



มารู้จักกับ C-reactive protein.....ปัจจัยเสี่ยงตัวใหม่ของการเกิดโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ

เรียบเรียงโดย นพ.เจริญลาภ อุทานปทุมรส

ในปัจจุบันมีหลักฐานที่เชื่อได้ว่า กระบวนการอักเสบเป็นส่วนสำคัญ ของการเกิดเส้นเลือดแข็งตัว รวมทั้งการแตกของคราบไขมันในรอยที่เกิดเส้นเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลัน จึงได้มีการศึกษาหาสารซึ่งการอักเสบที่ชื่อว่า C-reactive protein(CRP) ในผู้ป่วยโรคเส้นเลือดหัวใจและในคนปกติที่อาจจะมีหลอดเลือดแข็งตัว(atherosclerosis)

CRP เป็นโปรตีนชนิดหนึ่งที่เกิดขึ้นในภาวะเฉียบพลัน เช่น เวลาที่มีการอักเสบของเนื้อเยื่อ สารCRPถูกสร้างมาจากตับ โดยการกระตุ้นของสารที่ชื่อว่า cytokines ชนิด interleukin-6 และ tumor necrosis factor-alpha(2)

สารCRP ไม่มีความจำเพาะต่อสาเหตุของการอักเสบ แต่การศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่า สารชนิดนี้มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับการเกิดโรคเส้นเลือดแข็งตัว(atherosclerosis) ,ความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจกำเริบ และการมีอาการของโรคหัวใจครั้งแรก ในรายที่มีหลอดเลือดแข็งตัวดังกล่าว นอกจากนี้ยังพบอีกว่า ยาที่ใช้รักษาโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ จะมีผลลดระดับ CRP ในเลือดด้วย

การวัด CRP ในเลือดและความสำคัญ

วิธีเดิมที่ใช้กันทั่วไป ในห้องLAB จะวัดค่า serum CRP ได้ในช่วง 10-1000mg/L(17) แต่ในปัจจุบันมีการพัฒนาการวัดแบบความไวสูง หรือที่เรียกว่า hs-CRP (high sensitivity CRP)ซึ่งสามารถวัดค่า CRP ได้ต่ำถึง 0.3mg/L ซึ่งมีประโยชน์ในการนำมาใช้ประเมินความเสี่ยงของการเกิดโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ ดังนี้ (3)

CRP <1mg/L	low cardiovascular risk
1-3mg/L	intermediate(average) cardiovascular risk
>3mg/L	high cardiovascular risk
ถ้า>10mg/L	ควรหาตำแหน่งที่มีการติดเชื้ หรือการอักเสบ หรือสงสัยว่ามี acute coronary syndrome

ข้อมูลที่ใช้ในการแบ่ง category group ดังกล่าวได้จากการศึกษาในประชากรมากกว่า 15กลุ่มรวมแล้วมากกว่า 40,000 รายและในกลุ่ม high cardiovascular risk จะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่ม low cardiovascular risk ดังกล่าว คนที่มีค่า hs-CRP ที่ระดับสูงสุดของค่าปกติ จะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเป็น 1.5-4 เท่าของการเกิด heart attack เทียบกับคนที่มีความ hs-CRPที่ระดับต่ำสุดของค่าปกติ(17)

วิธีการวัดCRPไม่จำเป็นต้องอดน้ำอดอาหาร และควรวัด 2 ครั้งห่างกัน 2สัปดาห์ นำมาหาค่าเฉลี่ย จะได้ค่าที่แน่นอน และผิดพลาดน้อยกว่าการวัดครั้งเดียว (CDC/AHA recommendation)

ความสัมพันธ์ระหว่าง CRP กับปัจจัยเสี่ยงอื่นของโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ

จากการศึกษาพบว่า ระดับ serum CRP มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับอายุ, การสูบบุหรี่, ความดันโลหิตสูง, body mass index, metabolic syndrome, DM type2, การออกกำลังกายที่ลดลง, ระดับserum homocysteine, lipoprotein(a) และค่าserum CRPที่สูงที่สุดก็พบในรายที่มีจำนวนปัจจัยเสี่ยงของหลอดเลือดหัวใจมากที่สุดด้วย(8)

CRP เป็น independent risk factor หรือไม่

จากการศึกษาแบบ meta-analysis(16) พบว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์(relative risk) ของการเกิดmajor coronary events เพิ่มขึ้น 2เท่า(95%CI 1.6-2.5) เมื่อเทียบกับระหว่างค่า hs-CRP ใน upper tertile เทียบกับ lower tertile โดยไม่ขึ้นกับการประเมินความเสี่ยงทางคลินิก(clinical risk assessment)และค่าระดับไขมันในเลือด

อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาต่อมาพบว่า ถ้าปรับค่าปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคเส้นเลือดหัวใจตีบอื่นๆแล้ว ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของ hs-CRP จะลดลง(4,8,9-13) และนอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ NHANES (11) ที่ศึกษาในคนอเมริกันมากกว่า 15,000 คน พบว่า โอกาสที่จะพบค่า CRP สูง มักจะสัมพันธ์กับการมีปัจจัยเสี่ยงอื่นของโรคเส้นเลือดหัวใจตีบร่วมด้วย (พบได้ถึง 78%ในผู้ชาย และ67% ในผู้หญิง)

นอกจากนี้ในการศึกษาของ ARIC study (12) ซึ่งดูความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงต่างๆรวมทั้ง CRP กับการเกิดโรคเส้นเลือดหัวใจ ในผู้ใหญ่เกือบ 16,000 ราย ระยะเวลาศึกษา 15 ปี พบว่า ค่า CRPไม่ได้ช่วยเพิ่มความเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับปัจจัยเสี่ยงตัวอื่นๆ เช่น อายุ,เพศ,ระดับไขมันในเลือด,ความดันโลหิต เป็นต้น ทำให้สรุปได้ว่าระดับ CRP ยังมีข้อจำกัดที่จะนำไปใช้ในการคัดกรอง(screening test) หาปัจจัยเสี่ยงของโรคเส้นเลือดหัวใจตีบโดยลำพัง โดยไม่อิงกับปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ

CRP เป็นตัวทำนายการเกิดเส้นเลือดแข็งตัวชนิดที่ยังไม่แสดงอาการ(subclinical atherosclerosis)หรือไม่

มีการศึกษาที่ใช้การหาปริมาณแคลเซียมที่เกาะที่เส้นเลือดหัวใจ(coronary calcification)เป็นตัวบ่งชี้ว่ามีภาวะเส้นเลือดแข็งตัว โดยศึกษาในคน 2726 คน ใน Dallas Heart study (อายุเฉลี่ย 41 ปี) โดยได้ทำการหาค่า CRP & CAC scores พบว่า ในรายที่มี CAC score สูงขึ้น(หมายความว่าปริมาณแคลเซียมเกาะที่เส้นเลือดหัวใจมากขึ้น) ก็มีแนวโน้มที่จะมีระดับ CRP สูงขึ้นด้วย แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

จึงยังไม่มีหลักฐานที่มีน้ำหนักพอที่จะเชื่อได้ว่า CRP สามารถทำนายการมีเส้นเลือดแข็งตัวชนิดที่ยังไม่แสดงอาการ (subclinical atherosclerosis) ได้

ความเหมาะสมในการใช้ hs-CRP เป็น screening test เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ

ในปัจจุบัน ยังไม่มีการแนะนำให้หาค่า hs-CRP สำหรับคนปกติทุกราย เพื่อใช้คัดกรองปัจจัยเสี่ยงของโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ (3) และยังไม่มีความเชื่อว่าการลดระดับ CRP เพียงอย่างเดียว จะช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดโรคเส้นเลือดหัวใจตีบได้ (15)

คำแนะนำ อ้างอิงตาม 2003 CDC/AHA statement(3)

- ควรใช้ค่า hs-CRP ไม่ใช่ค่า CRP ธรรมดาซึ่งไม่ไวพอสำหรับการตรวจ
- ยังไม่มีการแนะนำให้ใช้ค่า hs-CRP ในการคัดกรองปัจจัยเสี่ยงของโรคเส้นเลือดหัวใจตีบในประชากรทั่วไปทุกราย
- ยังไม่มีการศึกษาที่บอกได้ว่าการลดค่า hs-CRP จะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคหัวใจได้
- การวัดค่า hs-CRP ควรวัด 2 ครั้งห่างกัน 2สัปดาห์ และนำมาหาค่าเฉลี่ย
- ค่า hs-CRP ใช้แบ่งความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเส้นเลือดหัวใจตีบเป็น low, intermediate, high risk ตามค่า <1, 1-3 และ > 3mg/L ตามลำดับ
- ค่า hs-CRP ที่ >10 mg/L ควรตรวจซ้ำในอีก 2สัปดาห์ และควรหาสาเหตุที่เกี่ยวกับการติดเชื้อและการอักเสบในร่างกาย

- การหาค่า hs-CRP ในรายที่มีความเสี่ยงปานกลางต่อการเกิดโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ (10-20% at 10 year ตาม Framingham risk score) อาจจะช่วยในการตัดสินใจ ให้การประเมินและการพิจารณาการรักษาในกรณีของ primary prevention(หมายถึง การป้องกันในรายที่ยังไม่มีโรคหัวใจ)(3) ส่วนในรายที่มีความเสี่ยงต่ำและความเสี่ยงสูง จะได้ประโยชน์น้อย
- hs-CRP ถือว่าสามารถใช้เป็น independent risk factor ได้(18)
- ในแง่ secondary prevention(หมายถึงการป้องกันการเกิดซ้ำในรายที่มีโรคหัวใจแล้ว) hs-CRP จะมีประโยชน์ทั้งในรายที่มี เส้นเลือดหัวใจตีบชนิดคงที่(stable coronary disease)หรือชนิดเฉียบพลัน(acute coronary syndromes)ในแง่เป็นตัวชี้วัด แบบอิสระ(independent marker) สำหรับการพยากรณ์โรค(prognosis)ต่อการเกิดอาการกำเริบ(recurrent events) ซึ่งรวมทั้ง การเสียชีวิต,การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย และการตีบซ้ำของเส้นเลือดหลังทำบอลลูน

เอกสารอ้างอิง

1. Ridker, PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107:363.
2. Kushner, I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 389:39.
3. 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 Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499.
4. 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.
5. Ridker, PM, Buring, JE, Cook, NR, Rifai, N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107:391.
6. Freeman, DJ, Norrie, J, Caslake, MJ, et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2002; 51:1596.
7. Rutter, MK, Meigs, JB, Sullivan, LM, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004; 110:380.
8. 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.
9. Danesh, J, Wheeler, JG, Hirschfield, GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1387.
10. Cushman, M, Arnold, AM, Psaty, BM, et al. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: the cardiovascular health study. *Circulation* 2005; 112:25.
11. Miller, M, Zhan, M, Havas, S. High attributable risk of elevated C-reactive protein level to conventional coronary heart disease risk factors: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2005; 165:2063.
12. Folsom, AR, Chambless, LE, Ballantyne, CM, et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2006; 166:1368.

13. Wilson, PW, Nam, BH, Pencina, M, et al. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 2005; 165:2473.
14. Kushner, I, Sehgal, AR. Is high-sensitivity C-reactive protein an effective screening test for cardiovascular risk?. *Arch Intern Med* 2002; 162:867.
15. Smith, SC Jr, Milani, RV, Arnett, DK, et al. Atherosclerotic vascular disease conference: Writing Group II: risk factors. *Circulation* 2004; 109:2613.
16. Danesh, J, Whincup, P, Walker, M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; 321:199.
17. <http://www.labtestsonline.org/understanding/analytes/hscrp/test.html>
18. <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3007984>