

C-реактивен протеин и хипертония

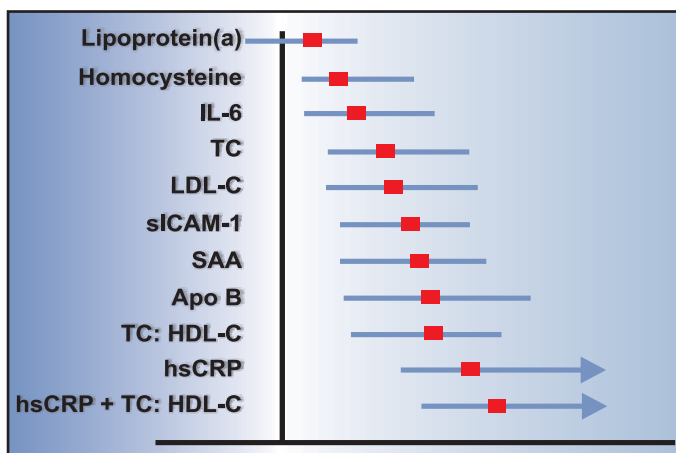
Д-р Иван Иванов, Д-р Борислав Георгиев
Национална кардиологична болница

Възпалението играе основна роля във всички фази на атерогенезата^{1,2}. В този аспект високо сензитивният C-реактивен протеин (hsCRP) се оказва силен предиктор на бъдещите сърдечно-съдови инциденти³. Повишеното плазмено ниво на CRP е независим прогностичен фактор за риска от настъпване на миокарден инфаркт, инсулт, развитие на периферно съдово заболяване, рестеноза след перкутанна коронарна интервенция и внезапна сърдечна смърт. Предиктивната стойност на hsCRP е установена при привидно здрави мъже и жени, при пациенти с метаболитен синдром, при пациенти със стабилна коронарна артериална болест и пациенти с остри коронарни синдроми.

Хипертонията е рисков фактор за развитие на атеросклероза и нейните усложнения, и следователно оптималният контрол на артериалното налягане има основно значение в превенцията на сърдечно-съдовите усложнения. Ключовата роля на възпалителните процеси в патогенезата на атеросклерозата постави въпроса за потенциалното взаимодействие между съдовото възпаление и повишеното артериално налягане.

hsCRP КАТО ПРЕДИКТОР НА РИСКА

Вниманието основно бе фокусирано върху потенциалната клинична употреба на hsCRP за подобряване на прогнозата на сърдечно-съдовия риск^{3,4}. В този смисъл съвременните данни от обширни проучвания при повече от 27 000 здрави жени под-



Фиг. 1. Характеристика на нивото на hsCRP с други липиди и нелипидни рисков фактори за сърдечно-съдово заболяване. IL-6, интерлеукин-6; SAA, серумен амилоид А; sICAM-1, разтворима между клетъчна адхезионна молекула 1; apoB, аполипопротеин В100; TC:HDL-C, отношение общ холестерол/HDL-холестерол.

крепят тезата, че hsCRP е независим от липидния профил прогностичен фактор за повишаване на сърдечно-съдовия риск⁵. Действително, комбинацията от hsCRP и променен липиден профил може да има по-висока предиктивна стойност, отколкото hsCRP и липидните отклонения самостоятелно⁶ (фиг. 1). Тези и други данни доведоха до препоръките на Американската сърдечна асоциация и Центровете по контрол и превенция на заболяванията (AHA/CDC) за индикациите клас IIa за изследване на hsCRP с цел предикция на риска⁷. Според множество налични данни потенциалните благоприятни ефекти от установените превантивни мерки като промяна на начина на живот, терапия с аспирин и статини, могат да бъдат най-ползени при пациенти с повишени нива на hsCRP^{8,9}.

C-РЕАКТИВНИЯТ ПРОТЕИН И АТЕРОГЕНЕЗАТА

Възпалението има основна роля във всички стадии на атерогенезата, от инициалната фаза на натрупване на възпалителните клетки до формиране на атеросклеротична лезия, прогресия и евентуална руптура на атероматозната плака. Традиционно е смятан за неактивен маркер на съдовото възпаление, но съвременните данни говорят в полза на тезата, че C-реактивният протеин (CRP) вероятно играе директна роля в атерогенезата¹⁰.

В резултат на възпалението се развива дисфункция на ендотелната бариера, в резултат на която настъпва вазоконстрикция, натрупване на левкоцити, тромбоцитна активация, клетъчна пролиферация и окисление^{1,11}. CRP може да доведе до това по няколко пътя: CRP може да повиши клетъчните адхезионни молекули, напр. разтворима интерцелуларна адхезионна молекула-1 (sICAM-1), съдово-клетъчна адхезионна молекула-1 (VCAM-1) и E-селектин. Това на свой ред улеснява левкоцитната адхезия към ендотела. CRP може да повиши също така освобождаването на моноцитен хемоатрактантен протеин-1 (MCP-1), който благоприятства левкоцитната миграция през дисфункционалния ендотел към субендотелното пространство¹². CRP улеснява и приема на LDL от макрофагите^{12,13}. Активността на инхибитора на плазминогеновия активатор-1 (PAI-1) може да бъде повишена от CRP, което води до инхибиция на ендогенната фибринолиза и улеснява атеротромбозата¹⁴.

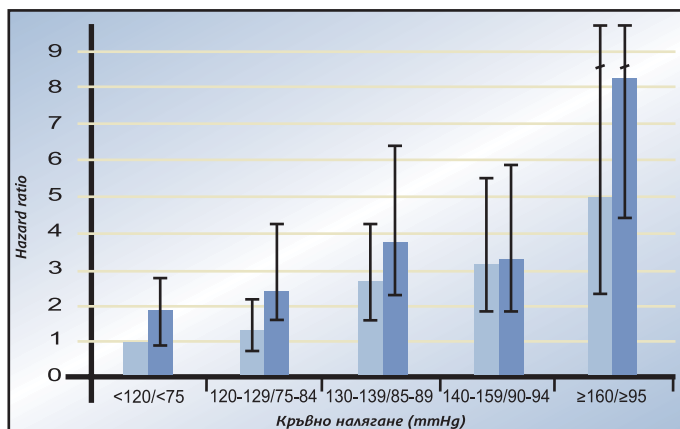
Ендотелин-1 (ET-1) е мощен вазоконстриктор, чието освобождаване също може да бъде повишено от CRP¹². При нива с доказана предиктивна стойност за сърдечно-съдовия риск, CRP може да

инхибира продукцията на азотен окис (NO) чрез дестабилизиране на ендотелната NO-синтеза (eNOS). NO е ключов ендотелен релаксиращ фактор и инхибитор на тромбоцитната и левкоцитната активация. Дестабилизацията на eNOS улеснява апоптозата, следваща стъпка в прогресията, растежа и руптурата на плаката¹⁵. CRP е мощен активатор на ангиотензиновите рецептори тип 1 (AT-1), което от своя страна повишава нивото на ангиотензин II (Ang II). Освен добре познатите вазоконстриктивни ефекти на Ang II, той също така индуцира клетъчната миграция и пролиферация и засилва продукцията на колаген, еластин и матриксни протеини на съдовата стена¹⁶. По такъв начин CRP може да доведе до изменения в съдовата стена, които се последват от вазоконстрикция и проинфламаторно състояние.

hsCRP И АРТЕРИАЛНОТО НАЛЯГАНЕ

Установени са няколко големи рискови фактори за развитие на сърдечно-съдово заболяване, асоциирани с повишеното ниво на hsCRP, включително тютюнопушенето, затлъстяването, метаболитния синдром и диабета. Действително, мастната тъкан е източник на интерлевкин-6 (IL-6), основният определящ фактор на продукцията на CRP в черния дроб. Докато хипертонията е добре проучен рисков фактор за развитие на сърдечно-съдово заболяване, клиничната значимост на асоциацията между повишеното кръвно налягане и ендотелно възпаление все още е неясна.

Няколко малки клинични проучвания потвържда връзката между нивото на кръвното налягане и концентрациите на възпалителни маркери като hsCRP, IL-6 и sICAM-1^{17, 18, 19, 20}. Съвременен анализ на проучването Women's Health Study дефинира тази връзка при 15 215 видимо здрави жени на възраст ≥ 45 години²¹. В началото на проучването са отчетени систолното и диастолното кръвно налягане, индекса на телесната маса (BMI) и нивото на hsCRP. Изследваните лица са проследявани за среден период от 8.1 години за настъпване на първи сърдечно-съдов инцидент – нефатален миокарден инфаркт, исхемичен инсулт, перкутанна

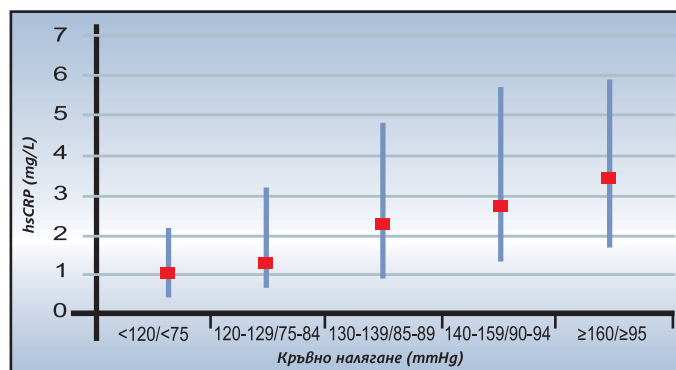


Фиг. 2. Hazard ratio, ажустирано към рисковите фактори (95% доверителен интервал) за сърдечно-съдови заболявания в съответствие с нивото на hsCRP (светли колони <3 mg/L, тъмни колони ≥ 3 mg/L) и кръвното налягане.

коронарна реваскуларизация и коронарен байпас, сърдечно-съдова смърт. Кохортата е разпределена в категории според стойностите на кръвното налягане по Фрамингамското проучване (<120/75 mmHg, 120-129/75-84 mmHg, 130-139/85-89 mmHg, 140-159/90-94 mmHg, $\geq 160/95$ mmHg).

Стъпаловидна зависимост е установена между категориите по Фрамингамското проучване и средното ниво на hsCRP (фиг. 2). Подобна стъпаловидна зависимост е наблюдавана и между нивото на hsCRP и стойностите на систолното и диастолното кръвно налягане.

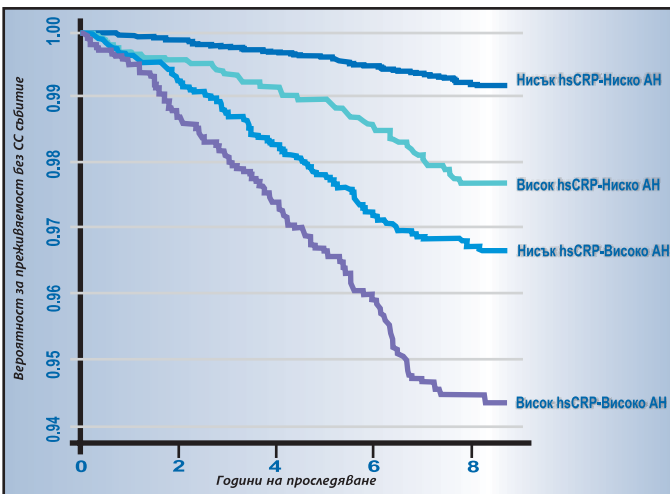
При модели на ажустирани рискови фактори – възраст, индекс на телесната маса, тютюнопушене, нива на LDL-холестерол и HDL-холестерол и диабет, се наблюдава средно геометрично ниво на hsCRP 1.33 mg/L при жени с кръвно налягане <120/75 mmHg и ниво на hsCRP 1.84 mg/L при жени с кръвно налягане $\geq 160/95$ mmHg. Проспективни анализи установяват, че и нивото на hsCRP, и стойността на кръвното налягане са независими и силни предиктори за настъпване на сърдечно-съдов инцидент (фиг. 3). Така например hazard ratio за жена с ниво на hsCRP ≥ 3 mg/L и кръвно налягане $\geq 160/95$ mmHg е повече от 8 пъти по-голям спрямо hazard ratio за жена с ниво на hsCRP <3 mg/L и кръвно налягане <120/75 mmHg.



Фиг. 3. Базови нива на hsCRP (среден и интерквантилен обхват) в съответствие с категориите за ниво на кръвното налягане във Фрамингамското проучване.

След това кохортата е разделена на групи – с ниско и високо ниво на hsCRP (съответно <3 mg/L и ≥ 3 mg/L), с ниско и високо кръвно налягане (съответно <130/80 mmHg и $\geq 130/80$ mmHg). Кривите на преживяемост оценяват ефектите на кръвното налягане и hsCRP върху сърдечно-съдовия изход (фиг. 4). Сред жените с ниско и високо кръвно налягане преживяемостта е по-ниска при наличие на повишение на hsCRP.

В обширно проучване, включващо повече от 15 000 жени без симптоми на сърдечно-съдово заболяване, бе установена линейна зависимост между категориите кръвно налягане според Фрамингамското проучване и нивото на hsCRP. Проспективното проследяване потвърди, че кръвното налягане и hsCRP в комбинация имат повишена предиктивна стойност в сравнение с предиктивната стойност на всеки от тези фактори поотделно.



Фиг. 4. Преживяемост при отсъствие на инциденти при жени с ниво на hsCRP над или под 3 mg/L и кръвно налягане над или под 130/85 mmHg.

ПРЕДИЗВИКВА ЛИ ХИПЕРТОНИЯТА СЪДОВО ВЪЗПАЛЕНИЕ?

Редица клинични данни доказват, че кръвното налягане и hsCRP могат да действат синергично и да повишат сърдечно-съдовия риск. В подкрепа на това стоят и множество лабораторни данни, показващи тясната връзка между хипертонията и съдовите възпалителни процеси. Вече е ясно, че хипертонията стимулира проинфламаторния отговор, а така също и че ендотелното възпаление води до промени в артериалната стена, които се наблюдават при пациенти с хипертония^{14, 22-25}.

За обяснение на взаимодействието между повишеното ниво на hsCRP и хипертонията са предложени няколко механизма. Първо, хипертонията може да иницира директно възпаление на съдовата стена. Доказано е, че цикличното повишение на експресията на sICAM-1 и VCAM-1²² стимулира секрецията на MCP-1 от ендотелните клетки. При хипертензивни плъхове е установена повишена експресия на sICAM-1 в сравнение с нормотензивни контроли. При индивидите с повишено кръвно налягане се наблюдава повишен оксидативен стрес²³. Интересен е фактът, че повишените нива на hsCRP корелират с повишението на оксидативния стрес в мононуклеарите²⁶.

Хормоналните въздействия също могат да имат проинфламаторен ефект при хипертония. При плъхове с хипертония, индуцирана от алдостерон или ангиотензин II, се наблюдава повишена експресия на възпалителните медиатори (MCP-1 и циклооксигеназа-2) и по-ранна инфилтрация на съдовата стена с моноцити и макрофаги^{27, 28}. Ангиотензин II също така иницира освобождаването на IL-6, предизвиквайки директен възпалителен отговор. IL-6 сам по себе си е първичен стимул за продукция на CRP в черния дроб.

Нови данни подкрепят тезата, че CRP вероятно има по-директно действие в процесите на прогресия на хипертонията. CRP може да потисне продукцията на NO от ендотелните клетки^{14, 25}. CRP може също така да повиши продукцията на

мощния вазоконстриктор ET-1 и да индуцира експресията на MCP-1 и sICAM-1 по пътя на ET-1 и IL-6 зависими пътища. Чрез повишението на продукцията на ET-1 и IL-6 и понижението на синтеза на NO се променя съдовата среда към състояние на провъзпаление и вазоконстрикция. CRP също така подобрява ефекта на ангиотензин-медираните процеси в съдовата мускулатура чрез мощна активация на AT1-рецепторите, повишавайки нивото на ангиотензин II.

hsCRP КАТО ПРЕДИКТОР НА РИСКА ЗА РАЗВИТИЕ НА ХИПЕРТОНИЯ

Въпреки че данните от проучването Women's Health Study показват връзка между кръвното налягане и hsCRP, не може да се заключи дали хипертонията е причинена от повишените нива на hsCRP или обратно. Допълнителен анализ на проучването има за цел да отговори на този въпрос. 20 525 жени без хипертония в началото му са проследени проспективно за развитие на хипертония. За 8-годишния период 5 365 жени са развили хипертония²⁹.

В тази голяма кохорта е установено, че hsCRP има силна предиктивна стойност за развитието на хипертония. При изследваните лица с ниво на hsCRP в горния кваartil е 2-кратно повишен рискът за развитие на хипертония в сравнение с индивидите със стойност на hsCRP в долния кваartil. При всички нива на кръвното налягане повишената концентрация на hsCRP е предиктор на риска за развитие на хипертония. Така например дори при жените в групата с най-ниско кръвно налягане ($\leq 110/65$ mmHg) рискът за развитие на хипертония е повишен при наличието на високо ниво на hsCRP. Асоциацията се запазва и при стратификация в зависимост от хормонално-заместителната терапия.

Посочените данни потвърждават хипотезата, че възпалението играе ключова роля при инициацията и прогресията на хипертонията и че CRP и кръвното налягане имат еднородна роля по отношение на повишението на сърдечно-съдовия риск. Следователно понижението на кръвното налягане и редуцирането на съдовото възпаление има благоприятни ефекти. Дали инхибицията на ренин-ангиотензиновата система с помощта на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим или ангиотензин-рецепторни блокери понижава нивото на hsCRP и дали този ефект е независим от понижението на кръвното налягане, остава да бъде проучено.

Доказано е, че терапията със статини понижава нивото на hsCRP. По съвременни данни сред пациентите с остър коронарен синдром най-благоприятен е ефектът на статиновата терапия при нива на hsCRP < 2 mg/L. Чрез интрасъдово ултразвуково изследване е установено, че прогресията на атеросклерозата е най-ниска при ниски нива на hsCRP след статинова терапия. Тези данни показват важната роля на мониторинга на нивото на hsCRP при оценката на статиновата терапия.

Интересни post hoc данни свидетелстват, че терапията със статини може да доведе и до малка редукция на кръвното налягане³⁰. Благоприятните

ефекти на статиновата терапия при пациентите с хипертония бяха установени в проучването Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – рамо за понижаване на липидните нива (ASCOT-LLA), където при 10 305 пациенти с хипертония и умерена хиперлипидемия, лекувани с аторвастатин, 10 мг дневно, е установена редукция на сърдечно-съдовите инциденти с 36% в сравнение с пациентите, приемали плацебо. Допълнителен анализ показва малка, но сигнификантна редукция на систолното и диастолното кръвно налягане при пациентите, лекувани с аторвастатин. Проучване със статини, проведено в University of California, San Diego (UCSD), потвърждава малка, но сигнификантна редукция на кръвното налягане от порядъка на 2.5-3 mmHg при терапия със статини³¹.

Необходимо е провеждането на обширни клинични проучвания, които да потвърдят хипотезата, че измерването на съдовото възпаление може директно да подпомогне терапевтичната стратегия. В тази връзка може да се посочи проучването JUPITER, което е рандомизирано, плацебо-контролирано, с цел директно проучване на хипотезата дали статиновата терапия е ефективна при пациенти с повишени нива на hsCRP, но без повишение на LDL-хол.

Антихипертензивните медикаменти с противовъзпалително действие могат да намерят приложение и при определени пациенти с високи нива на hsCRP и хипертония.

Съдовото възпаление и повишеното кръвно налягане вероятно имат синергично действие по отношение на атерогенезата. hsCRP е силен предиктор на сърдечно-съдовия риск. По съвременни данни съществува зависимост между нивото на hsCRP и нивото на кръвното налягане. Още повече, повишеното ниво на hsCRP при нормотензивни индивиди може да прогнозира бъдещото развитие на хипертония. Терапевтичните стратегии, насочени към понижаване на кръвното налягане и редуциране на съдовото възпаление, могат да имат по-благоприятни клинични ефекти.

Книгопис

- Libby P: Inflammation and atherosclerosis. *Nature* 2002; 420:868-74
- Ross R: Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-26
- Ridker PM: Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107:363-9
- Blake GJ, Ridker PM: High sensitivity C-reactive protein for predicting cardio-vascular disease: an inflammatory hypothesis. *Eur Heart J* 2001; 22:349-52
- Pai JK, Pischon T, Ma J et al: Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004; 351:2599-610
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342:836-43
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al: Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Center for Disease Control and Prevention and the American Heart Association *Circulation* 2003; 107: 499-511
- Ridker PM, Cushman M et al: Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently health men. *N Engl J Med* 1997; 336:973-9
- Ridker PM, Rifai N et al: Inflammation, pravastatin and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. CARE investigators. *Circulation* 1998; 98:839-44
- Blake GJ, Ridker PM: C-reactive protein: a surrogate risk marker or mediator of atherothrombosis? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285(5):R1250-R1252
- Libby P, Aikawa M: Stabilization of atherosclerotic plaques: new mechanisms and clinical targets. *Nat Med* 2002; 8:1257-62
- Verma S, Li SH et al: Endotelin antagonism and interleukine-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105(16):1890-6
- Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J: C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103:1194-7
- Devaraj S, Xu DY, Jialal I: C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003; 107:398-404
- Vermis S et al: A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106: 913-9
- Wang CH et al: C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003; 107:1783-90
- Bermudez EA, Rifai N, Buring J, Manson JE, Ridker PM: Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1668-73
- Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM: Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001; 38:399-403
- Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C et al: Circulating interleukin-6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1154-9
- Rohde LE, Hennekens CH, Ridker PM: Survey of C-reactive protein and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Am J Cardiol* 1999; 84:1018-22
- Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM: Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2003; 108:2993-9
- Chappell DC et al: Oscillatory shear stress stimulates adhesion molecules expression in cultured human endothelium. *Circ Res* 1998; 82:532-9
- Chobanian AV, Alexander RW: Exacerbation of atherosclerosis by hypertension. Potential mechanisms and clinical implications. *Arch Intern Med* 1996; 156:1952-6
- Intengan HD, Schiffrin EL: Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension* 2001; 38:581-7
- Venugopal SK et al: Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 106:1439-41
- Yasunari K et al: Oxidative stress in leukocytes is a possible link between blood pressure, blood glucose, and C-reactive protein. *Hypertension* 2002; 39:777-80
- Rocha R et al: Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283:H1802-H1810
- Rocha R et al: Selective aldosterone blockade prevents angiotensin II/salt induced vascular inflammation in the rat heart. *Endocrinology* 2002; 143:4828-36
- Sesso HD et al: C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003; 290:2945-51
- Gloriosi N et al: Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in patients with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. *Hypertension* 1999; 34:1281-6
- Golomb BA, Ritchie JB, Criqui MH: Statins lower blood pressure: results from the UCSD statin study. *Circulation* 2004; 110:402