

Surowiec Agnieszka, Rogowicz Daniel, Wołowicz Łukasz, Kochański Bartosz, Wołowicz Małgorzata, Plaskiewicz Anna, Krakowska Alicja, Zukow Walery. Przydatność rokownicza nowych markerów w przewlekłej skurczowej niewydolności serca = The prognostic usefulness of new markers in chronic systolic heart failure. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(8):11-22. ISSN 2391-8306. DOI [10.5281/zenodo.22209](https://doi.org/10.5281/zenodo.22209)

<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.22209>

<https://pbn.nauka.gov.pl/works/599236>

POL-index <https://pbn.nauka.gov.pl/polindex/browse/article/article-8513eaa7-5cb2-478b-9e97-a2125f241da8>

<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%288%29%3A11-22>

Formerly Journal of Health Sciences. ISSN 1429-9623 / 2300-665X. Archives 2011–2014

<http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive>

Deklaracja.

Specyfika i zawartość merytoryczna czasopisma nie ulega zmianie.

Zgodnie z informacją MNiSW z dnia 2 czerwca 2014 r., że w roku 2014 nie będzie przeprowadzana ocena czasopism naukowych; czasopismo o zmienionym tytule otrzymuje tyle samo punktów co na wykazie czasopism naukowych z dnia 31 grudnia 2014 r.

The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Part B item 1089. (31.12.2014).

© The Author (s) 2015;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland and Radom University in Radom, Poland. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 20.06.2015. Revised 15.07.2015. Accepted: 25.07.2015.

Przydatność rokownicza nowych markerów w przewlekłej skurczowej niewydolności serca

The prognostic usefulness of new markers in chronic systolic heart failure

Agnieszka Surowiec¹, Daniel Rogowicz¹, Łukasz Wołowicz¹, Bartosz Kochański²,
Małgorzata Wołowicz³, Anna Plaskiewicz², Alicja Krakowska², Walery Zukow⁴

¹Studenckie Koło Naukowe Diagnostyki i Terapii Niewydolności Serca, II Katedra Kardiologii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Katedra i Klinika Rehabilitacji, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

³Koło Naukowe Psychologii Zarządzania, Katedra Nauk Społecznych, Katolicki Uniwersytet Lubelski Jana Pawła II

⁴Instytut Kultury Fizycznej, Wydział Kultury Fizycznej, Zdrowia i Turystyki, Uniwersytet Kazimierza Wielkiego w Bydgoszczy

Streszczenie

Przewlekła skurczowa niewydolność serca (PNS) jest chorobą o złożonej symptomatologii. PNS dzieli się na skurczową oraz na niewydolność serca (NS) z zachowaną frakcją wyrzutową. Choroba ta występuje u około 1-2% dorosłych w krajach rozwiniętych, natomiast u osób >70 roku życia odsetek ten stanowi >10%. Niewydolność serca stanowi jedną z wiodących przyczyn śmierci i niepełnosprawności na świecie, ponadto charakteryzuje się stale rosnącą zapadalnością. W przebiegu tej choroby w mięśniu sercowym dochodzi do niekorzystnych zmian, które mogą zostać zatrzymane lub nawet cofnięte poprzez wczesne, odpowiednie i zintensyfikowane leczenie. Chorzy na PNS stanowią niejednorodną grupę, a wpływ na stężenie peptydów natriuretycznych mają różne czynniki kliniczne, takie jak wiek, płeć, funkcja nerek, funkcja tarczycy, indeks masy ciała oraz niedokrwistości. Ponadto ocena stężenia peptydów natriuretycznych nie charakteryzuje wszystkich mechanizmów, które stanowią podłoże niewydolności serca. Zarówno chorzy ze skurczową PNS jak i chorzy z zachowaną frakcją wyrzutową mają podobne objawy, ale różne przyczyny patofizjologiczne NS oraz odmienną odpowiedź na leczenie. Na skutek tych wszystkich ograniczeń peptydów natriuretycznych w dalszym ciągu poszukuje się nowych markerów, które w lepszy i dokładniejszy sposób będą oceniały rokowanie chorych na PNS w praktyce klinicznej. Celem pracy jest przedstawienie roli wybranych nowych markerów w stratyfikacji ryzyka chorych z przewlekłą skurczową niewydolnością serca.

Abstract

Chronic systolic heart failure (CHF) is a disease with complex symptomatology. Chronic CHF can be divided into systolic and heart failure (NS) with preserved ejection fraction. Approximately 1-2% of adults suffer from the disease in the developed countries, whereas it affects >10% of patients > 70 years of age. Heart failure is one of the leading causes of death and disability in the world, furthermore it is characterized by an ever-increasing incidence. In the course of the disease adverse changes take place in the heart muscle, however, these changes can be stopped or even reversed by timely, relevant and intensified treatment. Patients with CHF are a heterogeneous group and the influence on the concentration of natriuretic peptides have various clinical factors such as age, sex, renal function, thyroid function, body mass index and anemia. Moreover, the evaluation of natriuretic peptides does not characterize all the mechanisms that underlie heart failure. Both patients with systolic CHF and patients with preserved ejection fraction have similar symptoms but different pathophysiological causes of NS and a different response to treatment. As a result of all these limitations related to natriuretic peptides there are still searches for new

markers that will assess the prognosis of CHF patients in clinical practice better and more accurately. The aim of the study is to present the role of new (selected) markers in risk stratification of patients with chronic systolic heart failure.

Słowa kluczowe: przydatność rokownicza, markery, przewlekła skurczowa niewydolność serca.

Key words: prognostic usefulness, markers, chronic systolic heart failure.

Wstęp

Niewydolność serca (NS) to stan, w którym na skutek nieprawidłowości budowy oraz czynności serca dochodzi do zmniejszenia pojemności minutowej serca w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek ustroju, lub pojemność minutowa serca jest zachowana kosztem podwyższonego ciśnienia napełniania. Przewlekłą niewydolność serca (PNS) dzieli się na skurczową oraz na NS z zachowaną frakcją wyrzutową. W skurczowej PNS frakcja wyrzutowa nie jest jednoznacznie określona i wynosi <35-45%, natomiast w PNS z zachowaną frakcją wyrzutową wynosi ona >45-50% [1].

NS występuje u około 1-2% dorosłych w krajach rozwiniętych, natomiast u osób >70 roku życia odsetek ten stanowi >10% [2]. Rozpoznanie niewydolności serca w populacji USA wiązało się tym, że 60% mężczyzn oraz 45% kobiet umierało w ciągu 5 lat [3]. NS stanowi jedną z wiodących przyczyn śmierci i niepełnosprawności na świecie, ponadto charakteryzuje się stale rosnącą zapadalnością [4]. W przebiegu NS w mięśniu sercowym dochodzi do niekorzystnych zmian, które mogą zostać zatrzymane lub cofnięte poprzez wczesne, odpowiednie i zintensyfikowane leczenie. Powyższe fakty sprawiają, że wielu badaczy poszukuje lepszych metod diagnostycznych pozwalających wyodrębnić chorych z niekorzystnym rokowaniem z zamiarem zmniejszenia śmiertelności poprzez wdrożenie wczesnego i zintensyfikowanego leczenia [5].

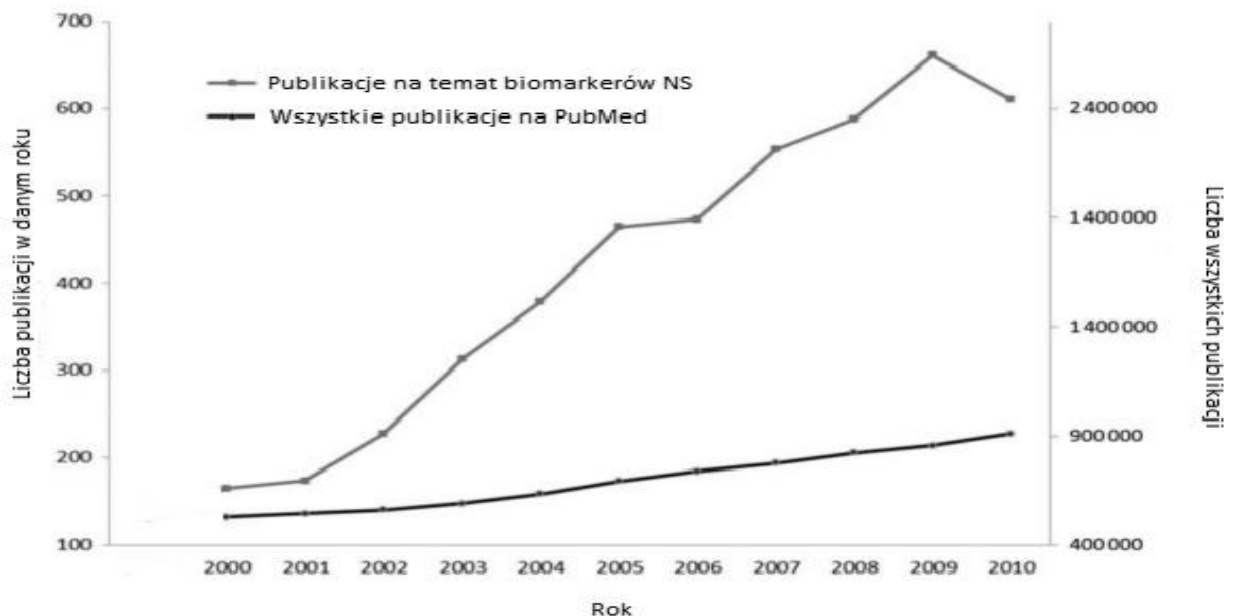
W Europejskich wytycznych u chorych z PNS należy rozważyć oznaczenie peptydów natriuretycznych (BNP, NT-proBNP) w celu uzyskania informacji prognostycznych [1]. W amerykańskich wytycznych w celu oceny rokowania u chorych z PNS brane są pod uwagę 3 grupy markerów: peptydy natriuretyczne (BNP, NT-proBNP), markery uszkodzenia mięśnia sercowego (troponina T i I) oraz markery włóknienia mięśnia sercowego (galektyna-3 i sST2) [6]. Pomimo szerokiego zastosowania oznaczania peptydów natriuretycznych do oceny rokowania u chorych z PNS należy pamiętać, że również te uznane markery mają ograniczenia. Chorzy na PNS stanowią niejednorodną grupę, a wpływ na stężenie peptydów natriuretycznych mają różne czynniki kliniczne, takie jak wiek, płeć, funkcja nerek, funkcja tarczycy, indeks masy ciała oraz niedokrwistości [7]. Ponadto ocena stężenia peptydów

natriuretycznych nie charakteryzuje wszystkich mechanizmów, które stanowią podłoże niewydolności serca. Zarówno chorzy ze skurczową PNS jak i chorzy z zachowaną frakcją wyrzutową mają podobne objawy, ale różne przyczyny patofizjologiczne NS oraz odmienną odpowiedź na leczenie [6]. Na skutek tych wszystkich ograniczeń peptydów natriuretycznych w dalszym ciągu poszukuje się nowych markerów, które w lepszy i dokładniejszy sposób będą oceniały rokowanie chorych na PNS w praktyce klinicznej.

Celem pracy jest przedstawienie roli wybranych nowych markerów w stratyfikacji ryzyka chorych z przewlekłą skurczową niewydolnością serca.

Podział nowych markerów w niewydolności serca

W ostatnich latach obserwuje się znaczący wzrost publikacji na temat biomarkerów w NS, co przedstawia rycina 1.



Ryc. 1. Liczba publikacji na temat biomarkerów w niewydolności serca w PubMed porównana do liczby wszystkich publikacji w latach 2000-2010. Opracowano na podstawie [8].

Mnogość nowych biomarkerów w PNS sprawia, że klasyfikuje się je w zależności od procesów, w które są zaangażowane. Możemy wyróżnić takie grupy markerów jak: markery stanu zapalnego, markery stresu oksydacyjnego, markery włóknienia oraz remodelingu macierzy zewnątrzkomórkowej, markery neurohormonalnej aktywacji, markery uszkodzenia kardiomiocytów, markery stresu kardiomiocytów [8,9].

W naszej pracy zostaną zaprezentowane 3 nowe markery rokownicze w przewlekłej skurczowej niewydolności serca to jest białko C-reaktywne oznaczane metodą o wysokiej czułości (hs-CRP, marker stanu zapalnego), ST2 – białko tłumienia rakotwórczości (ang. supression of tumorigenicity 2) i jego forma rozpuszczalna sST2 - marker włóknienia oraz remodelingu macierzy zewnątrzkomórkowej, sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe (H-FABP, markery uszkodzenia kardiomiocytów).

Markery te informują o różnych patomechanizmach biorących udział w etiologii PNS oraz z dużym prawdopodobieństwem mają szansę być szeroko stosowane w niedalekiej przyszłości [9].

hs-CRP

Białko C-reaktywne (CRP) jest białkiem ostrej fazy, które jest produkowane przez wątrobę m.in. pod wpływem interleukiny 6 oraz czynnika martwicy nowotworu alfa. CRP bierze udział w odpowiedzi immunologicznej- chroni organizm przed infekcjami bakteryjnymi oraz zmniejsza stopień ewentualnych uszkodzeń tkanek w procesie zapalnym. Jego stężenie może ulegać zmianie w przebiegu różnego rodzaju ostrych i przewlekłych chorób zapalnych, ale także w chorobach układu krążenia. W NS stan zapalny o niewielkim nasileniu przyczynia się do jej progresji, co sprawia, że w licznych publikacjach pomiaru stężenia CRP dokonuje się metodą o wysokiej czułości (hs-CRP)[10]. Zapewnia to dokładniejsze pomiary przy niższych stężeniach CRP. W licznych publikacjach wykazano, że stężenie hs-CRP obok NT-proBNP było niezależnym markerem rokowniczym w przewlekłej skurczowej niewydolności serca. Podwyższony poziom hs-CRP wiązał się z większym ryzykiem zgonu lub ponownej hospitalizacji z powodu PNS [11]. Lok i wsp. porównali moc diagnostyczną hs-CRP i NT-proBNP oraz nie zaobserwowali istotnie statystycznych różnic pomiędzy tymi testami [12], natomiast w badaniu Windram'a i wsp. wykazano, że moc diagnostyczna NT-proBNP była istotnie statystycznie większa, niż hs-CRP [13]. Jednakże w niektórych badaniach najgorszym rokowaniem cechowali się chorzy, którzy mieli podwyższone stężenie zarówno NT-proBNP jak i hs-CRP [14][13][15]. W analizie chorych z badania CORONA nie wykazano, że poziom hs-CRP jest niezależnym czynnikiem rokowniczym, natomiast silnym czynnikiem ryzyka zgonu oraz wielu innych punktów końcowych był poziom NT-proBNP[16]. W dostępnych publikacjach grupy badanych były stosunkowo niewielkie, ponadto występują różnice pomiędzy obserwowanymi grupami chorych, metodologią badania, więc w celu jednoznacznego wykazania roli rokowniczej hs-CRP u chorych na PNS niezbędne jest potwierdzenie takiej przydatności

w wielośrodkowych, wystandaryzowanych badaniach obejmujących zróżnicowanych chorych [11].

ST2

Receptor ST2 należy do rodziny receptorów dla interleukiny 1. Gen dla ST2 koduje trzy izoformy białka ST2 : białko przezbłonowe (ST2L), wydzielniczą rozpuszczalną postać ST2 (sST2) oraz wariant ST2 (ST2V). Długa postać przezbłonowa receptora ST2 (ST2L) jest zlokalizowana głównie na powierzchni limfocytów Th2, komórek NK i NKT, mastocytów, komórek dendrytycznych oraz granulocytów. Moduluje ona odpowiedź limfocytów T pomocniczych, odgrywając rolę w indukowaniu tolerancji immunologicznej. ST2L łączy się z interleukiną 33 (IL-33), która jest indukowana oraz uwalniana z komórek śródbłonka i fibroblastów podczas rozciągania kardiomiocytów. ST2L wywiera kardioprotekcyjny wpływ na serce podczas mechanicznego przeciążenia i przeciwdziała włóknieniu. Wydzielnicza postać receptora ST2 służy jako receptor wychytujący cząsteczki IL-33. Hamuje on tym samym jej aktywność biologiczną. Ponadto zwiększoną syntezę receptora sST2 mogą indukować cytokiny o charakterze prozapalnym m.in. TNF- α i IL-6. Białko sST2 hamuje kardioprotekcyjny wpływ interakcji pomiędzy IL-33 i ST2L, a działanie to jest wprost proporcjonalne do stężenia sST2 [17–21].

Ky i wsp. na grupie 1141 pacjentów z przewlekłą skurczową niewydolnością serca określili związek pomiędzy osoczymym poziomem stężenia ST2, a śmiertelnością ogólną lub koniecznością transplantacji serca. Badanie wykazało, że kombinacja ST2 i NT-proBNP jest istotnie statystycznie lepsza w stratyfikacji ryzyka w tej grupie chorych, niż sam tylko poziom NT-proBNP [22].

Do tożsamyh wniosków doszli Domingo i wsp. oraz Sobczak i wsp. [18,23]. Pierwsi z wyżej wymienionych autorów za punkt końcowy swojego badania przyjęli nagły zgon sercowy, natomiast Sobczak i wsp. na grupie 145 pacjentów z przewlekłą skurczową niewydolnością serca (frakcja wyrzutowa $\leq 30\%$) ocenili związek pomiędzy stężeniem osoczonego ST2, a częstością występowania złożonego punktu końcowego: śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych, rehospitalizacja z powodu zaostrzenia PNS, pogorszenie stanu klinicznego o klasę NYHA, czy konieczność zwiększenia dawek leków moczopędnych.

H-FABP

Sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe (H-FABP) jest niewielką molekułą występującą głównie w cytoplazmie kardiomiocytów, a jego podstawową funkcją jest wewnątrzkomórkowy transport wolnych kwasów tłuszczowych. Uszkodzenie kardiomiocytów wiąże się z szybkim wzrostem stężenia H-FABP we krwi obwodowej, co pozwala ocenić stopień uszkodzenia komórek mięśnia sercowego w trakcie progresji PNS. Wyniki dotychczasowych badań sugerują, że stężenie H-FABP może być wartościowy markerem oceniającym stopień uszkodzenia miokardium, który może stanowić jeden z kluczowych mechanizmów patofizjologii PNS [24][25]. W badaniach Otaki i wsp. [26], Niizeki i wsp. [24,27], chorzy na PNS z podwyższonym stężeniem H-FABP charakteryzowali się częstszym wystąpieniem zgonu sercowo-naczyniowego w odniesieniu do wszystkich chorych w danej grupie badanej. W dwóch badaniach Niizeki i wsp. [24,27] wykazano, że H-FABP jest bardziej czułym markerem rokowniczym niż troponina T w stratyfikacji ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego lub ponownej hospitalizacji z powodu PNS. W badaniu Setsuta i wsp. wykazano, że u chorych na skurczową PNS jednoczesne podwyższenie stężeń H-FABP i troponiny T wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia zgonu lub ponownej hospitalizacji z powodu PNS [25].

Cechy i zalecenia do przyszłego oznaczenia nowych markerów w NS

W ostatniej dekadzie w PubMed opublikowano blisko 6500 publikacji, które zawierały wyrażenie „biomarkery w niewydolności serca”. Niestety duża ilość doniesień o nowych markerach w PNS nie przełożyła się na wzrost liczby zalecanych markerów oceniających rokowanie u chorych z PNS w międzynarodowych wytycznych. Głównymi powodami tej sytuacji są niejednolita metodologia badań, niewystarczająca wielkość badanej grupy oraz brak jednoznacznego odniesienia wyników badań do praktyki klinicznej [28]. Powyższe fakty przyczyniły się do ustalenia cech, które powinien posiadać marker oznaczany w NS, a także stworzenia zaleceń co do sposobu, w jaki powinno się oznaczać nowe markery, co przedstawia tabela 2 [28].

Tab. I. Zalecenia w jaki sposób powinno zostać wykonane oznaczenie nowego markera w NS, aby było ono użyteczne. Opracowano na podstawie [5,8,28]

Oznaczenie laboratoryjne markera:	-akceptowalne dla pacjenta -marker stabilny zarówno w warunkach in vivo jak i in vitro -krótki czas oznaczenia, odpowiednia czułość i swoistość testu -test do oznaczenia markera tani, łatwo dostępny i prosty w wykonaniu
Metodologia badania:	-nowy marker powinien być oznaczony w jednorodnej dużej grupie badanych, której ma w przyszłości dotyczyć -analiza statystyczna powinna być wykonana w sposób uczciwy, dokładny, współczesny oraz zgodnie z obowiązującymi standardami
Cel oznaczenia markera:	-biomarker odzwierciedla patomechanizm, który przyczynia się do powstawania lub progresji niewydolności serca -oznaczenie markera dostarcza informacji o progresji choroby, diagnostycznych rokowniczych lub istotnych w procesie leczenia NS
Oznaczenie a praktyka kliniczna:	-marker powinien oceniać efektywność leczenia, wносить nowe informacje w odniesieniu do dostępnych informacji klinicznych oraz stosowanych markerów w praktyce klinicznej -koszty oznaczenia markera powinny być współmierne do korzyści

Nierzadko o sposobie leczenia PNS u pacjenta decyduje szacowany okres przeżycia. Sytuacja taka ma miejsce np. przy procedurze transplantacji serca lub implementacji wszczepialnego urządzenia [1]. Markery prognostyczne w PNS mogą zatem pełnić niezwykle ważną rolę, która polega na włączeniu właściwego a za razem kosztownego leczenia w odpowiednio krótkim czasie. Idealny marker rokowniczy w PNS powinien się charakteryzować wczesnym przywidywaniem negatywnych skutków choroby wśród pacjentów, a jego oznaczenie być proste, powszechne oraz tanie.

Ponadto oznaczenie takiego markera musi jednoznacznie i precyzyjnie dzielić pacjentów na grupy ryzyka nie tylko w grupie, na której zostało przeprowadzane badanie, lecz również w całej populacji chorych. Powinno ono także przyczyniać się do uzyskania nowych informacji w odniesieniu do dostępnych informacji klinicznych oraz stosowanych markerów w praktyce klinicznej [28]. Istotność statystyczna nie oznacza wcale, że dany marker będzie pełnił istotną rolę w praktyce klinicznej. Na przykład można wybrać marker, którego stężenie w NS jest podwyższone i czekać, aż liczba niekorzystnych zdarzeń będzie na tyle duża, że marker okaże się istotny statystycznie pomimo faktu, że jego oznaczenie nie wnosi nowych informacji w praktyce klinicznej [9]. Dodatkowo standaryzacja statystyczna i laboratoryjna oznaczenia nowych markerów w przyszłych publikacjach umożliwi ujednoczenie wyników z różnych publikacji, co prawdopodobnie ułatwi tworzenie międzynarodowych wytycznych na ich temat [28].

Coraz częściej ryzyko niekorzystnych zdarzeń u chorych na PNS ocenia się za pomocą kilku markerów rokowniczych jednocześnie. W ten sposób wartość rokownicza markerów może być większa niż kiedy, oceniają one rokowanie niezależnie. Dodatkowo panel rokowniczy składający się z kilku markerów dostarcza jednocześnie informacji o różnych procesach, które zachodzą w trakcie rozwoju PNS, np. stanie zapalnym i włóknieniu mięśnia sercowego. Należy jednak pamiętać, że jednoczesne oznaczenie wielu markerów rokowniczych może powodować niepotrzebne trudności w interpretacji takiego wyniku, a co więcej, tego typu oznaczenie może nie udzielić nam dodatkowych informacji klinicznych [28]. Przykładem badania, w którym u chorych na PNS oceniano jednocześnie 7 markerów rokowniczych jest badanie Bonnie i wsp. Wykazano w nim, że panel markerów w połączeniu z Seattle Heart Failure Model (SHFM) ma większą wartość rokowniczą niż sam SHFM [29]. Powyższe badanie stanowi istotną sugestię, że jednoczesne oznaczenie wielu markerów rokowniczych powinno mieć miejsce. Nie jest wykluczone, iż w przyszłości zaawansowane analizy statystyczne umożliwią wykrywanie wzorów korelacji bez wcześniejszej wiedzy o tym fakcie [28].

Podsumowanie.

Jednolite i spójne zasady projektowania badań powinny stanowić podstawę przyszłych prac badawczych, które w sposób jednoznaczny pozwolą wykazać rokowniczą rolę nowych markerów w przewlekłej skurczowej niewydolności serca. Powinny one obejmować rozsądny dobór obserwowanych chorych oraz mieć jasno wytyczone cele badania.

Doniesienia ostatnich lat pozwalają przypuszczać, że takie markery jak hs-CRP, sST2 czy H-FABP spełniają kryteria dobrego markera rokowniczego w skurczowej PNS. W celu potwierdzenia roli rokowniczej tych markerów sugeruje się wykonanie wielośrodkowych, randomizowanych badań na dużych liczebnie grupach chorych, które będą zgodne z najnowszymi zaleceniami na temat oznaczenia markerów w NS.

Bibliografia

- [1] Grupa Robocza 2012 Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) ds. Rozpoznania oraz Leczenia Ostrej i Przewlekłej Niewydolności Serca DWWZANSE (Hfa). *Kardiologia polska. Kardiol Pol* 2012;70:101–76.
- [2] Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137–46.
- [3] Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: Heart disease and stroke statistics-2010 update: A report from the american heart association. *Circulation* 2010;121:410–528.
- [4] Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah G a., et al. Prevention of heart failure: A scientific statement from the American Heart Association Councils on epidemiology and prevention, clinical cardiology, cardiovascular nursing, and high blood pressure research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisc. *Circulation* 2008;117:2544–65.
- [5] Clerico A, Passino C, Franzini M, Emdin M. Cardiac biomarker testing in the clinical laboratory: Where do we stand? General overview of the methodology with special emphasis on natriuretic peptides. *Clin Chim Acta* 2015;443C:17–24.
- [6] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147–239.
- [7] Vondráková D, Málek F, Ošťádal P, Krušger A, Neužil P. New biomarkers and heart failure. *Cor Vasa* 2013;55:e345–54.

- [8] Van Kimmenade RRJ, Januzzi JL. Emerging biomarkers in heart failure. *Clin Chem* 2012;58:127–38.
- [9] Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou V V, Butler J. Clinical adoption of prognostic biomarkers: the case for heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2012;55:3–13.
- [10] Hirschfield GM, Pepys MB. C-reactive protein and cardiovascular disease: New insights from an old molecule. *QJM - Mon J Assoc Physicians* 2003;96:793–807.
- [11] Araújo JP, Lourenço P, Azevedo A, Friões F, Rocha-Gonçalves F, Ferreira A, et al. Prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein in heart failure: a systematic review. *J Card Fail* 2009;15:256–66.
- [12] Lok DJ, Klip IT, Lok SI, Porte PWB De, Badings E, Wijngaarden J Van, et al. Incremental Prognostic Power of Novel Biomarkers Protein , Galectin-3 , and High-Sensitivity Troponin-T) in Patients With Advanced Chronic Heart Failure 2013.
- [13] Windram JD, Loh PH, Rigby AS, Hanning I, Clark AL, Cleland JGF. Relationship of high-sensitivity C-reactive protein to prognosis and other prognostic markers in outpatients with heart failure. *Am Heart J* 2007;153:1048–55.
- [14] Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski M a, Rector T, Masson S, et al. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation* 2005;112:1428–34.
- [15] Lamblin N, Mouquet F, Hennache B, Dagorn J, Susen S, Bauters C, et al. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:2245–50.
- [16] Wedel H, McMurray JJ V, Lindberg M, Wikstrand J, Cleland JGF, Cornel JH, et al. Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): incremental value of apolipoprotein A-1, high-sensitivity C-reactive peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail* 2009;11:281–91.

- [17] Tago K, Noda T, Hayakawa M, Iwahana H, Yanagisawa K, Yashiro T, et al. Tissue distribution and subcellular localization of a variant form of the human ST2 gene product, ST2V. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;285:1377–83.
- [18] Pascual-Figal DA, Ordoñez-Llanos J, Tornel PL, Vázquez R, Puig T, Valdés M, et al. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2174–9.
- [19] Shah R V, Januzzi JL. ST2: a novel remodeling biomarker in acute and chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2010;7:9–14.
- [20] Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation* 2002;106:2961–6.
- [21] Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie ANJ, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest* 2007;117:1538–49.
- [22] Ky B, French B, McCloskey K, Rame JE, McIntosh E, Shahi P, et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2011;4:180–7.
- [23] Sobczak S, Wojtczak-Soska K, Ciurus T, Sakowicz A, Pietrucha T, Lelonek M. Single sST2 protein measurement predicts adverse outcomes at 1-year follow-up in patients with chronic heart failure. *Pol Arch Med Wewnętrznej* 2014;124:452–8.
- [24] Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, Nozaki N. Persistently Increased Serum Concentration of Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein Predicts Adverse Clinical Outcomes in Patients With Chronic Heart Failure 2008;72:109–14.
- [25] Setsuta K, Seino Y, Kitahara Y, Arau M. Elevated Levels of Both Cardiomyocyte Membrane and Myofibril Damage Markers Predict Adverse Outcomes in Patients With Chronic Heart Failure 2008;72:569–74.

- [26] Otaki Y, Arimoto T, Takahashi H, Kadowaki S, Ishigaki D, Narumi T, et al. Prognostic Value of Myocardial Damage Markers in Patients with Chronic Heart Failure with Atrial Fibrillation. *Intern Med* 2014;53:661–8.
- [27] Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, Takabatake N, Nozaki N, Hirono O, et al. Heart-type fatty acid-binding protein is more sensitive than troponin T to detect the ongoing myocardial damage in chronic heart failure patients. *J Card Fail* 2007;13:120–7.
- [28] Ahmad T, Fiuzat M, Pencina MJ, Geller NL, Zannad F, Cleland JGF, et al. Charting a roadmap for heart failure biomarker studies. *JACC Heart Fail* 2014;2:477–88.
- [29] Ky B, French B, Levy WC, Sweitzer NK, Fang JC, Wu AHB, et al. Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure. *Circ Hear Fail* 2012;5:183–90.