



REDAKTOR DZIAŁU
prof. dr hab. n. med.
Janina Stępińska
Klinika Intensywnej Terapii
Kardiologicznej Instytutu
Kardiologii
w Warszawie-Aninie

Szanowne Koleżanki, Szanowni Koledzy!

Biomarkery zrobiły w ostatnich latach ogromną karierę. Tylko w *European Heart Journal* opublikowano w ostatnich czterech latach ponad 260 prac na ich temat. Poszukuje się markerów czułych, swoistych, pomagających postawić rozpoznanie i ocenić rokowanie. W warunkach intensywnej terapii kardiologicznej jest to szczególnie ważne i przydatne. U chorych z zagrożeniem życia szybkie postawienie właściwego rozpoznania jest kluczowe dla dalszego postępowania. Z praktycznego punktu widzenia metody oznaczania powinny ponadto być proste i niezbyt kosztowne.

Dr med. Anna Konopka i dr Marta Załęska-Kocięcka skoncentrowały się na markerach biochemicznych niedokrwienia serca, niewydolności serca, niewydolności nerek i markerach zapalnych, odnosząc się również do nowości w tej dziedzinie. W sytuacjach nagłych w warunkach intensywnej terapii kardiologicznej najczęściej korzystamy z biomarkerów dla postawienia rozpoznania. Nie można zapominać o ich wartości rokowniczej – to wyjątkowo dobre narzędzie do oceny nie tylko wczesnego, ale również odległego rokowania. Szczególnie interesujące wydaje się rokowanie na podstawie oznaczenia kilku biomarkerów.

Janina Stępińska

Markery biochemiczne w stanach nagłych – które u kogo?

MARTA ZAŁĘSKA-KOCIĘCKA, ANNA KONOPKA

Instytut Kardiologii, Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej

Adres do korespondencji: Instytut Kardiologii, Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej
ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa

Kardiologia po Dyplomie 2011; 10 (6): 60-69

Wprowadzenie

Postawienie właściwego rozpoznania, a co za tym idzie – wdrożenie skutecznego przyczynowego leczenia, jest podstawą każdego procesu diagnostycznego. Zasadniczą rolę w rozpoznawaniu chorób pełnią starannie zebrany wywiad i szczegółowe badanie przedmiotowe. Dodatkowe badania, w tym oznaczanie biomarkerów, są nie tylko cennym narzędziem diagnostycznym, ale i rokowniczym, szczególnie w stanach nagłych, kiedy ważne jest jak najszybsze postawienie diagnozy, a przeprowadzenie wywiadu z chorym często jest niemożliwe. W 2001 roku National Institute of Health wprowadził obowiązującą definicję biomarkera: „cecha, którą można w sposób obiektywny zmierzyć i ocenić jako wskaźnik procesów fizjologicznych lub patologicznych oraz odpowiedzi organizmu na działania terapeutyczne” [1]. Przedstawiamy najważniejsze markery biochemiczne, które są

obecnie lub będą wkrótce wykorzystywane w diagnostyce stanów nagłych nie tylko w praktyce kardiologicznej.

Markery biochemiczne w stanach nagłych w kardiologii

TROPONINY SERCOWE

Ostry zespół wieńcowy

Troponina I (cTnI) oraz troponina T (cTnT) są swoistymi markerami uszkodzenia mięśnia sercowego. Od początku lat 90. oznaczenia sercowych izoform cTnI oraz cTnT stały się podstawowymi badaniami biochemicznymi w diagnostyce ostrego zespołu wieńcowego (OZW). Należy jednak pamiętać, że wzrost cTn nie wyjaśnia mechanizmu powstania martwicy komórek mięśnia serca, a zatem może mieć miejsce nie tylko w przebiegu niedokrwinnego uszkodzenia mięśnia serca, ale także z każdej innej przy-

TABELA 1. Przyczyny zwiększonego stężenia troponin, w tym związane z uszkodzeniem serca niekoniecznie w mechanizmie niedokrwienia i zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych

Słuczenie serca lub inny uraz – operacja, ablacja, elektrostymulacja itd.
Ostra i zdekompensowana przewlekła niewydolność serca
Rozwarstwienie aorty
Wada zastawki aortalnej
Kardiomiopatia przerostowa
Zaburzenia rytmu przebiegające z szybką i wolną czynnością serca
Blok przedsionkowo-komorowy III°
Zespół balotującego koniuszka (tako-tsubo)
Rabdomioliza z uszkodzeniem serca
Zatorowość płucna, ciężkie nadciśnienie płucne
Niewydolność nerek
Ostre choroby neurologiczne – udar mózgu, krwotok podpajęczynówkowy
Choroby układowe, np. skrobiawica, hemochromatoza, sarkoidoza, twardzina
Zapalenie mięśnia serca (pierwotne), zajęcie mięśnia sercowego w przebiegu zapalenia wsierdzia lub osierdzia
Toksyczne działanie leków lub wpływ toksyn
Skrajnie ciężki stan w przebiegu chorób innych niż kardiologiczne, zwłaszcza z towarzyszącymi cechami uszkodzenia wielonarządowego, np. u chorych z niewydolnością oddechową, posoczną, oparzeniami (zwłaszcza >30% powierzchni ciała)
Ekstremalny wysiłek fizyczny

czynny wywołującej przeciążenie, niewydolność i uszkodzenie komórek mięśnia nawet przy prawidłowym jego ukrwieniu (tab. 1). Zgodnie z uniwersalną definicją zawału serca opracowaną przez grupę ekspertów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) warunkiem koniecznym rozpoznania zawału serca jest potwierdzenie wzrostu lub spadku zwiększonego stężenia biomarkerów sercowych (najlepiej troponin), z zastrzeżeniem, że przynajmniej w jednym pomiarze musi ono przekraczać 99 percentyl górnej granicy referencyjnej [2]. Przy coraz lepszych możliwościach leczenia ostrego zespołu wieńcowego z uniesieniem odcinków ST (OZW-ST) za pomocą pierwotnej przeszłornej interwencji wieńcowej (pPCI) celem kardiologów jest jak najszybsze rozpoznanie zawału mięśnia sercowego. W większości przypadków jest to możliwe na podstawie wywiadu typowego bólu wieńcowego i charakterystycznych zmian w EKG. Trudności diagnostyczne występują u chorych, u których zawał przebiega bez bólu wieńcowego (np. u chorych z cukrzycą), ból ma nietypowy charakter (np. maska brzuszna zawału) lub w zapisie EKG nie ma świeżego uniesienia odcinków ST. W takich sytuacjach szczególnego znaczenia nabiera ocena stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego. Od ich wartości bardzo często zależy decyzja o interwencji zabiegowej, w tym pPCI. W pierwszych godzinach niedokrwienia serca czułość klasycznych testów troponinowych jest jednak ograniczona. Okno diagnostyczne przypada między 4 a 6 godziną od początku objawów. W przypadku nie-

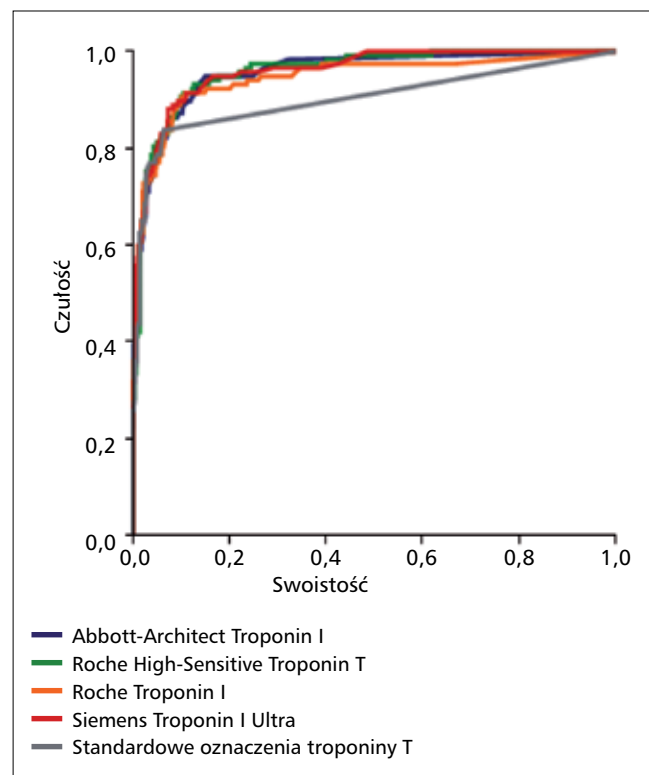
**RYCINA 1.** Pole pod krzywą ROC dla czułych testów. Na podstawie [4].

TABELA 2. Stratyfikacja ryzyka według spodziewanej wczesnej śmiertelności związanej z zatorowością płucną

Ryzyko wczesnego zgonu w przebiegu zatorowości płucnej		Wskaźniki ryzyka wczesnej śmiertelności		
		Klinicznie (wstrząs lub hipotonia)	Dysfunkcja prawej komory	Uszkodzenie mięśnia sercowego
Wysokie >15%		+	(+) ^a	(+) ^a
Niewysokie	Pośrednie 3-15%	-	+	+
			-	+
Niewysokie	Niskie <1%	-	-	-

^aW razie wystąpienia wstrząsu lub hipotonii nie ma potrzeby potwierdzania uszkodzenia lub dysfunkcji prawej komory w celu zakwalifikowania chorego do grupy wysokiego ryzyka wczesnego zgonu w przebiegu zatorowości płucnej. Na podstawie [8].

zwiększonego stężenia troponin i przy podejrzeniu zawału mięśnia sercowego zalecane jest powtórzenie oznaczenia po 6-12 godzinach [3]. Przedłużająca się diagnostyka może jednak istotnie opóźnić rozpoczęcie leczenia i pogorszyć rokowanie. Najnowsze doniesienia wskazują, że problem rozwiążą czułe testy troponinowe (hs-cTn). Być może pozwolą postawić rozpoznanie zawału mięśnia sercowego tuż po przyjęciu do szpitala. W 2009 roku w *New England Journal of Medicine* opublikowano wyniki dwóch badań, w których oceniano korzyści z zastosowania czułych testów troponinowych u chorych hospitalizowanych z powodu ostrego bólu w klatce piersiowej [4,5]. Na podstawie oceny pola pod krzywą ROC (AUC) wykazano w porównaniu ze standardowym oznaczeniem troponiny T wyższą wartość diagnostyczną czterech nowych testów: Abbott-Architect Troponin I, Roche High-Sensitive Troponin T, Roche Troponin I i Siemens Troponin I Ultra (ryc. 1) [4]. Pole pod krzywą ROC dla czułych testów troponinowych wyniosło odpowiednio: 0,96, 0,96, 0,95 i 0,96, podczas gdy dla standardowego testu troponiny T – 0,90 (odpowiednio $p=0,01$, $p=0,008$, $p=0,06$, $p=0,009$) (ryc. 1) [4]. Szczególnie duża przewaga nowych testów troponinowych była obserwowana we wczesnej diagnostyce chorych z bólem zawałowym krótszym niż 3 godziny [4]. Tu wartość diagnostyczna wzrosła z 76 do 92-94% [4]. Zbliżone wyniki uzyskał Keller i wsp. [5]. Chorzy z krótkim bólem wieńcowym w praktyce będą mogli najbardziej skorzystać z wczesnej diagnostyki OZW-ST, zwłaszcza w kontekście niejednokrotnie trudnych decyzji dotyczących wyboru leczenia przywracającego perfuzję w naczyniach wieńcowych, zwłaszcza u chorych przyjętych do szpitali oddalonych od doświadczonych ośrodków z 24-godzinnym dyżurem hemodynamicznym [6].

Nowe, czułe testy troponinowe spowodują zwiększenie liczby chorych z rozpoznaniem zawału mięśnia sercowego – otrzyma je najprawdopodobniej część chorych z niestabilną chorobą wieńcową [7].

Keller i wsp. wykazali, że wzrost czułości pomiarów wykonanych za pomocą nowych testów troponinowych

wiąże się ze spadkiem ich swoistości z 97,2 do 90,2% [5]. Uzyskane wyniki potwierdzają, że diagnostyka OZW powinna być oparta na całościowej analizie wyników badania podmiotowego, przedmiotowego, zapisu EKG i wartości biomarkerów. W przypadku wątpliwości w diagnostyce różnicowej należy korzystać z innych badań pomocniczych, w tym badania echograficznego serca, tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego.

Zatorowość płucna

Oznaczanie troponin sercowych znalazło też szczególne uzasadnienie w rozpoznawaniu i monitorowaniu przebiegu ostrej zatorowości płucnej (ZP) – stężenie troponiny stało się podstawą klasyfikacji stopnia ciężkości jej przebiegu (tab. 2) [8]. Monitorowanie stężenia troponin pozwala na ocenę skuteczności zastosowanego leczenia. Według wytycznych ESC dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej zatorowości płucnej obok objawów klinicznych, takich jak wstrząs czy hipotonia, oraz echograficznych wykładników dysfunkcji prawej komory serca czy też typowego dla niewydolności serca wzrostu stężenia N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-pro-BNP) zwiększenie stężenia troponin uznawane jest za wskaźnik uszkodzenia prawej komory serca i jest podstawą kwalifikacji chorego do grupy co najmniej pośredniego ryzyka wczesnego zgonu [8]. Zgodnie z zaleceniami ESC klasyfikacja ta powinna być stosowana już w odniesieniu do osób z podejrzeniem zatorowości płucnej, ponieważ decyduje o dalszej diagnostyce i wstępnej terapii [8]. Stężenie cTn koreluje ze śmiertelnością wewnątrzszpitalną i powikłanym przebiegiem klinicznym [9]. Pojawiają się również pierwsze doniesienia dotyczące stosowania hs-cTn w diagnostyce i stratyfikacji ryzyka zgonu w zatorowości płucnej [10].

KINAZA KREATYNOWA

Alternatywą dla oceny wielkości martwicy mięśnia serca jest oznaczanie we krwi frakcji MB kinazy kreatynowej (CK-MB) zwłaszcza ze wskazaniem na oznaczanie jako

masy (CK-MB mass), a nie aktywności (CK-MB akt) [2]. Za poziom odcięcia dla zawału mięśnia sercowego przyjmuje się, podobnie jak dla troponiny, wartość powyżej 99 percentyla [12]. Od momentu wprowadzenia rutynowego oznaczania troponin w ostrych zespołach wieńcowych stężenie CK-MB było wykorzystywane głównie do wykrywania dorzutu zawału. Obecnie na podstawie prac, uwzględnionych również w nowej definicji zawału serca, powstało przekonanie, że w ocenie dorzutu zawału można śledzić dynamikę zmian aktywności CK-MB, a także cTn [2].

PEPTYDY NATRIURETYCZNE

Peptyd natriuretyczny typu B (BNP), wspomniany wcześniej N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (NT-proBNP) oraz wprowadzony ostatnio śródtkowy fragment natriuretycznego propeptydu przedsionkowego (MR-proANP) są neurohormonami uwalnianymi z komórek mięśniowych jam serca w odpowiedzi na ich przeciążenie. BNP i NT-proBNP są uwalniane z komór, a MR-pro ANP z przedsionków serca. BNP jest aktywnym produktem rozkładu proBNP i charakteryzuje go krótki półokres trwania. Ma działanie diuretyczne, natriuretycznie oraz hamujące układ reanina-angiotensyna-aldosteron (RAA). NT-proBNP jest nieaktywnym i stabilnym białkiem. MR-proANP jest prekursorem nietrwałego ANP, którego stężenie stanowi stabilny substytut ANP [13]. Wzrost stężenia peptydów natriuretycznych we krwi jest objawem niewydolności serca, ale nie jest swoistym wskaźnikiem jej przyczyny. Podwyższone wartości BNP i NT-pro BNP obserwujemy w lewo- i prawokomorowej niewydolności serca. W lewokomorowej niewydolności serca wzrost stężenia peptydów natriuretycznych jest zarówno objawem upośledzonej funkcji skurczowej lewej komory, jak i niewydolności serca z upośledzoną funkcją rozkurczową, a zachowaną prawidłową funkcją skurczową, chociaż w tym przypadku z reguły stężenia peptydów natriuretycznych są mniejsze. W obu przypadkach niewydolność serca może mieć wiele przyczyn, m.in. ostre zespoły wieńcowe, kardiomiopatie, zapalenie mięśnia serca, długotrwałe arytmie z szybką czynnością serca oraz stany nagłe przebiegające z wysokim ciśnieniem tętniczym. Na wydolność prawej komory wpływa nie tylko jej zawał czy wspomniana już wcześniej zatorowość płucna, ale również takie choroby, jak pierwotne nadciśnienie płucne, przeciążenie komory wtórne do pęknięcia przegrody międzykomorowej w zawale mięśnia sercowego i niedomykalność zastawki trójdzielnej w złożonej wadzie serca. W niektórych sytuacjach wartość BNP i NT-proBNP może mieć kluczowe znaczenie w diagnostyce różnicowej, jak np. w odróżnieniu niewydolności oddechowej od niewydolności serca. Zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych może mieć również przyczyny pozasercowe, m.in. infekcje, posocznica, marskość wątroby czy zaawansowany wiek chorych.

TABELA 3. Choroby i stany inne niż zatorowość płucna przebiegające z podwyższonym stężeniem D-dimerów

Udar mózgu
Migotanie przedsionków
Zakrzepica żył głębokich
DIC
Stan przedrzucawkowy i rzucawka
Podanie leków fibrynolitycznych
Niewydolność serca
Zawał serca
Ciężkie infekcje/posocznica
Uraz/operacja/niedokrwienie i martwica tkanek
SIRS
Choroby nerek/ostre uszkodzenie nerek/przewlekła niewydolność nerek
Niewydolność wątroby
Choroby nowotworowe
Ciąża

DIC – rozlane wykrzepianie wewnątrzkrwiny, SIRS – uogólniona reakcja zapalna.

Według standardów ESC o istnieniu niewydolności serca świadczą następujące stężenia peptydów we krwi: BNP >400 pg/ml i NT-proBNP >2000 pg/ml [14]. Wartości poniżej 100 pg/ml dla BNP lub poniżej 400 pg/ml dla NT-proBNP pozwalają wykluczyć to rozpoznanie. Stężenie pośrednie nie potwierdza ani nie wyklucza niewydolności serca [14]. Należy pamiętać, że przy współistniejącej niewydolności nerek stężenie peptydów natriuretycznych wzrasta wprost proporcjonalnie do stopnia ich dysfunkcji [15]. Przy interpretacji wyników otyłych chorych należy uwzględnić to, że ze wzrostem BMI stężenie peptydów natriuretycznych maleje [16].

Stężenia peptydów natriuretycznych to ważny wskaźnik skuteczności leczenia niewydolności serca, a przy wypisie może być markerem dalszego rokowania [14,20,21]. Duże stężenia peptydów natriuretycznych mimo optymalnego leczenia są wskaźnikiem złego rokowania [14].

WĄTROBOWY CZYNNIK WZROSTU

W Instytucie Kardiologii prowadzone są badania mające wykazać przydatność wątrobowego czynnika wzrostu (HGF) w diagnostyce ostrych zespołów wieńcowych. Opublikowane wstępne wyniki badania prowadzonego u chorych z OZW pokazują, że już w chwili przyjęcia do szpitala, zwłaszcza u chorych z uniesieniem odcinków ST, stężenie HGF w osoczu znacznie się zwiększa [17]. Przekracza on wielokrotnie wartości uznawane za normę przy jednoczesnym niskim jeszcze stężeniu troponiny [17]. Po 24 godzinach od pierwszego pobrania

TABELA 4. Zastosowanie D-dimerów w diagnostyce ostrej zatorowości płucnej według zaleceń ESC

Rozpoznanie	Klasa i poziom zaleceń według ESC
Podejrzenie ZP o niewysokim ryzyku: oznaczenie stężenia D-dimerów zalecane w izbie przyjęć, pozwala uniknąć wykonywania dalszych badań obrazowych i ograniczyć badania z ekspozycją na promieniowanie radioaktywne. Zalecane wykorzystanie testów o dużej czułości.	I/A
Małe kliniczne prawdopodobieństwo ZP o niewysokim ryzyku: prawidłowe stężenie D-dimerów w surowicy określone przy użyciu testów o dużej i umiarkowanej czułości wyklucza ZP.	I/A
Średnie kliniczne prawdopodobieństwo ZP o niewysokim ryzyku: prawidłowe stężenie D-dimerów w surowicy określone przy użyciu testów o dużej czułości wyklucza ZP. Przy podwyższonym stężeniu D-dimerów oznaczonych testem o mniejszej czułości wskazana jest dalsza diagnostyka w kierunku ZP.	I/A IIa/B

ZP – zatorowość płucna.
Na podstawie [8]

krwi, kiedy stężenie troponiny jest duże i potwierdza zawał mięśnia sercowego, stężenie HGF normalizuje się [17]. Taka właściwość wątrobowego czynnika wzrostu umożliwia traktowanie go jako biomarkera, który najwcześniej potwierdza rozpoznanie martwicy mięśnia sercowego, a także pozwala rozpoznać wczesny dorzut zawału. Wysokie stężenia HGF korelują również z gorszym, odległym (trzymiesięcznym) rokowaniem, co oceniano na podstawie pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego, jakim był zgon, ponowny zawał mięśnia sercowego, zaostrzenie objawów choroby wieńcowej, objawy niewydolności serca, ponowna interwencja na naczyniach wieńcowych, hospitalizacja z powodów sercowo-naczyniowych i udar mózgu [55]. Ze względu na swoje właściwości HGF może pełnić rolę wczesnego markera martwicy mięśnia sercowego w OZW i wskaźnika użytecznego w przewidywaniu późnych powikłań OZW.

D-DIMERY

Kolejnym ważnym markerem, zwłaszcza w diagnostyce ostrych stanów kardiologicznych, są D-dimery. Ich oznaczenie jest proste i bardzo przydatne w ocenie występowania ostrych procesów zakrzepowo-zatorowych. Szczególne zastosowanie mają one u chorych z podejrzeniem ostrej zatorowości płucnej. D-dimery są fragmentami fibryny powstającymi w wyniku degradacji fibryny pod wpływem enzymu – plazminy. Wzrost ich stężenia w ostrej zakrzepicy jest spowodowany jednoczesnym uaktywnieniem się procesów zakrzepowych oraz fibrynolitycznych i świadczy o zwiększonej ilości usieciowanej fibryny w układzie krążenia, czyli skrzeplin. Zazwyczaj uważa się, że stężenie D-dimerów poniżej 0,5 µg/l z dużym prawdopodobieństwem wyklucza proces zakrzepowo-zatorowy, lecz w około 1% przypadków potwierdzonej zatorowości płucnej wynik może być fałszywie ujemny [54]. Zwiększone stężenie D-dimerów nie

jest niestety swoistym markerem dla procesów, u podłoża których leżą nasilone procesy zakrzepowo-zatorowe, takie jak zakrzepica żył głębokich czy zatorowość płucna (tab. 3). Swoistość testów istotnie obniża się u osób starszych, osiągając nawet wartość ≤10% u chorych >80 r.ż. [8]. Czułość i swoistość testów ilościowych na oznaczanie D-dimerów jest bardzo różna [8]. Badania wykonywane metodą ELISA (np. test Vidas D-dimer Exclusion) posiadają czułość >95%, a swoistość ok. 40% [8]. Dzięki dużej czułości mają zastosowanie w diagnostyce przypadków ZP o małym i średnim prawdopodobieństwie wystąpienia [8,18]. Testy lateksowe i testy aglutynacji pełnej krwi (np. test TinaQuant D-dimer i SimpliRED D-dimer) są testami o umiarkowanej czułości i używa się ich, gdy podejrzenie ZP jest małe [8]. W aktualnych zaleceniach ESC dotyczących ostrej zatorowości płucnej zwiększone powyżej normy stężenie D-dimerów u chorych z podejrzeniem ZP małego i pośredniego ryzyka klinicznego straciło wcześniejsze znaczenie jako wskaźnik rozpoczęcia leczenia przeciwkrzepliwego jeszcze przed ukończeniem pełnej diagnostyki. Obecne zastosowanie D-dimerów w diagnostyce zatorowości płucnej przedstawiono w tabeli 4.

Markery biochemiczne ostrego uszkodzenia nerek

KRYTERIA ROZPOZNAWANIA OSTREGO USZKODZENIA NEREK

Ostre uszkodzenie nerek jest częstym rozpoznaniem u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii i dotyczy 1-25% chorych, a śmiertelność w tej grupie wynosi 40-80% [22]. Leczenia nerkozastępczego wymaga do 60% chorych [23]. W 2007 roku wprowadzono nową terminologię i obecnie używa się określenia

ostre uszkodzenie nerek (acute kidney injury, AKI) zamiast dotychczas stosowanej nazwy ostro niewydolność nerek [24]. Z tego powodu zwraca się uwagę również na uszkodzenie nerek, a nie tylko na ich funkcję będącą jego następstwem. Ze względu na ciągle bardzo złe rokowanie w AKI ważne jest jak najwcześniejsze wykrycie zarówno uszkodzenia, jak i zaburzenia funkcji nerek. Przebieg i rozwój AKI często nie dają wyraźnych objawów klinicznych, dlatego szczególnego znaczenia w tej sytuacji nabiera oznaczanie biomarkerów.

Obecnie obowiązuje 5-stopniowa klasyfikacja ostrego uszkodzenia nerek, tzw. kryteria RIFLE [25]. Pierwsze 3 stopnie różnicują stopień dysfunkcji nerek, a 2 pozostałe opisują etapy końcowe procesu uszkodzenia nerek.

Risk (ryzyko) – 1,5-krotny wzrost stężenia kreatyniny lub obniżenie GFR o 25% lub zmniejszenie diurezy $<0,5$ ml/kg/h przez ostatnie 6 godzin.

Injury (uszkodzenie) – 2-krotny wzrost stężenia kreatyniny lub obniżenie GFR o 50% lub zmniejszenie diurezy $<0,5$ ml/kg/h przez 12 godzin.

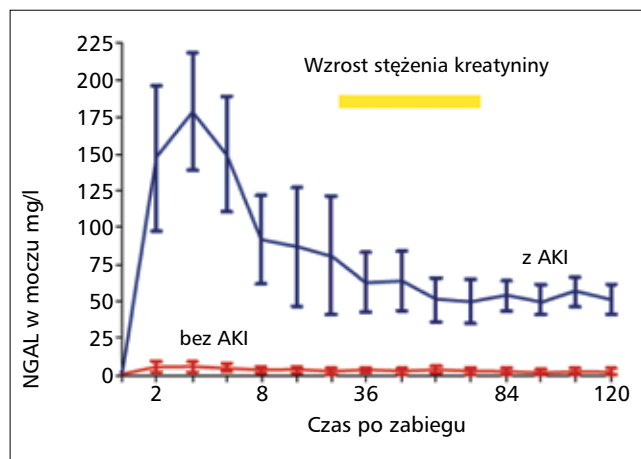
Failure (niewydolność) – 3-krotny wzrost stężenia kreatyniny lub obniżenie GFR o 75% lub zmniejszenie diurezy $<0,5$ ml/kg/h przez 24 godziny lub anuria przez 12 godzin.

Loss – całkowita utrata funkcji nerek (wskazania do leczenia nerkozastępczego) przez ponad 4 tygodnie.

ESRD – całkowita utrata funkcji nerek (wskazania do leczenia nerkozastępczego) przez ponad 3 miesiące.

Przedstawione kryteria rozpoznawania ostrej niewydolności nerek zaproponowała grupa ekspertów intensywnej terapii oraz nefrologów (The Acute Dialysis Quality Initiative, ADQI) na podstawie zaleceń zawartych w standardach dotyczących leczenia i zapobiegania ostrej niewydolności nerek [25]. Zmodyfikowane kryteria RIFLE zaproponowane przez inną grupę specjalistów, Acute Kidney Injury Network (AKIN), w sposób bardziej uproszczony określają kryteria ostrego uszkodzenia nerek. Autorzy proponują, by dotychczas stosowaną nazwę, czyli ostrą niewydolność nerek, zastąpić terminem ostre uszkodzenie nerek [26]. Proponowane przez AKIN kryteria to nagły, czyli obserwowany w ciągu 48 godzin, całkowity wzrost stężenia kreatyniny w surowicy krwi o $>0,3$ mg/dl, czyli o $>26,4$ $\mu\text{mol/l}$ w porównaniu z wartością wyjściową lub wzrost stężenia kreatyniny o $\geq 50\%$, lub oliguria $<0,5$ ml/kg/h przez okres dłuższy niż 6 godzin [26].

Należy pamiętać, że kreatynina jest markerem istotnej utraty funkcji nerek, a nie samego uszkodzenia narządu. Zmniejszenie nawet do 50% zdolności filtracyjnej nerek może nie mieć odzwierciedlenia w stężeniu kreatyniny. W przypadku większego uszkodzenia narastanie stężenia kreatyniny we krwi obserwowane jest dopiero po 24-48 godzinach. Jest to marker o małej czułości z uwagi na zależność od takich czynników, jak: masa mięśniowa, płeć, wiek i dieta. Z tych powodów



RYCINA 2. Zmiany stężenia NGAL po operacjach kardiologicznych u dzieci z okołozabiegowym uszkodzeniem i bez uszkodzenia nerek. Na podstawie [29].

nieustannie poszukiwane są markery o większej czułości, za pomocą których będzie można wykryć AKI nie tylko w bardzo wczesnej fazie, ale również zróżnicować jego przyczynę. Obecnie w diagnostyce stosuje się już oznaczanie cystatyny C. Duże nadzieje wiąże się z lipokaliną neutrofilową związaną z żelatynazą (NGAL), cząsteczką-1 uszkodzenia nerek (KIM-1) oraz interleukiną 18 (IL-18). Wśród wymienionych markerów największe nadzieje budzi cystatyna C oraz NGAL – marker nazywany troponiną nerkową [27].

CYSTATYNA C

Cystatyna C jest endogennym białkiem o ciężarze 13-kDa. Podlega ona całkowitemu przesączaniu w kłębuszkach nerkowych, a następnie ulega reabsorpcji i degradacji w komórkach nabłonka cewki bliższej. Do moczu jest wydzielana w niewielkim stopniu. W przeciwieństwie do kreatyniny na jej klirens nie wpływa masa mięśniowa. Stężenie cystatyny C istotnie wzrasta przy spadku GFR <80 ml/min/1,73 m². Oznaczona jednorazowo w surowicy lub osoczu wystarcza do oznaczenia GFR. GFR wyliczony na podstawie stężenia cystatyny C (68-118 $\mu\text{mol/l}$) u osób zdrowych wynosi 58-120 ml/min/1,73 m². Do wieku 50 lat nie obserwuje się istotnych różnic w GFR dla obu płci, dlatego przyjmowany jest wspólny zakres wartości referencyjnych. Cystatyna C jest silnym i niezależnym wskaźnikiem zgonów z przyczyn sercowych w przebiegu hospitalizacji spowodowanych ostrą i zaostrzoną przewlekłą niewydolnością serca oraz epizodami zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych zarówno z prawidłową, jak i umiarkowaną upośledzoną funkcją nerek. Jest to jednocześnie czynnik niezależny od innych wskaźników niewydolności nerek, takich jak stężenie kreatyniny czy wskaźniki czynnościowe nerek obliczone na podstawie stężenia kreatyniny.

LIPOKALINA NEUTROFILOWA ZWIĄZANA Z ŻELATYNAZĄ

NGAL, czyli lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą, pojawia się w moczu i krwi już w pierwszych godzinach od momentu uszkodzenia nerek i poprzedza wzrost kreatyniny. Prawdopodobnie jej stężenie wzrasta w wyniku produkcji białka będącego produktem genu, który pod wpływem bodźca uszkodzającego (np. niedokrwienie nerek) ulega nadekspresji [28]. U dzieci poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym, u których w okresie pooperacyjnym wystąpiło ostre uszkodzenie nerek, obserwowano istotny statystycznie wzrost stężenia NGAL w moczu już w 2 godzinie po zabiegu, podczas gdy stężenie kreatyniny wzrastało najwcześniej dopiero po 24 godzinach (ryc. 2) [29]. Zbliżone wyniki obserwowano wśród dorosłych pacjentów leczonych kardiochirurgicznie [30]. Za próg odcięcia u dorosłych zwykle przyjmowano stężenie >150 ng/ml w moczu lub surowicy [31,32]. Na oddziałach intensywnej terapii kardiologicznej częstym powikłaniem procedur diagnostycznych i terapeutycznych jest nefropatia pokontrastowa (kontrast induced nephropathy, CIN). Kryteria rozpoznania CIN są tożsame z AKI. W badaniu Bachorzewskiej-Gajewskiej i wsp. dotyczącym populacji z prawidłowym wyjściowym stężeniem kreatyniny obserwowano, że po podaniu kontrastu u chorych z CIN stężenie NGAL w moczu już w 2 godzinie a we krwi w 4 godzinie po zabiegu istotnie wzrosło [33].

Swoistość NGAL dla rozpoznawania zwłaszcza przyczyny ostrego uszkodzenia nerek nie odpowiada jednak jego dużej czułości. Małe stężenia NGAL wykryto m.in. w tchawicy, płucach, żołądku i jelicie grubym [34]. Pojawiły się doniesienia o roli NGAL w wielu innych chorobach, na przykład w raku piersi czy też przy różnicowaniu infekcji wirusowych i bakteryjnych [35,36].

Obecnie NGAL jako marker ostrego uszkodzenia nerek jest nadal obiektem badań naukowych i na podstawie wyników wielośrodkowych badaniach klinicznych oczekuje na potwierdzenie swojej przydatności jako biomarker AKI. Należy mieć nadzieję, że badania te nie tylko potwierdzą zasadność oznaczania NGAL w AKI, ale też jednoznacznie określą jego swoistość.

Markery biochemiczne stanów zapalnych

PROKALCYTONINA

Prokalcytonina (PCT) jest prohormonem kalcytoniny, produkowanym w stanach fizjologii przez komórki C tarczycy. W przebiegu infekcji bakteryjnej, grzybiczej lub pasożytniczej syntetyzowana jest głównie przez komórki neuroendokrynne jelit, płuc, wątroby, nerek, mięśni, adipocyty oraz leukocyty. W komórkach tych dochodzi do wzmożonej ekspresji transkrypcji genu CALC-1 [37]. U pacjentów z neutropenią i zakażeniem bakteryjnym nie obserwowano wzrostu PCT. W uogólnionych procesach

zapalnych PCT zachowuje się jak białko ostrej fazy. Mechanizm jej działania nie jest do końca znany. Wiadomo jednak, że wzrost stężenia PCT znacznie silniej koreluje z obecnością zmian zapalnych w przebiegu zakażenia niż podwyższona wartość białka C-reaktywnego (CRP) lub IL-6 [38,39]. Stężenie PCT nie rośnie natomiast w ograniczonych procesach zapalnych ani w płynach ustrojowych, np. w płynie stawowym w przebiegu infekcyjnego zapalenia stawu [40]. Duże stężenie PCT w pierwszych godzinach rozwijającej się uogólnionej infekcji przemawia za etiologią bakteryjną. Z tego względu PCT wykorzystywana jest do różnicowania ciężkich zakażeń bakteryjnych i wirusowych [41]. Wielkość wzrostu stężenia PCT w surowicy koreluje ze stopniem uogólnienia stanu zapalnego. Najczęściej stężenie PCT określane jest metodą jakościową – immunochromatograficzną. Wynik odczytywany jest na podstawie obecności czerwonego paska oraz stopnia jego zabarwienia: PCT $<0,5$ ng/ml – stężenie prawidłowe, PCT $0,5$ i <2 ng/ml – podejrzenie infekcji wirusowej, przewlekłe procesy zapalne, choroby autoimmunologiczne, stan po operacji chirurgicznej, oparzeniu, SIRS, PCT >2 ng/ml – podejrzenie uogólnionego zakażenia bakteryjnego, zespołu zaburzeń wielonarządowych (MODS), pacjenci z malarią, uogólnione zakażenia grzybicze [41,42]. Wartość PCT, przekraczając >2 SD od wartości średniej, jest jednym z kryteriów rozpoznania posocznicy [43]. Antybiotykoterapia pod kontrolą stężeń PCT u pacjentów niechirurgicznych hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii pozwala skrócić czas leczenia i potencjalnie ograniczyć antybiooporność bakterii [44]. Gwałtowne obniżanie się stężenia PCT po jej wdrożeniu jest potwierdzeniem skuteczności leczenia (badanie kontrolne można wykonać po 24 godzinach od zastosowania terapii).

W oddziale intensywnej terapii kardiologicznej z uwagi na ryzyko zakażeń jatrogennych związanych z inwazyjnymi procedurami PCT jest cennym narzędziem diagnostycznym. Co więcej PCT wydaje się ważnym czynnikiem prognostycznym i decyzyjnym w zakresie wyboru terapii u pacjentów z ostrą niewydolnością serca. Obserwacje z badania BACH wykazały, iż antybiotykoterapia u chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia niewydolności serca, u których stężenie PCT przy przyjęciu wynosiło $>0,25$ ng/ml istotnie korelowała z większym 90-dniowym przeżyciem w porównaniu z chorymi nieleczonymi antybiotykiem [45]. W tym samym badaniu śmiertelność chorych z ostrą niewydolnością serca i PCT przy przyjęciu $<0,5$ ng/ml, których leczono antybiotykiem była większa w porównaniu z chorymi nieleczonymi [45].

BIAŁKO C-REAKTYWNE

Innym markerem stanu zapalnego jest białko C-reaktywne (CRP). CRP produkowane jest w wątrobie i bierze udział w mechanizmach odporności nieswoistej. Jest czułym, ale nieswoistym markerem stanu zapalnego [46].

Największe stężenia CRP (>500 mg/l) występują w zakażeniach bakteriami Gram-ujemnymi, zwłaszcza w posocznicy, po urazach lub operacjach. W ostatnich latach wyniki wielu badań coraz wyraźniej wskazują, że również miażdżycza jest procesem o charakterze zapalnym, w którym CRP prowadzi do dysfunkcji śródbłonna, sprzyja procesom prozakrzepowym i aktywacji czynników destabilizujących blaszkę miażdżycową [45]. Liczne dowody potwierdzają związek zwiększonego stężenia CRP z przebiegiem i wynikami klinicznymi leczenia ostrego zespołu wieńcowego [48-50]. Jak jednak podkreślają eksperci, autorzy wytycznych, ocena CRP nie odgrywa żadnej roli w rozpoznawaniu OZW [3].

W odpowiedzi na coraz szersze zainteresowanie CRP opracowano, podobnie jak dla troponin, testy wysokiej czułości (hs-CRP). W chorobach układu krążenia hs-CRP to jednak przede wszystkim marker rokowniczy. W badaniu FRISC obserwowano odległy związek między śmiertelnością a zwiększonym stężeniem hs-CRP w incydencie wieńcowym (obserwacja 4-letnia) [51]. Podobną zależność stwierdzono w grupach elektrycznych zabiegów PCI [52]. Wiele prac potwierdza związek zwiększonego stężenia hs-CRP z wyższą śmiertelnością odległą (>6 miesięcy) u chorych z niestabilną chorobą wieńcową [53,54], jak również z większym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych (zgonu z przyczyn sercowych, ponownego zawału serca lub udaru mózgu) u chorych ze stabilną chorobą wieńcową [55]. Natomiast w badaniu Physicians' Health Study wykazano, że stężenie CRP może służyć do stratyfikacji ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu u chorych bezobjawowych [56].

Perspektywy

Na horyzoncie pojawiają się liczne nowe biomarkery, które mogą odgrywać istotną rolę w stanach nagłych. Są to m.in. środkowy fragment proadrenomeduliny (MR-proADM), który był przedmiotem badania BACH u chorych z ostrą niewydolnością serca, C-końcowy fragment wazopresyny (CT-AVP), zwany kopeptyną, który również oceniano w tym badaniu [57] i który w jednym z badań również korelował z niekorzystnym rokowaniem u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu [58]. W niewydolności nerek są to wspomniana interleukina 18 (IL-18) oraz cząsteczka-1 uszkodzenia nerek (KIM-1), a także białko typu wątrobowego wiążącego kwasy tłuszczowe (L-FABP).

Podsumowanie

Idealny biomarker wykorzystywany w diagnostyce stanów nagłych powinien charakteryzować się dużą czułością i swoistością. Pierwszy warunek spełnia wiele

z obecnie rutynowo stosowanych markerów. Drugi jest trudny do spełnienia, zwłaszcza że coraz nowsze substancje traktowane jako biomarkery są substratami dla wielu procesów i zjawisk patofizjologicznych zachodzących w organizmie człowieka. Jednym z elementów wpływających na zwiększenie znaczenia biomarkerów w diagnostyce jest określenie poziomu referencyjnego, powyżej którego wynik nie jest tylko dodatni, ale świadczy już o zwiększonym prawdopodobieństwie wstępnego rozpoznania. Typowym przykładem nadrozpoznowalności wynikającej z oceny wyniku dodatniego jest oznaczanie troponin. Niestety w wielu przypadkach ślepe zapatrzenie w dodatni wynik badania bez wnikliwej analizy współistniejących objawów klinicznych i bez rozważenia innych możliwych przyczyn zwiększonego stężenia troponin prowadzi do jedynego kojarzonego z dodatnim wynikiem troponin rozpoznania, czyli OZW. Warto pamiętać, że stężenie troponin zwiększa się również w niewydolności serca, zatorowości płucnej czy chociażby niewydolności nerek. Poszukiwania nowych markerów wydłużają zapewne listę badań koniecznych do przeprowadzenia w diagnostyce chorób, ale być może ograniczą obserwowane zjawisko ufności w jedno tylko badanie pomocnicze, od którego może zależeć dalsza, często inwazyjna diagnostyka i leczenie. Doświadczenie w połączeniu z czułością i rzetelnym badaniem lekarskim jest nadal podstawowym narzędziem diagnostycznym, do którego istotnym dodatkiem jest oznaczanie biomarkerów.

Piśmiennictwo

1. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006; 113: 2335-2362.
2. Thygesen K, Alpert JS, White H et al. w imieniu Wspólnej Komisji Specjalnej ESC/ACCF/AHA/WHF ds. nowelizacji definicji zawału serca, Uniwersalna definicja zawału serca. *Kardiologia Polska* 2008; 66: 1.
3. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ds. diagnostyki i leczenia ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST. Jean-Pierre Bassand, Christian W. Hamm, Diego Ardissino, et al. Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST. *Kardiologia Polska* 2007; 65: 8.
4. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009; 361: 858-67.
5. Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive Troponin I Assay in Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2009; 361: 868-77.
6. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw rewaskularyzacji mięśnia sercowego oraz Europejskie Stowarzyszenie Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS). Wytyczne dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego, *Kardiologia Polska* 2010; 68: 569-638.
7. Katus Hugo. How will new high sensitive cardiac troponin assays affect the criteria? *ESC Barcelona* 2009.
8. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw diagnostyki i postępowania w ostrej zatorowości płucnej. Wytyczne dotyczące diagnostyki i postępowania w ostrej zatorowości płucnej *Kardiologia Polska* 2009; 67: 1.

9. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002; 106: 1263-1268.
10. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, et al. High sensitive troponin T provides additive prognostic information in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* (2010) 31: 1836-1844.
12. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation* 2007; 115: e356-e375.
13. Nils G, Morgenthaler, Struck J, Thomas B, et al. Immunoluminometric Assay for the Midregion of Pro-Atrial Natriuretic Peptide in Human Plasma *Clinical Chemistry*. 2004; 50: 234-236.
14. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw rozpoznania i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca. Wytyczne 2008 Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące rozpoznania i leczenia ostrej oraz przewlekłej niewydolności serca. *Kardiologia Pol* 2008; 66: 11.
15. McCullough PA, Duc P, Omland T, et al. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. B-type natriuretic peptide and Renal Function in the Diagnosis of Heart Failure: An Analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Amer Jour Kid Dis* 2003; 41: 571-9.
16. McCord J, Mundy BJ, Hudson MP, et al. Relationship Between Obesity and B-Type Natriuretic Peptide Levels *Arch Intern Med* 2004; 164: 2247-2252.
17. Konopka A, Janas J, Piotrowski W, et al. Hepatocyte growth factor – a new marker for prognosis in acute coronary syndrome *Growth Factors* 2010; 28: 75-81.
18. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, et al. Diagnosis pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004; 116: 291-299.
19. Kelly J, Hunt BJ. A clinical probability assessment and D-dimer measurement should be the initial step in the investigation of suspected venous thromboembolism. *Chest* 2003; 124: 1116-1119.
20. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1733-9.
21. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126-30.
22. Soubrier S, Leroy O, Devos P, et al. Epidemiology and prognostic factors of critically ill patients treated with hemodiafiltration. *J Crit Care* 2006; 21: 66-72.
23. Pascual J, Orofino L, Liaño F, et al. Incidence and prognosis of acute renal failure in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 25-30.
24. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007, 11: R31. (doi: 10.1186/cc5713)
25. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care* 2004; 8: R204-R-212.
26. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, et al. The French Study Group on Acute Renal Failure. Acute renal failure in intensive care units- causes, outcome and prognostic factors of hospital mortality: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 1996; 24: 192-196.
27. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin – an emerging troponin for kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3737-43.
28. Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R, et al. Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int* 2003; 63: 1714-1724.
29. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-38.
30. Tuladhar SM, Püntmann VO, Soni M, et al. Rapid detection of Acute Kidney Injury by Plasma and Urinary Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin after Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiovasc Pharmacol* Volume 2009; 53: 261-266.
31. Bennett M, Dent CL, Ma Q, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 665-73.
32. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery – a prospective cohort study. *Crit Care Med* 2009; 37: 553-60.
33. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlations with cystatin C, serum creatinine and eGFR in patients with normal serum creatinine undergoing coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 295-6.
34. Mishra J, Mori K, Ma Q, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 2004; 24: 307-15.
35. Xu SY, Pauksen K, Venge P, et al. Serum measurements of human neutrophil lipocalin (HNL) discriminate between acute bacterial and viral infections. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55: 125-131.
36. Fernandez CA, Yan L, Louis G, et al. The matrix metalloproteinase-9/neutrophil gelatinase-associated lipocalin complex plays a role in breast tumor growth and is present in the urine of breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5390-5395.
37. Becker K, Muller B, Nylen ES, et al. Calcitonin gene family of peptides. In: *Principales and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Becker KL. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001; 520-34.
38. Muller B, Becker KL, Schachinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28: 977-983.
39. Hartbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic Value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critical ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 396-402.
40. Martinot M, Sordet C, Soubrier M, et al. Diagnostic value of serum and synovial procalcitonin in acute arthritis: a prospective study of 42 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 303-10.
41. Meissner M. Procalcitonin – a new innovative infection parameter. *Biochemical and clinical aspects 3th revised and expanded edition*. Stuttgart, New York: Thieme 2000.42.
42. Sachse C, Machens HG, Felmerer G, et al. PCT as a marker for the early diagnosis of severe infection after thermal injury. *J. Burn Care Rehabil* 1999; 20: 354.
43. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS, International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-1256.
44. Lila Bouadma, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*, 2010; 375: 463-474.
45. Hartmann O, Landsberg J, Mueller C. Procalcitonin identifies acute heart failure biomarkers in patients with acute heart failure in need of antibiotic therapy: Observational

- results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart failure) trial. *Thorax*, 64 (Suppl. 4), (pp. A62). (doi: 10.1136/thx.2009.127092s).
46. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-1812.
 47. Bisioendial RJ, Boekholdt SM, Vergeer M, et al. C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2010; 31: 2087-2095.
 48. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-1695.
 49. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111: 3481-3488.
 50. Lee KW, Lip GY, Tayebjee M, et al. Circulating endothelial cells, von Willebrand factor, interleukin-6, and prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Blood* 2005; 105: 526-532.
 51. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1139-1147.
 52. de Winter RJ, Koch KT, van Straalen JP, et al. C-reactive protein and coronary events following percutaneous coronary angioplasty. *Am J Med* 2003; 115: 85-90.
 53. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, et al. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina Refractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1535-1542.
 54. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003; 108: 275-281.
 55. Sabatine, Morrow DA, Jablonski KA, et al. Prognostic Significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association High-Sensitivity C-Reactive Protein Cut Points for Cardiovascular and Other Outcomes in Patients With Stable Coronary Artery Disease *Circulation*. 2007; 115: 1528-1536.
 56. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-979.
 57. Maisel A, Mueller C, Nowak R, et al. Mid-Region Pro-Hormone Markers for Diagnosis and Prognosis in Acute Dyspnea Results From the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) Trial *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2062-2076.
 58. Katan M, Fluri F, Morgenthaler NG, et al. Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Ann Neurol* 2009; 66: 799-808.