodowało spadek ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak udar mózgu czy zawał serca, aż o 41% [21]. W dużej metaanalizie obejmującej ponad 27 tys. pacjentów z CKD i ESRD przyjmowanie ASA w stosunku do placebo powodowało zmniejszenie ryzyka wystąpienia zawału serca (17 badań). W tej samej metaanalizie nie stwierdzono redukcji śmiertelności: ogólnej (30 badań), z przyczyn sercowo-naczyniowych (19) i udaru mózgu (11). Nie udowodniono, że korzyści ze stosowania ASA są identyczne w przypadku osób zdrowych i tych z CKD [22].

Podsumowując, dostępne dane wskazują, że stosowanie ASA, mimo kontrowersji, jest raczej bezpieczne i efektywne, ale powinno być stosowane tylko u pacjentów z CKD, którzy mają wskazania do takiej terapii (osiągną korzyści z leczenia). U chorych z CKD leczonych profilaktycznie ASA dochodzi do występowania mniejszej liczby zawałów serca, jednak ze względu na jednoczesny wzrost powikłań krwotocznych wpływ stosowania ASA na śmiertelność ogólną pozostaje niejednoznaczny [23]. Należy także pamiętać o zjawisku oporności na ASA, która narasta wprost proporcjonalnie do nasilenia CKD. W zależności od stopnia zaawansowania stwierdza się je u około 25% do nawet 46% leczonych [24].

Klopidogrel, prasugrel i tikagrelor

Obecnie chorzy leczeni angioplastyką wieńcową w terapii standardowej otrzymują w znacznej większości inhibitory receptora P2Y₁₂. W zależności od użytego stentu, dodatkowej farmakoterapii (przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwe) oraz chorób współistniejących są one stosowane przez 1–12 miesięcy. Czasami w przypadku nietolerancji ASA zaleca się w zamian długotrwałe przyjmowanie inhibitorów

P2Y12. Podobnie jak w przypadku ASA, dane dotyczące stosowania tych leków wśród osób z CKD są ograniczone.

Klopidogrel to pierwszy przedstawiciel w tej grupie. Jest prolekiem, po aktywacji nieodwracalnie blokuje receptor P2Y12. Ponieważ podlega aktywacji, jego działanie jest nieco wolniejsze i bardziej nieprzewidywalne w stosunku do pozostałych leków tej grupy. W badaniu CURE (*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial*) dodanie go do standardowej terapii powodowało zmniejszenie występowania ponownych epizodów niedokrwiennych. Korzyści te obserwowano tylko w przypadku GFR powyżej 64 ml/min. Poniżej tej granicy przyjmowanie klopidogrelu często nie przynosiło korzyści, a nawet zwiększało częstość krwawień [25]. Podobnie w badaniu CHARISMA (*Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance*) wśród osób z CKD obserwowano niższą skuteczność leczenia klopidogrelem, a w przypadku nefropatii cukrzycowej stwierdzono wręcz szkodliwość terapii [26]. Upośledzona odpowiedź na klopidogrel jest spowodowana zmniejszoną biodostępnością. Jest to związane, po pierwsze, z ograniczonym wchłanianiem leku spowodowanym zaburzeniami flory jelitowej u osób ze schyłkową CKD. Pod drugie u tych osób dochodzi do zmniejszenia ekspresji transportera anionów organicznych, który odpowiada za przemieszczanie leku do komórek wątrobowych i jelitowych. Po trzecie mocznica redukuje ekspresję i aktywność receptorów CYP450s, CYP2C19 oraz CYP3A4, które są niezbędne do metabolizmu klopidogrelu [27].

Prasugrel, podobnie jak klopidogrel, jest nieodwracalnym antagonistą receptora P2Y12. Wykazuje większą i szybszą aktywność przeciwplatekową, dzięki czemu jego działanie jest bardziej przewidywalne. W badaniu TRITON-TIMI 38 (*Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38*) stwierdzono, że stosowanie prasugrelu u osób z ACS redukowało częstość zakrzepicy w stencie oraz ponownego zawału. Niestety obserwowano także wzrost krwawień, w tym występowały krwawienia zagrażające życiu. Nie ma potrzeby modyfikacji dawki prasugrelu u osób z CKD, mimo że w badaniu TRITON-TIMI 38 dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku w schyłkowym stadium CKD były bardzo ograniczone, a pacjenci hemodializowani byli wyłączeni z badania [28]. W badaniu TRILOGY ACS (*TaRgeted platelet Inhibition to cLarify the Optimal strateGy to medically manage Acute Coronary Syndromes*) udowodniono, że prasugrel u osób z CKD w większym stopniu niż klopidogrel zmniejszał reaktywność płytek krwi. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w liczbie powikłań krwotocznych i zakrzepowych między tymi dwoma lekami [4].

Tikagrelol charakteryzuje się krótszym niż w przypadku klopidogrelu okresem półtrwania, w związku z tym musi być przyjmowany 2 razy/dobę. Stanowi on odwracalny inhibitor receptora P2Y12. Jest metabolizowany

w większości w wątrobie, a tylko w małej części przez nerki. Tikagrelol nie wymaga biotransformacji – to sprawia, że wydaje się lekiem z wyboru u osób z CKD. Jego skuteczność została stosunkowo dobrze sprawdzona w badaniu PLATO (*Platelet Inhibition and Patient Outcomes*), w którym osoby z CKD stanowiły aż 21% badanej grupy. U osób z CKD w stadium 3. i 4. w większym stopniu redukowało ryzyko niedokrwienne w stosunku do klopidogrelu. W badaniu tym nie obserwowano także zwiększenia częstości występowania istotnych krwawień. Można przypuszczać, że pacjenci z CKD odniosą większą korzyść z leczenia tikagrelorem w stosunku do klopidogrelu. Należy pamiętać, że podczas stosowania tikagreloru stężenie kreatyniny może znaczenie wzrastać (nawet o 50%), szczególnie u osób starszych, z zaawansowaną CKD oraz leczonych jednocześnie za pomocą inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*). Mechanizm tego zjawiska nie został wyjaśniony. Dlatego podczas leczenia należy oznaczać stężenie kreatyniny po miesiącu stosowania leku, a potem w zależności od nasilenia CKD wyznaczyć kolejne kontrole. Tikagrelol, oprócz blokowania receptora P2Y12, może dodatkowo hamować wychwyt adenozyliny przez erythrocyty i dzięki temu zwiększać perfuzję mięśnia. Efekt ten może mieć szczególnie korzystne znaczenie dla osób z CKD [29]. Zarówno klopidogrel, prasugrel, jak i tikagreloru nie są zalecane do stosowania u osób dializowanych ze względu na brak badań dotyczących bezpieczeństwa ich stosowania w tej grupie osób [30]. U pacjentów po zawale serca CKD jest niezależnym czynnikiem ryzyka nagłej śmierci sercowej, powtórnego zawału oraz udaru mózgu. Według najnowszych doniesień przewlekłe stosowanie tikagreloru u pacjentów z CKD po zawale serca może się przełożyć na zmniejszenie ponownego epizodu sercowo-naczyniowego [31].

Niestety dostępne badania dotyczące zastosowania leków przeciwplatekowych u osób z CKD w większości pochodzą z dużych badań klinicznych, a osoby z CKD stanowią zwykle niewielki odsetek badanych. Takie dane są niepełne i nie można na ich podstawie przedstawić optymalnego sposobu postępowania. Mimo to w wytycznych dotyczących leczenia ostrych zespołów wieńcowych nie zaleca się modyfikacji dawkowania leków przeciwplatekowych u osób poddawanych PCI [32].

Podsumowanie

Liczba osób cierpiących z powodu CKD ze względu na rozpowszechnienie chorób cywilizacyjnych oraz starzenie się społeczeństwa prawdopodobnie będzie stale rosła. Osoby z CKD, a szczególnie z ESRD, mają znacznie zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe zarówno z powodów zakrzepowo-zatorowych, jak i krwotocznych. Zgodnie z zasadą *primum non nocere* rozpoczęcie terapii przeciw-

plytkowej w prewencji pierwotnej u osób z CKD, szczególnie w jej schyłkowym stadium, powinno być odpowiednio uzasadnione. Z jednej strony optymalnie dobrana terapia może się przyczynić do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego i przedłużyć życie, z drugiej zaś podawanie leków przeciwplytkowych bez jednoznacznych wskazań u osób z dodatkowymi czynnikami ryzyka może prowadzić do groźnych powikłań krwotocznych. Odpowiednia terapia przeciwplytkowa jest sztuką balansowana między korzyścią dla pacjenta a potencjalnymi powikłaniami, opartą na wiedzy i doświadczeniu. Niestety nadal istnieje stosunkowo

niewielka liczba badań dotyczących stosowania terapii przeciwplytkowej w CKD, dlatego nie ma ustalonego jednoznacznego, skutecznego i bezpiecznego sposobu postępowania. Według dostępnych danych nie ma konieczności modyfikacji dawkowania leków przeciwplytkowych u osób z CKD w prewencji wtórnej. Wśród inhibitorów P2Y12 u osób z CKD powinny być preferowane tikagrelol i prasugrel.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Abstract

Chronic kidney disease is regarded as one of the most significant risk factors for development of cardiovascular complications including acute coronary syndrome (ACS). In most cases the treatment of ACS requires percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) with additional introduction of dual antiplatelet therapy. In patients with chronic kidney disease antiplatelet therapy tends to be more complicated due to increased risk of both thromboembolic and bleeding events. This paper focuses on the practical aspects of antiplatelet therapy in patients with accompanying chronic kidney disease.

Key words: ischemic heart disease, ASA, acute coronary syndrome, hemodialysis, antiplatelet drugs, chronic kidney disease

Piśmiennictwo

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11(7): e0158765, doi: 10.1371/journal.pone.0158765, indexed in Pubmed: 27383068.
2. Navarro MA, Gosch KL, Spertus JA, et al. Chronic Kidney Disease and Health Status Outcomes Following Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(5), doi: 10.1161/JAHA.115.002772, indexed in Pubmed: 27217497.
3. Tsai TT, Messenger JC, Brennan JM, et al. Safety and efficacy of drug-eluting stents in older patients with chronic kidney disease: a report from the linked CathPCI Registry-CMS claims database. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(18): 1859–1869, doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.056, indexed in Pubmed: 22018296.
4. Melloni C, Cornel JH, Hafley G, et al. Impact of chronic kidney disease on long-term ischemic and bleeding outcomes in medically managed patients with acute coronary syndromes: Insights from the TRILOGY ACS Trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016; 5(6): 443–454, doi: 10.1177/2048872615598631, indexed in Pubmed: 26228448.
5. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Intern Med*. 2002; 137(7): 563–570, indexed in Pubmed: 12353943.
6. Jaroszyńska A, Głowniak A, Brzozowski W, et al. Wpływ przewlekłej choroby nerek na rokowanie i leczenie ostrych zespołów wieńcowych. *Chor Serca Naczyń*. 2014; 11(2): 74–77.
7. Ocak G, Lijfering WM, Verduijn M, et al. Risk of venous thrombosis in patients with chronic kidney disease: identification of high-risk groups. *J Thromb Haemost*. 2013; 11(4): 627–633, doi: 10.1111/jth.12141, indexed in Pubmed: 23433091.
8. Shah SV, Shukla AM, Bose C, et al. Recent advances in understanding the pathogenesis of atherosclerosis in CKD patients. *J Ren Nutr*. 2015; 25(2): 205–208, doi: 10.1053/j.jrn.2014.10.024, indexed in Pubmed: 25556310.
9. Smits JH, van der Linden J, Blankestijn PJ, et al. Coagulation and haemodialysis access thrombosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15(11): 1755–1760, indexed in Pubmed: 11071961.
10. Stevens PE, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013; 158(11): 825–830, doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007, indexed in Pubmed: 23732715.
11. Thijs A, Nanayakkara PWB, Ter Wee PM, et al. Mild-to-moderate renal impairment is associated with platelet activation: a cross-sectional study. *Clin Nephrol*. 2008; 70(4): 325–331, indexed in Pubmed: 18826858.
12. Kshirsagar AV, Craig RG, Moss KL, et al. Periodontal disease adversely affects the survival of patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2009; 75(7): 746–751, doi: 10.1038/ki.2008.660, indexed in Pubmed: 19165177.
13. Rossi M, Campbell KL, Johnson DW, et al. Protein-bound uremic toxins, inflammation and oxidative stress: a cross-sectional study in stage 3-4 chronic kidney disease. *Arch Med Res*. 2014; 45(4): 309–317, doi: 10.1016/j.arcmed.2014.04.002, indexed in Pubmed: 24751327.
14. Alexopoulos D, Panagiotou A. Oral antiplatelet agents and chronic kidney disease. *Hellenic J Cardiol*. 2011; 52(6): 509–515, indexed in Pubmed: 22143014.

15. Noris M, Benigni A, Boccardo P, et al. Enhanced nitric oxide synthesis in uremia: implications for platelet dysfunction and dialysis hypotension. *Kidney Int.* 1993; 44(2): 445–450, indexed in Pubmed: 8377388.
16. Harmon JP, Zimmerman DL, Zimmerman DL. Anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with chronic kidney disease: risks versus benefits review. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013; 22(6): 624–628, doi: 10.1097/MNH.0b013e328365adca, indexed in Pubmed: 24100216.
17. Masson P, Webster AC, Hong M, et al. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30(7): 1162–1169, doi: 10.1093/ndt/gfv009, indexed in Pubmed: 25681099.
18. Kim AeJ, Lim HJ, Ro H, et al. Low-dose aspirin for prevention of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *PLoS One.* 2014; 9(8): e104179, doi: 10.1371/journal.pone.0104179, indexed in Pubmed: 25093403.
19. Baigent C, Landray M, Leaper C, et al. First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45(3): 473–484, doi: 10.1053/j.ajkd.2004.11.015, indexed in Pubmed: 15754269.
20. Rhee JW, Wiviott SD, Scirica BM, et al. Clinical features, use of evidence-based therapies, and cardiovascular outcomes among patients with chronic kidney disease following non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Clin Cardiol.* 2014; 37(6): 350–356, doi: 10.1002/clc.22253, indexed in Pubmed: 24481910.
21. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002; 324(7329): 71–86, indexed in Pubmed: 11786451.
22. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, et al. Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012; 156(6): 445–459, doi: 10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00007, indexed in Pubmed: 22431677.
23. Major RW, Oozeerally I, Dawson S, et al. Aspirin and cardiovascular primary prevention in non-endstage chronic kidney disease: A meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2016; 251: 177–182, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.013, indexed in Pubmed: 27341534.
24. Tanrikulu AM, Ozben B, Koc M, et al. Aspirin resistance in patients with chronic renal failure. *J Nephrol.* 2011; 24(5): 636–646, indexed in Pubmed: 21279952.
25. Keltai M, Tonelli M, Mann JFE, et al. CURE Trial Investigators. Renal function and outcomes in acute coronary syndrome: impact of clopidogrel. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007; 14(2): 312–318, doi: 10.1097/01.hjr.0000220582.19516.a6, indexed in Pubmed: 17446813.
26. Dasgupta A, Steinhilb SR, Bhatt DL, et al. CHARISMA Investigators. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized to clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance [CHARISMA] trial). *Am J Cardiol.* 2009; 103(10): 1359–1363, doi: 10.1016/j.amjcard.2009.01.342, indexed in Pubmed: 19427428.
27. Morel O, Muller C, Jesel L, et al. Impaired platelet P2Y12 inhibition by thienopyridines in chronic kidney disease: mechanisms, clinical relevance and pharmacological options. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28(8): 1994–2002, doi: 10.1093/ndt/gft027, indexed in Pubmed: 23476040.
28. Small DS, Wrishko RE, Ernest CS, et al. Prasugrel pharmacokinetics and pharmacodynamics in subjects with moderate renal impairment and end-stage renal disease. *J Clin Pharm Ther.* 2009; 34(5): 585–594, doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01068.x, indexed in Pubmed: 19744014.
29. Montalescot G, Silvain J. Ticagrelor in the renal dysfunction subgroup: subjugated or substantiated? *Circulation.* 2010; 122(11): 1049–1052, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.974683, indexed in Pubmed: 20805425.
30. James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation.* 2010; 122(11): 1056–1067, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933796, indexed in Pubmed: 20805430.
31. Magnani G, Storey RF, Steg G, et al. Efficacy and safety of ticagrelor for long-term secondary prevention of atherothrombotic events in relation to renal function: insights from the PEGASUS-TIMI 54 trial. *Eur Heart J.* 2016; 37(4): 400–408, doi: 10.1093/eurheartj/ehv482, indexed in Pubmed: 26443023.
32. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST w 2015 roku. *Kardiologia Polska.* 2015; 73(12): 1207–1294, doi: 10.5603/kp.2015.0243.