

Prim. dr Dušan Miljković¹
Dr Nadica Kostić²

¹Dom zdravlja Varvarin
²Zdravstveni centar Kruševac

Nivo C-reaktivnog proteina u bolesnika sa akutnim infarktom miokarda

Ključne reči

C-reaktivni protein,
markeri oštećenja miokarda,
akutni infarkt miokarda

Sažetak

C-reaktivni protein (CRP) je osetljiv marker inflamacije i nezavisan faktor rizika za razvoj akutnih koronarnih sindroma. **Cilj rada** je da se odredi nivo CRP u bolesnika sa akutnim infarktom miokarda i ustanovi postojanje korelacije između inflamatornog odgovora izraženog C-reaktivnim proteinom i akutnog infarkta miokarda. Ispitivanje je obuhvatilo 38 bolesnika, 14 (36,8%) žena i 24 (63,2%) muškarca, prosečne starosti 61,3±7,5 godina, sa akutnim infarktom. Kod svih bolesnika su određivani CRP, kreatin-kinaza (CK), izoenzim CK-MB i laktat-dehidrogenaza (LDH). CRP je određivan imunoturbidimetrijski, a određivanje aktivnosti kardiospecifičnih enzima CK, CK-MB i LDH zasnovano je na kinetičkim metodima i vršeno je na višekanalnom autoanalizatoru KONELAB. Sva određivanja su vršena 8-12 i 28-52 časa posle nastanka akutnog infarkta. Prosečni nivo CRP pri prvom merenju, iznosio je 40,6±70,7 mg/L, a pri drugom 111,9±77,4 mg/L ($t=7,3$; $p<0,01$). CRP je kod prvog merenja bio povećan u 24/38 (63,1%) bolesnika, a vrednosti veće od 10 mg/L imalo je 14/38 (36,8%) bolesnika. Posle 28-52 sata od nastanka akutnog infarkta miokarda CRP je bio povećan kod svih 38 (100%) bolesnika, s vrednostima većim od 100 mg/L kod 18/38 (47,4%) bolesnika. Nađena je visoka vrednost stepena inflamatornog odgovora (7,2±7,1). Nije nađena korelacija između koncentracija CRP i CK i CRP i CK-MB.

Uvod

Patološki supstrat infarkta miokarda predstavlja aterosklerotska lezija, progresijom dovedena u stadijum kada postaje podložna rupturi, fisuri ili eroziji¹. Nedavna istraživanja su ukazala da bi inflamacija mogla imati ključnu ulogu u patogenezi ateroskleroze i inicijaciji akutnih koronarnih sindroma^{2,3}. C-reaktivni protein (CRP) se smatra senzitivnim i nespecifičnim reaktantom akutne faze koji se proizvodi kao odgovor na povredu tkiva, infekciju i inflamaciju. Monociti i makrofagi, inflamatorne ćelije, oslobađaju citokine interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 (IL-1) i tumor nekroza faktor (TNF) koji stimulišu hepatocite na produkciju CRP^{4,5}.

C-reaktivni protein je pentamerični protein, molekulske mase oko 118.000 kDa, koji se sastoji od pet identičnih subjedina od kojih se svaka sastoji od ostataka 206 aminokiselina⁶. Ispoljava značajnu patofiziološku ulogu u toku inflama-

torne reakcije: vezuje se za fosfolipin i tako prepoznaje strane patogene, aktivira sistem komplementa vezivanjem za neki od njegovih liganada, ali se može vezati i za fagocitne ćelije, što pokazuje da može inicirati eliminisanje ciljnih ćelija interakcijom sa humoralnim i ćelijskim efektornim sistemom inflamacije. CRP može indukovati proinflamatorne citokine i monocitni tkivni faktor kao i adhezione molekule (ICAM-1 i VCAM-1) u endotelnim ćelijama. Međutim, njegov neto efekat je antiinflamatorni, što je pokazano na transgenim miševima koji proizvode velike količine CRP⁷.

Utvrđena je pozitivna korelacija između nivoa CRP i incidencije koronarne bolesti a i povezanost sa ukupnim mortalitetom je visokosignifikantna⁸. Povišen nivo CRP se nalazi kod 10% zdravih, kod 20% bolesnika sa stabilnom anginom pectoris i varijant anginom, kod više od 65% bolesnika sa nestabilnom anginom i kod više od 90% bolesnika sa akutnim infarktom miokarda kome je prethodila nestabilna angina, ali

i kod manje od 50% bolesnika kod kojih je infarkt miokarda bio u potpunosti nenagovešten⁹. CRP je s drugim proteinima akutne faze uvršten u nove, uslovne i netradicionalne faktore rizika za ishemijsku bolest srca^{10,11}.

Cilj rada

Cilj rada je da se odredi nivo C-reaktivnog proteina kao markera inflamacije u bolesnika sa akutnim infarktom miokarda i ustanovi postojanje korelacije između inflamatornog odgovora izraženog C-reaktivnim proteinom i akutnog infarkta miokarda.

Metod

Ispitivanjem je obuhvaćeno 38 bolesnika, 14 (36,8%) žena i 24 (63,2%) muškarca, prosečne starosti $61,3 \pm 7,5$ godina sa akutnim infarktom miokarda. Određivani su C-reaktivni protein i kardiospecifični enzimi kreatin-kinaza (CK), izoenzim kreatin-kinaze (CK-MB) i laktat dehidrogenaza (LDH).

C-reaktivni protein je određivan imunoturbidimetrijski, a princip određivanja se sastoji u stvaranju aglutinacije sa anti-humanim serumom. Koncentracija CRP je direktno proporcionalna jačini aglutinacije. Referentne vrednosti su do 5,0 mg/L. Određivanje aktivnosti enzima CK, CK-MB i LDH zasnovano je na kinetičkim metodima. Određivanje je vršeno komercijalnim reagensima na temperaturi od 37°C, na višekanalnom autoanalizatoru KONELAB. Kao biološki materijal korišćen je nehemolizirani serum. Referentne vrednosti CK su za muškarce 38-174 U/L, za žene 26-140 U/L, CK-MB do 24 U/L i za LDH 225-450 U/L. Određivanja su vršena posle 8-12 sati i posle 28-52 časa od nastanka infarkta miokarda.

U statističkoj analizi korišćeni su deskriptivni metodi, srednje vrednosti, mere varijabiliteta, tabelarni i grafički prikaz. Zapažene razlike u frekvencijama parametrijskih obeležja merene su Student t testom, a neparametrijskih χ^2 kvadrat testom. Pri analizi moguće povezanosti i zavisnosti dveju pojava izračunavana je korelacija. Određivan je i stepen inflamatornog odgovora kao odnos maksimalne vrednosti CRP i maksimalne vrednosti kreatin-kinaze puta 100.

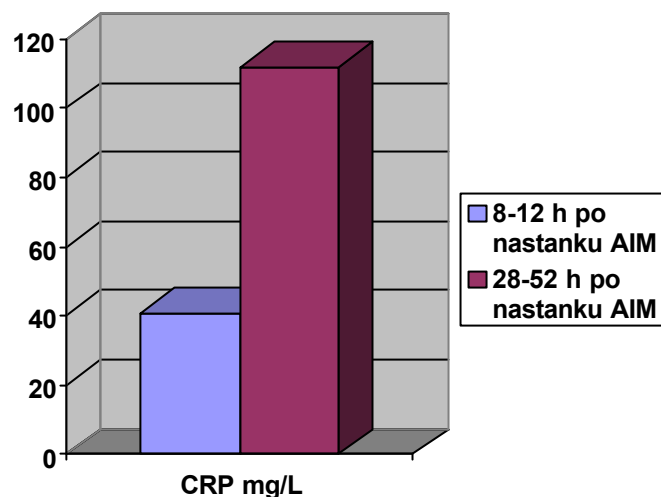
Rezultati

Prosečni nivo C-reaktivnog proteina, 8 do 12 sati posle nastanka akutnog infarkta miokarda, iznosio je $40,6 \pm 70,7$ mg/L, a posle 28 do 52 časa $111,9 \pm 77,4$ mg/L ($t=7,3$; $p<0,01$) (tabela 1 i grafikon 1). Prosečni nivo C-reaktivnog proteina kod žena pri prvom merenju bio je $84,8 \pm 96,5$ mg/L, a pri drugom $157,9 \pm 80,2$ mg/L, kod muškaraca $14,9 \pm 26,3$ mg/L i $85,2 \pm 61,5$ mg/L. Statističkom analizom potvrđena je značajno veća koncentracija C-reaktivnog proteina kod žena u odnosu na muškarce i pri prvom ($t=3,2$; $p<0,01$) i pri drugom merenju ($t=3,0$; $p<0,01$).

C-reaktivni protein je na prvom merenju bio povećan kod 24/38 (63,1%) bolesnika, a vrednosti veće od 10 mg/L imala su 14/38 (36,8%) bolesnika. U zdravih osoba nivo C-reaktivnog proteina je ispod 2 mg/L, međutim, u nekih se može kretati i do 10 mg/L, što se smatra posledicom limitirane stimulacije procesima, kao što su trivijalne povrede ili gingivitis, zbog čega se vrednosti ispod 10 mg/L smatraju klinički nevažnim⁷. Posle 28 do 52 časa od nastanka infarkta miokarda,

Tabela 1. Nivo C-reaktivnog proteina u bolesnika sa akutnim infarktom miokarda

CRP u mg/L	Akutni infarkt miokarda			
	8-12 h od nastanka		28-52 h od nastanka	
	broj	%	broj	%
0 - 4	10	26,3	-	-
5 - 9	14	36,8	-	-
10 - 49	4	10,5	8	21
50 - 99	4	10,5	12	31,6
> 100	6	15,9	18	47,4
Ukupno	38	100,0	38	100,0



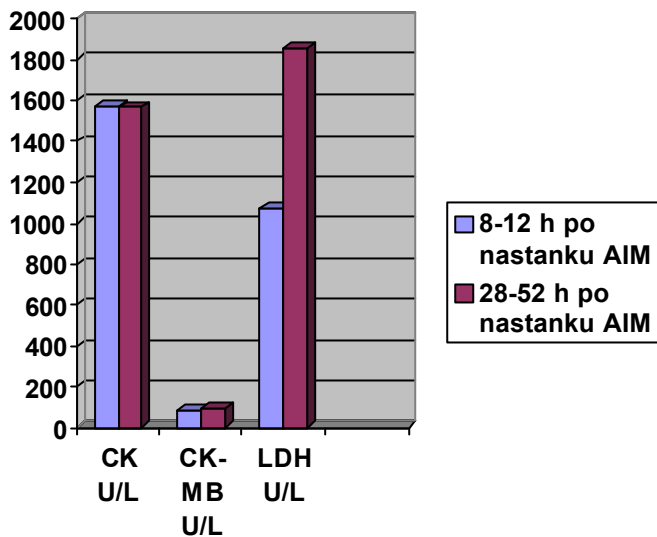
Grafikon 1. Nivo C-reaktivnog proteina u bolesnika sa akutnim infarktom miokarda

C-reaktivni protein je bio povećan kod svih 38 (100%) bolesnika, s koncentracijama većim od 100 mg/L nađenim kod 18/38 (47,4%) bolesnika (tabela 2).

Nađeni su veliki rasponi u koncentracijama C-reaktivnog proteina kod bolesnika, a pored oba infarkta miokarda, objašnjenje zašto postoji značajna razlika u koncentraciji CRP kod različitih osoba, nalazimo u postojanju individualnog akutno faznog odgovora i zato što se različite osobe razlikuju u profilu produkcije specifičnih citokina u različitim patofiziološkim stanjima⁷.

Nađene su visoke vrednosti kardiospecifičnih enzima, kreatin kinaze, izoenzima CK-MB i laktat dehidrogenaze u naših bolesnika (tabela 2, grafikon 2). Nije nađena korelacija između koncentracija C-reaktivnog proteina i kreatin kinaze i C-reaktivnog proteina i izoenzima CK-MB. Nađena je niska, pozitivna i statistički neznačajna korelacija između nivoa C-reaktivnog proteina i LDH, verovatno kao posledica slične kinetike oslobađanja ($r=0,3$; $p>0,05$). Nepostojanje korelacije između C-reaktivnog proteina i kardiospecifičnih enzima nalaze i drugi autori¹³.

Dobijena je visoka prosečna vrednost stepena inflamatornog odgovora ($\bar{X}=7,2 \pm 7,1$), znatno veća od nalaza drugih autora²⁰, koja ukazuje na postojanje izražene inflamatorne reakcije, pojačanog odgovora na stres, povredu infarktne arterije i miokarda, kao i postojanje pojačanog individualnog odgovora.



Grafikon 2. Nivo kardiospecifičnih enzima CK, CK-MB i LDH u bolesnika sa akutnim infarktom miokarda

Tabela 2. Nivo C-reaktivnog proteina (CRP), kreatin-kinaze (CK), izoenzima CK-MB i laktat dehidrogenaze (LDH) u bolesnika sa akutnim infarktom miokarda

Enzimski i proteinski markeri	Akutni infarkt miokarda					
	8-12 h po nastanku		28-52 h po nastanku		t	p
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD		
CRP	40,6	70,7	111,9	77,4	7,3	<0,01
CK	1571,7	734,7	1565,6	1408,6	0,3	>0,05
CK-MB	88,3	73,9	96,	107,4	0,3	>0,05
LDH	1069,8	584,9	1850,6	987,5	4,6	<0,01

Diskusija

U nastanku, razvoju i evoluciji aterosklerotskih lezija inflamacija ima značajnu ulogu, a C-reaktivni protein se smatra senzitivnim pokazateljem akutnog inflamatornog odgovora⁴. Proces inflamacije prati akutni infarkt miokarda i neophodan je za uspostavljanje normalnog funkcionisanja tkiva, ali i njegov povećan intenzitet može doprineti oštećenju srčanog mišića¹². Inflamacija favorizuje formiranje tromba i ubrzava proces koagulacije inhibicijom endogene fibrinolize⁹. Prisustvo inflamacije kao i prokoagulantno stanje definisani povećanjem CRP, IL-1, IL-6, TNF, inhibitora aktivatora plazminogena (PAI-1) i tkivnih faktora uz postojanje aterosklerotičnog plaka, visoko koreliše s povećanim rizikom za nastanak akutnog infarkta miokarda. Zato novije hipoteze polaze od činjenica da akutna inflamatorna reakcija igra odlučujuću ulogu u destabilizaciji fibrozne kape aterosklerotičnog plaka¹³.

Iako je mesto inflamacije pojedinačnog aterosklerotičnog plaka isuviše malo da bi moglo dovesti do sistemskih znakova inflamacije, nađeno je da su reaktanti akutne faze povišeni u akutnom infarktu miokarda, što se posebno odnosi na CRP i što su pokazali i naši rezultati. Povećana aktivnost makrofaga na mestu lezije aterosklerotske ploče sa oslobađanjem citokina stimuliše hepatocite na povećanu produkciju CRP. CRP koji je prisutan u niskim koncentracijama u plazmi zdravih oso-

ba, može porasti više od 100 puta kao odgovor na inflamatorni podražaj⁹.

Rezultati velikih prospektivnih studija su pokazali da CRP ima prediktivnu vrednost za infarkt miokarda u naizgled zdravih ljudi, što je potvrđeno nalazom značajne povezanosti CRP i debljine intimo-medijalnog kompleksa. Takođe je zapaženo da osobe sa visokim C-reaktivnim proteinom i niskim HDL holesterolom imaju veći rizik za nastanak koronarnih oboljenja od onih koji imaju visok LDL holesterol i nizak CRP⁶. Međutim, iako je aktivan učesnik u procesu ateroskleroze, veza CRP i ateroskleroze nije razjašnjena, a stimulans odgovoran za porast nivoa CRP u kardiovaskularnom događaju, nije dovoljno poznat. Može doći do porasta unutar zida krvnog suda, odnosno aterosklerotske lezije i nastajanja daljeg napredovanja lezije do lokalne inflamacije koja predisponira pojavu nestabilnog plaka, rupturu i okluzivnu trombozu. Moguće je i da kao dodatak ostalim faktorima rizika ima efekat na patogenezu aterogeneze i da su direktno citokini i ćelijski medijatori odgovora akutne faze uključeni u proces^{1,4}.

Ovakav porast nivoa CRP u plazmi bolesnika ukazuje da je posledica aktivne koronarne ateroskleroze inflamacija ili povreda tkiva. Treba tragati za odgovorom da li se inflamatorni odgovor javlja kao rezultat jedinstvenih događaja ili kao posledica miokardne povrede, ishemije, proksimalno od epikardne koronarne lezije¹.

Ateroskleroza je češća kod bolesnika koji su bili izloženi pojedinim virusnim, bakterijskim i infekcijama drugim mikroorganizmima, a to je ponovo oživelo infektivnu teoriju ateroskleroze koju podržavaju i nalazi povećanih inflamatornih markera kao što su CRP i IL-611.

CRP je odavno poznat kao marker nespecifične zapaljenjske reakcije koja se i inače u slučaju nastanka akutnog infarkta miokarda javlja kao ograničena zapaljenjska reakcija. Nalaz povećanih vrednosti CRP u akutnom infarktu, čak i nešto ranije od njegovog nastanka, ukazuje da CRP ima značajnu ulogu u patogenezi infarkta miokarda¹⁴. Pored povećane aktivnosti makrofaga i monocita na mestu same lezije i oslobađanja CRP iz jetre, povišeni nivo CRP je posledica stvaranja CRP u samom tkivu arterije. Takođe i glikokortikoidi i adrenalini, kao posledica stresa u akutnom infarktu miokarda povećavaju stimulatorni efekat citokina na produkciju proteina akutne faze, odnosno CRP⁷.

Za nastanak akutnog infarkta miokarda biološko, odnosno inflamatorno stanje može biti važnije od stepena stenozne infarktne arterije. Ratković i saradnici (15), kod 35 bolesnika sa akutnim infarktom miokarda, u grupi sa značajnom stenozom infarktne arterije, nalaze niži nivo CRP na prijemu (4,4 mg/L) i niži stepen inflamatornog odgovora (1,4±0,6) u odnosu na grupu bolesnika sa nesigifikantnom stenozom (7,2 mg/L i 2,9±0,6; p<0,01). Kod bolesnika sa nesigifikantnom stenozom infarktne arterije postoji pojačan inflamatorni odgovor koji nije samo posledica akutne nekroze miokarda, nego i inflamatorne aktivnosti u krvnim sudovima i povišene individualne reaktivnosti, što može biti pokazatelj kojim će se stepenom razvijati ateroskleroza i njene komplikacije.

Benc i sar.¹⁶ su kod 110 bolesnika sa akutnim infarktom miokarda, sa ST elevacijom, registrovali sigifikantno više

vrednosti serumskih koncentracija CRP sa prosečnom vrednošću koja je bila znatno niža od vrednosti CRP koje smo mi dobili ($35,0 \pm 21,6$ mg/L) i što ukazuje da inflamacija ima značajno mesto u progresiji, destabilizaciji i rupturi aterosklerotske lezije, a da CRP predstavlja prediktor fatalnog ishoda kod bolesnika sa akutnim infarktom i ST elevacijom.

Analizom multiple regresije pokazano je da su vrednosti CRP nezavisan prediktor dugoročnog ishoda posle korekcije za poznate faktore rizika. Mendol (*Mendall*)⁸ je ukazao da porast nivoa CRP i nizak stepen zapaljenja na koji on ukazuje može da predstavlja mehanizam pomoću koga necirkulišući faktor rizika može uticati na patogenezu koronarne bolesti i da je nivo CRP signifikantno udružen sa brojnim necirkulišućim faktorima rizika uključujući indeks telesne mase, pušenje, starost, povećani nivo fibrinogena i insulina. Masno tkivo oslobađa proinflamatorni citokin IL-6 koji je potencijalni uzročnik tihog stepena sistemskog zapaljenja kod osoba sa prekomernom telesnom masom. Povišene vrednosti CRP su zapažene kod prekomerno uhranjenih i gojaznih osoba u poređenju s normalno uhranjenim. Povećane vrednosti CRP kod prekomerno uhranjenih i gojaznih osoba pokazuju da postoji sistemsko zapaljenje *niskog stepena*¹⁷. Određivanjem koncentracije CRP kod infarkta miokarda u periodu kada je akutno fazni odgovor potpuno razvijen, moguće je predvideti dugoročni ishod bolesti, odnosno kardiovaskularnih komplikacija³. U TIMI 11A studiji povećana koncentracija CRP je bila u korelaciji sa povećanim mortalitetom 14-og dana praćenja. Veoma je značajno da su vrednosti CRP bile povećane čak i kod pacijenata koji su imali negativan troponin T, čime je potvrđena njegova nezavisna prediktorna vrednost¹⁹. Bošković i saradnici¹⁸ su određivali

CRP pri otpustu bolesnika sa prebolelim akutnim infarktom miokarda ($25,5 \pm 20,8$ mg/L) i pratili bolesnike tokom jedne godine. Umrlo je 11 bolesnika koji su imali značajno veće vrednosti CRP ($51,0 \pm 25,4$ mg/L) u odnosu na preživeli ($22,3 \pm 18,1$ mg/L), što ukazuje na lošiju prognozu bolesnika sa prebolelim infarktom miokarda i povećanim CRP. Ovo bi moglo biti značajno u dugoročnoj prognozi bolesnika sa prebolelim infarktom miokarda, jer bi veći nivo CRP pri otpustu iz bolnice značio lošiju prognozu. Određivanjem koncentracije CRP u kliničkoj praksi mogle bi se otkriti osobe kod kojih inflamatorni sistem burnije reaguje na stimulse, kod kojih je rizik za pojavu komplikacija ili smrti veći, pa je time indikovani agresivniji terapijski pristup³. Studija Tomasića i saradnika¹⁹ je potvrdila da su jedino povišene vrednosti CRP nezavisan prediktor za razvoj kasnijih kardijalnih događaja, srčane smrti, nestabilne angine pectoris i reinfarkta miokarda. Oni nisu potvrdili korelaciju između nivoa CRP i nivoa kardiospecifičnih enzima, što je u saglasnosti s našim rezultatima.

Zaključak

Nivo C-reaktivnog proteina bio je povećan iznad referentnih vrednosti kod svih 38 (100%) bolesnika sa akutnim infarktom miokarda.

Skok nivoa i visokih vrednosti C-reaktivnog proteina, znatno iznad referentnih u svih bolesnika sa akutnim infarktom miokarda, ukazuju da inflamatorna reakcija ima značajnu ulogu u progresiji, destabilizaciji i rupturi aterosklerotske lezije. Ne postoji korelacija između nivoa C-reaktivnog proteina i nivoa kardiospecifičnih enzima kreatin-kinaze i izoenzima CK-MB u akutnom infarktu miokarda.

Prim. dr Dušan Miljković¹,
Dr Nadica Kostić²

¹Health Center Varvarin

²Medical Center Kruševac

Key words:

C-reactive protein,
Markers of cardiac damage,
Acute myocardial infarction

The level C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction

Abstract

C-reactive protein has traditionally been used as an acute phase marker of tissue injury, infection and inflammation. Among apparently men, elevated levels of C-reactive protein are a predictor risk of myocardial infarction. **Aim** of this article was to study the levels of plasma C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. The study involved 38 patients with acute myocardial infarction 14/38 (36,8%) women and 24/38 (63,2%) men at the average age $X = 61,2 + 7,5$ years. C-reactive protein, creatine kinase (CK), CK-MB, lactic dehydrogenase (LDH) was determined. The plasma was determined immunoturbidimetric method. Reference ranges were from 0 to 5 mg/l. CK, CK-MB and LDH is determined by use of automated Analyzer KONELAB. The average values C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction is $\bar{X} = 40,6 \pm 70,7$ mg/L (8-12h after) and $\bar{X} = 111,9 \pm 77,4$ (28-52h after) ($t=7,3$; $p<0,01$). All patients have increase values C-reactive protein. This study indicates that C-reactive protein play a major role in the development of coronary heart disease.

Literatura

- Burazor I, Burazor M, Burazor Z, et al. *C-reaktivni protein u bolesnika sa akutnim infarktom miokarda*. Kardiologija, suplement, 2001;101.
- Raden G, Romanović R, Jovelić A, Čosić Z, et al. *Značaj određivanja markera inflamacije za kratkoročnu prognozu bolesnika sa nestabilnom anginom pectoris*. Kardiologija, suplement, XIV kongres kardiologa Srbije i Crne Gore, 2003;10.
- Dimitrijević O, Đorić-Stojčević B, Ignjatović S, Majkić-Singh N. *Određivanje koncentracije C-reaktivnog proteina kod akutnog infarkta miokarda u proceni dugoročnog ishoda bolesti*. Jugoslav Med Biohem, 2004;23(suplement 3):23-24.
- Spiroski D, Raden G, Raden S, Nikolić Z. *Prediktivna vrednost C-reaktivnog proteina kod stresom izazvane ishemijske miokarda*. Kardiologija, suplement, XIV kongres kardiologa Srbije i Crne Gore, 2003;109.
- Burazor I, Burazor M, Karanović N, et al. *C-reaktivni protein, fibrinogen i pušenje kao faktori rizika za razvoj akutnih koronarnih sindroma*. Balneoklimatologija, 2003; 27: 27-32.
- Zvezdanović L. *Markeri oštećenja miokarda*. U: Laboratorijska dijagnostika poremećaja metabolizma proteina i neproteinskih azotnih jedinjenja, Medicinski fakultet Niš. 2004;59-74.
- Đorđević V. *Proteini akutne faze* U: Laboratorijska dijagnostika poremećaja metabolizma proteina i neproteinskih azotnih jedinjenja, Medicinski fakultet Niš. 2004; 39-48.
- Mendall MA et al. *C-reaktivni protein: odnos prema ukupnom mortalitetu, kardiovaskularnom mortalitetu i kardiovaskularnim faktorima rizika kod muškaraca*. Eur Heart J, 2000;21:1584-1590.
- Radan G, Gligić B, Ratković N, Romanović R, Jovelić A. *Pokazatelji inflamacije i kratkoročna prognoza u bolesnika sa nestabilnom anginom pectoris*. Balneoklimatologija, 2003; 27: 11-17.
- Burazor I, Burazor M, Nagorni S, Karanović N, et al. *Infectious agents and inflammation as possible causative factor of acute coronary syndromes cytomegalovirus, coxsackie B virus, C-reactive protein and their role in atherogenesis*. VII kongres interne medicine Srbije i Crne Gore, Zbornik, Igalo, 2004;9.
- Ostojić M, Seferović P, Vukčević V. *Etiopatogeneza ishemijske bolesti srca*. Prevencija ishemijske bolesti. U: Naučni vodič kliničke prakse, 2002;19-26.
- Ristić-Angelkov A, Obradović S, Bošković B, et al. *C-reaktivni protein, fibrinogen i vijabilnost miokarda nakon primarne perkutane koronarne angioplastike*. Kardiologija, suplement, XIV kongres kardiologa Srbije i Crne Gore, 2003;45.
- Marinković D, Deljanin M, Milosavljević P, et al. *Učestalost i značaj markera inflamacije u bolesnika sa akutnim koronarnim sindromima*. Balneoklimatologija, 2003; 27:19-25.
- Majkić-Singh N. *Primena biohemijskih markera za dijagnostikovanje akutnog koronarnog sindroma*. Jugoslav Med Biohem, 2003;22:289-301.
- Ratković N, Gligić B, Spasić R, Orozović B, et al. *Pojačan inflamatorni odgovor u bolesnika sa prvim infarktom miokarda i nesig-nifikantnom stenozom infarktne arterije*. Kardiologija, suplement, IV kongres kardiolo-ga Srbije, 2002;85.
- Benc D, Panić G, Čanji T, et al. *Markeri inflamacije kao prediktor fatalnog ishoda u akutnom infarktu miokarda sa ST elevacijom*. Kardiologija, suplement, XIV kongres kardiolo-ga Srbije i Crne Gore, 2003;11.
- Thorand B, et al. *C-reaktivni protein kao prediktor za incidenciju diabetes mellitusa kod muškaraca srednjih godina*. Arch Intern Med, 2003; 163:93-99.
- Bošković A, Popović A, Musić Lj, et al. *Prognostički značaj C-reaktivnog proteina kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda*. Kardiologija, suplement, XIV kongres kardiolo-ga Srbije i Crne Gore, 2003;11.
- Tommasi S, Carluccio E, Bentivoglio M, et al. *C-reactive protein as a marker for cardiac ischaemic events in the year after a first, uncom-licated myocardial infarction*. Am J Cardiol, 1999;83:1595-1599.
- Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. *C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy*. J Am Coll Cardiol, 1998;31:1460-1465.

Farmakološke razlike između beta blokatora
Beta blokatori koji se primenjuju kod hronične srčane insuficijencije

Vrsta leka	β_1 blokada	β_2 blokada	α_1 blokada	ISA	Drugo*
Karvedilol	+++	+++	+++	-	+++
Metoprolol	+++	-	-	-	-
Bisoprolol	+++	-	-	-	-
Bucindolol	+++	+++	-	+	-

Legenda: * antioksidantno, antiendotelno i antiproliferativno dejstvo.