

Bolesnik s dispnejom

Patient with Dyspnea

NIKOLA BULJ^{1,2}

¹Klinika za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Sestre milosrdnice, Zagreb,

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK Dispneja ili zaduha subjektivni je osjećaj nedostatka zraka u čijem nastanku sudjeluje više čimbenika. Aktivacija receptora gornjih i donjih dišnih putova, parenhima pluća i torakalne stijenke snažno podražuje centar za disanje u središnjemu živčanom sustavu koji putem kompleksnih neuromuskularnih mehanizama pridonosi stvaranju osjećaja zaduhe. Dispneja je jedan od najčešćih simptoma bolesti čija etiologija i diferencijalna dijagnoza obuhvaćaju brojna klinička stanja od blagih, kratkotrajnih bolesti pa sve do akutnih, hitnih stanja opasnih za život. Klinička procjena bolesnika s dispnejom najčešće se temelji na dobro uzetoj anamnezi i statusu bolesnika koje je potrebno nadopuniti uobičajenim laboratorijskim i slikovnim nalazima. U svakodnevnom radu, posebno u jedinicama hitne medicinske pomoći i ordinacijama liječnika obiteljske medicine, razlučivanje respiratorne od srčane dispneje najčešće je klinički problem koji definira i usmjerava daljnju strategiju liječenja dispnoičnih bolesnika.

KLJUČNE RIJEČI: dispneja, zaduha, D-dimer, natriuretski peptid, BNP

SUMMARY Dyspnea is a subjective feeling of a shortness of breath, which is a result of several factors. The activation of upper and lower airways receptors, lung parenchyma and the thoracic wall strongly stimulate the breathing centre in the central nervous system, which creates the feeling of the shortness of breath through complex neuromuscular mechanisms. Dyspnea is one of the most frequent symptoms of the disease whose etiology and differential diagnosis encompass many clinical conditions, ranging from mild and short illness to acute, life-threatening emergency conditions. The clinical assessment of the patient with dyspnea is usually based on thorough case history and patient's status, which should be supplemented with usual lab results and images. In practice, particularly in ER units and GP's offices, the differentiation from heart dyspnea usually poses a clinical problem which defines and directs the strategy of treating patients with dyspnea.

KEY WORDS: dyspnea, shortness of breath, D-dimer, natriuretic peptide, BNP

Uvod

Dispneja ili zaduha izraz je kojim se opisuje otežano disanje. Čest je razlog javljanja bolesnika u jedinice hitne medicinske pomoći pa je tako 2011. godine u Sjedinjenim Američkim Državama zabilježeno 3,7 milijuna posjeta hitnoj medicinskoj pomoći zbog otežanog disanja (1). Uloga respiratornog sustava ponajprije se, među ostalim, odražava u izmjeni plinova i održavanju acido-bazne homeostaze tako da se i svaki poremećaj navedenih funkcija odražava na ukupno funkcioniranje i klinički status bolesnika. Razvoj dispneje složeni je fenomen koji uključuje aktivaciju brojnih mehanoreceptora u gornjim dišnim putovima, plućima i stijenci prsnog koša, kao i kemoreceptora smještenih u karotidnom sinusu i meduli oblongati. Većina bolesnika s dispnejom može se prema uzroku kategorizirati u dvije skupine: bolesnike s respiratornim bolestima i bolesnike s bolestima srca i velikih krvnih žila. Stoga se u kliničkoj praksi često i rabe izrazi respiratorna i kardijalna dispneja. U podlozi respiratorne dispneje mogu biti poremećaji centra za disanje, poremećaji ventilacije pluća i izmjene plinova. U patogenezi kardijalne dispneje najčešći patofiziološki slijed je disfunkcija miokarda lijeve klijetke s posljedičnim porastom tlaka punjenja i retrogradnim porastom tlaka u lijevom atriju i plućnim venama koji rezultira transudacijom u intersticij, a kasnije i u alveole. Međutim, često treba ima-

ti na umu da se navedena dva uzroka dispneje međusobno mogu i isprepletati. Kao što je uvedeno navedeno, dispneja je jedan od najčešćih kliničkih simptoma bolesnika koji se javljaju u jedinice hitne medicinske pomoći pa je tako prema jednomu recentno provedenome prospektivnom istraživanju starijih bolesnika s manifestnom dispnejom koji su se javljali u jedinice hitne medicinske pomoći u SAD-u većina bolovala od srčanog popuštanja, pneumonije, kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB), plućne embolije i bronhalne astme (2). Najčešći respiratorni i kardijalni uzroci dispneje prikazani su u tablici 1.

TABLICA 1. Najčešći respiratorni i srčani uzroci dispneje

Respiratorni uzroci dispneje	Srčanožilni uzroci dispneje
Egzacerbacija KOPB-a	Akutni koronarni sindrom
Egzacerbacija astme	Akutizacija kroničnog popuštanja srca
Plućna embolija	Plućni edem
Pneumotoraks	<i>High output failure</i> (anemija)
Pneumonija	Poremećaji ritma i provođenja
Pleuritis	Akutna i kronična valvularna bolest

Anamneza i klinički status u diferencijalnoj dijagnozi dispneje

Pažljivo uzeta anamneza i klinički pregled obično su u većini slučajeva najkorisniji alati u razumijevanju etiologije dispneje. Pri uzimanju anamneze nekoliko važnih čimbenika treba uzeti u obzir: trajanje dispneje, njezinu težinu, pridružene simptome te prisutnost drugih bolesti ili čimbenika rizika. Prema trajanju, dispneja može biti akutna, subakutna i kronična. Akutna se dispneja javlja iznenada, najčešće tijekom nekoliko minuta i akutni je simptom teških i potencijalno fatalnih bolesti kao što su akutna plućna embolija, infarkt miokarda, akutna valvularna insuficijencija, plućni edem i slično. Subakutna dispneja javlja se u periodu od nekoliko sati do nekoliko dana i najčešće ju uzrokuju bronhalna astma, egzacerbacije KOPB-a ili kronično popuštanje srca. Kronična dispneja razvija se tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci i povezana je s kroničnim bolestima kao što su popuštanje srca, kardiomiopatije, KOPB, plućna fibroza, kronične bolesti srčanih zalistaka, kronična plućna hipertenzija, a u nekih bolesnika može biti i prvi simptom anemije. Akutizacija kronične dispneje u bolesnika s poznatom srčanom, neuromuskularnom ili plućnom bolesti najčešće upućuje na pogoršanje i progresiju bolesti. Teška dispneja javlja se najčešće akutno u bolesnika s plućnim edemom, tenzijskim pneumotoraksom, teškim akutnim napadajem astme, opstrukcijom velikoga dišnog puta ili u masivnoj plućnoj emboliji. Podjela dispneje prema trajanju prikazana je u tablici 2.

TABLICA 2. Podjela dispneje prema trajanju

Akutna dispneja	Subakutna/kronična dispneja
Aspiracija stranog tijela	Plućna infekcija
Trauma dišnih putova	Egzacerbacije KOPB-a
Anafilaktičke reakcije	Kronični pleuralni izljev
Angioedem	Tumori pluća i pleure
Akutni plućni edem	Anemija
Plućna embolija	Neuromuskularne bolesti
Pneumotoraks	Kardiomiopatije – kronično popuštanje srca
Akutni koronarni sindrom	Kronična bolest valvula
Otrovanje organofosfatima	Ascites
Hiperventilacija/napadaj panike	Pretilost

Pridruženi simptomi često mogu pomoći u razlučivanju etiologije dispneje i sužavanju diferencijalne dijagnoze. Povišena tjelesna temperatura, poglavito ona udružena s kašljem, često može sugerirati pneumoniju, bronhitis, laringitis i u teškim slučajevima sepsu. Boli u prsima tipa stezanja ili težine (stenokardična bol) usmjeravaju diferencijalnu dijagnozu

u smjeru akutnih koronarnih zbivanja, a ako su iznenadne, oštre i lokalizirane te se pritom pojačavaju na duboki udah (pleuritična bol), uzroke dispneje i boli treba tražiti u akutnim respiratornim zbivanjima kao što su pneumonije, pleuritis ili pneumotoraks. Dispneja udružena s krizama svijesti ili osjećajem palpitacija često se uočava u bolesnika s poremećajima ritma i provođenja te u onih s plućnom embolijom. Respiratorne dispneje, poglavito one u sklopu astme i KOPB-a, mogu biti udružene s auskultatornim piskanjem (wheezing), dok se dispneje srčanožilnog podrijetla često pogoršavaju u ležećem stavu (ortopneja) i auskultacijski su karakterizirane obostrano „vlažnim“ plućima, odnosno nalazom krepitacija i inspiratornih hropčica (3).

Laboratorijske i slikovne metode u obradi dispneje – klinički pristup

Uz dobro uzetu anamnezu i klinički pregled osnovni set laboratorijskih pretraga i slikovnih metoda u većini slučajeva dodatno sužava diferencijalnu dijagnozu dispneje. Uobičajeni skup pretraga uključuje: pulsnu oksimetriju ili acido-bazni status, osnovne biokemijske nalaze, nalaz krvne slike, D-dimerskog testa i u novije vrijeme B-natriuretskog peptida (BNP). Obradu je najčešće dovoljno nadopuniti elektrokardiogramom i preglednom radiološkom snimkom srca i pluća. Pulsna oksimetrija i acido-bazni status jeftine su, brze i široko dostupne metode procjene oksigenacije i izmjene plinova. Niski parcijalni tlak kisika, hipoksemija, vidi se u brojnim kliničkim stanjima i srčanožilne i respiratorne geneze. Hiperkapnija, odnosno parcijalni tlak ugljičnog dioksida (PaCO_2) viši od 45 mmHg može sugerirati egzacerbaciju KOPB-a, neuromuskularnu bolest, moždani udar ili opstrukciju gornjega dišnog puta. Niže vrijednosti ugljičnog dioksida koje nazivamo hipokapnijom uočavamo u bolesnika s akutnom plućnom embolijom i u stanjima hiperventilacije. Većina bolesnika s dispnejom ima više ili manje izraženu respiratornu acidozu ($\text{pH} < 7,36$), uz iznimke bolesnika s paničnim atakama (hiperventilacija) i plućnom embolijom gdje acido-bazni status upućuje na respiratornu alkalozu, odnosno povišene vrijednosti pH. Nalazi povišenih vrijednosti srčanih biljega kao što je troponin upućuju na akutnu nekrozu miokarda zbog ishemijske. U kliničkoj praksi često se previdi nalaz hiponatremije koja se uočava u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajivanjem, bubrenim i jetrenim zatajenjem i u hipotireozu. U diferencijalnoj dijagnozi dispneje nalaz leukocitoze često upućuje na infektivno respiratorno zbivanje, a eozinofilija na astmu. Nadalje, treba imati na umu da nalaz anemije može sam po sebi biti uzrokom dispneje. Elektrokardiogram može mnogo pomoći u dispnoičnih bolesnika jer je ključan u dijagnostici akutnih koronarnih sindroma i poremećaja srčanog ritma i provođenja. Elektrokardiografski znakovi naprezanja desnog ventrikula kao što su inverzija T-vala u odvodima V1 do V4, QR-uzorak u prvome prekordijalnom odvodu, klasični trijas S1Q3T3 (duboki S u prvome standardnom odvodu uz Q-zubac i negativni T-val u trećem standardnom odvodu) te novonastali

kompletni ili inkompletni blok desne grane nisu dijagnostički specifični za plućnu emboliju, ali mogu pomoći u usmjeravanju kliničke obrade prema točnoj dijagnozi. Pregledna snimka srca i pluća nužna je za potvrdu ili isključenje brojnih bolesti kao što su pneumonija, pneumotoraks, srčano popuštanje i druge. Stopa vršnog izdisajnog protoka (od engl. *peak expiratory flow rate* – PEFR) jednostavan je test u razlučivanju respiratorne od srčane dispneje. Niske vrijednosti PEFR-a udružene su s kliničkim stanjima kao što su KOPB, astma i cistična fibroza. Sve je šira i uporaba, poglavito u jedinicama hitne medicinske pomoći, hitnoga ciljanog ultrazvuka srca i pluća. Pregled srca omogućuje uvid u sistoličku i diastoličku funkciju srca, procjenu tlaka u plućima, detekciju valvularne bolesti ili perikardnog izljeva. Ultrazvučni pregled pluća može pomoći u dijagnozi plućnog edema, pleuralnog izljeva ili pneumotoraksa. U slučajevima nerazjašnjene etiologije dispneje obrada se može proširiti i drugim pretragama i metodama u okviru specijalističke službe kao što su funkcionalni testovi plućne funkcije, radiološke metode (CT, magnetska rezonancija), ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija, biopsija pluća, funkcionalni testovi srčane funkcije itd. (4).

Tumačenje nalaza BNP-a i D-dimera u dispnoičnog bolesnika

U diferencijalnoj dijagnostici akutne dispneje posebnu ulogu unatrag nekoliko godina imaju određivanje plazmatskih vrijednosti natriuretskih peptida (B-natriuretskog peptida – BNP) i D-dimera. Iako se uloga navedenih biljega često uvrštava u dijagnostičko-terapijske algoritme u liječenju različitih bolesti, čini se da tumačenje navedenih nalaza često izaziva nepotrebne nedoumice i dijagnostička lutanja. Uloga plazmatskih vrijednosti D-dimera u dijagnostici duboke venske tromboze – DVT – i plućne embolije (venski tromboembolizam – VTE) posljednjih je godina opsežno istraživana. D-dimeri su razgradni produkti fibrina i mogu se detektirati u plazmi u prisutnosti akutno nastalog tromba zbog istodobne aktivacije koagulacijskog i fibrinolitičkog sustava. Stoga normalne plazmatske vrijednosti D-dimera (< 500 ng/mL) govore u prilog malenoj vjerojatnosti DVT-a ili plućne embolije, odnosno negativna je prediktivna vrijednost D-dimera visoka. S druge strane, iako su D-dimeri visoko specifični za fibrin, specifičnost fibrina za VTE je niska s obzirom na to da se povišena produkcija fibrina vidi u mnogim drugim stanjima kao što su kronična upala, maligne bolesti, infekcije, nekroze, disekcija aorte, tako da je pozitivna prediktivna vrijednost D-dimera niska zbog čega im je uloga u dijagnostici plućne embolije malena. Postoji više vrsta eseja za određivanje D-dimera s različitim karakteristikama. Kvantitativni enzimski vezani imunoapsorbirajući (ELISA) esej ima osjetljivost oko 95% i specifičnost oko 40%. U odjelima hitne pomoći negativan ELISA D-dimer-test može isključiti plućnu emboliju u oko 30% bolesnika bez dodatne dijagnostičke obrade. Zaključno, negativan nalaz D-dimera mjeren visokosenzitivnim esejom može isključiti plućnu emboliju kod bolesnika s niskim i srednje visokim stupnjem kliničke sumnje (5 – 7).

Unatoč ograničenoj osjetljivosti i specifičnosti simptoma, znakova i uobičajenih laboratorijskih i slikovnih pretraga kombinacije ovih nalaza, bilo od strane kliničara ili u sklopu različitih predikcijskih modela, omogućuju probir bolesnika koji imaju povećanu vjerojatnost bolesti i samim tim usmjeravaju daljnju dijagnostičko-terapijsku strategiju. Najčešće upotrebljavani model predložili su Wells i suradnici. Ovaj klinički model zapravo je zbroj bodova koje kliničari donose na temelju predisponirajućih faktora (dobi > 65 godina, prethodnog DVT-a, prijeloma ili operacije u posljednjih mjesec dana, maligne bolesti), simptoma (hemoptize i unilateralne boli donjih ekstremiteta) te kliničkih znakova (tahikardija, bolnost donjih ekstremiteta na palpaciju). Na temelju bodovnog sustava bolesnici se sistematiziraju u tri skupine vjerojatnosti plućne embolije: skupinu niskog, srednjeg i visokog rizika. Model je jednostavan i primjenjiv u svakodnevnoj kliničkoj praksi, ali se pokazalo da reproducibilnost među ispitivačima varira. Revidirani Ženevski kriteriji također se široko rabe, poglavito u Europi. Opet se radi o jednostavnom, uglavnom klinički orijentiranome modelu (također uključuje čimbenike rizika, simptome i znakove bolesti) koji je standardiziran i lako primjenjiv u svakodnevnoj praksi. Prema ovom modelu vjerojatnost plućne embolije može se podijeliti u dvije skupine: bolesnici kod kojih je dijagnoza plućne embolije vjerojatna i bolesnici kod kojih nije. Primjenom obaju spomenutih modela pokazalo se da od svih oboljelih s kliničkom sumnjom na plućnu emboliju njih oko 10% ima malenu vjerojatnost plućne embolije, 30% ima srednje visoku, dok 65% bolesnika ima visoku kliničku vjerojatnost bolesti (8, 9).

Akutno tlačno opterećenje lijevog ventrikula dovodi i do neurohumoralne aktivacije odnosno izlučivanja natriuretskih peptida, u prvom redu BNP-a, odnosno njegove inaktivne inačice NT-proBNP-a. Značenje BNP-a u regulaciji homeostaze vode i elektrolita proizlazi iz njegova snažnog natriuretskog, diuretskog i vazorelaksirajućeg djelovanja. Sposobnost relaksacije krvnih žila svojstvo je koje ovaj peptid čini posebice važnim u stanjima poput hipervolemije. BNP djeluje na bubrege povećanjem glomerularne filtracije i, posljedično, povećanjem količine izlučenog natrija. Na razini bubrega natriuretski peptidi stimuliraju dilataciju aferentnih renalnih arteriola te konstrikciju eferentnih arteriola. Time se povisuje tlak u glomerularnim kapilarama i, posljedično, jačina glomerularne filtracije. Budući da se BNP sintetizira, pohranjuje i otpušta u tkivu ventrikula kao odgovor na intenzitet transmuralnog tlaka u njima, povišenje koncentracije toga natriuretskog peptida koristan je biljeg kongestivnih oštećenja srca te stoga može biti korisno i u „navješćivanju“ mortaliteta gdje je određivanje koncentracija BNP-a odnosno NT-proBNP-a i doživjelo najširu primjenu. Nadalje, koristan je biljeg za procjenu djelotvornosti liječenja bolesnika s oštećenjima srca, posebice onih kod kojih je zabilježena hipertrofija lijevog ventrikula (LV). Zatajivanje srca nerijetko se teško dijagnosticira zato što su simptomi nedovoljno specifični i osjetljivi. To posebice dolazi do izražaja

kod osrednje izraženih simptoma, starijih bolesnika ili onih kod kojih postoje komorbidna stanja koja oponašaju zatajivanje srca (plućne bolesti, pretilost). Dijagnostička osjetljivost BNP-a kao biljega zatajivanja srca u ranijim je istraživanjima bila veća od 90%, a specifičnost se kretala u rasponu od 80 do 90%. Navedena dijagnostička vrijednost nije uočena samo u manjim istraživanjima nego i većima multicentričnim studijama. U jednoj je od njih na uzorku od 1586 bolesnika sa zadužom dokazana uporabljivost BNP-a u razlikovanju nesrčanog i srčanog (posljedica zatajivanja srca) uzroka dispneje. Koncentracija BNP-a bila je pouzdaniji pokazatelj konačne dijagnoze zatajivanja srca u usporedbi s istisnom frakcijom LV-a (10 – 15). Čini se da je ponajbolji razlog za uvođenje određivanja koncentracije BNP-a u dijagnostiku hitnih stanja njegova izrazito visoka negativna prediktivna vrijednost. Uz vrijednost razgraničenja (engl. *cut-off*) od 100 pg/mL, koncentracija BNP-a s 89%-tnom dijagnostičkom osjetljivošću i 99%-tnom dijagnostičkom specifičnošću može razlikovati zdrave osobe od bolesnika sa zatajivanjem srca. Temeljem toga dobivena je visoka negativna prediktivna vrijednost (96%) pa ne iznenađuje činjenica da je i Američka uprava za hranu i lijekove (*Federal Drug Administration – FDA*) 2000., odnosno 2004. godine odobrila određivanje BNP-a, odnosno NT-proBNP-a (N-terminalna inaktivna inačica) u dijagnostici zatajivanja srca. Asimptomatska disfunkcija LV-a u najmanju je ruku jednako česta kao i simptomatsko zatajivanje srca. Potreba za nalaženjem jednostavnog probiranja za ovaj poremećaj razumljiva je jer bi omogućila pravodobnu terapiju bolesnika beta-blokatorima i ACE-inhibitorima, čime bi se umanjio stupanj progresije bolesti. Budući da su neke od populacija bolesnika izložene povećanom riziku od asimptomatske disfunkcije LV-a, na primjer dijabetičari, bolesnici koji su nedavno imali infarkt, bolesnici sa završnim stadijem kro-

nične bolesti bubrega (KBB), uporaba BNP-a kao biljega ovog poremećaja pokazala se opravdanom. U randomiziranom je istraživanju kod 2045 osoba starijih od 45 godina ustanovljeno da povećanje opsega dijastoličkog oštećenja prati istodobno i porast koncentracije BNP-a. Osim uz gore spomenuto, tj. dijagnozu oštećenja srca i probiranje asimptomatske disfunkcije LV-a, čini se da najveći potencijal BNP-a leži upravo u njegovoj velikoj prognostičkoj moći. Naime, niz je istraživanja potvrdio da su više koncentracije BNP-a povezane s povećanim kardiovaskularnim i sveopćim mortalitetom, neovisno o dobi, klasifikaciji NYHA (engl. *New York Heart Association*), prethodnom infarktu miokarda te istisnoj frakciji LV-a (16 – 21).

ZAKLJUČAK

Dispneja je subjektivni osjećaj nedostatka zraka. Akutnom dispnejom smatramo onu koja nastaje tijekom nekoliko sati i obično je hitno stanje, dok se kronična dispneja razvija tjednima i najčešće je odraz kroničnih, sporije progredirajućih bolesti. U kliničkoj evaluaciji dispneje, poglavito akutne, najvažnije je razlučiti radi li se o dispneji kardijalne ili respiratorne geneze. Dobro uzeta anamneza i klinički status bolesnika razjasnit će etiologiju dispneje u oko dvije trećine bolesnika. Nadopuna anamneze i kliničkog statusa osnovnim laboratorijskim i slikovnim pretragama dodatno će pružiti uvid u etiopatogenezu bolesti i usmjeriti liječnika kliničara prema ispravnoj terapijskoj strategiji. U hitnih bolesnika, s akutnom dispnejom, široka uporaba laboratorijskih nalaza D-dimera i natriuretskih peptida u prvom redu ima odlučujuću ulogu u isključivanju akutnog popuštanja lijevog srca ili venskog tromboembolizma zbog visoke negativne prediktivne vrijednosti navedenih laboratorijskih biljega.

LITERATURA

1. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey. 2011 Emergency Department Summary Tables. Dostupno na: http://www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/nhamcs_emergency/2011_ed_web_tables.pdf. Datum pristupa: 12. 10. 2016.
2. Ray P, Birolleau S, Lefort Y i sur. Acute respiratory failure in the elderly: etiology, emergency diagnosis and prognosis. *Crit Care* 2006;10:R82. doi: 10.1186/cc4926.
3. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L i sur. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:435–52. doi: 10.1164/rccm.201111-2042ST.
4. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:321–40.
5. Stein PD, Hull RD, Patel KC i sur. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: A systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:589–602.
6. Di Nisio M, Klerk CP, Meijers JC, Buller HR. The prognostic value of the d-dimer test in cancer patients treated with and without low-molecular-weight heparin. *J Thromb Haemost* 2005;3:1531–3.
7. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J i sur. An evaluation of d-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: A randomized trial.

- Ann Intern Med 2006;144:812–21.
8. Wells PS, Anderson DR, Rodger M i sur. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: Management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98–107.
 9. Rodger MA, Maser E, Stiell I, Howley HE, Wells PS. The interobserver reliability of pretest probability assessment in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Res* 2005;116:101–7.
 10. Le Gal G, Righini M, Roy PM i sur. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: The revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144:165–71.
 11. Boldt J, Suttner SW. Physiology and pathophysiology of the natriuretic peptide system. U: *Intensive Care Medicine: Annual Update 2006*. 2006:101–9.
 12. Krupicka J, Janota T, Kasalova Z, Hradec J. Natriuretic peptides – physiology, pathophysiology and clinical use in heart failure. *Physiol Res* 2009;58:171–7.
 13. Nishikimi T. Do plasma levels of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP (NT-proBNP) increase in diastolic dysfunction as well as in systolic dysfunction? *Circ J* 2012;76:2540–1.
 14. Sonoda H, Ohte N, Goto T i sur. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels identifying left ventricular diastolic dysfunction in patients with preserved ejection fraction. *Circ J* 2012;76:2599–605.
 15. Burri E, Hochholzer K, Arenja N i sur. B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of dyspnoea in primary care. *J Intern Med* 2012;272:504–13. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02552.x.
 16. Eckstein J, Potocki M, Murray K i sur. Direct comparison of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide with n-terminal pro b-type natriuretic peptide in the diagnosis of patients with atrial fibrillation and dyspnoea. *Heart* 2012;98:1518–22.
 17. Shaikh K, Hanif B, Siddique AA, Shaikh MY, Khan MN. Pro-brain natriuretic peptide plasma levels, left ventricular dimensions and ejection fraction in acute dyspnoea. *J Coll Physicians Surg Pak* 2012;22:751–5. doi: 12.2012/JCPSP.751755.
 18. Januzzi JL, Jr. The role of natriuretic peptide testing in guiding chronic heart failure management: Review of available data and recommendations for use. *Arch Cardiovasc Dis* 2012;105:40–50. doi: 10.1016/j.acvd.2011.10.007.
 19. Kobayashi D, Yamaguchi N, Takahashi O, Deshpande GA, Fukui T. Human atrial natriuretic peptide treatment for acute heart failure: A systematic review of efficacy and mortality. *Can J Cardiol* 2012;28:102–9. doi: 10.1016/j.cjca.2011.04.011.
 20. Vaes B, de Ruijter W, Gussekloo J, Degryse J. The accuracy of plasma natriuretic peptide levels for diagnosis of cardiac dysfunction and chronic heart failure in community-dwelling elderly: A systematic review. *Age and Ageing* 2009;38:655–62. doi: 10.1093/ageing/afp157.
 21. Clerico A, Fontana M, Zyw L, Passino C, Emdin M. Comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (bnp) and the n-terminal part of the propeptide of bnp immunoassays in chronic and acute heart failure: A systematic review. *Clin Chem* 2007;53:813–22.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

Dr. sc. Nikola Bulj, dr. med.
Klinika za bolesti srca i krvnih žila
KBC-a Sestre milosrdnice,
Vinogradska 29, 10000 Zagreb
e-mail: nikolabulj@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

12. 10. 2016. / October 12, 2016

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

13. 10. 2016. / October 13, 2016

