

Rogowicz Daniel, Wołowicz Łukasz, Banach Joanna, Buszko Katarzyna, Mosiądz Przemysław, Gilewski Wojciech, Zukow Walery, Sinkiewicz Władysław. Ocena wartości rokowniczej osoczowego stężenia białka C-reaktywnego oznaczonego metodą o wysokiej czułości (hs-CRP) u chorych z przewlekłą niewydolnością serca = Usefulness of serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) level as prognostic factor in patients with chronic heart failure. Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(7):513-524. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.58867>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/3715>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 755 (23.12.2015).
755 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2016;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 20.06.2016. Revised 15.07.2016. Accepted: 26.07.2016.

Ocena wartości rokowniczej osoczowego stężenia białka C-reaktywnego oznaczonego metodą o wysokiej czułości (hs-CRP) u chorych z przewlekłą niewydolnością serca

Usefulness of serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) level as prognostic factor in patients with chronic heart failure

Daniel Rogowicz¹, Łukasz Wołowicz¹, Joanna Banach¹, Katarzyna Buszko², Przemysław Mosiądz³, Wojciech Gilewski¹, Walery Zukow⁴, Władysław Sinkiewicz¹

¹II Katedra Kardiologii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Katedra Podstaw Teoretycznych Nauk Biomedycznych i Informatyki Medycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

³Studenckie Koło Naukowe Diagnostyki i Terapii Niewydolności Serca, II Katedra Kardiologii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁴Instytut Kultury Fizycznej, Wydział Kultury Fizycznej, Zdrowia i Turystyki, Uniwersytet Kazimierza Wielkiego w Bydgoszczy

Streszczenie

Wstęp:

Niewydolność serca (NS) jest schorzeniem kardiologicznym, które charakteryzuje się stale rosnącą zapadalnością i znaczną śmiertelnością. Wciąż trwają poszukiwania markerów biochemicznych, które pomogłyby lepiej opisać tę grupę pacjentów i posłużyły jako czynniki rokownicze w przewidywaniu zgonu u chorych z NS.

Cel:

Celem pracy była ocena wartości rokowniczej osoczowego stężenia białka C-reaktywnego oznaczonego metodą o wysokiej czułości (hs-CRP) u chorych z przewlekłą niewydolnością serca, jako ewentualnego predyktora zgonu w ciągu 24-miesięcznej obserwacji chorych ze skurczową przewlekłą niewydolnością serca (PNS).

Materiał i metody:

Badaną grupę stanowiło 165 pacjentów hospitalizowanych z PNS w II – IV klasie wg NYHA. U wszystkich pacjentów z grupy badanej przy przyjęciu wykonano rutynowe badania laboratoryjne, a także oznaczono osoczowe stężenie białka C-reaktywnego metodą turbidymetryczną o wysokiej czułości (hs-CRP), osoczowe stężenie ferrytyny oraz osoczowe stężenie N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP). Grupę kontrolną

stanowiło 31 zdrowych ochotników. Jako punkt końcowy badania ustalono zgon z dowolnej przyczyny, a okres obserwacji wynosił 24 miesiące.

Wyniki:

W trakcie dwuletniego okresu obserwacji zmarło 28,5% pacjentów. Charakteryzowali się oni istotnie wyższą klasą NYHA, niższą frakcją wyrzutową oraz wyższymi medianami osoczowych stężeń hs-CRP, troponiny T i NT-proBNP. Porównując grupę badaną z grupą kontrolną wykazano, że osoczowy poziom hs-CRP różnił się istotnie statystycznie pomiędzy obiema grupami.

W analizie jednoczynnikowej przeprowadzonej według modelu hazardu proporcjonalnego Cox'a wykazano istotny statystycznie wpływ na wystąpienie punktu końcowego następujących parametrów: klasy NYHA ($p = 0,007$), EF ($p = 0,018$), hs-CRP ($p = 0,002$), NT-proBNP ($p < 0,001$) oraz BMI ($p = 0,0496$). W analizie wieloczynnikowej wykazano, że hs-CRP ($p = 0,028$, HR=1,032), NT-proBNP ($p = 0,007$; HR = 1), klasa NYHA ($p = 0,032$; HR = 0,453) oraz BMI ($p = 0,048$, HR=1,051) są niezależnymi, istotnymi statystycznie czynnikami wpływającymi na wystąpienie zgonu w obserwowanej grupie chorych.

Proponowany punkt odcięcia dla hs-CRP wyliczony na podstawie krzywej ROC wyniósł 11,99 mg/L, AUC=0,617 (0,521-0,712), $p=0,0168$, natomiast dla NT-proBNP wyniósł 1615 pg/ml, AUC=0,659 (0,569-0,75), $p= 0,0005$. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w mocy diagnostycznej testów pomiędzy hs-CRP i NT-proBNP.

Dla poszczególnych punktów odcięcia dokonano analizy przeżycia Kaplana-Meiera i wykazano, że proponowane punkty odcięcia zarówno dla hs-CRP ($p < 0,001$), jak i NT-proBNP ($p = 0,006$) dzielą chorych na dwie grupy z istotnie statystycznie różnicą w długości życia. Podwyższone stężenia hs-CRP i NT-proBNP wiązały się z dużo większym ryzykiem wystąpienia zgonu, niż w przypadku tylko podwyższonego stężenia NT-proBNP.

Wnioski:

Osoczowe stężenie hs-CRP można uważać za wartościowy marker rokowniczy zgonu u chorych hospitalizowanych z rozpoznaniem skurczowej przewlekłej niewydolności serca w II-IV klasie wg NYHA.

Słowa kluczowe: przewlekła niewydolność serca, hs-CRP, rokowanie.

Abstract

Introduction:

Heart failure (NS) is a cardiological disease which is characterised by a constantly increasing morbidity and mortality rates. There are still searches for bio-chemical markers which better describe this group of patients and which may be used as prognostic factors in forecasting repeated hospitalization and death for patients with NS.

Aim:

The goal of this paper was to assess the usefulness of marking the highly specific C-reactive protein (hs-CRP) as a potential predictor for death within a 24-month follow-up in patients with systolic chronic heart failure (PNS).

Methods:

The study group was comprised of 165 patients with chronic NYHA II-IV class heart failure who were hospitalized. All patients from the examined group underwent, on admission, routine lab tests as well as they were tested for the plasmatic concentration of protein C-reactive with a turbidimetric method with high sensitivity (hs-CRP), plasmatic concentration of ferritin and plasmatic concentration of N-final pro-peptide natriuretic type

B (NT-proBNP). 31 healthy individuals served as negative controls. The follow-up period took 24 months and the endpoint included the death for any reason during the follow-up.

Results:

28.5% of patients died during a 2-year follow-up. Those patients were characterized by significantly statistically higher NYHA class, lower ejection fraction and higher plasma concentration medians of hs-CRP, troponin T and NT-proBNP. The comparison of the examined group and the control group has shown that the plasmatic hs-CRP level was statistically different in both groups. In univariate analysis, a statistically significant impact on the occurrence of the endpoint was observed: NYHA class ($p = 0,007$), EF ($p = 0,018$), hs-CRP ($p = 0,002$), NT-proBNP ($p < 0,001$) oraz BMI ($p = 0,0496$). Multivariate analysis has shown that hs-CRP ($p = 0,028$), NT-proBNP ($p = 0,007$), NYHA class ($p = 0,032$) and BMI ($p = 0,048$) are independent significant predictors of death.

In the ROC analysis the suggested cut-off point for hs-CRP amounted to 11,99 mg/L, AUC=0,617 (0,521-0,712), $p=0,0168$, whereas for NT-proBNP it was 1615 pg/ml, AUC=0,659 (0,569-0,75), $p=0,0005$. No statistically significant difference in the power of diagnostic tests was observed between of hs-CRP and NT-proBNP. For particular cut-off points, Kaplan- Meier survival analysis was conducted. It was demonstrated that the suggested cut-off points for both hs-CRP ($p<0.001$) and NT-proBNP ($p=0.006$) divide patients into two groups showing statistically significant differences in terms of overall survival. Increased concentrations of hs-CRP and NT-proBNP were connected with higher risk of death than an increased concentration of NT-proBNP itself.

Concentration:

It seems that plasmatic concentration of hs-CRP can be considered as a valuable predictor of death in patients hospitalized with systolic chronic heart failure in NYHA class II-IV.

Key words: chronic heart failure, hs-CRP, prognosis.

Wstęp

Niewydolność serca (NS) jest jednostką kardiologiczną, która charakteryzuje się stale rosnącą zapadalnością i znaczną śmiertelnością[1]. Aktualnie trwają poszukiwania markerów biochemicznych opisujących tę grupę chorych i mogących służyć, jako czynniki rokownicze w przewidywaniu zgonu lub ponownej hospitalizacji. Patogeneza NS jest bardzo złożona, na uwagę jednak zasługuje hipoteza odnosząca się do stanu zapalnego[2][3]. Według tej hipotezy nawet stan zapalny o niewielkim nasileniu w istotny sposób przyczynia się do progresji choroby[4]. Białko C-reaktywne (CRP) jest białkiem ostrej fazy, którego stężenie może ulegać wzrostowi w przebiegu różnego rodzaju ostrych i przewlekłych schorzeń zapalnych, także w chorobach układu krążenia. Pomimo licznych doniesień potwierdzających znaczenie rokownicze osocznego stężenia hs-CRP u pacjentów z NS, nie udało się do tej pory jednoznacznie ustalić jego siły predykcyjnej w tej grupie chorych[5][6][7].

Celem pracy była ocena przydatności oznaczania osocznego stężenia hs-CRP, jako ewentualnego predyktora zgonu w ciągu 24-miesięcznej obserwacji chorych ze skurczową przewlekłą niewydolnością serca (PNS).

Materialy i metody

Badaną grupę stanowiło 165 pacjentów rasy kaukaskiej hospitalizowanych w II Klinice Kardiologii CM UMK z PNS w II – IV klasie wg NYHA, w celu wykonania planowych procedur medycznych (implantacji urządzeń, cewnikowania serca, okresowej oceny zaawansowania choroby u chorych znajdujących się na elektywnej liście oczekujących na transplantację serca). Wszyscy pacjenci byli w stabilnej fazie choroby i mieli optymalne dla każdego pacjenta leczenie farmakologiczne.

Kryteria włączenia do badania obejmowały: wiek powyżej 18 lat, skurczową NS z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF)<45% ocenianą w trakcie obecnej hospitalizacji lub do 6 miesięcy wcześniej.

Kryteriami wykluczenia z badania były: ostry zespół wieńcowy, ostra niewydolność serca, czynna choroba nowotworowa, czynna infekcja, gorączka o nieznannej etiologii, ciężkie upośledzenie funkcji nerek (GFR<30ml/min), choroby autoimmunologiczne, terapia kortykosteroidami, zdekompensowana cukrzyca wymagająca leczenia dożylną infuzją insuliny, przewlekła obturacyjna choroba płuc oraz przewlekłe zapalne choroby jelit.

U wszystkich pacjentów z grupy badanej przy przyjęciu wykonano rutynowe badania laboratoryjne, w tym: morfologię krwi obwodowej, stężenie kreatyniny, jonogram, a także osocze stężenie białka C-reaktywnego metodą turbidymetryczną o wysokiej czułości (hs-CRP), osocze stężenie ferrytyny oraz osocze stężenie N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP). Grupę kontrolną stanowiło 31 zdrowych ochotników. Jako punkt końcowy badania ustalono zgon z dowolnej przyczyny, a okres obserwacji wyniósł 24 miesiące.

Analiza statystyczna

Analizę wyników przeprowadzono za pomocą programu Statistica ver. 12. Za istotne statystycznie przyjęto prawdopodobieństwo testowe na poziomie $p < 0,05$. Normalność rozkładów analizowanych parametrów sprawdzono testem Shapiro-Wilka. W przypadku braku rozkładów normalnych przeprowadzono analizy nieparametryczne. Osocze stężenie hs-CRP, ferrytyny, NT-proBNP, troponiny sercowej T (TnT), żelaza, hemoglobiny (Hb), HDL, LDL, wiek, procent mężczyzn, średnią frakcję wyrzutową, odsetek chorych na cukrzycę, funkcje nerek wyrażoną GFR, procent przyjmowanych leków porównano ogółem oraz w zależności od wystąpienia lub nie zgonu w trakcie 24 miesięcznej obserwacji za pomocą testu Manna-Whitneya, natomiast klasę NYHA i etiologię NS za pomocą testu χ^2 oraz χ^2 z poprawką Yatesa. Ocenę mocy diagnostycznej testu hs-CRP, NT-proBNP w przewidywaniu zgonu w trakcie 24 miesięcznej obserwacji dokonano na podstawie analizy krzywej ROC (ROC). Dodatkowo na podstawie krzywej ROC wyznaczono punkty odcięcia dla hs-CRP i NT-proBNP. Analizy zależności między hs-CRP, ferrytyną, NT-proBNP, TnT, Hb i frakcją wyrzutową (EF) przeprowadzono szacując współczynniki korelacji porządku rang Spearmana. Hazard względny (HR) markerów obliczono na podstawie analizy jednoczynnikowej oraz wieloczynnikowej regresją COX'a. Analizę przeżycia badanej grupy przedstawiono w postaci krzywych Kaplana-Meiera.

Wyniki

W trakcie dwuletniego okresu obserwacji zmarło 28,5% pacjentów. Chorzy ci cechowali się istotnie statystycznie wyższą klasą NYHA, niższą frakcją wyrzutową oraz wyższymi medianami osoczowych stężeń hs-CRP, troponiny T i NT-proBNP. Charakterystykę całej badanej populacji przedstawia tabela 1. Osoczowy poziom hs-CRP różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupą badawczą, a kontrolną (tabela 2).

Tabela 1. Podstawowa charakterystyka badanej populacji w zależności od wystąpienia punktu końcowego.

Zmienna	Ogółem (n=165)	Przeżycie (n=118; 71,5%)	Zgon (n=47; 28,5%)	p
Wiek (lata)*	59,81 ± 13,1	59,28 ± 12,65	61,15 ± 14,22	0,677
Mężczyźni	83%	80,50%	89,40%	0,172
Etiologia niedokrwien	53%	51,70%	57,45%	0,620
BMI (kg/m²)*	28,73 ± 5,85	28,22 ± 5,78	30,00 ± 5,91	0,125
Klasa NYHA II/III/IV	39,4%/50,9%/9,7%	46,6%/44,9%/8,5%	21,27%/66%/12,73%	0,005
DM	36,40%	35,60%	38,30%	0,744
EF (%)*	27,14 ± 8,24	28,2 ± 7,71	24,47 ± 8,24	0,007
GFR <60 / >60 (%)	40,6 / 59,4	36,5 / 63,5	51,06 / 48,94	0,121
Hb (g/dl)**	14 (13,2-15)	14,1 (13,3-15,1)	13,8 (12-14,9)	0,104
Fe (µg/dl)**	74 (53-100)	77,5 (54-104)	65 (51-83)	0,139
hs-CRP (mg/L)	3,94 (1,89 - 8,07)	3,57 (1,59 - 7,05)	4,60 (2,10 - 12,24)	0,02
Ferrytyna(µg/dl)**	141 (85-247)	141,5 (88-250)	139 (55-241)	0,901
TnT (µg/l) **	0,02 (0,013-0, 034)	0,02 (0,011-0,030)	0,03 (0,018-0,043)	0,001
NT-proBNP (pg/ml)**	1862 (730-4088)	1308 (569-3491)	3224 (1156-4971)	0,001
LDL (mg/dl)**	104 (80-134)	104 (88-133)	96 (81-138)	0,968
HDL (mg/dl)**	38 (31-48)	38,5 (32-47)	36 (30-49)	0,694
ACEi	81,82%	83,89%	76,60%	0,382
ARB	18,18%	16,11%	23,40%	0,669
Statyna	81,21%	82,20%	78,72%	0,767
beta-bloker	99,39%	100%	97,90%	0,633
ASA	47,88%	47,46%	48,94%	0,999
Digoxin	26,67%	26,27%	27,66%	0,99
Spironolakton	73,94%	76,27%	68,09%	0,376
Eplerenon	18,29%	16,10%	23,40%	0,395

Wyniki przedstawiono jako:

*średnie ± odchylenie standardowe
 **mediany (dolny kwartył - górny kwartył)

Parametr	Grupa badana (n=165)	Grupa kontrolna (n=31)	Parametr p
Wiek*	59,81 ± 13,1	50,06 ± 7,54	<0,001
Mężczyźni	83%	42%	-
BMI*	28,73 ± 5,85	22,76 ± 2,52	<0,001
Hs-CRP (mg/L)**	3,94 (1,89 - 8,07)	1,00 (0,6; 1,5)	<0,001

Tabela 2. Porównanie grupy badawczej z grupą kontrolną.

Wyniki przedstawiono jako:

*średnie ± odchylenie standardowe
 **mediany (dolny kwartył - górny kwartył)

W analizie jednoczynnikowej przeprowadzonej według modelu hazardu proporcjonalnego Coxa, wykazano istotny statystycznie wpływ na wystąpienie punktu końcowego następujących parametrów: klasy NYHA ($p = 0,007$; HR = 0,379), EF ($p = 0,018$; HR = 0,956), hs-CRP ($p = 0,002$; HR = 1,044), NT-proBNP ($p < 0,001$; HR = 1) oraz BMI ($p = 0,0496$; HR = 1,049) (tabela 3). W analizie wieloczynnikowej wykazano, że hs-CRP ($p = 0,028$; HR = 1,032), NT-proBNP ($p = 0,007$; HR = 1), klasa NYHA ($p = 0,032$; HR = 0,453) oraz BMI ($p = 0,048$; HR = 1,051) są niezależnymi, istotnymi statystycznie czynnikami wpływającymi na wystąpienie zgonu w obserwowanej grupie chorych (tabela 4).

Tabela 3. Analiza jednoczynnikowa. Model hazardu proporcjonalnego Coxa dwuletni okres obserwacji; pogrubioną czcionką przedstawiono wyniki istotne statystycznie. ($p < 0,05$).

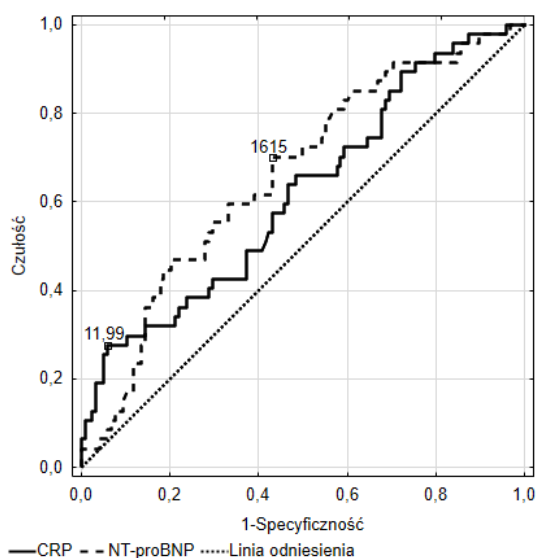
-	p	HR	(-95%; 95% przedział ufności dla HR)
Wiek	0,295	1,012	(0,99; 1,035)
Płeć	0,214	1,801	(0,713; 4,553)
BMI	0,0496	1,049	(1,00; 1,01)
ETIOLOGIA NS	0,363	0,765	(0,429; 1,363)
Cukrzyca	0,923	0,971	(0,539; 1,749)
NYHA	0,007	0,379	(0,188; 0,763)
EF	0,018	0,956	(0,922; 0,992)
Hb	0,066	0,835	(0,689; 1,011)
NT-proBNP	<0,001	1,000060	(1,000028; 1,000093)
Hs-CRP	0,002	1,044	(1,016; 1,072)
Ferrytyna	0,488	1	(0,999; 1,002)

TnT	0,086	145,094	(0,498; 42232,14)
-----	-------	---------	-------------------

Tabela 4. Analiza wieloczynnikowa. Model hazardu proporcjonalnego Coxa- dwuletni okres obserwacji. Przedstawiono tylko wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$).

-	p	HR	(-95%; 95% przedział ufności dla HR)
hs-CRP	0,028	1,032	(1,003; 1,061)
NT-proBNP	0,007	1,000047	(1,000013; 1,000082)
klasa NYHA	0,032	0,453	(0,22; 0,933)
BMI	0,048	1,051	(1,00; 1,104)

Rycina 1 porównuje krzywe ROC dla hs-CRP i NT-proBNP. Proponowany punkt odcięcia dla hs-CRP wyliczony na podstawie krzywej ROC wyniósł 11,99 mg/L, AUC=0,617 (0,521-0,712), $p=0,0168$, natomiast dla NT-proBNP wyniósł 1615 pg/ml, AUC=0,659 (0,569-0,75), $p=0,0005$. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w mocy diagnostycznej testów pomiędzy hs-CRP i NT-proBNP.



Rycina 1. Porównanie krzywej ROC dla hs-CRP i NT-proBNP w 24-miesięcznym okresie obserwacji.

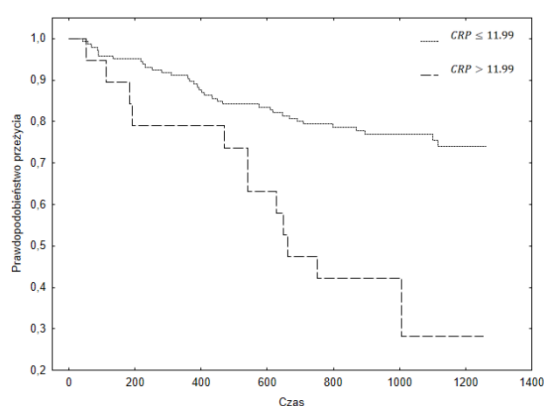
Dodatkowo wykonano analizę zależności między poziomami poszczególnych markerów rokowniczych szacując współczynniki korelacji porządku rang Spearmana, co przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Korelacja porządku rang Spearmana pomiędzy stężeniami poszczególnych

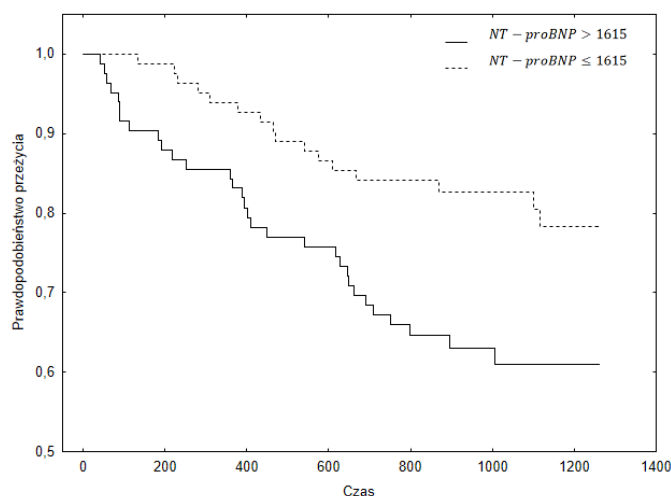
-	NYHA	EF	Hb	hs-CRP	TnT	NT-proBNP
NYHA	1,000	-0,167	-0,056	0,189	0,224	0,348
EF	-0,167	1,000	-0,115	-0,104	-0,015	-0,345
Hb	-0,056	-0,115	1,000	-0,082	-0,122	-0,228
CRP	0,190	-0,104	-0,082	1,000	0,274	0,278
TnT	0,224	-0,015	-0,122	0,274	1,000	0,332
NT-proBNP	0,348	-0,345	-0,228	0,278	0,332	1,000
Ferrytyna	-0,110	0,039	0,265	0,0320	-0,077	-0,268

markerów rokowniczych, pogrubioną czcionką przedstawiono korelacje istotne statystycznie ($p < 0,05$).

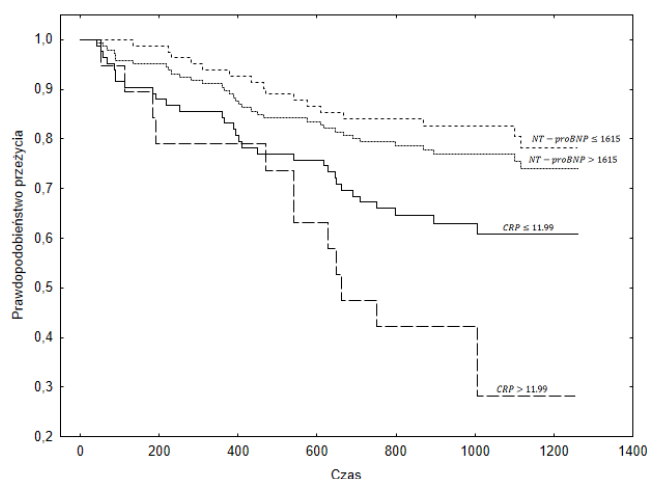
Dla poszczególnych punktów odcięcia dokonano analizy przeżycia Kaplana-Meiera. Wykazano, że proponowane punkty odcięcia zarówno dla hs-CRP ($p < 0,001$), jak i NT-proBNP ($p = 0,006$) dzielą chorych na dwie grupy wykazujące istotne statystycznie różnice w czasie przeżycia (rycina 2 i 3). Zestawienie tych dwóch analiz przeżycia Kaplana-Meiera przedstawiono na rycinie 4.



Rycina 2. Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera dla hs-CRP zgodnie z proponowanym punktem odcięcia podczas 24-miesięcznej obserwacji.



Rycina 3. Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera dla NT-proBNP zgodnie z proponowanym punktem odcięcia podczas 24-miesięcznej obserwacji.



Rycina 4. Zestawienie analiz przeżycia Kaplana-Meiera dla hs-CRP i NT-proBNP.

Dyskusja

Aktualnie tylko w kilkunastu pracach oceniano stężenie hs-CRP, jako niezależnego czynnika rokowniczego w grupie chorych ze skurczową PNS. Doniesienia z ostatnich lat nie wykazują spójnego stanowiska na temat roli rokowniczej stężenia hs-CRP w tej grupie chorych. Z naszej obserwacji wynika, że w grupie badanej zarówno osoczowe stężenie NT-proBNP, jak i stężenie hs-CRP są niezależnymi markerami rokowniczymi zgonu z dowolnej przyczyny. Moc diagnostyczna obu tych testów nie różni się istotnie statystycznie (proponowane punkty odcięcia to 11,99 mg/L dla hs-CRP i 1615 pg/ml dla NT-proBNP). Najgorszym rokowaniem byli obciążeni chorzy, którzy charakteryzowali się osoczkowym stężeniem hs-CRP i NT-proBNP powyżej punktów odcięcia.

W badaniu Lok'a i wsp. obserwowano 209 chorych z zaawansowaną PNS, którym wykazano, że zarówno hs-CRP jak i NT-proBNP są niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu w badanej grupie. Punkt odcięcia dla hs-CRP wyliczony na podstawie krzywej ROC wynosił 4,6 mg/dl, a przekroczenie tej wartości wśród chorych wiązało się z istotnym statystycznie gorszym rokowaniem. Moc diagnostyczna hs-CRP i NT-proBNP nie różniła się istotnie statystycznie[8]. W analizie retrospektywnej 4202 chorych ze skurczową PNS z badania Val-HeFT (chorzy stabilni, od umiarkowanego do ciężkiego zaawansowania NS) wykazano, że podwyższone stężenie hs-CRP może być uważane jako niezależny czynnik ryzyka zgonów (zgon z dowolnej przyczyny, nagły zgon pomimo resuscytacji) i pierwszego incydentu zachorowania (hospitalizacja związana z NS, interwencja z użyciem leków inotropowych lub rozkurczających naczynia przez okres 4h lub dłużej bez hospitalizacji). Chorzy z IV kwartyli hs-CRP (>7.32 mg/l) mieli wyższe ryzyko zgonu lub pierwszego incydentu zachorowania w porównaniu do chorych z I kwartyli hs-CRP (<1.42 mg/l). Poziom BNP okazał się również niezależnym markerem zgonu lub pierwszego incydentu zachorowania. Najwyższą śmiertelnością oraz częstością wystąpienia pierwszego incydentu zachorowania charakteryzowali się chorzy, u których występował poziom hs-CRP i BNP powyżej mediany, tj. odpowiednio 3,23 mg/L i 96 pg/ml[9]. W badaniu Windram'a i wsp., w którym oceniono 957 stabilnych chorych ze skurczową PNS wykazano, że zarówno poziom hs-CRP jak i NT-proBNP są niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu wśród badanych. Moc diagnostyczna NT-proBNP była istotnie statystycznie większa, niż hs-CRP, jednakże, najgorszym rokowaniem cechowali się pacjenci, którzy mieli podwyższone obydwa te markery[10]. Inna analiza przeżycia 542 stabilnych chorych ze skurczową PNS wykazała, że poziomy hs-CRP > 3 mg/L oraz BNP > 38 pmol/l są niezależnymi predyktorami zgonów sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych. Ponadto pacjenci, którzy mieli poziom hs-CRP > 3 mg/L i BNP > 38 pmol/l cechowali się najgorszym rokowaniem[11]. W analizie 3342 chorych w stanie stabilnym z badania CORONA poziom hs-CRP nie okazał się predyktorem zgonu u chorych na skurczową PNS, natomiast silnym czynnikiem ryzyka zgonu oraz wielu innych punktów końcowych był poziom NT-proBNP[12]. W 37-miesięcznej obserwacji 136 stabilnych chorych ze skurczową PNS Tang i wsp. wykazali, że połączenie 3 biomarkerów (hs-CRP, NT-proBNP, mieloperoksydazy) w najdokładniejszy sposób ocenia ryzyko wystąpienia punktu końcowego (zgon, transplantacja serca i hospitalizacja związana z NS) w badanej grupie[13].

Dobry marker rokowniczy w PNS powinien być prosty, powszechnie dostępny oraz tani w oznaczeniu. Informacje uzyskane po jego oznaczeniu powinny być używane do monitorowania leczenia lub informować o patomechanizmie NS, pogłębiać dotychczasową wiedzę kliniczną i dostarczać dodatkowych danych rokowniczych[14].

Oznaczenie stężenia hs-CRP jest proste, stosunkowo tanie i potencjalnie może być powszechnie stosowane. Zarówno w naszej pracy, jak i w większości przytoczonych publikacji podwyższone stężenie hs-CRP i NT-proBNP/BNP wiązały się z gorszym rokowaniem niż podwyższenie stężenia samego NT-proBNP/BNP. Należy jednak zaznaczyć, że wpływ na stężenie hs-CRP mają rasa, wiek, płeć, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, BMI, cukrzyca i stosowanie hormonalnej terapii zastępczej[15]. Opisane w publikacjach grupy badanych chorych różniły się m.in. wiekiem, rozkładem klas wg NYHA, medianą stężenia hs-CRP i NT-proBNP, średnią frakcji wyrzutowej lewej komory oraz występowaniem chorób współistniejących z NS. Nie można też wykluczyć wpływu różnych strategii leczenia NS na wyniki badań.

Podsumowując, wydaje się, że stężenie hs-CRP spełnia kryteria dobrego markera rokowniczego w skurczowej PNS. Istnieje konieczność potwierdzenia przydatności rokowniczej stężenia hs-CRP w wieloośrodkowych badaniach klinicznych.

Wnioski

Osoczowe stężenie hs-CRP można uważać za wartościowy marker rokowniczy zgonu u chorych hospitalizowanych z rozpoznaniem skurczowej przewlekłej niewydolności serca w II-IV klasie wg NYHA.

Konflikt interesów

Nie zgłoszono

Ograniczenia badania

Wyników tego badania nie można odnieść do chorych z: zaostrzoną, skurczową PNS oraz do chorych z PNS z zachowaną funkcją skurczową lewej komory.

Piśmiennictwo

- [1] Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, et al. Prevention of heart failure: A scientific statement from the American Heart Association Councils on epidemiology and prevention, clinical cardiology, cardiovascular nursing, and high blood pressure research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisc. *Circulation* 2008;117:2544–65. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.188965.
- [2] Kubota T, McTiernan CF, Frye CS, et al. Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-alpha. *Circ Res* 1997;81:627–35.
- [3] Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ, et al. Pathophysiologically Relevant Concentrations of Tumor Necrosis Factor- Promote Progressive Left Ventricular Dysfunction and Remodeling in Rats. *Circulation* 1998;97:1382–91. doi:10.1161/01.CIR.97.14.1382.
- [4] Mann DL. Mechanisms and Models in Heart Failure: A Combinatorial Approach. *Circulation* 1999;100:999–1008. doi:10.1161/01.CIR.100.9.999.
- [5] Parikh A, Natarajan S, Lipsitz SR, et al. Iron deficiency in community-dwelling US adults with self-reported heart failure in the National Health and Nutrition Examination Survey III: prevalence and associations with anemia and inflammation. *Circ Heart Fail* 2011;4:599–606. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.960906.
- [6] Koller L, Kleber M, Goliash G, et al. C-reactive protein predicts mortality in patients referred for coronary angiography and symptoms of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2014;16:758–66. doi:10.1002/ejhf.104.
- [7] Araújo JP, Lourenço P, Azevedo A, et al. Prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein in heart failure: a systematic review. *J Card Fail* 2009;15:256–66. doi:10.1016/j.cardfail.2008.10.030.

- [8] Lok DJ, Klip IT, Lok SI, et al. Incremental Prognostic Power of Novel Biomarkers Protein , Galectin-3 , and High-Sensitivity Troponin-T) in Patients With Advanced Chronic Heart Failure 2013.
- [9] Anand IS, Latini R, Florea VG, et al. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation* 2005;112:1428–34. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.508465.
- [10] Windram JD, Loh PH, Rigby AS, et al. Relationship of high-sensitivity C-reactive protein to prognosis and other prognostic markers in outpatients with heart failure. *Am Heart J* 2007;153:1048–55. doi:10.1016/j.ahj.2007.03.044.
- [11] Lamblin N, Mouquet F, Hennache B, et al. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:2245–50. doi:10.1093/eurheartj/ehi501.
- [12] Wedel H, McMurray JJ V, Lindberg M, et al. Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): incremental value of apolipoprotein A-1, high-sensitivity C-reactive peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail* 2009;11:281–91. doi:10.1093/eurjhf/hfn046.
- [13] Tang WHW, Shrestha K, Troughton RW, et al. Integrating plasma high-sensitivity C-reactive protein and myeloperoxidase for risk prediction in chronic systolic heart failure. *Congest Heart Fail* 2011;17:105–9. doi:10.1111/j.1751-7133.2011.00221.x.
- [14] Ahmad T, Fiuzat M, Pencina MJ, et al. Charting a roadmap for heart failure biomarker studies. *JACC Heart Fail* 2014;2:477–88. doi:10.1016/j.jchf.2014.02.005.
- [15] Pearson T, Mensah G, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499–511. doi:10.1161/01.CIR.0000052939.59093.45.