

Копептин как фактор риска краткосрочной летальности и развития повторных острых коронарных событий у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.03.0001

© А. В. Жукова, Г. Г. Арабидзе

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва

Для цитирования: Жукова АВ, Арабидзе ГГ. Копептин как фактор риска краткосрочной летальности и развития повторных острых коронарных событий у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. Атеросклероз и дислипидемии. 2019; 3(36): 5-11. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.03.0001

Абстракт

Целью данного исследования была оценка влияния показателей уровня копептина на краткосрочный прогноз у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST в сочетании с определением уровня тропонина Т.

Материалы и методы: в проспективное одноцентровое исследование были включены 128 пациентов с подозрением на ОКС без подъема сегмента ST, имеющих факторы риска развития ИБС, отобранных согласно критериям включения/исключения, получивших информацию о проводимом исследовании и давших свое письменное согласие на участие. В рамках исследования всем пациентам были определены уровни тропонина Т и копептина при поступлении, с повторным диагностическим тестированием на тропонин Т через 12 часов. Период наблюдения за участниками исследования на протяжении всего этапа госпитализации в среднем составил $7,5 \pm 3,5$ дней. За время наблюдения оценивалось достижение конечных точек (развитие повторных острых сердечно-сосудистых осложнений, смерть, острая сердечная недостаточность, экстренное повторное коронарное вмешательство); определена роль копептина в диагностике некроза миокарда и корреляция его уровня с развитием сердечно-сосудистых осложнений и госпитальной летальности.

Результаты. В обследованной выборке пациентов с ОКС без подъема сегмента ST повышение уровня копептина при поступлении $> 2,95$ нг/мл было ассоциировано с достоверным увеличением риска смерти и развития повторных острых сердечно-сосудистых событий – отношение рисков (ОР) 96,86 [13,60; 689,68 $p < 0,00001$], с положительным прогностическим значением 100,00% (95% ДИ 75,75–100,00% за период наблюдения в среднем $7,5 \pm 3,5$ дней).

Выводы: Копептин может быть использован в качестве нового прогностического маркера риска развития повторных острых сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов с ОИМбнST независимо от установленных традиционных факторов риска. Стратегия комбинированного определения копептина и тропонина Т является более информативной в прогнозировании рисков и исходов, чем тактика изолированного исследования каждого маркера по отдельности и может быть полезна для стратификации риска и прогнозирования госпитальной летальности у пациентов с ОИМбнST.

Ключевые слова: Копептин, острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, острый инфаркт миокарда, тропонин Т, госпитальная летальность.

Influence of copeptin in determining the risks of short-term mortality and development of repeated acute coronary events for patients without ST-segment elevation

A. V. Zhukova, G. G. Arabidze

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

Abstract

Summary. *The purpose of this study was to assess the influence of the Copeptin level on short-term prognosis for patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation combined with the definition of the levels of Troponin T.*

Materials and methods. *Prospective single center study included 128 patients with suspected acute coronary syndrome (ACS) without ST-segment elevation with risk factors for CHD, selected according to criteria of inclusion/exclusion, received information on the study and gave their written consent to participate. Within the framework of the study, levels of Troponin T and Copeptin were determined for every patient at the admission, a diagnostic test of Troponin T was repeated in 12–72 hours. Observation period during the whole phase of hospitalization of research participants averaged 7.5 ± 3.5 days. The achievement of endpoints during monitoring was assessed (development of repeated acute cardiovascular complications, death, congestive heart failure, emergency repeated coronary intervention). The role of Copeptin in the diagnosis of myocardial necrosis and its correlation with the level of development of cardiovascular complications and hospital mortality was determined.*

Results. *In the surveyed sample of patients with ACS without ST-segment elevation of admissions Copeptin > 2.95 ng/ml was associated with an increased risk of death and a credible development of repeated acute cardiovascular events – RR 96.86 [13.60; 689.68 $p < 0.00001$] with positive prognostic value of 100.00% (95% CI 75.75%-100.00%) the observation period averaged 7.5 ± 3.5 days.*

Conclusions. *Copeptin may be used as a new prognostic marker of the risk of repeated acute cardiovascular complications and death of patients with ACS without ST-segment elevation, irrespective of traditional risk factors. The combined strategy of defining Copeptin and Troponin T is more informative in predicting risks and outcomes than tactics of research of each marker taken separately and can be useful for stratifying risk and prediction of hospital mortality of patients with ACS without ST-segment elevation.*

Keywords: *Copeptin, acute coronary syndrome without ST-segment elevation, acute myocardial infarction, Troponin T, hospital mortality.*

Введение

По данным современных международных рекомендаций, все пациенты, госпитализированные с диагнозом острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (ОКСбпST), должны быть стратифицированы по группам риска возникновения неблагоприятных исходов с целью выявления лиц, имеющих максимальный риск возникновения осложнений и смерти, которым показана наиболее ранняя агрессивная тактика ведения [1]. В настоящее время наиболее частым методом стратификации риска в клинической оценке исходов являются такие шкалы, как ТИМИ [2] и шкала Грейс [3]. Использование плазменных биомаркеров в прогнозировании рисков и исходов у пациентов с ОКСбпST рассматривается как альтернативный или дополнительный метод стратификации пациентов [4, 5].

Копептин, состоящая из 39 аминокислот С-концевая часть провазопрессина, секретируется в задней доле гипофиза вместе с вазопрессинном и отражает его количество, участвующее в биохимических процессах [6]. Копептин, в отличие от вазопрессина, имеет более длительный период полувыведения из плазмы и сниженную склонность к связыванию с белками по сравнению

с вазопрессинном, поэтому может быть достаточно легко измерен [7]. В проведенных многочисленных зарубежных исследованиях было показано, что копептин является независимым предиктором неблагоприятных событий после острого инфаркта миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST [8,9].

В рамках настоящего исследования мы предположили, что уровень плазменного копептина является независимым предиктором неблагоприятных исходов после острого ОИМ без подъема сегмента ST.

Цель исследования – оценить дополнительную прогностическую ценность значений уровня копептина в стратификации риска развития госпитальной летальности и неблагоприятных исходов в комбинации с определением тропонина Т.

Материалы и методы

Нами проанализированы значения показателей уровня копептина у 128 пациентов, госпитализированных с подозрением на ОКСбпST в первые 3 часа от манифестации болевого синдрома в груди, рандомизированных в ходе госпитализации на три основные группы в зависимости от исхода ОКС. Распределение по полу в группах было примерно

одинаковое, женщины составили 42,3% в первой группе, 51,7% – во второй группе и 33,3% – в третьей, однако статистически значимых различий между женщинами и мужчинами в группах не обнаружено ($p > 0,05$). В первую группу с верифицированным диагнозом ОИМ без подъема сегмента ST включены 52 человека – 30 мужчин, средний возраст $60,9 \pm 11,4$; 22 женщины, средний возраст $71,8 \pm 6,9$). Пациенты, вошедшие в состав второй группы, имели окончательный диагноз нестабильная стенокардия (НС), средний возраст группы составил $64,8 \pm 10,7$ (30 мужчин, $61,4 \pm 10,5$, 20 женщин, $70,7 \pm 8,9$). В третью группу (группу сравнения) включены пациенты с неподтвержденным коронарным событием в количестве 18 человек, средний возраст $58,9 \pm 4,2$ (12 мужчин, $59,5 \pm 4,9$, 6 женщин, $57,7 \pm 1,9$). Статистически значимых различий между возрастом, полом в группах не обнаружено ($p > 0,05$).

ОИМ без подъема сегмента ST был подтвержден у всех пациентов первой группы согласно критериям третьего универсального определения инфаркта миокарда. В настоящем исследовании в качестве стандарта исключения некроза миокарда использованы динамика показателей тропонина T, данные ЭХО-КГ и КАГ. Точкой отсечения для тропонина T выбрано значение, полученное в ходе настоящего исследования, равное 58 нг/л в первые 3 часа и 112,5 нг/л в последующие 12–72 часа, как маркер выявления ИМ для установления окончательного диагноза ОИМ без подъема сегмента ST. Предел обнаружения тропонина T 0,01 мкг/л (10 нг/л), регистрируемый диапазон 0,010–25 мкг/л (10–2500 нг/л), 99-я перцентиль 0,017 мкг/л (17 нг/л).

Образцы плазмы

Образцы крови получены путем венопункции в первые 3 часа от манифестации болевого синдрома (среднее время составило $108,5 \pm 101,1$ минуты от начала появления боли в груди). Для определения уровня копептина в данной работе был использован набор реагентов производства Phoenix Pharmaceuticals для количественного специфического определения уровня копептина методом конкурентного иммуноферментного анализа. Минимальный объем пробы составил 3 мл. Образцы крови для определения количественного уровня человеческого копептина помещали в вакуумные пробирки VACUETTE с K2 ЭДТА и ингибитором протеолиза аprotинином для получения плазмы. Образцы крови центрифугировали в течение 15 минут на скорости 1500 об/мин. Полученную плазму замораживали при температуре -70°C с последующим одномоментным исследованием всех образцов. Диапазон измерения 0,12–100 нг/мл. Чувствительность 0,12 нг/мл. Нормальными значениями для человеческой плазмы считали уровень копептина 0,84 нг/мл, для сыворотки крови чело-

века – 0,65 нг/мл, определенные производителем набора реагентов. Постановка анализа – ручная. Количественный учет полученных результатов произведен с помощью аппаратно-программного комплекса «Эксперт-Лаб ИФА-РИДЕР» согласно протоколу, предоставленному производителем.

В рамках исследования для количественного определения уровня сердечного тропонина был использован диагностический набор реагентов TnTTestKit, предназначенный для использования с анализатором AQT90 FLEX фирмы RADIOMETR. Проводилось тестирование всех участников исследования. Забор проб цельной крови производили путем венопункции в вакуумные пробирки VACUETTE с добавлением ЭДТА или литий-гепарина. Анализ проб крови производили не позднее 3 часов после забора с соблюдением условий хранения при комнатной температуре $+22-25^\circ\text{C}$ с последующим повторным забором образцов и тестированием в динамике через 12 часов, согласно протоколу, предоставленному производителем наборов реагентов. Чувствительность анализа и диапазон измерения для TnT составил: предел обнаружения 0,01 мкг/л (10 нг/л), регистрируемый диапазон 0,010–0,025 мкг/л (100–250 нг/л), 99-я перцентиль 0,017 мкг/л (17 нг/л). Тестирование проводилось в одинаковых по времени условиях во всех группах. Постановка пробы полностью автоматизирована с применением анализатора AQT90 FLEX с непрерывным режимом работы, использующим методы иммуноанализа и флуориметрии с временным разрешением (TRF).

Конечные точки

Оценка, сопоставление и сравнительный анализ результатов групп производился в момент поступления, через 3–12 часов и в течение всего периода госпитализации по достижении конечных точек. К конечным точкам отнесены: развитие повторных острых сердечно-сосудистых событий (повторный инфаркт миокарда, кардиогенный шок, острая левожелудочковая недостаточность), смерть, экстренное повторное коронарное вмешательство.

Статистический анализ

Для проведения статистического анализа использована программа SPSS, версия 10/11. Непараметрические переменные выражены в виде медианы (диапазон), параметрические переменные – в виде доверительного интервала [95% ДИ]. Связи между копептином и тропонином T, демографические данные, факторы риска и клинические состояния были проанализированы с помощью критерия Манна–Уитни и корреляции Спирмена. Независимые предикторы смертности были определены с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Влияние уровня

копептина на прогноз были визуализированы с помощью метода кривых Каплана–Мейера, корреляционную связь между копептином и непараметрическими переменными, а также стратификацию пациентов по медиане концентрации копептина в плазме оценивали с помощью ранговой корреляции Спирмена. Прогностическая точность значений плазменной концентрации копептина проводилась путем анализа площади под кривой Receiver Operating Characteristics (AUC ROC); точка отсечения для расчета эффективности в диагностике копептина определена с помощью AUC ROC при анализе групп с диагностированным ОИМ и неподтвержденным острым коронарным событием. Уровень значимости считался достоверным при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В ходе исследования проанализированы образцы плазмы 128 пациентов, поступивших в приемное отделение с направительным диагнозом ОКСбпСТ в первые 3 часа от манифестации болевого синдрома в груди, у которых были исследованы уровни тропонина Т и копептина при поступлении, с повторным тестированием на тропонин Т через 12 часов. Период наблюдения в среднем составил $7,5 \pm 3,5$ дней. При сопоставлении основных клинических параметров пациентов, включенных в исследование, установлено, что пациенты всех подгрупп в зависимости от достижения ими конечных точек были сопоставимы по возрасту и основным клиническим, лабораторным и инструментальным параметрам. Все пациенты в данном исследовании были рандомизированы на три основные группы в зависимости от исхода ОКС: первая группа пациентов – с подтвержденным ОИМ, вторая группа – пациенты с исходом ОКС в нестабильную стенокардию, третья группа пациентов – с неподтвержденным коронарным событием.

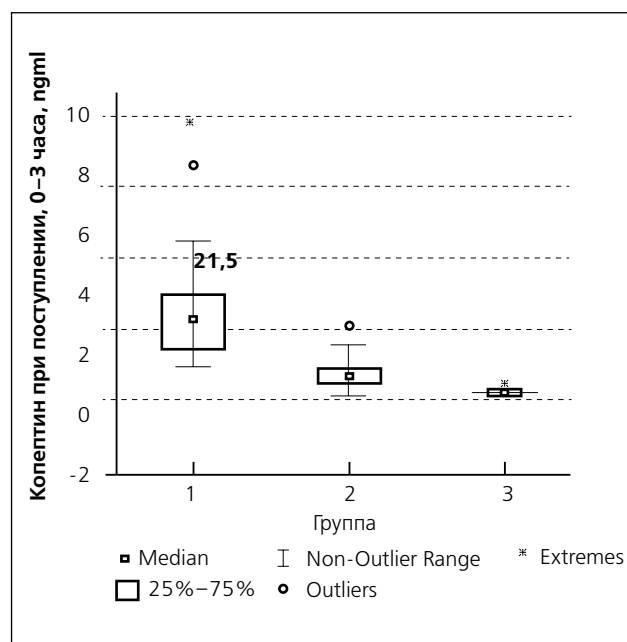
Среднее значение копептина в диапазоне 0–3 часа в первой группе составило $2,6 \pm 1,8$ нг/мл, во второй группе – $0,7 \pm 0,4$ нг/мл, в третьей группе – $0,2 \pm 0,1$ нг/мл.

Средние значения тропонина Т при поступлении в первой группе составили $64,5 \pm 25,2$ нг/л (медиана 63,5; 50,0–80,0), во второй и третьей группах эти показатели были на уровне $48,9 \pm 14,5$ нг/л (медиана 50,0; 44,0–50,0) и $48,7 \pm 2,3$ нг/л (медиана 50,0; 49,0–50,0) соответственно.

Среднее значение тропонина Т через 12 часов в первой группе составило $415,7 \pm 344,2$ нг/л (медиана 264,5; 192,0–559,0), во второй группе $109,3 \pm 114,2$ нг/л (медиана 68,0; 50,0–112,0) и $66,2 \pm 35,4$ нг/л (медиана 50,0; 50,0–70,0) в третьей группе (рис. 2).

Во всей популяции пациентов уровень копептина с ОИМ был значительно выше в сравнении с группой с НС и без ОКС (медиана – 2,1 нг/мл против 0,7 нг/мл и 0,2 нг/мл соответственно; $p < 0,0001$), рис. 1.

Рис. 1. Значение копептина в группах при поступлении за первые 3 часа в нг/мл

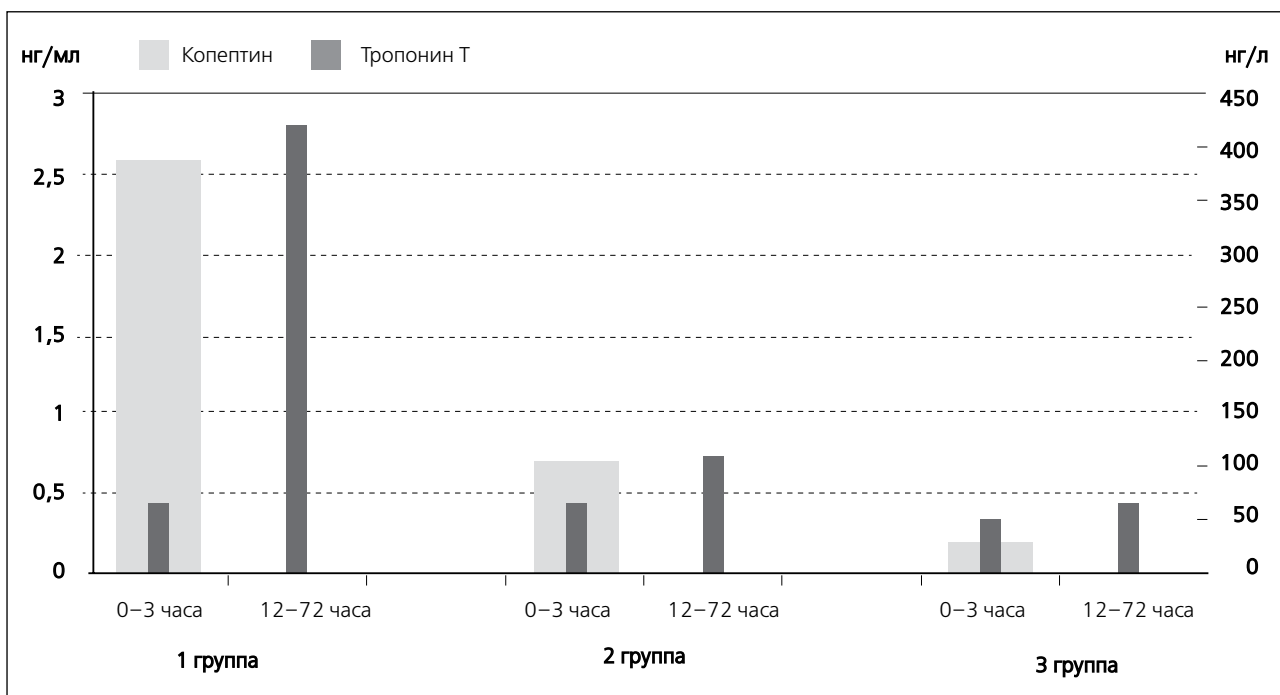


Не отмечено достоверных различий в уровнях копептина между мужчинами и женщинами, передней и другой локализацией ИМ, анамнезом ИМ и артериальной гипертензии, проведенным и не проведенным ЧКВ. Уровень копептина коррелировал с возрастом, скоростью клубочковой фильтрации, классом по Киллипу и тропонином Т ($r = 0,36$; $p < 0,0005$).

Достоверно значимые показатели госпитальной летальности отмечались в первой группе ($p < 0,0001$), в то время как во второй и третьей группах летальных исходов не зарегистрировано. Количество умерших пациентов в первой группе составило 12 человек (23,1%), из них у 6 диагностирован повторный инфаркт миокарда, 5 пациентов умерли в результате острой левожелудочковой недостаточности, у 1 пациента развился кардиогенный шок. Все умершие пациенты имели значительное повышение уровня копептина по сравнению с остальными пациентами первой группы. Среднее значение копептина у данных больных составило $5,1 \pm 2,28$ нг/мл (медиана 4,12; 2,91–9,24). С помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена выявлена прямая корреляционная связь между уровнем копептина и развитием повторных острых коронарных событий в стационаре ($r_s = +1$, $p < 0,0001$) и госпитальной летальностью ($r_s = +0,7$, $p < 0,0001$).

В обследованной выборке пациентов с ОКС повышение уровня копептина при поступлении $> 2,95$ нг/мл по данным ROC-кривой (со средним значением более 2,5 нг/мл) было ассоциировано с достоверным увеличением риска смерти и развития повторных острых сердечно-сосудистых событий – ОР 96,86 [13,60; 689,68, $p < 0,00001$], с положительным прогностическим значением 100,00% (95% ДИ 75,75–100,00%), рис. 2 и 4.

Рис. 2. Показатели уровня копептина (нг/мл) и тропонина Т (нг/л) по группам, среднее значение

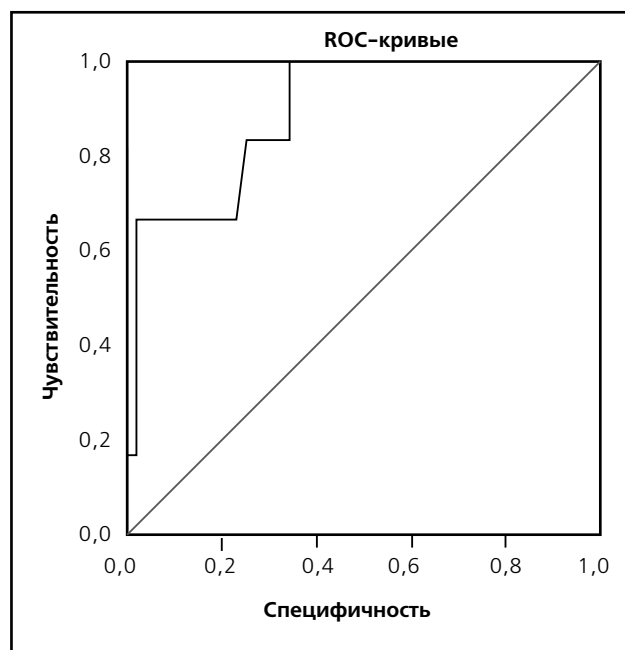


В многофакторном анализе (логистическая регрессия) копептин в первые 3 часа от манифестации болевого синдрома ОШ 5,27 [2,42; 8,99] выступал более сильным независимым предиктором достижения первичных конечных точек в течение периода госпитализации после ИМ по сравнению с тропонином Т в тот же временной промежуток – ОШ 1,02 [0,99; 1,04]. Прогностическая положительная ценность тропонина Т как предиктора госпитальной летальности и повторного ИМ значительно повышалась через 12 часов – ОШ 4,93, с чувствительностью 24% (95% ДИ 14,3–37,4), специфичностью 100% (95% ДИ 95–100), положительным прогностическим значением 100% (95% ДИ 75,8–100) и точностью 69,4% (95% ДИ 59–78,1), рис. 3.

Площади под операторскими характеристическими кривыми (ROC) в первые 3 часа от возникновения болевого синдрома составили: для копептина 0,99 (95% ДИ 0,99–1,0) и 0,67 (95% ДИ 0,5–0,83) для тропонина Т соответственно (рис. 4).

По данным ROC-кривой копептин обнаружил предикторные свойства в отношении рецидива ОИМ и риска развития повторных острых сердечно-сосудистых осложнений при увеличении его уровня > 2,95 нг/мл, что обуславливает возможность его использования как маркера повторного острого коронарного события в 7-дневный период после ОИМ с учетом 85,7% чувствительности (95% ДИ 60,06–95,9) и 100% специфичности (95% ДИ 96,74–100,00). Высокая чувствительность и специфичность в данном исследовании, вероятно, обусловлена небольшой выборкой респондентов.

Рис. 3. Площадь под кривой для значения тропонина Т за 12–72 часа наблюдения в нг/л



Комбинированная стратегия использования тропонина Т (тестирование в динамике 12–72 часа) и копептина в первые 3 часа от начала болевого синдрома в качестве маркеров риска возникновения повторного ИМ и острых сердечно-сосудистых осложнений повышала операторские характеристические кривые ROC-анализа до 0,9 (95% ДИ 0,81–1).

При сопоставлении расчетных рисков внутриспитальной смертности и 6-месячной летальности

Рис. 4. ROC-кривые значений копептина (нг/мл) и тропонина Т (нг/л) в первые 3 часа от начала болевого синдрома

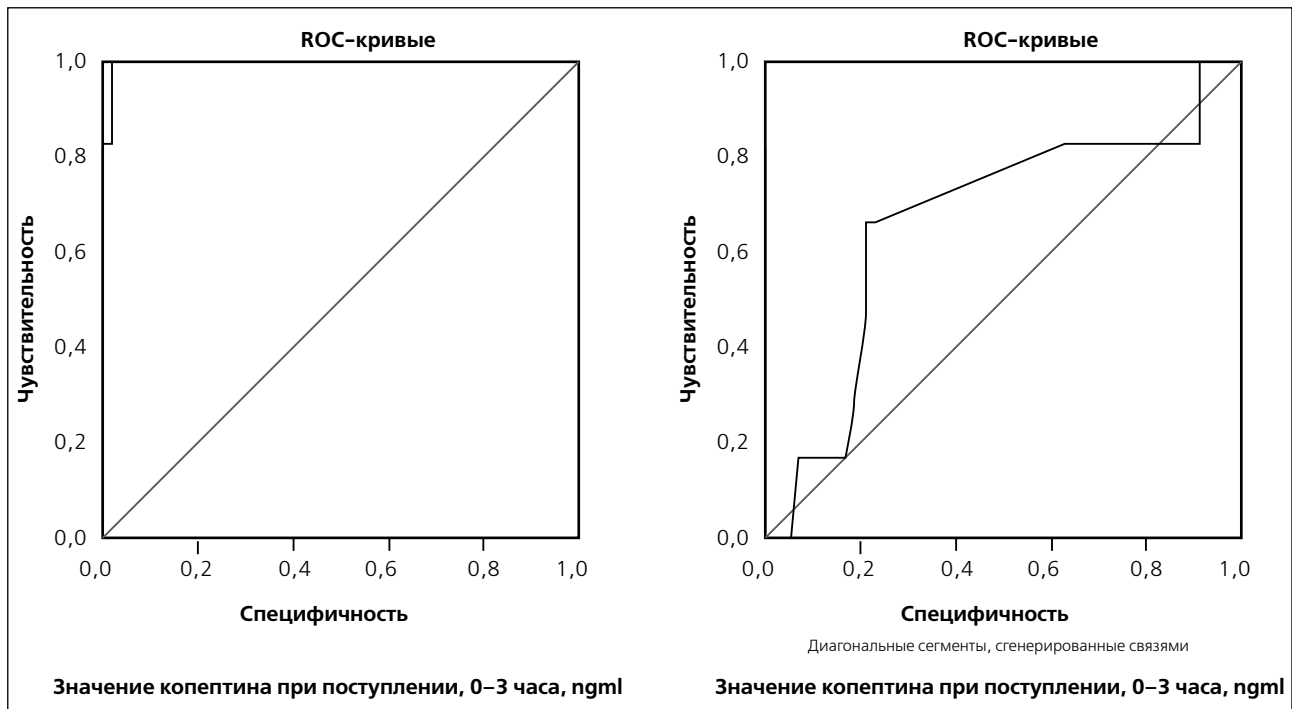
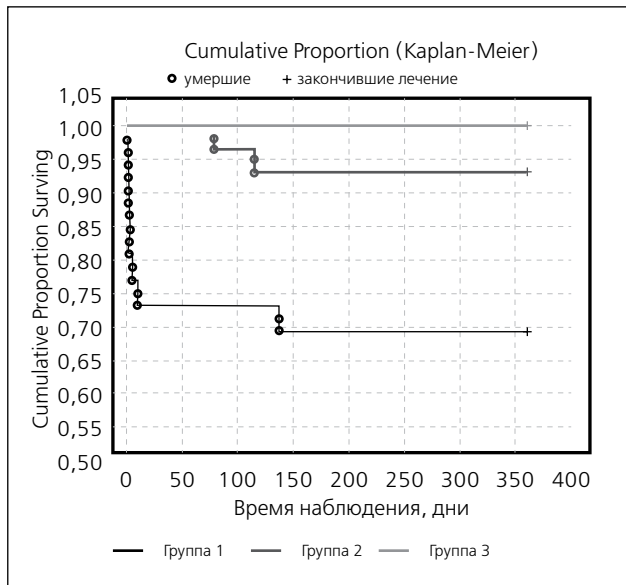


Рис. 5. Кривые выживаемости исследуемых групп



у пациентов, включенных в исследование, выявлено, что единственным различием, достигавшим степени статистической значимости в сформированной выборке, был риск внутригоспитальной смертности (рис. 5). В целом обнаружены статистически значимые различия в кривых выживаемости ($p=0,00022$). Используя критерий Гехана, в настоящем исследовании выявлены достоверные различия между первой и второй группами ($p=0,00063$) а также первой и третьей группами ($p=0,00858$). Между второй и третьей группами статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

Обсуждение и выводы

При проведении оценки прогностической значимости биомаркеров миокардиальной дисфункции для определения краткосрочного риска наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий установлено, что пациенты с высоким уровнем копептина ($> 2,95$ нг/мл) имели значимо более высокий риск как летального исхода, так и достижения комбинированной конечной точки. В обследованной выборке пациентов с ОКС повышение плазменного уровня копептина выше определенного порогового уровня было ассоциировано с достоверным увеличением риска смерти и риском развития повторных острых сердечно-сосудистых осложнений. Риск летального исхода у таких пациентов был выше в 5 раз.

Расширение числа предикторов острых коронарных событий, с учетом полученных результатов и литературных данных, позволило разработать классификационное правило с высокой положительной предсказывающей способностью. Добавление к предикторам показателей уровня копептина повышало чувствительность и специфичность модели (площадь под ROC-кривой $-0,9$), при этом суммарный процент правильных классификаций достигал 100%. Уровень копептина при ОКС варьирует в широких пределах (0,7... 9,24 нг/мл) и зависит от времени с момента манифестации ОКС ($R = -0,761$, $p < 0,05$). Плазменный уровень копептина до 3 часов с момента манифестации ОКС достоверно был выше у пациентов с инфарктом миокарда ($p < 0,0001$); в группе

пациентов, показатели копептина которых превышали 2,95 нг/мл, имелась прямая корреляционная связь между уровнем копептина и развитием повторных острых коронарных событий в стационаре ($r_s = +1$, $p < 0,0001$) и госпитальной летальностью ($r_s = +0,7$, $p < 0,0001$). Плазменный уровень копептина при остром коронарном синдроме является независимым от пола, возраста и тяжести состояния индикатором риска летального исхода. Уровень копептина зависит от времени с момента манифестации острого коронарного синдрома: определенный в первые 3 часа, он может рассматриваться как ранний маркер инфаркта миокарда.

По результатам настоящего исследования выявлено, что плазменный уровень копептина является значимым индикатором риска наступления летального исхода и повторных острых сердечно-сосудистых осложнений при ОКСбпСТ. Использование расширенного за счет копептина набора предикторов позволяет увеличить точность оценки краткосрочного прогноза риска развития фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий практически до 100%.

Выводы

Копептин может быть использован в качестве нового прогностического маркера риска развития повторных острых сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов с ОИМбпСТ независимо от установленных традиционных факторов риска. Стратегия комбинированного определения копептина и тропонина Т является более информативной в прогнозировании рисков и исходов, чем тактика изолированного исследования каждого маркера по отдельности, и может быть полезна для стратификации риска и прогнозирования госпитальной летальности у пациентов с ОИМбпСТ.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Chavey WE II, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation* 2007;116:148-304.
2. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA, J. Am. Med. Assoc.* 2000;284:835-42.
3. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr, Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study ((GRACE). *BMJ*. 2006;333:1091.
4. Roberts R, Fromm RE. Management of acute coronary syndromes based on risk stratification by biochemical markers: an idea whose time has come. *Circulation*. 1998;98:1831-3.
5. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S; ESC Scientific Document Group. Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2016;37(3):267-315.
6. Holwerda DA. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I. Isolation characterization. *Eur. J. Biochem.* 1972;28:334-9.
7. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dunser MW. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol. Metab.* 2008;19:43-9.
8. Nickel CH, Bingisser R, Morgenthaler NG. The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department. *BMC Med.* 2012;10:7-14.
9. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG, Squire IB, Davies JE, Bergmann A, Ng LL. 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.