



Význam C-reaktivního proteinu v prevenci kardiovaskulárních nemocí

Hana Rosolová

Centrum preventivní kardiologie II. interní kliniky, Univerzita Karlova Praha – Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Plzni, Plzeň, Česká republika

Adresa: prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., Centrum preventivní kardiologie II. interní kliniky, UK Praha – LF a FN v Plzni, E. Beneše 13, 305 99 Plzeň, Česká republika, e-mail: ROSOLOVA@fnplzen.cz

V současné době se stále hledají vhodné biomarkery, tj. ukazatele, jejichž přítomnost nebo změněné množství v organismu by mohly včas odhalit chorobu, která se dosud klinicky nemanifestuje, případně upozornit na velké riziko jejího vzniku. Biomarkery také pomáhají stratifikovat riziko různých nemocných pro vznik komplikací nebo recidivy nemoci. Příkladem biomarkerů se vztahem k ateroskleróze a jejím komplikacím, jsou ukazatele aktivace makrofágů: C-reaktivní protein (CRP), sérový amyloid A a neopterin, dále ukazatele aktivace endotelu: selektiny, interleukin-6, TNF- α aj. Z klinického pohledu je nejdostupnější a nejvýhodnější CRP. Tuto bílkovinu objevili již v roce 1930 Tillet a Francis; byla původně považována za produkt infekčního agens způsobujícího zánět plic.⁽¹⁾ Teprve později bylo zjištěno, že CRP je produkován různými orgány (především játry) při jakémkoli zánětu v organismu, tj. při infekci, poranění nebo jiném poškození tkáně. Tato bílkovina je součástí imunitního systému a chemicky patří mezi pentraxiny – bílkoviny s pěti strukturálními podjednotkami (protomerami). Hlavním úkolem CRP je rozeznat cizí látku nebo poškozenou buňku a zprostředkovat její odstranění pomocí makrofágů a komplementového systému.

V 80. letech 20. století byl poprvé CRP identifikován v intimě sklerotických plátů v aortě.⁽²⁾ Dnes je dobře známa účast imunitního systému v procesu atherogeneze, jinými slovy, ateroskleróza je zánětlivé onemocnění a zánět provází všechna stadia rozvoje aterosklerózy od endotelové dysfunkce až po nestabilní aterosklerotický plát. Endotel, makrofágy i tuková tkáň jsou zdrojem cytoadhezivních molekul a prozánětlivých cytokinů, z nichž především interleukin 6 (IL-6) je nejvýznamnějším stimulem produkce CRP v játrech a také v tukové tkáni. Koncentrace CRP v plazmě se při ateroskleróze pohybuje v rozmezí 0,5–10 mg/l a tyto hodnoty se dají změřit pouze pomocí vysoce senzitivní metody, tj. high sensitivity-CRP (hs-CRP). U akutního zánětu se pohybují koncentrace CRP zhruba ve stovkách a tisících jednotek. Chceme-li využít hs-CRP pro predikci

kardiovaskulárního rizika, je třeba vyčkat s náběrem krve minimálně tři týdny po odeznění akutního zánětu. Problémem však zůstává chronický zánět, např. chronická bronchitida, artritida aj. autoimunitní záněty, které mohou být spojeny s trvale zvýšenou koncentrací CRP. To je největší slabina tohoto biomarkeru, který není specifický pouze pro systémový zánět endotelu spojený s aterosklerózou.

Asociace mezi ischemickou chorobou srdeční a koncentracemi hs-CRP byla poprvé zjištěna v roce 1996 v Mendallově průřezové studii, kde byl biomarker systémového zánětu CRP porovnáván s ostatními klasickými kardiovaskulárními rizikovými faktory.⁽³⁾ Postupně prokázala řada epidemiologických studií asociaci koncentrací hs-CRP s vyšším rizikem pro aterosklerotické vaskulární nemoci u různých populačních skupin bez ohledu na absolutní kardiovaskulární riziko; čím vyšší byla koncentrace hs-CRP, tím vyšší bylo riziko kardiovaskulárních nemocí. Z těchto studií byly nejvýznamnější Multiple Risk Factor Interventional Trial (MRFIT) u mužů středního věku, MONICA (oblast Augsburgu), Helsinki Heart Study aj.⁽⁴⁻⁶⁾ Ve studii Physicians' Health Study měli muži v nejvyšším kvartilu hs-CRP téměř třikrát vyšší riziko vzniku prvního infarktu myokardu než muži v nejnižším kvartilu hs-CRP.⁽⁷⁾ Také ženy ve studii Woman's Health Study, které patřily do čtvrtého kvartilu hs-CRP, měly více než čtyřikrát vyšší riziko kardiovaskulárních příhod než ženy v prvním kvartilu hs-CRP. Model používající hs-CRP, spolu s dalšími markery nebo s rizikovými faktory, např. s poměrem celkového a HDL-cholesterolu, měl v této studii lepší prediktivní hodnotu první koronární příhody než samotné hs-CRP.⁽⁸⁾

Může být vyšší koncentrace hs-CRP využívána v klinické praxi jako významný prediktor akutních koronárních příhod a špatné prognózy?

Ve studii ECAT AP (European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study) bylo sledová-

no 2 121 osob se stabilní a nestabilní anginou pectoris; nárůst koncentrace hs-CRP o jednu standardní odchylku byl spojen s nárůstem rizika koronární příhody o 45 %. Třetina koronárních příhod se objevila u nemocných, kteří měli hs-CRP vyšší než 3,6 mg/l; zdálo se tak, že středně zvýšená hodnota hs-CRP by mohla být výborným prediktorem akutní koronární příhody u nemocných s anginou pectoris.⁽⁹⁾ V červnu 2008 publikovaná kanadská prospektivní studie, která zařadila 1 210 nemocných s diagnózou akutního koronárního syndromu, kde 75 % tvořili muži a průměrný věk nemocných činil 62 let, však tyto naděje nepotvrdila. Koncentrace hs-CRP zjišťovaná při přijetí do nemocnice (hs-CRP-1), při propuštění (hs-CRP-2) a za 30 dnů po propuštění z nemocnice (hs-CRP-3), byla korelována s primárním ukazatelem studie v průběhu jednoho roku, což představoval výskyt nefatálního infarktu, nestabilní anginy pectoris se změnami EKG nebo kardiovaskulární úmrtí. Pouze koncentrace hs-CRP-1 a hs-CRP-3 dokázaly mírně předpovědět výskyt primárního ukazatele, ale po standardizaci k dalším klinickým proměnným včetně věku, přítomnosti diabetu a anamnézy srdečního selhání, neměla koncentrace hs-CRP další výpovědní hodnotu.⁽¹⁰⁾ Naopak studie TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), která zařadila 3 225 nemocných s akutním koronárním syndromem, odhalila těsnou korelaci mezi zvýšenou bazální koncentrací hs-CRP a kardiovaskulární mortalitou a srdečním selháním.⁽¹¹⁾ V roce 2005 byla popsána asociace mezi koncentrací hs-CRP, určenou při přijetí nemocných s akutním infarktem myokardu, a výskytem kardiogenního šoku.⁽¹²⁾ To potvrdila také nedávno publikovaná práce, ve které byla významně vyšší koncentrace hs-CRP u nemocných, u nichž byl průběh hospitalizace komplikován kardiogenním šokem nebo srdečním selháním; podobně jako hs-CRP, tak i koncentrace PAI-1 byly ve významné pozitivní asociaci s hospitalizační mortalitou i s jednorocní mortalitou po propuštění u nemocných s akutním infarktem myokardu komplikovaným kardiogenním šokem.⁽¹³⁾

Výsledky prvních intervenčních studií o farmakologickém ovlivnění koncentrací hs-CRP byly publikovány ve druhé polovině 90. let minulého století. Ridker a spol. popsali v rámci studie CARE (Cholesterol and Recurrent Events) významnější pokles rekurentních příhod po léčbě pravastatinem především u těch nemocných po koronárních příhodách, u kterých byly přítomny známky zánětu.⁽¹⁴⁾ Menší výskyt infarktu myokardu byl prokázán u osob léčených kyselinou acetylsalicylovou, které měly nižší koncentrace hs-CRP než osoby užívající placebo.⁽⁷⁾ Ve studii REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) se ukázalo, že intenzivnější terapie statiny (80 mg atorvastatinu) ve srovnání se standardní terapií (40 mg pravastatinu) byla účinnější nejen na koncentrace lipidů (významnější pokles celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, triglyceridů i apo-B), ale došlo i k podstatně výraznějšímu snížení koncentrací hs-CRP (pokles o 36 % ve srovnání s hodnotou před léčbou; zatímco ve standardně léčené skupině byl pokles pouze 5%). Intenzivnější léčba statiny vedla také k větší redukci aterosklero-

tických plátů hodnocených intravaskulárním ultrazvukem v koronárních arteriích.⁽¹⁵⁾ Řada studií nepřímo prokazovala na podkladě mnohočetných analýz, že účinek statinů na koncentraci hs-CRP je zcela nezávislý na jejich hypolipidemickém účinku, tj. na redukci koncentrace LDL-cholesterolu.

Nelze komentovat všechny studie, které sledovaly vztah rizika kardiovaskulárních příhod a ukazatele systémového zánětu hs-CRP, ale také nelze opominout poslední největší studii JUPITER (Justification for Use of statins in Prevention: an Interventional Trial Evaluating Rosuvastatin), která sledovala vliv rosuvastatinu podávaného v dávce 20 mg denně ve srovnání s placebem na výskyt primárního ukazatele: nefatální infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu, nestabilní anginu pectoris, revaskularizaci a kardiovaskulární úmrtí. U téměř 18 000 relativně zdravých mužů a žen s koncentrací LDL-cholesterolu pod 3,6 mmol/l a se zvýšeným hs-CRP ≥ 2 mg/l byl prokázán významný 44% pokles relativního rizika (RR = 0,56; 0,46–0,69, $p < 0,00001$) uvedeného primárního ukazatele studie. Proto byla studie za necelé dva roky ukončena.⁽¹⁶⁾ Změní tyto výsledky náš postoj v primární prevenci aterosklerotických vaskulárních nemocí a stane se vyšší koncentrace hs-CRP indikací k zavedení léčby statiny?

Myslím, že tento biomarker systémového zánětu není v současné době přístupný všem osobám v primární prevenci aterosklerotických vaskulárních nemocí; je to jednak z důvodu ekonomického a také vzhledem k velkému výskytu i klinicky relativně němých chronických zánětlivých procesů (autoimunitní záněty horních cest dýchacích, bronchitidy, artritidy, vertebroalgie syndromy aj.). Vyšší hodnoty hs-CRP bez zjevného chronického zánětu jsou v přímé asociaci s vyšším kardiovaskulárním rizikem; osoby a nemocní s vyšší koncentrací hs-CRP by proto zasluhovali intenzivní přístup v primární i sekundární prevenci kardiovaskulárních nemocí. Není však zatím jednoznačně prokázáno, že by určitá koncentrace hs-CRP představovala významnou prediktivní hodnotu pro akutní koronární nebo jiné vaskulární příhody, a to i za předpokladu, že se nevyskytuje v organismu žádný jiný zánětlivý proces. Konečně stále není vyřešena otázka, zda je zvýšený hs-CRP kauzálním rizikovým faktorem pro aterosklerózu a její komplikace, případně zda je jeho přítomnost pouze markerem vyššího aterosklerotického a kardiovaskulárního rizika. Domnívám se, že je třeba dále pátrat po dalších specifitějších ukazatelích kardiovaskulárního rizika, popř. najít takovou kombinaci biomarkerů a rizikových faktorů, která by měla dostatečnou senzitivitu i specifitu pro kardiovaskulární riziko.

Literatura

1. Tillett WS, Francis T. Serological reaction in pneumonia with a non-protein somatic factor of pneumococcus. *J Exp Med* 1930;52:561–71.
2. Vlaicu R, Rus HG, Nicolescu F, et al. Immunoglobulins and complement components in human aortic atherosclerotic intima. *Atherosclerosis* 1985;55:35–50.
3. Mendall MA, Patel P, Ballam L, et al. C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross-sectional study. *Br Med J* 1996;312:1061–5.

4. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol* 1996;144:537–47.
5. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA Augsburg Cohort Study 1984-1992. *Circulation* 1999;99:237–42.
6. Roivainen M, Viik-Kajander M, Palosuo T, et al. Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:252–25.
7. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973–9.
8. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836–43.
9. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349:462–6.
10. Bogaty P, Boyer L, Simard S, et al. Clinical utility of C-reactive protein measured at admission, hospital discharge, and one month later to predict outcome in patients with acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2339–46.
11. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, et al. Clinical application of C-reactive protein across the spectrum of acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2008;52:1800–7.
12. Lim SY, Jeong MH, Bae EH, et al. Predictive factors of major adverse cardiac events in acute myocardial infarction patients complicated by cardiogenic shock undergoing primary PCI. *Circ J* 2005;69:154–8.
13. Akkus MN, Polat G, Yurtdas M, et al. Admission level of C-reactive protein and plasminogen activator inhibitor 1 in patients with acute myocardial infarction with and without cardiogenic shock or heart failure on admission. *Int Heart J* 2009;50:33–45.
14. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998;98:839–44.
15. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial REVERSAL. *JAMA* 2004;291:1071–80.
16. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein (JUPITER Study). *N Engl J Med* 2008;359:2195–207.