

C-REAKTIVNI PROTEIN U PROCJENI KARDIOVASKULARNOG RIZIKA

C-REACTIVE PROTEIN IN CARDIOVASCULAR RISK EVALUATION

DAMIR FABIJANIĆ, MARKO BANIĆ, DUŠKO KARDUM*

Deskriptori: C-reaktivni protein – analiza; Koronarna bolest – dijagnostika, krv; Koronarna arterioskleroza – krv; Biološki markeri – u krvi; Procjena rizika

Sažetak. Upala ima središnju ulogu u pokretanju, napredovanju i destabiliziranju ateroma. Stoga su, radi poboljšanja procjene ukupnoga kardiovaskularnog rizika, brojna istraživanja usredotočena na biljege upale, napose na visokoosjetljivi C-reaktivni protein (hs-CRP). Pokazano je da vrijednosti hs-CRP-a iznad 3 mg/L upućuju na povećan rizik od pojave kardiovaskularnih događaja u zdravih osoba, a također na povećan rizik od nepovoljnih događaja u bolesnika sa stabilnom i nestabilnom anginom, akutnim infarktom miokarda te u bolesnika koji se podvrgavaju zahvatima revaskularizacije koronarnih arterija. Nadalje, razni farmakološki (npr. primjena aspirina, statina, tienopiridina) i nefarmakološki postupci (npr. smanjenje tjelesne mase, prestanak pušenja, tjelovježba) koji dokazano smanjuju kardiovaskularni rizik, ujedno smanjuju razinu hs-CRP-a. Stoga razine hs-CRP-a mogu biti korisne pri izboru liječenja u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti. U ovom pregledu razmatra se uloga hs-CRP-a u patogenezi ateroskleroze te njegova primjena u svakodnevnome kliničkom radu uključujući ulogu hs-CRP-a u prepoznavanju osoba s povećanim kardiovaskularnim rizikom, praćenju aktivnosti koronarne bolesti i procjeni učinka liječenja na upalnu komponentu kardiovaskularnih bolesti.

Descriptors: C-reactive protein – analysis; Coronary disease – diagnosis, blood; Coronary arteriosclerosis – blood; Biological markers – blood; Risk assessment

Summary. Inflammation plays a central role in the initiation, progression and destabilization of atheroma. In an attempt to improve global cardiovascular risk assessment considerable research has focused on inflammatory markers, particularly high sensitive C-reactive protein (hs-CRP). It has been reported that hs-CRP levels more than 3 mg/L identify increased risk of initial cardiovascular events in healthy individuals and also increased risk of adverse events in patients with stable and unstable angina, acute myocardial infarction, and in patients undergoing coronary revascularization procedures. Furthermore, several pharmacologic (eg. aspirin, statins, tienopiridins) and lifestyle interventions (eg. weight loss, smoking cessation, regular exercise) known to reduce cardiovascular events rates have also been shown to lower levels of hs-CRP. Therefore, hs-CRP levels may also prove useful in targeting therapy for primary and secondary prevention. This review discusses the role of hs-CRP in the pathogenesis of atherosclerosis and its application in every day clinical practice, including the role of hs-CRP in identification of high-risk individuals, monitoring of the coronary artery disease activity, and assessment of therapeutic effect on the inflammatory component of the cardiovascular process.

Liječ Vjesn 2006;128:167–174

Rezultati bazičnih i kliničkih istraživanja omogućili su prihvaćanje spoznaje o središnjoj ulozi upale u nastajanju i napredovanju aterosklerotskog procesa.^{1,2} Spomenuta istraživanja bilježe da mehaničku i/ili kemijsku ozljedu endotela koju uzrokuju oksidativni stres, oksidirani kolesterol niske molekularne mase, pušenje, hiperglikemija, hipertenzija, a možda i niz bakterija i/ili virusa, slijedi disfunkcija endotel-nih stanica. Na područja s oštećenim endotelom potom pri-njaju monociti, makrofazi i T-limfociti koji zatim migriraju u subendotelne slojeve arterijske stijenke gdje oslobađaju proupalne citokine čime pokreću i podupiru napredovanje ateroskleroze.^{1,2}

Upala, također, ima važnu ulogu u destabiliziranju i rup-turi aterosklerotskog plaka, stoga posredno sudjeluje u aku-tizaciji do tada klinički neprimjetne ili pak stabilne koro-narne bolesti.² Ruptura se plaka najčešće događa na mjestu na kojem je fibrozna kapla ateroma najtanja i sadržava naj-više pjenastih stanica, međutim, ruptura je česta i na po-dručjima ateroma koja su bogato infiltrirana upalnim sta-

nicama, napose makrofazima koji fagocitozom i/ili izlu-čivanjem proteolitičkih enzima (metaloproteinaza) mogu razgraditi stanični matriks.² Drži se da su monociti i makro-fazi važni za razvoj akutnoga koronarnog sindroma budući da nakon rupture plaka ubrzavaju nastajanje trombina i raz-voj trombotske okluzije.³

Upala arterijske stijenke rezultira stvaranjem citokina – interleukin 6, interleukin 1, čimbenik nekroze tumora- α – koji stimuliraju sintezu C-reaktivnog proteina (CRP) u jetri.⁴ Dokazano je da zalihe CRP-a postoje i u ateromima arterij-ske stijenke te je pretpostavka da se CRP u bolesnika s koro-narnom bolešću osim u jetri pohranjuje – a možda i stvara – i

* Klinika za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Split, lokalitet Križine, Split (mr. sc. Damir Fabijanić, dr. med.), Klinika za unutarnje bolesti Kli-ničke bolnice »Dubrava« Zagreb (doc. dr. sc. Marko Banić, dr. med.; mr. sc. Duško Kardum, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. D. Fabijanić, Matice Hrvatske 29/II, 21 000 Split, e-mail: damir.fabijanic@st.t-com.hr

Primljeno 2. rujna 2005., prihvaćeno 21. veljače 2006.

u aterosklerotskim lezijama.⁵ Novija su istraživanja pokazala da CRP neposredno stimulira monocite na stvaranje interleukina 6 i tako aktivno pridonosi začaranom krugu upale, koja je osnova za napredovanje aterosklerotskog procesa.⁶

Navedena opažanja temelj su razmišljanja da se bilježi upale, uključivši i CRP, mogu iskoristiti u procjeni aktivnosti aterosklerotskog procesa te u procjeni rizika od predstojećih kardiovaskularnih događaja. Rezultati niza prospektivnih kliničko-epidemioloških istraživanja pokazuju da povišena razina CRP-a predstavlja nezavisni pretkazatelj rizika od infarkta miokarda, moždanog udara, bolesti perifernih arterija i nagle srčane smrti, čak i u osoba bez konvencionalnih čimbenika kardiovaskularnog rizika (šećerna bolest, arterijska hipertenzija, pušenje, hiperkolesterolemija, indeks tjelesne mase, tjelesna aktivnost, pozitivna obiteljska anamneza za koronarnu bolest srca).⁷⁻⁹ Razine CRP-a u bolesnika s nestabilnom anginom pektoris (AP) i infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI, od engl. non-ST elevation myocardial infarction) pokazale su se boljim pretkazateljem ishoda liječenja od vrijednosti troponina.¹⁰ Također je zabilježeno da je razina CRP-a u bolesnika koji se podvrgavaju perkutanim koronarnim intervencijama (PCI) predstavlja značajni pretkazatelj restenoze stenta,¹¹ a povišene vrijednosti CRP-a nakon konverzije iz fibrilacije atrija u sinusni ritam pretkazuju povratak aritmije.¹² Stoga je klinička primjena CRP-a s otkrivanja i praćenja sistemske upale proširena na procjenu i praćenje kardiovaskularnog rizika.

CRP: biljeg ili čimbenik kardiovaskularnog rizika?

Postoji sve više dokaza da CRP ima neposrednu ulogu u procesu aterotrombogeneze.¹³ Osim u plazmi CRP se nalazi i u stijenci arterije u kojoj potiče ekspresiju athezijske molekule E-selektina, athezijske molekule stanične stijenke 1 i intracelularne athezijske molekule 1 na endotelnim stanicama. CRP također potiče stvaranje makrofagne kemotaktične bjelancevine 1 i tako privlači monocite na mjesto oštećenog endotela. CRP opsonizira LDL-kolesterol i time pojačava njegov unos u makrofage i aktivira sustav komplementa koji je važan u »sazrijevanju« aterosklerotskih plakova (slika 1).¹⁴

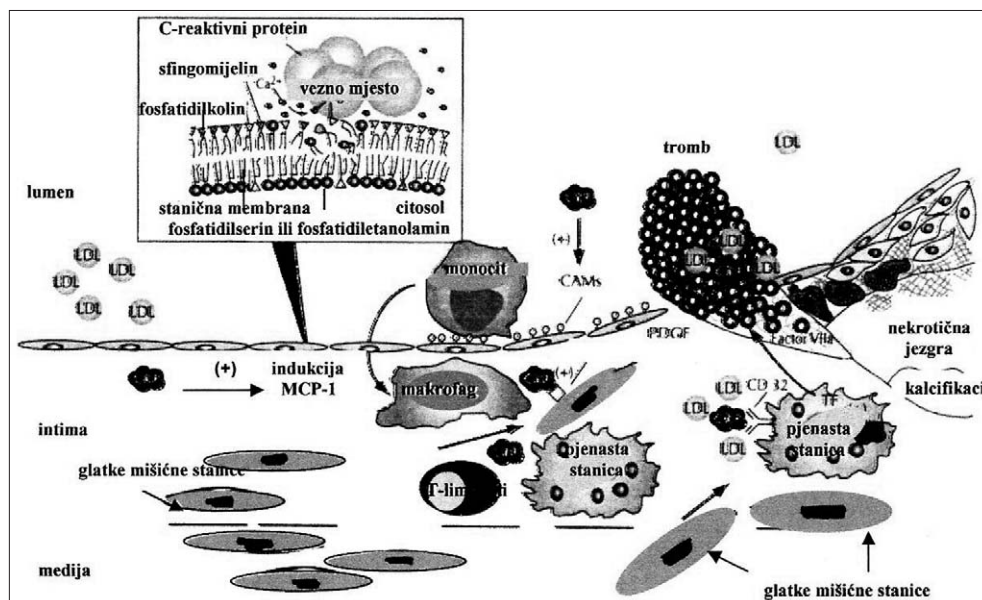
Disfunkcija endotelinih stanica uzrokovana CRP-om rezultira u smanjenom stvaranju dušičnog oksida, što za posljedicu ima pojačanu vazoreaktivnost na mjestima aterosklerotske lezije.¹⁵ CRP također senzibilizira endotelne stanice na destrukciju citotoksičnim CD4+ T-limfocitima,¹⁶ a u makrofazima stimulira biosintezu tkivnog faktora i tako pojačava trombogenezu.¹⁷

Navedena opažanja koreliraju s kliničkim i obdukcijским nalazima koji upućuju na mogućnost da je visoka koncentracija CRP-a u plazmi i njegova pohrana u aterosklerotskim plakovima udružena s vulnerabilnošću plaka i nastajanjem akutnih trombotskih zbivanja. Stoga se prema današnjim stavovima CRP sve više promatra kao čimbenik, a ne isključivo kao pokazatelj povećanoga kardiovaskularnog rizika.¹³

Razlika između CRP-a i hs-CRP-a

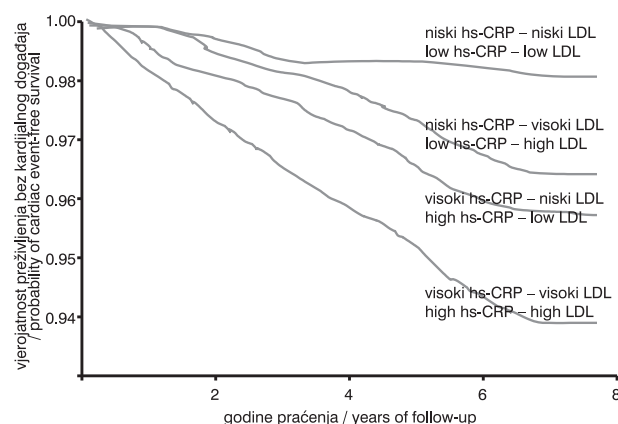
CRP je jedan od proteina akutne faze upale koji ima ključnu ulogu u prirođenom imunosnom odgovoru. Metabolit je pentraksina i sastoji se od pet 23 kDa podjedinica. CRP ima dug poluživot u plazmi, bez većeg dnevnog i sezonskog kolebanja i bez ovisnosti o spolu i dobi.

Tradicionalno se CRP u kliničkim laboratorijima određivao s pomoću imunoturbidimetrijske i imunonefelometrijske metode sa svrhom otkrivanja aktivne upale i/ili infekcije. Detekcijski raspon ovih metoda protezao se od 3 mg/L (≈90. percentila u općoj populaciji) do više od 200 mg/L.¹⁶ Naknadnim istraživanjima na velikom broju ispitanika potvrđeno je da 90% zdravih odraslih osoba ima vrijednosti CRP ≤1,69 mg/L te da su vrijednosti CRP-a u zdravih osoba u pravilu ≤3 mg/L. Kako se vrijednosti CRP-a koje odražavaju rizik od budućih kardiovaskularnih zbivanja nalaze upravo u rasponima niskonormalnih vrijednosti, tj. u rasponu od 0 do 3 mg/L, jasno je da standardne metode određivanja CRP-a nisu bile primjenjive u procjeni kardiovaskularnog rizika. Napretkom laboratorijske tehnologije i smanjivanjem praga detektabilnog signala povećana je osjetljivost metode uz pouzdano i reproducibilno mjerenje vrlo niskih koncentracija CRP-a. Naime, novim je metodama omogućeno precizno mjerenje koncentracija CRP-a <0,15 mg/L (ispod 2,5. percentile u općoj populaciji). Tako je u laboratorijsku dijagnostiku, a nedugo potom i u kliničku



Slika 1. CRP u patogenezi ateroskleroze

Figure 1. CRP in pathogenesis of atherosclerosis



Slika 2. Preživljenje bez kardiovaskularnog događaja u odnosu na vrijednosti CRP-a i LDL-kolesterola. (Prilagođeno prema Ridker PM i sur. *N Engl J Med* 2002;347:1557–65.)

Figure 2. Cardiovascular event-free survival according to levels of CRP and LDL-cholesterol. (Adapted from Ridker PM, et al. *N Engl J Med* 2002;347:1557–65.)

praksu, uveden visokoosjetljivi CRP-esej (engl. *high sensitivity CRP assay*; hs-CRP).¹⁹

Unaprijeđena laboratorijska tehnika omogućuje obilježavanje anti-CRP-protutijela enzimima ili fluorescentnom tvari (ELISA) te vezanje monoklonskih ili poliklonskih protutijela s polistirenskim nosačima (LATEX).²⁰ Uporaba polistirenskih nosača za specifična protutijela na CRP predstavlja metodu koja se jednostavno primjenjuje uporabom automatskih analizatora koji se najčešće rabe u kliničkim laboratorijima te je ova lateks metoda postala najprihvatljivija metoda brzog određivanja hs-CRP-a u svakodnevnome kliničkom radu.²⁰

Ipak, unatoč tomu što oba parametra – visokoosjetljivi i standardni CRP – detektiraju isti biološki marker, do danas nije razvijena laboratorijska tehnika koja bi omogućila istodobno, jednako točno i reproducibilno mjerenje izrazito niskih i vrlo visokih koncentracija CRP-a. Stoga se odabir jednog od ova dva biljega određuje prigodno, prema praktičnoj potrebi. Standardni CRP primjenjuje se u cilju otkrivanja i praćenja sustavne upale, a hs-CRP za procjenu upale ograničene na aterom, odnosno posredno za procjenu stabilnosti ateroma te time i za procjenu kardiovaskularnog rizika.

Usporedbom analitičkih osobina i kliničke učinkovitosti ELISA metode s automatiziranim komercijalnim LATEX testovima potvrđena je izvanredna podudarnost rezultata. Naime, relativni rizik od kardiovaskularnog događaja značajno se povećava za svaku kvintilu hs-CRP-vrijednosti, i to 31% za elisu i 34% za lateks metodu.²¹ Dakle, nezavisno od metode kojom se hs-CRP određuje ispitanici će u pravilu biti kategorizirani u odgovarajuće razrede kardiovaskularnog rizika, a u slučaju rijetke nepodudarnosti moguća je razlika za samo 1 kvintilu. Na temelju iznesenih rezultata Američki ured za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration) odobrio je da se za procjenu kardiovaskularnog rizika u Sjedinjenim Američkim Državama u svakodnevnome kliničkom radu hs-CRP određuje bržom i ekonomičnijom lateks metodom.²¹

Procjena kardiovaskularnog rizika s pomoću hs-CRP-a

Praktična primjena vrijednosti hs-CRP-a u individualnih bolesnika omogućena je njihovom usporedbom s vrijed-

Tablica 1. Kardiovaskularni rizik u odnosu na vrijednosti hs-CRP-a
Table 1. Cardiovascular risk regarding to hs-CRP values

kvintila quintila	hs-CRP (mg/L)	relativni rizik od KV bolesti CV relative risk	kategorija rizika risk category
1	<0,7	1,0	vrlo malen/very low
2	0,7–1,1	1,2	malen/low
3	1,2–1,9	1,4	umjeren/moderate
4	2,0–3,8	1,7	visok/high
5	3,9–15,0	2,2	vrlo visok/very high

nostima hs-CRP-a zdravih odraslih osoba koje su raspoređene u kvintile.^{22,23} Prospektivnim istraživanjima na velikom broju ispitanika pokazana je čvrsta korelacija vrijednosti hs-CRP-a raspoređenih u kvintile s rizikom od nastanka kardiovaskularnih bolesti. Tako, za svaku sljedeću kvintilu iznad prve kvintile hs-CRP-a relativni rizik za buduće kardiovaskularne događaje raste 26% za muškarce i 33% za žene. Vrijednosti hs-CRP u višim kvintilama svrstavaju bolesnika u kategoriju povećanoga kardiovaskularnog rizika nezavisno od konvencionalnih čimbenika rizika.^{22,23} Stoga je određivanje hs-CRP-a od prognostičke vrijednosti i u bolesnika koji su temeljem klasičnih čimbenika kardiovaskularnog rizika, osobito razine lipida, svrstani u kategoriju niskog rizika za buduće kardiovaskularne događaje (slika 2).

Odnos kardiovaskularnog rizika i vrijednosti hs-CRP-a gotovo je linearan, pa kvintile označavaju vrlo malen, malen, umjeren, visok i vrlo visok kardiovaskularni rizik (tablica 1). Jednostavnija je, i u svakidašnjem radu prihvatljivija, podjela po kojoj vrijednosti hs-CRP-a <1 mg/L koreliraju s niskim, od 1 do 3 mg/L s umjerenim, a >3 mg/L s visokim kardiovaskularnim rizikom.²²

Vrijednosti hs-CRP-a >10 mg/L (≈99. percentila u općoj populaciji) pobuđuju sumnju na sustavnu upalu i neprikladne su za procjenu kardiovaskularnog rizika. U takvim slučajevima savjetuje se ponovno određivanje hs-CRP-a nakon 2 do 3 tjedna, a u slučaju opetovano visokih vrijednosti savjetuje se daljnja obrada bolesnika u cilju otkrivanja mogućeg uzroka povišene razine CRP-a. Naime, u tom slučaju treba razmatrati postojanje infekcije, kronične upalne bolesti ili malignog procesa.

U kontekstu procjene kardiovaskularnog rizika značajno je da je biološka varijabilnost individualnih vrijednosti hs-CRP-a vrlo malena o čemu govore rezultati praćenja individualnih vrijednosti tijekom dužeg razdoblja.²³ Prema istraživanju Ridkera i suradnika vrijednosti hs-CRP-a bile su visoko podudarne na početku i nakon pet godina praćenja. Slična je podudarnost opažena i za ukupni kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol i trigliceride. Koeficijent varijabilnosti hs-CRP eseja u rasponu koji se primjenjuje za procjenu kardiovaskularnog rizika (vrijednosti od 0,3 do 10 mg/L) iznosi manje od 10%. Zato se hs-CRP drži dobrim, reproducibilnim i biološki stabilnim pretkazateljem budućih kardiovaskularnih događaja.

Korisnost nekog testa ovisi o vjerojatnosti da se njegovom primjenom razlikuju pojedinci s povećanim rizikom od nastajanja bolesti i/ili osobe s razvijenim supkliničkim oblicima bolesti od zdravih osoba, koje takav rizik i/ili bolest nemaju. Ova sposobnost izražava se pojmovima osjetljivost, specifičnost i (pozitivna ili negativna) prediktivna vrijednost. Sve navedene osobine ovise o prevalenciji bolesti i distribuciji sličnih stanja u testiranoj populaciji. Naime, ako se testiranje primjeni u populaciji s niskom prevalencijom

Tablica 2. Procjena kardiovaskularnog rizika u odnosu na vrijednosti hs-CRP-a i omjera ukupnog i HDL-kolesterola
Table 2. Cardiovascular risk assessment regarding to hs-CRP values and total:HDL-cholesterol ratio

omjer UK:HDL-K T: HDL-K ratio	muškarci men	žene women	kvintile hs-CRP (mg/L)/hs-CRP quintil				
			1 (<0,7)	2 (0,7–1,1)	3 (1,2–1,9)	4 (2,0–3,8)	5 (3,9–15,0)
			relativni rizik/relative risk				
1	<3,4	<3,4	1	1,2	1,4	1,7	2,2
2	3,4–4,0	3,4–4,1	1,4	1,7	2,1	2,5	3
3	4,1–4,7	4,2–4,7	2	2,5	2,9	3,5	4,2
4	4,8–5,5	4,8–5,8	2,9	3,5	4,2	5,1	6
5	>5,5	>5,8	4,2	5	6	7,2	8,7

UK:HDL-K – ukupni:HDL-kolesterol; T:HDL:K – total:HDL-cholesterol

bolesti, čak i visokoosjetljivi i visoko specifični testovi mogu imati lošu pozitivnu prediktivnu vrijednost. Jednako tako, u slučaju kada oko 75% odraslih osoba u određenoj populaciji ima malen do umjeren rizik od kardiovaskularnih bolesti, bilo koji pojedinačni test, uključujući i hs-CRP-a, može generirati značajan broj lažno pozitivnih rezultata. Tako su, procjenjujući prediktivnu vrijednost hs-CRP, Levinston i Elin odredili da koncentracija hs-CRP-a na najvišoj kvintili ima pozitivnu prediktivnu vrijednost za nastanak kardiovaskularne bolesti od samo 0,86%.²⁴ Uzrok tomu je značajno preklapanje u raspodjeli vrijednosti hs-CRP između bolesnika i zdravih osoba u kontrolnoj skupini.

Stoga je, sa svrhom procjene pozitivne vrijednosti hs-CRP-a u predviđanju budućih kardiovaskularnih događaja, niz autora procjenjivao prediktivnost kombinacije hs-CRP-a s nekim od kliničkih i/ili laboratorijskih pokazatelja. Jedna je od takvih, klinički primjenjivih i značajno poboljšanih metoda procjene kardiovaskularnog rizika, kombinacija hs-CRP-a i omjera ukupnog i HDL-kolesterola (UK:HDL-kolesterol) prikazana na tablici 2. Iz prikazanog je razvidno da se unutar iste kvintile vrijednosti za hs-CRP relativni kardiovaskularni rizik u zavisnosti od vrijednosti omjera UK:HDL-kolesterola povećava 4 do 5 puta.²⁴

Najčešći kardiovaskularni entiteti i hs-CRP

Vrijednosti hs-CRP-a u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću

Neosporna vrijednost hs-CRP-a dokazana je u razlikovanju bolesnika sa stabilnom AP od zdravih osoba, kao i u predviđanju akutizacije do tada stabilne koronarne bolesti.^{25,26} U nizu istraživanja vrijednosti hs-CRP-a u bolesnika sa stabilnom AP bile su gotovo dvostruko veće od vrijednosti hs-CRP-a u kontrolnoj skupini bolesnika bez koronarne bolesti. Štoviše, tijekom dvogodišnjeg praćenja bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću koji su prema vrijednostima hs-CRP-a raspoređeni u 5. kvintilu (visoki kardiovaskularni rizik!) zabilježeno je gotovo dvostruko više koronarnih incidenata nego u bolesnika koji su na temelju vrijednosti hs-CRP-a bili raspodijeljeni u preostale četiri kvintile.^{25,26}

Važno je naglasiti da unatoč suprotstavljenim stavovima, većina autora drži kako upalni biljezi nisu pogodni za procjenu težine i proširenosti aterosklerotske bolesti. Naime, u većini dosadašnjih istraživanja vrijednosti upalnih biljega nisu korelirale s težinom aterosklerotskih promjena koje su kvantificirane nekom od metoda slikovnog prikaza (primjerice doplerskim prikazom karotidnih arterija, koronarnom angiografijom, ultrabrzom kompjutoriziranom tomografijom). Stoga prevladava mišljenje da upalni biljezi pokazuju aktivnost upale u ateromu upućujući na vjerojatnost njegove

destabilizacije uz ulceriranje i prijeteću rupturu ateroma, odnosno upućuju na vjerojatnost akutizacije do tada stabilne koronarne bolesti. Nasuprot tomu, vrijednosti hs-CRP-a ne zrcale proširenost i/ili težinu aterosklerotskih promjena temeljem kojih bi se mogla predvidjeti potreba za revaskularizacijskim zahvatima.

Vrijednost hs-CRP-a u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom

Brojna su istraživanja pokazala da razine hs-CRP-a određene prilikom prijma bolesnika s nestabilnom koronarnom bolešću (nestabilna AP, NSTEMI) čvrsto koreliraju s ponovnim kardiovaskularnim incidentom i/ili smrtnim ishodom.^{10,27–29} Smrtnost u bolesnika s nestabilnom AP i NSTEMI koji su na temelju vrijednosti hs-CRP-a raspoređeni u više kvintile bila je značajno veća od smrtnosti u bolesnika s nižim vrijednostima hs-CRP-a.^{10,27,28} Smrtnost bolesnika s nestabilnom AP i NSTEMI s vrijednostima hs-CRP-a u višim kvintilima bila je značajno veća i kada su u istih bolesnika zabilježene negativne vrijednosti troponina – I ili T. Osobito čvrsta predikcija smrti u bolesnika s nestabilnom koronarnom bolešću utvrđena je u bolesnika s istodobno povećanim vrijednostima hs-CRP-a i troponina.²⁸ Unatoč opažanju da vrijednosti hs-CRP-a i troponina pružaju komplementarne informacije o ishodu bolesnika s nestabilnom koronarnom bolešću, vrijednosti hs-CRP-a imaju bolju prediktivnu vrijednost od vrijednosti troponina.

Štoviše, prema rezultatima Sabatine i suradnika točnost procjene ishoda bolesnika s akutnim koronarnim sindromom povećava se ako se uz dva prethodna parametra određuje i moždani natriuretski peptid.²⁹ U navedenom su istraživanju bolesnici u kojih je bio povećan samo jedan od navedena tri biljega imali 2,1 puta veću smrtnost, oni s istodobnim povećanjem dvaju od navedena tri biljega 3,1 puta veću smrtnost, a bolesnici s istodobnim povećanjem svih triju biljega 3,6 puta veću smrtnost u odnosu na kontrolnu skupinu bez povećanja istih parametara. Iz navedenoga se daje zaključiti da sva tri parametra pružaju komplementarne informacije o tijeku i ishodu bolesnika s akutnim koronarnim sindromom i da istodobno povećanje vrijednosti više biljega povećava sigurnost procjene nepovoljnog ishoda bolesnika.

Također, značajno je opažanje da se nakon stabiliziranja akutne koronarne bolesti ishod liječenja i rizik od ponovnih kardiovaskularnih događaja može bolje procijeniti na temelju vrijednosti hs-CRP-a nego na temelju rezultata testa opterećenja.³⁰ Vrijednosti hs-CRP >3 mg/L pri otpustu bolesnika liječenih zbog akutnoga koronarnog sindroma pretkazuju ponovnu nestabilnost ili infarkt miokarda tijekom sljedećih 12 mjeseci.

Vrijednost hs-CRP-a u bolesnika s akutnim infarktom miokarda

Vrijednosti CRP-a dramatično rastu neposredno nakon nastanka akutnog infarkta miokarda (AIM), dostižu vršne vrijednosti 48 sati od njegova početka i pozitivno koreliraju s veličinom nekroze.³¹ Stoga je razumljivo opažanje da su vrijednosti CRP-a značajno niže u bolesnika s AIM u kojih je postignuta rana reperfuzija.³² U tih su bolesnika zabilježene vrijednosti CRP-a predstavljale tek 20% od vrijednosti CRP-a koje su zabilježene u bolesnika s AIM bez postignute reperfuzije.

Vrijednosti hs-CRP-a pri prijmu bolesnika s AIM značajne su za prognozu uspjeha reperfuzijskog liječenja. Naime, ako su vrijednosti hs-CRP-a kod prijma u višim kvartilima, uspješna reperfuzija može se očekivati u značajno manjem postotku nego što se očekuje u bolesnika s nižim vrijednostima hs-CRP-a.³² U bolesnika s AIM u kojih su pri prijmu utvrđene više vrijednosti hs-CRP-a zabilježen je značajno veći postotak smrtnosti, kako tijekom bolničkog liječenja tako i tijekom šestomjesečnog postinfarktnog praćenja.

Budući da nekroza miokarda uzrokuje brzo i dramatično povećanje vrijednosti CRP-a, valja napomenuti da vrijednosti hs-CRP-a u bolesnika s AIM imaju prognostičku vrijednost samo ako su određene prije, odnosno neposredno nakon početka AIM ili nakon smirivanja akutne faze bolesti i vraćanja na početne vrijednosti, odnosno na razine ispod 10 mg/L.

Perkutane koronarne intervencije i hs-CRP

Visoke vrijednosti hs-CRP-a prije PCI praćene su značajno većim rizikom od smrti i/ili infarkta miokarda tijekom 30-dnevnog postintervencijskog perioda. Smrtnost tijekom 30 dana nakon intervencije u bolesnika s vrijednostima hs-CRP-a raspoređenim u niže kvintile bila je 3,9%, a u bolesnika s hs-CRP-om u višim kvartilima iznosila je 14,2% ($P=0,002$).³³

Vrijednosti hs-CRP-a povećavaju se nakon PCI, a vršne vrijednosti nalaze se 48 sati nakon zahvata, nakon čega se postupno vraćaju prema ishodišnim vrijednostima. U bolesnika, u kojih povišene vrijednosti hs-CRP-a perzistiraju i 72 sata nakon PCI, opažena je veća učestalost neželjenih kardiovaskularnih događaja, što znači da vrijednosti hs-CRP-a nakon PCI mogu pretkazivati ponovni kardiovaskularni događaj i/ili postintervencijske komplikacije, među kojima i ranu restenozu stenta.³⁴

Istraživanje na malom broju ispitanika, tijekom praćenja od 12 mjeseci, pokazuje da primjena prednizona u bolesnika u kojih povišene vrijednosti hs-CRP-a perzistiraju i nakon 48 sati od PCI rezultira u značajnom smanjenju učestalosti postintervencijskih kardiovaskularnih događaja i restenoze stenta, u odnosu na bolesnike u kojih je primjenjivan placebo.³⁵ Iz navedenoga proizlazi pitanje o značenju povišenih vrijednosti hs-CRP-a u probiru bolesnika za indikaciju primjene stentova presvučenih lijekom (engl. drug eluting stent) sa svrhom produžene funkcije (prohodnosti) stenta.

Unatoč tomu što primjena blokatora glikoproteinskih (GP) IIb/IIIa receptora tijekom PCI rezultira manjim postintervencijskim porastom hs-CRP-a, korist od njihove primjene neovisna je o vrijednosti hs-CRP-a.³⁶ Nasuprot tomu, opaženo je da je primjena tienopiridina clopidogrela prije PCI u bolesnika s višim razinama hs-CRP-a praćena značajnim smanjenjem 30-dnevnog postintervencijske smrtnosti i incidencije AIM, u odnosu na skupinu bolesnika s nižim vrijednostima hs-CRP-a.³⁷

Utjecaj čimbenika kardiovaskularnog rizika i terapijskih postupaka na vrijednosti hs-CRP-a

Brojni čimbenici kardiovaskularnog rizika, kao i lijekovi koji se primjenjuju u liječenju bolesti srca i krvnih žila, mogu modificirati upalni odgovor često i bez utjecaja na koncentraciju hs-CRP-a. Ipak, debljina, pušenje, tjelesna neaktivnost, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, a osobito sindrom inzulinske rezistencije u pravilu su praćeni povećanim razinama ovog biljega (tablica 3).³⁸⁻⁴¹ Dio objašnjenja nalazi se u opažanju da se interleukin-6, kao primarni poticatelj *de novo* sinteze CRP-a u jetri, izlučuje iz masnog tkiva te da povišene vrijednosti arterijskog tlaka i glikemije potiču endotelnu ekspresiju proupalnih citokina. Stoga je razumljivo da su gubitak tjelesne mase, prestanak pušenja, tjelevoježba, bolje reguliranje arterijskog tlaka i glikemije praćeni snižavanjem razine hs-CRP-a, što vjerojatno upućuje na stabiliziranje koronarne bolesti i pojašnjava smanjenje kardiovaskularnog rizika nakon promjene loših životnih navika ili uz pravilno provođenje preporučenih farmakoterapijskih postupaka.³⁸⁻⁴¹

Primjena acetilsalicilne kiseline i hipolipemika (osobito iz skupine statina) praćena je značajnijim smanjenjem kardiovaskularnih incidenata u bolesnika s vrijednostima hs-CRP-a u višim kvartilima. Dakle, unatoč tomu što svi koronarni bolesnici imaju korist od primjene ovih lijekova, smanjenje rizika od budućih kardiovaskularnih incidenata izraženije je u bolesnika s višim vrijednostima hs-CRP-a. Drugim riječima, što su vrijednosti hs-CRP-a u bolesnika više, očekuje se i veća korist od primjene acetilsalicilne kiseline i hipolipemika u smanjenju kardiovaskularnih incidenata u tih bolesnika.^{42,43}

Prema rezultatima CARE (The Cholesterol and Recurrent Events) i PRINCE (The Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation) istraživanja primjena hipolipemika pravastatina bila je praćena 25–50%-tnim smanjenjem vrijednosti hs-CRP-a.^{42,43} Pritom, vrijednosti hs-CRP-a prije i nakon hipolipemičkog liječenja nisu korelirale s vrijednostima lipida, a smanjenje hs-CRP nerijetko je bilo značajnije od smanjenja vrijednosti kolesterola. Očito je da protuupalno djelovanje statina ne ovisi o hipolipemičkom učinku te se čini mogućim da je značajan dio koristi od primjene statina

Tablica 3. Stanja udružena s povećanim ili smanjenim razinama CRP-a
Table 3. Conditions associated with increased or decreased levels of CRP

Povećane razine Increased levels	Snižene razine Decreased levels
Arterijska hipertenzija Arterial hypertension	Umjereno konzumiranje alkohola Moderate alcohol consumption
Povećan indeks tjelesne mase Elevated body mass index	Povećana tjelesna aktivnost Increased activity/exercise
Pušenje Smoking	Gubitak na težini Weight loss
Metabolički sindrom Metabolic syndrome	Lijekovi Medications
Šećerna bolest Diabetes mellitus	Statini Statins
Sniženi HDL/povišeni trigliceridi Low HDL/high triglycerides	Fibrati Fibrates
Primjena estrogena/progestogena Estrogen/progestogen hormone use	Niacin Niacin
Kronične infekcije (gingivitis, bronhitis,...) Chronic infections (gingivitis, bronchitis,...)	
Kronične upalne bolesti (kolagenoze) Chronic inflammation (cholangenosis)	

rezultat njihova pleotropnog djelovanja. Novije istraživanje u kojem su visoke doze statina (simvastatin 80 mg) primjenjivane uz standardno liječenje bolesnika s nestabilnom AP rezultiralo je u značajnom i brzom smanjenju razina hs-CRP-a, što se između ostalog tumači i utjecajem statina na upalnu komponentu bolesti.⁴⁴ Pozitivne učinke visokodoziranih statina na ishod bolesnika s akutnom koronarnom bolešću u trima recentnim istraživanjima – PROVE IT (Pravastatin or Atrovastatin Evaluation and Infection) – TIMI 22, MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction With Aggressive Cholesterol Lowering) i A do Z – osim smanjenjem razina ukupnog i LDL-kolesterola moguće je tumačiti i pleotropnim, napose protuupalnim učincima tih lijekova.^{45–47}

Gaspardone i suradnici potvrdili su u recentnom istraživanju da liječenje visokim dozama statina (atrovastatin 80 mg), započeto neposredno nakon PCI s implantacijom stenta, rezultira značajnim smanjenjem postintervencijskog povećanja razine CRP-a i poboljšanim ishodom tijekom praćenja u razdoblju od 6 mjeseci.⁴⁸

Prema vladajućem stavu ciljana primjena protuupalnih lijekova nije indicirana sa svrhom smanjenja vrijednosti hs-CRP-a iako rezultati novijih istraživanja koje su proveli Dornellis i Panaretou pokazuju da u bolesnika s fibrilacijom atrijske i povišenim razinama hs-CRP-a niske doze kortikosteroida (metilprednizolon u dozi od 16 mg tijekom 4 tjedna, potom 4 mg sljedeća 4 mjeseca) rezultiraju značajnim smanjenjem razina ovog parametra.¹² U tih je bolesnika kombinacija propafenona i kortikosteroida uspješnije prevenirala recidiv fibrilacije atrijske od kombinacije propafenona i placeba. Podjednak učinak opažen je i u prevenciji razvoja permenantne fibrilacije atrijske koja je nastala u samo 1,9% bolesnika u »kortikosteroidnoj« u odnosu na 28,9% bolesnika u placebnoj skupini. Autori stoga ističu vjerojatnost da je upravo snižavanje razina hs-CRP-a, koje je rezultat primjene kortikosteroida, najodgovornije za uspješnu prevenciju recidiva i sprječavanje nastanka permenantne fibrilacije atrijske.¹²

Primjenu klopidozela, niacina, gemfibrozila i vitamina E prati smanjivanje vrijednosti hs-CRP-a.^{49–51} Primjena ovih lijekova još uvijek nije indicirana isključivo radi snižavanja razina hs-CRP-a, a njihove indikacije određene su hipolipidemičnim, antiagregacijskim ili antioksidacijskim učincima.

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) prati povećanje razine hs-CRP-a u postmenopausalnih žena, a prekid HNL praćen je njegovim smanjenjem.^{52–54} Prema rezultatima istraživanja ženskog zdravlja (od engl. Women's Health Study) vrijednosti CRP-a u žena koje su primale HNL bile su dvostruko veće od vrijednosti CRP-a u žena koje HNL nisu primjenjivale.⁵³ Ovim se opažanjem u značajnoj mjeri tumači i povećana incidencija kardiovaskularnih događaja koja je u navedenom, ali i u drugim istraživanjima, opažena tijekom prve godine primjene HNL-a. Značajno je opažanje da selektivni modulatori estrogenskih receptora ne mijenjaju razinu hs-CRP-a. Jednako tako, pripravci estrogena za transdermalnu primjenu minimalno mijenjaju razinu hs-CRP-a, što upućuje da oralni pripravci estrogena koji se tradicionalno primjenjuju u HNL-u mogu poticati stvaranje CRP-a u jetri, najvjerojatnije učinkom prvog prolaza.

Primjena hs-CRP-a u kliničkoj praksi

Za razliku od bolesnika s konvencionalnim čimbenicima kardiovaskularnog rizika, u kojih – neovisno o tome da li se radi o primarnoj ili sekundarnoj prevenciji – povišene vrijednosti hs-CRP-a sugeriraju potrebu za intenzivnijim pro-

Tablica 4. Postupnik Američkoga kardiološkog društva / Centra za kontrolu bolesti za primjenu CRP-testa

Table 4. American Heart Association / Center for Disease Control guidelines for use of CRP testing

Klasa II a (proturječni dokazi, procijeniti korisnost/učinkovitost)

Class IIa (conflicting evidence, weight in favor of usefulness/efficacy)

- Bolesnici s umjerenim rizikom, planirati daljnje mjere primarne prevencije
Intermediate risk patients, to guide further primary prevention measures
- Bolesnici s trajnim nerazjašnjenim, značajno povišenim razinama CRP-a >10 mg/L, treba procijeniti nekardiovaskularnu etiologiju
Patients with persistently unexplained, marked elevation of CRP levels (>10 mg/L), should be evaluated for noncardiovascular etiologies
- U bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću ili akutnim koronarnim sindromima, za prognozu ponovnih događaja
In patients with stable coronary disease or acute coronary syndromes, for prognosis of recurrent events

II. Klasa IIb (korisnost/učinkovitost slabije dokazana)

II. Class IIb (usefulness/efficacy less well established)

- Procjena globalnog rizika u pacijenata bez koronarne bolesti
Global risk assessment in individual patient without coronary disease
- Motivirati pacijente u promjeni životnog stila/ponašanja
To motivate patients to improve lifestyle behaviors

III. Klasa III (ne treba se primjenjivati)

III. Class III (should not be performed)

- Probir ukupne odrasle populacije
Screening of entire adult population
- Određivanje drugih markera upale kao dopuna CRP-a
Measurement of other inflammatory markers in addition to CRP
- Ponavljano testiranje radi praćenja učinkovitosti liječenja
Serial testing to monitor effects of treatment
- Primjena mjera sekundarne prevencije ne treba ovisiti o razini CRP-a
Application of secondary prevention measures should not depend on CRP levels
- Primjena mjera iz postupnika za akutni koronarni sindrom ne treba ovisiti o razini CRP-a
Application of management guidelines for acute coronary syndromes should not depend on CRP levels

mjenama štetnih životnih navika i pridržavanja (a nerijetko i intenziviranja) preporučenih farmakoterapijskih postupaka (primjerice povećavanje doza hipolipemika unatoč normaliziranim vrijednostima lipida), primjena hs-CRP-a u bolesnika bez dokazane koronarne bolesti i bez standardnih čimbenika rizika još nije definirana. Nije posve jasno upućuju li povišene vrijednosti hs-CRP-a u zdravih na potrebu učestalijeg praćenja uz periodičnu primjenu dijagnostičkih postupaka ili pak da se ti bolesnici unatoč nepostojanju standardnih indikacija podvrgnu antiagregacijskom, hipolipemičkom ili antioksidacijskom liječenju, isključivo u namjeri snižavanja vrijednosti hs-CRP-a. Dvojbe su dodatno potencirane nedostatkom odgovora na pitanje da li snižavanje vrijednosti hs-CRP-a u osoba bez koronarne bolesti koje nisu opterećene čimbenicima kardiovaskularnog rizika – dakle u naoko zdravih osoba – rezultira smanjenim kardiovaskularnim pobolom i smrtnošću.

Konačni stavovi o ciljanom djelovanju spomenutih lijekova na povišene razine hs-CRP-a u osoba bez konvencionalnih čimbenika kardiovaskularnog rizika i bez manifestne kardiovaskularne bolesti očekuju se nakon provođenja kvalitetnije osmišljenih kliničkih studija, napose randomiziranih studija ishoda koje su potrebne da bi se razjasnilo u kojoj mjeri snižavanje vrijednosti hs-CRP-a samo po sebi postiže povoljan učinak na kardiovaskularni sustav.⁵⁵

No potrebno je prihvatiti činjenicu o rezultatima objavljenih istraživanja koja bilježe važna opažanja:

1. polovina od ukupnog broja kardiovaskularnih događaja događa se u naoko zdravih osoba bez konvencionalnih čimbenika kardiovaskularnog rizika
2. hs-CRP predstavlja pouzdan i reproducibilan pretkazivač kardiovaskularnih događaja, nezavisno od kategorije rizika određene s pomoću Framinghamskog sustava procjene rizika (Framingham Risk Score)
3. farmakoterapijski postupci (primjena hipolipemika, antiagregacijskih sredstava, antihipertenziva, hipoglikemika) i/ili promjena životnih navika (prestanak pušenja, reguliranje tjelesne mase, tjelovježba) koje rezultiraju smanjenjem kardiovaskularnog rizika praćene su snižavanjem vrijednosti hs-CRP-a.

Vodeći se navedenim spoznajama, Centar za kontrolu i prevenciju bolesti pri Američkome kardiološkom društvu (engl. Center for Disease Control and Prevention of the American Heart Association) objavio je preporuke za primjenu hs-CRP-a u kliničkoj praksi⁵⁶ što za posljedicu ima povećanu primjenu hs-CRP-a u globalnoj procjeni kardiovaskularnog rizika i konačno u boljem prepoznavanju i prevenciji kardiovaskularnih bolesti (tablica 4). Preporuke trebaju upozoriti kliničara na (ne)opravdanost određivanja razine hs-CRP-a u određenog pacijenta te u slučaju da su one određene, pomoći mu u njihovoj pravilnoj primjeni prilikom procjenjivanja individualnoga kardiovaskularnog rizika i planiranja terapijskih postupaka.

Zaključak

Prema današnjim spoznajama CRP se može promatrati ne samo kao biljeg upale lokalizirane u aterosklerotskom ateromu i pretkazivač (ne)stabilnosti koronarne bolesti već i kao činitelj koji neposredno podupire napredovanje aterosklerotskog procesa. Unatoč brojnim dokazima o farmakoterapijskim postupcima koji značajno snižuju vrijednosti CRP-a, ni jedna skupina lijekova nije registrirana za ciljano »liječenje« sa svrhom sniženja razine ovog biljega. Zato se u budućnosti, uz istraživanja o ulozi CRP-a u patogenezi kardiovaskularnih bolesti, očekuju i istraživanja o farmakoekonomskoj isplativosti smanjenja razine ovog parametra u »zdravih« osoba bez standardnih čimbenika kardiovaskularnog rizika. Postoje i razmišljanja o mogućnosti neposrednog djelovanja na ateroskleroze pronalazanjem supstrata s izravnim učinkom na CRP, bilo inhibiranjem njegove sinteze u jetri (možda i u aterosklerotskim plakovima?) ili pak ometanjem njegovih učinaka na receptorskoj razini.

LITERATURA

1. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–26.
2. Fuster V, Badimon L, Badimon J i sur. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242–50.
3. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993;69:377–81.
4. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 1983;34:141–212.
5. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE i sur. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1386–92.
6. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002;252:283–94.
7. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ i sur. Inflammation, aspirin and risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973–9.
8. Gussekloo J, Schaap MCL, Frolich M, Blauw GJ, Westendorp RGJ. C-reactive protein is a strong. But nonspecific risk factor of fatal stroke in elderly persons. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1047–51.
9. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *J Am Med Assoc* 2001;285:2481–5.
10. Rebuszi AG, Quaranta G, Liuzzo G i sur. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998;82:715–9.
11. Segev A, Kassam S, Buller EC i sur. Pre-procedural plasma levels of C-reactive protein and interleukin-6 do not predict late coronary angiographic restenosis after elective stenting. *Europ Heart J* 2004;25:1029–35.
12. Dernellis J, Panaretou M. Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004;25:1100–1107.
13. Rosenson RS, Koenig W. High-sensitivity CRP and cardiovascular risk in CHD patients. *Curr Opin Cardiol* 2002;17:325–31.
14. Buono C, Come CE, Wittum JL i sur. Pre-procedural plasma levels of C-reactive protein and interleukin-6 do not predict late coronary angiographic restenosis after elective stenting. *Europ Heart J* 2004;25:1029–35.
15. Verma S, Wang C-H, Li S-H i sur. A self-fulfilling prophecy. C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106:913–9.
16. Nakajima T, Schulte S, Warrington KJ i sur. T-cell mediated lysis of endothelial cells in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:570–5.
17. Burke AP, Tracy RP, Kolodzie F i sur. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death. Association with different pathologies. *Circulation* 2002;105:2019–23.
18. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy adults: implications for reference interval and epidemiologic methods. *Clin Chem* 1997;43:52–8.
19. Roberts WL, Moulton L, Law TC i sur. Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem* 2001;47:418–23.
20. Ledue TB, Weiner DL, Sipe JD, Poulin SE, Collins MF, Rifai N. Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum. *Ann Clin Biochem* 1998;35:745–53.
21. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem* 1999;45:2136–41.
22. Ridker PM, Rifai N, Rose L i sur. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557–65.
23. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836–43.
24. Levinson SS, Elin RJ. What is C-reactive protein telling us about coronary artery disease? *Arch Intern Med* 2002;162:389–92.
25. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E i sur. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999;100:793–8.
26. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM i sur. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997;349:462–6.
27. Morrow DA, Rifai N, Antman EM i sur. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *J Am Cardiol* 1998;31:1460–5.
28. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A i sur. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;343:139–47.
29. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA i sur. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:1760–3.
30. Bazzino O, Ferreiros ER, Pizarro R i sur. C-reactive protein and the stress tests for the risk stratification of patients recovering from unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2001;87:1235–9.
31. Kushner I, Broder ML, Karp D. Serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. *J Clin Invest* 1978;61:235–42.
32. Pietila K, Harmoinen A, Polyhonen L i sur. Intravenous streptokinase treatment and serum C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1987;58:225–9.
33. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA i sur. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001;104:992–7.
34. Gaspardone A, Crea F, Versaci F i sur. Predictive value of C-reactive protein after successful coronary artery stenting in patients with stable angina. *Am J Cardiol* 1998;82:515–8.
35. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F i sur. Immunosuppressive therapy for the prevention of restenosis after coronary artery stent implantation (IMPRESS study). *J Am Coll Card* 2002;40:1935–42.

36. *Lincoff AM, Kereiakes DJ, Mascelli MA i sur.* Abciximab suppresses the rise in circulating inflammatory markers after percutaneous coronary revascularisation. *Circulation* 2001;104:163–7.
37. *Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA i sur.* Effect of clopidogrel added to aspirin before percutaneous coronary intervention on the risk associated with C-reactive protein. *Am J Card* 2001;88:672–4.
38. *Denesh J, Muir J, Wong YK, Ward M, Gallimore JR, Pepys MB.* Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins. *Eur Heart J* 1999;20:954–9.
39. *Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW.* C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972–8.
40. *Ford ES.* Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999;22:1971–7.
41. *Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM.* Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42–7.
42. *Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E.* Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999;100:230–5.
43. *Albert MA, Danielson E, Rifai N i sur. za PRINCE Investigators:* Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64–70.
44. *Jian-Jun L, Chun-Hong F, Ming-Zhe C, Xin C.* Rapid effects of a single high dose of simvastatin on C-reactive protein in patients with unstable angina. *Heart Drug* 2005;5:140–5.
45. *Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH i sur.* Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–504.
46. *Schwartz GC, Olsson AG, Ezekowitz MD i sur.* Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711–8.
47. *de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD i sur.* Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307–16.
48. *Gospardone A, Versaci F, Proietti I i sur.* Effect of atorvastatin (80 mg) initiated at the time of coronary artery stent implantation on C-reactive protein and six-month clinical events. *Am J Cardiol* 2002;90:786–9.
49. *Cha JK, Jeong MH, Lee KM i sur.* Changes in platelet P-selectin and in plasma C-reactive protein in acute atherosclerotic ischemic stroke treated with a loading dose of clopidogrel. *J Thromb Thrombolysis* 2002;14:145–150.
50. *Kashyap ML, McGovern ME, Berra K i sur.* Long-term safety and efficacy of a once-daily niacin/lovastatin formulation for patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2002;89:672–678.
51. *Devaraj S, Jialal I.* Alpha tocopherol supplementation decreases serum C-reactive protein and monocyte interleukin-6 levels in normal volunteers and type 2 diabetic patients. *Free Radic Biol Med* 2000;29:790–792.
52. *Van Baal WM, Kenemans P, van der Mooren MJ i sur.* Increased C-reactive protein levels during short-term hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *Thromb Haemost* 1999;81:925–8.
53. *Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N i sur.* Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100:713–6.
54. *Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E i sur.* Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation* 1999;100:711–22.
55. *Ridker PM.* Should statin therapy be considered for patients with elevated C-reactive protein? The need for a definitive clinical trial. *Eur Heart J* 2001;22:2135–2137.
56. *Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW i sur.* 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;107:499–511.