

C-REAKTIVNÍ PROTEIN A INFARKT MYOKARDU

MUDr. Marcela Škvařilová, Ph.D., MUDr. Mgr. Alan Bulava, prof. MUDr. Jan Lukl, CSc.

I. interní klinika Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

Kardiovaskulární nemoci jsou s současné době stále ještě nejčastější příčinou úmrtí ve vyspělých státech. Příčiny aterosklerózy jsou jednoznačně multifaktoriální, přesto je všeobecně již akceptován názor, že zánět ve sklerotickém plátu napomáhá k iniciaci a progresi aterosklerózy. I když se naše znalosti o patogenetice a léčbě aterosklerózy zvyšují exponenciálně, ještě stále více než u 50 % postižených nemocných nenajdeme tradiční rizikové faktory, jako je arteriální hypertenze, kouření, pozitivní rodinná anamnéza, obezita nebo hypercholesterolemie. Pozornost se proto zaměřuje na nové markery aterosklerózy, jako je C-reaktivní protein (CRP), který se zdá být nejvýznamnějším. Zánětlivá reakce v koronárním plátu hraje klíčovou úlohu v patogenetice atherotrombotické komplikace.

Klíčová slova: C-reaktivní protein, ateroskleróza, rizikový faktor.

C-REACTIVE PROTEIN AND MYOCARDIAL INFARCTION

Atherosclerotic cardiovascular disease represents the most frequent cause of death in developed countries. Although atherosclerosis is clearly multifactorial, it is now generally accepted that inflammation within the lesion contributes importantly to their initiation and progression. Our knowledge of pathogenesis and treatment of atherosclerosis has increased exponentially, yet less than 50 % of coronary artery disease can be ascribed to the traditional risk factors (hypertension, smoking, family history, obesity, hypercholesterolemia). Inflammatory reactions in the coronary plaques play an important role in the pathogenesis of acute atherothrombotic events. Attention has thus focused on identifying novel markers and mechanisms of atherosclerosis, of which C-reactive protein (CRP) has emerged as one of the most important.

Key words: C-reactive protein, atherosclerosis, risk factor.

Ischemická choroba srdeční je stále ještě nejčastějším onemocněním postihujícím obyvatele ekonomicky vyspělých zemí. V České republice je příčinou téměř poloviny všech úmrtí právě postižení kardiovaskulárního systému. U řady nemocných je prvním projevem aterosklerózy akutní infarkt myokardu. Tato náhlá komplikace sklerotického postižení věnčitých tepen je příčinou náhlého úmrtí až u třetiny jedinců bez předchozí anamnézy koronární nemoci. Pouze třetina z postižených, kteří akutní příhodu přežijí, dosáhne úplného zotavení, a to přes rychlý a úspěšný rozvoj intervenčních kardiologických metod. Jedná se tedy o onemocnění s vysokou prevalencí, mortalitou a morbiditou. To je jistě hlavním důvodem, proč je v současné době věnována tak vysoká pozornost jak rizikovým faktorům samotného vzniku aterosklerózy, tak i faktorům ovlivňujícím nebo vyvolávajícím akutní komplikace. Pouhý výčet již prokázaných rizikových faktorů však v současné době dosahuje čísla 300. Toto číslo samo o sobě je natolik vysoké, že dostatečně vyjadřuje skutečnost, o kolik snadnější je problém analyzovat než stanovit souvislosti a patofyziologické mechanismy zúčastněných dějů.

C-reaktivní protein (CRP) je nejvýznamnějším proteinem akutní fáze zánětu. Je velmi citlivým objektivním markerem infekce a tkáňového poškození a není přímo ovlivněn koagulačním systémem. Jeho hodnoty u zdravých mužů nepřesahují 2–5 mg/l, u zdravých žen 2–4 mg/l. Hodnoty CRP začínají stoupat asi 6 hodin po začátku stimulace jaterní tkáně interleukinem 6 (IL-6) např. při vzniku akutní bakteriální infekce. U bakteriálních infekcí hodnoty dosahují i 100 mg/l a více. Hodnoty mezi 1,1–10 mg/l nebývaly považovány za významné, dokud se neprokázalo, že právě tyto hodnoty na horní hranici normy se často vyskytují u nemocných s nestabilní anginou pectoris a jsou dobrým prediktorem fatálních i nefatálních koronárních pří-

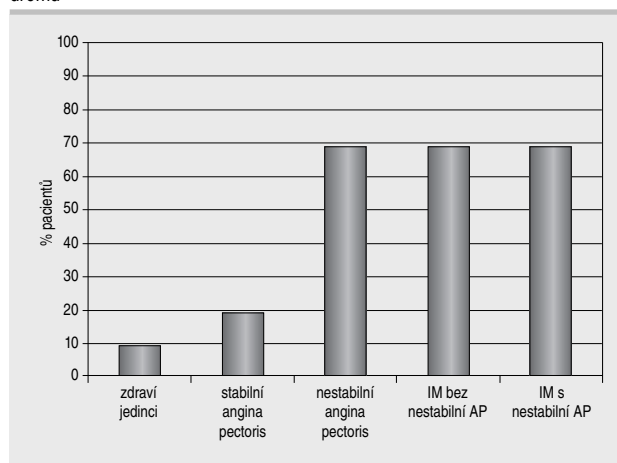
hod (1). Působení CRP se odehrává jak na úrovni prozánětlivé (opsonizace bakterií, aktivace komplementu, podpora fagocytózy), tak protizánětlivé (rozvoj imunosupresního fenotypu fagocytujících buněk), ale také na úrovni modulační (snížení aktivace polymorfonukleárních leukocytů, zvýšení aktivace monocytů, makrofágů a endotelových buněk) (2).

Tvorba CRP podléhá geneticky daným individuálním rozdílům a je pravděpodobné, že schopnost navázat CRP na povrch monocytů a polymorfonukleárních leukocytů u daného jedince výrazně ovlivňuje rozvoj a progresi aterosklerózy, což může být důvodem kumulace klinických komplikací aterosklerózy v rodinách bez rizikových faktorů (3). Samotný vnější infekční inzult jak bakteriální (*Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*), tak virový (cytomegalovirus, lidské herpes viry) však pravděpodobně není vlastní příčinou předčasného rozvoje aterosklerotických změn, jak poměrně přesvědčivě prokázaly prospektivní studie (4, 5), přestože řada retrospektivních studií (6) na možný vztah infekčních onemocnění a pravděpodobnost vzniku akutního infarktu myokardu (AIM) poukazovala. Příčinou progresu sklerotických změn a vzniku komplikací je nejspíše rozdílné chování T lymfocytů a monocytů v arteriální stěně jedinců se zvýšenou autoimunitní reakcí, kteří ve zvýšené míře tvoří imunoglobuliny a jejichž stimulovaná produkce CRP v játrech je rovněž vyšší. Pravděpodobnost, že dojde k zachycení monocytu na stěně arterie s přeměnou na makrofág a pěnovou buňku, je u takto geneticky disponovaných jedinců zvýšena a rovněž je u nich i vyšší pravděpodobnost vzniku specifické i nespecifické autoimunitní reakce (7).

Aby bylo možné se alespoň částečně orientovat v této složité problematice, připomeňme některé nejdůležitější práce publikované v posledních letech. Ze studie MONICA (8)

kromě jiného vyplynulo, že jedním z nejsilnějších markerů predikce vzniku ischemické choroby srdeční (a jejích komplikací) u iniciálně zdravých mužů sledovaných po dobu osmi let, je právě hladina CRP při horní hranici fyziologického rozmezí. V r. 2000 podobné závěry publikoval u zdravých žen Ridker (9), který v prospektivním sledování 28 263 žen prokázal, že hladina CRP byla nejsilnějším prediktorem kardiovaskulárních příhod, a to silnějším než další sledované parametry, jako byl amyloid A, intercelulární adhezivní molekuly (ICAM-1), interleukin-6 (IL-6), homocystein, celkový cholesterol i LDL cholesterol. V této studii nebyl nalezen vztah mezi hladinami CRP a hladinou titru IgG protilátek proti *chlamydii pneumoniae*, *helicobacteru pylori*, herpetickým virům nebo cytomegaloviru, podobně jako v další Ridkerově studii (10). Polovina veškerých kardiovaskulárních příhod přitom postihla ženy bez poruchy lipidového metabolismu. Přestože některé studie (11, 12) souvislost mezi prostou aterosklerózou a hladinou CRP nepotvrzují, máme v současné době k dispozici závěry už čtrnácti prospektivních studií, které sledovaly hladinu CRP a další prognózu nemocných s akutní klinickou komplikací (náhlá srdeční smrt, akutní infarkt myokardu, podstoupení koronární intervence) a které dospěly ke společnému závěru: nemocní s mírně zvýšenou hladinou CRP mají při dlouhodobém sledování vyšší počet recidiv koronární příhody, častěji potřebují další intervenci a také restenóza po provedené koronární intervenci se u nich vyskytuje častěji (např. velké studie FRISC, CAPTURE a další práce (13, 14, 15, 16) – viz obrázek 1). Tato predikce manifestace koronární aterosklerózy byla prokázána jak u zdravých jedinců – mužů i žen, tak u diabetiků, kuřáků a pacientů s nestabilní i stabilní anginou pectoris. Korelace CRP s hladinou lipidů v krvi přitom prokázána nebyla. CRP jako marker zánětu je tedy jedním

Obrázek 1. Prevalence zvýšených hladin CRP u jednotlivých klinických syndromů

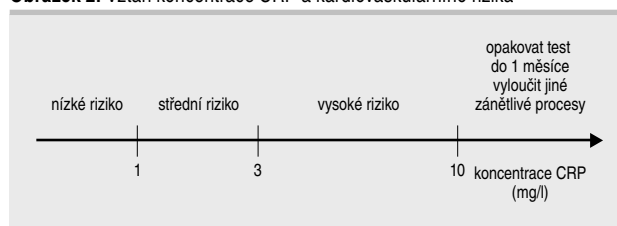


buji další intervenci a také restenóza po provedené koronární intervenci se u nich vyskytuje častěji (např. velké studie FRISC, CAPTURE a další práce (13, 14, 15, 16) – viz obrázek 1). Tato predikce manifestace koronární aterosklerózy byla prokázána jak u zdravých jedinců – mužů i žen, tak u diabetiků, kuřáků a pacientů s nestabilní i stabilní anginou pectoris. Korelace CRP s hladinou lipidů v krvi přitom prokázána nebyla. CRP jako marker zánětu je tedy jedním

z dalších nezávislých faktorů, který je schopen předpovědět jak infarkt myokardu, tak i cévní mozkovou příhodu nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Mírně zvýšená hladina CRP je jedním z nejsilnějších prediktorů budoucích kardiovaskulárních příhod, jakousi „varovnou předzvěstí“ vulnerability sklerotického plátu, která může vést k ruptuře se všemi závažnými důsledky. Proto by hladině CRP měla být věnována aktivní pozornost. Poslední studie prokázaly, že CRP není pouze nespecifickým ukazatelem zánětu a aterosklerózy, ale že se také aktivně účastní na vzniku endoteliální dysfunkce a aktivaci leukocytů a tím i na utváření samotné koronární léze. Jeho koncentrace je však závislá také na tělesné hmotnosti a inzulinové rezistenci (17).

Co ze všech nových poznatků, výsledků studií i jednotlivých pozorování vyplývá pro denní klinickou praxi? Je to především zjištění, že některé účinky CRP (exprese adhezivních molekul, chemokinů) jsou výrazně inhibovány podáváním statinů (18, 19). Tato skutečnost potvrzuje, že CRP není pouhým markerem zánětu, ale má i vlastní roli v patogenezi celého procesu. Z výsledků rozsáhlých studií, jako CARE a Heart Protection Study, můžeme vyvodit pro praxi velmi cenné zjištění, že z podávání statinů (inhibitorů HMG-CoA reduktázy) jednoznačně profitují nemocní i bez patologického lipidogramu ale se zvýšenou hladinou CRP (20, 21), protože se zde uplatňuje jejich protizánětlivý účinek. Tyto závěry byly potvrzeny již pro celé spektrum statinů – lovastatin, atorvastatin, simvastatin i pravastatin (22, 23, 24). Opakovaně byly tedy podány důkazy, že už v rámci primár-

Obrázek 2. Vztah koncentrace CRP a kardiovaskulárního rizika



ní prevence u nemocných s vysokým individuálním rizikem bychom měli statiny podávat, a to nezávisle na hodnotách lipidogramu. U nemocných, kteří již koronární příhodu prodělali nebo jsou po intervenci na věnčitých tepnách a hladina CRP je u nich zvýšena, by jejich podávání mělo být rovněž zváženo bez ohledu na lipidový profil.

Ze současných poznatků o CRP tedy vyplývají pro klinickou praxi dva závěry:

1. u nemocných s rizikem vzniku ICHS bychom měli znát hladinu CRP a při hodnocení individuálního rizika bychom hodnotu tohoto markeru měli respektovat. Obrázek 2 zachycuje souvislost koncentrace CRP ve vztahu ke kardiovaskulárnímu riziku.
2. U nemocných s vysokým rizikem vzniku kardiovaskulárních příhod bychom i při normálních hodnotách lipidogramu měli zvážit dlouhodobou léčbu statiny, pokud mají hladinu CRP zvýšenu, a to jak v primární, tak sekundární prevenci ICHS, a rovněž bychom měli využít protizánětlivých vlastností aspirinu.

Literatura

1. Duplaa C, Couffignal T, Labat L, et al. Monocyte/macrophage recruitment and expression of endothelial adhesion proteins in human atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis* 1996; 121: 253–266.
2. Kuneš P, Krejssek J. C reaktivní protein a reakce akutní fáze. *Cor et Vasa* 2002;44(11): 467–475.
3. Torzewski M, Rist C, Mortensen RD. C-reactive protein in the arterial intima. Role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 2000; 20: 2094–2099.
4. Ridker PM, Buring J E, Shih H, et al. C-Reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 4219–4225.
5. Ridker PM, Kusun R, Stampfer MJ, et al. Prospective study of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and the risk of future myocardial infarction and stroke. *Circulation* 1998; 98: 2796–2799.
6. Fryer RH, Schowbe EP, Woods ML, et al. Chlamydia species infect human vascular endothelial cells and induce procoagulant activity. *J. Investing Med* 1997; 45: 168–174.
7. Fejfar Z, Přerovský I. Klinická fyziologie krevního oběhu, Galen 2002, str. 57.
8. 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. *Circulation* 1999; 99: 237–242.
9. Ridker PM, Hennekens CH H, Buring J E, et al. C-Reactive Protein and Other Markers of Inflammation in the Prediction of Cardiovascular Disease in Women *N Engl J Med* 2000; (342)12: 836–843.
10. Ridker P M, Hennekens CH , Buring J E, et al. IgG antibody titers to Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, herpes simplex virus and Cytomegalovirus, and the risk for cardiovascular disease in women. *Ann Intern Med* 1999; 131:573–577.
11. Folsom AR, Pankov JS, Tracy Rp, et al. Association of C-reactive protein with markers of prevalent atherosclerotic disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 112–117.
12. Veselka J, Procházková Š, Duchoňová R, et al. Relationship of C-reactive protein to presence and severity of coronary atherosclerosis in patient with stable angina pectoris or a pathological exercise test. *Coron Artery Dis* 2002; 13: 151–154.
13. Toss H, Lindahl B, Siegnahm S, et al. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary heart disease. *Circulation* 1997; 96: 4204–4210.

14. The CAPTURE Investigators. Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: The CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349: 1429–1435.
15. Heesche Ch, Hamm Ch W, Breumner J, et al. Predictive Value of C-reactive protein nad Troponin T in Patients With Unstable Angina: A Comparative Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1535–1542.
16. De Winter RJ, Heyde GS, Koch KT, et al. The prognostic value of pre-procedural plasma of C-reactive protein in patient undergoing elective coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2002; 23: 960–966.
17. Festa A, D'Agostino RJ, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of insulin resistance syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42–47.
18. Ridker PM. Novel risk factors and markers for coronary disease. *Adv Intern Med* 2000; 45: 391–418.
19. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET, et al. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein in human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165–2168.
20. Ridker PM, Rifai A, Pfeffer MA, et al. For the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Long-term effects of pravastatin and plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100: 230–235.
21. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
22. Ridker PM. Are statins anti-inflammatory? Issues in the design and conduct of the pravastatin inflammation C reactive-protein evaluation. *Curr Card Rep*. 2000; 101: 1767–1772.
23. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al: Primary prevention of acute coronary events in men and women with average cholesterol levels: result of AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615–1622.
24. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages. Implications for atherosclerosis. *Circulation* 200; 103: 1194–1197.