

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ И НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Ф.И. Белялов*

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования
664079, Иркутск, мкр. Юбилейный, 100

У пациентов с острым коронарным синдромом коморбидное снижение функции почек затрудняет диагностику, ухудшает прогноз, уменьшает эффективность реперфузии и повышает риск кровотечений. Важно стремиться к лечению, основанному на доказательных исследованиях, в соответствии с имеющимися рекомендациями авторитетных профессиональных сообществ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, дисфункция почек, хроническая болезнь почек, острое повреждение почек.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(1):72-78

Acute coronary syndrome and renal dysfunction

F.I. Belyalov*

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education. Microrion Yubileiny 100, Irkutsk, 664079 Russia

Renal dysfunction in patients with acute coronary syndrome complicates the diagnosis, worsens the short- and long-term prognosis, reduces the effectiveness of the reperfusion therapy, and increases the risk of bleeding. It is important to aim for treatment based on the evidence-based studies and according to the updated guidelines of the professional associations.

Keywords: acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, renal dysfunction, chronic kidney disease, acute renal injury.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(1):72-78

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): fbelyalov@mail.ru

Острый коронарный синдром (ОКС), включающий нестабильную стенокардию и инфаркт миокарда (ИМ), нередко сопровождается нарушением функции почек, которое имело место до коронарного события, либо появилось вследствие сердечной недостаточности или введения контрастных веществ.

Эпидемиологические исследования фиксируют увеличение числа пациентов с коморбидным нарушением функции почек. Например, по данным американской национальной госпитальной базы данных в течение 8 лет число пациентов с терминальной почечной недостаточностью и диагностированным ИМ увеличилось в 1,5 раза, при этом госпитальная летальность возросла с 22 до 25% [1].

Среди поражений почек чаще определяется хроническая болезнь почек (ХБП), которая обычно вызывается артериальной гипертензией или сахарным диабетом. По данным регистра ACTION критерии ХБП выявили у 31% пациентов с ИМ без подъема ST и у 43% при ИМ с подъемом ST [2]. Частота острого повреждения почек составила 16%, в том числе 4% с тяжелым повреждением.

Влияние почечной дисфункции на прогноз ОКС

Сниженная функция почек хроническая или острая – независимый фактор неблагоприятного прогноза

ОКС. Не случайно уровень креатинина включен в шкалу прогноза GRACE. Другими ренальными предикторами могут быть расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), клиренс креатинина и цистатин С [3,4].

Большая тяжесть поражения почек приводит к повышению госпитальной и отдаленной смертности, риска сердечно-сосудистых осложнений. При ОКС без подъема ST по данным мета-анализа пяти исследований TIMI снижение рСКФ ассоциировалось с возрастанием 30-дневной и 6-месячной смертности, а также частоты рецидивов ишемии миокарда, инсультов [5]. Анализ данных исследований TIMI, InTIME-II у пациентов с ИМ и подъемом ST выявил повышение 30-дневной летальности при легкой, умеренной и тяжелой дисфункции почек в 1,4, 2,1 и 3,8 раза по сравнению с нормальной функцией почек [6]. К концу года наблюдения в корейском регистре у пациентов с ИМ и снижением клиренса креатинина до 30-59, 15-29 и менее 15 мл/мин риск сердечно-сосудистых событий увеличился в 1,6, 2,1 и 2,5 раза [7].

На каждые 10 мл/мин снижения клиренса креатинина или рСКФ смертность у пациентов с ИМ и подъемом ST повышается на 30-40%, а у пациентов с ИМ без подъема ST – на 25-30% [8].

При коморбидной ХБП 3а, 3б, 4 и 5 стадий у пациентов с ИМ и подъемом ST госпитальная смертность повысилась в 2,5, 3,7, 4,8 и 8 раз, а для ИМ без подъема ST аналогичное повышение составило 1,8, 2,4, 3,5 и 4,1 раза, соответственно [2]. Неблагоприятное влияние ХБП на прогноз может сохраняться на протяжении 10 лет и более [9].

Сведения об авторе:

Белялов Фарид Исмагильевич – д.м.н., профессор кафедры геронтологии и гериатрии ИГМАПО

Среди пациентов с ОКС с умеренным и тяжелым острым повреждением почек госпитальная летальность составила 14 и 32% по сравнению с 2% у пациентов без острого почечного поражения [10]. Острое повреждение почек и контрастная нефропатия ассоциируются с неблагоприятным краткосрочным и долгосрочным прогнозом, и прямо коррелировали с тяжестью дисфункции почек [10-12].

Методы оценки функции почек

В большинстве случаев (78%) у пациентов с ОКС уровень креатинина остается стабильным, и лишь у 11% отмечается его увеличение [13]. Для оценки функции почек чаще всего используется рСКФ, которую можно вычислить по разным формулам. В современных рекомендациях по ХБП предпочтение отдают формуле СКD-EPI, которая считается наиболее точной [14].

У пациентов с ИМ с подъемом ST сравнение различных методик рСКФ и цистатина С с прямой оценкой клубочковой фильтрации показало, что формула СКD-EPI лучше классифицировала ХБП по сравнению с формулой MDRD, а оценка клиренса креатинина по Кокрофту-Голду была менее точной [15]. Использование цистатина С может быть затруднительным, так как у пациентов с острым ИМ было выявлено повышение уровня этого белка на 19%, диспропорциональное уровню креатинина.

В то же время у пациентов с ИМ используемые методы оценки функции почек могут иметь разную прогностическую ценность. Результаты сравнительных исследований противоречивы и показывают преимущество разных методик, включая рСКФ по формулам Мейо, СКD-EPI и оценку клиренса креатинина [8, 16-18].

Для коррекции доз медикаментозных препаратов традиционно используется оценка клиренса креатинина [19]. В последние годы наблюдается тенденция унифицировать использование рСКФ по СКD-EPI как для оценки стадии ХБП, так и для коррекции доз лекарственных препаратов, выводящихся через почки.

Следует отметить, что оценка рСКФ может быть весьма неточной при начальных стадиях дисфункции почек, быстром изменении функции почек, кахексии или ожирении, заболеваниях мышц, параплегии, диете с ограничением или избытком креатина, приеме нефротоксичных препаратов, диализе.

Диагностика инфаркта миокарда

ИМ у пациентов с выраженной ХБП реже проявляется болями в грудной клетке, руке и шее, подъемом сегмента ST на электрокардиограмме, чаще – одышкой и сердечной недостаточностью [20, 21]. Соответственно, увеличивается диагностическая значимость сердечных тропонинов, повышение которых у пациентов

с ОКС и ХБП ассоциируется с повышением краткосрочной и долгосрочной смертности [22].

Дисфункция почек приводит к снижению выведения тропонинов и креатинкиназы, поэтому диагностическая точность сердечных биомаркеров существенно снижается [23]. Мета-анализ исследований показал, что у пациентов с ХБП при диагностике ОКС повышение тропонинов Т и I в крови дает ложноположительные результаты в 14-69% и 0-52%, а ложноотрицательные результаты – в 0-29% и 6-57%, соответственно [22].

В этой связи большее значение придают быстрому повышению (например, на 5-19 нг/л за 1 час или 20-30% за 1,5 часа в зависимости от аппарата и методики) с последующим снижением уровня биомаркеров в плазме крови [24, 25]. В качестве прогностического индикатора при ОКС без подъема ST можно использовать исходно высокое значение тропонина (например, тропонин Т > 100 нг/л) [26]. Однако если с целью увеличения специфичности тестов повышать пороговое значение тропонина, то может существенно снизиться чувствительность [27].

Современные высокочувствительные и более кардиоспецифичные тесты тропонина Т не обнаруживают существенного отличия в диагностической информативности от тестов с тропонином I при дисфункции почек, в отличие от ранних версий [28-30].

Использование прогностических шкал позволяет ранжировать пациентов по степени риска и помогает выбрать оптимальную тактику лечения. Шкала риска TIMI продемонстрировала приемлемую прогностическую ценность у пациентов с ОКС без подъема ST на разных стадиях ХБП, включая гемодиализ [31]. Включение в шкалу клиренса креатинина < 60 и < 30 мл/мин увеличило число пациентов с высоким риском, но не могло существенно повлиять на клиническую практику [32].

Исключение уровня креатинина и классов сердечной недостаточности Killip в шкале mini-GRACE ухудшило прогностические возможности шкалы GRACE у пациентов высокого риска.

Тромболизис

Сложность выработки специфических рекомендаций по лечению пациентов с ОКС и нарушением функции почек связана с исключением этих пациентов из подавляющего большинства рандомизированных контролируемых исследований [33, 34]. Использование анализа подгрупп рандомизированных контролируемых исследований ограничено невысокой надежностью результатов, которые обычно не включают в выводы рекомендаций. Выбор противотромботических препаратов в зависимости от стадии ХБП основан на последних ис-

Таблица 1. Показания к противотромботической терапии в зависимости от стадии ХБП

Препараты	Стадия ХБП (рСКФ, мл/мин/1,73 м ²)				
	1 (≥90)	2 (60-89)	3 (30-59)	4 (15-29)	5 (<15)
Аспирин	+	+	+	+	+
Клопидогрел	+	+	+	-	-
Тикагрелор	+	+	+	+	+
Нефракционированный гепарин	+	+	+	+	+
Эноксапарин	+	+	+	±	-
Фондапаринукс	+	+	+	-	-
Тромболитики	+	+	±	-	-

ХБП – хроническая болезнь почек; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
«+» применение возможно; «-» применение противопоказано

следованиях и клинических рекомендациях и представлен в табл. 1 [35, 36].

Пациенты с ОКС существенно реже получают тромболитические препараты и реваскуляризационную терапию [37]. Сдержанность применения наиболее эффективных методов лечения связана с повышенным риском кровотечений, других осложнений, потенциально худшими результатами лечения.

Анализ подгрупп совокупных данных 4-х исследований TIMI у пациентов после тромболитической терапии с нормальным (≥90 мл/мин), легким (60-89 мл/мин), умеренным (30-59 мл/мин) и выраженным (<30 мл/мин) снижением клиренса креатинина показал повышение 30-дневной смертности (2%, 5%, 14% и 31%) и частоты внутримозговых геморрагий (0,6%, 0,8%, 1,8%, 3%) [38]. При этом достигнутая проходимость инфаркт-ассоциированных коронарных артерий достоверно не отличалась.

По данным крупного регистра GRACE тромболитизис не повлиял существенно на госпитальную летальность у пациентов с легкой и выраженной дисфункцией почек, и повысил летальность на 35% при умеренной нарушении функции почек с рСКФ 30-59 мл/мин/1,73 м² [39].

Современные рекомендации рассматривают тромболитическую терапию как альтернативу чрескожному коронарному вмешательству у пациентов с ОКС с подъемом ST независимо от наличия дисфункции почек. Вместе с тем нет убедительных данных об эффективности тромболитизиса при ХБП 3-5 стадий.

Принимая решение о назначении тромболитизиса, следует обратить внимание, что дозы тромболитиков не меняются при нарушении функции почек, которая не включена в перечень абсолютных и относительных противопоказаний [40].

Коронарное вмешательство

Число пациентов с ОКС, которым проводится коронарное вмешательство, в последние годы значительно

увеличилось. Даже у пациентов с терминальной почечной недостаточностью и ИМ с подъемом ST в США доля коронарных вмешательств возросла с 19 до 38% [1].

Снижение функции почек значительно повышает госпитальную и отдаленную смертность после коронарного вмешательства. У пациентов с ИМ и 3-5 стадиями ХБП в проспективном исследовании риск госпитальной летальности был заметно выше (23% против 4%), чем у остальных пациентов [41]. В исследовании HORIZONS-AMI в группе пациентов с ИМ и подъемом ST наличие ХБП увеличило 3-летнюю смертность в почти 4 раза, а риск кровотечений – в 3 раза [42].

После внутрикоронарного вмешательства при ИМ прогноз существенно зависел от степени дисфункции почек: при нормальной функции, умеренном и выраженном снижении рСКФ смертность в течение 30 дней составила 2, 8 и 22%, соответственно [44]. Несмотря на успехи современных методов реваскуляризации, прогноз у пациентов с ХБП 4-5 стадий остается плохим [43].

Вместе с тем, реваскуляризация в целом сохраняет эффективность у пациентов с ОКС и коморбидным нарушением функции почек. По данным мета-анализа большого числа исследований показано, что реваскуляризация снижает годовую смертность на 64% у пациентов с ОКС без подъема ST и рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² [43]. У пациентов с ИМ без подъема ST в исследовании SWEDEHEART ранняя инвазивная терапия ассоциировалась с повышением годовой выживаемости на 36%, однако не наблюдалось пользы у пациентов с почечной недостаточностью и находящихся на диализе [45].

Первичное коронарное вмешательство у пациентов с ИМ с подъемом ST является лечением выбора. Однако имеется дефицит исследований, доказывающих эффективность инвазивной реперфузии у пациентов с ХБП. Например, в регистре GRACE, включившем 12532 пациента, в случаях снижения рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² первичное чрескожное коронарное вмешательство не

снизило госпитальную смертность по сравнению с пациентами без реперфузии [39].

У пациентов с ИМ и нарушенной функцией почек коронарное вмешательство ассоциируется с существенным повышением риска кровотечений, рестенозов и тромбоза стента [46,47]. Поэтому предпочтение следует отдавать стентам, выделяющих лекарства, последних поколений.

Большой проблемой коронарных вмешательств является контраст-индуцированная нефропатия. После коронарной ангиопластики в 13-28% случаев развивается контрастная нефропатия [48,49].

Основным фактором риска данного заболевания считается предшествующая ХБП, кроме того, не исключается влияние диабета, дегидратации, сердечной недостаточности и дисфункции левого желудочка, возраста старше 80 лет, выраженной гипотензии [50, 51]. С целью профилактики контраст-индуцированной нефропатии у пациентов с ИМ следует осторожнее проводить гидратацию с учетом дисфункции левого желудочка, использовать минимально необходимый объем контраста и выбирать низкоосмолярные препараты, которые, однако, существенно дороже.

У 16% пациентов после коронарного вмешательства наблюдается прогрессирующее снижение функции почек, определяемое как увеличение уровня креатинина более чем на 25% в течение 6-8 мес [52]. В то же время, инвазивная реперфузия не увеличила существенно риск диализа при наблюдении за 10516 пациентами с ОКС в течение 2,5 лет [53].

Противотромботические препараты

Пациентам с ИМ и нарушением функции почек показано такое же лечение, как и при нормальной функции почек, однако на практике часто проводится менее активная терапия [54, 55].

Сложность противотромботического лечения ОКС с коморбидной дисфункцией почек связана с возможным снижением эффективности, увеличением риска кровотечений, необходимостью коррекции доз препаратов и проблемами применения антидотов. Например, у пациентов с ИМ без подъема ST при сопутствующей ХБП 3-5 стадий риск кровотечений возрастал в 1,5-2,8 раза [47]. Для более точной оценки соотношения пользы/риска терапии помощь может оказать шкала риска кровотечений CRUSADE, которая включает клиренс креатинина, и показала применимость у пациентов ИМ с подъемом ST после первичного коронарного вмешательства [56,57].

При тяжелой дисфункции почек предпочтительнее инфузия нефракционированного гепарина под тщательным контролем активированного тромбопластинного времени, поскольку прекращение инфузии при кровотечении приводит к быстрому (до 4 час) об-

ратному развитию антикоагуляционного эффекта. В терапевтических дозах клиренс нефракционированного гепарина в основном осуществляется через эндотелиальные рецепторы и макрофаги [58].

Низкомолекулярные гепарины действуют длительнее, выводятся почками, и применение препаратов при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин не рекомендуется [24]. При необходимости использования эноксапарина у пациентов с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин дозу уменьшают до 1 мг/кг однократно, а при <15 мл/мин эноксапарин не рекомендуется [24]. Например, в этих случаях введение эноксапарина повышает риск кровотечений более чем в два раза [59].

Эффективность и частота больших кровотечений при использовании эноксапарина и нефракционированного гепарина у пациентов с выраженным нарушением функции почек оказались сопоставимыми при рСКФ менее 60 мл/мин в исследованиях ESSENCE и TIMI 11B [60]. По данным исследования ExTRACT-TIMI 25 эноксапарин после тромболизиса снизил риск смерти и реинфарктов по сравнению с нефракционированным гепарином при клиренсе креатинина >60 мл/мин, однако при более выраженной дисфункции почек различия исчезли, а в группе эноксапарина повысился риск больших кровотечений, включая внутримозговые [61].

Около 70% фондапаринукса экскретируется почками в неизменном виде, а при клиренсе креатинина менее 20-30 мл/мин выведение препарата снижается в 5 раз. Поэтому доза препарата при клиренсе креатинина 30-59 мл/мин доза снижается в два раза (1,25 мг один раз подкожно), а при <20-30 мл/мин препарат применять не рекомендуют [24, 40].

У пациентов с ОКС без подъема ST в исследовании OASIS-5 фондапаринукс был не менее эффективным, чем эноксапарин, зато более безопасным в отношении риска больших кровотечений при клиренсе креатинина <58 мл/мин [62].

Таким образом, в случае необходимого назначения антикоагулянтов при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин рекомендуется инфузия нефракционированного гепарина, а при менее тяжелом поражении почек предпочтительнее использовать фондапаринукс из-за более низкого риска кровотечений.

Мета-анализ рандомизированных исследований и многочисленные наблюдательные исследования подтвердили эффективность аспирина у пациентов с ХБП, включая терминальную почечную недостаточность, без заметного увеличения риска больших кровотечений [63].

Нарушение функции почек снижает чувствительность к клопидогрелу на 3-5 стадиях ХБП, которую не удается преодолеть повышением дозы [64, 65]. Клини-

ческая эффективность препарата у пациентов с ОКС при выраженной дисфункции почек также снижается по данным исследований CREDO, CLARITY-TIMI 28 и CURE [66-69].

Иная ситуация с другим ингибитором P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов – тикагрелором. Преимущество тикагрелора над клопидогрелем у пациентов с ИМ с подъемом ST после инвазивной реперфузии и с ИМ без подъема ST сохранялось и даже возрастало и при дисфункции почек в исследовании PLATO [70]. У пациентов с ХБП абсолютное снижение частоты сердечно-сосудистых событий и смертности составило 4,7% и 4% по сравнению с 1% и 0,5% у пациентов с нормальной функцией почек без значительного увеличения риска больших кровотечений.

При длительном лечении тикагрелором пациентов с ИМ с подъемом и без подъема ST в исследовании PEGASUS-TIMI 54 снижение риска сердечно-сосудистых событий было установлено независимо от снижения рСКФ, при этом в группе с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² абсолютное снижение было даже большим (2,7% против 0,63%) ввиду более высокого исходного риска [71].

Снижение функции почек не нарушает существенно способность тикагрелора ингибировать функцию тромбоцитов [72]. Однако, если пациенты получали блокаторы рецепторов ангиотензина, риск почечной недостаточности, одышки, кровотечений и смерти был выше, чем при использовании клопидогрела в случаях рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² [73].

Важно учитывать возможность повышения уровня креатинина при лечении тикагрелором. В исследовании PLATO у 26% пациентов уровень креатинина увеличился >30%, а у 8% даже >50%. Среди факторов риска ухудшения функции почек отмечают возраст >75 лет, предшествующую умеренную/выраженную ХБП, прием блокаторов рецепторов ангиотензина [73]. Европейское агентство по лекарствам рекомендует оценивать функцию почек через мес после начала приема тикагрелора.

Другие препараты

По данным регистров пациенты с ИМ применяли бета-адреноблокаторы (БАБ), аспирин и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) на 30-66% реже при выраженной дисфункции почек [74, 75]. В то же время даже у пациентов с терминальной почечной недостаточностью 30-дневная смертность в случае лечения аспирином, БАБ и иАПФ снижалась на 22, 36 и 42%, что свидетельствует о сохранении эффективности этих препаратов при нарушении функции почек [75].

Бета-адреноблокаторы сохраняют эффективность при снижении функции почек по данным нескольких наблюдательных исследований, включая терминальную почечную недостаточность [37, 74-76].

Часто у пациентов с нарушением функции почек неоправданно ограничивают прием иАПФ, которые при назначении в первые сут снижают смертность при ИМ с подъемом ST и показаны при систолической дисфункции левого желудочка, сердечной недостаточности, сахарном диабете, артериальной гипертензии и сниженной функции почек [24, 40]. В этой связи важно отметить, что иАПФ оказались даже более эффективными при коморбидной ХБП [77].

При дисфункции почек согласно инструкциям к препаратам, одобренным авторитетными регулирующими органами, не требуется коррекции доз БАБ (пропранолол, метопролол, бисопролол, карведилол), валсартана, нитроглицерина.

Статины – основные препараты, влияющие на атеросклеротическую бляшку путем замедления ее роста, укрепления капсулы, снижения риска эрозий и разрывов. У пациентов после ИМ статины сохраняли эффективность при дисфункции почек, за исключением 5 стадии ХБП [78-80]. Расчеты показывают, что для предупреждения одной смерти в течение 2 лет принимать статины необходимо 15 пациентам с ИМ с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м², а при рСКФ >90 мл/мин/1,73 м² – уже 67 пациентам [81].

Рекомендуется ограничить дозы аторвастатина до 20 мг/сут и розувастатина до 10 мг/сут у пациентов с ХБП

Таблица 2. Показания к медикаментозной терапии в зависимости от стадии ХБП

Препараты	Стадия ХБП (рСКФ, мл/мин/1,73 м ²)				
	1 (≥90)	2 (60-89)	3 (30-59)	4 (15-29)	5 (<15)
Бета-адреноблокаторы	+	+	+	+	+
иАПФ/БРА	+	+	+	+	±
Антагонисты МКР	+	+	±	-	-
Статины	+	+	+	+	-

ХБП – хроническая болезнь почек; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; МКР – минералокортикоидные рецепторы
«+» применение возможно; «-» применение противопоказано

3-5 стадий ввиду повышения риска побочных эффектов, включая тяжелую миопатию [82].

Показания к медикаментозной терапии в зависимости от стадии ХБП приведены в табл. 2.

Заключение

У пациентов с острым коронарным синдромом коморбидное снижение функции почек затрудняет диагностику, ухудшает прогноз, уменьшает эффективность реперфузии и повышает риск кровотечений. Важно стремиться лечению, основанному на доказательствах, в соответствии с имеющимися рекомендациями авторитетных профессиональных сообществ. Вместе с тем, су-

ществующие рекомендации по ведению пациентов в условиях коморбидности менее надежны, поскольку основаны на данных когортных исследований и анализе подгрупп рандомизированных исследований. Поэтому для наиболее распространенных коморбидных состояний, к которым, несомненно, следует отнести нарушение функции почек, необходимы соответствующим образом спланированные исследования и отдельные клинические рекомендации.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Gupta T, Harikrishnan P, Kolte D et al. Trends in Management and Outcomes of ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients With End-Stage Renal Disease in the United States. *The American journal of cardiology* 2015;115:1033-41.
- 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. *Circulation* 2010;121:357-65.
- Silva D, Cortez-Dias N, Jorge C et al. Cystatin C as Prognostic Biomarker in ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. *The American journal of cardiology* 2012;109(10):1431-8.
- Hlatky MA, Shilane D, Chang TI, et al. Incremental prognostic information from kidney function in patients with new onset coronary heart disease. *American heart journal* 2014;167(1):86-92.
- Gibson CM, Dumaine RL, Gelfand EV et al. 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(22):1998-2005
- Gibson C.M., Pinto D.C., Murphy S.A et al. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1535-43.
- Bae EH, Lim SY, Cho KH et al. GFR and Cardiovascular Outcomes After Acute Myocardial Infarction: Results From the Korea Acute Myocardial Infarction Registry. *American journal of kidney diseases* 2012;59(6):795-802.
- Orvin K, Eisen A, Goldenberg I et al. The proxy of renal function that most accurately predicts short- and long-term outcome after acute coronary syndrome. *American Heart Journal* 2015;169:702-12.e3.
- Dohi T, Kasai T, Miyauchi K et al. Prognostic impact of chronic kidney disease on 10-year clinical outcomes among patients with acute coronary syndrome. *J Cardiol* 2012;60(6):438-42.
- Fox CS, Muntner P, Chen AY et al. Short-Term Outcomes of Acute Myocardial Infarction in Patients With Acute Kidney Injury. *Circulation* 2012;125(3):497-504.
- Goldberg A, Kogan E, Hammerman H. et al. The impact of transient and persistent acute kidney injury on long-term outcomes after acute myocardial infarction. *Kidney International* 2009;76:900-6.
- Choi JS, Kim YA, Kim MJ et al. Relation Between Transient or Persistent Acute Kidney Injury and Long-Term Mortality in Patients With Myocardial Infarction. *The American journal of cardiology* 2013;112(1):41-5.
- Marenzi G, Cabiali A, Cosentino N et al. Prognostic significance of serum creatinine and its change patterns in patients with acute coronary syndromes. *American Heart Journal* 2015;169:363-70.
- KDIGO clinical practice guideline for evaluation and management of CKD. *Kidney Int* 2013;Suppl 3:1-150.
- Venetsanos D, Alfredsson J, Segelmark M et al. Glomerular filtration rate (GFR) during and after STEMI: a single-centre, methodological study comparing estimated and measured GFR. *BMJ Open* 2015;5(9):e007835.
- Tomaszuk-Kazberuk A, Kozuch M, Malyszko J, et al. Which method of GFR estimation has the best prognostic value in patients treated with primary PCI: Cockcroft-Gault formula, MDRD, or CKD-EPI equation? – A 6-year follow-up. *Ren Fail* 2011;33(10):983-9.
- Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, et al. Cockcroft-Gault is better than the Modification of Diet in Renal Disease study formula at predicting outcome after a myocardial infarction. *American heart journal* 2010;159(6):979-86.
- Choi JS, Kim CS, Bae EH, et al. Predicting outcomes after myocardial infarction by using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation in comparison with the MDRD study equation. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(10):3868-74.
- Melloni C, Peterson ED, Chen AY et al. Cockcroft-Gault Versus Modification of Diet in Renal Disease: Importance of GFR Formula for Classification of CKD in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:991-6.
- Sosnov J, Lessard D, Goldberg RJ et al. Differential Symptoms of Acute Myocardial Infarction in Patients With Kidney Disease: A Community-Wide Perspective. *AJKD* 2006;47:378-84.
- Shroff GR, Frederick PD, Herzog CA. Renal failure and acute myocardial infarction: Clinical characteristics in patients with advanced chronic kidney disease, on dialysis, and without chronic kidney disease. *American heart journal* 2012;163(3):399-406.
- Stacy SR, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Role of Troponin in Patients With Chronic Kidney Disease and Suspected Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2014;161:502-512.
- Pfortmueller CA, Funk G-C, Marti G, et al. Diagnostic Performance of High-Sensitive Troponin T in Patients With Renal Insufficiency. *The American journal of cardiology* 2013;112(12):1968-72.
- 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016;37(3):267-315.
- Veljkov VV. The new universal definition of myocardial infarction: critical high-sensitivity troponin - relevance for cardiology and cardiac surgery. Moscow: ZAO Diakon; 2015. In Russian (Вельков В.В. Новое универсальное определение инфаркта миокарда: решающее значение высокочувствительных тропонинов – актуальность для кардиологии и кардиохирургии. Москва: ЗАО Диакон; 2015).
- Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B et al. Troponin T Levels in Patients with Acute Coronary Syndromes, with or without Renal Dysfunction. *NEJM* 2002;346:2047-52.
- Fehr T, Knoflach A, Ammann P et al. Differential use of cardiac troponin T versus I in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2003;59(1):35-9.
- Freda BJ, Tang WH, Van Lente F et al. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2065-71.
- Lamb EJ, Kenny C, Abbas NA et al. Cardiac Troponin I Concentration Is Commonly Increased in Non-dialysis Patients With CKD: Experience With a Sensitive Assay. *AJKD* 2007;49:507-16.
- Nakai K, Nakai K, Nagane Y et al. Serum levels of cardiac troponin I and other marker proteins in patients with chronic renal failure. *Clin Exp Nephrol* 2004;8(1):43-7.
- Usman B, Annapoorna SK, Samin KS et al. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Risk Score and Mortality in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease and on Dialysis. *The American journal of cardiology*. 2009;103(11):1513-7.
- Go J, Narmi A, Sype J, et al. Impact of renal dysfunction on the prognostic value of the TIMI risk score in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Coron Artery Dis* 2011;22(6):411-5.
- Charytan D, Kuntz RE. The exclusion of patients with chronic kidney disease from clinical trials in coronary artery disease. *Kidney Int* 2006;70:2021-30.
- Coca SG, Krumholz HM, Garg AX et al. Underrepresentation of Renal Disease in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Disease. *JAMA* 2006;296:1377-84.
- Basra SS, Tsai P, Lakkis NM. Safety and efficacy of antiplatelet and antithrombotic therapy in acute coronary syndrome patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(22):2263-9.
- Washam JB, Herzog CA, Beitelshes AL et al. Pharmacotherapy in Chronic Kidney Disease Patients Presenting With Acute Coronary Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2015;131(12):1123-49.
- Yan AT, Yan RT, Tan M, Constance C, et al. Treatment and one-year outcome of patients with renal dysfunction across the broad spectrum of acute coronary syndromes. *Can J Cardiol* 2006;22(2):115-20.
- Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA et al. TIMI Study Group. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1535-43.
- Medi C, Montalescot G, Budaj A et al. 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(1):26-33.
- 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127(4):e362-425.
- Vasu S, Gruberg L, Brown DL. The impact of advanced chronic kidney disease on in-hospital mortality following percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70(5):701-5.
- Saltzman AJ, Stone GW, Claessen BE, et al. Long-term impact of chronic kidney disease in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4(9):1011-9.

43. Nauta ST, van Domburg RT, Nuis RJ, et al. Decline in 20-year mortality after myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: evolution from the prethrombolysis to the percutaneous coronary intervention era. *Kidney Int* 2013;84(2):353-8.
44. Huang HD, Alam M, Hamzeh I, et al. Patients with severe chronic kidney disease benefit from early revascularization after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2013;168(4):3741-6.
45. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, et al. Influence of Renal Function on the Effects of Early Revascularization in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2009;120(10):851-8.
46. 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.
47. Hanna EB, Chen AY, Roe MT, Saucedo JF. Characteristics and in-hospital outcomes of patients presenting with non-ST-segment elevation myocardial infarction found to have significant coronary artery disease on coronary angiography and managed medically. *AJH* 2012;164:52-7.
48. Marenzi G, Cabiati A, Bertoli SV et al. Incidence and Relevance of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With Acute Coronary Syndromes. *The American journal of cardiology* 2013;111(6):816-22.
49. Takeshi S., Masayuki M., Hiroshi K et al. Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Emergency Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome. *The American journal of cardiology* 2010;105(5):624-8.
50. Wichmann JL, Katzberg RW, Litwin SE, et al. Contrast-Induced Nephropathy. *Circulation* 2015;132(20):1931-6.
51. Shacham Y, Leshem-Rubinow E, Gal-Oz A et al. Association of Left Ventricular Function and Acute Kidney Injury Among ST-Elevation Myocardial Infarction Patients Treated by Primary Percutaneous Intervention. *American Journal of Cardiology* 2015;115:293-7.
52. Nemoto N, Iwasaki M, Nakanishi M et al. Impact of Continuous Deterioration of Kidney Function 6 to 8 Months After Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome. *The American journal of cardiology* 2014;113:1647-51.
53. James MT, Tonelli M, Ghali WA et al. Renal outcomes associated with invasive versus conservative management of acute coronary syndrome: propensity matched cohort study. *BMJ* 2013;347:f4151.
54. Han JH, Chandra A, Mulgund J et al. Chronic Kidney Disease in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *AJM* 2006;119:248-54.
55. Winkelmayer WC, Charytan DM, Brookhart MA et al. Kidney Function and Use of Recommended Medications after Myocardial Infarction in Elderly Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:796-801.
56. Ariza-Solé A, Sánchez-Elvira G, Sánchez-Salado JC et al. CRUSADE bleeding risk score validation for ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Thromb Res* 2013;132(6):652-8.
57. Flores-Ríos X, Couto-Mallón D, Rodríguez-Garrido J et al. Comparison of the performance of the CRUSADE, ACUITY-HORIZONS, and ACTION bleeding risk scores in STEMI undergoing primary PCI. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013;2(1):19-26.
58. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JJ et al. Parenteral Anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 (suppl)):e245-435.
59. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006;144:673-84.
60. Spinler SA, Inverso SM, Cohen M, et al. Safety and efficacy of unfractionated heparin versus enoxaparin in patients who are obese and patients with severe renal impairment: analysis from the ESSENCE and TIMI 11B studies. *Am Heart J* 2003;146:33-41.
61. Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic. *Eur Heart J* 2007;28(13):1566-73.
62. Fox KAA, Bassand JP, Mehta SR et al. Influence of Renal Function on the Efficacy and Safety of Fondaparinux Relative to Enoxaparin in Non ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Ann Intern Med* 2007; 147:304-10.
63. 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;324:71-86.
64. Htun P, Fateh-Moghadam S, Bischofs C, et al. Low Responsiveness to Clopidogrel Increases Risk among CKD Patients Undergoing Coronary Intervention. *JASN* 2011;22(4):627-33.
65. Sang HP, Weon K, Chung SP et al. A Comparison of Clopidogrel Responsiveness in Patients With Versus Without Chronic Renal Failure. *The American journal of cardiology*. 2009;104(9):1292-5.
66. 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. *Ann Intern Med* 2012;156(6):445-59.
67. Best PJ, Steinhilber SR, Berger PB, et al. The efficacy and safety of short- and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney disease: results from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *Am Heart J* 2008; 155(4): 687-93.
68. Ahmed S, Gibson MC, Cannon CP, et al. Impact of reduced glomerular filtration rate on outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis: a CLARITY-TIMI 28 analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:493-500.
69. Keltai M, Tonelli M, Mann JF et al. Renal function and outcomes in acute coronary syndrome: impact of clopidogrel. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(2):312-8.
70. 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):1056-67.
71. 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):400-8.
72. Butler K, Teng R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of ticagrelor in volunteers with severe renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2012;52(9):1388-98.
73. Dinicolantonio JJ, Serebruany VL. Angiotensin receptor blockers worsen renal function and dyspnea on ticagrelor: a potential ticagrelor-Angiotensin receptor blocker interaction? *Clin Cardiol* 2012;35(11):647-8.
74. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA et al. Acute Myocardial Infarction and Renal Dysfunction: A High-Risk Combination. *Ann Intern Med* 2002;137:563-70.
75. Berger AK, Duval S, Krumholz HM et al. Aspirin, beta-blocker, and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:201-8.
76. Keough-Ryan TM, Kiberd BA, Dipchand CS et al. Outcomes of Acute Coronary Syndrome in a Large Canadian Cohort: Impact of Chronic Renal Insufficiency, Cardiac Interventions, and Anemia. *American Journal of Kidney Diseases* 2005;46(5):845-55.
77. Reddan DN, Szczech L, Bhapkar MV, et al. Renal function, concomitant medication use and outcomes following acute coronary syndromes. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(10):2105-12.
78. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH . et al. Association between statin treatment and outcome in relation to renal function in survivors of myocardial infarction. *Kidney Int* 2011;79:997-1004.
79. Lim SY, Bae EH, Choi JS, et al. Effect on Short- and Long-Term Major Adverse Cardiac Events of Statin Treatment in Patients With Acute Myocardial Infarction and Renal Dysfunction. *The American journal of cardiology* 2012;109(10):1425-30.
80. Keough-Ryan TM, Kiberd BA, Dipchand CS et al. Outcomes of acute coronary syndrome in a large Canadian cohort: impact of chronic renal insufficiency, cardiac interventions, and anemia. *Am J Kidney Dis* 2005;46:845-55.
81. Smith DH, Johnson ES, Boudreau DM et al. Comparative Effectiveness of Statin Therapy in Chronic Kidney Disease and Acute Myocardial Infarction: A Retrospective Cohort Study. *The American Journal of Medicine* 2015;128:1252.e1-11.
82. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management In Chronic Kidney Disease. *Kidney inter* 2013;3 (suppl):259-305.

Поступила: 18.12.2015
Принята в печать: 19.12.2015