

Znáte svoje CRP?

Hitem letošního roku jsou výsledky studie JUPITER (N Engl J Med 2008;359:2195). Ve zkratce. Téměř 18 000 zjevně zdravých osob s koncentrací LDL-cholesterolu pod 3,36 mmol/l a současně se zvýšením C-reaktivního proteinu (hsCRP) nad 2 g/l dostávalo v randomizované studii buď 20 mg rosuvastatinu, nebo placebo. Sledovaným cílem bylo prokázat příznivý účinek rosuvastatinu na výskyt fatálních i nefatálních koronárních a mozkových cévních příhod. Studie byla po období necelých dvou let průměrného sledování ukončena pro výrazný protektivní účinek léčby. Fatální i nefatální příhody (kombinovaný cíl: infarkt myokardu, mozková cévní příhoda, nestabilní angina pectoris, nutnost revaskularizace) klesly v léčené skupině o 44%. Příznivý účinek byl zaznamenán ve všech podskupinách. Koncentrace LDL-cholesterolu klesla o 50% a koncentrace hsCRP o 37%.

Autoři studie vycházeli z premisy, že vyšší koncentrace CRP představuje riziko kardiovaskulárních příhod a že statiny, které ovlivňují jak koncentraci LDL-cholesterolu, tak i hsCRP, povedou k příznivému ovlivnění rizika i u lidí bez hyperlipidemie. Vycházejí ze zkušenosti, že v primárně preventivních studiích byl účinek statinů větší u lidí s vyšším CRP. Věc nepřekvapí, neboť čím větší riziko, tím větší účinek prevence.

Studie má nesporně velký praktický dopad, nicméně je zde i řada témat k zamyšlení. Skutečnost, že zvýšená koncentrace C-reaktivního proteinu, ukazatele systémového zánětu, představuje rizikový faktor pro vznik koronárních a mozkových cévních příhod, je známa více než deset let. Od první zprávy v roce 1997 bylo publikováno více než 20 dalších studií, které tento fakt potvrzují. Síla rizika je obdobná jako síla rizika LDL-cholesterolu, nebo hypertenze, rizika se vzájemně šumují. Vyšší hodnoty hsCRP jsou častější u kuřáků a u lidí s metabolickým syndromem, hlavně však u osob s abdominální obezitou. Nicméně vyšší hodnoty CRP zvyšují riziko jak u kuřáků, tak i u nekuřáků, a stejně tak i mezi lidmi s metabolickým syndromem i bez metabolického syndromu. Jde tedy o nezávislý rizikový faktor.

Diskutovat můžeme o tom, zda CRP je pouhý ukazatel rizika nebo přímo kauzální faktor koronárních a mozkových příhod. Pravda je, že farmaka, která snižují CRP (kyselina acetylsalicylová – ASA a statiny) snižují současně riziko koronárních příhod. Problém je v tom, že tyto léky nepůsobí jen na koncentraci CRP; ASA působí na trombocyty a statiny snižují LDL-cholesterol. Dostali bychom se blíže k odpovědi, kdybychom měli přípravek, který snižuje pouze CRP. Pokud bychom měli látku, která dokáže snížit koncentraci CRP, aniž by příznivě ovlivnila lipidy nebo agregaci destiček, a současně snížila riziko cévních příhod, přiklášeli bychom se k tomu, že je zde určitá kauzální spojitost. Pokud by taková látka snižovala CRP bez vlivu na výskyt příhod, klonila by se váha důkazů k tomu, že se jedná o pouhý marker podobný homocysteinu, který je rizikovým faktorem, který umíme snížit, ale bez následného klinického účinku. Původ vyššího CRP by mohl být v ateroskleroticky

změněných tepnách. Koncentrace CRP je však obdivuhodně stálá a vyšší koncentrace předchází řadu let vzniku koronárních příhod. Pro teorii, že vyšší koncentrace CRP může poškozovat cévní stěnu, hovoří některé experimentální práce. Proti tomuto názoru svědčí genetické studie. Polymorfismus genu pro CRP, nacházený u některých osob, je spojen s trvale vyšší hodnotou CRP, ale vyšší riziko cévních příhod se neprokázalo. V kauze svědek nebo viník tedy musíme zatím respektovat presumpci nevinu.

Druhým tématem k zamyšlení je praktický aspekt studie. Indikací k podávání statinů v primární prevenci je zvýšení hodnoty lipidů u osob s vyšším rizikem, nicméně většina nemocných, kteří dostanou koronární příhodu, mají hodnotu LDL-cholesterolu v pásmu hodnot doporučených pro zdravou populaci s nízkým a středním rizikem. Současné stanovení hsCRP dokáže z této populace vyčlenit skupinu se zvýšeným rizikem, skupinu, která bude mít větší prospěch z hypolipidemické léčby. Jak velká je tato skupina? Do studie byly zařazovány ženy ve věku nad 60 let a muži nad 50 let. Ve screeningu bylo 90 000 lidí tohoto věku a zařazovací kritériím odpovídalo 20% osob. Podíváme-li se na strom života, tak u nás žije v tomto věku zhruba tři miliony osob a těmto zařazovacími kritériím studie JUPITER tak odpovídá zhruba 600 000 osob. Jejich léčbou by se zabránilo během dvou let vzniku více než tři tisíce příhod.

Naše doporučené postupy pro podávání statinů testování CRP dosud neobsahují a hsCRP se běžně nestanovuje. Povedou přesvědčivé výsledky k tomu, že se změní strategie primární prevence? Budou se přepisovat guidelines? Praxe vždy jde o krok před formulací doporučených postupů. Dovedu si představit, že poučení lékaři i pacienti budou mít snahu znát hodnotu CRP a při zvýšení hodnoty budou doporučovat nebo užívat statiny. Bude to předstupeň k volnému prodeji statinů?

Sledovaným parametrem studie bylo prokázat bezpečnost podávání rosuvastatinu na velkém počtu osob. Nebyl pozorován zvýšený výskyt obávané myopatie ani rakoviny, ale po dvou letech byl pozorován lehce zvýšený výskyt nově diagnostikovaného diabetu (2,4% vs. 3,0%, $p=0,01$) a vyšší glykovaný hemoglobin (5,8% vs. 5,9%, $p=0,001$). Rozdíl je velice malý, nicméně signifikantní. Výsledek je na první pohled překvapivý, protože CRP, který byl rosuvastatinem výrazně snížen, je rizikový faktor pro vznik diabetu. Podobné změny inzulinové rezistence byly popsány i po simvastatinu a atorvastatinu. Konečně malá porucha kontroly glykemie nám nevádí ani při používání betablokátorů a diuretik.

C-reaktivní protein se jistě dočká větší popularity mezi laiky. Dovedu si představit konverzaci pacientů v čekárně: „Mám dobrý krevní tlak a cholesterol a tohle CRP mám taky v normě.“ „To máte štěstí pane, to umřete nejspíše na rakovinu.“