

ЗНАЧЕНИЕ КОПЕПТИНА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Кремнева Л. В.

В литературном обзоре представлены результаты исследований, посвященных значению нового лабораторного маркера копептина в диагностике инфаркта миокарда (ИМ) и оценке последующего прогноза. Копептин (суррогатный маркер вазопрессина) отражает выраженность эндогенного нейро-гормонального стресса, значимо повышается в крови уже в первый час ИМ и снижается к десятому часу от начала заболевания. Отрицательные значения копептина и тропонина Т позволяют с высокой степенью достоверности исключить ИМ. Степень повышения копептина коррелирует с величиной очага некроза сердечной мышцы и последующим прогнозом заболевания: риском развития сердечной смерти и прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

Российский кардиологический журнал 2017, 11 (151): 93–97
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-93-97>

Ключевые слова: инфаркт миокарда; диагностика; прогноз; копептин.

ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень, Россия.

Кремнева Л. В. — д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФПК и ППС.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 KremnevaLV@gmail.com

ИМ — инфаркт миокарда, КК-МВ — МВ-фракция креатинкиназы, ОКС — острые коронарные синдромы, СН — сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, hs-cTn — высокочувствительные методы определения тропонина, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Рукопись получена 16.01.2017
 Рецензия получена 05.02.2017
 Принята к публикации 07.02.2017

SIGNIFICANCE OF COPEPTIN IN DIAGNOSTICS OF MYOCARDIAL INFARCTION

Kremneva L. V.

In the review, studies results are presented on the significance of laboratory marker copeptin in diagnostics of myocardial infarction (MI) and further prognosis evaluation. Copeptin (surrogate marker of vasopressin) represents the severity of endogenous neurohormonal stress and significantly increases in blood during the first hour of MI course, declining at tenth hour from onset. Negative values of copeptin and troponin T make it with high grade of credibility to rule out MI. Grade of copeptin increase correlates with the size of myocardium necrosis focus and further prognosis of the disease: sudden death risk and progression of chronic heart failure.

Russ J Cardiol 2017, 11 (151): 93–97
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-93-97>

Key words: myocardial infarction, diagnostics, copeptin.

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

Острые коронарные синдромы (ОКС) остаются одной из ведущих причин госпитализации и смертности больных. По данным ряда авторов [1–3], в первый час инфаркта миокарда (ИМ) умирают около 30% пациентов, в течение первых 4 часов — около 40%, и еще 10% на протяжении первого года после перенесенного заболевания. Поэтому ранняя диагностика, своевременное и адекватное лечение больных с ОКС чрезвычайно важны.

В дифференциальной диагностике различных форм ОКС большое значение принадлежит кардиоспецифическим маркерам некроза: тропонинам (Tn) T и I, МВ-фракции креатинкиназы (КК-МВ). Согласно ныне действующим рекомендациям по диагностике ИМ, среди всех маркеров некроза кардиомиоцитов предпочтение следует отдавать Tn как наиболее специфичным [4]. С внедрением в клиническую практику Tn, определяемых высокочувствительными методами (hs-cTn), экспертами Европейского общества кардиологов предложены сначала трехчасовой, а затем одночасовой

алгоритмы диагностики ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ [5, 6].

Тем не менее, диагностика ИМ в ранние сроки в реальной клинической практике может быть сложна в связи с тем, что ангинозный синдром нередко имеет атипичный характер, показатели кардиоспецифических маркеров некроза не превышают верхние значения нормы, а данные электрокардиограммы (ЭКГ) в первые часы заболевания не всегда диагностически значимы, либо оценка показателей ЭКГ затруднена из-за изменений, имевшихся исходно (аневризма левого желудочка, блокады ножек пучка Гиса и др.). Поэтому возникла настоятельная необходимость в разработке дополнительных биохимических маркеров, которые позволяли бы диагностировать ИМ уже в первый час от начала симптомов.

Среди таких маркеров сегодня широко обсуждается копептин. Копептин — это гликопротеид, состоящий из 39 аминокислот, являющийся карбокситерминальной частью вазопрессина [7]. Вазопрессин — гормон, продуцируемый в ответ на стресс с целью

адаптации и восстановления гомеостатического баланса. Вазопрессин регулирует в организме баланс жидкости и внутрисосудистое давление.

Прямое определение содержания вазопрессина сегодня затруднительно, т.к. гормон в крови нестабилен, имеет короткий период полувыведения и 90% циркулирующего гормона связано с тромбоцитами [8]. Поэтому точная, воспроизводимая и надежная методика оценки содержания вазопрессина в крови на сегодня отсутствует. В клинике используют суррогатный маркер вазопрессина — копептин.

Функции копептина в организме остаются недостаточно изученными. Копептин секретируется в эквивалентном вазопрессину количестве. В отличие от вазопрессина уровень копептина остается стабильным в крови несколько суток и поэтому более доступен для определения [9]. Однако будучи маркером нейрогормонального стресса, копептин не является специфичным для патологии сердечно-сосудистой системы.

Повышение копептина в крови зарегистрировано у больных с инфекционными заболеваниями дыхательных путей [10], при сепсисе [11], при инсульте [12], при остром панкреатите [13]. Обнаружена взаимосвязь между уровнем копептина в крови и тяжестью указанных заболеваний.

Несмотря на то, что копептин не является кардиоспецифическим тестом, предложено использовать данный маркер для диагностики ИМ, т.к. его уровень значимо повышается в крови уже в ранние сроки заболевания [14].

В недавно проведенных исследованиях показано, что копептин существенно повышается в крови уже в первый час ИМ и затем снижается на протяжении нескольких часов. Так, в исследовании Gu YL, et al. (2011) [15] у 145 больных ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ определяли в динамике уровни в крови копептина, КК-МВ и Tn T. Обнаружено, что пик содержания копептина регистрировался немедленно после развития симптомов ИМ и составлял 249 пмоль/л. Пиковые значения КК-МВ и Tn T регистрировались гораздо позже и составляли 275 ед./л и 5,75 мкг/л, соответственно. Уровень копептина снижался к 10 часу от начала ИМ, а уровни КК-МВ и Tn T — гораздо позже. Степень повышения копептина была существенно выше у больных ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ, чем у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ. В исследовании [16] обнаружена взаимосвязь между содержанием копептина в крови и размером ИМ (площадь поражения миокарда определяли с помощью магнитно-резонансной томографии).

Механизм повышения копептина в крови при ИМ, по мнению Gu YL, et al. (2011) [15], обусловлен снижением сердечного выброса, изменениями гемодинамики и/или АД. Самостоятельное значение

копептина в диагностике ИМ невелико. По данным Reichlin T, et al. (2009) [14], положительная прогностическая ценность маркера в диагностике ИМ колебалась от 34,9% до 57,9% и зависела от значения копептина, принятого за норму (9, 14, 20 или 24 пмоль/л). Поэтому в качестве самостоятельного теста для диагностики ИМ копептин не используется.

Однако этими же исследователями (Reichlin T, et al., 2009) [14] высказано предположение о возможности совместного применения копептина и Tn для диагностики ИМ. Было обследовано 492 больных с ОКС. У всех пациентов при поступлении в стационар, через 3 и 6-9 часов были отобраны пробы крови для определения копептина и Tn T. Выявлено, что уровни копептина при поступлении в стационар были существенно выше у больных ИМ, чем у пациентов с нестабильной стенокардией, а также с кардиалгиями. Наиболее высокие значения копептина зарегистрированы в первые 4 часа от начала заболевания, в то время как Tn T в это время был отрицательным. При использовании двух маркеров с диагностическими уровнями для копептина — 14 пмоль/л и менее и для Tn T — 0,01 мкг/л и менее их отрицательная прогностическая ценность в диагностике ИМ составила 99,7%, а чувствительность — 98,8%.

Аналогичные данные получены в крупном исследовании Keller T, et al. (2010) [17], включавшем 1386 пациентов, госпитализированных в клинику с подозрением на ОКС. Выявлено, что при использовании двух маркеров для диагностики ИМ (с диагностическими значениями для Tn I — на уровне 99-го перцентиля, для копептина — 9,8 пмоль/л) их отрицательная прогностическая ценность составила 99%. Авторы отмечают разнонаправленную динамику содержания в крови Tn I и копептина у больных ИМ: максимальные значения копептина в первый час с последующим снижением и нарастание уровня Tn I в первые 6 часов от начала симптомов. Keller T, et al. (2010) [17] обращают внимание на тот факт, что ценность тестирования копептина зависит от времени, прошедшего от начала ИМ до момента отбора проб крови для измерения уровня маркера. Если пробы крови отобраны поздно от начала ИМ, то определение копептина вряд ли принесет какую-то дополнительную информацию, т.к. у большинства пациентов Tn I будет уже повышен.

Оценке эффективности совместного использования двух маркеров — Tn и копептина в диагностике ИМ были посвящены исследования Afzali D, et al. (2013) [18], Folli Ch, et al. (2013) [19], Sayed ZH, et al. (2014) [20].

Afzali D, et al. (2013) [18] обследовали 230 больных, госпитализированных в клинику с подозрением на ОКС. Tn I и копептин были определены при поступлении пациентов в стационар и дополнительно через 3-6 часов. ИМ диагностирован у 107 больных

(ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ у 24, без подъема сегмента ST на ЭКГ — у 83). Выявлено, что уровень копеппина был значимо выше у больных ИМ в сравнении с пациентами, не имевшими ИМ (медиана 20,8 против 12,2 пмоль/л, $P < 0,0001$). Уровни Tn I менее 0,04 нг/мл и копеппина менее 14 пмоль/л обладали высокой отрицательной предиктивной значимостью (97,3%) в отношении диагноза ИМ.

Folli Ch, et al. (2013) [19] при обследовании 472 больных диагностировали ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ у 5,9%, ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ — у 9,1%, нестабильную стенокардию — у 9,1%, жизнеугрожающие состояния, не связанные с ОКС (диссекция аорты, тромбоэмболия легочной артерии, отек легких, сепсис), — у 2,8% пациентов. 76,2% лиц имели другие причины болей в грудной клетке. Авторы данного исследования, так же, как и Afzali D, et al. (2013) [18], отмечают, что уровень копеппина был выше у больных ИМ в сравнении с пациентами, имевшими другие причины болей в грудной клетке. Комбинация копеппина и TnT обладала высоким отрицательным предиктивным значением (86,6%) в отношении диагноза ИМ.

В небольшое исследование Sayed ZH, et al. (2014) [20] включено 22 больных с ИМ, 33 с нестабильной стенокардией и 23 практически здоровых пациента. Выявлено, что уровень копеппина был значимо выше у больных с ИМ и с нестабильной стенокардией в сравнении со здоровыми лицами. В группе больных с ИМ выявлена тесная взаимосвязь между уровнями копеппина и Tn T ($r=0,72$, $P < 0,001$). Установлено также, что совместное определение копеппина и Tn T обладает высокой отрицательной предиктивной значимостью в отношении ИМ.

Аналогичные данные получены в крупном многоцентровом исследовании COPED-MIRRO (2014) [21]. В исследование включали больных, поступающих в приемные отделения стационаров с подозрением на ОКС в первые 12 часов от начала симптомов заболевания с исходно “не измененной ЭКГ” и отрицательными значениями Tn. Повторно Tn был определен через 6 часов. Исследования проведены у 1018 больных, из них ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ имели 107 пациентов. Отрицательное предиктивное значение копеппина в диагностике ИМ составило 94,2% и было более высоким у больных старше 70 лет (95,1% и 92,6%, $P < 0,05$), а также при сроке заболевания менее 6 часов (97,8% и 93,9%, $P < 0,01$).

В целом, авторы проведенных исследований делают вывод о том, что отрицательное предиктивное значение обоих маркеров позволяет надежно исключить ИМ.

Несмотря на полученные результаты, свидетельствующие о высоком отрицательном предиктивном значении копеппина и Tn в отношении диагноза ИМ,

Hillinger P, et al. (2015) [22] высказано предположение о том, что двукратное измерение копеппина и hs-cTn (исходно и повторно через час) позволит еще более повысить надежность исключения ИМ. Авторами обследовано 1439 больных, госпитализированных в стационар по поводу острых болей в грудной клетке. У всех пациентов при поступлении и повторно через час измерены уровни копеппина и hs-cTn T. ИМ диагностирован у 18,6% пациентов от числа обследованных. Отрицательное предиктивное значение копеппина и hs-cTn T, измеренных исходно, в отношении ИМ составило 98,6%. Повторное измерение копеппина через час после госпитализации больных не повысило отрицательное предиктивное значение маркера ($P=0,751$).

К настоящему времени имеется только одно рандомизированное многоцентровое исследование, посвященное разработке новой тактики ведения больных с ОКС на основании измерения уровня копеппина при поступлении больного в стационар. Результаты этого исследования опубликованы в 2014г [23]. Авторами обследовано 902 больных, госпитализированных в стационар с подозрением на ОКС. Пациенты рандомизированы на 2 группы: группу стандартной тактики ведения и экспериментальную группу. При поступлении больным обеих групп определен уровень Tn, пациентам экспериментальной группы — дополнительно копеппин. Если оба маркера были отрицательными, то, с учетом клинической картины заболевания, пациенты могли быть выписаны на амбулаторное лечение. В группе стандартной тактики ведения дополнительно определяли Tn и копеппин через 3-6 часов. Всех пациентов наблюдали на протяжении 30 дней, регистрировали случаи внезапной сердечной смерти, ИМ, повторных госпитализаций в связи с ОКС, первичных чрескожных коронарных вмешательств, коронарного шунтирования, жизнеугрожающих аритмий и общую смертность. Авторы выявили, что суммарная частота указанных событий не различалась между анализируемыми группами больных (5,17% в стандартной и 5,19% в экспериментальной). Однако срок пребывания пациентов в стационаре был значимо короче в экспериментальной группе в сравнении с группой стандартного ведения (медиана — 4 против 7 часов, соответственно, $P < 0,001$). Авторы исследования приходят к выводу о том, что одновременная оценка Tn и копеппина позволяет диагностировать или исключить ИМ в более ранние сроки (в первый час заболевания) и, в случае отрицательных результатов обоих маркеров, существенно сократить срок пребывания больного в стационаре, а также избежать ненужного антитромботического и антитромбоцитарного лечения. Mockel M, et al. (2014) [23] отмечают безопасность и эффективность новой стратегии ведения больных с ОКС.

Как показали проведенные исследования, копе́тин может быть использован не только для диагностики ИМ, но и для оценки прогноза заболевания.

В крупном исследовании LAMP сравнили прогностическое значение копе́тина и маркера сердечной недостаточности (СН) N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у больных, перенесших ИМ [24]. В исследование включено 980 больных с ИМ (из них 79,6% имели ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ) и 700 практически здоровых лиц. Уровни маркеров измеряли на 3-5 сутки от начала ИМ. Медиана наблюдения больных составляла 342 дня (не менее 60 дней для выживших). Первичная конечная точка включала смерть от любой причины и госпитализации в связи с СН, вторичная — общую смертность, повторные ИМ и госпитализации в связи с СН.

Выявлено, что уровень копе́тина был выше у больных ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ, имевших хроническую СН в анамнезе, а также при наличии сахарного диабета. Выявлена корреляция уровня копе́тина с функциональным классом СН по Killip, скоростью клубочковой фильтрации и содержанием NT-proBNP. При многофакторном регрессионном анализе обнаружено, что копе́тин и NT-proBNP являются независимыми предикторами достижения первичной конечной точки на протяжении последующих 60 дней наблюдения. Как показано при ROC-анализе, прогностическая значимость маркеров была сходной (0,75 для копе́тина и 0,76 для NT-proBNP). Комбинация копе́тина и NT-proBNP повышала прогностическое значение маркеров до 0,84. При включении в анализ значений NT-proBNP более медианы (более 90 пмоль/л) было правильно определено 68 конечных точек, а значений копе́тина более медианы (более 7 пмоль/л) — 69 конечных точек, имевших место на протяжении 60 дней после перенесенного ИМ. При использовании двух маркеров только 8 событий не были определены верно.

В зависимости от уровня анализируемых маркеров все больные разделены на 3 группы, каждая из которых имела различный риск развития смерти от любой причины и СН. Показано, что если уровни обоих тестов были ниже медианы (менее 90 пмоль/л для NT-proBNP и менее 7 пмоль/л для копе́тина), то риск развития осложнений был низким; если уровень только одного из показателей был выше медианы, то риск развития осложнений был промежуточным; а если уровни обоих маркеров был выше медианы, то пациенты имели высокий риск анализируемых событий.

В целом, в исследовании LAMP показано, что копе́тин является независимым от традиционных факторов риска предиктором общей смертности и прогрессирования СН. Точность прогноза повышается при использовании совместно с копе́тином

маркера СН NT-proBNP. В зависимости от уровней обоих тестов можно провести стратификацию больных ИМ в группы низкого, промежуточного и высокого риска развития смертности от любой причины и прогрессирования СН. Однако ни один из маркеров не предсказывает развитие повторного ИМ.

Этой же группой авторов было выполнено исследование LAMP II [25], в которое включено 754 больных ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ. Отбор проб крови для определения копе́тина проводили в первые 24 часа от начала ИМ. На протяжении последующих 6 месяцев регистрировали случаи смерти от всех причин. При статистическом анализе выявлено, что копе́тин является независимым предиктором общей смертности на протяжении 6 месяцев после перенесенного ИМ.

Прогностическое значение копе́тина у больных, перенесших ИМ, было проанализировано также в исследованиях Potocki M, et al. (2012) [26] и Afzali D, et al. (2013) [18].

В многоцентровое проспективное исследование Potocki M, et al. (2012) [26] включено 433 больных ИМ. Измерение уровней маркеров в крови проводили в период поступления больных в клинику. Длительность наблюдения составляла 1 год. Регистрировали случаи смерти от всех причин. Установлено, что копе́тин и Tn T являются независимыми предикторами смертности от всех причин. Использование двух маркеров — копе́тина и Tn T, измеренного высокочувствительным методом, значительно повышает точность прогноза.

В исследовании Afzali D, et al. (2013) [18] обнаружено, что уровень копе́тина ассоциирован со случаями смерти от всех причин, имевшими место на протяжении 180 дней после перенесенного ИМ. При унивариантном регрессионном анализе Кокса копе́тин явился независимым предиктором общей смертности пациентов. При этом, предиктивное значение копе́тина в сравнении с Tn T в отношении 180-дневной смертности было значимо выше ($P=0,01$).

Данные о высоком прогностическом значении копе́тина в отношении риска развития сердечной смерти и прогрессирования СН после перенесенного ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ получены также в крупном исследовании O'Malley RG, et al. (2014) [27], включавшем 4432 пациента.

Представленные результаты получили подтверждение в недавно опубликованном исследовании Searle J, et al. (2015) [28]. При обследовании 537 больных, госпитализированных в стационар по поводу острых болей в грудной клетке, обнаружено, что увеличение копе́тина более 10 пмоль/л ассоциировано с повышением риска смерти на протяжении последующих 3 месяцев более чем в 5 раз ($P=0,003$).

Проводится еще одно крупное исследование COPAS (Morawiec B, et al., 2016) [29], в котором будет

оценено прогностическое значение копептина у больных с ОКС в отношении риска развития сердечно-сосудистой смерти (первичная конечная точка), а также повторных событий: нефатального ИМ, нестабильной стенокардии, инсульта, повторных реваскуляризаций миокарда.

Таким образом, копептин как суррогатный маркер вазопрессина отражает выраженность эндогенного нейрогормонального стресса. Копептин повышается в крови сразу после ангинозных болей в грудной клетке и снижается к 10 часу от начала ИМ. Уровень копептина в крови коррелирует с величиной очага некроза сердечной мышцы. Самостоятельное значение копептина для диагностики ИМ невелико, т.к. повышение маркера не является специфичным только для патологии сердечно-сосудистой системы. Для исключения ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ в ранние сроки экспертами Европейского общества кардиологов рекомендована стратегия использова-

ния одновременно двух маркеров — hs-cTn и копептина [30]. Отрицательные значения копептина и Tn у больных с острыми болями в грудной клетке позволяют надежно исключить ИМ уже в ранние сроки. Установлено высокое прогностическое значение копептина у больных ИМ в отношении риска развития сердечной смерти, общей смертности и прогрессирования СН.

К недостаткам проведенных исследований авторы относят тот факт, что остается недостаточно ясным тот оптимальный период времени, на протяжении которого следует проводить измерение копептина у больных с ОКС. Кроме того, проведенные к настоящему времени исследования пока не предоставили какой-либо дополнительной информации о возможности использования копептина для оптимизации лечения больных ИМ с целью улучшения прогноза. Будущие исследования, вероятно, позволят ответить на эти вопросы.

Литература

- Campbell R. Myocardial infarction: International guidelines. M.: 1997; 87 p. (In Russ.) Кэмпбелл Р. Международное руководство по инфаркту миокарда. М.: 1997; 87 с.
- Chambless L, Keil U, Dobson A, et al. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease: results from WHO MONICA 1985-1990. *Circulation* 1997; 96: 3849-59.
- Kesov PG, Shalaev SV. Risk factors, clinical manifestations, and especially the treatment of acute coronary syndrome from the standpoint of the gender perspective. *Medical science and education of Ural* 2015; 16 (2): 164-8. (In Russ.) Кесов П. Г., Шалаев С. В. Факторы риска, клинические проявления и особенности терапии острого коронарного синдрома с позиции гендерных аспектов. *Медицинская наука и образование Урала* 2015; 16 (2): 164-8.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation* 2012; 126 (16): 2020-35.
- Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, et al. How to Use High — Sensitivity Cardiac Troponins in Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 2012; 33 (18): 2252-7.
- Jobs A, Thiele H. ESC guidelines 2015: Non-ST-elevation acute coronary Syndrome. *Herz* 2015; 40 (8): 1027-33.
- Khan SQ. C-Terminal Provasopressin (Copeptin) as a Novel and Prognostic Marker in Acute Myocardial Infarction. LAMP Study. *Circulation* 2007; 115: 2103-10.
- Preibisz JJ, Sealey JE, Laragh JH, et al. Plasma and platelet vasopressin in essential hypertension and congestive heart failure. *Hypertension* 1983; 5: 1129-38.
- Kokorin VA, Luysan VA, Shaidyuk OY. Increased activity neurohumoral systems of myocardial infarction patients: prognostic importance. *Scientific records sevics of Medicine. Pharmacy* 2011; 10 (105): 37-43. (In Russ.) Кокорин В. А., Люсов В. А., Шайдюк О. Ю. Прогностическая значимость повышения активности нейрогуморальных систем у больных инфарктом миокарда. *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация*. 2011; 10 (105): 37-43.
- Muller B, Morgenthaler N, Stolz D, et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarkers, in lower respiratory tract infections. *Eur J of Clinical Invest* 2007; 37 (2): 145-52.
- Morgenthaler N, Muller B, Struck J, et al. Copeptin a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock* 2007; 28 (2): 219-26.
- Katan M, Fluri F, Morgenthaler N, et al. Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Ann of Neurology* 2009; 66 (6): 799-808.
- Sang G, Du J-M, Chen YY, et al. Plasma copeptin levels are associated with prognosis of severe acute pancreatitis. *Peptides* 2014; 51: 4-8.
- Reichlin T, Hochholzer W, Stegelz C, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (1): 60-8.
- Gu YL, Voors AA, Zijlstra F, et al. Comparison of the temporal release pattern of copeptin with conventional biomarkers in acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol* 2011; 100 (12): 1069-76.
- Ananth V, Veig JR, Trambo N, et al. Does plasma copeptin level at admission predict final infarct size in ST — elevation myocardial infarction. *International J of Cardiology* 2016; 219: 326-30.
- Keller T, Tzikas S, Zeller T, et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 (19): 2096-106.
- Afzali D, Erren M, Pavenstadt H-J, et al. Impact of copeptin on diagnosis, risk stratification, and intermediate-term prognosis of acute coronary syndromes. *Clin Research in Cardiology* 2013; 102: 755-63.
- Folli Ch, Consonni D, Spessot M, et al. Diagnostic role of copeptin in patients presenting with chest pain in the emergency room. *Eur J of Internal Medicine* 2013; 24 (2): 189-93.
- El Sayed ZH, Mahmoud HA, El Shall LY, et al. Impact of copeptin on diagnosis of acute coronary syndrome. *Egyptian J of Medical Human Genetics* 2014; 15 (3): 241-7.
- Liorens P, Sanchez M, Herrero P, et al. The utility of copeptin in the emergency department for non — ST — elevation myocardial infarction rapid rule out: COPEP-MIRRO study. *Eur J Emerg Med* 2014; 21 (3): 220-9.
- Hillinger P, Twerenbold R, Jaeger C, et al. Optimizing early rule-out strategies for acute myocardial infarction: utility of 1-hour copeptin. *Clinical Chemistry* 2015; 61 (12): 1466-74.
- Mockel M, Searle J, Hamm Ch, et al. Earle discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J* 2014; 36 (6): 369-76.
- Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, et al. C-Terminal Provasopressin (Copeptin) as a Novel and Prognostic Marker in Acute Myocardial Infarction. Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) Study. *Circulation* 2007; 115: 2103-10.
- Narayan H, Dhillon OS, Quinn PA, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a prognostic marker after acute non-ST — elevation myocardial infarction: leicester acute myocardial infarction peptide II (LAMP II) study. *Clinical Science* 2011; 121 (2): 79-89.
- Potocki M, Reichlin T, Thalmann S, et al. Diagnostic and prognostic impact of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T in patients with pre-existing coronary artery disease and suspected acute myocardial infarction. *Heart* 2012; 98 (7): 558-65.
- O'Malley RG, Bonaca MP, Scirica BM, et al. Prognostic performance of multiple biomarkers in patients with non — ST — segment elevation acute coronary syndrome: analysis from the MERLIN — TIMI 36 trial. *J of the American College of Cardiology* 2014; 63 (16): 1644-53.
- Searle J, Slagman A, Stockburger M, et al. Use of copeptin in emergency patients with cardiac chief complaints. *Eur Heart J* 2015; 4 (5) 393-402.
- Morawiec B, Kaweck D, Lam Ho, et al. COPEPTIN for diagnosis and prediction in acute coronary syndrome study: desing and objectives. *Postery Kardiologii Interwencyjnej* 2016; 12 (4): 360-3.
- Vargas KG, Kassem M, Mueller Ch, et al. Copeptin for the early rule-out of non — ST — elevation myocardial infarction. *International J of Cardiology* 2016; 223: 797-804.