

Je stanovení CRP přínosné pro stratifikaci rizika koronární restenózy?

Robert Náplava¹, Martin Gřiva¹, Milada Špendlíková², Jiří Jarkovský³, Ota Hlinomaz⁴, Čestmír Číhalík¹

¹Interní klinika, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín

²Imunologická laboratoř, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín

³Institut biostatistiky a analýz, Lékařská a Přírodovědecká fakulta Masarykovy univerzity, Brno

⁴I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

Koronární restenóza má komplexní příčiny. Zánětlivá reakce vzniklá po cévním poranění hraje pravděpodobně důležitou roli na jejím vzniku. Význam stanovení hladiny CRP v predikci rizika koronární restenózy není zcela vyjasněn.

Klíčová slova: koronární restenóza, zánět, predikce rizika, CRP.

Is CRP valuable for risk stratification of coronary restenosis?

Coronary restenosis has many causes. Inflammatory reaction after vascular damage plays key role. Importance of CRP assessment in peripheral blood in coronary restenosis prediction remains still unclear.

Key words: coronary restenosis, inflammation, CRP.

Interv Akut Kardiolog 2010; 9(5): 234–236

Úvod

Problém koronární restenózy zůstává přes výrazný pokrok v intervenční kardiologii jednou z významných limitací léčby ICHS pomocí perkutánní koronární intervence (PCI). Od zavedení stentů v 90. letech frekvence restenózy kolísá od 15 do 30 % (1). Výskyt budoucí restenózy je závislý na přítomnosti klinických, anatomických a procedurálních faktorů, které jsou shrnuty v tabulce 1. Významný rizikový faktor koronární restenózy představuje přítomnost diabetes mellitus.

C-reaktivní protein je nespecifický marker zánětlivé reakce. Vyšší hladiny CRP korelují s výskytem klinických příhod nejen u pacientů s akutními koronárními syndromy, ale i u pacientů s chronickými formami ICHS (2–5). Vyšší koncentrace ultrasenzitivního CRP (usCRP) je považována za nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárního rizika.

Prediktivní význam CRP pro riziko budoucí restenózy není zcela vyjasněn a v literatuře jsou přítomna konfliktní data. Ferrante, et al. provedli metaanalýzu 9 studií (2 747 pacientů) hodnotících prediktivní význam stanovení CRP pro restenózu u pacientů s implantovaným BMS stentem. Za prahové hodnoty, které diferencovaly pacienty, byly považovány koncentrace CRP 3 mg/l (3 studie), 5 mg/l (4 studie), 6,98 mg/l (1 studie). Průměrná doba sledování byla 6,2 +/- 3,0 (mean +/- S. D.) měsíců. V této metaanalýze byly vyšší hodnoty CRP spojeny s vyšším výskytem restenózy u studovaných

pacientů (6). V protikladu k těmto závěrům byly publikovány práce, které neprokázaly vztah mezi hladinami usCRP, výskytem klinických příhod a restenózy u BMS stentů. Rittersma, et al. hodnotili soubor 345 pacientů, kteří se podrobili elektivní implantaci stentu. Výskyt restenózy dle binárních kritérií byl 19% ve skupině s referenční hladinou CRP < 3 mg/l a 22% ve skupině s CRP > 3 mg/l. Tato studie neprokázala prediktivní sílu CRP na výskyt restenózy během 1 roku sledování (7).

Cílem naší pilotní práce bylo ověřit prediktivní hodnotu usCRP pro výskyt restenózy po perkutánní koronární angioplastice (PCI) u diabetiků 2. typu se stabilními formami ischemické choroby srdeční.

Soubor a metodika

Soubor tvoří 28 vybraných pacientů s diabetem mellitus 2. typu a stabilními formami ischemické choroby srdeční, kteří se podrobili PCI na našem pracovišti v období roku 2007 a na začátku roku 2008. Vylučovacím kritériem byl akutní koronární syndrom, řešení restenózy ve stentu, implantace lékového stentu (DES) nebo více bare metal stentů (BMS), renální insuficience (kreatinin nad 150 µmol/l), srdeční selhání ve třídě NYHA III–IV, přítomnost onemocnění s možným ovlivněním hladiny CRP. Výzkum byl schválen lokální etickou komisí a pacient podepsal informovaný souhlas. Před elektivní koronarografií a následnou PCI byl odebrán z periferní žíly krevní vzorek na analýzu usCRP. Pro stano-

vení usCRP byla použita metoda imunoturbidimetrie soupravou CRP Vario fy Sentinel na analyzátoru Abbott Architekt C800. Koronarografie i PCI byly provedeny standardní technikou z femorálního přístupu. Všichni pacienti byli léčeni dle standardních postupů a doporučení české kardiologické a diabetologické společnosti. Za 4 až 6 týdnů po PCI bylo provedeno kontrolní klinické vyšetření a další sériový odběr

Tabulka 1. Prediktory restenózy (dle Braunwalda)

Klinické faktory
■ klinické známky anginy pectoris (NAP, STEMI)
■ rekurence obtíží
■ časná rekurence obtíží po implantaci stentu
■ diabetes mellitus
■ chronická renální nedostatečnost
■ vyšší hladina CRP
Anatomické faktory
■ přítomnost intervenované léze na proximální RIA
■ menší diametr intervenované tepny
■ délka léze
■ difúzní postižení
■ chronická okluze
■ venózní graft
Procedurální faktory
■ výraznější reziduální postprocedurální stenóza
■ menší finální diametr tepny
■ menší akutní zisk
■ délka stentu

Tabulka 2. Základní charakteristiky pacientů při vstupu do studie

	Bez restenózy (N = 16)	S restenózou (N = 12)	p
Vlastnosti pacientů			
pohlaví (muž)	86,7 %	66,7 %	0,357
věk (roky)	61,0 (51,0; 81,0)	67,0 (56,0; 75,0)	0,114
BMI	29,4 (26,4; 42,9)	29,6 (23,7; 37,6)	0,548
obvod pasu (cm)	102,0 (94,0; 130,0)	96,0 (78,0; 124,0)	0,236
Rizikové faktory			
kuřák	26,7 %	25,0 %	0,990
hypertenze	93,3 %	100,0 %	0,991
HLP	100,0 %	100,0 %	-
předchozí IM	13,3 %	41,7 %	0,185
předchozí CABG	6,7 %	25,0 %	0,294
předchozí PCI	20,0 %	41,7 %	0,398
srdeční selhání v anamnéze	0,0 %	16,7 %	0,188
Léčba			
statiny	100,0 %	100,0 %	-
ACEi/ARB	93,3 %	100,0 %	0,995
BB	80,0 %	91,7 %	0,605
Plavix	100,0 %	100,0 %	0,452
DM jen na dietě	33,3 %	50,0 %	0,452
DM na PAD/inzulinu	66,7 %	50,0 %	0,452
Klinické parametry			
LDL (mmol/l)	2,2 (1,3; 3,3)	2,0 (0,6; 5,1)	0,683
HDL (mmol/l)	1,0 (0,7; 1,4)	1,0 (0,8; 1,6)	0,899
TG (mmol/l)	1,6 (0,9; 3,7)	1,6 (1,0; 4,2)	0,981
Apo-B	0,9 (0,6; 1,4)	0,8 (0,4; 1,1)	0,867
glykemie (mmol/l)	9,8 (5,8; 15,0)	12,0 (8,5; 20,0)	0,277
HbA1c % dle IFCC	4,5 (3,6; 8,4)	5,5 (3,3; 8,3)	0,256

Tabulka 3. Charakteristika lézí intervenovaných segmentů

	Bez restenózy (N = 16)	S restenózou (N = 12)	p
délka segmentu (mm) QCA	15,5 (5,5; 25,0)	22,8 (8,9; 33,0)	0,047*
průměrný diametr (mm) QCA	2,2 (1,0; 3,0)	2,1 (1,5; 2,9)	0,943
referenční diametr QCA	2,7 (1,2; 3,9)	2,6 (1,9; 3,2)	0,614
šířka stentu (mm)	3,5 (2,5; 4,0)	3,0 (2,5; 3,5)	0,200
délka stentu (mm)	14,0 (8,0; 28,0)	18,0 (0,0; 41,0)	0,456
tlak insuflace (atm.)	12,0 (8,0; 18,0)	12,0 (9,0; 16,0)	0,516
restenóza % QCA	20,0 (5,0; 38,0)	57,0 (51,0; 100,0)	<0,001*
ACC/AHA klasifikace typ C	46,7 %	50,0 %	0,994
LAD	26,7 %	58,3 %	0,130
Typ BMS stentu (CoCr)	33,3 %	33,3 %	0,999

usCRP. Podobně tomu bylo za 6 měsíců od PCI. Součástí klinického vyšetření bylo hodnocení anamnézy se zaměřením na klinické příznaky restenózy. Jen malá část pacientů absolvovala zátěžový test. Součástí laboratorního screeningu bylo vyšetření glykemie, glykovaného hemoglobinu HbA1c, lipidového profilu včetně Apo-B. Všichni sledovaní pacienti se za 6 měsíců

od původní koronarografie podrobili rekoronarografii. Restenóza byla u pacientů definována jako přítomnost opětovného zúžení diametru koronární tepny > 50 % ve srovnání se stavem po PCI. Záznamy koronárních angiogramů byly vyhodnoceny nezávisle odhadem dvěma kardiology a dále pomocí software pro kvantitativní koronární analýzu (QCA) Phillips Inturis.

Základní charakteristika pacientů, charakteristika intervenovaných lézí a změny hladin usCRP (mg/l) v průběhu sledování jsou uvedeny tabulkách 2, 3, 4. Pro popisnou statistiku bylo použito v případě spojitých dat mediánu a 5–95 % percentilu, kategoriální data jsou popsána procentuálním zastoupením kategorií. Statistická významnost rozdílů spojitých dat byla hodnocena Mann-Whitney U testem, významnost rozdílů v zastoupení kategorií Fisherovým přesným testem. Jako hranice statistické významnosti je použito $\alpha = 0,05$. Statisticky významný rozdíl v čase 1 a 6 měsíců oproti hladině usCRP před procedurou byl hodnocen pomocí Wilcoxonova párového testu.

Výsledky

Původně bylo do našeho sledování zahrnuto celkem 34 pacientů, ale jen 28 z nich absolvovalo celý protokol studie. Angiograficky jsme prokázali in-stent restenózu u 12 pacientů, z toho 3 měli i klinické symptomy koronární restenózy. Soubor pacientů byl rozdělen na 2 skupiny:

- 1. podskupina s průkazem angiografické restenózy
- 2. bez restenózy

U podskupiny s angiograficky prokázanou restenózou byla preprocedurálně vyšší hladina usCRP (mg/l) (4,0 vs. 2,7; $p = 0,093$). Nebyl přítomen signifikantní rozdíl v hladinách usCRP mezi oběma podskupinami za 1 měsíc po angioplastice (1,2 vs. 1,3; $p = 0,548$) a za 6 měsíců po angioplastice (2,5 vs. 1,2; $p = 0,347$). Pacienti, kteří měli ošetřenu delší lézi, měli výskyt restenózy častější (22,8 vs. 15,5 mm; $p = 0,047$).

Diskuze

Jsmе si plně vědomi skutečnosti, že naše pilotní práce je limitována nízkým celkovým počtem zařazených pacientů a nemá dostatečnou statistickou sílu. Pro získání statisticky dostatečně robustních výsledků by bylo zapotřebí do studie zahrnout více než 100 pacientů, což nebylo v podmínkách našeho pracoviště technicky možné. Další limitací naší práce je poměrně zúžený výběr pacientů, který byl dán cílem získat co nejvyšší poměr pacientů s restenózou ve sledované skupině. Soubor byl tvořen diabetiky 2. typu, u kterých je budoucí riziko restenózy nejvyšší. Dále byli záměrně vyloučeni pacienti, u kterých byl implantován lékový stent (DES), kde je naopak výskyt restenózy nejnižší. Tato skutečnost byla ovlivněna dvěma faktory. Za prvé výskyt restenózy u DES stentů je významně menší, než-li je tomu u BMS stentů. Za druhé

použití DES stentů na našem pracovišti bylo v roce 2007 a 2008 částečně negativně ovlivněno nepříznivými informacemi o častějším výskytu pozdních trombóz u lékových stentů (studie BASKET-LATE, SCAAR).

Načasování odběrů před a po proceduře bylo inspirováno předchozími studiemi provedenými na tomto poli. I když se restenóza obvykle vyvíjí časně po PCI, naše zkušenosti ukazují, že výskyt restenózy bývá někdy přítomen i později, a proto jsme do našeho sledování zahrnuli i odběr za 6 měsíců po PCI.

I když nebylo preprocedurální zvýšení hladiny CRP statisticky signifikantní ($p = 0,093$), je tento trend zřejmý. Můžeme si položit otázku, zda by průkaz vyšší hladiny CRP před elektivní PCI neměl ovlivnit naše uvažování, zvláště pokud budou hladiny CRP výrazně vysoké (např. $> 5 \text{ mg/l}$). Pokud budeme předpokládat, že vyšší hladiny CRP identifikují pacienty s vyšším rizikem restenózy, mohli bychom preferovat implantaci DES stentů u této skupiny pacientů. Stejně tak bychom mohli zvažovat i odložení procedury a vyčkat event. poklesu CRP. Stanovení usCRP je všeobecně dostupným vyšetřením a je tedy otázkou, zda bychom jeho stanovení neměli zahrnout do našich přípravných algoritmů.

Závěr

Pacienti s vyššími hladinami CRP před PCI vykazovali v naší pilotní studii vyšší riziko budoucí

Tabulka 4. Změny hladin usCRP v průběhu sledování pacientů

	Bez restenózy (N = 16)	S restenózou (N = 12)	p
usCRP			
před PCI	2,7 (0,6; 7,0)	4,0 (0,6; 22,1)	0,093
1 měsíc po PCI	1,2 (0,3; 21,3)	1,3 (0,3; 3,6)#	0,548
6 měsíců po PCI	2,5 (0,4; 22,3)	1,2 (0,4; 6,7)#	0,347

restenózy. Vyšší hladiny CRP před procedurou mohou dle našich zkušeností i literárních zdrojů pomoci odlišit skupinu pacientů s vyšším rizikem budoucí restenózy. Zahrnutí stanovení usCRP do laboratorního screeningu před plánovanou PCI může být cenným pomocníkem při našem rozhodovacím algoritmu před implantací BMS stentů.

Literatura

1. Mercado N, Boersma E, Wijins W, et al. Clinical and quantitative coronary angiographic predictors of coronary restenosis: a komparative analysis from the ballon – to stent era. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 645–652.

2. Liuzzo G, Buffo A, Biasucci LM, et al. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. Circulation 1998; 98: 2370–2376.

3. Bazzino O, Diaz R, Tajer C, et al. Clinical predictors of in-hospital prognosis in unstable angina: ECLA3. The ECLA Collaborative Group. Am Heart J 1999; 137: 322–331.

4. Tommasi S, Carluccio E, Bentivoglio M, et al. C-reactive protein as a marker for cardiac ischemic events in the year after a first uncomplicated myocardial infarction. Am J Cardiol 1999; 83: 1595–1599.

5. Morrow DA, Rifai N, Antamann EM, et al. C-Reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and

in combination with propronin T in acute coronary syndromes. A TIMI 11A substudy. Thrombolysis in myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1460–1465.

6. Ferrante G, Niccoli G, Biasucci LM, Liuzzo G, Burzotta F, Galiuto L, Trani C, Rebuzzi AG, Crea F. Association between C-reactive protein and angiographic restenosis after bare metal stents: an updated and comprehensive meta-analysis of 2747 patients. Cardiovasc Revasc Med. 2008; 9(3): 156–65.

7. Rittersma SZ, de Winter RJ, Koch KT, et al. Preprocedural C-reactive protein is not associated with angiographic restenosis or target lesion revascularization after coronary artery stent placement. Clin Chem. 2004; 50(9): 1589–1596.

Článek přijat redakcí: 18. 7. 2010
Článek přijat po přepracování: 25. 8. 2010
Článek přijat k publikaci: 17. 9. 2010

MUDr. Robert Náplava
Interní klinika, Krajská nemocnice T. Bati, a. s.
Havlíčkovo nábřeží, 760 00 Zlín
naplava@bnzlin.cz