

## Wybrane białka ostrej fazy u pacjentów poddanych angioplastyce wieńcowej

Anna Krzewina-Kowalska<sup>1</sup>, Jacek Kubica<sup>1</sup>, Marek Koziński<sup>1</sup>, Radosław Piasecki<sup>1</sup>,  
Barbara Berent<sup>2</sup>, Maria Bogdan<sup>1</sup>, Grzegorz Grzešek<sup>1</sup>, Adam Sukiennik<sup>1</sup>,  
Marek Radomski<sup>1</sup>, Zofia Grąbczewska<sup>1</sup> i Grażyna Odrowąż-Sypniewska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej  
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

### Selected acute phase proteins in patients undergoing coronary angioplasty

**Background:** *Despite many studies concerning risk factors for complications and restenosis including research on acute phase proteins, an exact risk stratification is still under investigation. The aim of the study was to assess the relationship between death rate, myocardial infarctions and repeat revascularisations analysed together (MACE), restenosis and levels of biochemical inflammatory markers.*

**Material and methods:** *The study was designed as a prospective, cohort trial with one year follow up. Levels of C-reactive protein (CRP) and serum amyloid A (SAA) were measured by a nephelometric method in 138 stable and 16 unstable angina patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). Blood samples were taken before the procedure and after 6, 18–24 hours and 1, 3, 6 and 12 months. Clinical symptoms of restenosis were verified angiographically.*

**Results:** *CRP concentrations evaluated 18–24 hours and 6 months after angioplasty were predictive factors of major adverse cardiac events (death, myocardial infarction and a necessity for revascularisation) and restenosis. SAA values analysed before the procedure, 6, 18–24 hours and one month after PTCA and CRP levels evaluated before angioplasty and after 6 hours, 1, 3 and 12 months have not affected incidence of any of the end points previously mentioned. Peak concentrations of CRP and SAA were detected 18–24 hours after the intervention. Between CRP values measured 18–24 hours and 6 months after PTCA a high, significant, linear correlation was present. The extent of atherosclerosis evaluated as a number of arteries affected with the process has not correlated with CRP concentration.*

**Conclusions:** *Our results confirm a crucial role of inflammation in destabilization of atherosclerotic lesions and in the restenosis process and suggest a presence of an inflammatory reaction caused by coronary angioplasty. Patients who underwent coronary angioplasty with an elevated CRP level (> 6.3 mg/l) are at higher risk of major cardiac events and restenosis and require careful cardiac follow up over several months after the procedure in comparison to*

---

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Jacek Kubica  
Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz  
Nadesłano: 27.10.2003 r. Przyjęto do druku: 28.11.2003 r.

Praca została sfinansowana w ramach badań własnych  
Kliniki nr BW 51/2002.

*the patients with a low level of this marker (CRP < 2.5 mg/l) who are in the low risk group (OR for MACE 2.1; OR for restenosis 2.2).* (Folia Cardiol. 2003; 10: 733–742)

## **percutaneous transluminal coronary angioplasty, acute phase proteins, risk stratification**

### **Wstęp**

Wyniki badań ostatnich lat wskazują, że miażdżycę tętnic jest chorobą zapalną. Z patologicznego punktu widzenia wszystkie etapy miażdżycy, czyli początek, rozwój i powikłania związane z istnieniem blaszki miażdżycowej, można traktować jako zapalną odpowiedź na uraz. Dobrze poznano główne czynniki uszkodzające — palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowe stężenia lipoprotein, hiperglikemię [1]. Zapalenie jako główny mechanizm patofizjologiczny wiąże się z nowymi możliwościami leczenia i pozwala na nowe podejście do oceny zagrożenia.

U chorych z niestabilną dławicą piersiową, u których na podstawie stężenia markerów sercowych (troponina T i/lub CK-MB) wykluczono martwicę mięśnia sercowego, mogącą być przyczyną reakcji ostrej fazy, stwierdza się wzrost stężenia niektórych nieswoistych markerów stanu zapalnego, np. białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), surowiczego białka amyloidowego (SAA, *serum amyloid A*) oraz interleukiny 6 [2]. Podwyższone stężenia tych białek mogą odzwierciedlać stopień aktywacji komórek zapalnych w obszarze niestabilnych blaszek miażdżycowych. Wykazano, że wysokie stężenia białek ostrej fazy są związane z gorszym rokowaniem — większą częstością zgonów, zawałów serca, koniecznością powtórnych zabiegów rewaskularyzacyjnych [3–6]. Przeszkórna śródnacyniowa angioplastyka wieńcowa (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*) wywołuje układową odpowiedź zapalną charakteryzującą się wzrostem stężenia białka C-reaktywnego. Poszerzenie zwężenia za pomocą balonu powoduje miejscowe uszkodzenie śródbłonna, a w części przypadków również wiąże się z pęknięciem błony wewnętrznej i powstaniem rozwarstwienia ściany tętnicy. W miejscu poszerzenia dochodzi do aktywacji płytek krwi i neutrofilów [7]. Pobudzenie neutrofilów prowadzi m.in. do sekrecji metaloproteinaz, czynników wzrostu, skurczu naczynia, wzmożonej proliferacji komórek mięśni gładkich i aktywacji układu krzepnięcia.

Pacjenci z wysokimi poziomami tej aktywacji, wyrażonymi głównie stężeniem CRP, stanowią grupę zwiększonego ryzyka restenozy i niekorzystnych

następstw po skutecznej interwencji wieńcowej [8–11]. W niektórych badaniach udowodniono, że wczesne komplikacje i restenoza są istotnie zdeterminowane przez stopień aktywacji komórek zapalnych, jeszcze przed zabiegiem [2, 9].

Stężenie CRP jest najlepiej poznanym ogólnoustrojowym wskaźnikiem reakcji zapalnej oraz markerem przydatnym w określaniu zagrożenia wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej [12–14]. Ostatnie dane wskazują też, że CRP może być markerem restenozy po przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) [15, 16]. Oznaczenie stężenia CRP metodą o wysokiej czułości jest testem dobrze wystandaryzowanym, powszechnie dostępnym i powtarzalnym. Wraz z oznaczeniem profilu lipidowego zwiększa wartość rokowniczą tradycyjnych czynników ryzyka. Stężenie CRP jest czynnikiem niezależnym od stężenia LDL, a w połączeniu ze wskaźnikiem będącym ilorazem cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji HDL (TC/HDL) stanowi najczulszy wskaźnik prognostyczny występowania incydentów sercowo-naczyniowych [17]. Znacznie mniej badań eksperymentalnych i klinicznych dotyczyło drugiego z opisywanych białek ostrej fazy — surowiczego amyloidu A [4, 18]. Jednocześnie zgodnie z sugestiami wybitnych specjalistów — badaczy białek, cytokin, cząstek adhezyjnych i innych mediatorów reakcji zapalnej — zaleca się umiejętne połączenie kilku oznaczeń biochemicznych, które analizowane wspólnie pozwolą zoptymalizować stratyfikację ryzyka i prognozowanie zagrożeń [19].

Celem pracy była analiza zależności pomiędzy odległymi wynikami PTCA a stężeniami CRP i SAA, oznaczonymi w okresie okołozabiegowym i w czasie rocznej obserwacji.

### **Materiał i metody**

Do badania o charakterze prospektywnej, kohortowej próby z rocznym okresem klinicznej obserwacji włączono 154 pacjentów, w tym 115 mężczyzn w wieku 31–81 lat, średnio 57,1 roku. Dokładną charakterystykę pacjentów przedstawiono w tabeli 1.

Od każdego chorego zbierano dane demograficzne oraz dokładny wywiad ukierunkowany głów-

**Tabela 1.** Charakterystyka badanej populacji  
**Table 1.** Characteristics of investigated population

Parametr	Wartość parametru
Liczebność	154
Liczba mężczyzn	115 (75%)
Wiek [lata]	57,13 ± 9,65
Wskaźnik masy ciała [kg/m <sup>2</sup> ]	27,05 ± 3,36
Nadciśnienie tętnicze	96 (62%)
Cukrzyca	26 (17%)
Nikotynizm obecnie lub w wywiadzie	108 (70%)
Obciążony wywiad rodzinny	69 (45%)
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	134,56 ± 40,96
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	48,13 ± 11,52
Triglicerydy [mg/dl]	157,42 ± 85,38
Miażdżycza zarostowa	16 (10%)
Przebyty udar mózgu	9 (6%)
Przebyty zawał serca	64 (41%)
I klasa wg CCS	13 (8%)
II klasa wg CCS	88 (57%)
III klasa wg CCS	38 (25%)
Niestabilna dławica piersiowa	16 (10%)
Frakcja wyrzutowa	58,69% ± 11,91%
Choroba 2–3-naczyniowa	86 (56%)
Liczba pacjentów, którym implantowano stent	137 (89%)
Leczenie kwasem acetylosalicylowym	151 (98%)
Leczenie statyną	149 (97%)
Leczenie inhibitorem ACE	114 (74%)
Leczenie β-blokerem	133 (86%)
Leczenie antagonistą wapnia	39 (25%)

nie na występowanie czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca, schorzenia przebyte i towarzyszące, aktualne leczenie. Przeprowadzono badanie przedmiotowe oraz analizę badań dodatkowych, czyli ocenę lipidogramu (u każdego chorego oznaczano w surowicy krwi stężenia: cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL, triglicerydów, a stężenie cholesterolu frakcji LDL wyliczano ze wzoru Friedewalda:  $LDL = TC - TG/5 - HDL$ ), badanie elektrokardiograficzne spoczynkowe i wysiłkowe wykonane przed zabiegiem i badanie echokardiograficzne z oceną frakcji wyrzutowej serca (EF, *ejection fraction*), a także ocenę zmian w tętnicach wieńcowych w koronarografii. Z badania wyłączono osoby ze współistniejącymi stanami zapalnymi (wykazanymi w badaniach klinicznych, laboratoryjnych, ewentualnych konsultacjach specjali-

stycznych), z przebytym zawałem serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy, wcześniejszą rewaskularyzacją — PCI lub pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG, *coronary artery bypass grafting*), niewydolnością serca (EF < 30%) i niewydolnością nerek. Od każdego pacjenta uzyskano pisemną zgodę na udział w badaniu. Krew z żyły obwodowej pobierano bezpośrednio przed zabiegiem, 6 godzin po zabiegu oraz między 18 a 24 godziną po zabiegu (w tym celu wykonywano oznaczenia CK/CK-MB i troponiny). Na kontrolne badania pacjenci zgłaszali się w wyznaczonych terminach: po 1, 3, 6, 12 miesiącach oraz w każdym innym terminie w razie nawrotu dolegliwości dławicowych. Przeprowadzono wtedy badanie kliniczne (wywiad, badanie przedmiotowe) oraz pobierano krew w celu oznaczenia stężeń CRP, SAA oraz lipidogramu kontrolnego. Próbę wysiłkową wykonywano co najmniej dwukrotnie: w ciągu pierwszego tygodnia po zabiegu oraz 6 miesięcy po zabiegu, a także w przypadku nawrotu typowych dolegliwości dławicowych. Odnotowywano wystąpienie zgonów, zawałów serca niezakończonych zgonem, w tym zawałów okołozabiegowych, oraz wyniki odległe, uzależnione głównie od obecności restenozy lub progresji zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Pojawienie się klinicznych objawów restenozy (na podstawie stwierdzanych dolegliwości bólowych, w niektórych przypadkach będących przyczyną niestabilności wieńcowej i hospitalizacji chorego i/lub zmian w próbie wysiłkowej, którą zawsze porównywano z wynikiem testu wyjściowego) stanowiło podstawę do wyodrębnienia grupy pacjentów poddanych kontrolnej koronarografii. Pacjentów z potwierdzoną angiograficznie restenozą (zwiężeniem tętnicy w miejscu uprzednio przeprowadzonej angioplastyki powyżej 50% średnicy światła naczynia w porównaniu z odcinkiem referencyjnym) lub nowym zwiężeniem w nieleczonym dotychczas naczyniu kwalifikowano do powtórnego zabiegu rewaskularyzacyjnego: (PCI lub CABG) bądź do leczenia zachowawczego. W trakcie analizy danych badano wpływ kolejnych pomiarów stężeń CRP i SAA, płci, wieku, wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), występowania nadciśnienia, cukrzycy, palenia tytoniu, obciążonego wywiadu rodzinnego, miażdżycy zarostowej, udaru mózgu, parametrów lipidowych (stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, cholesterolu frakcji HDL, triglicerydów, wskaźnik TC/HDL) mierzonych przed zabiegiem oraz po 6 miesiącach od angioplastyki, występowania dławicy niestabilnej, klasy dławicy według CCS, zawału serca w wywiadzie, implantacji stentu, stężenia troponiny I oznaczanego przed angioplastyką i po 18–24 godzi-

nach po zabiegu oraz stosowanych leków na występowanie, ocenianych łącznie, zgonu sercowego, zawału serca niezakończony zgonem oraz ponownej rewaskularyzacji — PCI lub CABG (MACE, *Major Adverse Cardiac Events*), potwierdzonych angiograficznie restenoz i ponownych hospitalizacji. Protokół badania zatwierdziła Komisja Bioetyki przy Akademii Medycznej w Bydgoszczy.

Próbki surowicy do oznaczeń stężenia CRP i SAA, uzyskane po odwirowaniu, przechowywano w stanie zamrożonym w temperaturze  $-80^{\circ}\text{C}$  i oznaczano na końcu badania (wyniki nie miały wpływu na sposób terapii danego pacjenta). Stężenia CRP i SAA oznaczano metodą nefelometryczną. Stężenie CRP mierzono przy użyciu testu *N Latex high-sensitivity CRP*, a SAA z zastosowaniem testu *N Latex SAA* firmy Dade Behring na analizatorze Behring Nephelometer II (BN II). Granica wykrywalności dla CRP wynosiła 0,18 mg/l, a dla SAA — 3 mg/l.

### Analiza statystyczna

Uzyskane wyniki przedstawiono w postaci średniej arytmetycznej  $\pm$  odchylenie standardowe. Zgodność rozkładów zmiennych z rozkładem normalnym weryfikowano za pomocą testu Kolmogorowa-Smirnowa. Porównując średnie niezależne spełniające rozkład normalny, stosowano t-test dla zmiennych niezależnych, zaś w przypadku odchyleń od rozkładu normalnego używano testu Manna-Whitneya. Do analizy średnich o charakterze powiązanym, w zależności od spełnienia założenia o istnieniu rozkładu Gaussa, stosowano t-test dla prób zależnych lub test kolejności par Wilcoxon. W przypadku porównywania co najmniej trzech wartości średnich zmiennych ilościowych korzystano z testu Kruskala-Wallis. Związek między zmiennymi nieposiadającymi rozkładu normalnego badano, obliczając współczynnik korelacji Spearmana. Ocenę zależności parametrów jakościowych o charakterze zmiennych niepowiązanych sprawdzano przy użyciu testu  $\chi^2$ . Wpływ analizowanych zmiennych na częstość kryteriów oceny badano metodą regresji logistycznej. Za znamienne przyjęto poziom istotności  $p < 0,05$ .

### Wyniki

Podczas rocznej obserwacji wśród pacjentów włączonych do badania zanotowano 1 zgon sercowy i 4 zawały serca niezakończone zgonem (w tym 2 zawały okołozabiegowe). Z powodu nawrotu dolegliwości dławicowych lub dodatniego wyniku kontrolnej próby wysiłkowej u 37 pacjentów wykonano

powtórna koronarografia. U 24 chorych stwierdzono restenozę, u 10 osób istotne zwężenia dotyczące innego naczynia niż poddane pierwotnie angioplastyce, zaś w 3 przypadkach w koronarografii nie wykazano istotnych zwężeń. Powtórnej angioplastyce wieńcowej poddano 26 pacjentów, a 5 chorych zakwalifikowano do CABG. U 3 osób zastosowano leczenie zachowawcze. W analizowanej grupie u 31 chorych wystąpiło złożone kryterium oceny zdefiniowane jako zgon sercowy, zawał serca niezakończony zgonem lub powtórna rewaskularyzacja (PCI lub CABG). W okresie obserwacji 38 pacjentów ponownie hospitalizowano z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Porównując parametry dotyczące charakterystyki pacjentów, przedstawione w tabeli 1, w grupach pacjentów, u których wystąpiło główne kryterium definiowane jako zgon sercowy, zawał serca i ponowna rewaskularyzacja — PTCA lub CABG [MACE (+)] oraz, w których nie wystąpiło wspomniane kryterium [MACE (-)] nie znaleziono znamienych różnic.

Stwierdzono, że spośród analizowanych zmiennych stężenia CRP oznaczane między 18 a 24 godziną oraz po 6 miesiącach od zabiegu są predyktorami wystąpienia głównych zdarzeń sercowych (CRP po 18–24 godzinach — estymator regresji = 0,031,  $p < 0,03$ ; CRP po 6 miesiącach — estymator regresji = 0,038,  $p < 0,03$ ) i restenoz (CRP po 18–24 godzinach — estymator regresji = 0,031,  $p < 0,04$ ; CRP po 6 miesiącach — estymator regresji = 0,04,  $p < 0,03$ ). Ponadto w przypadku stężenia CRP oznaczonego między 18 a 24 godziną wraz ze wzrostem stężeń zaobserwowano tendencję do częstszej hospitalizacji (estymator regresji = 0,03,  $p = 0,055$ ). Dodatkowo w przypadku złożonego kryterium oceny obejmującego zgon, zawał serca i powtórna rewaskularyzację czynnikiem korzystnym rokowniczo okazało się stosowanie przez pacjentów  $\beta$ -blokerów (estymator regresji = 0,519,  $p < 0,02$ ). Między stężeniami CRP oznaczanymi 18–24 godzin oraz 6 miesięcy po PCI istnieje istotna korelacja (R Spearmana = 0,58,  $p < 0,00001$ ). W zależności od stężenia CRP, zmierzonego pomiędzy 18 a 24 godziną od zabiegu, czyli w okresie o największej wartości predykcyjnej, badaną grupę podzielono na tercyle. Częstość występowania MACE, restenoz i ponownej hospitalizacji w czasie rocznej obserwacji przedstawiono w tabeli 2.

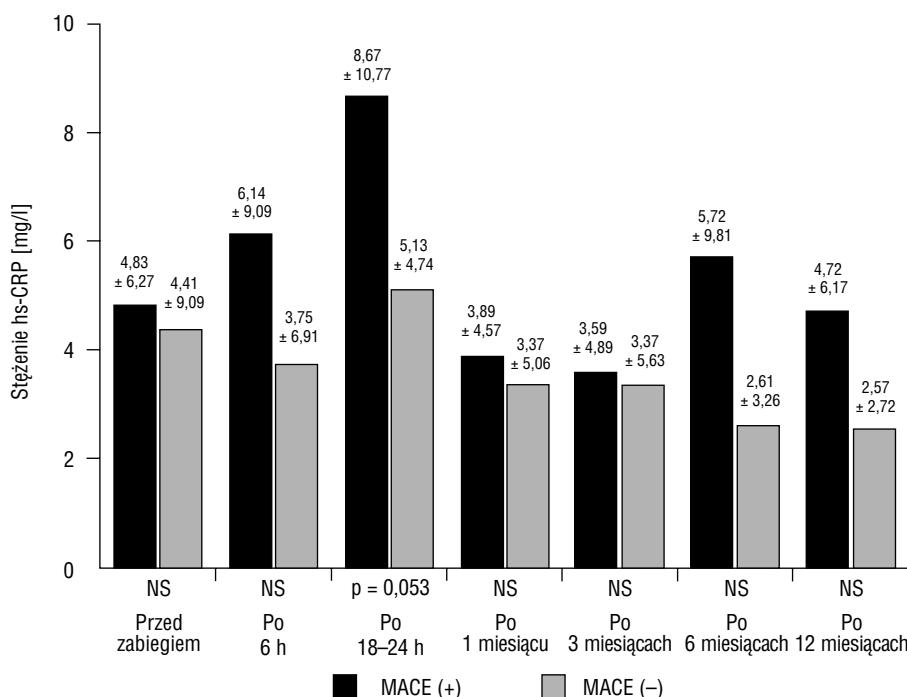
Obliczony na podstawie danych zgromadzonych w tabeli 2 iloraz szans (OR, *odds ratio*) wystąpienia głównego zdarzenia sercowego dla pacjentów z III tercyla w porównaniu z chorymi z I tercyla ma wartość 2,1. Natomiast w przypadku obecności restenoz iloraz ten wynosi 2,2.

**Tabela 2.** Bezwzględna częstość występowania i procent spośród wszystkich pacjentów w danym tercylu głównych zdarzeń sercowych, restenozy i ponownej hospitalizacji w rocznej obserwacji w tercylach stężeń CRP mierzonych między 18 a 24 godziną po angioplastyce

**Table 2.** Absolute incidence and percent among all patients in the tertile of major cardiac events, restenosis and re-hospitalisation in one year follow up in tertiles of CRP levels evaluated between 18 and 24 hours after angioplasty

Kryterium oceny	I tercyl CRP < 2,5 mg/l (n = 51)	II tercyl 6,3 > CRP > 2,5 mg/l (n = 51)	III tercyl CRP > 6,3 mg/l (n = 52)	p
Złożone kryterium oceny (śmierć, zawał serca, ponowna rewaskularyzacja PCI lub CABG)	7 (14%)	11 (22%)	13 (25%)	NS
Restenoza*	5 (10%)	9 (18%)	10 (19%)	NS
Ponowna hospitalizacja	12 (23%)	12 (23%)	14 (27%)	NS

\*U 3 spośród pacjentów, u których stwierdzono restenozę, doszło do ponownego zwężenia naczynia. Jeden z chorych miał 3 nawroty zwężenia. Dwóch spośród tych pacjentów znajdowało się w II tercylu, a dwóch w III tercylu stężeń CRP oznaczonych po 18–24 godzinach po angioplastyce. Ponownych restenoz nie uwzględniono w tabeli. PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszskórny zabieg interwencyjny; CABG (*coronary artery bypass grafting*) — pomostowanie aortalno-wieńcowe, CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne



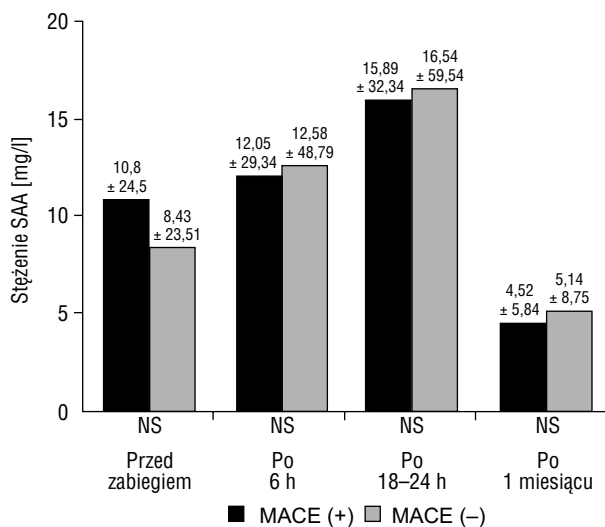
**Rycina 1.** Stężenia CRP oznaczonego u pacjentów przed i w różnych odstępach czasu po przeszskórnej interwencji wieńcowej w grupach MACE (+) i MACE (-)

**Figure 1.** CRP levels evaluated in patients before and in various periods after percutaneous coronary intervention in MACE (+) and MACE (-) groups

Porównano średnie stężenia CRP i SAA w grupach MACE (+) i MACE (-). Stwierdzono tendencję do wyższego stężenia CRP mierzonego między 18 a 24 godziną od PCI ( $p = 0,053$ ) u chorych z incydentami sercowymi w porównaniu z chorymi bez głównych zdarzeń sercowych. Natomiast stężenia CRP oznaczone przed angioplastyką po 6 godzinach, 1, 3 i 6 mie-

siącach, a także po roku od zabiegu oraz stężenia SAA mierzone przed zabiegiem, po 6 godzinach, 18–24 godzinach oraz po miesiącu od interwencji nie różniły się istotnie we wspomnianych grupach (ryc. 1, 2).

W okresie okołozabiegowym maksymalne stężenia CRP i SAA w obu analizowanych grupach zanotowano między 18 a 24 godziną po angioplastyce.



**Rycina 2.** Stężenia SAA u pacjentów przed i w różnych odstępach czasu po przeszłornej interwencji wieńcowej w grupach MACE (+) i MACE (-)

**Figure 2.** SAA levels in patients before and in various periods after percutaneous coronary intervention in MACE (+) and MACE (-) groups

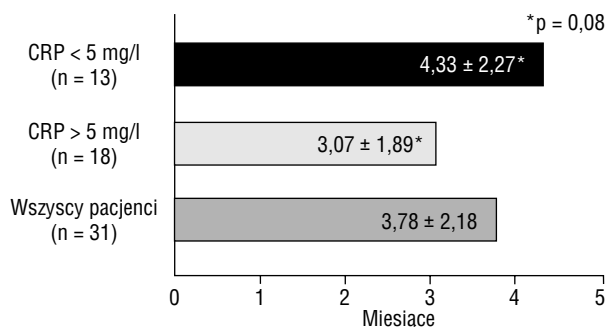
Stężenia CRP oznaczone przed PCI i po roku od zabiegu w grupach MACE (+) i MACE (-) nie różniły się istotnie.

Dążąc do ustalenia ewentualnych zależności między rozległością procesu miażdżycowego i nasileniem stanu zapalnego, porównano wartości stężenia CRP oznaczone przed angioplastyką oraz między 18 a 24 godziną po zabiegu w grupach 1- (n = 68), 2- (n = 60) i 3-naczyniowej (n = 26) choroby wieńcowej. Pomiedzy średnimi stężeniami CRP przed angioplastyką i 18–24 godzin po zabiegu w analizowanych grupach nie odnotowano znamienych różnic.

W celu porównania średniego czasu między angioplastyką i zdarzeniem sercowo-naczyniowym w zależności od stężenia CRP mierzonego między 18 a 24 godziną po zabiegu pacjentów podzielono na dwie grupy: ze stężeniem CRP większym od 5 mg/l oraz stężeniem CRP mniejszym od 5 mg/l. W grupie z większymi stężeniami CRP czas ten był krótszy, choć nie osiągnięto granicy istotności statystycznej (ryc. 3).

## Dyskusja

O znaczeniu oznaczania stężenia białek ostrej fazy, w tym przede wszystkim białka C-reaktywne-go, surowiczego amyloidu A i fibrynogenu, w diagnostyce chorób sercowo-naczyniowych, może świadczyć chociażby liczba doniesień ekspery-



**Rycina 3.** Średni czas między angioplastyką i zdarzeniem sercowo-naczyniowym u pacjentów w zależności od stężenia CRP mierzonego między 18 a 24 godziną po zabiegu

**Figure 3.** Average time between angioplasty and major cardiac event in relation to CRP levels evaluated between 18 and 24 hours after angioplasty

talnych i klinicznych [2–19]. Stężenie CRP jest silnym, niezależnym predyktorem dysfunkcji śródbłonna, przyszłej dysfunkcji serca, udaru mózgu, choroby tętnic obwodowych i zgonu z przyczyn naczyniowych wśród osób bez objawów choroby serca lub naczyń [20]. W prewencji wtórnej najsilniejszy związek z rokowaniem stwierdzono w przypadku fibrynogenu i CRP. Stężenie CRP pozwala przewidzieć ryzyko nowych incydentów wieńcowych u chorych z niestabilną dławicą piersiową i ostrym zawałem serca, niezależnie od stężenia troponin [4, 5, 21, 22].

Opublikowano wiele prac badających związek podwyższonych stężeń CRP z niekorzystnymi następstwami po skutecznym zabiegu rewaskularyzacyjnym w obserwacji krótko- i długoterminowej. Stwierdzono, że wyjściowo zwiększonym stężeniom CRP przed PCI towarzyszy stopniowe narastanie ryzyka zgonu lub zawału serca w ciągu 30 dni [6, 15, 23] bądź wystąpienie późnych powikłań, np. restenozy w ciągu 6-miesięcznej [9, 10] lub dłuższej [12, 24] obserwacji. W przedstawionym badaniu wyjściowe stężenia CRP nie były czynnikiem predykcyjnym wystąpienia poszczególnych kryteriów oceny, czyli zgonów, zawałów serca, konieczności ponownej rewaskularyzacji (ocenianych łącznie), restenozy i hospitalizacji z powodu nawrotu typowych dolegliwości dławicowych. Taki związek autorzy wykazali w przypadku stężenia CRP oznaczanego między 18 a 24 godziną po zabiegu oraz po 6 miesiącach od zabiegu. Częstość wystąpienia głównych zdarzeń sercowych i restenozy w obserwacji rocznej w tym czasie koreluje z wartością stężenia CRP i jest najwyższa dla III tercyla (CRP > 6,3 mg/l). U pacjentów po

PTCA z wysokim stężeniem CRP ( $> 6,3$  mg/l) ryzyko wystąpienia ostrego incydentu wieńcowego i restenozy jest większe, więc wymagają oni szczególnego nadzoru kardiologicznego w okresie kilkunastu miesięcy po zabiegu w przeciwieństwie do chorych z niskim stężeniem tego markera (CRP  $< 2,5$  mg/l), którzy znajdują się w grupie niskiego ryzyka (OR dla MACE 2,1; OR dla restenozy 2,2). Autorzy niniejszej pracy stwierdzili tendencję do wyższego stężenia CRP mierzonych przed angioplastyką, po 6 godzinach i po 18–24 godzinach od PCI u chorych z incydentami sercowymi [MACE (+)] w porównaniu z pacjentami bez głównych zdarzeń sercowych. W badaniu Azara i wsp. [25] wykazano również wzrost stężenia białka CRP po zabiegu PCI, z maksymalnym stężeniem pomiędzy 24 i 72 godziną po zabiegu. Dotyczyło to głównie pacjentów z niestabilnym przebiegiem choroby wieńcowej. Podwyższone stężenia CRP w tym czasie mogą wskazywać na nadreaktywność odpowiedzi zapalnej na nieswoiste bodźce, np. uraz związany z plastyką wieńcową. Poszerzenie światła tętnicy wieńcowej w trakcie PTCA następuje poprzez pęknięcie blaszki miażdżycowej i przemieszczenie jej fragmentów w ścianie naczynia. Towarzyszy temu rozciągnięcie błony środkowej i przydanki. Angioskopowo wykazano, że pęknięcie zarówno samej blaszki miażdżycowej, jak i błony wewnętrznej naczynia wieńcowego stanowi nieodłączny element angioplastyki. Jednocześnie dochodzi do odwarstwienia śródbłonka i odsłonięcia błony środkowej. Uraz komórek śródbłonka i ostre niedokrwienie w obszarze unaczyniania poszerzanej tętnicy nasilają śródnacyniową aktywację leukocytów, co może doprowadzić do przejściowego wzrostu agregacji i adhezji tych komórek do endotelium naczyń wieńcowych [26]. Ekspresja odsłoniętej błony środkowej powoduje aktywację i adhezję płytek krwi. Zaktywowane płytki są źródłem uwalnianych miejscowo mediatorów sprzyjających tworzeniu się skrzepliny w miejscu uszkodzenia śródbłonka. W poszerzonym odcinku naczynia płytki krwi i komórki śródbłonka oraz odsłonięte komórki mięśniówki gładkiej wykazują aktywność parakrynną, wydzielając cytokiny, przyczyniające się do rozwoju nacieku zapalnego złożonego z monocytów/makrofażów i granulocytów.

W niniejszej pracy wykazano wyraźny wzrost stężeń CRP i SAA po zabiegu, czyli po 6 i 18–24 godzinach (w tym czasie zaobserwowano maksymalny wzrost), zarówno u pacjentów, u których później dochodziło do zdarzeń sercowo-naczyniowych, jak i u pozostałych osób z niepowikłanym odległym przebiegiem leczenia. Uzyskane wyniki oznaczeń CRP i SAA w okresie okołozabiegowym potwier-

dzają opisany powyżej wpływ PTCA na uszkodzenie ściany naczynia i kaskadę zjawisk zapalno-zakrzepowych. Wyjaśniając rolę podwyższonego stężenia CRP 6 miesięcy po skutecznym zabiegu jako predyktora wystąpienia, ocenianych osobno, głównych zdarzeń sercowych i restenozy u pacjentów z grupy MACE (+), należy uwzględnić następujące fakty: 1) okres między 1 a 6 miesiącem po zabiegu jest typowym czasem rozwijania się restenozy, 2) w czasie między 1 a 6 miesiącem (w niniejszym badaniu średnio po 3,78 miesiącach) doszło do wystąpienia niekorzystnych następstw po PCI, 3) w tym czasie dokonywano powtórnych zabiegów PCI, najczęściej z powodu restenozy, 4) rozpatrując restenozę jako wynik nacieku zapalnego wywołanego przez uszkodzenie balonem ściany naczynia, można przypuszczać, iż istotny wpływ na jej wystąpienie ma pobudzenie układu immunologicznego [27].

Jednakże wielu badaczy wykazywało, że uszkodzenie blaszki miażdżycowej w wyniku PTCA nie jest bezpośrednio powodem wzrostu stężenia białek ostrej fazy. Liuzzo i wsp. [2] badali stężenia CRP, SAA i interleukiny 6 u pacjentów z dławicą stabilną i niestabilną po PTCA. U chorych z prawidłowymi wartościami wyjściowymi stężenia te nie ulegały zmianie w wyniku zabiegu, wzrastały natomiast u pacjentów z wysokimi wartościami wyjściowymi. Badacze ci uznali, że podwyższone wartości wyjściowe białek ostrej fazy są wskaźnikiem nadreaktywności organizmu nawet na niewielkie bodźce stymulujące. W niektórych doniesieniach nie wykazywano związku CRP z ryzykiem wystąpienia restenozy [8, 23, 28]. Horne i wsp. [28] sprawdzali, czy podwyższone wartości stężeń CRP bądź całkowite obciążenie patogenami (seropozytywność w stosunku do 0, 1, 2, 3 patogenów: *Chlamydia pneumoniae*, *Cytomegalovirus*, *Helicobacter pylori*) mogą być wskaźnikami klinicznej restenozy po zabiegu PCI. Wyniki tych badań wskazują, że to obciążenie patogenami, a nie stężenie CRP wiąże się z wystąpieniem restenozy.

W przeprowadzonej przez autorów niniejszej pracy analizie czasu pojawienia się niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych po angioplastyce w zależności od stężenia CRP mierzonych między 18 a 24 godziną po zabiegu stwierdzono, że w grupie pacjentów z wyższymi wartościami stężeń CRP ( $> 5$  mg/l) czas ten był krótszy, choć nie osiągnięto progu istotności statystycznej. Można jednak przypuszczać, że wystąpienie powikłań po PCI u pacjentów z wyższymi stężeniami CRP może wskazywać na wpływ toczącego się procesu zapalnego na kolejną kliniczną manifestację miażdżycy.

Wśród doniesień klinicznych mniej prac dotyczyło SAA. Jest to, podobnie jak CRP, białko ostrej

fazy, syntetyzowane w wątrobie pod wpływem cytokin wyzwalanych w procesie zapalenia, infekcji, uszkodzenia tkanek. Stężenie SAA wzrasta równoległe ze stężeniem CPR i w wielu badaniach określa się je jednocześnie w celu zwiększenia wartości predykcyjnej oznaczeń [2, 4]. W prospektywnym badaniu Bluma i wsp. [18] prowadzono roczną kliniczną kontrolę pacjentów po skutecznej PCI, oznaczając stężenia SAA. U 75% badanych nastąpił wzrost stężenia SAA 24 godziny po zabiegu; wzrost powyżej 100% korelował z ryzykiem restenozy. W przedstawionym w niniejszej pracy badaniu stężenia SAA wzrastały 6 i 18–24 godzin po zabiegu, ale nie obserwowano związku z częstością MACE, restenozy czy powtórnej hospitalizacji. Niektórzy autorzy otrzymali podobne wyniki, nie wykazując korelacji wzrostu stężenia SAA z wystąpieniem niekorzystnych zjawisk po zabiegu [29].

Większa częstość występowania incydentów obserwowana w grupach chorych ze zwiększonym stężeniem CRP w surowicy wskazuje na predyspozycję do oceny i wyodrębniania chorych, którzy prawdopodobnie odniosą korzyści ze stosowania nowych sposobów leczenia przeciwzapalnego wspomagającego PCI. Wiele interwencji uznawanych za zmniejszające ryzyko sercowo-naczyniowe wiąże się z redukcją stężenia CRP, zwłaszcza zmniejszenie masy ciała, dieta i ćwiczenia fizyczne czy też zaprzestanie palenia tytoniu. Podobnie wpływa stosowanie leków — statyn, kwasu acetylosalicylowego, inhibitorów konwertazy angiotensyny, heparyn drobnocząsteczkowych, inhibitorów receptora płytkowego IIb/IIIa. Najwięcej badań dotyczyło statyn [3, 16] i kwasu acetylosalicylowego [14]. Zmniejszenie stężeń CRP pod wpływem przyjmowania statyn wykazane w wielu badaniach było prawie całkowicie niezależne od efektu hipolipemizującego tych leków [17, 30]. Zmniejszenie stężeń koreluje z procesem stabilizacji („pasywacji”) blaszki.

Wciąż poszukuje się nowych farmakologicznych i niefarmakologicznych sposobów leczenia przeciwzapalnego, które mogą mieć większe znaczenie w prewencji pierwotnej i wtórnej niż leczenie inwazyjne. Przeprowadzona w niniejszej pracy analiza

stosowanej przez pacjentów terapii po zabiegu wykazała, że przyjmowanie  $\beta$ -blokerów znamienne zmniejsza częstość MACE. Do podobnych wniosków doszli Doo i wsp. [31].

W pracy nie wykazano zależności statystycznej między rozległością procesu miażdżycowego w tętnicach wieńcowych i stężeniem biochemicznych markerów stanu zapalnego. Niektórzy autorzy, jak Rossi, Biasucci i wsp. [32] oraz Zembrak i wsp. [24], wskazywali, że wysokie stężenia CRP mogą sugerować obecność objętych stanem zapalnym niestabilnych zmian miażdżycowych. Zauważyli, że wysokie ryzyko powikłań występowało również u chorych, u których zmiany w angiogramie — przy szczególnie wysokim stężeniu CRP — były mało nasilone. W praktyce klinicznej tacy chorzy mogą być niesłusznie uznawani za pacjentów o niskim ryzyku powikłań.

## Wnioski

1. Stężenia CRP oznaczone metodą ultraczułą między 18 a 24 godziną oraz po 6 miesiącach od zabiegu są czynnikami predykcyjnymi wystąpienia głównych zdarzeń sercowych oraz restenozy w rocznej obserwacji. Pacjenci po angioplastyce wieńcowej z wysokim stężeniem CRP ( $> 6,3$  mg/l) po 18–24 godzinach po zabiegu ze względu na większe zagrożenie głównymi zdarzeniami sercowymi i restenozą wymagają szczególnego nadzoru kardiologicznego w okresie kilkunastu miesięcy po zabiegu w przeciwieństwie do chorych z niskim stężeniem tego markera (CRP  $< 2,5$  mg/l).
2. Wartości wyjściowe stężenia CRP przed PTCA oraz stężenia SAA nie mają wpływu na częstość MACE, restenoz i hospitalizacji.
3. Angioplastyka wieńcowa powoduje wzrost stężeń CRP i SAA (maksymalny między 18 a 24 godziną) zarówno u pacjentów ze zdarzeniami sercowymi, jak i u osób bez tych incydentów.
4. Podwyższone stężenie CRP oznaczonego metodą o wysokiej czułości nie jest odzwierciedleniem nasilenia zmian miażdżycowych.

## Streszczenie

### Wybrane białka ostrej fazy u pacjentów poddanych PTCA

**Wstęp:** *Pomimo licznych doniesień dotyczących czynników ryzyka powikłań i restenozy, w tym prac na temat białek ostrej fazy, dokładna stratyfikacja ryzyka u pacjentów poddanych angioplastyce wieńcowej (PTCA) jest wciąż przedmiotem badań. Celem pracy była ocena zależności*



występowania zgonów, zawałów serca i ponownych rewaskularyzacji (ocenianych łącznie) oraz restenozy u pacjentów z dławicą piersiową bolesną zależnie od stężenia biochemicznych markerów stanu zapalnego.

**Materiał i metody:** Badanie miało charakter prospektywnej, kohortowej próby z rocznym okresem klinicznej obserwacji chorych. Stężenia białka C-reaktywnego (CRP) i surowiczego białka amyloidowego (SAA) oznaczono metodą nefelometryczną u 138 pacjentów z dławicą piersiową stabilną i 16 chorych z dławicą piersiową niestabilną. Krew do oznaczeń pobierano przed zabiegiem oraz po 6, 18–24 godzinach, a także po 1, 3, 6, 12 miesiącach po zabiegu. Kliniczne objawy restenozy weryfikowano angiograficznie.

**Wyniki:** Stężenia CRP oznaczone 18–24 godzin i 6 miesięcy po angioplastyce okazały się czynnikami predykcyjnymi wystąpienia zgonu, zawału serca i potrzeby rewaskularyzacji, ocenianymi łącznie (MACE), oraz wystąpienia restenozy. Wartości SAA, zmierzone przed zabiegiem oraz po 6 i po 18–24 godzinach, a także po miesiącu od PTCA, jak również CRP oznaczone przed angioplastyką i po 6 godzinach, 1, 3, 12 miesiącach nie miały wpływu na występowanie wspomnianych kryteriów oceny. Szczytowe wartości stężeń CRP i SAA wystąpiły po 18–24 godzinach od zabiegu. Między stężeniami CRP oznaczanymi 18–24 godzin oraz 6 miesięcy po PTCA istnieje wysoka, istotna korelacja liniowa. Rozległość zmian miażdżycowych oceniana liczbą zajętych tętnic wieńcowych nie wiązała się ze stężeniem CRP.

**Wnioski:** Uzyskane wyniki potwierdzają kluczową rolę procesu zapalnego w destabilizacji zmian miażdżycowych i procesie restenozy oraz wskazują na istnienie odczynu zapalnego wywołanego zabiegiem angioplastyki wieńcowej. Pacjenci po PTCA z wysokim stężeniem CRP ( $> 6,3$  mg/l) są bardziej zagrożeni ostrym incydentem wieńcowym i restenozą, dlatego wymagają szczególnego nadzoru kardiologicznego w okresie kilkunastu miesięcy po zabiegu w przeciwieństwie do chorych z niskim stężeniem tego markera (CRP  $< 2,5$  mg/l), którzy znajdują się w grupie niskiego ryzyka (OR dla MACE 2,1; OR dla restenozy 2,2). (Folia Cardiol. 2003; 10: 733–742)

**przezskórna angioplastyka wieńcowa, białka ostrej fazy, stratyfikacja ryzyka**

## Piśmiennictwo

1. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. i wsp. Markers of inflammation and cardiovascular disease. AHA/CDC Scientific Statement. *Circulation* 2003; 107: 499.
2. Liuzzo G., Biasucci L.M., Gallimore J.R. i wsp. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 417–424.
3. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A. i wsp. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999; 100: 230–235.
4. Morrow D.A., Rifai N., Antman E.M. i wsp. 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. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 1460–1465.
5. Lindhal B., Toss H., Siegbahn A., Venge P., Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1139–1147.
6. de Winter R.J., Koch K.T., van Straalen J.P. i wsp. C-reactive protein and coronary events following percutaneous coronary angioplasty. *Am. J. Med.* 2003; 115: 147–149.
7. Neumann F.O., Geraz M. i wsp. Neutrophil and platelet activation at balloon-injured coronary artery plaque in patients undergoing angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 819–824.
8. Zairis M.N., Ambrose J.A., Manousakis S.J. i wsp. The impact of plasma levels of C-reactive protein, lipoprotein (a) and homocysteine on the long-term prognosis after successful coronary stenting. The global evaluation of new events and restenosis after stent

- implantation study (GENERATION Study group). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 1375–1382.
9. Buffon A., Liuzzo G., Biasucci L.M. i wsp. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 1512–1521.
  10. Walter D.H., Fichtlscherer S., Sellwig M., Auch-Schwelk W.I., Schadinger V., Zeiter A. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 839–846.
  11. Heesch Ch., Hamm Ch. W., Bruemmer J. i wsp. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis the CAPTURE Investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 1535–1542.
  12. Koenig W., Sund M., Frohlich M. i wsp. C-reactive protein a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237–242.
  13. Ridker P.M., Buring J.E., Shih J. i wsp. Prospective study C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731–733.
  14. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J. i wsp. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 973–979.
  15. Chew D.P., Bhatt D.L., Robbins M.A. i wsp. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. 2001; 104: 992–997.
  16. Walter D.H., Fichtlscherers S., Britter M. i wsp. Statin therapy, inflammation and recurrent coronary events in patients following coronary stent implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 2006–2012.
  17. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 833–843.
  18. Blum A., Kaplan G., Vardinon N. i wsp. Serum amyloid type A may be a predictor of restenosis. *Clin. Cardiol.* 1998; 21: 655–658.
  19. De Lemos J.A., Marrow D.A., Bentley J.H. i wsp. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1014–1021.
  20. Ridker P.M. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813–1818.
  21. de Beer F.C., Hind C.R., Fox K.M. i wsp. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br. Heart J.* 1982; 47: 239–243.
  22. Verheggen P.W., de Maat M.P., Cats V.M. i wsp. Inflammatory status as a main determinant of outcome in patients with unstable angina, independent of coagulation activation and endothelial cell function. *Eur. Heart J.* 1999; 20: 567–574.
  23. Dibra A., Mehilli J., Braun S. i wsp. Association between C-reactive protein levels and subsequent cardiac events among patients with stable angina treated with coronary artery stenting. *Am. J. Med.* 2003; 114: 715–722.
  24. Zembrak J.S., Muhlestein J.B., Horne B.D. i wsp. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 632–637.
  25. Azar R.R., Mc Kay R.G., Kiernan F.J. i wsp. Coronary angioplasty induces a systemic inflammatory response. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80: 1476–1478.
  26. Kowalski J., Zeman K., Kośmider M i wsp. Wpływ zabiegu PTCA na agregację granulocytów obojętnochłonnych u chorych z niestabilną dusznicą bolesną. *Pol. Arch. Med. Wew.* 1994; 91: 433.
  27. Żebrowski M.R., Kierus A., Kurpesa M., Trzos E. Restenoza po zabiegu przezskórnej angioplastyki wieńcowej jako proces zapalny. *Forum Kardiologów* 2001; 6: 169–172.
  28. Horne B.D., Muhlestein J.B., Strobel G. i wsp. Greater pathogen burden but not elevated C-reactive protein increases the risk of clinical restenosis after percutaneous coronary intervention. *Am. Heart J.* 2002; 144: 491–500.
  29. Haverkate F., Thompson S.G., Pyke S.D., Gallimore J.R., Pepys M.B. 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.
  30. Klufft C., de Maat M.P.M., Gevers J.A. Statins and C-reactive protein. *Lancet* 1999; 353: 1274–1276.
  31. Doo Y., Kim D.M., Oh D.J. i wsp. Effect of beta-blockers on expression of interleukin-6 and C-reactive protein in patients with unstable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 422–424.
  32. Rossi E., Biasucci L.M., Citterio F. i wsp. Risk of myocardial infarction and angina in patients with severe peripheral vascular disease: predictive role of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 800–803.