

**С-реактивный белок и липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2:
новые факты и новые возможности для диагностики
и стратификации сердечно-сосудистых рисков.**

Вельков В.В.

ЗАО «ДИАКОН»,

142290, г. Пущино, Московская область. Пр. Науки 5.

СРБ: в интерфазе между врожденным иммунитетом и воспалением

Согласно современным представлениям, основной механизм атерогенеза и атеротромбоза – это:

- 1) оксидативный стресс, инициируемый активацией неспецифического иммунитета, что вызывает,
- 2) воспалительный процесс в стенках сосудов, и как результат,
- 3) прогрессирующую эндотелиальную дисфункцию, которая кульминирует
- 4) развитием ишемии и/или,
- 5) тромбообразованием.

СРБ находится как бы на перекрестке между врожденным иммунитетом и воспалительным процессом. Именно СРБ, будучи ключевым компонентом врожденного иммунитета, после его инициации включает воспалительный процесс. Не удивительно, что примерно половина всех случаев сердечных приступов, ишемических инсультов (ИИ) и кардиальных смертей происходят у практически здоровых лиц с уровнями Х-ЛПНП, находящимися ниже пограничных. Это связано с тем, что накопление холестерина это уже поздние стадии атерогенеза. Факт, что СРБ играет ключевую роль как в атерогенезе, так и в атеротромбозе и является эффективным предиктором сердечно-сосудистых событий, является твердо и окончательно установленным.

Полагается, что повышение hsСРБ представляет собой ключевое патологическое событие, тот самый «перекресток», ответвления от которого ведут к эндотелиальной дисфункции, к тромбообразованию, к инсулинорезистентности, к нарушению функций лептина, адонектина и цитокинов. СРБ синтезируется в печени как положительный реактант острой фазы (ОФ) воспаления, а также в адипоцитах, и, как недавно было обнаружено, в бляшках. После того, как в результате оксидативного стресса происходит окисление Х-ЛПНП.

При этом СРБ:

- 1) «опознает» окисленный Х-ЛПНП как уже «чужеродное» соединение и,
- 2) связывается с ним (но не с нативным Х-ЛПНП),
- 3) стимулирует поглощение окисленного Х-ЛПНП макрофагами, что ведет к образованию и накоплению пенистых клеток, более того,
- 4) СРБ повышает синтез молекул адгезии (ICAM, VCAM, E-selectin, MCP-1),
- 5) активирует дифференцировку моноцитов в макрофаги,
- 6) индуцирует секрецию моноцитарного тканевого фактора,

- 7) индуцирует выход провоспалительных цитокинов из моноцитов,
- 8) снижает циркуляцию предшественников эндотелиальных клеток,
- 9) активирует гладкомышечные клетки, что повышает нестабильность бляшки,
- 10) блокирует образование NO и нарушает вазореактивность эндотелия,
- 11) повышает синтез активных форм кислорода,
- 12) стимулирует синтез матриксных металлопротеиназ в бляшке,
- 13) повышает активность колагеназы в моноцитах - макрофагах, что ведет к нестабильности бляшки,
- 14) стимулирует тромбоз за счет подавления ингибитора активатора плазминогена I (PAI – I) и тканевого активатора плазминогена (tPA).

В итоге, синтез и секреция СРБ в местах атеро склеротических повреждений, происходящие за счет образования «паракринных / аутокринных» петель, повышает локальные концентрации СРБ гораздо выше тех его уровней, которые обнаруживаются в плазме. А это ведет к:

- 1) про - атерогенным,
- 2) про -воспалительным и,
- 3) про -коагуляционным эффектам.

В целом, чем выше СРБ (ввысокочувствительном диапазоне) – тем глубже дисфункция эндотелия (1,2).

Особо подчеркнем, что СРБ – это центральный компонент двух типов воспалительных процессов:

А. Острого воспалительного процесса, связанного с системными инфекциями или с некрозом тканей (например, при ожогах, некрозах злокачественных опухолей, при инфарктах миокарда). В этих случаях концентрация СРБ в сыворотке возрастает в острофазном воспалительном диапазоне: от 10 мг/л и выше (иногда до 1000 мг/л) и является показателем тяжести системного воспаления. Динамика уровней СРБ в этом диапазоне отражает динамику воспалительного процесса.

Б. Вялотекущего воспалительного процесса, происходящего в эндотелии, связанного с атерогенезом и, как правило, не связанного с инфекциями. В этих случаях концентрация СРБ возрастает в высокочувствительном диапазоне (от 0,05 до 10,0 мг/л). Высокочувствительное измерение СРБ обозначается как hsСРБ, (hs - high sensitive– высокочувствительный, англ.).

Важная информация. Перед высокочувствительным определением hsСРБ необходимо провести измерение СРБ в островоспалительном диапазоне (уровни < 10 мг/л) чтобы выяснить, нет ли у пациента острых воспалительных процессов. Если уровень СРБ выше 10 мг/л проводят обследование пациента для выявления инфекционных и воспалительных заболеваний. Если не обнаружено ни тех ни других – больного обследуют на онкологические заболевания. Если уровни СРБ ниже 10 мг/л – проводят высокочувствительное измерение. Кровь может быть взята как натощак, так и после еды у метаболически стабильных пациентов. Определение hsСРБ проводят в дублях, желательно повторное измерение через две недели (3).

C-реактивный белок «высокочувствительный» – предиктор атеросклероза и острых коронарных событий.

Согласно многочисленным проспективным исследованиям, повышение hsCRP указывает: 1) на начальные стадии развития эндотелиальной дисфункции и, 2) оценивает риск острых коронарных событий и инсультов в последующие 5-7 лет (3-5).

(Табл. 1)

Табл. 1. Уровни hsCRP и кардиориски у практически здоровых лиц hsCRP (мг/л)

=====
1,8+1,9 непрогрессирующий атеросклероз
4,1+3,3 прогрессирующий атеросклероз
=====
ОИМ, ишемический инсульт, риск

< 1 - минимальный
1,1 - 1,9 низкий
2,0 - 2,9 умеренный
> 3,0 высокий
=====

Как показано, повышенные уровни hsCRP связаны с повышенным количеством стенозов в коронарных сосудах и с повышенным количеством разрывов в бляшках (6).

В 2003 г Американской кардиологической ассоциацией (American Heart Association) были рекомендованы Правила применения hsCRP для оценки риска ССЗ и были предложены, алгоритмы (формулы) подсчета кардиориска, включающие 6 показателей: возраст, текущий статус курения, систолическое артериальное давление, общий холестерин, Х-ЛПВП, hsCRP, случаи ИМ в семейном анамнезе (7). Более того, уровни hsCRP не только предсказывают будущий риск ИМ, ишемического инсульта и кардиальной смерти, но тесно связаны с метаболическим синдромом и сахарным диабетом. (8). В целом, включение измерения hsCRP в липидную панель считается весьма актуальным.

Что на практике дает включение измерения hsCRP в липидную панель и проведение терапии на основе его регулярного мониторинга?

Для ответа этот вопрос в США было проведено 30 проспективных исследований, в которых одним группам больных проводилось лечение с учетом измерения липидной панели и уровней hsCRP, а другим группам – только с учетом измерения липидной панели и без измерения hsCRP (контрольная группа).

Показано, что присоединение hsCRP к традиционному тестированию липидов у асимптомных индивидов, относящихся к группе с высоким сердечно-сосудистым риском, снижает:

- 1) на 44% сердечно-сосудистые события,
- 2) на 20% смертность от всех причин и,
- 3) увеличивает длительность терапии статинами при первичной профилактике ССЗ.

В целом, по мнению американских кардиологов, «правила для практикующих врачей могут включать тестирование hsCRP у асимптомных индивидов (мужчины 50 лет, женщины 60) в случаях, когда Х-ЛПНП не повышен и когда показания к назначению статинов неопределенны» (9).

Но следует ли принимать во внимание повышение hsCRP у лиц, не имеющих традиционных факторов сердечно-сосудистых рисков? Пролагается, что следует. Действительно, hsCRP, широко применяется в клинической практике как независимый показатель кардиоваскулярного риска у практически здоровых лиц и даже тогда, когда уровень Х-ЛПНП низкий. Более того, неожиданно было обнаружено, что терапия статинами снижает уровни hsCRP и при этом, независимо от снижения уровней Х-ЛПНП как у практически здоровых лиц, так и у пациентов со стабильными коронарными заболеваниями (10).

Повышенный hsCRP – показание для назначения статинов при низком Х-ЛПНП.

Как уже говорилось, статины не только ингибируют 3-гидрокси-3-метил-глутарил коэнзим А редуктазу и снижают Х-ЛПНП, но и оказывают противовоспалительное действие, которое можно оценивать по снижению уровней hsCRP (10).

При этом, повышенные уровни hsCRP, как показали исследования, проведенные в рамках программы JUPITER, могут использоваться для принятия решения о начале терапии статинами с целью первичной профилактики сосудистых заболеваний. Вот что показало четырехлетнее наблюдение 17802 практически здоровых мужчин и женщин, у которых были повышенные уровни hs CRP (> 2мг/л) и низкие уровни Х-ЛПНП (104 мг/дл, 2,72 ммоль/л), и которые с целью первичной профилактики ССЗ получали розувастатин (20 мг/день) или плацебо.

В когорте, получавшей розувастатин, снижались:

- 1) на 54% количество ИМ,
- 2) на 48% количество инсультов,
- 3) на 46% необходимость реваскуляризации артерий,
- 4) на 43% тромбоэмболия вен,
- 5) на 20% смертность от всех причин.

Но насколько эффективной окажется терапия статинами, если уровни Х-ЛПНП будут еще ниже, а hsCRP ниже 2 мг/л? В дальнейших исследованиях наблюдались 15548 исходно практически здоровых мужчин и женщин. Показано, что розувастатин, действительно улучшает клинические исходы у пациентов, у которых уровни hsCRP были ниже 2 мг/л, а уровни Х-ЛПНП ниже 1,8 ммоль/л (<70 мг/дл).

При уровнях Х-ЛПНП $\geq 1,8$ ммоль/л или $< 1,8$ ммоль/л и hsCRP ≥ 2 мг/л или < 2 мг/л количество сосудистых событий уменьшалось на 55% и на 62% соответственно. У лиц, имевших уровни Х-ЛПНП менее 1,8 ммоль/л и hsCRP менее 1,5 мг/л, количество сосудистых событий уменьшалось на 79%. Сделан вывод, что «для лиц выбравших фармакологическую профилактику, снижение уровней Х-ЛПНП и hsCRP является показателем удачной терапии розувастатином».

В целом, реализация проекта JUPITER четко продемонстрировала: у лиц, имевших после терапии розувастатином, уровни Х-ЛПНП менее 70 мг/дл (1,83 ммоль/л) и hsCRP меньше 2 мг/л, кардиальные риски снижались на 70%. Для первичной профилактики практически здоровых лиц с низким Х-ЛПНП, но с повышенным hsCRP, снижение hsCRP является критическим и таким же важным, как и снижение уровней Х-ЛПНП (11).

Следует ли оценивать эффективность терапии статинами с помощью мониторинга hsCRP

Для ответа на вопрос наблюдалась когорта из 8901 пациента, у которых был проведен скрининг согласно уровням Х-ЛПНП < 130 мг/дл ($< 3,37$ ммоль/л) и hsCRP $>$ или $= 2$ мг/л и которые принимали розувастатин или плацебо. Исходно медианный уровень hsCRP в группе «плацебо» был 4,3 мг/л, а в группе, получавшей статин – 4,2 мг/л. Для сравнения измерялись систолическое и диастолическое кровяное давление, общий холестерин, Х-ЛПНП, Х-ЛПВП, триглицериды натощак. Вот результаты. У лиц, получавших плацебо через 4 года наблюдались незначительное снижение hsCRP, до 3,8 - 3,4 мг/л. У лиц, получавших статин, уровни hsCRP через 4 года составляли 2,1 - 2,3 мг/л (12).

hsCRP – предиктор исходов при остром коронарном синдроме. Показано, что пациентов, поступивших с ОКС, при hsCRP $> 7,44$ мг/л повышенный риск летальности через 5 лет. В целом, при ОКС уровни hsCRP ниже 3,0 мг/л указывают на низкий риск неблагоприятных исходов, уровни 3,0-7,44 – на средний риск, уровни выше 7,44 – на высокий риск. При этом наиболее предиктивное значение имеет измерение hsCRP в первые сутки после поступления (13,14).

hsCRP – предиктор кардиорисков при гемодиализе.

При гемодиализе у 35-65% пациентов наблюдается хроническое воспаление, которое характеризуется повышением hsCRP и провоспалительных цитокинов. Причина такого воспаления не вполне ясна, возможно его причиной является:

- а) образование комплекса при контакте белков плазмы с мембраной,
- б) обратная фильтрация контаминированного диализата в кровоток,
- в) непосредственный контакт клеток крови с диализной мембраной.

Повышение hsCRP во время гемодиализа на 1 мг/л повышает риск летальности на 9%, а повышение hsCRP на 3 мг/л повышает риск летальности на 30%. Если после диализа hsCRP не снижается – это плохой прогноз (15).

«Островоспалительный» СРБ – предиктор исходов после ИМ.

Некроз тканей при ОИМ вызывает сильный острофазный ответ, при котором повышение СРБ происходит в островоспалительном диапазоне. При этом уровень СРБ прямо связан с обширностью ИМ и тяжестью его последствий. Уровни СРБ выше 12 мг/л связаны с повышенной летальностью в течение первых 2-3 месяцев. Мониторинг СРБ после ОИМ свидетельствует о направлении динамики состояния пациентов (16,17).

При динамическом обследовании 220 больных с ОИМ показано, что пиковый уровень СРБ был выше у тех пациентов, у которых в дальнейшем развились недостаточность левого желудочка и разрыв миокарда, чем у пациентов без этих осложнений. Повышение СРБ более 20 мг/л – независимый фактор риска аневризмы ЛЖ, сердечной недостаточности и кардиальной смерти в течение 1-го года после перенесенного ИМ (18).

У пациентов с первым ОИМ, подвергшихся коронарной ангиопластике, уровень СРБ достигал максимума на 2-ой день после ИМ, составлял 86,8+/-40,57 мг/л и коррелировал с уровнями мозгового натрийуретического пептида. Пациенты с более высокими уровнями СРБ имели более высокий риск ремоделирования левого желудочка (19).

В целом, повышенный уровень hsСРБ:

- 1) указывает на развитие атеросклероза даже у лиц, не имеющих традиционных факторов сердечно-сосудистых рисков и имеющих низкие уровни Х-ЛПНП,
- 2) может быть показанием для назначения соответствующих профилактических мероприятий.

Представляется весьма целесообразным:

- 1) включение измерения hsСРБ в программы скрининга для выявления лиц с повышенным риском ССЗ (например, при диспансеризации),
- 2) проведение мониторинга hsСРБ при мероприятиях, направленных на терапию ССЗ.

Измерение и мониторинг уровней СРБ в островоспалительном диапазоне при острых коронарных событиях:

- 1) оценивает их тяжесть,
- 2) свидетельствует о динамике состояния пациента,
- 3) оценивает риск неблагоприятных исходов.

ЛП-ФЛА2: друг и/или враг ?/!

Друг: понижает воспаление и снижает предрасположенность к тромбообразованию за счет гидролиза фактора активации тромбоцитов (прежнее название этого фермента – ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов).

Враг: при гидролизе окисленных фосфолипидов, приводит к образованию

медиаторов воспаления – лизофосфатидилхолина и окисленных жирных кислот.

Исходно ЛП-ФЛА2 связана с циркулирующими в плазме атерогенными частицами Х-ЛПНП (особенно, с малыми плотными частицами Х-ЛПНП, а так же и с ЛП(а). Такие циркулирующие комплексы ЛП-ФЛА2 -Х-ЛПНП, проникают в интиму. Под действием оксидативного стресса происходит окисление всех компонентов Х-ЛПНП, в частности – фосфолипидов. ЛП-ФЛА2 гидролизует окси-фосфолипиды и при этом образуются лизофосфатидилхолин (лизо-ФХ) и окисленные жирные кислоты (окси-ЖК). Лизо ФХ и окси ЖК - это медиаторы воспаления, которые инициируют его за счет рекрутирования и активации моноцитов/макрофагов с дальнейшим прогрессированием атеромы.

Более того, лизо-ФХ и окси-ЖК участвуют в дестабилизации бляшки и индуцируют апоптоз макрофагов, что ведет к:

- 1) разрастанию некротического ядра бляшки,
- 2) утоньшению фиброзной шляпки,
- 3) к увеличению воспалительной инфильтрации в область фиброзной шляпки и, в итоге,
- 4) к формированию уязвимой бляшки.

Самое принципиальное: в атероме ЛП-ФЛА2 синтезируется макрофагами *de novo*. (Напомним, что и СРБ синтезируется в бляшках). Через повреждения атеромы новосинтезированная ЛП-ФЛА2 выходит в циркуляцию. Многократно показано, что повышение в сыворотке уровней ЛП-ФЛА2 специфично только для васкулярного воспаления! При разных типах системных воспалений ЛП-ФЛА2 (в отличие от СРБ) не продуцируется. Таким образом, ЛП-ФЛА2 - высокоспецифический маркер васкулярного воспаления (20-24). Более того, неожиданно было обнаружено, что синтез ЛП-ФЛА2 особенно интенсивно происходит в бляшках каротиды, и, что до сих пор остается необъясненным, ЛП-ФЛА2 накапливается не только, липидном ядре, но и весьма сильно в плечах фиброзной шляпки. Это ведет к высокой нестабильности бляшек каротиды (23). В чем же клиническая ценность определения уровней ЛП-ФЛА2?

В том, что более 25 проспективных исследований показали положительную связь между повышенными уровнями ЛП-ФЛА2 и будущими коронарными событиями и ишемическим инсультом. 11 из 12 проспективных исследований продемонстрировали связь между ЛП-ФЛА2 и первичными сердечно-сосудистыми событиями, 12 из 13 – связь с повторными сердечно-сосудистыми событиями, 6 исследований показали связь с ишемическими инсультами (23-26). Более того, инкремент повышенных уровней ЛП-ФЛА2, измеренных сразу после ОИМ, - сильный и независимый предиктор летальности (поправки на пол, АГ, СД, курение, ИМТ, Х-ЛПНП, hs-CRP, реперфузию и реваскуляризацию) (26).

Согласно многочисленным исследованиям, повышение концентраций ЛП-ФЛА2 имеет клинический пограничный уровень - 200 нг/мл, выше которого риски резко возрастают. В данный момент рекомендуются следующие референсные уровни ЛП-ФЛА2 (нг/мл): < 200 - низкий риск, 200-235 – пограничный диапазон, > 235 – высокий риск(23).

В целом, ЛП-ФЛА2 сегодня рассматривается, как важный сердечно-сосудистый маркер, независимый от традиционных факторов риска (и от hsCRP) и дополняющий оценку риска, получаемую с помощью традиционных факторов риска. Низкая биологическая вариабельность уровней ЛП-ФЛА2 в популяции позволяет использовать значения уровней ЛП-ФЛА2 для принятия клинических решений и для мониторинга эффективности терапии (23).

ЛП-ФЛА2 -предиктор ишемического инсульта, независимый от ЛПНП.

В 2005 г. после многолетних проспективных исследований тест на ЛП-ФЛА2 был официально одобрен US Food and Drug Administration (FDA) для оценки риска ишемического инсульта и заболеваний коронарных артерий. Повышенный уровень ЛП-ФЛА2 повышает риск ишемического в 2 раза (поправки на пол, возраст, пол, курение, систолическое давление, СД, Х-ЛПНП, Х-ЛПВП) (23,28).

ЛП-ФЛА2 и систолическое давление.

Специальное исследование показало, что одновременное повышение систолического давления (тертили систолического давления < 113 mm Hg, 113–130 mm Hg и > 130 mm Hg) и уровней ЛП-ФЛА2 свидетельствует о резком повышении риска ишемического инсульта. Так, при 130–139 mm Hg и повышенной ЛП-ФЛА2 риск инсульта в 3,5 раза выше, чем в нижней тертили показателя систолического давления. При каждом повышенном уровне систолического давления значения концентраций ЛП-ФЛА2, выше медианных, удваивают риск инсульта. В верхней тертили систолического давления (включая лиц с гипертензией) у пациентов с высокой ЛП-ФЛА2 риск инсульта возрастает от 3,5 раз до 7 раз (29).

Сочетанное измерение ЛП-ФЛА, и hsCRP в оценке сердечно-сосудистых рисков.

Как известно, повышенные показатели традиционных факторов риска связаны только с половиной всех происходящих заболеваний коронарных артерий (30). Поэтому измерения уровней маркеров, дополняющих показатели традиционных факторов риска - задача весьма актуальная. Особенно эффективно решение этой задачи с помощью сочетанного измерения наиболее прогностически информативных маркеров. Как и повышенные уровни hsCRP, высокие уровни ЛП-ФЛА2 (верхняя квартиль по сравнению с нижней) удваивают риск первичных и повторных сердечно-сосудистых событий. А когда hsCRP и ЛП-ФЛА2 используются вместе, их суммарная прогностическая эффективность значительно превышает таковую для каждого из них по отдельности.

Согласно проспективным исследованиям ARIC и MONICA-Augsburg, лица, у которых одновременно повышены и ЛП-ФЛА2 и hsCRP имели в 3 раза повышенный риск коронарных событий по сравнению с лицами, у которых уровни обоих маркеров находились в нижней тертили.(23, 31).

Особенно эффективно сочетанное измерение hsCRP и ЛП-ФЛА-2 для оценки рисков ишемического инсульта. Если повышена только ЛП-ФЛА-2 риск инсульта (как уже говорилось) повышается в 2 раза. (28). Если же ЛП-ФЛА2 и hsCRP повышены одновременно (верхние тертили) - риск инсульта возрастает в 11 раз (по сравнению с нижней тертилью значений обоих маркеров) (29).

Существенно, что есть сильная связь между высокими уровнями ЛП-ФЛА2 и риском повторного инсульта. Однако, повторный инсульт предсказывает только повышенная после первого инсульта ЛП-ФЛА2, риск повторного инсульта при этом возрастает в 2,1 раза. Повышенный после первого инсульта hsCRP предсказывает только летальность (32). Таким образом, наиболее эффективный диагностический набор для определения риска ишемического инсульта может состоять из hsCRP, ЛП-ФЛА2 и тонометра.

Итак, изучение молекулярных механизмов атерогенеза и, в особенности, обнаружение того, что CRP и ЛП-ФЛА2 активно синтезируются в местах атеросклеротических повреждений и оказывают множественные проатерогенные и протромботические эффекты, привело к тому, что сочетание этих двух маркеров может весьма эффективно применяться для:

- 1) оценки сердечно-сосудистых рисков в общей популяции и у лиц с установленными ССЗ., а также,
- 2) для диагностики и оценки степени тяжести атеросклероза.

hsCRP: рекомендации по измерению в клинической практике (33).

Измерение уровней hsCRP рекомендуется:

мужчинам от 50 лет и женщинам от 60 лет *при условии:*

- что у них нет установленных клинических ССЗ,
- что их уровень ЛПНП < 3,36 ммоль/л (130 мг/дл),
- что они *не* находятся на:
 - липид - снижающей терапии,
 - гормон - снижающей терапии,
 - на терапии иммуносупрессантами,
- что у них нет:
 - хронических заболеваний почек,
 - сахарного диабета,
 - тяжелых воспалительных процессов,
- что им не противопоказаны статины.

Рекомендации по измерению активности ЛП-ФЛА2

Согласно рекомендациям *AACE Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis, 2012*, активность ЛП-ФЛА2 следует измерять для стратификации рисков острых коронарных событий и ишемических инсультов у лиц:

- с ЛПНП < 3,36 ммоль/л (<130 мг/дл)
- и с хронически повышенным > 1,0 мг/л высокочувствительным С-реактивным белком (34)

Литература

1. Peisajovich A et al. C-reactive Protein at the Interface Between Innate Immunity and Inflammation. *Expert Rev Clin Immunol*. 2008;4(3):379-390
2. Devaraj S et al. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. *Clin Chem*. 2009 Feb; 55(2):229-38C
3. Шевченко О.П., Высокочувствительный анализ С-реактивного белка и его применение в кардиологии. *Лабораторная медицина-2003-№6-с.35-41*.
4. Verma S et al C-reactive protein comes of age *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* (2005) 2, 29-36
5. Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(8 Suppl):C19-31
6. Tanaka, A. et al. Multiple Plaque Rupture and C-Reactive Protein in Acute Myocardial Infarction *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1594-1599
7. Pearson TA 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
8. Laaksonen DE, et al. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia*. 2004;47:1403-1410.
9. Mora S et al. The Clinical Utility of High-Sensitivity C-Reactive Protein in Cardiovascular Disease and the Potential Implication of JUPITER on Current Practice Guidelines *Clinical Chemistry* 55: 2219-228 (2009)
10. Albert MA, et al. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: The Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE), a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001, 286:64-70.
11. Ridker PM. Moving toward new statin guidelines in a post-JUPITER world: principles to consider. *Curr Atheroscler Rep*. 2009; 11(4):249-256.
12. Ridker PM et al.: Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001, 344:1959-1965.
13. Scirica M et al. Clinical Application of C-Reactive Protein Across the Spectrum of Acute Coronary Syndromes *Clinical Chemistry* 2007, 53:10 1800-1807
14. Kavsak PA et al Elevated C-reactive protein in acute coronary syndrome presentation is an independent predictor of long-term mortality and heart failure. *Clin Biochem*. 2007; 40(5-6):326-32
5. Korevaar JC et al. Effect of an increase in C-reactive protein level during a hemodialysis session on mortality. *Am Soc Nephrol*. 2004; 15 (11): 2916 - 2922
16. Anzai T et al et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation*. 1997; 96:778-84
17. Anzai T, et al Association between serum C-reactive protein elevation and left ventricular thrombus formation after first anterior myocardial infarction. *Chest*. 2004;125(2):384-389
18. Tataru MC et al, C-reactive protein and the severity of atherosclerosis in myocardial infarction patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J*. 2000;21(12):958-60.

19. Morishima I, et al Plasma C-reactive protein predicts left ventricular remodeling and function after a first acute anterior wall myocardial infarction treated with coronary angioplasty: comparison with brain natriuretic peptide. *Clin Cardiol.* 2002; 25(3):112-116
20. Suckling KE et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a target directed at the atherosclerotic plaque. *Expert Opin Ther Targets.* 2002;6(3):309-14
21. Zalewski A et al. Lp-PLA2: a new kid on the block. *Clin Chem.* 2006; 52(9):1645-50
22. Virani SS et al. The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 as a marker for atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2007;9(2):97-103.
- 23 Corson MA et al. Review of the evidence for the clinical utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 as a cardiovascular risk marker. *Am J Cardiol.* 2008 ;101(12A):41F-50F.
24. Lerman A et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a risk marker or a risk factor? *Am Cardiol.* 2008; 101(12A):11F-22F.
23. Anderson JL. Lipoprotein-associated phospholipase A2: an independent predictor of coronary artery disease events in primary and secondary prevention. *Am J Cardiol.* 2008 Jun 16;101(12A):23F-33F.
- 26 Gerber Y et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Prognosis After Myocardial Infarction in the Community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26: 2517-22
27. Macphhee CH. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a potential new risk factor for coronary artery disease and a therapeutic target. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1:121-5.
28. Gorelick PB. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of stroke. *Am J Cardiol.* 2008;101(12A):34F-40F.
29. Ballantyne CM et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arch Intern Med* 2005;165:2479 -2484
30. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421; II-30-II-31.
31. Koenig W, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general population: results from the 14-year follow-up of a large cohort from southern Germany (MONICA-Augsburg). *Circulation* 2004;110:1903-1908.
- 32 Ikind MS et al High-sensitivity C-reactive [protein , lipoprotein-associated c phospholipase A2, and outcom eafter ischemic stroke. *Arch Intern Med* 2006;166:2073-29
33. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:2182-99.