

Stanovenie vysokocitlivého CRP ako ukazovateľa kardiovaskulárneho rizika v podmienkach ambulancie všeobecného lekára pre dospelých

MUDr. Jana Bendová

Ambulancia všeobecného lekára pre dospelých, Veľký Biel

Význam zvýšenej koncentrácie C-reaktívneho proteínu (CRP) meraného vysokocitlivou metódou v oblasti nízkych (normálnych) koncentrácií je známy už viac ako 15 rokov. Zvýšená koncentrácia vysokocitlivého CRP (hs-CRP) je ukazovateľom zvýšeného kardiovaskulárneho rizika. Hs-CRP je možné vyšetřovať v laboratóriu alebo priamo v ambulancii všeobecného lekára analyzátorom. Najvhodnejšie je vyšetřovať hs-CRP u asymptomatických pacientov so stredným kardiovaskulárnym rizikom podľa SCORE (1 – 4 %).

Kľúčové slová: hs-CRP, POCT, SCORE, kardiovaskulárne riziko, všeobecný lekár.

Determination of high-sensitivity CRP as a predictor of cardiovascular risk in terms of general practice for adults

Significance of elevated levels of C-reactive protein (CRP) measured by highly sensitive method in the low (normal) concentrations has been known for more than 15 years. Increased concentration of high-sensitivity CRP (hs-CRP) is an indicator of increased cardiovascular risk. It's possible to measure hs-CRP in laboratory or directly in general practice by point-of-care analyzer. The most suitable approach is to investigate hs-CRP in asymptomatic patients with moderate cardiovascular risk according to the SCORE (1-4 %).

Key words: hs-CRP, POCT, SCORE, cardiovascular risk, general practice.

Via pract., 2014, 11(3-4): 136–138

Úvod

C-reaktívny proteín (CRP) je syntetizovaný hlavne v pečeni, ale aj v tukovom tkanive. V krvi zdravých jedincov sa nachádza v nízkych koncentráciách, jeho hladina stúpa pri zápale, infekcii, poškodení tkaniva úrazom, popálením alebo operáciou a pri malignitách. (1). CRP je považovaný za najcitlivejší reaktant akútnej fázy zápalu, koncentrácie CRP stúpajú pri zápalových procesoch veľmi rýchlo na mnohonásobok normy. CRP aktivuje systém komplementu, spúšťa opsonizáciu a fagocytózu poškodených buniek, ale jeho hlavná funkcia je viazať a detoxikovať endogénne toxické látky vznikajúce ako produkt tkanivového poškodenia. (2)

Vyšetrenie CRP je v súčasnosti už bežným vyšetřením na detekciu systémového zápalového procesu, či už akútneho alebo chronického. Často sa v ambulanciách všeobecných lekárov pre deti, dorast i dospelých používa meranie point-of-care analyzátorom (POCT), teda rýchle meranie priamo v ambulancii s výsledkom do niekoľkých minút. Toto jednoduché a rýchle vyšetrenie pomáha v rozhodovaní sa o nasadení alebo nenasadení antibiotickej liečby, najmä pri akútnych respiračných infekciách, infekciách močového traktu, resp. horúčkach neznámeho pôvodu. CRP sa tiež využíva na monitorovanie účinnosti liečby bakteriálnych infekcií antibiotikami.

V poslednom desaťročí bol identifikovaný význam malých, chronických elevácií CRP ako ukazovateľ kardiovaskulárneho rizika u zdravých

ľudí. Na meranie bola vyvinutá veľmi senzitívna metóda, preto sa CRP merané touto metódou nazýva vysoko senzitívny C-reaktívny proteín (hs-CRP). Obe metódy (CRP aj hs-CRP) merajú v krvi ten istý proteín. „Štandardné“ CRP j v norme, ak je koncentrácia CRP menej ako 5 mg/l (1). Presné stanovenie koncentrácií CRP v rozmedzí 0 – 5 mg/l je možné realizovať len pomocou špeciálneho vysokocitlivého testu hs-CRP (3). U zdravých dospelých je priemerná hodnota CRP 0,8 mg/l, s distribúciou 90 % populácie pod 3 mg/l (4). Koncentrácia býva o niečo vyššia u žien v porovnaní s mužmi (5). Tento rozdiel je spôsobený účinkom estrogénu. Hodnoty CRP s vekom stúpajú, ale len minimálne (1). Bazálna hladina CRP môže byť ovplyvnená životným štýlom a viacerými stavmi uvedenými v tabuľke 1 (3, 6, 7, 8).

Koncentrácie CRP sú vyššie u fajčiarov a stúpajú úmerne s počtom vyfajčených cigariet (9). Vzostup koncentrácií CRP u fajčiarov je pravdepodobne spôsobený perzistujúcim zápalom nízkeho stupňa, chronickým poškodením tkaniva fajčením ako aj zvýšenou náchylnosťou fajčiarov na respiračné infekcie (10). Chronický systémový zápal nízkej intenzity bol identifikovaný aj pri metabolickom syndróme (6, 11). Hs-CRP rastie úmerne rastúcemu BMI tak u mužov, ako aj u žien. To zodpovedá skutočnosti, že časť CRP sa tvorí v tukovom tkanive. Po znížení objemu viscerálneho tuku alebo po redukcii hmotnosti klesá koncentrácia hs-CRP (3).

Tabuľka 1. Faktory zvyšujúce a znižujúce bazálny CRP

Faktory zvyšujúce bazálny CRP
fajčenie
vyšší index telesnej hmotnosti (BMI)/obezita
Nízka hladina lipoproteínov vysokej hustoty (HDL cholesterol)
Vysoká hladina lipoproteínov nízkej hustoty (LDL cholesterol)
vysoká hladina triglyceridov
zvýšený krvný tlak
metabolický syndróm/diabetes mellitus
chronické infekcie
chronické systémové zápalové procesy
používanie estrogénov/progesterónu
syndróm spánkového apnoe
Faktory znižujúce bazálny CRP
mierna konzumácia alkoholu
zvýšená pohybová aktivita
úbytok hmotnosti
zanechanie fajčenia
lieky (napr. statíny, nesteroidné protizápalové lieky)

Tabuľka 2. Cut-off hodnoty hs-CRP na určovanie kardiovaskulárneho rizika

hladina hs-CRP	relatívne riziko
< 1,0 mg/l	nízke
1,0 – 3,0 mg/l	stredné (priemerné)
> 3,0 mg/l	vysoké

Niekoľko štúdií dospelo k záveru, že hodnota hs-CRP sa môže využiť ako ukazovateľ kardiovaskulárneho rizika, teda marker predikcie rizika rozvoja koronárnej choroby srdca u zdravých ľudí, aj ako indikátor prognózy rekurentných kardiovaskulárnych príhod s jeho veľmi úzkym vzťahom k "zápalovej" teórii patogenézy aterosklerózy (7, 12, 13). Zvýšenie koncentrácie hs-CRP je nešpecifické a nemá byť interpretované bez kompletnej klinickej anamnézy pacienta (2). Americká asociácia srdca (AHA) a Centrá pre kontrolu a prevenciu ochorení (CDC) vydali niekoľko odporúčaní o používaní vysokocitlivého CRP pri určovaní kardiovaskulárneho rizika (6, 7, 14). V súčasnosti neexistuje konsenzus o optimálnom klinickom používaní hs-CRP.

Zvýšená koncentrácia hsCRP súvisí s väčšou rizikových faktorov kardiovaskulárnych ochorení, čo značne komplikuje interpretáciu zvýšených koncentrácií (3).

V odbornej literatúre nie je dost' dôkazov na vykonávanie skríningu asymptomatickej populácie metódou merania hs-CRP (1). Odporúča sa iba u pacientov so stredným kardiovaskulárnym rizikom podľa metódy SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) určeným na základe

iných (klasických) kardiovaskulárnych faktorov (3, 5). Hs-CRP je možné použiť u týchto pacientov na reklasifikáciu z kategórie stredného kardiovaskulárneho rizika do kategórie buď s nízkym alebo vysokým kardiovaskulárnym rizikom (1).

Hs-CRP sa meria počas obdobia, keď nie sú prítomné známky zápalu, pretože vtedy je jeho hladina zvýšená následkom zápalového procesu a nemá potrebnú výpovednú hodnotu. Testovanie sa neodporúča realizovať ani vtedy, ak testovaná osoba utrpela úraz, popáleninu alebo je po operácii, nakoľko aj poškodenie tkaniva spôsobuje eleváciu koncentrácie CRP v krvi.

Americká asociácia srdca a Centrá pre kontrolu a prevenciu ochorení odporúčajú pri určovaní kardiovaskulárneho rizika cut-off hodnoty hs-CRP, ktoré sú uvedené v tabuľke 2 (6, 11). Pacienti s vyššími koncentraciami hs-CRP sú náchylnejší na infarkt myokardu, cievne mozgové príhody, náhlu srdcovú smrť a ischemickú chorobu dolných končatín (12, 16).

Pri posudzovaní rizika koronárnej choroby srdca pomocou hs-CRP má byť meranie vykonané u metabolicky stabilného pacienta a má byť porovnané s predošlou hodnotou.

Optimálnym pre posúdenie rizika je priemer výsledkov hs-CRP meraných s odstupom dvoch týždňov (2). Skrining celej dospeléj populácie sa neodporúča a hs-CRP tiež nie je náhradou tradičných rizikových kardiovaskulárnych faktorov (arteriálna hypertenzia, dyslipidémia, fajčenie atď.). Hs-CRP treba posudzovať v súvislostiach a pri rozhodovaní o ďalšom manažmente pacienta je nutné posudzovať jeho globálne kardiovaskulárne riziko založené nielen na výsledkoch merania hs-CRP. Hs-CRP > 3,0 mg/l znamená 1,58-násobné zvýšenie relatívneho rizika výskytu kardiovaskulárneho ochorenia v porovnaní s hodnotou < 1 mg/l (12). Ak teda všeobecný lekár deteguje u inak zdravého pacienta hladinu hs-CRP nad 3,0 mg/l mal by zvážiť intervenciu, prípadne pacienta odoslať na kardiologické vyšetrenie.

U pacientov s pretrvávajúcou nevysvetlenou koncentráciou hs-CRP nad 10 mg/l by sa malo uvažovať o nekardiovaskulárnej etiológii (napr. systémový zápal pri chronických reumatických ochoreniach, chronickej obštrukčnej chorobe pľúc a pod.),(2).

Najnovšie vedecké publikácie skúmali používanie hs-CRP aj na predpovedanie rizika vzniku diabetes mellitus, arteriálnej hypertenzie,

kolorektálneho karcinómu alebo rekurencie fibrilácie predsiení po kardioverzii. Používanie v týchto indikáciách sa však v praxi zatiaľ neodporúča.

Užívanie nesteroidných protizápalových liekov alebo statínov redukuje systémový zápal, teda aj koncentráciu CRP v krvi. Naopak, hormonálna substitučná liečba u žien zvyšuje hladinu hs-CRP. Akékoľvek nedávne zápalové ochorenie, chronické zápalové ochorenie, operácia alebo poranenie môžu zvyšovať koncentráciu CRP a tak môžu spôsobovať falošnú pozitivitu výsledkov. Keďže testy na vyšetrenie hs-CRP a CRP merajú koncentráciu toho istého proteínu, pacienti trpiaci chronickým zápalovým ochorením (napríklad reumatickou artritídou) by nemali mať hs-CRP vyšetované, pretože hladina ich CRP bude zvýšená následkom základného zápalového ochorenia a tým vyšetovanie hs-CRP stráca zmysel.

Skúsenosti s vyšetovaním hs-CRP v ambulancii všeobecného lekára pre dospelých

V našej ambulancii všeobecného lekára pre dospelých máme už viac ako 7-ročné skúsenosti s vyšetovaním hs-CRP v rámci projektu Zdravé srdce (17). S projektom prišla zdravotná poisťovňa Apollo a po zlúčení zdravotných poisťovní v ňom pokračuje zdravotná poisťovňa Dôvera. Ide o rozšírený program včasného vyhľadávania kardiovaskulárnych ochorení pomocou stanovenia hs-CRP. Projekt sa vykonáva ako nadstavba bežnej preventívnej prehliadky jedenkrát za 2 roky u pacientov vo veku 30 – 60 rokov (pôvodne to bolo 40 – 60 rokov). Pacienti, ktorí majú na základe preventívnej prehliadky kardiovaskulárne riziko 1 – 4 % podľa SCORE (stredné riziko), majú nárok na vyšetrenie hs-CRP v laboratóriu (vyšetrenie hradí zdravotná poisťovňa). Na základe stanovenia koncentrácie

hs-CRP zvolíme ďalší manažment pacienta. Ak je hs-CRP nad 2,0 mg/l navrhujeme intervencie (návrh úpravy životosprávy, návrh ďalšieho diagnostického alebo terapeutického postupu).

Mnohí pacienti už majú dostatok informácií o význame vyšetrenia „štandardného“ CRP, ale význam stanovenia hs-CRP im musíme pred odberom vysvetľovať, čo kladie zvýšené nároky na čas zdravotného personálu.

Záver

V odbornej literatúre nie je dost' dôkazov na vykonávanie skríningu asymptomateckej populácie metódou merania hs-CRP. Vyšetovanie hs-CRP u zdravých jedincov bez preukázanej aterosklerózy, ale so stredne zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom napomáha v rozhodovaní o ich ďalšom manažmente a prípadnej diagnostickú alebo terapeutickú intervenciu, napríklad nasadeniu hypolipidemickej liečby.

Literatúra

1. Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia; Elsevier Saunders. 2011; p.54
2. CRPHS Global, cobas®, verzia 2014-02, V 5.0 Roche Diagnostics, dostupné online: <https://pim-eservices-tst.roche.com/eLD/%285%28dd5xidoh2g3mywrvkabhxqk1%29%29/is/sk/Documents/GetDocument?documentId=1fec454e-d99e-e311-a887-00215a9b0bb8> accessed 11.8.2014
3. Poledne R, Valenta Z, Pitha J. CRP – marker proinflamačného stavu a kardiovaskulárneho rizika. *Vnitř Léč*. 2007;53(4):391–395.
4. Shine B, de Beer FC, Pepys MB. Solid phase radioimmunoassays for human C-reactive protein. *Clin Chim Acta*. 1981;117(1):13–23
5. Laugsand LE, Asvold BO, Vatten LJ, et al. Metabolic factors and high-sensitivity C-reactive protein: the HUNT study. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(5):1101–10.
6. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499–511.
7. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACC/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic

adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(25):e50–103.

8. Voils SA, Cooper-DeHoff RM. Association between high sensitivity C-reactive protein and metabolic syndrome in subjects completing the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2009–10. *Diabetes Metab Syndr*. 2014;8(2):88–90.

9. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfeld GM, et al. C-Reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;350(14):1387–1397.

10. *The Value of High-sensitivity CRP in Clinical Use*. Orion Diagnostica, Espoo, Finland, 09/2013.

11. 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(12):836–43.

12. Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009;151(7):483–495. Review.

13. Strang F, Schunkert H. C-reactive protein and coronary heart disease: all said – is not it? *Mediators Inflamm*. 2014;2014:757123.

14. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:1635–701. dostupné online: <http://www.escardio.org/GUIDELINES-SURVEYS/ESC-GUIDELINES/Pages/cvd-prevention.aspx> accessed 15.08.2014

15. Yusuf O, Mohanty BD, Martin SS, et al. High sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(5):397–408.

16. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G et al. 2013 ACC/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S49–73.

17. Program Zdravé srdce, Dôvera zdravotná poisťovňa – dostupné online: <http://www.dovera.sk/poistenec/tema-nadstandard-od-dovery/a73/program-zdrave-srdce> accessed 16.08.2014

MUDr. Jana Bendová

Ambulancia všeobecného lekára pre dospelých
Poľovnícka 14, 900 24 Veľký Biel
jana.bendova@hotmail.com

