

Indikátory zápalu u pacientov s koronárnou aterosklerózou – úloha usCRP v diagnostike a predikcii prognózy ochorenia

M. Samoš¹, R. Pullmann², S. Funiak¹, M. Stančík¹, M. Mokáň¹

¹I. interná klinika Jesseniovej lekárskej fakulty UK a UN Martin, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin.

²Ústav klinickej biochémie Jesseniovej lekárskej fakulty UK a UN Martin, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Dušan Dobrota, CSc.

Súhrn: Ateroskleróza sa v súčasnosti definuje ako chronické subklinické zápalové ochorenie. Klinické a laboratórne štúdie publikované v poslednom období preukázali, že subklinický zápal hrá hlavnú úlohu v iniciácii vzniku, progresii a destabilizácii aterosklerotického plátu. Screening zahrňujúci tradičné kardiovaskulárne rizikové faktory zlyháva v identifikácii viac ako 50 % jedincov s neskorším vznikom akútneho koronárneho syndrómu. Z uvedeného dôvodu sa hľadajú indikátory, ktorými by sa dala monitorovať aktivita aterosklerotického procesu. Vzhľadom na úlohu subklinického zápalového procesu v patogenéze aterosklerózy sa ako vhodný marker ukazuje stanovenie C-reaktívneho proteínu ultrasenzitívnou metódou. Ultrasenzitívny C-reaktívny proteín je silný, nezávislý prediktor budúcich kardiovaskulárnych príhod u doposiaľ zdravých jedincov a má tiež prognostickú utilitu u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom. Prediktívna kapacita stanovenia C-reaktívneho proteínu je pri tom nezávislá od tradičných rizikových faktorov a ponúka prognostickú výhodu oproti stanoveniu lipidov samotných. Práca poskytuje prehľad súčasne dostupných poznatkov o možnostiach využitia laboratórneho stanovenia C-reaktívneho proteínu, hlavného zástupcu proteínov akútnej fázy, pri monitorovaní vzniku a závažnosti aterosklerotického postihnutia koronárnych artérií, v možnostiach stanovenia prognózy ochorenia a vzniku jeho akútnych komplikácií, ale tiež v možnostiach predikcie samotnej prognózy pacienta s už vzniknutou akútnou komplikáciou.

Kľúčové slová: ultrasenzitívny C-reaktívny proteín – koronárna ateroskleróza – infarkt myokardu

Indicators of inflammation in patients with coronary atherosclerosis – role of usCRP in diagnosis and disease progression prediction

Summary: Atherosclerosis is being nowadays defined as chronic subclinical inflammatory disease. Recently published clinical and laboratory studies have shown that subclinical inflammation represents main role in initiation of creation, in progress and destabilization of atherosclerotic plaque. Screening including traditional cardiovascular risk factors fails in identification in more than 50% of individuals with later development of acute coronary syndrome. According to above mentioned reason indicators are being searched for, which would be usable to monitor the activity of atherosclerotic process. According to role of subclinical inflammatory process in pathogenesis of atherosclerosis, the determination of C-reactive protein using ultrasensitive method is being showed as perspective marker. Ultrasensitive C-reactive protein represents a strong, independent predictor of future cardiovascular events in apparently healthy individuals and has also prognostic utility in patients with acute coronary syndromes. Predictive capacity of C-reactive protein determination is independent of traditional risk factors and offers prognostic advantage as opposed to determination of lipids alone. The paper provides a review of currently available knowledge of possibilities for utilization of C-reactive protein laboratory assessment, as the main representative of acute phase proteins, in monitoring of creation and severity of coronary atherosclerosis, in possibilities of the disease prognosis determination and prediction of its acute complications, and also in prediction of prognosis in patient with already existing acute complication.

Key words: ultrasensitive C-reactive protein – coronary atherosclerosis – myocardial infarction

Úvod

Ateroskleróza sa v súčasnosti definuje ako chronické subklinické zápalové ochorenie [1]. Klinické a laboratórne štúdie publikované v poslednom období preukázali, že subklinický zápal hrá hlavnú úlohu v iniciácii vzniku, progresii a destabilizácii aterosklerotického plátu [2–5].

Screening zahrňujúci tradičné kardiovaskulárne rizikové faktory, ako sú

dyslipoproteinémia, viscerálna obezita, artériová hypertenzia, diabetes mellitus, fajčenie atď., pritom zlyháva v identifikácii viac ako 50 % jedincov s neskorším vznikom akútneho koronárneho syndrómu. Z uvedeného dôvodu sa hľadajú indikátory, ktorými by sa dala monitorovať aktivita aterosklerotického procesu.

Vzhľadom na úlohu subklinického zápalového procesu v patogenéze aterosklerózy sa ako vhodný marker uka-

zuje stanovenie C-reaktívneho proteínu (hlavného zástupcu proteínov akútnej fázy zápalovej reakcie) ultrasenzitívnou metódou [6,7]. Ultrasenzitívny C-reaktívny proteín (usCRP) je silný, nezávislý prediktor budúcich kardiovaskulárnych príhod u doposiaľ zdravých jedincov a má tiež prognostickú utilitu u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (AKS). Prediktívna kapacita stanove-

nia usCRP je pritom nezávislá od tradičných rizikových faktorov a ponúka prognostickú výhodu oproti stanoveniu lipidov samotných.

Práca poskytuje prehľad súčasne dostupných poznatkov o možnostiach využitia laboratórneho stanovenia usCRP, hlavného zástupcu proteínov akútnej fázy, pri monitorovaní vzniku a závažnosti aterosklerotického postihnutia koronárnych artérií – koronárnej choroby srdca (KCHS), v možnostiach stanovenia prognózy ochorenia a vzniku jeho akútnych komplikácií, ale tiež v možnostiach predikcie samotnej prognózy pacienta s už vzniknutou akútnou komplikáciou.

C-reaktívny proteín

C-reaktívny proteín (CRP) je typický zápalový proteín, patrí do skupiny pozitívnych proteínov zápalovej fázy, jeho koncentrácia sa v prípade aktivácie odpovede akútnej fázy zvyšuje. Skladá sa z 5 identických neglykozylovaných podjednotiek, z ktorých každá je tvorená jednou polypeptidovou reťazou s 206 aminokyselinami a má molekulárnu hmotnosť 23 kDa (obr. 1).

CRP sa syntetizuje v pečeni po indukovaní interleukínom 6 (IL-6) a faktorom nekrotizujúcim nádory α (TNF- α). Za fyziologických okolností sa ho vytvorí približne 1–10 mg/deň, kým pri zápalových stavoch to môže byť až 1 g. Jeho biologický polčas je 19 hod, ale pri väzbe na príslušné ligandy sa skraca. Po stimulácii k zdvojnásobeniu koncentrácie dochádza po 8 hod (6–10 hod), maximum dosahuje za 48 hod (24–48 hod) a k normálnym hodnotám sa vracia v priebehu 4 dní po odznení zápalovej odpovede.

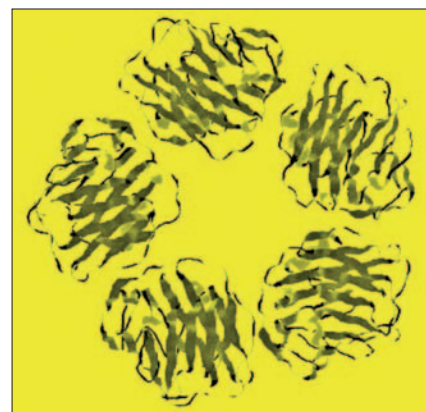
Hlavnou funkciou CRP je rozpoznávať patogény a poškodené bunky, vrátať jadrových súčastí, lipoproteínov a apoptotických buniek a sprostredkovať ich elimináciu prostredníctvom komplementového systému a fagocytov. Úloha CRP v biologických systémoch je zhrnutá v tab. 1.

Vzhľadom na rýchlosť a veľkosť jeho odpovede sa CRP používa ako marker

pri diagnostike zápalových stavov, ako aj pri sledovaní účinnosti liečby rôznych infekčných, zápalových a nekrotických procesov a využíva sa pri monitorovaní nielen protizápalovej, ale aj imunosupresívnej, cytotoxickéj a kortikoidnej liečby.

Ako nešpecifický marker zápalu, hladiny CRP by sa mali vždy interpretovať v kontexte s anamnézou pacienta a primárnou príčinou [8–10]. Hodnota CRP môže byť ovplyvnená napr. súčasne prebiehajúcou infekciou, v takomto prípade sú jeho hodnoty z hľadiska predikcie rizika vzniku KCHS ťažko použiteľné a vyšetrenie usCRP v tejto indikácii je potrebné zopakovať po doznení infekcie.

Pojem vysokosenzitívne (hsCRP) alebo ultrasenzitívne (usCRP) stanovenie CRP vyjadruje vysokú analytickú citlivosť metodiky (0,007 mg/l pri použití ultrasenzitívnej metodiky vs 3–5 mg/l pri použití štandardných analytických súprav), ktorej použitie je nutné pri hodnotení CRP vo vzťahu k riziku vzniku kardiovaskulárnych príhod. Dôvodom je skutočnosť, že už nízke zmeny koncentrácie CRP, ktoré ešte nemusia byť pri použití štandardných analytických súprav zachytené, môžu mať veľkú prediktívnu hodnotu. S rozvojom nových analytických metód sa síce rozdiel v citlivosti stanovenia stiera, rozlišovanie medzi CRP a usCRP v literatúre a klinickej praxi však naďalej považujeme za prospešné, nakoľko prispieva k rozlíšeniu indikácie stano-



Obr. 1. C-reaktívny proteín.

venia a je tiež nápomocné pri interpretácii získaných výsledkov vyšetrenia [8].

usCRP, riziko vzniku akútnych kardiovaskulárnych príhod a KCHS u doposiaľ zdravých jedincov

Využitie stanovenia usCRP v prognostickej stratifikácii budúceho rizika vzniku KCHS u doposiaľ zdravých jedincov ako prví overovali Ridker et al [11] na rozsiahlom súbore 28 263 dovtedy domnelo zdravých postmenopauzálnych žien bez anamnézy kardiovaskulárnych alebo onkologických ochorení, u ktorých sledovali asociáciu vzniku budúcich kardiovaskulárnych (KVS) príhod (smrť zapríčinená koronárnou chorobou srdca, nefatálny infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda, nutnosť koronárnej revaskularizácie) s bazálnymi koncentraciami zápalových molekúl (najmä usCRP) počas 3-ročného sledovania. Každé žene, ktorá počas sledovaných rokov

Tab. 1. CRP a jeho funkcia v odpovedi akútnej fázy zápalovej reakcie, upravené podľa Pullmanna a Pavloviča [8].

opsonizácia mikrobiálnych a bunkových fragmentov	blokáda uvoľňovania kyslíkových radikálov
aktivácia komplementu klasickou cestou	stimulácia IL1-R antagonistu
vplyv na aktiváciu makrofágov	inhibícia niektorých enzýmov v leukocytoch
inhibícia agregácie trombocytov	protinádorový účinok
vzostup prokoagulačnej aktivity	väzba na LDL
vzostup hemaglutinácie	väzbový, transportný, odpratávací proteín
stupňovanie aktivity NK-lymfocytov	

prekonala uvedenú príhodu, autori prideli 2 kontrolné vekovo zhodné osoby s rovnakým fajčiarskym statusom zo sledovaného súboru a bez prekonania príhody. Zo všetkých sledovaných parametrov sa usCRP ukázal ako najsilnejší nezávislý prediktor rizika vzniku budúcich KVS udalostí; s relatívnym rizikom vzniku uvedenej udalosti 4,4-krát vyšším u pacientok spadajúcich do najvyššieho kvartilu koncentrácií usCRP (8,5 mg/l a viac) oproti pacientkám v najnižšom kvartile (< 6 mg/l). Ženy s budúcim vznikom KVS príhody mali priemerne signifikantne vyššie koncentrácie usCRP (4,2 mg/l vs 0,28 mg/l; $p < 0,001$). Prediktívne modely zahrňujúce indikátory zápalu spolu s parametrami lipidov dosiahli signifikantne lepšie výsledky v predikcii rizika ako modely zahrňujúce len samotné lipidy ($p < 0,001$). usCRP bol v tejto štúdii schopný predikovať riziko aj v podskupine žien s LDL-cholesterolom < 3,4 mmol/l a usCRP zostal nezávislým prediktívnym faktorom aj pri použití multivariantnej analýzy.

Koncentrácie usCRP boli signifikantne vyššie aj v ďalšej práci sledujúcej skupinu 144 dovtedy zdravých mužov s neskorším vznikom ischemickej choroby dolných končatín [12] v porovnaní so skupinou 144 kontrolných zdravých mužov bez jej vzniku (1,34 mg/l vs 0,99 mg/l; $p < 0,05$). usCRP bol tiež rovnako účinný v predikcii rizika vzniku koronárnej choroby srdca počas sledovania nemec-kých a talianskych dovtedy zdravých mužov [13] a môže identifikovať pacientov s najväčším benefitom nasadenia preventívnej farmakologickej intervencie [14,15].

Uvedené skutočnosti nedávno potvrdila randomizovaná klinická štúdia JUPITER [16], ktorá porovnávala podanie 20 mg rosuvastatínu denne ($n = 8\,901$) alebo placebo ($n = 8\,901$) doteraz zdravým jedincami bez dyslipoproteinémie (LDL-cholesterol < 3,4 mmol/l), ale s mierne zvýšenou koncentráciou usCRP (> 2,0 mg/l,

priemerne 4,25 mg/l), pričom sa sledovala celková mortalita, mortalita v dôsledku KCHS, výskyt IM, cievej mozgovej príhody, potreby revaskularizácie a hospitalizácie pre NAP. Štúdia mala pôvodne trvať 5 rokov, bola však ukončená predčasne s priemerným sledovaním 1,9 roka, pre výrazný benefit podania rosuvastatínu (oproti placebo). Liečba rosuvastatínom viedla v tejto štúdii k priemernej redukcii koncentrácií usCRP o 37 %, ktorá bola vysoko signifikantná ($p < 0,001$) a k priemernej redukcii LDL-cholesterolu o 50 %. Výskyt primárneho end-pointu bol v tejto štúdii 0,77 na 100 osôb/rok v skupine pacientov liečených rosuvastatínom oproti 1,36 na 100 osôb/rok v skupine pacientov užívajúcej placebo ($p < 0,001$). Rosuvastatín teda znížil za uvedené obdobie kombinovaný end-point o 47 %, mortalita z akýchkoľvek príčin bola v rosuvastatínovej skupine o 20 % nižšia, výskyt infarktu myokardu o 54 % a cievej mozgovej príhody o 48 % nižší. Potreba ďalšej revaskularizácie alebo hospitalizácie pre NAP sa znížila o 47 %. Význam paušálneho podávania takejto intervencie, s prihliadnutím na index cena/benefit, však zostáva kontroverzný [13,17,18].

Napriek uvedeným skutočnostiam nie je v súčasnosti rutinné stanovenie usCRP v primárnej prevencii kardiovaskulárnych ochorení väčšinou odborných spoločností odporúčané. Európska kardiologická spoločnosť odporúča použitie usCRP len u vybraných rizikových pacientov, napr. u pacientov po predchádzajúcom IM, u pacientov, ktorí nemajú tradičné rizikové faktory, alebo u jedincov so silne pozitívnou rodinnou anamnézou kardiovaskulárnych ochorení [19,20]. Spoločnosť však podporuje jeho použitie aj v prípade, keď nie sú obmedzené finančné zdroje, nakoľko stanovenie usCRP môže napomôcť účinnej predikcii mortality a budúcich kardiovaskulárnych príhod. Naopak kanadská odborná kardiologická spoločnosť odporúča rutinne stanovenie usCRP

spolu s HDL- a LDL-cholesterolom aj v rámci primárnej prevencie kardiovaskulárnych príhod u inak zdravých mužov a žien so stredným rizikom [21]. Vzhľadom k uvedenému zostáva rozšírenie indikácie stanovenia usCRP v budúcnosti otvorené.

usCRP a závažnosť KCHS

Možnosť využitia stanovenia usCRP v predikcii závažnosti KCHS zostáva nejasná. Prvé správy o koncentráciách usCRP u pacientov s rôznym stupňom KCHS nepotvrdili vzostup jeho koncentrácií v závislosti od závažnosti koronárneho postihnutia [22]. Ďalšie publikované práce však upozornili na možnú úlohu zvýšených koncentrácií usCRP ako nezávislého prediktora prítomnosti početných komplexných koronárnych lézií, koronárnych lézií s angiograficky verifikovaným trombom [23], počtu ateroskleroticky postihnutých koronárnych artérií [24], závažnosti KCHS hodnotenej podľa Genisini score [25] a progresie koronárneho postihnutia [26]; iné publikované práce však túto koleráciu nepotvrdili [27–29].

Koronarografická štúdia Auera et al [30], v ktorej bolo usCRP stanovené u 1 000 pacientov pred koronarografickým vyšetrením, poukazuje na skutočnosť, že koncentrácie usCRP sú spojené s prítomnosťou KCHS, nie však so závažnosťou koronarografického nálezu. Podobne tak v iných publikovaných koronarografických prácach bolo stanovenie usCRP hodnotné v predikcii prítomnosti koronarograficky dokázanej KCHS, jeho hodnoty však neboli vo vzťahu k počtu postihnutých koronárnych ciev, či k závažnosti koronárnych lézií [31,32]. Možným vysvetlením tejto diskrepancie je, že usCRP môže byť marker zvýšeného rizika KCHS, ale ako taký možno nie je dosť senzitívny na rozlíšenie jednotlivých stupňov závažnosti už existujúcej KCHS [33]. Naopak Mori et al na súbore 225 pacientov v koronarografickej práci pozorovali signifikantnú koreláciu koncentrácií usCRP a ďalších

proteínov akútnej fázy so závažnosťou koronárneho postihnutia hodnotenou podľa Genisini score [34] a recentne publikovaná epidemiologicko-laboratórna práca u koronarografovaných kaukazských pacientov tiež naznačila použiteľnosť usCRP v predikcii závažnosti koronárnej choroby srdca [35].

Výsledky publikované v uvedených prácach však recentne nedovoľujú predikovať počet postihnutých ciev, či rozsah aterosklerotického postihnutia tepien, len na základe laboratórneho stanovenia usCRP. Jednoznačné objasnenie vzťahu medzi koncentraciami usCRP a závažnosťou koronarograficky verifikovanej KCHS v súčasnosti chýba a jeho definitívnu úlohu v predikcii rozsahu koronárneho postihnutia bude potrebné objasniť v ďalších štúdiách.

usCRP a riziko vzniku infarktu myokardu

Prvé pozorovania o možnosti využiť usCRP v predikcii rizika vzniku AKS podala štúdia European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities (ECAT) Angina Pectoris Study [36] zahrňujúca 2 121 pacientov so stabilnou a nestabilnou anginou pectoris, u ktorých bolo stanovené usCRP spolu so sérovým amyloidom A, vykonané koronarografické vyšetrenie a následne boli pacienti sledovaní 2 roky, pričom primárnym end-pointom tejto štúdie bol výskyt AKS v čase sledovania. Počas 2-ročného obdobia autori zaznamenali 75 akútnych koronárnych príhod, pričom koncentrácia usCRP na začiatku sledovania bola nezávislým prediktívnym faktorom vzniku AKS tak u pacientov so stabilnou, ako aj nestabilnou anginou pectoris a pacienti, ktorých koncentrácie usCRP spadali do 5. kvintilu, mali 2-násobne vyššie riziko vzniku AKS v porovnaní s pacientmi, spadajúcimi do 1. kvintilu.

Podobne tak v ďalších štúdiách [37–39] mali pacienti s vysokými koncentraciami usCRP 1,9–7-krát vyššie riziko vzniku IM a koncentrácie usCRP boli nezávislým prediktorom vzniku tak

prvého IM [40], ako aj recidívy IM po jeho prekonaní [41]. Použitie usCRP spolu s parametrami metabolizmu lipidov ako celkový cholesterol a HDL-cholesterol sa ukázalo v multivariabilnej analýze ako signifikantne lepšia metóda predikcie IM, než použitie modelov zahrňujúcich len parametre metabolizmu lipidov [38]. Možné využitie usCRP a ostatných PAF v predikcii rizika IM podporuje aj nález zvýšených koncentrácií IL-6, hlavného stimulantu jeho expresie, u pacientov s neskorším vznikom IM [42].

usCRP, riziko vzniku komplikácií a prognóza pacienta s infarktom myokardu

V poslednom období boli tiež publikované práce naznačujúce užitočnosť stanovenia usCRP v predikcii vzniku komplikácií po IM. Koncentrácie usCRP a IL-6 [43] sú úzko spojené so systolickou a diastolickou dysfunkciou ľavej komory u pacientov s IM liečených primárnou PCI, pričom zvýšené koncentrácie týchto proteínov sú nezávislým rizikovým faktorom jej vzniku. usCRP je u pacientov s infarktom myokardu asociovaný s rozvojom srdcového zlyhania, kardiogénneho šoku [44], vznikom ischemickej mitrálnej regurgitácie a remodeláciou ľavej komory [45]. Zvýšené sérové koncentrácie usCRP sú prediktorom expanzie IM a myokardiálnej ruptúry [46], ktorá je po zlyhaní ľavej komory a vzniku malígnych arytmií treťou najčastejšou príčinou smrti u pacientov s IM.

Zvýšené koncentrácie CRP sú súčasne spojené s horšou myokardiálnou perfúziou a väčšou reziduálnou stenózou „culprit“ lézie po trombolytickej a koronárnej intervenčnej liečbe [47], predikujú vznik supraventrikulárnych [48] a komorových porúch srdcového rytmu [49] u týchto pacientov.

Akútne komplikácie zároveň významne ovplyvňujú prognózu pacienta s IM. Na možné využitie stanovenia usCRP v predikcii vzniku akútnych komplikácií a tým aj prognózy u pacienta s akútnym IM poukázala štúdia

Anzaia et al [46], v ktorej autori sledovali koncentrácie usCRP u 220 pacientov s prvým akútnym Q-IM v súvislosti so vznikom akútnych nemocničných komplikácií (srdcové zlyhanie, vznik ruptúry myokardu a defektu interven-trikulárneho septa po akútnom IM), nemocničnou mortalitou, frekvenciou vzniku neskorých komplikácií (počet rehospitalizácií pre srdcové zlyhávanie, prítomnosť NAP, počet epizód rekurencie akútneho IM, nutnosť realizácie PTCA alebo CABG) a celkovou kardiovaskulárnou mortalitou (vrátane náhlej kardiálnej smrti) počas 1 roku sledovania. Autori zistili spojenie vyšších koncentrácií usCRP pri prijatí s neskorším vznikom srdcového zlyhania a kardiálnou smrťou počas obdobia sledovania. Koncentrácie usCRP 20 a viac mg/l boli v tejto štúdii nezávislým prediktorom vzniku ruptúry myokardu, aneuryzmy ľavej komory a kardiálnej smrti, pričom autori poukázali na skutočnosť, že zvýšené koncentrácie usCRP v skorom období po IM môžu predikovať jeho expanziu.

Tanaka et al poukázali na skutočnosť, že sérové koncentrácie usCRP pozitívne korelujú s počtom nestabilných aterosklerotických plátov pri AKS [50], čo môže byť jedným z možných vysvetlení jeho prognostickej ceny.

Podobne v ďalších publikovaných štúdiách boli vyššie koncentrácie usCRP pri prijatí u pacientov s nestabilnou anginou pectoris, non-Q-IM a Q-IM spojené s vyšším výskytom KVS príhod jednak počas hospitalizácie [51], jednak v období sledovania po prepustení pacienta v rozsahu 6 týždňov až 10 rokov [52,53].

Celkovo sa v súčasnosti usCRP javí ako užitočný laboratórny prediktor tak krátkodobej, ako aj dlhodobej prognózy pacienta s AKS a tiež prediktor rizika vzniku komplikácií v súvislosti s týmito ochoreniami. V priebehu vzniku akútneho IM dochádza k iniciácii odpovede akútnej fázy, čo následne vedie k zvýšeniu koncentrácií CRP. Najvyššie koncentrácie CRP možno u pacientov s akútnym IM zachytiť v priebehu

24–72 hod od vzniku akútnej príhody. Z tohto dôvodu je pri hodnotení usCRP ako prognostického markera nutné zohľadniť čas medzi vznikom príhody a odberom vzorky na laboratórne vyšetrenie. Napriek uvedenému je prediktívna hodnota stanovenia usCRP veľmi vysoká a dokonca sa zvyšuje pri súčasnom použití ďalších laboratórnych indikátorov, ako je kardiálny troponín I (cTnI) [54], NT-proBNP [55] či kyselina močová [56]. Koncentrácie usCRP zostávajú u pacientov s akútnym IM nezávislým prediktorom vzniku nemocničných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod aj pri použití rizikového skóre GRACE [57] a TIMI [58]. Koncentrácie usCRP > 3,0 mg/l boli v štúdii Bazzina et al [58] signifikantne asociované so vznikom nežiaducich kardiovaskulárnych príhod tak počas hospitalizácie ($p < 0,05$), ako aj počas 180-dňového sledovania ($p < 0,001$). Raposeiras-Robín et al [57] recentne identifikovali koncentrácie usCRP > 14,5 mg/l ako najlepší prediktor vzniku nemocničných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod u pacientov s akútnym IM, nezávislým na GRACE rizikovom skóre. Na potrebu vzájomnej kombinácie viacerých laboratórnych parametrov poukazuje tiež recentne publikovaný laboratórny multimarkerový skórovací systém, zahrňujúci BNP, usCRP, kreatinínu a cTnI, na hodnotenie prognózy pacienta po revaskularizovanom STEMI [59].

usCRP a revaskularizácia myokardu

Revaskularizácia myokardu pomocou perkutánnej koronárnej intervencie dramaticky rozšírila možnosti liečby a zlepšila prognózu pacientov s KCHS, vrátane jej akútnych foriem. Výsledky uvedenej liečby ešte vylepšilo zavedenie kovových stentov (bare metal stent – BMS) a v poslednej dobe aj lieky uvoľňujúci stentov (drug eluting stent – DES) do rutínnej klinickej praxe. Napriek tomu zostáva restenóza v mieste intervencie hlavným problémom a limitujúcim faktorom koronár-

nej intervencie. V retrospektívnej štúdii na 3 883 pacientoch po neurgentnej revaskularizácii myokardu pomocou PCI [60] bola incidencia ročnej kardiálnej smrti, infarktu myokardu a nutnosti revaskularizácie v skupine nízkorizikových pacientov 10,5 % pri použití BMS a 11,1 % v prípade použitia DES; u vysokorizikových pacientov potom 12,1 % v skupine s BMS a 11 % v skupine DES. Podľa viacerých správ môže byť stanovenie usCRP cenné v prognostickej stratifikácii pacientov po PCI [61,62].

Preprocedurálne [63], procedurálne [64,65] a postprocedurálne [63,65] koncentrácie usCRP sú spojené s vyšším výskytom KVS príhod, zahrňujúcich kardiálnu smrť, vznik nefatálneho akútneho IM, in-stent restenózu a nutnosť ďalšej revaskularizácie myokardu, a to tak u pacientov po elektívnej PCI [65], ako aj u pacientov po PCI pre AKS [66]. Jeho prognostická hodnota je pritom podobná pri použití BMS, ako aj DES stentu [66]. usCRP predikuje mortalitu počas dlhodobého sledovania (1,9–4,6 roka) u pacientov po PCI nezávisle od LDL-cholesterolu [61] a je použiteľný aj u vysokorizikových pacientov s chronickou renálnou insuficienciou [62,67].

Štúdie zameriavajúce sa na predikciu rizika samotnej restenózy, ako hlavného limitujúceho faktoru PCI, potvrdili účinnosť stanovenia usCRP preprocedurálne [68,69], periprocedurálne [70] a 6 mesiacov po PCI [68,69] v predikcii vzniku neskoršej angiograficky dokázanej in-stent restenózy. Jeong et al [71] v štúdii na 272 pacientoch po PCI zistili v skupine pacientov s restenózou (99, tj. 36,4 % pacientov) signifikantne vyššie koncentrácie usCRP a signifikantne viac pacientov (57,6 % vs 36,4 %, $p < 0,001$) so zvýšenými koncentráciami usCRP (> 5 mg/l), pričom pri použití multivariantnej logistickej regresnej analýzy bol usCRP jediným prediktorom restenózy. Či je koncentrácia usCRP > 5 mg/l vhodná ako cut-off koncentrácia pre identifikáciu pacientov s rizikom vzniku restenózy,

zostáva nejasné. V práci Žurakowského et al [72], v ktorej boli u pacientov s angiograficky verifikovanou restenózou po koronárnej intervencii (13,6 % pacientov) zistené signifikantne vyššie koncentrácie usCRP (10,4 mg/l vs 2,0 mg/l, $p < 0,01$), bola so signifikantne vyšším rizikom restenózy spojená už koncentrácia usCRP > 2,89 mg/l. Koncentrácia usCRP bola nezávislým prediktorom restenózy, pričom cut-off hladina usCRP > 2,89 mg/l identifikovala pacientov s restenózou so 100% špecifitou a 84% senzitivitou. Zdá sa, že na identifikáciu pacientov s budúcim vznikom restenózy môže byť užitočné tak preprocedurálne stanovenie usCRP [71], ako aj jeho stanovenie 6 mesiacov po koronárnej intervencii [72].

Koncentrácia usCRP ako jediná najskôr nebude dostatočným prediktorom na indikáciu rekoronarografického vyšetrenia u pacientov po predchádzajúcej koronárnej intervencii; môže však pri jej interpretácii spolu s klinickým obrazom a prítomnosťou ďalších rizikových faktorov významne napomôcť pri rozhodovaní o jeho indikácii.

Ďalšiu možnosť revaskularizácie myokardu ponúka chirurgická revaskularizácia pomocou aortokoronárneho bypassu (coronary artery bypass graft – CABG). Bypassová chirurgia predstavuje v súčasnosti bezpečnú a efektívnu metódu revaskularizácie myokardu tam, kde je indikovaná. Skvalitnenie operačnej techniky, ďalšie metódy ochrany myokardu, nové postupy v kardioanestéze a pooperačnej starostlivosti a nové technológie mimotelového obehu, resp. operácie bez jeho použitia prispeli k tomu, že očakávaná mortalita u elektívnych primoooperácií u pacientov do 65 rokov, bez postihnutej systolickej funkcie ľavej komory, je dnes nižšia než 1 %, s dysfunkciou ľavej komory (EF LK 25–35 %) je nižšia než 5 % [73]. K uvedeným faktorom zlepšenia výsledkov revaskularizačných operácií patrí aj snaha o identifikáciu rizikových fak-

torov vzniku pooperačných komplikácií a mortality u týchto pacientov, vrátane laboratórnych prediktívnych markerov. Biancari et al [74] poukázali na skutočnosť, že predoperačné koncentrácie usCRP > 10 mg/l boli v multivariantnej analýze nezávislým prediktorom pooperačnej mortality u pacientov po CABG s použitím mimotelového obehu. Uvedenú skutočnosť potvrdili v následne publikovanej práci Kangasniemi et al [75] na súbore 843 pacientov. Balciunas et al [76] na súbore 66 pacientov a Perry et al [77] na súbore 914 pacientov tiež potvrdili účinnosť usCRP ako nezávislého prediktora pooperačnej a dlhodobej ($4,8 \pm 1,5$ roka) mortality u pacientov po CABG, v oboch štúdiách však bola s vyššou mortalitou signifikantne spojená už predoperačná koncentrácia usCRP $\geq 3,3$ mg/l. Uvedená koncentrácia bola v poslednej spomenutej štúdii [77] tiež spojená s predĺženou hospitalizáciou.

usCRP [78,79] a IL-6 [79,80] možno tiež pravdepodobne využiť v predikcii vzniku pooperačnej fibrilácie predstien po CABG, ktorá je najčastejšou supraventrikulárnou poruchou rytmu u týchto pacientov, pričom obidva parametre sú účinné bez ohľadu na peroperačné použitie mimotelového obehu. Stanovenie usCRP môže byť teda u pacientov pred plánovanou revaskularizáciou myokardu cenné, avšak skutočnosť, či jeho koncentrácia prináša pri stratifikácii týchto pacientov prídavnú informáciu ku klinicky uznávaným skórovacím rizikovým škálam (napr. Euroscore, Euroscore II a ďalšie), nebola doteraz v klinických štúdiách overená.

Záver

Viaceré publikované práce pomerne jednoznačne potvrdzujú význam laboratórneho stanovenia usCRP u pacientov s koronárnou aterosklerózou. usCRP môže byť užitočný pri identifikácii jedincov s najvyšším rizikom vzniku koronárnej aterosklerózy a jej komplikácií, ešte pred jej klinickou manifes-

táciou. U pacientov s infarktom myokardu sú koncentrácie usCRP užitočné v predikcii komplikácií, ako je dysfunkcia LK a jej remodelácia, či poruchy srdcového rytmu. usCRP sa v súčasnosti javí ako užitočný laboratórny prediktor tak krátkodobej, ako aj dlhodobej prognózy pacienta s akútnym koronárnym syndrómom. Jeho prediktívna hodnota je veľmi vysoká a ďalej sa zvyšuje pri súčasnom použití ďalších laboratórnych indikátorov, ako sú kardálne troponíny a NT-proBNP. Možnosť využitia stanovenia usCRP v predikcii závažnosti koronárnej choroby srdca zostáva nejasná, viaceré publikované práce však upozornili na úlohu zvýšených koncentrácií tohto proteínu ako nezávislého prediktora počtu postihnutých koronárných artérií, závažnosti koronárnej choroby srdca a progresie koronárneho postihnutia. U pacientov po PCI majú preprocedurálne, procedurálne a postprocedurálne koncentrácie usCRP vysokú prognostickú hodnotu v predikcii vzniku neskorších komplikácií, ako aj v samotnej predikcii vzniku in-stent restenózy, ktorá je hlavným limitujúcim faktorom perkutánnych koronárných intervencií. Koncentrácie usCRP sú tiež nezávislým prediktorom vzniku neskorších komplikácií a mortality u pacientov po chirurgickej revaskularizácii myokardu, a to bez ohľadu na periprocedurálne použitie mimotelového obehu. Všetky uvedené skutočnosti poukazujú na užitočnosť stanovenia koncentrácií usCRP v laboratórnej diagnostike kardiovaskulárných chorôb [6,7] a na jeho špeciálne postavenie u pacientov s koronárnou aterosklerózou.

Napriek uvedeným skutočnostiam nie je v súčasnosti rutinne stanovenie usCRP v primárnej prevencii kardiovaskulárných ochorení väčšinou odborných spoločností odporúčané. V súčasnosti sa odporúča použitie usCRP len u vybraných rizikových pacientov [19,20]. Jeho použitie je však možné aj v prípade, keď nie sú obmedzené finančné zdroje, nakoľko stanovenie usCRP môže napomôcť účinnej

predikcii mortality a budúcich kardiovaskulárných príhod. Rutinne stanovenie usCRP spolu s HDL- a LDL-cholesterolom aj v rámci primárnej prevencie kardiovaskulárných príhod u inak zdravých mužov a žien so stredným rizikom [21] je však v niektorých krajinách aj v súčasnosti odporúčané a možnosť rozšírenia indikácie stanovenia usCRP v budúcnosti zostáva otvorená.

Literatúra

1. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–126.
2. Hansson GK, Berne GP. Atherosclerosis and the immune system. *Acta Paediatr Suppl* 2004; 93: 63–69.
3. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868–874.
4. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996; 94: 2013–2020.
5. Dollery CM, Libby P. Atherosclerosis and proteinase activation. *Cardiovasc Res* 2006; 69: 625–635.
6. Dvořáková A, Poledne R. Ultrasenzitivně měřený C-reaktivní protein – nový parametr kardiovaskulárního rizika. *Vnitř Lék* 2004; 50: 852–857.
7. Ošťádal P. C-reaktivní protein – molekula, která změnila kardiologii. Editorial k článku Dvořáková et al Ultrasenzitivně měřený C-reaktivní protein – nový parametr kardiovaskulárního rizika. *Vnitř Lék* 2004; 50: 809–811.
8. Pullmann R, Pavlovič M. Laboratorné nálezy a ich klinická interpretácia. Bratislava: Raabe 2007.
9. Meško D, Pullmann R, Nosáľová G. Vademécum klinickej biochémie. Martin: Osveta 1998.
10. Špirková Z, Daňová K, Pecháň I et al. Kardiomarkery. Bratislava: Phonec agency 2003.
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: 836–843.
12. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem* 1999; 45: 2136–2141.
13. Ess SM, Szucs TD. Medical-economic aspects of high sensitivity C-reactive protein assay for the prediction of coronary heart disease. An analysis in Germany and Italy. *Ital Heart J* 2001; 2: 181–188.
14. Ridker PM, Morrow DA. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Cardiol Clin* 2003; 21: 315–325.
15. Zakynthinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J Cardiol* 2009; 53: 317–333.
16. Ridker PM, Macfadyen JG, Nordestgaard BG et al. Rosuvastatin for primary prevention among individuals with elevated high-sensitivity C-reactive protein and 5% to 10% and 10% to 20% 10-year risk. Implications of the Justification for Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial for “intermediate risk”. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 447–452.

17. Schnell-Inderst P, Schwarzer R, Göhler A et al. Prognostic value, clinical effectiveness, and cost-effectiveness of high-sensitivity C-reactive protein as a marker for major cardiac events in asymptomatic individuals: a health technology assessment report. *Int J Technol Assess Health Care* 2010; 26: 30–39.
18. Choudhry NK, Patrick AR, Glynn RJ et al. The cost-effectiveness of C-reactive protein testing and rosuvastatin treatment for patients with normal cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 784–791.
19. Wijns W, Kohl P, Danchin N et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31: 2501–2555.
20. 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: 1635–1701.
21. Stone JA, Arthur HM. Canadian Guidelines for cardiac rehabilitation and cardiovascular disease prevention, second edition, 2004: executive summary. *Can J Cardiol* 2005; 21 (Suppl D): 3D–19D.
22. Veselka J, Procházková S, Duchonová R et al. Relationship of C-reactive protein to presence and severity of coronary atherosclerosis in patients with stable angina pectoris or a pathological exercise test. *Coron Artery Dis* 2002; 3: 151–154.
23. Zairis MN, Papadaki OA, Manousakis SJ et al. C-reactive protein and multiple complex coronary artery plaques in patients with primary unstable angina. *Atherosclerosis* 2002; 164: 355–359.
24. Noto D, Cottone S, Baldassare Cefalù A et al. Interleukin 6 plasma levels predict with high sensitivity and specificity coronary stenosis detected by coronary angiography. *Thromb Haemost* 2007; 98: 1362–1367.
25. Piechota W, Piechota W. Correlation of high-sensitivity CRP concentration with the extent of coronary atherosclerosis in men with symptoms of ischemic heart disease. *Pol Merkuri Lekarski* 2005; 18: 511–515.
26. Liang KW, Sheu WH, Lee WL et al. Coronary artery disease progression is associated with C-reactive protein and conventional risk factors but not soluble CD40 ligand. *Can J Cardiol* 2006; 22: 691–696.
27. Sukhija R, Fahdi I, Garza L et al. Inflammatory markers, angiographic severity of coronary artery disease, and patient outcome. *Am J Cardiol* 2007; 99: 879–884.
28. Ulucay A, Demirbag R, Yilmaz R et al. The relationship between plasma C-reactive protein levels and presence and severity of coronary stenosis in patients with stable angina. *Angiology* 2007; 58: 657–662.
29. Paniugova EV, Aleksandrova EN, Nasonov EL et al. Atherosclerotic lesion of the vessels in patients with stable coronary artery disease: relations with concentration of C-reactive protein. *Kardiologiya* 2009; 49: 40–45.
30. Auer J, Rammer M, Berent R et al. Relation of C-reactive protein levels to presence, extent, and severity of angiographic coronary artery disease. *Indian Heart J* 2002; 54: 284–288.
31. Kazanis K, Dalamaga M, Nounopoulos C et al. Ischemia modified albumin, high-sensitivity C-reactive protein and natriuretic peptide in patients with coronary atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2009; 408: 65–69.
32. Momiyama Y, Ohmori R, Fayad ZA et al. Associations between plasma C-reactive protein levels and the severities of coronary and aortic atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 460–467.
33. Gotsman I, Stabholz A, Planer D et al. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? *Isr Med Assoc J* 2008; 10: 494–498.
34. Mori T, Sasaki J, Kawaguchi H et al. Serum glycoproteins and severity of coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 2010; 129: 234–238.
35. Samoš M, Funiak S, Karaffová N et al. Indikátory zápalu u koronarografovaných pacientov. *Ateroskleróza* 2012; 16: 279–284.
36. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349: 462–466.
37. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973–979.
38. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998; 98: 839–844.
39. Doggen CJ, Berckmans RJ, Sturk A et al. C-reactive protein, cardiovascular risk factors and the association with myocardial infarction in men. *J Intern Med* 2008; 248: 406–414.
40. Speidl WS, Graf S, Hornykewycz S et al. High-sensitivity C-reactive protein in the prediction of coronary events in patients with premature coronary artery disease. *Am Heart J* 2002; 144: 449–455.
41. Roubille F, Cayla G, Picot MC et al. C-reactive protein (CRP) after revascularized STEMI: is CRP a prognostic factor? *Rev Med Interne* 2008; 29: 868–874.
42. Fisman EZ, Benderly M, Esper RJ et al. Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006; 98: 14–18.
43. Karpiński L, Plaksej R, Kosmala W et al. Serum levels of interleukin-6, interleukin-10 and C-reactive protein in relation to left ventricular function in patients with myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Kardiologia Pol* 2008; 66: 1279–1285.
44. Akkus MN, Polat G, Yurtdas M et al. Admission levels of C-reactive protein and plasminogen activator inhibitor-1 in patients with acute myocardial infarction with and without cardiogenic shock or heart failure on admission. *Int Heart J* 2009; 50: 33–45.
45. Kohno T, Anzai T, Naito K et al. Impact of serum C-reactive protein elevation on the left ventricular spherical change and the development of mitral regurgitation after anterior acute myocardial infarction. *Cardiology* 2007; 107: 386–394.
46. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 778–784.
47. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H et al. The impact of admission C-reactive protein levels on the development of poor myocardial perfusion after primary percutaneous intervention in patients with acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2005; 16: 293–299.
48. Gedikli O, Orem C, Baykan M et al. Association between serum C-reactive protein elevation and atrial fibrillation after first anterior myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2008; 31: 482–487.
49. Kaneko H, Anzai T, Naito K et al. Role of ischemic preconditioning and inflammatory response in the development of malignant ventricular arrhythmias after reperfused ST-elevation myocardial infarction. *J Card Fail* 2009; 15: 775–781.
50. Tanaka A, Shimada K, Sato T et al. Multiple plaque rupture and C-reactive protein in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1594–1599.
51. Kuch B, von Scheidt W, Kling B et al. Differential impact of admission C-reactive protein levels on 28-day mortality risk in patients with ST-elevation versus non-ST-elevation myocardial infarction (from the Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases [MONICA]/Cooperative Health Research in the Region of Augsburg [KORA] Augsburg Myocardial Infarction Registry). *Am J Cardiol* 2008; 102: 1125–1130.
52. Möckel M, Heller G Jr, Müller C et al. C-reactive protein as an independent marker of prognosis in acute coronary syndrome: comparison with troponin T. *Z Kardiol* 2000; 89: 658–666.
53. Berton G, Cordiano R, Palmieri R et al. Comparison of C-reactive protein and albumin excretion as prognostic markers for 10-year mortality after myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2010; 33: 508–515.
54. Foussas SG, Zairis MN, Makrygiannis SS et al. The significance of circulating levels of both cardiac troponin I and high-sensitivity C-reactive protein for the prediction of intravenous thrombolysis outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Heart* 2007; 93: 952–956.
55. Kuklinska AM, Sobkowicz B, Mroczko B et al. Prognostic significance of the admission plasma B-type natriuretic peptide measurement in patients with first ST-elevation myocardial infarction in comparison with C-reactive protein and TIMI risk score. *Clin Chim Acta* 2007; 382: 106–111.
56. Brodov Y, Behar S, Goldenberg I et al. Usefulness of combining serum uric acid and C-reactive protein for risk stratification of patients with coronary artery disease (Bezafibrate Infarction Prevention [BIP] study). *Am J Cardiol* 2009; 104: 194–198.
57. Raposeiras-Roubin S, Barreiro Paradal C, Rodino Janeiro B et al. High-sensitivity C-reactive protein is a predictor of in-hospital cardiac events in acute myocardial infarction independently of GRACE risk score. *Angiology* 2012; 63: 30–34.
58. Bazzino O, Fuselli JJ, Botto F et al. Relative value of N-terminal probrain natriuretic peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk markers in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004; 25: 859–866.
59. Roubille F, Samri A, Cornillet L et al. Routinely-feasible multiple biomarkers score to pre-

dict prognosis after revascularized STEMI. *Eur J Intern Med* 2010; 21: 131–136.

60. Beijk MA, Koch KT, Tijssen JG et al. A retrospective analysis of consecutive patients undergoing nonurgent percutaneous coronary intervention comparing bare metal stents with drug-eluting stents using the National Institute for Clinical Excellence criteria. *Coron Artery Dis* 2011; 22: 32–39.
61. Razzouk L, Muntner P, Bansilal S et al. C-reactive protein predicts long-term mortality independently of low-density lipoprotein cholesterol in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2009; 158: 277–283.
62. Choi DH, Park KW, Yang HM et al. Renal dysfunction and high levels of hsCRP are additively associated with hard endpoints after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents. *Int J Cardiol* 2011; 149: 174–181.
63. Fournier JA, Delgado-Pecellín C, Cayuela A et al. The high-sensitivity C-reactive protein level one month after bare-metal coronary stenting may predict late adverse events. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61: 313–316.
64. Iijima R, Byrne RA, Ndrepepa G et al. Pre-procedural C-reactive protein levels and clinical outcomes after percutaneous coronary interventions with and without abciximab: pooled analysis of four ISAR trials. *Heart* 2009; 95: 107–112.
65. Gach O, Legrand V, Biessaux Y et al. Long-term prognostic significance of high-sensitivity C-reactive protein before and after coronary angioplasty in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2007; 99: 31–35.
66. Karha J, Bavry AA, Rajagopal V et al. Relation of C-reactive protein level and long-term risk of death or myocardial infarction following percutaneous coronary intervention with a sirolimus-eluting stent. *Am J Cardiol* 2006; 98: 616–618.

67. Ishii H, Toriyama T, Aoyama T et al. Prognostic values of C-reactive protein levels on clinical outcome after implantation of sirolimus-eluting stents in patients on hemodialysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2: 513–518.

68. Hoshida S, Nishino M, Takeda T et al. A persistent increase in C-reactive protein is a risk factor for restenosis in patients with stable angina who are not receiving statins. *Atherosclerosis* 2004; 173: 285–290.

69. Grander W, Dichtl W, Prokop W et al. C-reactive protein plasma levels but not factor VII activity predict clinical outcome in patients undergoing elective coronary intervention. *Clin Cardiol* 2004; 27: 211–216.

70. Saleh N, Tornvall P. Serum C-reactive protein response to percutaneous coronary intervention in patients with unstable or stable angina pectoris is associated with the risk of clinical restenosis. *Atherosclerosis* 2007; 195: 374–378.

71. Jeong WK, Jeong MH, Kim KH et al. An elevated value of C-reactive protein is the only predictive factor of restenosis after percutaneous coronary intervention. *Korean J Intern Med* 2003; 18: 154–160.

72. Żurkowski A, Wojakowski W, Dzielski T et al. Plasma levels of C-reactive protein and interleukin-10 predict late coronary in-stent restenosis 6 months after elective stenting. *Kardiologia Pol* 2009; 15: 623–630.

73. Vaněk I et al. *Kardiovaskulární chirurgie*. Praha: Karolinum 2003.

74. Biancari F, Lahtinen J, Lepojärvi S et al. Preoperative C-reactive protein and outcome after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 2007–2012.

75. Kangasniemi OP, Biancari F, Luukkonen J et al. Preoperative C-reactive protein is pre-

dictive of long-term outcome after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 983–985.

76. Balciunas M, Bagdonaite L, Samalavicius R et al. Pre-operative high sensitive C-reactive protein predicts cardiovascular events after coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study. *Ann Card Anaesth* 2009; 12: 127–132.

77. Perry TE, Muehlschlegel JD, Liu KY et al. CABG Genomics Investigators: Preoperative C-reactive protein predicts long-term mortality and hospital length of stay after primary, nonemergent coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 2010; 112: 607–613.

78. Ishida K, Kimura F, Imamaki M et al. Relation of inflammatory cytokines to atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 501–505.

79. Kaieviciute D, Blann AD, Balakrishnan B et al. Characterisation and validity of inflammatory biomarkers in the prediction of post-operative atrial fibrillation in coronary artery disease patients. *Thromb Haemost* 2010; 104: 122–127.

80. Ziabakhsh-Tabari S. Can perioperative C-reactive protein and interleukin-6 levels predict atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery? *Saudi Med J* 2008; 29: 1429–1431.

MUDr. Matej Samoš

www.unm.sk

e-mail: matej.samos@post.sk

Doručeno do redakcie: 21. 3. 2013

Prijato po recenzii: 30. 7. 2013

www.kardiologickarevue.cz