

## ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΓΡ. ΦΟΥΣΑΣ

Συντονιστής Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά "Τζάνειο"

**Α**σθενείς με χρόνια νεφρική νόσο παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό.<sup>1</sup> Η ισχαιμική καρδιοπάθεια αποτελεί την πιο κοινή αιτία θανάτου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, και ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα (ΟΣΣ) συνήθως παρουσιάζουν χρόνια νεφρική νόσο.<sup>2,3</sup> Επιπλέον η χρόνια νεφρική νόσος σχετίζεται με πτωχή επιβίωση σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με μεγαλύτερη θνητότητα και ποσοστά επανεμφραγμάτων.<sup>4,5</sup>

Η παρουσία χρόνιας νεφρικής νόσου σε ασθενείς με ΟΣΣ είναι συχνή και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα δυσμενούς πρόγνωσης. Σε καταγραφή του National Cardiovascular Data Registry–Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network (NCDR-ACTION) αναφέρεται ότι 42,9% των ασθενών με NSTEMI και 30,5% των ασθενών με STEMI έχουν χρόνια νεφρική νόσο οριζόμενη ως GFR <60 ml/min/1,73 m.<sup>2,6</sup> Αντίθετα η οξεία νεφρική βλάβη σε ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα έχει μελετηθεί λιγότερο συστηματικά. Τα περισσότερα στοιχεία προέρχονται από αναδρομικές μελέτες, καθώς η παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας αποτελεί συχνά κριτήριο αποκλεισμού από μεγάλες προοπτικές κλινικές δοκιμές.

Η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) ορίζεται η νεφρική βλάβη διάρκειας  $\geq 3$  μήνες που χαρακτηρίζεται από δομικές ή λειτουργικές ανωμαλίες των νεφρών με ή χωρίς μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR). Για την αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας χρησιμοποιούνται διάφοροι δείκτες όπως εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης GFR (glomerular filtration rate) με βάση εξισώσεις όπως την εξίσωση MDRD ή την εξίσωση Cockcroft-Gault, αλλά και η CKD-EPI.

Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί όσον αφορά

την αλληλεπίδραση μεταξύ καρδιάς και νεφρών, έτσι ώστε να επιβαρύνονται και τα δύο όργανα όταν πάσχει το ένα από τα δύο. Το φαινόμενο αυτό έχει περιγραφεί ως καρδιονεφρικό σύνδρομο.<sup>7</sup> Ειδικότερα χαρακτηριστική είναι η υπολειμματική συγχυτική επίδραση παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, όπως η μεγαλύτερη ηλικία, ο διαβήτης η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η υπερτροφία της LV, η υπερομοκυστεϊναιμία, το οξειδωτικό στρες και τα υψηλά επίπεδα των δεικτών φλεγμονής. Επιπροσθέτως σύνθετες αλληλεπιδράσεις παρατηρούνται ανάμεσα στην αναιμία και την αντίσταση στην ερυθροποίηση, την υποθρεψία, τις διαταραχές του ασβεστίου και του φωσφόρου, την υπερφόρτιση νατρίου και όγκου, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία λόγω ουραιμίας, της οξείδωσης των LDL και του οξειδωτικού στρες με τη διέγερση των μονοκυττάρων που οδηγεί στον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων, την επιταχυνόμενη αθηροσκλήρυνση, την ασβέστωση των στεφανιαίων αγγείων, την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, την μειωμένη αιμάτωση των στεφανιαίων με συστολική και διαστολική δυσλειτουργία. Παράλληλα η εφαρμογή υποβέλτιστης θεραπείας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και οξέα στεφανιαία σύνδρομα επιδρούν στην δυσμενή πρόγνωση. Ωστόσο, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο έχουν πτωχή πρόγνωση ακόμα και όταν λαμβάνουν τη βέλτιστη θεραπευτική αγωγή.

### Χρόνια νεφρική νόσος και STEMI

Η μυοκαρδιακή επαναιμάτωση φαίνεται να μην χρησιμοποιείται τόσο σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο.<sup>8,9</sup> Οι περισσότερες μελέτες είναι αναδρομικές ή καταγραφές (registries) επομένως ελλείπουν οι προοπτικές μελέτες δεδομένου ότι σε αρκετές μελέτες επαναιμάτωσης η χρόνια νεφρική νόσος αποτελεί κριτήριο αποκλεισμού. Σε ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα καταγραφές μεγάλων

πληθυσμών απεικονίζουν καλύτερη βράχυ- και μακροπρόθεσμη επιβίωση με πρώιμη επαναιμάτωση συγκριτικά με την φαρμακευτική θεραπεία σε όλα τα στάδια της νεφρικής νόσου.<sup>10</sup> Σε ένδειξη για αγγειοπλαστική προτιμάται η τοποθέτηση επικαλυμμένης ενδοστεφανιαίας πρόθεσης (DES) συγκριτικά με τα μη επικαλυμμένα (BMS) λόγω χαμηλότερου κινδύνου επαναστένωσης.<sup>11</sup>

Αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει ότι ασθενείς με STEMI και χρόνια νεφρική νόσο λιγότερα συχνά λαμβάνουν την κατάλληλη βάση των οδηγιών θεραπεία συγκριτικά με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία παρά τις ενδείξεις ωφέλειας.<sup>12</sup> Σε μελέτη όπου διασυνδέθηκε το U.S. Renal Data System database με το NRM (National Registry of Myocardial Infarction) ασθενείς σε αιμοδιύλιση παρουσίαζαν μεγαλύτερες προνοσοκομειακές καθυστερήσεις, λιγότερο αναγνωρίζονταν σαν OEM και λιγότερο συχνά παρουσίαζαν ανάσπαση του ST ή LBBB στο αρχικό ΗΚΓ συγκριτικά με ασθενείς χωρίς αιμοδιύλιση και παρουσίαζαν υψηλότερη θνητότητα. Αλλά και κατά την έξοδο αυτοί οι ασθενείς ελάμβαναν σε μικρότερο ποσοστό ασπιρίνη ή β-αναστολέα.<sup>13</sup> Στην καταγραφή GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) η ενδονοσοκομειακή θνητότητα ήταν 30% σε ασθενείς με STEMI ή OEM με LBBB με σταδίου 4 ή 5 χρόνια νεφρική νόσο ενώ τόσο η θρομβόλυση όσο και η πρωτογενής αγγειοπλαστική συνδέονται με αυξημένη συχνότητα αιμορραγικών επιπλοκών σε ασθενείς με σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία<sup>4</sup>. Επιπλέον η προοδευτική νεφρική δυσλειτουργία αποτελεί προγνωστικό παράγοντα αιμορραγιών σε ασθενείς υπό αντιθρομβωτική αγωγή που ίσως συνδέεται τόσο με την εγγενή νεφρική δυσλειτουργία όσο και με την αποτυχία προσαρμογής ή και αποφυγής αντιθρομβωτικών που εξαρτώνται από την νεφρική κάθαρση.<sup>14</sup>

Αντίστοιχα η οξεία νεφρική βλάβη σε ασθενείς με STEMI σχετίζονται με παράγοντες όπως η ηλικία του ασθενούς, προνοσοκομειακή νεφρική λειτουργία, φαρμακευτική αγωγή, όγκος σκιαγραφικού και αιμοδυναμική κατάσταση. Νεφροπάθεια από σκιαγραφικά μετά στεφανιογραφία και παρέμβαση για STEMI αποτελεί πάντα κίνδυνο και απαιτείται προσοχή τόσο στον όγκο του σκιαγραφικού όσο και κατάλληλη ενυδάτωση.<sup>15</sup> Επιπλέον οι ασθενείς παρουσιάζουν και άλλες συννοσηρότητες με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο περιεμβατικών αιμορραγικών ή ισχαιμικών συμβαμάτων.

## Χρόνια νεφρική νόσος και NSTEMI

Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2015<sup>16</sup> θεωρείται απαραίτητη η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας σε όλους τους ασθενείς με NSTEMI με τη χρήση του eGFR και ιδιαίτερα σε ασθενείς ηλικιωμένους, γυναίκες και με χαμηλό σωματικό βάρος. Οι ασθενείς με ΧΝΝ συνήθως δέχονται θεραπείες λιγότερο βάσει των ενδείξεων τόσο όσον αφορά την λήψη αντιθρομβωτικών όσο και αναφορικά με τη στρατηγική επαναιμάτωσης.<sup>17</sup>

Η διάγνωση του NSTEMI-ACS σε αυτούς τους ασθενείς παρουσιάζει προκλήσεις δεδομένου ότι μικρές διακύμανσεις των καρδιακών ενζύμων και ΗΚΓικές μεταβολές είναι συχνές. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων αύξηση των μυοκαρδιακών ενζύμων δεν θα πρέπει να αποδίδεται μόνο στην ελαττωματική κάθαρση κρεατινίνης και να θεωρείται "αθώα" αλλά κυρίως σε καρδιακές καταστάσεις όπως η χρόνια στεφανιαία νόσος ή η υπερτασική καρδιοπάθεια.<sup>18</sup> Κυρίως σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) είναι δυνατόν η αύξηση της τροπονίνης να αποδοθεί αποκλειστικά στη νεφρική νόσο. Η υψηλή ευαισθησίας τροπονίνη διατηρεί υψηλή διαγνωστική αξία και κλινική χρησιμότητα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Έτσι η πιο πιθανή διάγνωση σε ασθενή με νεφρική δυσλειτουργία και αυξηση τροπονίνης αποτελεί το οξύ εμφραγμα του μυοκαρδίου (45-80%).<sup>19</sup>

Προοπτικά δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της επεμβατικής θεραπείας ή της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και NSTEMI-ACS. Η μελέτη SWEDEHAERT που μελέτησε ασθενείς με νεφρική νόσο και NSTEMI-ACS κατέγραψε ότι όσο πιο επηρεασμένη η νεφρική λειτουργία τόσο μικρότερο το ποσοστό ασθενών που υποβλήθηκαν σε επεμβατική θεραπεία επαναγγείωσης με μόνο το 14% με eGFR μεταξύ 15-29 mL/min/1.73m<sup>2</sup> υποβλήθηκε σε επεμβατική θεραπεία.<sup>9</sup> Σε μια πρόσφατη μετανάλυση μελετών παρατήρησης<sup>20</sup> καταγράφεται ότι η πρώιμη θεραπεία επαναγγείωσης σε ασθενείς με NSTEMI-ACS ή ασταθή σπαστική παρουσιάζει καλύτερη επιβίωση σε ασθενείς με ήπια ή και μετρία νεφρική δυσλειτουργία. Αντίστοιχα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο ή και αιμοκαθαιρόμενους ή και μετά από μεταμόσχευση νεφρού ασθενείς ελλείπουν τα στοιχεία με αποτέλεσμα τότε η πρώιμη θεραπεία επαναιμάτωσης αποτελεί και θεραπεία εκλογής είναι λιγότερο σαφές.

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο επιπλέον η

επιλογή και η δοσολογία των αντιθρομβωτικών φαρμάκων πρέπει να είναι προσεκτικά επιλεγμένα. Ενώ στα περισσότερα αντιπηκτικά χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας δεν συμβαίνει το ίδιο και με τα από του στόματος αντιαιμοπεταλιακά.<sup>21</sup> Σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο (eGFR <15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) τα δεδομένα είναι ελλιπή. Συνεπώς τα αντιαιμοπεταλιακά τύπου αναστολέων P2Y<sub>12</sub> θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου όπως για πρόληψη θρόμβωσης με προσοχή στον αιμορραγικό κίνδυνο με την κλοπιδογρέλη να παρουσιάζει περισσότερο ασφαλές προφίλ συγκριτικά με την τικαγρελόρη ή την πρασουγρέλη. Αρκετά αντιθρομβωτικά φάρμακα είναι διαθέσιμα για παρεντερική χρήση όπως eptifibatid, tirofiban, bivalirudin, eptacarin and fondaparinux και τα περισσότερα απαιτούν προσαρμογή ως προς τη νεφρική λειτουργία. Αναφορικά με την αμπισιξιμάμη δεν απαιτείται προσαρμογή αλλά σε σταδίου 4 νεφρική νόσο θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι κίνδυνοι και οι ωφέλειες. Αντίστοιχες προσαρμογές ως προς τη νεφρική λειτουργία απαιτούνται και μετά τη χρήση των νεώτερων αντιπηκτικών φαρμάκων.

## Οξεία νεφρική βλάβη και ΟΣΣ

Σε αντίθεση με τη ΧΝΝ, τα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την επίδραση της οξείας νεφρικής βλάβης (απόλυτη αύξηση της κρεατινίνης ορού  $\geq 0,3$  mg/dL ή αύξηση  $\geq 50\%$  (1,5 φορές) της αρχικής τιμής σε διάστημα 48 ωρών ή μείωση της παραγωγής ούρων με τεκμηριωμένη ολιγουρία <0,5 ml/kg ανά ώρα για >6 ώρες) στην κλινική έκβαση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων είναι περιορισμένα.

Η οξεία νεφρική βλάβη ολοένα και αυξανόμενα παρατηρείται σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα.<sup>22</sup> Αυτή η κατάσταση παρουσιάζει σύνθετη παθογένεση, επίπτωση που ξεπερνά το 30% και σχετίζεται με υψηλότερη βράχυ- και μακροπρόθεσμη θνητότητα και θνησιμότητα. Η οξεία νεφρική βλάβη, που προηγείται της νεφρικής ανεπάρκειας, αφενός αποτελεί δείκτη σοβαρότητας της νόσου και αφετέρου συνιστά αιτιολογικό παράγοντα της επιτάχυνσης της καρδιαγγειακής βλάβης μέσω ενεργοποίησης νευροορμονικών, ανοσολογικών και φλεγμονωδών οδών. Πρόσφατα δεδομένα προτείνουν ότι ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη μετά οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ακόμα και αυτοί με νεφρική λειτουργία που ανέκαμψε πλήρως παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο μελλοντικής οξείας βλάβης και ίσως αναπτύξουν και χρόνια νεφρική νόσο. Συ-

νεπώς σε αυτούς τους ασθενείς απαιτείται τόσο τακτική νεφρολογική παρακολούθηση μετά την έξοδο από το νοσοκομείο όσο και μέτρα δευτερογενούς πρόληψης.

## Νεφροπάθεια από σκιαγραφικό παράγοντα

Η νεφροπάθεια από σκιαγραφικό προσδιορίζεται ως η αύξηση της κρεατινίνης ορού κατά  $\geq 0,5$  mg/dL ή κατά  $\geq 25\%$  48-72 ώρες μετά την έκθεση στον σκιαγραφικό παράγοντα και αποτελεί από τις κύριες αιτίες οξείας νεφρικής βλάβης μετά καθετηριασμό σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα. Παράγοντες κινδύνου αποτελούν η ηλικία, η προϋπάρχουσα νεφρική νόσος, ο σακχαρώδης διαβήτης, η καρδιογενής καταπληξία/καρδιακή ανεπάρκεια, η αναιμία καθώς και ο όγκος και το είδος του σκιαγραφικού. Προληπτικά, ιδιαίτερα σε ασθενείς με GFR <40 mL/min/1.73m<sup>2</sup> απαιτείται η χορήγηση ισοτονικού ορού 12 ώρες πριν και 24 ώρες μετά την αγγειογραφία για την μείωση του κινδύνου νεφροπάθειας με προσοχή στη χορήγηση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπροσθέτως η χορήγηση υψηλών δόσεων στατινών προ του διαγνωστικού καθετηριασμού αποτελεί προληπτικό μέτρο σε ασθενείς χωρίς αντενδείξεις. Τέλος μελετώνται και η χρήση και άλλων παραγόντων όπως του ασκορβικού οξέως ενώ η δράση της Ν-ακετυλκυστεΐνης αμφισβητείται. Ιδιαίτερα σημαντικός είναι και ο ρόλος της ελαχιστοποίησης του όγκου του σκιαγραφικού σε <4 ml/Kg ενώ φαίνεται ότι προτιμώνται ισοοσμωτικά σε σχέση με χαμηλής ωσμωτικότητας σκιαγραφικοί παράγοντες. Επιπροσθέτως ο κίνδυνος για νεφροπάθεια αυξάνει σημαντικά όταν ο λόγος του όγκου σκιαγραφικού προς GFR είναι >3,7:1.<sup>23,24</sup>

## Συμπερασματικά

- Η χρόνια νεφρική νόσος αποτελεί ισχυρό παράγοντα θανάτου στα οξεία στεφανιαία σύνδρομα και επηρεάζει τις κλινικές αποφάσεις.
- Πρέπει να προσδιορίζεται η αρχική SCr κατά την εισαγωγή ασθενούς με ΟΣΣ και να παρακολουθείται η πορεία της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της νοσηλείας.
- Προσοχή στη νεφροπάθεια από σκιαγραφικά και χρήση μέτρων πρόληψης
- Ενθάρρυνση της χρήσης πιο επιθετικών θεραπει-

ών, όταν μπορούν να εφαρμοστούν με αποδεκτό επίπεδο ασφάλειας.

- Διαπιστώνεται ανάγκη για τυχαίοποιημένες προοπτικές κλινικές μελέτες που αξιολογούν τις θεραπευτικές στρατηγικές σε τέτοιους ασθενείς.

## Βιβλιογραφία

- Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. Jun 12 2010;375(9731):2073-2081.
- 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. *Annals of internal medicine*. Mar 20 2012;156(6):445-459.
- Baber U, Auguste U. Patients with chronic kidney disease/diabetes mellitus: the high-risk profile in acute coronary syndrome. *Current cardiology reports*. Aug 2013;15(8):386.
- 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 Cardiovascular interventions*. Jan 2009;2(1):26-33.
- 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: the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *JACC Cardiovascular interventions*. Sep 2011;4(9):1011-1019.
- Fox CS, Muntner P, Chen AY, et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation*. Jan 26 2010;121(3):357-365.
- Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. Nov 4 2008;52(19):1527-1539.
- Charytan D, Mauri L, Agarwal A, Servoss S, Scirica B, Kuntz RE. The use of invasive cardiac procedures after acute myocardial infarction in long-term dialysis patients. *American heart journal*. Sep 2006;152(3):558-564.
- Szumner K, Lundman P, Jacobson SH, et al. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation*. Sep 8 2009;120(10):851-858.
- Huang HD, Alam M, Hamzeh I, et al. Patients with severe chronic kidney disease benefit from early revascularization after acute coronary syndrome. *International journal of cardiology*. Oct 9 2013;168(4):3741-3746.
- Shenoy C, Boura J, Orshaw P, Harjai KJ. Drug-eluting stents in patients with chronic kidney disease: a prospective registry study. *PloS one*. 2010;5(11):e15070.
- Reddan DN, Szczech L, Bhapkar MV, et al. Renal function, concomitant medication use and outcomes following acute coronary syndromes. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. Oct 2005;20(10):2105-2112.
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. Jan 29 2013;61(4):e78-140.
- Tsai TT, Maddox TM, Roe MT, et al. Contraindicated medication use in dialysis patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Jama*. Dec 9 2009;302(22):2458-2464.
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Journal of the American College of Cardiology*. Dec 6 2011;58(24):e44-122.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. Jan 14 2016;37(3):267-315.
- Szumner 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: data from the Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *American heart journal*. Jun 2010;159(6):979-986.
- Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, et al. Determinants of high-sensitivity troponin T among patients with a noncardiac cause of chest pain. *The American journal of medicine*. May 2012;125(5):491-498 e491.
- Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, et al. Optimal Cutoff Levels of More Sensitive Cardiac Troponin Assays for the Early Diagnosis of Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction. *Circulation*. Jun 9 2015;131(23):2041-2050.
- Shaw C, Nitsch D, Lee J, Fogarty D, Sharpe CC. Impact of an Early Invasive Strategy versus Conservative Strategy for Unstable Angina and Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *PloS one*. 2016;11(5):e0153478.
- 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*. Sep 14 2010;122(11):1056-1067.
- Marenzi G, Cosentino N, Bartorelli AL. Acute kidney injury in patients with acute coronary syndromes. *Heart*. Nov 2015;101(22):1778-1785.
- Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, et al. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Annals of internal medicine*. Feb 3 2009;150(3):170-177.
- Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, et al. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. Aug 14 2007;50(7):584-590.