

# NATRIURETSKI PEPTID TIP A B / (BNP)

## Namjena

Test za BNP sustava i-STAT BNP dijagnostički je test za kvantitativno mjerenje natriuretskog peptida tipa B (BNP) *in vitro* na uzorcima pune krvi ili plazme uz upotrebu antikoagulansa EDTA. Mjerenje vrijednosti BNP može se rabiti kao pomoć pri dijagnosticiranju kongestivnog zatajenja srca i procjeni ozbiljnosti takvog zatajenja.

## Objašnjenje metode

Testni uložak za BNP sustava i-STAT upotrebljava imunoenzimsku metodu ELISA s dvije aktivne lokacije (engl. two-site enzyme-linked immunosorbant assay). Antitijela specifična za BNP smještena su na elektrokemijski senzor proizveden na silicijskom čipu. Na drugoj lokaciji na silicijskom čipu senzora nalazi se i antitijelo / konjugat enzima alkalne fosfataze specifičan za različit dio molekule BNP. Uzorak pune krvi ili plazme dolazi u kontakt sa senzorom što omogućuje otapanje enzimskog konjugata u uzorku. Alkalna fosfataza označava BNP u uzorku koji se potom veže za površinu elektrokemijskog senzora tijekom inkubacijskog razdoblja od približno sedam minuta. Uzorak se, zajedno s viškom konjugata enzima, ispiri sa senzora. U tekućini za ispiranje nalazi se supstrat za enzim alkalne fosfataze. Enzim, vezan za sendvič antitijelo/antigen/antitijelo cijepa supstrat otpuštajući proizvod cijepanja koji se može otkriti elektrokemijskim putem. Elektrokemijski (amperometrijski) senzor mjeri taj enzimski proizvod koji je proporcionalan koncentraciji tvari BNP u uzorku.

## Sadržaj

Svaki uložak za BNP u sustavu i-STAT opremljen je otvorom za unos uzorka, senzorima koji otkrivaju BNP kako je gore opisano i svim reagensima potrebnim za izvođenje testa. Uložak sadrži pufer i konzervanse. Slijedi popis reaktivnih sastojaka:

| Reaktivni sastojak                      | Biološki izvor            | Minimalna količina |
|-----------------------------------------|---------------------------|--------------------|
| antitijelo / konjugat alkalne fosfataze | mišji IgG: goveđe crijevo | 0,009 µg           |
| IgG                                     | kozji IgG: mišji IgG      | 8,5 µg : 8 µg      |
| natrijev aminofenil fosfat              | N/P                       | 0,9 mg             |
| heparin                                 | svinjsko crijevo          | 0,45 IU            |
| IgM                                     | mišji IgM                 | 0,3 µg             |

## Mjeriteljska sljedivost

Test natriuretskog peptida tipa B (BNP) u sustavu i-STAT mjeri koncentraciju množine tvari BNP u plazmi ili plazmatskoj frakciji pune krvi na koju je primijenjen antikoagulans EDTA (mjerne jedinice: pg/mL ili ng/L) za dijagnostiku *in vitro*. Vrijednosti BNP dodijeljene materijalima za kontrolu i provjeru kalibracije sustava i-STAT sljedive su do i-STATova radnog kalibratora pripremljenog iz sintetičkog BNP-a (Peptide International, Louisville, KY, kat. br. 4212v). Valjanost kontrola i materijala za provjeru kalibracije sustava i-STAT provjerena je samo za upotrebu sa sustavom i-STAT i dodijeljene vrijednosti možda se ne mogu prenijeti u druge metode. Daljnje informacije o mjeriteljskoj sljedivosti možete dobiti kod tvrtke Abbott Point of Care Inc.

## Raspon mjerenja

Test za BNP sustava i-STAT izvješćuje u rasponu od 15 do 5000 pg/mL (ng/L). Za uzorke s vrijednostima nižim od izvještajnog raspona zaslon analizatora prikazuje „<15 pg/mL“. Za uzorke s vrijednostima višim od izvještajnog raspona prikazuje se „>5000 pg/mL“.

## Referentni raspon

Uzorci pune krvi i plazme analizirani su od 165 naoko zdravih davatelja. Gornjih 95 % referentnog raspona određeno je kao 50 pg/mL (ng/L).

Napomena: Svaka bi ustanova trebala ustanoviti vlastiti referentni raspon upotrebom testa BNP u sustavu i-STAT.

## Klinički značaj

Kongestivno zatajenje srca (CHF) složen je klinički sindrom koji smanjuje minutni volumen srca na razinu nedovoljnu za metaboličke potrebe tijela.<sup>1</sup> Može nastati zbog disfunkcije bilo koje klijetke u sistoli (kontrakcija), dijastoli (opuštanje) ili u obje faze.<sup>2</sup> Najčešći razlog u podlozi CHF-a je bolest koronarne arterije. Neki su od drugih uzroka: visok tlak, miokarditis, bolesti srčanih zalistaka i idiopatski (nepoznat).<sup>3</sup>

Neki su od najčešćih simptoma: paroksizmalna noćna dispneja (PND), ortopneja, dispneja pri tjelesnom naporu (DOE), noćni kašalj i periferni edemi.<sup>2</sup> Klinički znaci obuhvaćaju povišen tlak u jugularnoj veni, hropac čujan pri osluškivanju, prisutnost trećeg srčanog zvuka i periferni edemi.<sup>2</sup> Ti su znaci i simptomi nažalost varijabilni, a kad su prisutni nespecifični su jer druge kliničke situacije kao kronična opstruktivna plućna bolest mogu dati sličnu kliničku sliku.<sup>4</sup>

Natriuretski peptid tipa B (BNP) član je skupine strukturno sličnih peptidnih neurohormona. U skupini se nalazi i atrijski natriuretski peptid (ANP) i natriuretski peptid tipa C (CNP) čija je funkcija regulacija krvnog tlaka, ravnoteže elektrolita i volumena tekućina. ANP se pohranjuje u atrijskim granulama te se velikom brzinom otpušta kao odgovor na rastezanje atrija. BNP se naprotiv primarno sintetizira, pohranjuje i otpušta u ventrikularnom miokardu kao odgovor na povećanje volumena i previsok tlak.<sup>1</sup> Pre-pro-BNP (134 aminokiseline) sintetizira se u srčanim monocitima i pretvara u molekulu prekursora pro-BNP (108 aminokiselina). Pro-BNP potom se cijepa u fiziološki aktivan BNP (32 aminokiseline) i N-terminalni fragment poznat kao N-terminalni pro-BNP (76 aminokiselina).<sup>3</sup>

Brojna klinička ispitivanja upućuju na potencijalnu kliničku korisnost mjerenja BNP-a u plazmi sa sljedećim ciljevima:

1. dijagnoza dispneje i kongestivnog zatajenja srca (CHF)<sup>4,5</sup>
2. otkrivanje sistoličke i dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke<sup>6,7</sup>
3. prognoza pacijenata s CHF-om i akutnim koronarnim sindromima<sup>8,9</sup> te
4. praćenje terapije pacijenata s CHF-om.<sup>10,11</sup>

Brojna istraživanja pokazuju vrijednost BNP-a u olakšavanju dijagnoze kongestivnog zatajenja srca (CHF) u pacijenata s dispnejom.<sup>12</sup> Davis et al. mjerili su razine peptida ANP i BNP u 52 pacijenta koji su prezentirali akutnu dispneju.<sup>12,13</sup> Došli su do zaključka da je koncentracija BNP-a u plazmi pri prijemu točnije odražavala konačnu dijagnozu nego razina ejekcijske frakcije (EF) ili koncentracije ANP-a u plazmi. Morrison et al. također su pokazali da brzo ispitivanje BNP-a može pomoći pri razlikovanju plućne i srčane etiologije dispneje.<sup>4</sup> Nadalje, povjerenstvo Europskog kardiološkog društva za dijagnostiku i liječenje kroničnog zatajivanja srca obuhvatila je ispitivanje natriuretskih peptida (npr. BNP) zajedno s elektrokardiografijom i rendgenskim snimanjem prsnog koša u svoje smjernice za dijagnosticiranje ili isključivanje zatajenja srca.<sup>14</sup>

Istraživanje „Breathing Not Properly“, međunarodno prospektivno istraživanje s 1586 ispitanika, dokazalo je kliničku korisnost brzog mjerenja BNP-a, zajedno s drugim kliničkim informacijama, u dijagnosticiranju ili isključivanju kongestivnog zatajenja srca u hitnoj službi.<sup>15</sup> Razine BNP-a bile su puno više u pacijenata koji su kasnije doživjeli kongestivno zatajenje srca (CHF) nego u onih čija dispneja nije bila srčane etiologije (675 pg/mL nasuprot 110 pg/mL). Granična vrijednost BNP-a od 110 pg/mL pokazala je osjetljivost od 90 % i specifičnost od 76 % pri razlikovanju kongestivnog zatajenja srca od drugih uzroka dispneje, a granična vrijednost od 50 pg/mL imala je negativnu prediktivnu vrijednost od 96 %. Među liječnicima u hitnoj službi koji su pokušali dijagnosticirati pacijente s dispnejom postojala je stopa neodlučnosti od 43 %. Da su tim liječnicima bile dostupne vrijednosti za BNP, stopa neodlučnosti spustila bi se na 11 %. U multivarijantnoj analizi razine BNP-a uvijek su doprinosile dijagnozi, čak i nakon razmatranja povijesti bolesti i liječničkog pregleda.

Razine BNP-a povišene su i u pacijenata s disfunkcijom lijeve klijetke, a vrijednosti se mogu upotrijebiti za procjenu ozbiljnosti CHF-a kroz korelaciju s funkcionalnom klasom prema klasifikaciji Kardiološkog udruženja New Yorka (NYHA) i prognozi pacijenta.<sup>16</sup>

Steg et al. 2005. godine navode da je mjerenje BNP-a dosljedno bolji pokazatelj za prepoznavanje pacijenata koji boluju od CHF-a nego što je to ehokardiografija ejekcijske frakcije lijeve klijetke, bez obzira na vrijednost praga.<sup>16</sup> Dvodimenzionalna ehokardiografija pokazala se manje osjetljivom u dijagnostici CHF-a nego samo jedno mjerenje BNP-a. Važno je, međutim, napomenuti da te dvije metode zajedno ostvaruju značajnu dodatnu dijagnostičku vrijednost te kombinacija tih metoda pokazuje značajno veću točnost nego bilo koja od tih metoda sama za sebe. To nedvosmisleno upućuje na činjenicu da je, gdje je to primjenjivo, poželjno rabiti obje metode.<sup>16</sup>

Istraživanja pokazuju i da BNP ima sve važniju ulogu u prognostičkoj procjeni pacijenata sa zatajenjem srca.<sup>17</sup> BNP je snažan prognostički indikator za pacijente koji boluju od CHF-a u svim fazama bolesti te djeluje kao bolji prediktor preživljenja od mnogih tradicionalnih prognostičkih pokazatelja, poput klase Kardiološkog udruženja New Yorka (NYHA), vrijednosti kreatinina u serumu, a možda i ejekcijske frakcije lijeve klijetke.<sup>18</sup> Relativni rizik smrtnosti pacijenata koji boluju od CHF-a raste za 35 % sa svakim povećanjem BNP-a od 100 pg/mL.<sup>18</sup> Povišene vrijednosti BNP-a također su prediktor preživljenja pacijenata kojima nije dijagnosticiran CHF, pri čemu je udvostručen rizik pacijenata u kojih je vrijednost BNP-a >20 pg/mL.<sup>18</sup>

Pokazalo se da BNP može služiti kao prediktor morbiditeta i smrtnosti i u slučaju drugih kardiovaskularnih bolesti, primjerice akutnih koronarnih sindroma (ACS) i akutnog infarkta miokarda.<sup>19</sup> Pacijenti koji boluju od ACS-a kojima je izmjeren povišen BNP imaju veću stopu srčanih komplikacija te višu smrtnost po infarktu miokarda.

Kad je panel neurohormona (uključujući BNP i katekolamine) mjeren jedan do četiri dana nakon akutnog infarkta, BNP je bio jedini neovisni prediktor ejekcijske frakcije lijeve klijetke (LVEF <40 %) te je bio najtočniji prediktor smrti unutar četiri mjeseca nakon infarkta.<sup>20</sup> U 2525 pacijenata s akutnim infarktom miokarda (AMI), povišenje BNP-a bilo je u korelaciji sa smrtnošću, zatajivanjem srca i ponovljenim infarktom nakon 30 dana i nakon 10 mjeseci.<sup>8</sup> Strategija kombiniranja metoda EF i BNP poboljšala je stratifikaciju rizika u odnosu na upotrebu samo jedne metode.<sup>21</sup>

## **OČEKIVANE VRIJEDNOSTI**

### ***Populacija bez zatajenja srca***

Uzorci plazme 890 pojedinaca (465 žena, 425 muškaraca) kojima nije dijagnosticirano zatajenje srca ispitano je analizom BNP na uređaju AxSYM®. Populacija je obuhvaćala nehospitalizirane pacijente s bubrežnom bolesti (koji nisu na dijalizi), dijabetesom, hipertenzijom i kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću. Razine BNP-a u pacijenata s bubrežnom bolesti, dijabetesom, hipertenzijom i kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću nisu se statistički značajno razlikovale od onih u naoko zdravih pojedinaca. Podaci iz ovog istraživanja u sažetom su obliku prikazani u sljedećoj tablici.\*

| Populacija bez zatajenja srca – svi (dobna skupina) |       |             |                |                |                |            |
|-----------------------------------------------------|-------|-------------|----------------|----------------|----------------|------------|
|                                                     | Svi   | < 45 godina | 45 – 54 godina | 55 – 64 godina | 65 – 74 godina | 75+ godina |
| Veličina uzorka (N=)                                | 890   | 205         | 146            | 171            | 248            | 120        |
| Medijan (pg/mL)                                     | 21    | 17          | 9              | 24             | 23             | 31         |
| Srednja vrijednost (pg/mL)                          | 39    | 28          | 21             | 37             | 47             | 63         |
| SD (pg/mL)                                          | 66    | 36          | 30             | 48             | 80             | 109        |
| 95. centil                                          | 135   | 85          | 87             | 119            | 160            | 254        |
| Postotak <100 pg/mL                                 | 91,5% | 96,6%       | 95,2%          | 94,2%          | 87,1%          | 83,3%      |
| Minimum (pg/mL)                                     | 0     | 0           | 0              | 0              | 0              | 0          |
| Maksimum (pg/mL)                                    | 907   | 263         | 142            | 380            | 907            | 837        |

| Populacija bez zatajenja srca – muškarci (dobna skupina) |       |             |                |                |                |            |
|----------------------------------------------------------|-------|-------------|----------------|----------------|----------------|------------|
|                                                          | Svi   | < 45 godina | 45 – 54 godina | 55 – 64 godina | 65 – 74 godina | 75+ godina |
| Veličina uzorka (N=)                                     | 425   | 107         | 71             | 94             | 115            | 38         |
| Medijan (pg/mL)                                          | 14    | 12          | 1              | 17             | 21             | 37         |
| Srednja vrijednost (pg/mL)                               | 30    | 23          | 9              | 26             | 47             | 49         |
| SD (pg/mL)                                               | 61    | 34          | 14             | 45             | 96             | 51         |
| 95. centil                                               | 104   | 73          | 40             | 80             | 150            | 121        |
| Postotak <100 pg/mL                                      | 94,8% | 97,2%       | 100,0%         | 97,9%          | 88,7%          | 89,5%      |
| Minimum (pg/mL)                                          | 0     | 0           | 0              | 0              | 0              | 0          |
| Maksimum (pg/mL)                                         | 907   | 200         | 57             | 380            | 907            | 254        |

| Populacija bez zatajenja srca – žene (dobna skupina) |       |             |                |                |                |            |
|------------------------------------------------------|-------|-------------|----------------|----------------|----------------|------------|
|                                                      | Svi   | < 45 godina | 45 – 54 godina | 55 – 64 godina | 65 – 74 godina | 75+ godina |
| Veličina uzorka (N=)                                 | 465   | 98          | 75             | 77             | 133            | 82         |
| Medijan (pg/mL)                                      | 26    | 23          | 23             | 37             | 23             | 25         |
| Srednja vrijednost (pg/mL)                           | 46    | 34          | 34             | 51             | 46             | 69         |
| SD (pg/mL)                                           | 70    | 37          | 36             | 48             | 63             | 126        |
| 95. centil                                           | 150   | 89          | 111            | 155            | 159            | 266        |
| Postotak <100 pg/mL                                  | 88,4% | 95,9%       | 90,7%          | 89,6%          | 85,7%          | 80,5%      |
| Minimum (pg/mL)                                      | 0     | 0           | 0              | 0              | 0              | 0          |
| Maksimum (pg/mL)                                     | 837   | 263         | 142            | 230            | 374            | 837        |

\* Reprezentativni podaci, rezultati u pojedinačnim laboratorijima mogu se razlikovati od ovih podataka.

Zbog demografskih razlika u populaciji referentni raspon treba odrediti u svakom laboratoriju.

### Populacija sa zatajenjem srca

Uzorci plazme 693 pacijenata kojima je dijagnosticirano zatajenje srca (231 žene, 462 muškarca) ispitano je analizom BNP na uređaju AxSYM. Svi pacijenti u ovoj populaciji kategorizirani su prema funkcionalnom klasifikacijskom sustavu koji je objavilo Kardiološko udruženje New Yorka (NYHA).<sup>22</sup> Taj sustav dijeli pacijente sa zatajenjem srca u četiri kategorije prema progresiji bolesti (klase I do IV) na temelju subjektivne procjene kliničkih znakova i simptoma pacijenta. Podaci iz ovog istraživanja u sažetom su obliku prikazani u sljedećoj tablici.\*

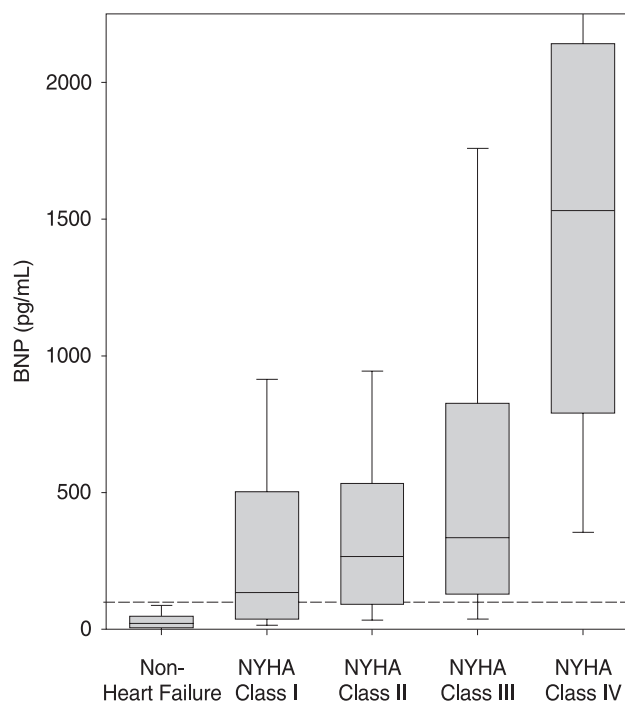
| Populacija sa zatajenjem srca – svi           |        |       |        |        |        |
|-----------------------------------------------|--------|-------|--------|--------|--------|
| Funkcionalna klasa prema klasifikaciji NYHA-e |        |       |        |        |        |
|                                               | Svi    | I     | II     | III    | IV     |
| Veličina uzorka (N=)                          | 693    | 124   | 319    | 190    | 60     |
| Medijan (pg/mL)                               | 298    | 133   | 266    | 335    | 1531   |
| Srednja vrijednost (pg/mL)                    | 578    | 320   | 432    | 656    | 1635   |
| SD (pg/mL)                                    | 771    | 388   | 574    | 841    | 1097   |
| 5. centil                                     | 14     | 9     | 15     | 12     | 188    |
| 95. centil                                    | 2154   | 1257  | 1534   | 2516   | > 4000 |
| Postotak ≥100 pg/mL                           | 74,2%  | 58,1% | 73,0%  | 79,0%  | 98,3%  |
| Minimum (pg/mL)                               | 0      | 3     | 0      | 0      | 14     |
| Maksimum (pg/mL)                              | > 4000 | 1651  | > 4000 | > 4000 | > 4000 |

| Populacija sa zatajenjem srca – muškarci      |        |       |       |        |        |
|-----------------------------------------------|--------|-------|-------|--------|--------|
| Funkcionalna klasa prema klasifikaciji NYHA-e |        |       |       |        |        |
|                                               | Svi    | I     | II    | III    | IV     |
| Veličina uzorka (N=)                          | 462    | 94    | 215   | 121    | 32     |
| Medijan (pg/mL)                               | 268    | 122   | 258   | 293    | 1645   |
| Srednja vrijednost (pg/mL)                    | 524    | 314   | 409   | 597    | 1646   |
| SD (pg/mL)                                    | 719    | 390   | 539   | 821    | 1032   |
| 5. centil                                     | 12     | 9     | 14    | 22     | 265    |
| 95. centil                                    | 1976   | 1281  | 1356  | 2288   | 3654   |
| Postotak ≥100 pg/mL                           | 71,0%  | 56,4% | 70,7% | 76,0%  | 96,9%  |
| Minimum (pg/mL)                               | 0      | 3     | 0     | 0      | 14     |
| Maksimum (pg/mL)                              | > 4000 | 1408  | 3782  | > 4000 | > 4000 |

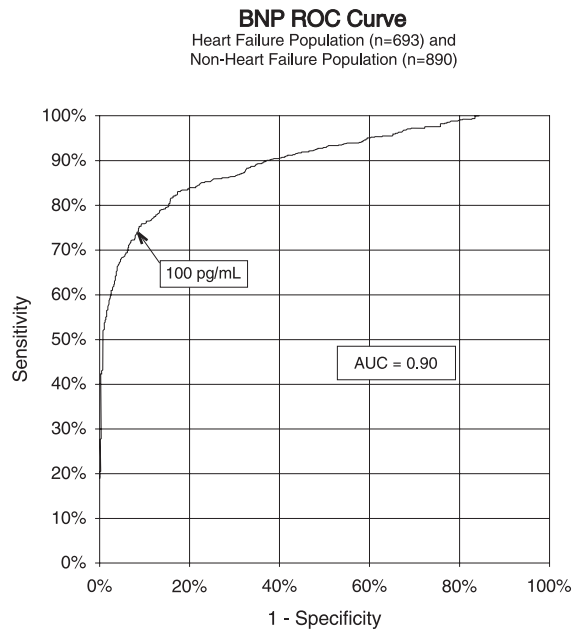
| Populacija sa zatajenjem srca – žene          |        |       |        |        |        |
|-----------------------------------------------|--------|-------|--------|--------|--------|
| Funkcionalna klasa prema klasifikaciji NYHA-e |        |       |        |        |        |
|                                               | Svi    | I     | II     | III    | IV     |
| Veličina uzorka (N=)                          | 231    | 30    | 104    | 69     | 28     |
| Medijan (pg/mL)                               | 385    | 174   | 298    | 466    | 1408   |
| Srednja vrijednost (pg/mL)                    | 685    | 341   | 481    | 760    | 1623   |
| SD (pg/mL)                                    | 858    | 388   | 641    | 870    | 1186   |
| 5. centil                                     | 16     | 14    | 21     | 12     | 244    |
| 95. centil                                    | 2593   | 1022  | 2031   | 2718   | > 4000 |
| Postotak $\geq 100$ pg/mL                     | 80,5%  | 63,3% | 77,9%  | 84,1%  | 100,0% |
| Minimum (pg/mL)                               | 0      | 10    | 0      | 0      | 173    |
| Maksimum (pg/mL)                              | > 4000 | 1651  | > 4000 | > 4000 | > 4000 |

\* Reprezentativni podaci, rezultati u pojedinačnim laboratorijima mogu se razlikovati od ovih podataka.

Dijagram pravokutnika (engl. „box and whiskers plot“) koji prikazuje populaciju ispitanika kliničkog ispitivanja razdijeljenih po klasifikaciji NYHA-e prikazan je na sljedećem grafikonu. Isprekidana linija predstavlja 100 pg/mL, preporučeni prag odluke za analizu BNP-a na uređaju AxSYM. Kao potpora prethodnim istraživanjima,<sup>23</sup> ovi podaci pokazuju progresivan rast koncentracija BNP-a koji prati sve više klase u klasifikaciji NYHA-e. Ta analiza upućuje na činjenicu da mjerenje BNP-a daje objektivne informacije na temelju kojih se može procijeniti ozbiljnost zatajenja srca.



Podaci gore navedenog kliničkog ispitivanja upotrijebljeni su za generiranje krivulje osjetljivosti dijagnostičkog testa (engl. Receiver Operating Characteristic, ROC) s pragovima odluka temeljenih na BNP-u odnosu na kliničku osjetljivost i kliničku specifičnost kako ih prikazuje sljedeći grafikon. Na pragu odluke pri 100 pg/mL, analiza BNP-a pokazala je kliničku osjetljivost od 74,2 % i kliničku specifičnost od 91,5 % u sklopu ovog ispitivanja. Površina pod krivuljom (AUC) je 0,90 (0,86 do 0,92, 95 % CI).



Kalibratori za BNP u sustavu i-STAT sljedivi su do internog referentnog standarda koji je pripremljen gravimetrijski uz upotrebu sintetičkog BNP-a. Interni referentni standard prošao je jednokratnu dodjelu vrijednosti kako bi se uskladio s analizom BNP-a na analizatoru ARCHITECT s pragom odluke na 100 pg/mL.

Analiza populacije kojoj je dijagnosticirano zatajenje srca i populacije kojoj ono nije dijagnosticirano, grupirane po dobnim skupinama, izvršeno je na temelju podataka koje je objavilo Američko udruženje za bolesti srca (AHA) 2000. godine u publikaciji Heart and Stroke Statistical Update<sup>24</sup> te u skladu s dobnom strukturom populacije u Sjedinjenim Državama.<sup>25</sup> Dobna raspodjela ciljne skupine približno je kako slijedi: osobe do 45 godina starosti čine 9 % populacije, osobe u dobi 45 – 54 godine čine 11 %, osobe 55 – 64 godine čine 22 %, osobe u dobi 65 – 74 godine čine 26 %, a osobe u dobi od 75 godina i starije čine 32 % populacije. Rezultatni kombinirani AUC je 0,87 (0,85 do 0,90, 95 % CI).

Klinička osjetljivost i specifičnost uz upotrebu praga za odluku od 100 pg/mL prikazana je u sljedećoj tablici.\*

| <b>Muškarci (dobna skupina)</b> |                     |                           |                           |                           |                           |                       |
|---------------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------|
|                                 | <b>Svi</b>          | <b>&lt; 45<br/>godina</b> | <b>45 – 54<br/>godina</b> | <b>55 – 64<br/>godina</b> | <b>65 – 74<br/>godina</b> | <b>75+<br/>godina</b> |
| Osjetljivost                    | 71,0 %<br>(328/462) | 47,1%<br>(8/17)           | 57,1%<br>(24/42)          | 57,3%<br>(51/89)          | 70,6%<br>(115/163)        | 86,1%<br>(130/151)    |
| Interval pouzdanosti 95 %       | 66,6 do<br>75,1 %   | 23,0 do<br>72,2%          | 41,0 do<br>72,3%          | 46,4 do<br>67,7%          | 62,9 do<br>77,4%          | 79,5 do<br>91,2%      |
| Specifičnost                    | 94,8%<br>(403/425)  | 97,2%<br>(104/107)        | 100,0%<br>(71/71)         | 97,9%<br>(92/94)          | 88,7%<br>(102/115)        | 89,5%<br>(34/38)      |
| Interval pouzdanosti 95 %       | 92,3 do<br>96,7%    | 92,0 do<br>99,4%          | 94,9 do<br>100,0%         | 92,5 do<br>99,7%          | 81,5 do<br>93,8%          | 75,2 do<br>97,1%      |

| <b>Žene (dobna skupina)</b> |                    |                           |                           |                           |                           |                       |
|-----------------------------|--------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------|
|                             | <b>Svi</b>         | <b>&lt; 45<br/>godina</b> | <b>45 – 54<br/>godina</b> | <b>55 – 64<br/>godina</b> | <b>65 – 74<br/>godina</b> | <b>75+<br/>godina</b> |
| Osjetljivost                | 80,5%<br>(186/231) | 44,4%<br>(4/9)            | 73,3%<br>(11/15)          | 50,0%<br>(13/26)          | 80,6%<br>(58/72)          | 91,7%<br>(100/109)    |
| Interval pouzdanosti 95 %   | 74,8 do<br>85,4%   | 13,7 do<br>78,8%          | 44,9 do<br>92,2%          | 29,9 do<br>70,1%          | 69,5 do<br>88,9%          | 84,9 do<br>96,2%      |
| Specifičnost                | 88,4%<br>(411/465) | 95,9%<br>(94/98)          | 90,7%<br>(68/75)          | 89,6 %<br>(69/77)         | 85,7%<br>(114/133)        | 80,5%<br>(66/82)      |
| Interval pouzdanosti 95 %   | 85,1 do<br>91,2%   | 89,9 do<br>98,9%          | 81,7 do<br>96,2%          | 80,6 do<br>95,4%          | 78,6 do<br>91,2%          | 70,3 do<br>88,4%      |

\* Reprezentativni podaci, rezultati u pojedinačnim laboratorijima mogu se razlikovati od ovih podataka.

### Radne značajke

Podaci o preciznosti prikupljeni su kako slijedi: duplikati svake kontrolne tekućine ispitivani su svakodnevno tijekom 20 dana sa svakom od 3 serije uložaka, dajući ukupno 434 replike. Usrednjeni statistički podaci prikazani su u nastavku.

Podaci o nepreciznosti mjerenja u punoj krvi prikupljeni su kako slijedi: uzorcima pune krvi 5 zdravih davatelja dodan je (engl. spike) BNP u niskoj, srednjoj i visokoj koncentraciji, dajući 15 uzoraka od kojih je svaki mjeren u 10 uložaka iz jedne serije uložaka za mjerenje BNP-a u sustavu i-STAT; upotrijebljene su ukupno tri serije uložaka. Srednja vrijednost koncentracije BNP-a unutar uzorka kretala se od 84 do 3925 pg/mL, a nepreciznost unutar uzorka (% CV) u rasponu od 3,4 do 9,4 %; prosječna koncentracija, odnosno nepreciznost BNP-a bile su 1464 pg/mL, odnosno 6,5 %.

Podaci o usporedbi metoda prikupljeni su prema smjernici EP9-A2<sup>26</sup> instituta CLSI. Uzorci venske krvi prikupljeni su u epruvete za vakuumsko prikupljanje krvi s antikoagulansom EDTA i analizirani u duplikatu s pomoću sustava i-STAT. Dio je uzorka centrifugiran, a separirana plazma analizirana je u duplikatu u sustavu i-STAT i putem usporedive metode u roku od 1 sata od prikupljanja. Analiza Demingovom regresijom<sup>27</sup> izvršena je na prvoj replici svakog uzorka. U tablici s usporedbom metoda n je broj uzoraka u prvom skupu podataka; Sxx i Syy odnose se na procjene nepreciznosti na temelju duplikata u usporedivim metodama, odnosno metodi i-STAT. Sy.x je koeficijent varijacije regresije; a r je koeficijent korelacije.\* Usporedbe metoda mogu biti različite od lokacije do lokacije zbog razlika u rukovanju uzorcima, kalibracije usporedivih metoda i drugih varijabli specifičnih za svaku pojedinu lokaciju.

Analiza BNP-a u sustavu i-STAT BNP namijenjena je kvantifikaciji BNP-a u uzorcima pune krvi ili plazme. Serija uzoraka za usporedbu rezultata dobivenih u uzorcima pune krvi u odnosu na rezultate mjerenja u plazmi pripremljena je uzimanjem krvi od 25 nazivno zdravih davatelja. Za svakog pojedinog davatelja, puna krv bez dodavanja BNP-a (engl. unspiked) i plazma dobivena centrifugiranjem prvo su istodobno ispitane u duplikatu u testnim ulošcima za BNP u sustavu i-STAT. Uzorku pune krvi potom je dodan BNP (engl. spiking) te je, nakon kratkog razdoblja uravnoteživanja, centrifugiranjem pripremljen uzorak plazme; uzorak pune krvi i plazmeni uzorak potom su istodobno analizirani u duplikatu. Upotrijebljene su tri serije uložaka za ispitivanje BNP-a u sustavu i-STAT, s time da je za svakog davatelja upotrijebljena samo jedna serija. Podaci o korelaciji rezultata Demingove regresije za punu krv nasuprot plazmi (os x) navedeni su u nastavku za sve uzorke ( [BNP] <5000 pg/mL) i odvojeno za uzorke [BNP] <1000 pg/mL.

\*Uobičajeno upozorenje povezano s upotrebom regresijske analize ovdje se donosi u sažetom obliku kao podsjetnik. Za bilo koji analit, „ako su podaci uskog raspona, procjena parametara regresije relativno je neprecizna i može biti pristrana. Stoga predviđanja koja se temelje na tako dobivenim procjenama možda neće biti valjana.“<sup>26</sup> Koeficijent korelacije r može se upotrijebiti kao smjernica u procjeni prikladnosti raspona usporedive metode kako bi se taj problem nadišao. Raspon podataka može se općenito smatrati odgovarajućim ako je  $r > 0,975$ .

**Podaci o preciznosti (pg/mL)**

| Vodena kontrolna otopina | Srednja vrijednost | % CV (unutar serije ispitivanja) | % CV (ukupno) |
|--------------------------|--------------------|----------------------------------|---------------|
| Razina 1                 | 126                | 9,0                              | 11,1          |
| Razina 2                 | 1551               | 6,6                              | 8,1           |
| Razina 3                 | 3337               | 8,0                              | 9,8           |

**Usporedba metoda**

| Abbott ARCHITECT           |        |
|----------------------------|--------|
| N                          | 433    |
| Srednja vrijednost (pg/mL) | 482,1  |
| Sxx (pg/mL)                | 38,1   |
| Syy (pg/mL)                | 97,6   |
| Nagib                      | 0,971  |
| Konstantni član            | -14,4  |
| Sy.x                       | 198,0  |
| Xmin                       | 5      |
| Xmaks                      | 4797,7 |
| Korelacija, r              | 0,972  |

**Ekvivalentnost pune krvi i plazme (os x)**

|                            | Plazma([BNP]<5000pg/mL) | Plazma([BNP]<1000pg/mL) |
|----------------------------|-------------------------|-------------------------|
| N                          | 49                      | 36                      |
| Srednja vrijednost (pg/mL) | 776                     | 146                     |
| Sxx (pg/mL)                | 122,0                   | 18,5                    |
| Syy (pg/mL)                | 98,1                    | 16,5                    |
| Nagib                      | 0,946                   | 1,01                    |
| Konstantni član            | 50,2                    | -0,2                    |
| Sy.x                       | 107,3                   | 28,3                    |
| Xmin                       | 0                       | 0                       |
| Xmaks                      | 4173                    | 922                     |
| Korelacija, r              | 0,997                   | 0,996                   |

**Analitička osjetljivost**

Granica slijepe probe (najčešće zvana analitička osjetljivost) procijenjena je na 14 pg/mL udvostručavanjem ukupne nepreciznosti u plazmi osiromašenoj BNP-om (izmjereno kao <5 pg/mL BNP-a) tijekom 20-dnevnog ispitivanja nepreciznosti uz upotrebu tri različite serije uložaka za mjerenje BNP-a i šest analizatora i-STAT 1.

**Analitička specifičnost**

Metoda mjerenja BNP-a specifična je za natriuretski peptid tipa B. Ispitani su sljedeći mišićni proteini u koncentracijama od 1000 pg/mL i 20000 pg/mL te je otkriveno da nemaju značajne križne reaktivnosti s BNP-om: ANP, CNP i N-terminalni pro-BNP.

### Analitički povrat

Linearnost razrjeđivanja testa BNP u sustavu i-STAT ispitana je na uzorcima pune krvi i plazme s antikoagulansom EDTA uzetim od tri različita davatelja. S uzorkom svakog davatelja pripremljen je izvorni negativni uzorak vrijednosti BNP i uzorak kojem je dodan (engl. spiking) BNP. Tim su postupkom dobivena tri uzorka pune krvi pozitivna na BNP koja su poslije analizirana u duplikatu uz upotrebu triju različitih serija uložaka za BNP sustava i-STAT. Ti su uzorci pune krvi potom razrijeđeni jednakom masom izvorne pune krvi bez dodatka i analizirane u duplikatu. Iz tih podataka dobivenih iz pune krvi izračunan je analitički povrat za BNP.

| Uzorak pune krvi | Koncentracija (pg/mL) | Razrijeđena koncentracija (pg/mL) | % analitičkog povrata |
|------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| A                | 590                   | 312                               | 106%                  |
| B                | 2765                  | 1429                              | 103%                  |
| C                | 5123                  | 2803                              | 109%                  |

Plazma navedenih triju davatelja kombinirana je u jednakim kombinacijama parova i jednakim volumenima. Te su kombinacije poslije analizirane u duplikatu uz upotrebu triju različitih serija uložaka za BNP sustava i-STAT. Analitički povrat vrijednosti BNP za svaki par izračunan je upotrebom prosječne vrijednosti tih šest dobivenih rezultata.

| Uzorak krvne plazme | Koncentracija (pg/mL) | Razrijeđena koncentracija (pg/mL) | % analitičkog povrata |
|---------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| A                   | 590                   | —                                 | —                     |
| B                   | 2764                  | —                                 | —                     |
| C                   | 5123                  | —                                 | —                     |
| A+B                 | —                     | 1570                              | 94%                   |
| B+C                 | —                     | 3992                              | 101%                  |
| A+C                 | —                     | 2734                              | 96%                   |

Uzorku plazme dodan je (engl. spiking) BNP do razine od približno 5000 pg/mL, a koncentracija je ustanovljena mjerenjem u duplikatu uz pomoć uložaka za BNP u sustavu i-STAT; rezultat je bio unutar 200 pg/mL od ciljane vrijednosti. Uzorak je podvrgnut seriji razrjeđivanja svježom plazmom bez dodataka (engl. unspiked) kako bi se dobio raspon koncentracija. Koncentracija svakog uzorka/razrjeđenja izračunana je na temelju izmjerene koncentracije početne otopine i izvršenih razrjeđenja. Razrijeđeni su uzorci potom analizirani u testnim ulošcima za BNP u sustavu i-STAT (N = 6-10). Postupak je ponovljen s uzorkom pune krvi. Podaci iz ovih pokusa u sažetom su obliku prikazani u sljedećoj tablici.

| Uzorak   | Razrjeđenje | Izračunani [BNP]<br>(pg/mL) | Izmjereni [BNP]<br>(pg/mL) | % analitičkog<br>povrata |
|----------|-------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Plazma   | 1           | 52                          | 57                         | 110%                     |
| Plazma   | 2           | 104                         | 114                        | 110%                     |
| Plazma   | 3           | 259                         | 265                        | 103%                     |
| Plazma   | 4           | 518                         | 560                        | 108%                     |
| Plazma   | 5           | 1036                        | 1002                       | 97%                      |
| Plazma   | 6           | 2072                        | 2277                       | 110%                     |
| Plazma   | 7           | 3107                        | 3384                       | 109%                     |
| Plazma   | 8           | 4143                        | 4222                       | 102%                     |
| Puna krv | 1           | 44                          | 41                         | 93%                      |
| Puna krv | 2           | 88                          | 88                         | 100 %                    |
| Puna krv | 3           | 269                         | 287                        | 107%                     |
| Puna krv | 4           | 537                         | 554                        | 103%                     |
| Puna krv | 5           | 725                         | 720                        | 99%                      |
| Puna krv | 6           | 1450                        | 1367                       | 94%                      |
| Puna krv | 7           | 3042                        | 2826                       | 93%                      |
| Puna krv | 8           | 4056                        | 3856                       | 95%                      |

### Ograničenja testa

Na učestalost potisnutih rezultata utječe atmosferski tlak. Stope potisnutih rezultata mogu se povećati kod viših nadmorskih visina (smanjen barometarski tlak) i mogu postati stalne ako se ispitivanje provodi na nadmorskoj visini većoj od 7500 stopa (2286 metara). Kada nedostupnost rezultata nije prihvatljiva, Abbott Point of Care preporučuje da imate dostupnu drugu metodu ispitivanja.

Uzorci pacijenata koji su bili izloženi životinjama ili terapijskim, odnosno dijagnostičkim postupcima koji rabe imunoglobuline ili reagense dobivene iz imunoglobulina mogu sadržavati antitijela, npr. HAMA ili neka druga heterofilna antitijela, koja mogu biti smetnja imunoanalizama i dati pogrešne rezultate.<sup>28-34</sup> Postoje izvješća o tome da izlaganje bakterijskim infekcijama može dovesti do generiranja antitijela koja mogu utjecati na rezultate.<sup>28</sup> Iako ovaj proizvod sadrži reagense koji minimiziraju takve utjecaje i algoritme za kontrolu kvalitete namijenjene otkrivanju takvih efekata, u slučajevima kad postoji nedosljednost u kliničkim informacijama potrebno je pažljivo razmotriti mogućnost postojanja smetnji koje uzrokuju pogrešne rezultate.

Djelomično zgrušani uzorci mogu dati povišene vrijednosti za BNP iznad referentnog raspona, ali i šifre pogrešaka pri provjeri kvalitete. Kako do toga ne bi došlo, po uzimanju uzorka pune krvi u epruvetu za prikupljanje uzoraka s antikoagulansom EDTA treba nježno preokrenuti najmanje 10 puta kako bi se osiguralo ujednačeno otapanje antikoagulansa.

Vidljivo hemolizirani uzorci mogu dovesti do smanjene aktivnosti alkalne fosfataze, što dovodi do niže razine otkrivanja vrijednosti BNP, povišenog pozadinskog šuma i/ili generiranja šifri pogrešaka pri provjeri kvalitete.

Hematokriti u rasponu od 0 do 60 % PCV dokazano ne utječu na rezultate. Uzorci s razinom hematokrita višom od navedenog raspona dokazano povećavaju nepreciznost testa i u većoj mjeri generiraju šifre pogrešaka pri provjeri kvalitete.

Tijekom ispitivanja analizator mora ostati na ravnoj površini sa zaslonom okrenutim prema gore. Pomicanje analizatora tijekom ispitivanja može povećati učestalost suprimiranih rezultata ili generiranih šifri pogrešaka. Ravna površina uključuje priključivanje ručnog uređaja u jedinicu za preuzimanje/punjenje.

Mjerenja vrijednosti BNP treba izvršiti prije primjene rekombinantnog BNP-a nesiritid (Natrecor) ili 2 sata nakon njegove primjene.<sup>35</sup>

### Ispitivanje interferencije

Utvrđeno je da sljedeće tvari nemaju značajan učinak (niži od 10 %) na metodu mjerenja vrijednosti BNP kad se dodaju miješanoj plazmi (engl. plasma pool) koja sadrži približno 1000 pg/mL natriuretskog peptida tipa B u navedenim koncentracijama:

Ispitivanja smetnji temeljena su na smjernici EP7-A<sup>36</sup> instituta CLSI.

| Spoj                       | Testna razina                                       |
|----------------------------|-----------------------------------------------------|
|                            | ( $\mu\text{mol/L}$ osim ako je drugačije navedeno) |
| acetaminofen (paracetamol) | 1660                                                |
| alopurinol                 | 294                                                 |
| ampicilin                  | 152                                                 |
| askorbinska kiselina       | 227                                                 |
| acetylsalicylic acid       | 3330                                                |
| atenolol                   | 37,6                                                |
| koфеin                     | 308                                                 |
| kaptopril                  | 23                                                  |
| chloramphenicol            | 155                                                 |
| diclofenac                 | 169                                                 |
| digoxin                    | 6,15                                                |
| dopamine                   | 5,87                                                |
| enalaprilat                | 0,86                                                |
| erythromycin               | 81,6                                                |
| furosemide                 | 181                                                 |
| heparin sodium             | 90 U/mL                                             |
| ibuprofen                  | 2425                                                |
| isosorbide dinitrate       | 636                                                 |
| metildopa                  | 71                                                  |
| nicotine                   | 6,2                                                 |
| nifedipine                 | 1156                                                |
| phenytoin                  | 198                                                 |
| propranolol                | 7,71                                                |
| salicylic acid             | 4340                                                |
| theophylline               | 222                                                 |
| verapamil                  | 4,4                                                 |
| warfarin                   | 64,9                                                |

## Reference

1. Maisel A, Mehra MR. Understanding B-Type Natriuretic Peptide and Its Role in Diagnosing and Monitoring Congestive Heart Failure, (Razumijevanje natriuretskog peptida tipa B i nadzor kongestivnog zatajenja srca), Clin Cornerstone 2005., 7 Suppl 1: S7-17.
2. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive Heart Failure in the Community. A Study of All Incident Cases in Olmsted County, Minnesota, 1991. (Kongestivno zatajenje srca u zajednici. Studija svih slučajeva u županiji Olmsted, Minnesota, u 1991.) Circulation 1998.; 98: 2282-2289.
3. Wu AH. B-Type Natriuretic Peptide and Its Clinical Utility in Patients with Heart Failure (Natriuretski peptid tipa B i njegova klinička upotreba u pacijenata sa zatajenjem srca, MLO Med Lab Obs. 2001. Oct; 33(10): 10-4.
4. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a Rapid B-natriuretic Peptide Assay in Differentiating Congestive Heart Failure From Lung Disease in Patients Presenting With Dyspnea (Korisnost brzog mjerenja natriuretskog peptid tipa B u razlikovanju kongestivnog zatajenja srca i plućnih bolesti u pacijenata s dispnejom). J Am Coll Cardiol 2002.; 39: 202-209.
5. Cabanes L, Richaoud-Thiriez B, Fulla Y, Heloïre F, Vuilleumard C, Weber S, et al. Brain Natriuretic Peptide Blood Levels in the Differential Diagnosis of Dyspnea (Razine moždanog natriuretskog peptida u diferencijalnoj dijagnozi dispneje). Chest 2001.; 120: 2047-2050.
6. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-natriuretic Peptide in Detecting Diastolic Dysfunction: Comparison With Doppler Velocity Recording (Korisnost natriuretskog peptida tipa B u otkrivanju dijastoličke disfunkcije: usporedba sa snimanjem brzine dopplerom). Circulation 2002.; 105: 595-601.
7. Murdoch DR, Byrne J, Morton JJ, McDonagh TA, Robb SD, Clements S, et al. Brain Natriuretic Peptide is Stable in Whole Blood and Can Be Measured Using a Simple Rapid Assay: Implications for Clinical Practice (Moždani natriuretski peptid stabilan je u uzorcima pune krvi i može se mjeriti jednostavnim i brzim postupkom: implikacije u kliničkoj praksi). Heart 1997.; 78: 594-597.
8. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The Prognostic Value of B-Type Natriuretic Peptide in Patients with Acute Coronary Syndromes (Prognostička vrijednost natriuretskog peptida tipa B u pacijenata s akutnim koronarnim sindromom). N Engl J Med. 2001. Oct 4; 345(14): 1014-21.
9. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, von Scheidt W. Role of Brain Natriuretic Peptide in Risk Stratification of Patients with Congestive Heart Failure (Uloga moždanog natriuretskog peptida u stratifikaciji rizika u pacijenata s kongestivnim zatajenjem srca). J Am Coll Cardiol. 2001. Dec; 38(7): 1934-41.
10. Richards AM, Lainchbury JG, Nicholls MG, Troughton RW, Yandle TG. BNP in hormone-guided treatment of heart failure (Uloga BNP-a u hormonski vođenoj terapiji zatajenja srca). Trends Endocrinol Metab. 2002. May-Jun; 13(4):151-5.
11. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of Heart Failure Guided by Plasma Aminoterminal Brain Natriuretic Peptide (N-BNP) Concentrations (Terapija zatajenja srca vođena koncentracijama aminoterminalnog moždanog natriuretskog peptida (N-BNP) u plazmi). Lancet. 2000. Apr 1; 355(9210): 1126-30.
12. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC Jr, Francis GS, Mehra MR, Peacock WF 4th, Fonarow G, Gibler WB, Morrow DA, Hollander J; BNP Consensus Panel. BNP Consensus Panel 2004.: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases (Klinički pristup dijagnostičkoj, prognostičkoj, razredbenoj ulozi te ulozi natriuretskih peptida u nadzoru terapije i terapiji). Congest Heart Fail. 2004. Sep-Oct;10 (5 Suppl 3): 1-30.
13. Davis M, Espiner E, Richards G, Billings J, Town I, Drennan NA, et al. Plasma Brain Natriuretic Peptide in Assessment of Acute Dyspnea (Moždani natriuretski peptid u plazmi i njegova uloga u procjeni akutne dispneje). Lancet 1994.; 343: 440-444.
14. Remme WJ, Swedberg K, Task Force Report. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (Smjernice za dijagnostiku i terapiju kroničnog zatajenja srca). Eur Heart J 2001.; 22: 1527-1560.
15. Maisel A, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure (Brzo mjerenje natriuretskog peptida tipa B u dijagnostici zatajenja srca u hitnim slučajevima). N Engl J Med. 2002. Jul 18; 347(3): 161-7.
16. Steg PG, Joubin L, McCord J, Abraham WT, Hollander JE, Omland T, et al. B-Type Natriuretic Peptide and Echocardiographic Determination of Ejection Fraction in the Diagnosis of Congestive Heart Failure in Patients with Acute Dyspnea (Natriuretski peptid tipa B i ehokardiografsko određivanje ejekcijske frakcije u dijagnostici kongestivnog zatajenja srca u pacijenata s akutnom dispnejom). Chest. 2005. Jul; 128(1): 21-9.
17. Rodeheffer RJ. Measuring Plasma B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure: Good to Go in 2004? (Mjerenje natriuretskog peptida tipa B u plazmi u slučajevima zatajenja srca: sve 5 u 2004.?) J Am Coll Cardiol. 2004. Aug 18; 44(4): 740-9.

18. Doust JA, Petrzak E, Dobson A, Glasziou P. How Well Does B-Type Natriuretic Peptide Predict Death and Cardiac Events in Patients With Heart Failure: Systematic Review (Stupanj točnosti natriuretskog peptida tipa B u predikciji smrtnog ishoda i kardioloških događaja u pacijenata sa zatajenjem srca: sistematičan pregled). *BMJ*. 2005. Mar 19; 330(7492): 625.
19. Anand IS, Fisher LD, Chiang Y-T, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al. Changes in Brain Natriuretic Peptide and Norepinephrine Over Time and Mortality and Morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) (Promjene u moždanom natriuretskom peptidu i noradrenalinu tijekom vremena i smrtnost, odnosno morbidnost u ispitivanju Valsartana i zatajenja srca (Val-HeFT)). *Circulation*. 2003. Mar 11; 107(9): 1278-83.
20. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Ikram H, Espiner EA, Turner JG, et al. Neuroendocrine Prediction of Left Ventricular Function and Heart Failure After Acute Myocardial Infarction (Predikcija funkcije lijeve klijetke i zatajenja srca nakon akutnog infarkta miokarda upotrebom neuroendokrinih pokazatelja). *Heart*. 1999. Feb; 81(2): 114-20.
21. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, et al. B-Type Natriuretic Peptides and Ejection Fraction For Prognosis After Myocardial Infarction (Moždani natriuretski peptidi i ejekcijska frakcija u prognozama nakon infarkta miokarda). *Circulation*. 2003. Jun 10; 107(22): 2786-92.
22. The Criteria Committee of the New York Heart Association (Odbor za kriterije Kardiološkog udruženja New Yorka (NYHA). *Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels*. 9th ed. (Nomenklatura i kriteriji u dijagnostici srca i velikih krvnih žila, 9. izdanje). Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994.: 253-6.
23. Wiecek SJ, Wu AHB, Christenson R, et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation (Brza analiza natriuretskog peptida tipa B precizno dijagnosticira disfunkciju lijeve klijetke i zatajenje srca: evaluacija u više centara). *Am Heart J* 2002., 144(5): 834-9.
24. American Heart Association. 2000 *Heart and Stroke Statistical Update (Američko udruženje za bolesti srca 2000. Ažurirani statistički podaci o srcu i udaru)*. Dallas, TX: American Heart Association; 1999: 18-19.
25. MacKay AP, Fingerhut LA, Duran CR. Adolescent Health Chartbook (Dijagrani zdravlja adolescenata). Health, Sjedinjene Države, 2000. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2000.: 123.
26. Clinical and Laboratory Standards Institute (Institut za kliničke i laboratorijske standarde, CLSI). *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline – Second Edition (Usporedba metoda i procjena sustavnog odstupanja koristeći se uzorcima pacijenta, odobrene smjernice, drugo izdanje)*. CLSI document (Dokument CLSI-ja) EP9-A2 [ISBN 1-56238-472-4]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2002.
27. P.J. Cornbleet and N. Gochman, "Incorrect Least-Squares Regression Coefficients in Method-Comparison Analysis," (Netočni koeficijenti regresije najmanjih korijena u usporedbi metoda) *Clinical Chemistry* 25:3, 432 (1979.).
28. Clinical and Laboratory Standards Institute (Institut za kliničke i laboratorijske standarde, CLSI). *Immunoassay Interference by Endogenous Antibodies; Proposed Guidelines (Interferencija endogenih antitijela s imunoanalizom; prijedlog smjernica)*. CLSI document (dokument CLSI-ja) I/LA30-P (ISBN 1-56238-633-6) Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2007.
29. Bjerner et al. Immunometric Assay Interference: Incidence and Prevention (Interferencije u imunometrijskoj analizi: incidencija i prevencija). *Clin. Chem.* 2002.; 48:613.
30. Kricka, Interferences in Immunoassays - Still a Threat (Interferencije u imunoanalizi – prijetnja traje). *Clin. Chem.* 2000.; 46:1037.
31. Schroff et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy (Humani anti-mišji imunoglobulinski odgovori u pacijenata koji primaju terapiju monoklonskim antitijelima). *Cancer Res.* 1985.; 45:879.
32. Primus et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy („Sendvič“ imunotest karcinoembrionalnog antigena u pacijenata koji primaju mišja monoklonska antitijela za postavljanje dijagnoze i terapiju). *Clin. Chem.* 1988.; 34:261.
33. Nahm et al. Heteroantibody: phantom of the immunoassay (Heteroantitijelo: fantom imunoanalize). *Clin. Chem.* 1990.; 36:829.
34. Boscato et al. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays (Heterofilna antitijela: problem za sve imunotestove). *Clin Chem.* 1988.; 34:27.
35. Maisel AS, Cremo R, Gardetto N, et al. [The effects of nesiritide on serum levels of B-type natriuretic peptide (BNP) in patients admitted for decompensated congestive heart failure [Abstr] (Utjecaj nestirida na razinu natriuretskog peptida tipa B (BNP) u serumu pacijenata primljenih zbog dekompenziranog kongestivnog zatajenja srca – sažetak).] *Circulation (suppl II)*, 106:19, 565 (2002.).
36. Clinical and Laboratory Standards Institute (Institut za kliničke i laboratorijske standarde, CLSI). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline (Ispitivanje smetnji u kliničkoj kemiji, odobrene smjernice)*. CLSI document (Dokument CLSI-ja) EP7-A [ISBN 1-56238-480-5]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2002.

i-STAT is a trademark of the Abbott group of companies.



Abbott Point of Care Inc.  
Abbott Park, IL 60064 • SAD



Emergo Europe  
Prinsessegracht 20  
2514 AP Haag  
Nizozemska



©2019. Abbott Point of Care Inc. Sva prava pridržana. Tiskano u SAD-u