

Važnost početne hipokloremije za razvitak hiponatrijemije i ishoda bolesti u bolesnika s akutizacijom kroničnog srčanog zatajenja

Radulović, Bojana

Doctoral thesis / Disertacija

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:681489>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-12**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Bojana Radulović

**Važnost početne hipokloremije za razvitak
hiponatrijemije i ishoda bolesti u bolesnika s
akutizacijom kroničnog srčanog zatajenja**

DISERTACIJA



Zagreb, 2016.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Bojana Radulović

**Važnost početne hipokloremije za razvitak
hiponatrijemije i ishoda bolesti u bolesnika s
akutizacijom kroničnog srčanog zatajenja**

DISERTACIJA

Zagreb, 2016.

Disertacija je izrađena na Klinici za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice.

Voditeljica rada: prof. dr. sc. Vesna Degoricija, dr. med.

Zahvaljujem se mentorici prof. dr. sc. Vesni Degoriciji, dr. med. na izvrsnoj i profesionalnoj organizaciji istraživanja, svakodnevnom kontaktima i savjetima te kontinuiranoj stručnoj podršci koja je u znatnoj mjeri pomogla da izradim ovaj znanstveni rad.

Zahvaljujem se Nevenu na svakodnevnom strpljenju, pomoći i bezrezervnoj podršci te Tanji, mom navijaču, na ljubavi i neprestanim bodrenjima, nerijetko u kasno večernjim satima.

Posebna zahvala mojim uzorima, divnim roditeljima, na beskrajnoj podršci, ljubavi i nepokolebljivoj vjeri u moj uspjeh.

SADRŽAJ:

Popis tablica:	I
Popis slika.....	II
Popis kratica	III
1 UVOD	1
1.1 ZATAJENJE SRCA	1
1.1.1 Definicija.....	1
1.1.2 Klasifikacija	2
1.1.3 Klinička slika i dijagnoza bolesti	5
1.1.4 Epidemiologija srčanog zatajenja.....	11
1.1.5 Čimbenici rizika	13
1.1.6 Prediktivni modeli u bolesnika sa zatajenjem srca.....	14
1.2 HIPONATRIJEMIJA	17
1.2.1 Definicija.....	17
1.2.2 Klasifikacija hiponatrijemije	18
1.2.3 Patofiziologija hiponatrijemije u bolesnika sa zatajenjem srca	19
1.2.4 Prognoza bolesnika sa hiponatrijemijom kod zatajenja srca.....	21
1.3 HIPOKLOREMIJA	25
1.3.1 Klorid u organizmu	25
1.3.2 Definicija hipokloremije	27
2 HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA	29
2.1 Hipoteza istraživanja	29
2.2 Cilj istraživanja.....	29
2.3 Svrha i znanstveni doprinos.....	29
3 ISPITANICI I METODE	31
3.1 Kriteriji uključivanja u istraživanje	31
3.2 Protokol i plan istraživanja	32
3.2.1 Anamneza i status bolesnika	32
3.2.2 Dijagnostičke pretrage.....	33
3.2.3 Laboratorijski testovi.....	33
3.2.4 Plan istraživanja	33
3.2.5 Statistička obrada	34

4	REZULTATI	36
4.1	Kliničke karakteristike bolesnika uključenih u istraživanje	36
4.2	Raspodjela bolesnika s obzirom na vrijednosti klorida i natrija prilikom prijema	40
4.3	Odnos inicijalne hipokloremije s razvitkom hiponatrijemije	43
4.4	Povezanost mortaliteta i vrijednosti natrija i klorida u krvi	46
4.5	Razlike u varijablama između skupina s različitim vrijednostima klorida i natrija	51
4.5.1	Razlike u vrijednostima NT-proBNP između skupina s različitim vrijednostima klorida i natrija	52
4.5.2	Razlike u vrijednostima ejekcijske frakcije između skupina s različitim vrijednostima klorida i natrija	53
4.5.3	Razlike u vrijednostima bikarbonatnog iona između skupina s različitim vrijednostima klorida i natrija	54
4.6	Statistička povezanost vrijednosti klorida i natrija sa različitim varijablama	55
5	RASPRAVA	57
5.1	Klorid u bolesnika sa zatajenjem srca	59
5.2	Povezanost klorida s ostalim varijablama	62
5.2.1	Bikarbonatni ion	62
5.2.2	Vrijednosti arterijskog tlaka	62
5.2.3	NT-proBNP i EF	62
5.2.4	Lipidi	64
5.3	Predikcija smrtnog ishoda nakon tri mjeseca	65
5.3.1	NT-proBNP	65
5.3.2	Vrijednosti arterijskog tlaka	65
5.3.3	Atrijska fibrilacija	65
5.4	Terapijski pristup kod bolesnika sa zatajenjem srca i hipokloremijom	67
6	ZAKLJUČAK	68
7	SAŽETAK	69
8	SUMMARY	71
9	POPIS LITERATURE	73
10	ŽIVOTOPIS	85

Popis tablica:

Tablica 1.1.2-1 Klasifikacija zatajivanja srca prema funkcionalnim stadijima ACC/AHA (American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association)

Tablica 1.1.2-2 Klasifikacija zatajivanja srca prema funkcionalnim stadijima-NYHA (New York Heart Association)

Tablica 1.1.2-3 Klasifikacija prema kliničkoj prezentaciji akutnog zatajivanja srca

Tablica 1.1.3-1 Klinička prezentacija akutnog zatajivanja srca

Tablica 4.1-1 Osnovne karakteristike bolesnika uključenih u studiju prilikom prijema (n=152)

Table 4.1-2 Osnovni klinički i laboratorijski pokazatelji bolesnika uključenih u studiju

Tablica 4.1-3 Osnovni klinički i laboratorijski pokazatelji bolesnika nakon tri mjeseca

Tablica 4.2-1 Raspodjela bolesnika s obzirom na vrijednosti klorida i natrija prilikom prijema

Tablica 4.2-2 Raspodjela bolesnika s obzirom na vrijednosti klorida i natrija prilikom prijema i nakon tri mjeseca

Tablica 4.2-3 Usporedba Mann-Whitney U testom normonatremičnih i hiponatremičnih ispitanika

Tablica 4.3-1 Odnos inicijalne hipokloremije s razvitkom hiponatrijemije nakon tri mjeseca izračunat X^2 testom

Tablica. 4.3-2 Odnos normonatrijemičnih bolesnika s inicijalnom hipokloremijom i razvitak hiponatrijemije nakon tri mjeseca.

Tablica. 4.4-1 Povezanost hospitalnog mortaliteta s obzirom na vrijednosti klorida u krvi kod bolesnika prilikom prijema izračunata binarnom logističkom regresijom

Tablica.4.4-2 Povezanost 3-mjesečnog mortaliteta s obzirom na vrijednosti klorida u krvi kod bolesnika prilikom prijema izračunata binarnom logističkom regresijom

Tablica 4.4-3 Povezanost mortaliteta tijekom hospitalizacije s obzirom na vrijednosti klorida i natrija u krvi kod bolesnika prilikom prijema izračunata binarnom logističkom regresijom

Tablica 4.4-4 Povezanost 3-mjesečnog smrtnog ishoda s obzirom na vrijednosti klorida i natrija u krvi kod bolesnika prilikom prijema izračunata binarnom logističkom regresijom

Tablica 4.4-5 Povezanost 3-mjesečnog smrtnog ishoda ovisno o različitim varijablama izračunata binarnom logističkom regresijom

Tablica 4.4-6 „Stepwise“ binarna logistička regresija varijabla u bolesnika koji su bili normonatrijemični prilikom prijema na 3-mjesečni smrtni ishod

Tablica 4.5-1 Razlike u grupama s obzirom na vrijednosti natrija i klorida u krvi izračunate Kruskal-Wallisovim testom

Tablica 4.6-1 Statistička povezanost vrijednosti klorida i natrija u krvi sa različitim varijablama izračunata Pearsonovim koeficijentom korelacije

Popis slika

Slika 1.1.3-1 Algoritam za dijagnosticiranje zatajenja srca

Slika 1.2.3-1 Prikaz patofizioloških mehanizama nastanka hiponatrijemije u zatajenju srca

Slika 4.3-1 Odnos inicijalne hipokloremije ($Cl \leq 97$ mmol/L) s razvitkom hiponatrijemije ($Na \leq 135$ mmol/L) nakon tri mjeseca

Slika 4.3-2 Odnos normonatrijemičnih ($Na > 135$ mmol/L) bolesnika s inicijalnom hipokloremijom i razvitak hiponatrijemije nakon tri mjeseca

Slika 4.5.1-1 Razlike u vrijednostima NT-proBNP između skupina s različitim vrijednostima klorida i natrija izračunate Mann-Whitney U testom

Slika 4.5.1-2 Razlike u vrijednostima EF između skupina s različitim vrijednostima klorida i natrija izračunate Mann-Whitney U testom

Slika 4.5.1-2 Razlike u vrijednostima bikarbonatnog iona između skupina s različitim vrijednostima klorida i natrija izračunate Mann-Whitney U testom

Popis kratica

ACCF - American College of Cardiology Foundation

AHA - American Heart Association

NYHA - New York Heart Association

ESC - Europsko kardiološko društvo

KBC SM - Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

EF - ejekcijska frakcija

LV – lijevi ventrikul srca

LVEF- ejekcijska frakcija lijevog ventrikula

HFpEF - zatajenje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom

HFrEF- zatajenje srca s reduciranom ejekcijskom frakcijom

GFR – brzina glomerularne filtracije

BNP - B- natrijuretički peptid

NT-proBNP – N terminal B natrijuretički peptid

ANP- Atrijski natrijuretički peptid

RAAS - Renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

ADH - Antidiuretski hormon ili vazopresin

ACEI - inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

CRP – C upalni protein

LDL - lipoproteini male gustoće

HDL - lipoproteini visoke gustoće

BE – suvišak baza

HCO₃⁻ - bikarbonatni ion

1 UVOD

1.1 ZATAJENJE SRCA

1.1.1 Definicija

Zatajenje srca definira se kao poremećaj strukture ili funkcije srca koja dovodi do nedostatne distribucije kisika s obzirom na potrebe metabolizma pojedinca usprkos zadovoljavajućim vrijednostima tlaka (1). Klinički zatajenje srca je sindrom karakteriziran raznolikim simptomima (dispneja, opća slabost, ograničena tolerancija napora) te znakovima (retencija vode, povišen jugularni tlak, plućna ili splanhična kongestija). Postavljanje dijagnoze zatajenja srca može biti zahtjevno, najviše zbog nepostojanja uniformne kliničke slike, simptomi su nespecifični te ne postoji jednostavan dijagnostički test kojim bismo sa sigurnošću utvrdili postojanje ovog sindroma (2–4).

Sindrom može nastati zbog poremećaja perikarda, miokarda, endokarda, srčanih valvula, podležećih metaboličkih bolesti ili poremećaja krvnih žila. S obzirom na različiti terapijski pristup zatajenju srca od presudne važnosti je otkriti etiologiju zatajenja srca za daljnje uspješno liječenje. Izazovi koje predstavlja utvrđivanje ispravnog uzroka zatajenja srca prikazan je u studiji koja je uspoređivala predtransplantacijsku kliničku te morfološku dijagnozu (na temelju histopatološke obrade eksplantiranog srca) u transplantiranih pacijenata. Rezultati su pokazali da je 17% , tj. 13 % (u dva različita razdoblja) bolesnika etiološki prvotno krivo dijagnosticirano s posebnim naglaskom na pacijente s neishemičnom kardiomiopatijom. (5). Početkom 70-tih godina prošlog stoljeća arterijska hipertenzija i koronarna bolest srca bili su primarni uzrok zatajenja srca u Sjedinjenim Američkim Državama i Europi (6). Međutim, zbog poboljšanja dijagnostičkih i terapijskih metoda u medicini arterijska hipertenzija i valvularna bolest srca postaju dobro kontrolirane bolesti koje više ne dovode do zatajenja srca u tolikog broja bolesnika, a koronarna i šećerna bolest se nameću kao novi vodeći uzročnici zatajenja srca (7,8). Framingham studija nam je u razdolju od četiri desetljeća pokazala da je prevalencija zatajenja srca zbog koronarne bolesti porasla 41% po desetljeću u muškaraca i 25% u žena, a prevalencija šećerne bolesti od 20 % po desetljeću (8).

1.1.2 Klasifikacija

S obzirom da je zatajenje srca patološko stanje koje nije lagano definirati, postoji nekoliko različitih pokušaja klasifikacije zatajenja srca. Svakako među najstarije i najviše upotrebljavane podjele spada klasifikacija prema ejeckijskoj frakciji (EF) srca lijevog ventrikula: očuvana ejeckijska frakcija (eng. preserved) s istisnom frakcijom iznad 50 % ili smanjena (eng. reduced) ejeckijska frakcija s istisnom frakcijom ispod 40 %. Pacijenti čija je ejeckijska frakcija između 40% i 50 % , tj. između očuvane i smanjene ejeckijske frakcije predstavljaju intermedijarnu grupu. Istraživanja su pokazala da takva „intermedijarna“ grupa bolesnika najbolje odgovara na terapijski pristup koji se primjenjuje kod pacijenata sa reduciranom EF. Zatajenje srca može biti povezano sa širokim spektrom poremećaja lijevog ventrikula (LV): od normalne veličine lijevog ventrikula s očuvanom ejeckijskom frakcijom pa sve do teško dilatirane lijeve klijetke s reduciranom ejeckijskom frakcijom. Ipak, kod većine pacijenata postoji miješani poremećaj sistoličke i dijastoličke funkcije, nevezano uz ejeckijsku frakciju lijevog ventrikula. Kao prikaz incidencije očuvane i smanjene EF uzima se Prevention of RENal and Vascular ENd-stage Disease (PREVEND) kohortna studija koja se provodila na 8592 ispitanika srednje životne dobi. Studija je pokazala da je u razdoblju od 11.5 godina dijagnosticirano 4,4 % ispitanika s novonastalim zatajenjem srca od čega je 34% novonastalih zatajenja srca imalo očuvanu ejeckijsku frakciju (LVEF \geq 50 %) srca dok je 66% ispitanika imalo smanjenu ejeckijsku frakciju (LVEF \leq 40 %) (9). Prevalencija zatajenja srca s očuvanom EF povećava se s godinama. Studija Zile i suradnika pokazala je porast 15 % prevalencije zatajenja srca sa očuvanom EF u dobi manjoj od 50 godina života na prevalenciju od 50 % ukupnih zatajenja srca u dobi većoj od 70 godina života (10). Ejeckijska frakcija smatra se važnom u klasifikaciji pacijenata ne samo zbog prognoze i odgovora na provedenu terapiju već i zbog činjenice da je u većini istraživanja izbor pacijenata utemeljen na vrijednosti ejeckijske frakcije. Meta analiza koja je uključivala oko 42 000 ispitanika u trideset i jednoj studiji pokazala je za 30 % manji mortalitet bolesnika s očuvanom EF od mortaliteta bolesnika sa reduciranom EF (11).

Osim pokušaja stratifikacije bolesti prema ejeckijskoj frakciji postoji nekoliko drugih klasifikacija zatajenja srca. American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association (ACCF/AHA) klasifikacija i New York Heart Association (NYHA) klasifikacija funkcionalne su klasifikacije koje nam daju komplementarne informacije u vezi s ozbiljnosti zatajenja srca (12,13). Stadij ACCF/AHA klasifikacije zatajenja srca nam daje podatak o progresiji i razvoju zatajenja srca te o rizičnim faktorima i postojećim poremećajima strukture

srca (Tablica 1.1.2-1). Jednom kad pacijent prijeđe u viši stadij zatajenja srca nema povratka u niži stadij. Progresiju stadija zatajenja srca u klasifikaciji prati i reducirano petogodišnje preživljenje (14).

Tablica 1.1.2-1 Klasifikacija zatajivanja srca prema funkcionalnim stadijima ACCF/AHA (American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association)

A	Visoki rizik za razvoj zatajenja srca. Bez strukturne bolesti srca, simptoma i znakova
B	Strukturna bolest srca, bez simptoma i znakova zatajenja srca
C	Simptomatsko zatajenje srca sa strukturnom bolesti srca
D	Uznapredovala strukturna bolest srca s teškim simptomima zatajenja srca u mirovanju, unatoč maksimalnoj terapiji

Klasifikacija s obzirom na prisutnost strukturne bolesti srca, simptoma i znakova

NYHA klasifikacija fokusirana je na tjelesnu sposobnost te simptomatski status bolesnika sa zatajenjem srca (Tablica 1.1.2-2). Karakteristika NYHA klasifikacije je ta da se radi o subjektivnoj klasifikaciji koja ovisi o procjeni kliničara te stadij zatajenja srca može učestalo varirati za razliku od ACCF/AHA klasifikacije. Smatra se da je NYHA klasifikacija nezavisni prediktor smrtnosti, a svakako je učestalo korištena u kliničkoj praksi i istraživanjima (15). Obje klasifikacije se mogu koristiti za opisivanje pojedinca ili skupine. Smatra se da bolesnik koji ima zatajenje srca duži vremenski period ima „kronično“ zatajenje srca. U slučaju da se pacijentu sa zatajenjem srca dogodi pogoršanje osnovne bolesti dolazi do stanja koje se naziva srčana „dekompenzacija“ i koja može nastati u određenom prolongiranom vremenskom razdoblje ili iznenada, tj. „akutno“ (Tablica 1.1.2-3). Bolesnik s akutnim zatajivanjem srca može imati jedno ili više različitih kliničkih prezentacija. Novo („de novo“) srčano zatajenje može se prezentirati akutno u slučaju npr. kao posljedica akutnog infarkta miokarda ili miokarditisa nakon kojega dolazi do potpunog povratka funkcije srca.

Tablica 1.1.2-2 Klasifikacija zatajivanja srca prema funkcionalnim stadijima-NYHA (New York Heart Association)

I	Nema ograničenja: obična tjelesna aktivnost ne uzrokuje pretjeran zamor, dispneju ili palpitacije
II	Blaže ograničenje tjelesne aktivnosti: bez tegoba u mirovanju, ali obična aktivnost dovodi do zamora, palpitacija ili dispneje
III	Znatno ograničenje tjelesne aktivnosti: bez tegoba u mirovanju, ali već i manja od obične aktivnosti dovodi do simptoma
IV	Nesposobnost za obavljanje bilo kakve tjelesne aktivnosti bez tegoba: simptomi zatajivanja srca su prisutni čak i u mirovanju, uz veće tegobe kod bilo kakve tjelesne aktivnosti

Klasifikacija zatajenja srca prema simptomima i tjelesnoj aktivnosti

Tablica 1.1.2-3 Klasifikacija prema kliničkoj prezentaciji akutnog zatajivanja srca

I	Akutno zatajivanje srca (de novo ili kao dekompenzacija kod kroničnog zatajivanja srca) sa znacima i simptomima akutnoga zatajivanja srca koji su blagi i ne ispunjavaju kriterije za kardiogeni šok, plućni edem ili hipertenzivnu krizu
II	Hipertenzivno akutno zatajivanje srca: znaci i simptomi zatajivanja srca su praćeni visokim arterijskim tlakom i relativno očuvanom funkcijom lijeve klijetke, te rendgenogramom prsnog koša, sukladno akutnom plućnom edemu
III	Plućni edem (potvrđen rendgenogramom prsišta) praćen teškim respiracijskim poremećajem, čujnim hropcima na plućima i ortopnejom, te zasićenjem kisika obično manjim od 90% na sobnom zraku prije liječenja
IV	Kardiogeni šok: definira se kao očita tkivna hipoperfuzija uzrokovana zatajivanjem srca nakon korekcije volumena krvi. Obično je obilježen sniženim arterijskim tlakom (sistolički arterijski tlak <90 mm Hg ili sniženje srednjeg arterijskog tlaka >30 mm Hg) i/ili smanjenjem diureze (<0,5 ml/kg/h), uz brzinu bila iznad 60 otkucaja u minuti, sa ili bez dokaza kongestije organa
V	Zatajivanje u sklopu velikoga udarnog volumena (high output failure) obilježeno je velikim minutnim volumenom, obično s brzom srčanom frekvencijom (različite aritmije, tireotoksikoza, anemija, Pagetova bolest, ijatrogeni ili drugi mehanizmi), uz toplu periferiju, plućnu kongestiju i ponekad niski arterijski tlak, kao u septičnom šoku
VI	Desnostrano zatajivanje srca obilježeno je sindromom malog udarnog volumena, uz povišen jugularni venski tlak, hepatomegaliju i hipotenziju

1.1.3 Klinička slika i dijagnoza bolesti

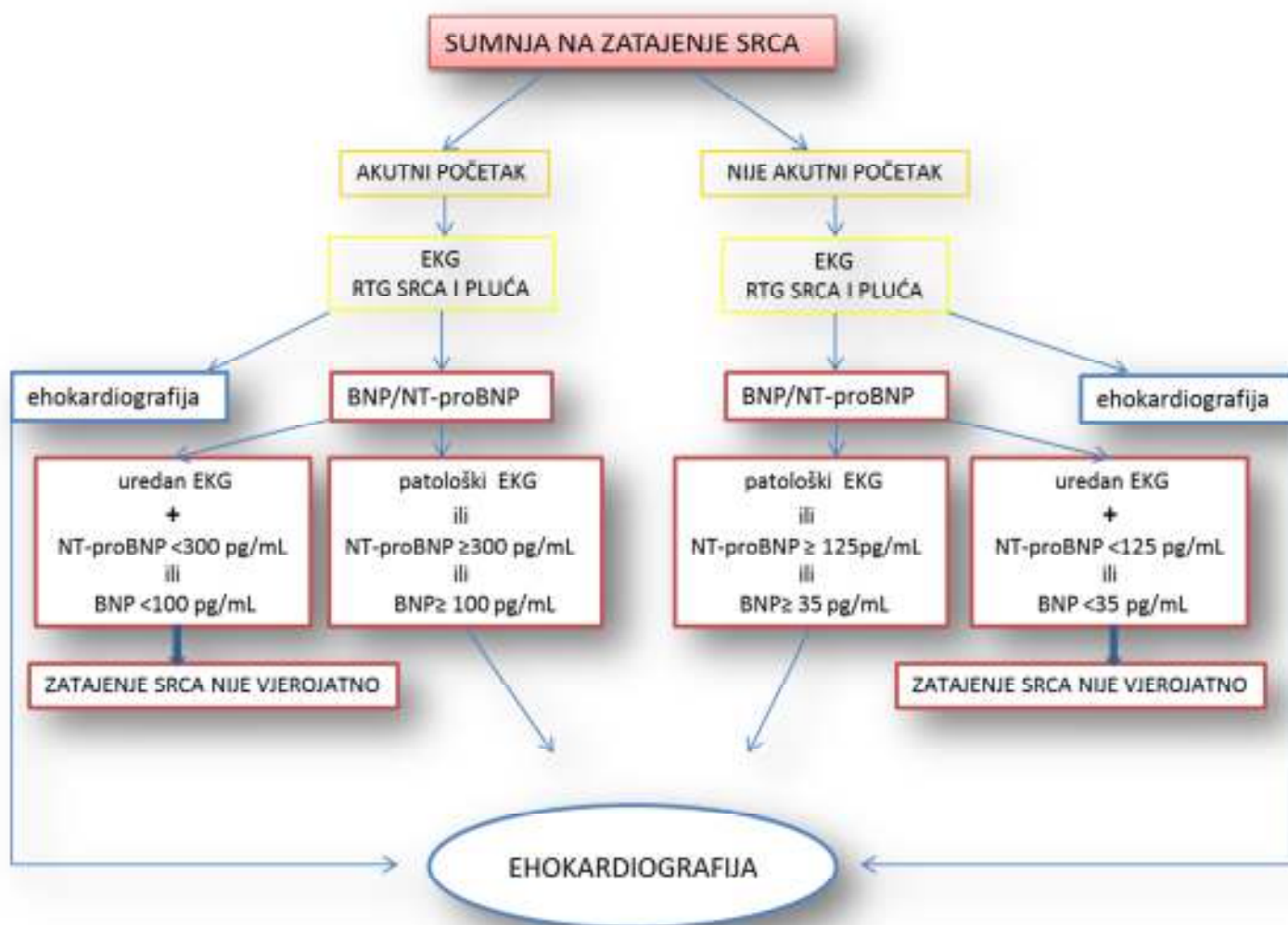
S obzirom da se dijagnoza zatajenja srca teško postavlja, posebno u ranim stadijima, pristup takvom bolesniku uključuje detaljnu anamnezu, fizikalni status bolesnika te dijagnostičke testove, ne samo zbog otkrivanja bolesti već i zbog procjene akutnosti stanja, težine i etiologije zatajenja srca. Bolesnici sa zatajenjem srca imaju simptome vezane uz suvišak nakupljene tekućine i natrija u organizmu (npr. dispneja, edemi okrajina ili ascites) te simptome reduciranog srčanog minutnog volumena (npr. opća slabost, umor). Većina simptoma zatajenja srca nisu specifični, pa stoga ne pomažu u dijagnosticiranju zatajenja srca i razlikovanju od drugih bolesti. Simptomi kao što su ortopneja, paroksizmalna noćna dispneja, iako više specifični, manje su učestali kod bolesnika sa zatajenjem srca, posebno kod bolesnika sa blažim simptomima (Tablica 1.1.3-1). Procjena simptoma i znakova će posebno biti otežana kod pretilih bolesnika, bolesnika koji boluju od kroničnog opstruktivnog bronhitisa i kod pacijenata starije životne dobi (16–18).

Tablica 1.1.3-1 Klinička prezentacija akutnog zatajivanja srca

SIMPTOMI	
Više tipični	Manje tipični
<ul style="list-style-type: none"> • Dispneja (zaduha, zapaža) • Ortopneja • Paroksizmalna noćna • Dispneja • Smanjena tolerancija napora • Klonulost, malaksalost • Umor • Otok gležnjeva 	<ul style="list-style-type: none"> • Noćni kašalj • Čujno, šumno disanje (wheezing) • Porast težine (>2 kg/tjedan) • Gubitak težine • Gubitak teka • Nadutost (napuhnutost) • Psihičke smetnje (smetenost, mentalna konfuzija, depresija) • Palpitacije, sinkopa
ZNAKOVI	
Više specifični	Manje specifični
<ul style="list-style-type: none"> • Dispneja • Ortopneja • Distenzija jugularnih vena • Hepato-jugularni refluks • Lateralni pomak apikalnog impulsa • Patološki treći srčani ton (galopni ritam) • Srčani šum 	<ul style="list-style-type: none"> • Periferni edemi (gležnjevi, sakralni, skrotalni) • Plućni hropci, krepitacije • Pleuralni izljev • Tahipneja (>16 respiracija/min) • Tahikardija • Hepatomegalija • Ascites • Pothranjenost, kaheksija

Reproducirano i modificirano prema McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K i sur. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012;33(14):1787-847.

Pomno uzeta anamneza može nam ukazati na etiologiju zatajenja srca uključujući i dijagnozu obiteljske kardiomiopatije (definirane s dva ili više od dva srodnika koji boluju od idiopatske kardiomiopatije). Istraživanja su pokazala da se obiteljski sindrom pojavljuje u 20% do 35 % pacijenata s idiopatskom dilatativnom kardiomiopatijom zbog čega je važno uzeti obiteljsku anamnezu unazad tri generacije (19). Nakon početne procjene bolesnika potrebno je učiniti standardnu laboratorijsku obradu koja spada u klasu I preporuka kao što su kompletna krvna slika, stanje elektrolita (uključujući magnezij i kalcij), ureu, kreatinin, lipidogram, testove jetrene funkcije s hormonima štitnjače te rendgensku snimku srca i pluća. Za daljnji terapijski postupak je važan zapis elektrokardiograma (EKG) koji može prikazati poremećaje ritma i provođenja električnog impulsa srca (Slika 1.1.3-1). U bolesnika koji se prezentira slikom akutnog srčanog zatajenja uz normalni EKG vjerojatnost zatajenja srca manja je od 2% (20,21).



Slika 1.1.3-1 Algoritam za dijagnosticiranje zatajenja srca. Reproducirano i modificirano prema McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K i sur. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012;33(14):1787-847.

1.1.3.1 Natrijuretski peptidi

Sustav natrijuretskih peptida utječe na ravnotežu vode i soli u organizmu, regulaciju arterijskog tlaka te na funkciju i strukturu miokarda. Smatra se jednim od najvažnijih biomarkera zatajenja srca. Moždani natrijuretski peptid (eng. brain natriuretic peptide-BNP) je natrijuretski hormon, 32 aminokiseline dug polipeptid koji je inicijalno otkriven u mozgu svinje, ali se primarno sintetizira u stanicama ventrikula srca. BNP se izlučuje zajedno sa 76 aminokiseline dugim N-terminalnim fragmentom (NT-proBNP) koji je biološki neaktivan. Poluvrijeme života BNP-a je 20 minuta, a NT-proBNP-a od 25 do 70 minuta. Stanice atrijske otpuštaju također spoj iz skupine natrijuretskih peptida, 28 aminokiseline dug peptid tzv. atrijski natrijuretski peptid (ANP). Svi spojevi imaju diuretski, natrijuretski i hipotenzivni učinak. Inhibiraju renin-angiotenzinski i simpatički sustav te sekreciju endotelina. Smatra se da BNP ima protektivnu ulogu u nakupljanju kolagena i patološkog remodeliranja srca. Studija Tamure i suradnika na miševima koji nisu mogli proizvoditi BNP pokazala je da su miševi imali povećanu fibrozu srca prilikom odgovora na povišen intraventrikularni tlak. BNP i NT-proBNP koriste se u dijagnostičke svrhe. Kod ispitanika bez bolesti srca koncentracije su oba spoja slične, međutim kod bolesnika s disfunkcijom lijevog ventrikula se razina plazmatskog NT-proBNP povisuje više nego razina BNP. Koncentracija bazičnog NT-proBNP u plazmi je viša u starijih osoba, a u žena više nego muškaraca (22). S druge strane koncentracija NT-proBNP i BNP je niža kod pretelih osoba (23). Zanimljiva je činjenica da neki bolesnici koji imaju zatajenje srca zbog konstriktivnog perikarditisa, mitralne stenoze ili u slučaju prvog sata akutizacije zatajenja srca nemaju povišene vrijednosti natrijuretskih peptida. U bubrežnom zatajenju NT-proBNP se povećava sa stupnjem zatajenja zato kod takvih bolesnika još uvijek nisu sa sigurnošću određene optimalne "cut off" vrijednosti za dijagnozu zatajenja srca. U studiji Anwaruddina i suradnika ispitivana je povezanost NT-proBNP s bubrežnim zatajenjem kod bolesnika koji su se obrađivali u hitnoj službi tercijarne zdravstvene ustanove zbog dispneje. Istraživanje je pokazalo da su "cut-off" vrijednost NT-proBNP za glomerularnu filtraciju (GFR) ≥ 60 mL/min po $1,73$ m² NT-proBNP >450 pg/mL kod bolesnika mlađih od 50 godina, a u bolesnika starijih od 50 godina vrijednost NT-proBNP >900 pg/mL. Za bolesnike čija je glomerularna filtracija GFR <60 mL/min po $1,73$ m² „cut-off“ vrijednost NT-proBNP >1200 pg/mL. Koristeći ove vrijednosti osjetljivost testa je bila 89 %, a specifičnost 72% (24). Breathing Not Properly studija je na 1586 bolesnika iz hitne službe koji su se prezentirali dispnejom istraživala korisnost BNP s ciljem otkrivanja etiologije tog poremećaja (pitanje srčane ili plućne etiologije). Plazmatski BNP je imao

osjetljivost 90%, specifičnost 76% ("cut-off" <100pg/mL) u otkrivanju dispneje zbog zatajenja srca. Kao zanimljivost se spominju povišene vrijednosti BNP-a koje su viđene u bolesnika s atrijskom fibrilacijom bez zatajenja srca. Za takve bolesnike se potom koristio cut-off od <200pg/mL čime je postignuta specifičnost od 73% . U studiji je koncentracija plazmatskog BNP-a korelirala s NYHA funkcionalnim stadijem pacijenta (25). Kao i s BNP-om napravljena je The Improved Management of Patients With Congestive Heart Failure (IMPROVE-CHF) retrospektivna kohortna studija o korisnosti NT-proBNP u hitnoj službi kod bolesnika koji su se prezentirali s dispnejom. Studija je analizirala podatke tri prethodna istraživanja (oko 1256 bolesnika). Kao optimalna vrijednost NT-proBNP koja bi razlikovala dispneju zbog zatajenja srca, od ostalih etiologija bila je 450 pg/mL za bolesnike mlađe od 50 godina, 900 pg/mL za bolesnike od 50 do 70 godina te 1800 pg/mL za bolesnike starije od 70 godina. Vrijednosti NT-proBNP manje od 300 pg/mL bile su optimalne za isključenje sumnje na zatajenje srca s negativnom prediktivnom vrijednošću od 98%. Dodavanjem dijagnostike NT-proBNP za dispnoične bolesnike u hitnoj službi reducirana je duljina boravka u hitnoj službi (5,6 sati prema 6,3 sata), broj rehospitalizacija kroz slijedećih 60 dana (13% prema 20 %) i ukupni novčani troškovi (5180 USD prema 6129 USD po pacijentu) (26). S obzirom na rezultate prethodno navedenih istraživanja, u smjernicama ACC/AHA navedeni su BNP i NT-proBNP kao korisna oruđa u evaluaciji i stratifikaciji bolesnika u hitnoj službi s nepouzdanom dijagnozom zatajenja srca. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) studija utvrdila je da koncentracija NT-proBNP u plazmi korelira s prognozom bolesnika koji boluju od akutnog i kroničnog srčanog zatajenja (27). Osim u inicijalnoj procjeni zatajenja srca postavilo se pitanje upotrebe plazmatskog BNP-a i NT-proBNP u svrhu titiranja terapije. Odgovor na to pitanje nam je dala meta analiza Trial of Intensified versus Standard Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure (TIME-HF) studije. Pokazalo se da je terapija za zatajenje srca vođena vrijednostima plazmatskog NT-proBNP-a unaprijedila ishod bolesnika u dobi od 65 do 75 godina, ali ne i u onih starijih od 75 godina (28). Postoje ograničeni podaci o usporedbi plazmatskog BNP i NT-proBNP u smislu njihove dijagnostičke i prognostičke vrijednosti. Prema jednoj manjoj studiji koja je uključivala 164 bolesnika NT-proBNP je imao veći prognostički značaj od BNP-a za mortalitet bolesnika (29).

1.1.3.2 Ehokardiografija u zatajenju srca

Ehokardiografija je jedna od esecijalnih metoda za otkrivanje zatajenja srca. Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva (ESC) iz 2012. godine, za dijagozu i liječenje

akutnog i kroničnog zatajenja srca uz BNP i NT-proBNP ehokardiografija igra ključnu ulogu u otkrivanju zatajenja srca. Osjetljivost i specifičnost koju ima dvodimenzionalna ehokardiografija za dijagnozu sistoličke disfunkcije je 80%, tj. 100% (30). Lokalni poremećaji pokretljivosti zida srca mogu nam ukazivati na koronarnu bolest srca i time na etiologiju zatajenja srca, ali nisu specifični za ishemiju s obzirom na to da se pojavljuju i u 50-60% bolesnika s idiopatskom dilatativnom kardiomiopatijom (31). Međutim, uvođenjem stres ehokardiografije dobutaminom povećava se sposobnost razlikovanja ishemične i neishemične kardiomiopatije. Jedna je studija pokazala da prisutnost šest ili više akinetičnih segmenata povećava osjetljivost na 80 % i specifičnost na 96 % za ishemičnu dilatativnu kardiomiopatiju (32). Ehokardiografija s dobutaminom pokazala se korisnom i u predikciji povratka srčane funkcije. Transezofagealna ehokardiografija se ne koristi u standardnoj procjeni zatajenja srca osim ako “prozor” za transtorakalni ultrazvuk nije adekvatan (npr. adipozitet, kronični opstruktivni bronhitis, bolesnici na mehaničkoj ventilaciji). Ehokardiografija je vrijedno oruđe u bolesnika s kompleksnim valvularnim poremećajima, suspektnim endokarditisima i kongenitalnim bolestima srca.

1.1.3.3 Koronarografija u zatajenju srca

Kod svakog bolesnika s nepoznatom etiologijom zatajenja srca trebala bi se učiniti obrada prisutnosti koronarne bolesti srca. Revaskularizacija koronarnih krvnih žila mogla bi biti korisna u određenom broju bolesnika u kojih je “tiha” ishemija uzrok pogoršanja funkcije miokarda. To je pokazala meta analiza 24 studije koja je uključivala 3088 bolesnika (srednja EF je bila 32 %). U 42 % bolesnika kojima je dokazana očuvanost miokarda utvrđeno je značajno (80%) smanjenje u godišnjem mortalitetu nakon revaskularizacije (3,2% prema 16% sa medikamentoznom terapijom) (33). U slučaju potrebe daljnje obrade mogu se koristiti radionuklidna ventrikulografija, kompjuterizirana tomografija i magnetska rezonancija kao neinvazivne metode, a kao invazivne metode kateterizacija lijevog i desnog srca te endomiokardijalna biopsija. U zadnje vrijeme prepoznata je sve veća važnost genetičkog naslijeđa kod takvih pacijenta, stoga genetska evaluacija bolesnika spada u algoritam obrade bolesnika sa zatajenjem srca.

1.1.4 Epidemiologija srčanog zatajenja

Starenje opće populacije i prolongiranje trajanja života bolesnicima s bolestima srca modernom terapijom dovelo je do povećane prevalencije bolesnika sa zatajenjem srca. Unatoč poboljšanju u terapiji, mortalitet bolesnika sa zatajenjem srca ostaje neprihvatljivo visok, stoga je jedna od najvažnijih mjera kod bolesnika sa zatajenjem srca rano otkrivanje. Prema podacima National Health and Nutrition Examination Survey-a (NHANES) programa kojeg je dizajnirao Centers for Disease Control and Prevention (CDC), vodeći javnozdravstveni nacionalni institut u Sjedinjenim Amričkim Državama (SAD), trenutno od zatajenja srca boluje 5,1 milijun ljudi u SAD-u, a procjenjuje se da je globalna prevalencija zatajenja srca 23 milijuna ljudi (34). Najveći problem u procjeni prevalencije je neuniformnost u obradi bolesnika, postojanje nekoliko različitih klasifikacija te različite definicije zatajenja srca. Zanimljiva je studija koju je provela Mayo klinika na 123 bolesnika sa ejekcijskom frakcijom lijevog ventiklula koja je bila manja ili jednaka od 50 %: samo 24 % (30 ispitanika) imalo je dijagnozu zatajenja srca. Od 40 ispitanika s ejekcijskom frakcijom manjom ili jednakom 40% samo 21 ispitanik (53 %) je imalo dijagnozu zatajenja srca. Upitno je koliko bolesnika doista boluje od zatajenja srca. Bez obzira na korištenu definiciju prevalencija zatajenja srca povećava se sa životnom dobi. U Framingham Heart studiji prevalencija zatajenja srca je iznosila 8/1000 muškaraca u dobi od 50 do 59 godina, a za mušku populaciju u životnoj dobi od 80 do 89 godina 66/1000 muškaraca. Slični rezultati su dobiveni i kod žena (8 na 1000 žena u dobi od 50 do 59 godina, a 79 na 1000 žena u dobi od 80 do 89 godina) (6). Prevalencija je za 25% veća u ljudi crne rase. Projekcije iz 2013. godine pokazuju da će do 2030. godine prevalencija bolesnika sa zatajenjem srca porasti za 25% (35). Incidencija se, kao i prevalencija, povećava s dobi. U istoj studiji incidencija se podvostučila sa svakim slijedećim desetljećem života, pokazujući veći rast u žena. Framingham Heart studija pokazala je godišnji porast incidencije sa 2/1000 muškaraca u dobnoj skupini od 35 do 64 godina na 12/1000 u dobnoj skupini od 65 do 94 godine. S navršениh 40 godina života vjerojatnost obolijevanja od zatajenja srca tijekom cijelog života u oba spola je bio 1 prema 5 na štetu muškaraca (6). Prema statistikama SAD-a jedan od devet preminulih je bolovao od zatajenja srca. Zatajenje srca je bio uzrok 56 410 smrti u 2009. godini u SAD-u (34). S obzirom na povišenu prevalenciju zatajenja srca ne iznenađuje ni podatak da je broj smrti zbog zatajenja srca u porastu (5,8/1000 smrti u 1970. godine prema 16,4/1000 smrti 1993. godine). Studije su pokazale da postoji značajan pozitivan trend u preživljavanju pacijenta sa zatajenjem srca posebno nakon 1980. godine (9,36–38). Međutim, prosječno vrijeme preživljenja nakon prve hospitalizacije zbog zatajenja srca još je uvijek kratko: u Škotskoj

2002 godine medijan je preživljavanja bio 2,3 godine za muškarce i 1,7 godina za žene (38). Apsolutni mortalitet od zatajenja srca unutar 5 godina od postavljanja dijagnoze je 50 % (39). Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) studija je pokazala da je tridesetdnevni mortalitet nakon hospitalizacije 10,4 %, jednogodišnji 22%, a petogodišnji 42,3 % (40). Osim što je zatajenje srca proširen javnozdravstveni problem nameće se i pitanje cijene liječenja. U 2013. godini ukupni trošak za liječenje bolesnika sa zatajenjem srca u SAD-u je bio 32 milijarde USD, a do 2030. godine trošak će se povećati za 120% ,tj. iznositi će 70 milijarde USD (35).

1.1.5 Čimbenici rizika

Epidemiološka studija koji je u SAD-u provela National Health and Nutrition Examination Survey-a (NHANES) na uzorku od 13 643 ljudi koji su praćeni u razdoblju od 19 godina pokazala je da su rizični faktori za zatajenje srca redom slijedeći: koronarna bolest, arterijska hipertenzija, pušenje, povećana tjelesna težina, valvularna bolest srca i šećerna bolest (41). Dominacija koronarne bolesti i nešto niža incidencija hipertenzije kao rizičnog faktora u zatajenju srca ustanovljena je također u talijanskom registru izvanbolničkih bolesnika koji sadrži više od 6200 ljudi (42). Health Aging, Body and Composition (ABC) studija je pokazala da su ispitanici crne rase i muškarci podložniji razvoju zatajenja srca. Koronarna bolest srca (atributivni rizik populacije 23,9%) i nekontrolirana arterijska hipertenzija (atributivni rizik populacije 21,3%) imale su najviši atributivni rizik populacije u obje rase. Broj hospitalizacija je bio veći kod ispitanika crne rase (43). U daljnjim istraživanjima ABC studije upalni parametri (interleukin 6 i tumorski marker nekroze α) i serumski albumin su isto bili povezivani s povišenim rizikom od zatajenja srca (44,45). Velagaleti i suradnici su 2010 godine objavili studiju u kojoj su BNP i omjer urinarnog albumina i kreatinina identificirani kao faktori rizika za srčano zatajenje (46). Detekciji rizika za srčano zatajenje pridružio se i Dhingra koji je otkrio povezanost povišenih vrijednosti serumske γ -glutamil transferaze s povišenim rizikom za srčano zatajenje (47). Ne iznenađuje činjenica da su studije pokazale povezanost pozitivne dinamike u vrijednostima srčanog troponina i povećane incidencije zatajenja srca, a ni činjenica da su ispitanici s povišenom koncentracijom omega 3 masne kiseline imali manju incidenciju zatajenja srca (48,49). Atherosclerosis Risk in Communities studija (ARIC) je prospektivna epidemiološka studija koja se provodi u četiri savezne države SAD-a. ARIC studija je dizajnirana primarno zbog istraživanja pojave ateroskleroze, ali ujedno je pokazala da su broj leukocita u krvi, C reaktivni protein, albuminurija, glikolizirani hemoglobin (HbA1c) među pojedincima bez šećerne bolesti, troponin, ventrikularni kompleksi u nalazima elektrokardiograma i socioekonomski položaj u društvu tijekom života rizični faktori za zatajenje srca (50–52).

1.1.6 Prediktivni modeli u bolesnika sa zatajenjem srca

Zatajenje srca je progresivna bolest čija je prevalencija sve veća zbog dužeg životnog vijeka populacije i terapijskih noviteta. Unatoč unaprijeđenju terapije smrtnost zatajenja srca ostaje još uvijek neprihvatljivo visoka (6). U pokušaju da se razvije sustav koji bi nas pravovremeno upozorio na potrebu za intenzivnijim nadgledanjem pacijenta i drugačijim terapijskim pristupom te tako produžilo preživljenje pacijenta sa zatajenjem srca razvijeni su markeri lošijeg ishoda i prediktivni modeli. Jedan od najznačajnijih markera je potreba za hospitalizacijom. U Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) studiji od 7572 ispitanika sa zatajenjem srca mortalitet je bolesnika bio povišen nakon hospitalizacije, čak i nakon optimalizacije prediktora smrti. Najveći rizik za smrtni ishod je bio unutar jednog mjeseca nakon otpusta iz bolnice (53). Pacijenti koji su bili hospitalizirani dulje i češće imaju viši mortalitet (53–55). Prema studiji Krumholz i suradnika od 17448 bolesnika hospitaliziranih zbog zatajenja srca u šest mjeseci nakon inicijalne hospitalizacije 7596 ispitanika (44%) je bilo rehospitalizirano barem u jednom navratu. Zatajenje srca je bio najčešći razlog rehospitalizacije (18 %)(56). Jedan od važnijih faktora zbog kojih su bolesnici tako učestalo rehospitalizirani je bila loša suradljivost (engl. compliance) bolesnika. U studiji provedenoj u Berlinu na populaciji od 179 bolesnika koji su hospitalizirani sa akutnim zatajenjem srca u 85,5 % je utvrđen uzrok dekompenzacije srčanog zatajenja. U 41,9% slučajeva uzrok je dekompenzacije bilo nepridržavanje terapijskog programa (bilo dijetetsko higijenskih mjera bili medikamentozne terapije). Drugi čimbenici koji su pridonijeli hospitalizaciji koronarna su ishemija (13,4%), srčane aritmije (6,1%), nekontrolirana hipertenzija (5,6%) i neadekvatno prehospitalno liječenje (12,3%)(56). König i Thimme su mišljenja da se prema rezultatima studije 54,2% prijema u bolnicu moglo spriječiti (57).

Smišljeno je nekoliko individualnih prediktivnih modela za bolesnike sa zatajenjem srca koji uzimaju u obzir cijeli niz dokazanih čimbenika rizika za bolesnike sa zatajenjem srca. Iako faktori rizika koreliraju sa statističkim preživljenjem veće populacije bolesnika sa zatajenjem srca, njihova sposobnost predviđanja individualnog preživljenja je limitirana. Heart Failure Survival Score (HFSS) je jedan od njih. Složen je nakon multivarijantne analize 268 ambulatnih bolesnika koji su obrađivani za transplantaciju srca (58). HFSS uključuje prisutnost ili odsutnost koronarne bolesti, vrijednosti frekvencije srca prilikom mirovanja, vrijednosti ejekcijske frakcije lijevog srca, srednjeg arterijskog tlaka, poremećaje intraventrikularnog provođenja na EKG-u, koncentraciju serumskog natrija te procjenu

aerobnih kapaciteta s mjerenjem maksimalnog unosa kisika (engl. peak VO₂). U invazivnoj verziji HFSS-a mjeri se i plućni kapilarni tlak kao osma varijabla. HFSS stratificira pacijente u kategorije niskog (jednogodišnje preživljenje bez transplantacije je 88%), srednjeg (jednogodišnje preživljenje bez transplantacije je 60%) i visokog rizika (jednogodišnje preživljenje bez transplantacije je 35%). HFSS se često koristi u predtransplantacijskoj obradi, ali treba uzeti u obzir činjenicu da je statistička obrada preživljenja učinjena prije upotrebe moderne terapije, kao što su beta adrenergički blokatori, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, antagonisti aldosterona ili implantabilni kardioverter-defibrilatori (59). Seattle Heart Failure Model je izveden na uzorku od 1125 bolesnika s uznapređalom kliničkom slikom zatajenja srca iz Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation (PRAISE) studije (60). Model je potom validiran na 9924 bolesnika sa zatajenjem srca, a potom na 17307 bolesnika godišnje. Na toj populaciji model se pokazao kao zapanjujuće točan prediktor jednogodišnjeg, dvogodišnjeg i trogodišnjeg preživljenja. Ovaj model se razlikuje od HFSS-a po tome što je izveden i validiran na širokoj populaciji bolesnika sa zatajenjem srca (od izvanbolničkih bolesnika ambulantno kontroliranih do bolesnika s uznapređalom kliničkom slikom). Važno je da ovaj model uzima u obzir i terapiju bolesnika. Seattle model također pruža informacija o vjerojatnosti određene vrste smrti. Rizik od iznenadne smrti pacijenta progresivno raste sa višim vrijednostima u Seattle modelu. Tako pacijenti koji imaju vrijednost 4 imaju sedmerostruko veći rizik od iznenadne smrti nego pacijenti čija je vrijednost 0.

Randomizirane studije su pokazale da se uvođenjem određene medikamentozne terapije, terapijskih naprava i drugih terapijskih mjera može ujecati na mortalitet bolesnika i potrebu za hospitalizacijom. Kao primjer se mogu navesti studije koje su istraživale učinke inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEI). U Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) studiji bolesnici su s NYHA stadijem III i terapijom ACE inhibitorima imali jednogodišnji mortalitet 36% dok su bolesnici bez terapije ACEI imali jednogodišnju smrtnost od 52%. (61). Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) studija je uključivala 2569 bolesnika koji su imali EF jednaku ili manju od 35%. Smrtnost bolesnika koji nisu uzimali ACEI je bila 39,7% dok je smrtnost skupine s ACEI u terapiji iznosila 35,2% (CI 95%, P = 0,0036)(62).

Dodavanje beta blokatora i antagonista aldosterona u terapiju uz ACEI također je odvelo do dodatnog poboljšanja kliničke slike i mortaliteta. Meta analiza 21 studije i ukupno 5849 bolesnika koji su liječeni beta blokatorima u razdoblju od šest mjeseci pokazala je smanjenje

mortaliteta od ukupno 39% (63). Procjenjuje se da bi terapija beta blokatorima pridonijela preživljavanju 3,8 na 100 bolesnika u godinu dana (64). U skoro 4000 bolesnika s NYHA II, III i IV stadijem koji su inicijalno liječeni ACEI i digoksinom dodavanjem metoprolola dovelo je do značajnog smanjenja u jednogodišnjem mortalitetu (7,2% prema 11% s placebo) (65). Osim navedene terapije sva medikamentozna terapija i terapijski postupci primjenjeni u boljoj kontroli i liječenju hipertenzije i koronarne bolesti (ta dva najučestalija uzročnika zatajenja srca) sudjeluju u krajnjem ishodu bolesnika.

1.2 HIPONATRIJEMIJA

1.2.1 Definicija

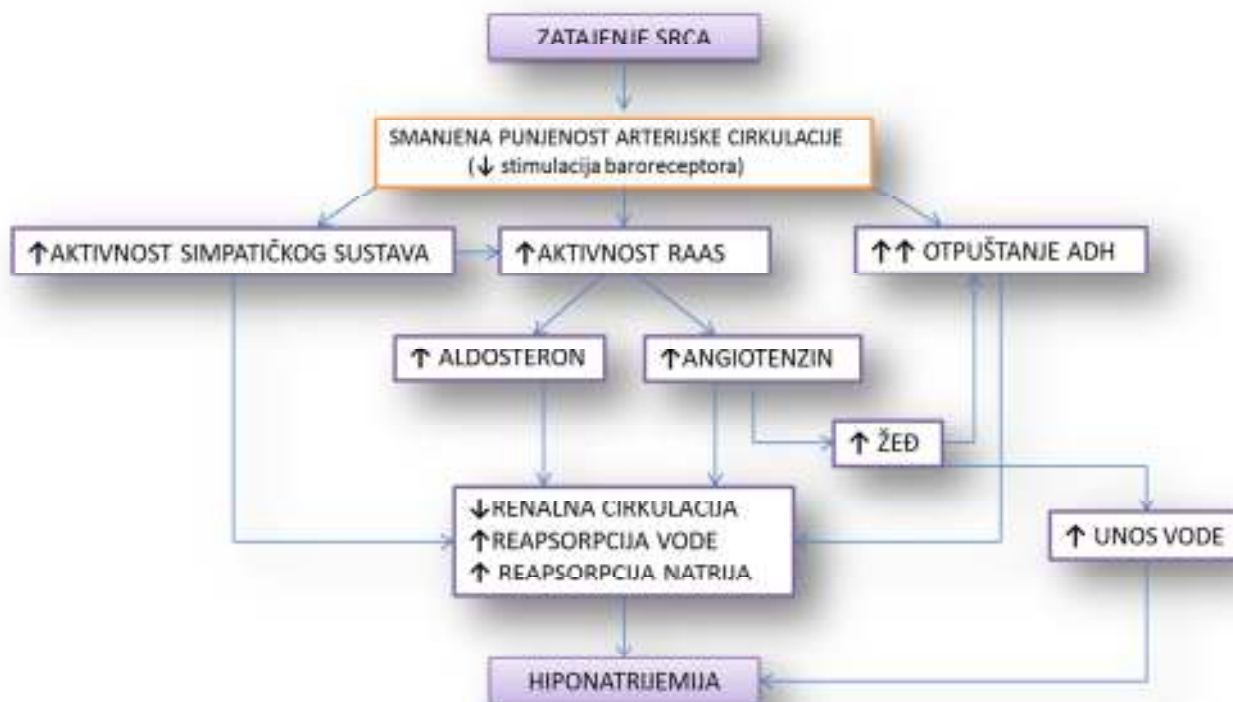
Hiponatrijemija je poremećaj u kojem je koncentracija natrija u serumu manja od 136 mmol/L. Poremećaj je unatrag deset godina prepoznat kao prognostički neovisni pokazatelj pobola i smrtnosti u različitim bolestima, kao što su različiti stadiji zatajenja bubrega, ciroza jetre, zatajenje srca te upala pluća (66–72). Prevalencija tog elektrolitskog disbalansa u bolesnika koji boluju od zatajenja srca iznosi 15-25% (67,73). U fiziologiji zdravog čovjeka prilikom unosa vode dolazi do njezinog izlučivanja iz organizma zbog dilucijskog pada u osmolarnosti seruma koji suprimira otpuštanje antidiuretskog hormona pa tako omogućava izlučivanje suviška vode. Maksimalni volumen urina koji zdravi pojedinac na normalnom dijetarnom režimu može izlučiti je 10 litara na dan. To omogućava veliki opseg zaštite od razvoja hiponatrijemije s obzirom na to da je dnevni unos tekućine u većine zdravih pojedinaca od 2 do 2,5 litre na dan. Za razliku od fiziološkog odgovora u zdravih pojedinaca, bolesnici koji razviju hiponatrijemiju obično imaju poremećenu sposobnost bubrežnog izlučivanja vode, najčešće zbog nemogućnosti suzbijanja otpuštanja antidiuretskog hormona.

1.2.2 Klasifikacija hiponatrijemije

Hiponatrijemija se u čovjeka može pojavljivati s niskom osmolalnosti seruma ili zajedno s normalnom/povećanom osmolalnosti. Iako je načelno hiponatrijemija povezana s proporcionalnom redukcijom u serumskom osmolalitetu (vrijednosti ispod 257 mosmol/kg) kod nekih bolesnika se pojavljuje s visokom (vrijednosti iznad 295 mosmol/kg) ili normalnom osmolalnošću seruma. Jedan od primjera je uznapredovalo zatajenje bubrega u kojem povišene vrijednosti ureje mogu spriječiti pad u osmolalnosti seruma uzrokovanog hiponatrijemijom. Konzumacija alkohola (etanol također povećava osmolalnost seruma), hiperglikemija u dijabetičkoj ketoacidozi ili hiperosmolarnom hiperglikemičnom stanju, administracija manitola, intravenoznih imunoglobulina ili uporaba irigacijskih otopina za vrijeme intraabdominalnih operacija povećava osmolalnost seruma (74–76). Nasuprot hiponatrijemiji s normalnim ili povećanim osmolalitetom, u opisivanju etiologije hiponatrijemije s niskim serumskim osmolalitetom postoje dvije klasifikacije. Učestalo je korištena stratifikacija bolesnika u odnosu na razinu cirkulirajućeg antidiuretskog hormona (ADH). Jedan od najčešćih uzroka hiponatrijemije je nemogućnost supresije otpuštanja ADH. Takav patofiziološki proces se viđa u stanjima pravog gubitka intravaskularnog volumena, najčešće putem gastrointestinalnog gubitka zbog povraćanja ili proljeva te zbog povećanog gubitka diurezom (upotreba tiazidnih diuretika), stanjima smanjene tkivne perfuzije zbog smanjenog minutnog srčanog volumena u zatajenju srca ili sistemne vazodilatacije u cirozi jetre te u stanjima primarno povišene razine ADH u sindromu neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona. U tu skupinu spadaju stanja kao što su različiti endokrini poremećaji uključujući najčešći hipotiroidizam, adrenalna insuficijencija, trudnoća, ektopična trudnoća te intoksikacija 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) (77–79). U stanjima kao što su uznapredovalo bubrežno zatajenje, polidipsija te dijetalno niski unos soli pojavljuje se hiponatrijemija unatoč primjerenoj supresiji lučenja ADH. Uzroci hiponatrijemije također se mogu podijeliti s obzirom na volumni status bolesnika: hipovolemična hiponatrijemija, normovolemična kod sindroma neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona te hipervolemična kod zatajenja srca i ciroze jetre. Hipervolemična hiponatrijemija koja nastaje između ostalog i u bolesnika sa zatajenjem srca nastaje u slučaju kad dolazi do retencije vode i natrija usporedno pa nastaje „dilucijska“ hiponatrijemija.

1.2.3 Patofiziologija hiponatrijemije u bolesnika sa zatajenjem srca

Patofiziologija hiponatrijemije u bolesnika sa zatajenjem srca uključuje aktiviranje i međudjelovanje cijelog niza neurohumoralnih i staničnih sustava koji uzrokuju retenciju vode i natrija u organizmu. Svakako, najvažnije promjene događaju se na području simpatičkog živčanog sustava, renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) te u osovini djelovanja antidiuretskog hormona (ADH ili vazopresin). Punjenost arterijske cirkulacije (određuje je minutni srčani volumen i periferna vaskularna rezistencija) smatra se osnovnim pokretačem svih navedenih kompenzatornih mehanizama. Preciznije, smanjenje minutnog srčanog volumena ili smanjenje periferne arterijske vaskularne rezistencije dovode do aktiviranja neurohumoralnih mehanizama. Ti mehanizmi primarno služe očuvanju hemodinamskog integriteta kod bolesnika koji imaju srčanu ozljedu, no u određenog broja pacijenta dovode do progresije srčane disfunkcije te do retencije vode i natrija uzrokujući dilucijsku hiponatrijemiju. Iz svega navedenog može se pretpostaviti zašto se i u bolesnika sa zatajenjem srca, koji su edematozni i imaju povećani ekstracelularni volumen, također aktivira ovaj sustav. Prilikom smanjene punjenosti arterijske cirkulacije dolazi do aktiviranja simpatičkog živčanog sustava odnosno do periferne i renalne vazokonstrikcije te smanjene glomerularne filtracije. Ti procesi u kombinaciji sa smanjenom arterijskim punjenjem dovode do povećane reapsorpcije vode i natrija te do aktiviranja RAAS sustava (80–82). Posljedično povećanje koncentracije angiotenzina II rezultira dodatnom perifernom i renalnom vazokonstrikcijom i inducira otpuštanje aldosterona iz nadbubrežnih žlijezda uzrokujući daljnju retenciju soli (83–85). Sinergističkim djelovanjem simpatičkog živčanog sustava, RAAS sustava i smanjenom punjenosti arterijske cirkulacije aktivira se otpuštanje ADH. Angiotenzin II između ostalog stimulira i centar za žeđ i unos vode u organizam te dodatno otpuštanje ADH (86). ADH se veže na vazopresin-2 (V2) receptore povećavajući broj akvaporinskih kanala u sabirnim kanalima nefrona i samim time permeabilnost nefrona za vodu i retenciju ukupne vode u organizmu (87,88) (Slika 1.2.3-1).



Slika 1.2.3-1 Prikaz patofizioloških mehanizama nastanka hiponatrijemije u zatajenju srca. Preuzeto i modificirano Filippatos TD, Elisaf MS. Hyponatremia in patients with heart failure. World J Cardiol. 2013 Sep 26;5(9):317-28

S obzirom na gore navedene mehanizme bolesnici sa zatajenjem srca i hiponatrijemijom imaju povišenu koncentraciju renina u plazmi, angiotenzina II, aldosterona, adrenalina, noradrenalina te dopamina u usporedbi s normonatrijemičnim bolesnicima sa zatajenjem srca (89,90). Kod bolesnika s hiponatrijemijom utvrđena je povećana produkcija ADH, ali i općenito disregulacija vazopresina u smislu perzistiranja povećane koncentracije hormona unatoč prisutnosti preopterećenja organizma volumenom, atrijske distenzije i niske osmolarnosti plazme (91,92). Dokazano je da kod bolesnika sa zatajenjem srca i hiponatrijemijom ne dolazi do snižavanja razine ADH čak niti kod obilne intravenske nadoknade tekućine. Takve opservacije dovele su do hipoteze da bi hiponatrijemija kod bolesnika sa zatajenjem srca mogla biti marker neurohumoralnog aktiviranja koja je pokazatelj ozbiljnosti zatajenja srca (93). Iako je uloga ADH u patofiziologiji hiponatrijemije u bolesnika sa zatajenjem srca značajna, nažalost ne postoje zadovoljavajuće laboratorijske metode kojima bi se on detektirao. Kao moguća zadovoljavajuća zamjena za ADH spominje se kopeptin, C-terminalni nastavak ADH prekursora koji je stabilan i osjetljiv surogatni marker, a izlučuje se u ekvimolarnom omjeru s ADH (94). Osim u bolesnika sa zatajenjem

srca koncentracija kopeptina se koristi kao prognostički marker u bolesnika s infekcijama donjeg respiratornog trakta te cerebrovaskularnim bolestima. Također je važan u diferencijalnoj dijagnozi bolesnika s hiponatrijemijom. Balling i suradnici su istraživali kopeptin i NT-pro BNP u skupini od 340 bolesnika s disfunkcijom lijevog ventrikula koji su bili praćeni u razdoblju od 55 mjeseci (95). Istraživanje je pokazalo da je kopeptin bio značajni prediktor hospitalizacije i smrtnog ishoda neovisno o vrijednostima natrija u serumu kod ispitanika, kliničkih varijabli te liječenja diureticima Henleove petlje. Nažalost kopeptid nije uspio predvidjeti razvoj hiponatrijemije kod ispitanika. Druga molekula koja se spominje u posljednje vrijeme u literaturi, a mogla bi sudjelovati u razvitku hiponatrijemije kod bolesnika sa zatajenjem srca, jest apelin. Apelin je endogeni ligand otkriven 1998 godine, a nalazi se u nizu različitih organa kao što su srce, pluća, jetra, bubreg, masno tkivo, gastrointestinalni trakt, mozak, nadbubrežne žlijeze i ljudska plazma. Smatra se da sudjeluje u homeostazi tekućine u organizmu čovjeka, u funkcijama kardiovaskularnog sustava, homeostazi glukoze, proliferaciji stanica i angiogenezi (96). Apelin ima diuretske sposobnosti te sudjeluje u negativnoj povratnoj sprezi s ADH u održavanju homeostaze tekućine u organizmu. Istraživanja su pokazala da postoji disregulacija apelina u bolesnika sa zatajenjem srca te da unatoč povišenim vrijednostima apelina u takvih bolesnika, nije u mogućnosti kompenzirati djelovanje ADH (97).

Jedan od značajnih uzroka hiponatrijemije u bolesnika sa zatajenjem srca su i diuretici. Kao najznačajnija skupina diuretika koji pridonosi razvoju hiponatrijemije su tiazidi i tiazidima slični diuretici koji djeluju na distalne tubule nefrona i ne sudjeluju u postupku koncentracije urina i djelovanju ADH. Tiazidima inducirana hiponatrijemija je obično blaga, ali su zapaženi slučajevi idiosinkratske reakcije s teškom hiponatrijemijom (98). Suprotno tiazidima i tiazidima sličnim diureticima hiponatrijemija je rjeđe prouzročena diureticima Henleove petlje s obzirom na to da inhibicija transporta natrijeva klorida u Henleovoj petlji sprječava stvaranje gradijenta i time ograničava sposobnost ADH da zadržava vodu.

1.2.4 Prognoza bolesnika sa hiponatrijemijom kod zatajenja srca

Velik broj kliničkih studija dokazao je povezanost hiponatrijemije u bolesnika hospitaliziranih zbog zatajenja srca s povećanom stopom pobola te kratkoročne i dugoročne smrtnosti. Istraživanja su pokazala da je preživljenje bolesnika kod zatajenja srca s padom koncentracije natrija u serumu ispod 137 mmol/L značajno smanjeno u usporedbi s normonatrijemičnim

bolesnicima. Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) meta analiza 22 studije s 14766 uključenih bolesnika proučavala je trogodišnju smrtnost bolesnika sa zatajenjem srca. Bolesnici s hiponatrijemijom (n=1618) imali su povišeni rizik od smrtnog ishoda (21% smrtnosti) s obzirom na normonatrijemične bolesnike (16% smrtnosti). Analiza je pokazala da se rizik od smrtnog ishoda linearno povećavao sa smanjivanjem koncentracije natrija u serumu < 140 mmol/L. Također je zanimljivo da je hiponatrijemija bila neovisni prediktor smrtnosti kod bolesnika s očuvanom i smanjenom EF (99). U istraživanju Deubnera i suradnika, koji su proučavali disnatrijemije na 1000 uzastopnih bolesnika sa zatajenjem srca svih etiologija i stadija u razdoblju od 5 godina, ista je povezana sa statistički značajno povećanom smrtnošću bolesnika. Studija je ujedno pokazala da bolesnici s koncentracijom natrija u serumu unutar referentnih vrijednosti imaju različit rizik smrtnosti; točnije bolesnici sa zatajenjem srca te koncentracijom natrija u serumu između 135-139 mmol/L imaju veću smrtnost od bolesnika čije su vrijednosti natrija u serumu bile između 140-145 mmol/L (100). Georghiade i suradnici analizom su podataka iz Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure (OPTIMIZE HF) studije, u kojoj je bilo uključeno 48 612 bolesnika sa zatajenjem srca iz 259 bolnica, utvrdili da je u bolesnika s hiponatrijemijom stopa smrtnosti bila dvostruko veća te da je bilo i dulje trajanje hospitalizacije. Zanimljivo je također da je stopa smrtnosti 60 dana nakon hospitalizacije bila za 18% veća od kontrolne skupine za svako smanjenje od 3 mmol/L koncentracije natrija u krvi (67). Slični rezultati dobiveni su i u drugim studijama uključujući i Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment (EFFECT studiju koja se provodila u 34 bolnice na području Kanade u razdoblju od 1999 do 2001 godine) te recentnije meta analize publiciranih studija do listopada 2012. Godine što su ih objavili Corona i suradnici (101,102). Upravo spomenuta meta-analiza kao i prijašnje studije je ustanovila da je hiponatrijemija nezavisni rizični faktor povećane smrtnosti bez obzira na dob, spol ili prisutnost šećerne bolesti kao komorbiditeta te da je čak i umjereno smanjenje natrija u serumu povezano s povećanim rizikom od smrtnosti. Drugim riječima, čak i blago povišenje razine natrija značajno poboljšava dugotrajno preživljavanje bolesnika (103). Hiponatrijemija se povezuje s povećanom incidencijom rehospitalizacija, produljenim trajanjem hospitalizacije, povećanom učestalošću komplikacija te cijenom hospitalizacije (104–107). Prisutnost hiponatrijemije u bolesnika s prisutnošću ST elevacije kod infarkta miokarda povezana je s razvojem akutnog zatajenja srca i s povećanom incidencijom komplikacija prilikom hospitalizacije. U takvih bolesnika mortalitet je za vrijeme hospitalizacije bio povezan sa težinom hiponatrijemije (108). Hiponatrijemija se pokazala kao važan prediktor preživljenja u nekoliko modela rizika za pacijente sa zatajenjem

srca (60,101,109,110). S obzirom da se radi o prognostički neovisnom pokazatelju pobola i smrtnosti kod bolesnika sa zatajenjem srca, razumljivo je da je pokrenut cijeli niz istraživanja o mogućnosti korekcije koncentracija natrija u serumu u takvih bolesnika. Nažalost, dokazano je da korekcija koncentracije natrija u serumu ne poboljšava hemodinamske poremećaje u čijoj podlozi je kronično zatajenje srca niti da poboljšava ishod bolesnika. Zbog toga su indikacije za uporabu terapije u svrhu korekcije koncentracije natrija u serumu vrijednosti koncentracije ispod 120 mmol/l ili prisutnost simptomatologije koja je vezana uz hiponatrijemiju u serumu bolesnika. U posljednje vrijeme sve je više istraživanja usmjereno na proučavanje novootkrivenih antagonista vazopresinskih receptora. Postoji više vazopresinskih receptora: V1a, V1b te V2 receptori. Spomenuti receptori (V2) primarno sudjeluju u antiduretskom odgovoru za razliku od V1a i V1b koji sudjeluju u vazokonstrukciji krvnih žila te otpuštanju adenokortikotropnih hormona (111,112). Antagonisti tih receptora (vaptani) potiču diurezu vode bez utjecaja na ekskreciju natrija i kalija. S obzirom na mehanizam djelovanja utječu na korekciju hiponatrijemije, ali limitirano jer ti lijekovi značajno povećavaju žeđ bolesnika. Neki antagonisti vazopresinskih receptora imaju peroralnu primjenu (tolvaptan, satavaptan, i liksivaptan) te imaju selektivno djelovanje na V2 receptore, dok se za intravensku primjenu koristi antagonist vazopresinskih receptora koji ima djelovanje na V2 i V1a receptore (konivaptan). Nekoliko randomiziranih studija je proučavalo djelovanje oralnog tolvaptana kao što su Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) studija te Study of Ascending Levels of Tolvaptan in Hyponatremia (SALT-1 i SALT-2) studije. EVEREST randomizirana dvostruko slijepa studija uključivala je 4133 bolesnika koji su hospitalizirani zbog pogoršanja zatajenja srca pa im je u okviru 48 sati od početka hospitalizacije randomizirano dodjeljen tolvaptan ili placebo. U 330 bolesnika čija je inicijalna vrijednost koncentracije natrija bila ispod 134 mmol/l na terapiji tolvaptana je značajno povišena tijekom prvih sedam dana (5,5 mmol/L prema 1,9 mmol/L). Bolesnici na peroralnom vaptanu imali su također značajnu regresiju dispneje i tjelesne težine tijekom prvog dana te edema sedmog dana hospitalizacije. Nažalost, istraživanje je pokazalo da bolesnici na vaptanu nisu imali statistički značajno smanjenu dugoročnu smrtnost te poboljšan vezan uz zatajenje srca u usporedbi s kontrolnom skupinom (113). U SALT multicentričnim, randomiziranim studijama na 138 bolesnika sa hiponatrijemijom (zbog zatajenja srca, ciroze jetre ili sindroma neprimjerenog lučenja antidiuretičkog hormona) randomizirano je dodjeljen tolvaptan ili placebo prilikom hospitalizacije. Kao i u EVEREST studiji bolesnici koji su primali peroralno tolvaptan imali su statistički značajno povećanje koncentracije natrija u serumu 4. dan i 30. dan nakon

početka terapije (7 mmol/L naspram 2,5 mmol/L). U okviru tjedan dana od prekida terapije vaptanom kod bolesnika se iznova pojavila hiponatrijemija (114). U studijama je 1,8 % bolesnika unutar 24 sata od početka terapije povisilo koncentraciju natrija za 12 mmol/l (prema smjernicama u tom se razdoblju preporuča korekcija do 9 mmol/L), ali s obzirom da su inicijalne vrijednosti koncentracije natrija kod tih bolesnika bile iznad 130 mmol/L, još uvijek se ne zna učinak i rizik tolvaptana kod bolesnika s teškom hiponatrijemijom. Uzevši u obzir da je učinak kod tih bolesnika proučavan samo u razdoblju od 30 dana, u The Safety and sodium Assessment of Longterm Tolvaptan With hyponatremia: A year-long, open label Trial to gain Experience under Realworld conditions (SALTWATER) studiji se na istoj populaciji bolesnika iz SALT 1 i SALT 2 studije (na 111 bolesniku što predstavlja 85% ispitanika iz SALT studija) pratio ishod tih bolesnika kroz 701 dan. U tom razdoblju je prosječna vrijednost koncentracije natrija u serumu sa 131 mmol/l porasla na 135 mmol/l. Bolesnici s hiponatrijemijom zbog zatajenja srca i sindromom neprimjerenog lučenja antidiuretičkog hormona povoljno su odgovorili na terapiju tolvaptanom za razliku od bolesnika s hiponatrijemijom zbog ciroze jetre čiji je odgovor bio skromniji. Kao neželjeni učinak tolvaptana spominje se učestalo uriniranje, suhoća usta, polidipsija, žeđ i opća slabost. Treba spomenuti da je u multicentričnim Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes (TEMPO) studijama koje su istraživale djelovanje tolvaptana u bolesnika s policističnim bolestima bubrega ustanovljeno 2,5 povećanje vrijednosti jetrenih enzima stoga je Food and Drug Administration Sjedinjenih Američkih Država donijela odluku da se tolvaptan ne smije koristiti dulje od 30 dana te kod bolesnika s bolestima jetre potencijal zbog mogućnosti uzrokovanja jetrenog zatajenja (115,116).

Cilj svih istraživanja vezanih uz hiponatrijemiju kod bolesnika sa zatajenjem srca je taj da bi pravovremeno otkrivanje bolesnika sa srčanim zatajenjem koji će razviti hiponatrijemiju moglo omogućiti drugačiji terapijski pristup sa ciljem povećavanja razine natrija, te time i poboljšanje dugoročnog preživljavanja bolesnika s obzirom da se vaptani zasad nisu pokazali učinkovitima (117).

1.3 HIPOKLOREMIJA

1.3.1 Klorid u organizmu

Unatoč velikom broju studija i istraživanja vezanih uz kloridne kanale membrana stanica unazad zadnjih desetak godina, istraživanja vezana uz sam klorid u čovjeka vrlo su oskudna. Devedesetih godina prošlog stoljeća klorid se smatrao „kraljicom“ elektrolita aludirajući na važnost klorida u acido-baznom statusu čovjeka posebno u patofiziologiji metaboličke acidoze te zbog tada sve većeg prihvaćanja i uporabe Stewartovog pristupa u procjeni acidobaznog statusa (118,119). Iako je klorid bio prvi elektrolit koji se mogao kvantificirati u organizmu, njegovu važnost su uvijek zasjenili drugi serumski elektroliti (120,121). Yunos i suradnici su 2010 godine pretraživanjem u PubMed tražilici na termin „hyochloremia“ generirali 181 citat dok su za termine „hyponatremia“ i „hypercalcemia“ generirali 2481, tj. 15 518 citata (121).

U odraslom ljudskom tijelu nalazi se prosječno 115 grama klorida. Glavni izvor tog iona u ljudskom organizmu je peroralni unos natrijevog klorida. Procjenjuje se da je u Sjedinjenim Američkim Državama unos natrijevog klorida u muškaraca od 7,8 do 11,8 grama dnevno, a kod žena 5,8 do 7,8 grama dnevno (122). Klorid predstavlja najzastupljeniji anion u ljudskom organizmu te je najvažniji izvanstanični anion (predstavlja 70% ukupnog anionskog sastava organizma). Normalna koncentracija klorida u serumu je 98-108 mmol/l. Za razliku od ekstracelularne koncentracije, najveći broj stanica ima intracelularnu koncentraciju od 10 mmol/, ali ta brojka značajno varira ovisno o vrsti stanice (mišićne stanice imaju koncentraciju oko 2 mmol/L, a eritrociti 90 mmol/L) (123). Godinama su prednost u istraživanjima imali natrijevi, kalijevi i kalcijevi kanali (124). Promjene u pristupu kloridnim kanalima dogodile su se nakon kloniranja transmembranskog regulatora u cističnoj fibrozi 1989 godine, kloniranja prvog kloridnog voltažnog kanala 1990. godine te recentnijim otkrićem kristalne strukture kloridnog kanala (124–126). Postoji nekoliko podvrsta kloridnih kanala. Liječnici koji rade na odjelima za intenzivnu skrb najupoznatiji su s regulatorom transmembranske provodljivost u cističnoj fibrozi (engl. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)) i ligand vezajućim kloridnim kanalima koji su aktivirani GABA_A i glicinom (121). Nimalo manje važne nisu niti druge podvrste kanala. Kloridne voltažne kanale kodira devet različitih gena, a građeni su od jedinstvene dvocijevne strukture (125,126). Otkrićem strukture kanala i daljnjim istraživanjem njihovih molekularnih mehanizama smatra se značajnim pomakom prema budućoj manipulaciji kloridnih kanala u

medicinske svrhe. Upravo su nedavna istraživanja pokazala važnost voltažnih kloridnih kanala u gastrointestinalnom (kod konstipacija) i neurološkom (kod epilepsija) sustavu (127–129). Za razliku od voltažnih kloridnih kanala, kalcij aktivirani kloridni kanali se nalaze u cijelom nizu različitih stanica od epitelnih, srčanih, stanica glatkog mišića, neurona te krvotvornih stanica (125). Kao što možemo zaključiti prema nazivu, ti kanali se aktiviraju povećanom koncentracijom kalcija u citoplazmi koja može biti prouzročena cijelim nizom stimulacija: od kolinergičke aktivacije do boli u dorzalnim korjenima neurona ganglija (130). U regulaciji volumena stanice nužni su volumen osjetljivi kloridni kanali. Studije su pokazale da prilikom izloženosti hipotoničnom mediju kanali se stimuliraju i aktiviraju protok klorida u svrhu postizanja ekvilibrijuma sa ekstracelularnom osmolalnošću (125). S obzirom da je dokazano da smanjeni volumen stanice sudjeluje u apoptozi, vjeruje se da bi daljnje proučavanje volumena osjetljivih kloridnih kanala moglo pridonijeti shvaćanju fiziologije tog entiteta (131). WNK (eng. lysine deficient protein kinase) kinaze su klorid osjetljive kinaze koje bi mogle sudjelovati u patofiziologiji zatajenja srca, od njihovog otkrića, posebno sa WNK 1 i WNK 4 su dokazane kao regulatori arterijske hipertenzije, hiperkloremične metaboličke acidoze i hiperkalijemije prouzrokovane povećanom renalnom reapsorpcijom natrija (132–135). Zadnjih godina je utvrđeno da je jedna od funkcija WNK kinaza regulacija koncentracije klorida (136,137). Studije su također pokazale da je mreža WNK kinaza povezana s regulacijom renin-angiotenzin-aldosteron osovinom kao i s transportom natrija (138,139).

Koncentracija klorida primarno je regulirana putem gastrointestinalnog (GI) trakta i bubrega (120). Sekrecije GI trakta bogate su kloridom, posebno sekrecije podrijetlom iz želuca. Kloridna sekrecija apikalnih kloridnih kanala u parijentalnim stanicama u jednakoj je koncentraciji s otpuštenim vodikovim ionima putem protonske H^+/K^+ ATP-aze čime nastaje klorovodična kiselina. Bazalna sekrecija kiseline je od 0 do 10 mmol/sat, a povećava se od 10 do 63 mmol/sat prilikom jela (140). Klorid je također esencijalni elektrolit koji sudjeluje u stvaranju osmotskog tlaka za pokretanje vode u crijevima. Klorid se dominantno izlučuje putem bubrega pa iako se reasorbira se 99,1% klorida u bubrezima, ipak se 180 mmol izluči na dnevnoj bazi (121). Najveći dio reapsorpcije se odvija u proksimalnim tubulima pasivnom reapsorpcijom s transportom drugih iona. Klorid je jedan od ključnih elektrolita koji sudjeluju u održavanju acidobazne ravnoteže, očuvanju elektroneutralnosti organizma i osmotskoj ravnoteži (sudjeluje u trećini plazmatske osmolalnosti). Uloga klorida je neophodna za mišićni rad, provođenje živčanih signala pa je sastavni dio klorovodične kiseline želuca.

1.3.2 Definicija hipokloremije

Hipokloremija je poremećaj u kojem je koncentracija klorida u serumu manja od 98 mmol/L. S hipokloremijom se povezuje cijeli niz bolesti. Treba napomenuti da je koncentracija klorida obrnuto proporcionalna koncentraciji bikarbonata u organizmu. Drugim riječima, kada koncentracija klorida u serumu padne, bilo zbog gubitka gastrointestinalnim (zbog povraćanja ili proljeva) bilo bubrežnim (uslijed diuretske terapije, bubrežnog zatajenja) putem, reasorpcija bikarbonata se proporcionalno povećava rezultirajući metaboličkom alkalozom. Ekscesivno izlučivanje klorida urinom može se vidjeti u bolesnika koji boluju od Bartterovog sindroma te hiperaktivnosti RAAS sustava (141). Svakako kao mogući uzrok hipokloremije spominju se hiponatrijemija i hipokalijemija zbog pasivnog kontrastporta s kalijem i natrijem. Lijekovi kao što su bikarbonati, diuretici Henleove petlje, tiazidni diuretici ili infuzija 5% glukoze mogu prouzročiti hipokloremiju (142). Kad govorimo o metaboličkoj alkaloziji, a to je najčešća tema u kojoj se u literaturi spominje hipokloremija, možemo je podijeliti na „osjetljivu na kloride“ ili „otpornu na kloride“, zavisno od odgovora na terapiju kloridom (143). U 80 % slučajeva kod metaboličke alkaloze radi se o alkaloziji osjetljivoj na klorid pa se dvije vrste metaboličkih alkalozija najbolje mogu razlučiti između te evaluacijom koncentracija klorida u urinu. Ako u bubrežnoj cirkulaciji dođe do smanjenog efektivnog volumena zbog aktiviranja RAAS aktivira se reasorpcija bikarbonata, natrija i klorida što rezultira redukcijom u koncentraciji klorida u urinu. Također u slučajevima sekundarne metaboličke alkaloze zbog gubitka tekućine gastrointestinalnim ili bubrežnim putem prilikom administracije klorida dolazi do korekcije alkaloze unatoč perzistiranju deficita u volumenu (143). Klorid otporne metaboličke alkaloze najčešće se nalaze u sindromima koji su praćeni apsolutnim suviškom mineralokortikoidnih hormona (142).

1.3.2.1 Hipokloremija u bolesnika sa zatajenjem srca

Makiko i suradnici su 2012. godine objavili kliničku studiju u kojoj istražuju incidenciju i prognostički značaj hipokloremije kod kritično bolesnih pacijenta (144). Za razliku od bolesnika s povišenom i normalnom razinom klorida u serumu, hipokloremični bolesnici su imali dulju hospitalizaciju pa je stopa njihove smrtnosti za vrijeme hospitalizacije bila povećana. U bolesnika s hipokloremijom otkrivena je statistički značajna veza s hiponatrijemijom za razliku od skupina bolesnika s normalnom i povišenom razinom klorida u serumu na početku liječenja. Zanimljivo je da nisu svi bolesnici s hipokloremijom bili hiponatrijemični što je slučaj kod dilucijske hipokloremije (142). Članak ukazuje na moguću vezu hipokloremije kao pretkazatelja mogućeg razvitka hiponatrijemije. Autori rada pomoću Stewartovog pristupa zaključuju da je hipokloremija uzrok, a ne posljedica alkaloze u toj

skupini bolesnika. Konishia i suradnici su ispitivali pobol i smrtnost bolesnika sa zatajenjem srca koji su inicijalno imali normalnu razinu natrija u serumu, a koji su tijekom hospitalizacije razvili hiponatrijemiju (145). Inicijalni laboratorijski nalazi bolesnika nisu se bitno razlikovali osim sniženih razina klorida u serumu (hipokloremije) u onih bolesnika koji će razviti hiponatrijemiju. Navedena hipokloremija u članku nije razmatrana, pa je zato ostavljena nerazjašnjena. Pretragom istraživanja u dostupnoj literaturi koji se odnose na hiponatrijemiju povezanu sa zatajenjem srca utvrđena su samo dva članka koja su objavljena u zadnjih 12 mjeseci. Studija Grodina i suradnika objavljena u časopisu Journal of American College of Cardiology, proučavala je 1318 slijedno hospitaliziranih bolesnika preko hitne službe zbog akutizacije zatajenja srca u Cleveland klinici između srpnja 2008. i prosinca 2013. godine. Rezultati su također bili validirani nezavisnom kohortom bolesnika (n=876) iz bolnice University of Pennsylvania. Rezultati su pokazali povezanost klorida prilikom prijema s dugoročnom smrtnošću (95% confidence interval [CI]: 0,92 - 0,95; $p < 0,001$)(146). Testani i suradnici proučavali su prognostičku značajnost hipokloremije u bolesnika sa zatajenjem srca obrađivanjem podataka iz Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST) studije (146). U studiji je bilo uključeno 2699 ispitanika. Prisutnost hipokloremije tri mjeseca i godinu dana nakon hospitalizacije bila je konzistentno povezana s lošijom prognozom bolesnika (95% confidence interval (CI) 1,18–1,42; $P < 0,001$). Niti jedan od radova nije ispitivao uzročno posljedičnu vezu između koncentracije klorida i natrija.

2 HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Zatajenje srca je veliki javnozdravstveni problem koji zahvaća više od 23 milijuna bolesnika širom svijeta. Dokazano je da je hiponatrijemija prediktor lošijeg ishoda kod bolesnika sa zatajenjem srca, ali još uvijek nije otkriven način na koji bismo mogli rano otkriti rizične bolesnike. Budući da se radi o bolesnicima koji imaju veću smrtnost u grupi bolesnika sa zatajenjem srca, od iznimne je važnosti otkriti marker za rano utvrđivanje bolesnika sa zatajenjem srca koji imaju rizik razvitka hiponatrijemije. U ovoj disertaciji smo istraživali vezu između vrijednosti klorida i natrija u krvi kod bolesnika s akutnim zatajenjem srca.

2.1 Hipoteza istraživanja

Hipokloremija značajan je čimbenik u razvoju hiponatremije pa uz niži sistolički tlak, atrijsku fibrilaciju i povišene vrijednosti NT-proBNP-a ima značajno prognostičko značenje u bolesnika sa zatajenjem srca koji su inicijalno, kod prijema, imali normalnu razinu natrija u krvi.

2.2 Cilj istraživanja

Opći cilj istraživanja je ispitati povezanost i dinamiku u kretanjima vrijednosti serumskog natrija i klorida u bolesnika koji će tijekom liječenja razviti hiponatrijemiju nakon inicijalne registrirane normalne vrijednosti natrija u serumu.

SPECIFIČNI CILJEVI:

- 1) Postoje li laboratorijski i/ili klinički pokazatelji, samostalno ili u kombinaciji koji su visokoprediktivni za razvoj hiponatrijemije u bolesnika s inicijalno normalnom razinom natrija u serumu?
- 2) Postoji li opravdanost drugačijeg terapijskog pristupa bolesniku s povećanim rizikom za razvitak hiponatrijemije tijekom liječenja?

2.3 Svrha i znanstveni doprinos

Glavni znanstveni doprinos ovog istraživanja očituje se u unaprjeđenju znanja o razvitku hiponatrijemije kod bolesnika sa zatajenjem srca. Dosadašnja istraživanja vezana uz terapijski pristup takvim bolesnicima nisu se pokazala učinkovita pa unatoč različitim

terapijskim izborom perzistira povećana smrtnost tih bolesnika. Ako se ustanovi da je niža koncentracija klorida prediktivna za razvoj hiponatrijemije, moguća je rana terapijska intervencija koja bi utjecala na ishod bolesnika.

3 ISPITANICI I METODE

3.1 Kriteriji uključivanja u istraživanje

Istraživanje je provedeno u obliku prospektivne opservacijske studije, po principima Dobre kliničke prakse i Helsinške deklaracije, te uz odobrenje Etičkih povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice (KBC SM) i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Bolesnici su bili detaljno upoznati sa svrhom i postupcima istraživanja, njihovo liječenje je bilo u skladu sa saznanjima medicine zasnovane na dokazima (eng. evidence based medicine - EBM) (147). Bolesnici koji su sudjelovali u istraživanju svoju su slugasnost potvrdili potpisanim pristankom.

U razdoblju od 19 mjeseci (studeni 2013. – svibanj 2015.) 152 bolesnika koji su se prezentirali kao akutno srčano zatajenje u hitnoj službi KBC SM bili su uključeni u istraživanje.

Kriteriji za uključivanje, odnosno isključivanje u klinički pokus :

Kriterij za uključivanje:

- Bolesnici s primarnom dijagnozom zatajenja srca u hitnoj službi
- Bolesnici stariji od 18 godina
- Bolesnici s potvrđenom dijagnozom dekompenzacije po Framinghamskom kriteriju.

Kriterij neuključivanja:

- Bolesnici na dijalizi
- Bolesnici koji su unutar 30 dana imali aortokoronarno premoštenje ili infarkt srca
- Bolesnici s neuobičajenom etiologijom dekompenzacije srca (npr. amiloidoza srca)
- Trudnice
- Bolesnici koji imaju očekivano smanjeni životni vijek (metastatski karcinomi)

Kriteriji isključivanja: Bolesnici koji su tijekom hospitalizacije obolili od akutnih stanja nevezano za zatajenje srca (npr: upala gušterače, hepatitis itd.).

3.2 Protokol i plan istraživanja

3.2.1 Anamneza i status bolesnika

Kod bolesnika uključenih u studiju prikupljeni su, osim epidemioloških podataka o imenu, spolu, dobi i adresi, podaci o trajanju akutizacije bolesti, broju ranijih hospitalizacija vezanih za zatajenje srca i komorbiditeti koji utječu na zatajenje srca (hipertenzija, šećerna bolest, atrijska fibrilacija, kronična opstruktivna bolest pluća, ishemijska bolest srca, renalna insuficijencija). U statusu su mjerene vrijednosti tlaka živinim sfingomanometrom (Riester, Jungingen, Germany). Normalnim vrijednostima tlaka smatrale su se vrijednosti sistoličkog tlaka 90-140 mmHg te dijastoličkog 60-90 mmHg. Mjerila se također frekvencija disanja (normalno 12-18 udaha u minuti), frekvencija otkucaja srca u minuti (normalno 50-90 otkucaja u minuti). Stupanj perifernih edema se mjerilo na način da su se prisutnosti edema na području gležnja pridružila vrijednost broja jedan, prisutnost edema na području potkoljenica vrijednost broja dva, prisutnost edema na području natkoljenica vrijednost broja tri te generaliziranom edemu vrijednost broja četiri. Promatralo se postojanje znakova kardiomegalije (pomak srcanog iktusa u šesti, sedmi, osmi interkostalni prostor, lateralno prema prednjoj, srednjoj aksilarnoj liniji), auskultacijski nalaz nad srcem (holosistolički šum mitralne ili trikuspidalne regurgitacije, protosistolički šum aortalne stenozе, mezodijastolički šum aortalne insuficijencije, protodijastolički galop (S3), atrijski galop (S4)), askultacijski nalaz nad plućima (vlažni hropci na plućima nad bazama, (stadij I), do hilusa (stadij II), nad cijelim plućima (stadij III) ili plućni edem), te palpacijom i perkusijom znakovi hepatogemalija ili hepatosplenomegalije. Također se ocijenjivala prisutnost distenzije jugularnih vena (pozitivan ili negativan nalaz). Svakom bolesniku se određivala skupina kojoj pripada po New York Heart Association (NYHA) klasifikaciji (Klasa I: fizička aktivnost nije ograničena; nema tegoba pri normalnom tjelesnom opterećenju; Klasa II: fizička aktivnost je u manjoj mjeri ograničena; tegobe se javljaju tek pri većem tjelesnom opterećenju; Klasa III: fizička aktivnost je značajno ograničena; tegobe se javljaju već pri manjem tjelesnom opterećenju; Klasa IV: tegobe se javljaju u mirovanju i pri fizičkoj aktivnosti (osoba nesposobna za fizički rad). Bolesnici su također bili kategorizirani prema smjernicama European Society of Cardiology (ESC) i American College of Cardiology Foundation i The American Heart Association Guidelines (ACCF/AHA). Na taj način su bolesnici bili stratificirani u skupine po težini bolesti.

3.2.2 Dijagnostičke pretrage

Elektrokardiografija, transtorakalni ultrazvuk srca i rentgenska snimka srca su napravljeni po standardnom dijagnostičkom protokolu Središnjeg hitnog prijema Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice iz Zagreba. Elektrokardiogram se snimao na uređaju General Electrics Medical Systems, MAC 12000 ST, Milwaukee, USA, a ultrazvuk srca je obavljao specijalist kardiolog na uređaju Acuson:Sequoia C 256, Siemens, Marburg, Njemačka.

3.2.3 Laboratorijski testovi

Venska krv vađena bolesnicima u Vacutainer® epruvetama s antikoagulansom etilendiamintetraoctena kiselinom (EDTA)- K3 služila je za dobivanje nalaza kompletne krvne slike (Coulter-Counter S plus junior, Coulter Electornics Limited, Luton, Engleska). Biokemijski pokazatelji ureja, kreatinin, natrij, klorid, kalij u serumu i urinu bili su određeni standardnim biokemijskim metodama u automatskom analizatoru Olympus AU2700 i Olympus Fractoscan (Olympus Diagnostica GmbH, Hamburg, Njemačka). Navedene laboratorijske analize učinjene su u Biokemijskom laboratoriju Kliničkog zavoda za kemiju KBC Sestre milosrdnice u Zagrebu. Osmolalnost krvi i urina određivali su se tehnikom smrzavanja mikrosmometrom Knauer A (Knauer, Berlin, Njemačka). Vrijednosti glomerularne filtracije (GFR) su bile dobivene izračunom po Cockcroft-Gault jednadžbi ($GFR = (140 - \text{godine bolesnika}) * (\text{težina u kilogramima}) * \text{konstanta} (1.23 \text{ za muški spol; } 1.04 \text{ za ženski spol}) / \text{vrijednost kreatinina u serumu } (\mu\text{mol/l})$). Acido-bazne vrijednosti i vrijednosti plinova u krvi vađene su u heparinizirane šprice. Sve plazme dobivene centrifugiranjem u ledenoj centrifugi brzinom okretaja od 3000 u minuti bile su smrznute na -30 C . Kao pokazatelj težine zatajenja srca određivala se plazmatska vrijednost NT-pro BNP iz venske krvi. Za određivanje NT-pro BNP vadila su se četiri mililitra krvi u EDTA epruvetu. Metoda elektroluminiscencije (ECLIA) provođena je na imunoanalizatoru Elecsys e411 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Njemačka). Rezultati NT-pro BNP izraženi su u pg/mL.

3.2.4 Plan istraživanja

A. Prilikom dolaska u hitnu internističku službu nakon probira bolesnika sa zatajenjem srca bolesnicima su se inicijalno izmjerili i prikupili slijedeći pokazatelji i vrijednosti: epidemiološki pokazatelji (dob, spol), anamnestički podaci (trajanje bolesti, broj prijašnjih hospitalizacija), komorbiditeti (arterijska hipertenzija, šećerna bolest, atrijska fibrilacija, kronična opstruktivna bolest pluća, ishemijska bolest srca, bubrežno zatajenje), terapija, klinički pokazatelji (krvni tlak, frekvencija pulsa, frekvencija disanja, stupanj perifernih

edema, prisutnost distenzije jugularnih vena), laboratorijski testovi (koncentracija natrija, kalija, klorida, urejee, kreatinina u serumu, koncentracija natrija, kalija, klorida u urinu, osmolalnost seruma i urina, kompletna krvna slika, vrijednosti NT-pro BNP, glomerularna filtracija (GFR), analiza plinova u krvi i acidobazni status) te dijagnostičke metode (rendgenska snimka srca i pluća, elektrokardiografija, transtorakalni ultrazvuk srca).

B. Prilikom hospitalizacije, tijekom drugog, trećeg i sedmog dana bolesniku su se iznova mjerili slijedeći klinički pokazatelji i laboratorijske vrijednosti (krvni tlak, frekvencija pulsa, frekvencija disanja, stupanj perifernih edema, prisutnost distenzije jugularnih vena, koncentracija natrija, kalija, klorida, ureja, kreatinin u serumu, koncentracija natrija, kalija, klorida u urinu, osmolalnost seruma i urina, kompletna krvna slika, analiza plinova u krvi i acidobazni status) uz detaljno uzimanje podataka o vrsti, dozi i načinu primjene terapije prilikom hospitalizacije.

C. Tri mjeseca nakon hospitalizacije bolesnici su iznova obrađivani radi uzimanja slijedećih kliničkih i laboratorijskih parametara: krvnog tlaka, frekvencije pulsa, frekvencije disanja, stupanja perifernih edema, prisutnost distenzije jugularnih vena, koncentracije natrija, kalija, klorida, ureje, kreatinina u serumu, kompletne krvne slike, glomerularne filtracije (GFR) analize plinova u krvi i acidobazni status) uz radiološku obradu (rendgenska snimka srca i pluća). Uzimali su se anamnestički podaci o stanju bolesnika u protekla tri mjeseca i broju hospitalizacija.

Tijekom istraživanja u studiju bilo je uključeno 153 bolesnika. Nakon inicijalne obrade u hitnoj internističkoj službi bolesnici su bili svrstani u četiri skupine ispitanika zavisno od vrijednosti koncentracije klorida i natrija u serumu. Hiponatrijemijom su se smatrale vrijednosti natrija u krvi jednake ili niže od 135 mmol/L, a hipokloremijom vrijednosti klorida jednake ili niže od 97 mmol/L.

3.2.5 Statistička obrada

Podaci su prikazani tablično i grafički. Načinjena je analiza normalnosti raspodjele podataka za kvantitativne podatke (Smirnov-Kolmogorovljev test) te su se prema dobijenim rezultatima većine kvantitativnih vrijednosti primijenili odgovarajući neparametrijski statistički testovi i načini prikaza podataka. Kvantitativni podaci prikazani su kroz raspone, medijane i interkvartilne raspone. Kategorijski podaci su prikazani kroz apsolutne frekvencije i pripadajuće udjele. Razlike u kvantitativnim vrijednostima između pojedinih skupina procijenjena je Mann-Whitney U testom, odnosno Kruskal-Wallisovim testom za više od tri

ispitivane skupine. Razlike u kategorijskim varijablama između ispitivanih skupina analizirana je hi kvadrat testom. Izračunati su Spearmanovi koeficijenti korelacije između pojedinih kliničkih odrednica. Binarnom logističkom regresijom analizirana je predikcija smrtnog ishoda nakon 7 dana i nakon 3 mjeseca.

Sve P vrijednosti manje od 0,05 smatrane su značajnima. U analizi se koristila programska podrška MedCalc za Windows, verzija 15.1 (www.medcalc.org).

4 REZULTATI

4.1 Kliničke karakteristike bolesnika uključenih u istraživanje

U razdoblju od 19 mjeseci (studeni 2013. – svibanj 2015.) 152 bolesnika koji su se prezentirali kao akutno srčano zatajenje u hitnoj službi Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice (KBC SM) bili su uključeni u istraživanje. Od ukupnog broja bolesnika uključenih u istraživanje 79 (52%) je bilo žena. Srednja dob bolesnika je bila $75 \pm 10,25$ godina, s najmlađim bolesnikom u dobi od 45 godina i najstarijim u dobi od 96 godina.

Najveći broj ispitanika (105, tj. 69,1%) prilikom prijema u bolnicu je imao pogoršanje ranije ustanovljenog kroničnog srčanog zatajenja. Gledamo li podjelu bolesnika s obzirom na vrijednosti ejekcijske frakcije (EF) zaključujemo da je 83 bolesnika (57,6%) imalo reducirane vrijednosti EF dok je 61 bolesnik (42,4%) imao uredne vrijednosti EF. Srednja vrijednost EF je bila $44\% \pm 13\%$. Bolesnici su imali učestalo komorbiditete, među kojima su bili najčešći: arterijska hipertenzija (136 (89,5%)), šećerna bolest tipa 2 (78 (51,7%)) i atrijska fibrilacija u 56 bolesnika (36,8%). Prilikom inicijalne obrade bolesnika u hitnoj službi prema zapisima elektrokardiograma uočila su se još tri dodatna bolesnika koji su bolovali od atrijske fibrilacije (ukupno 59 bolesnika (39,6 %)).

Bolnički mortalitet za ispitivanu skupinu je bio 14,5 % (22 bolesnika) od kojih je 12 (7,9%) bolesnika preminulo na odjelu inenzivne njege, a 10 (6,6%) na odjelu (Tablica 4.1-1).

Bolesnici su se primarno prezentirali dispnejom u 94 % slučajeva, a samo 54% bolesnika je imalo edeme potkoljenica. 5,3 % bolesnika je prije hospitalizacije doživjelo sinkopu. U sklopu te kliničke slike ne začuđuje nalaz srednje vrijednosti frekvencije disanja (28 udaha/minuta) te frekvencije srca (101 otkucaja/minuta). Hiponatrijemiju je imalo 26 (17,1%) naših bolesnika prilikom prijema dok je srednja vrijednost natrija bila 139 ± 4 mmol/L, uz minimalnu vrijednost od 115 mmol/L i najveću od 148 mmol/L. Vrijednosti prevalencije koncentracije klorida u krvi je bila 16,5 % (25 bolesnika) sa srednjom vrijednošću od 102 ± 6 mmol/L, uz najmanju vrijednost od 77 mmol/L i najveću od 114 mmol/L. Srednja vrijednost NT-proBNP je bila $13\ 337 \pm 13\ 707$ (Tablica 4.1-2).

Tablica 4.1-1 Osnovne karakteristika bolesnika uključenih u studiju prilikom prijema (n=152)

VARIJABLE	VRIJEDNOSTI
Epidemiološke karakteristike	
Dob (godine, srednja vrijednost \pm SD)	75 (\pm 10,25)
Spol (N, %) Muški	73 (48%)
Ženski	79 (52%)
NYHA 2 (N, %)	11 (7,2%)
NYHA 3 (N, %)	83 (54,6%)
NYHA 4 (N, %)	58 (38,2%)
Klasifikacije akutnog srčanog zatajenja s obzirom na trajanje	
Pogoršanje kroničnog srčanog zatajenja (N, %)	105 (69,1%)
Novo (N, %)	47 (30,9%)
Klasifikacija akutnog srčanog zatajenja prema ejekcijskoj frakciji*	
HFrEF (N, %)	83 (57,6%)
HFpEF (N, %)	61 (42,4%)
EF (%), srednja vrijednost \pm SD)	44 (\pm 13)
Ishod	
Poboljšanje (N, %)	130 (85,5%)
Smrt odjel intenzivne njege (N, %)	12 (7,9%)
odjel (N, %)	10 (6,6%)
Broj dana hospitalizacije	
Ukupno (dani, srednja vrijednost \pm SD)	11,5 \pm 9,2
Dani hospitalizacije na odjelu intenzivne njege	2,6 \pm 3,5
Dani hospitalizacije na odjelu	8,7 \pm 8,7
Klinička prezentacija akutnog zatajivanja srca	
Pogoršanje kroničnog srčanog zatajenja (N, %)	78 (51,3%)
Akutni koronarni sindrom (N, %)	23 (15,1%)
Hipertenzivno akutno srčano zatajenje (N, %)	22 (14,5%)
Plućni edem (N, %)	20 (13,2%)
Izolirano desnostrano akutno srčano zatajenje (N, %)	7 (4,6%)
Kardiogeni šok	2 (1,3%)

Kontinuirane varijable prikazane su kao srednje vrijednosti s pripadajućom standardnom devijacijom. Kategorijske varijable izražene su brojačano i postotkom; HFpEF-zatajenje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom; HFrEF- zatajenje srca s reduciranom ejekcijsko frakcijom; NYHA-New York Heart Association funkcionalna klasifikacija zatajenja srca;* Izračun na temelju 144 bolesnika.

Table 4.1-2 Osnovni klinički i laboratorijski pokazatelji bolesnika uključenih u studiju

VARIJABLE	VRIJEDNOSTI
Vitalni znakovi i simptomi	
Sistolički krvni tlak (mmHg, srednja vrijednost \pm SD)	144 (\pm 33)
Dijastolički krvni tlak (mmHg, srednja vrijednost \pm SD)	86 (\pm 16)
Frekvencija srca (broj otkucaja/min, srednja vrijednost \pm SD)	101 (\pm 27)
Frekvencija disanja (broj udaha/min, srednja vrijednost \pm SD)	28 (\pm 8)
Dispneja (N, %)	143 (94,1%)
Periferni edem (N, %)	82 (54,7%)
Sinkopa (N, %)	8 (5,3%)
Vrijednosti elektrokardiograma	
Sinus tahikardija (N, %)	21 (14%)
Fibrilacija atrija (N, %)	59 (39,6 %)
Supraventrikularna tahikardija (N, %)	2 (1,3%)
Blok lijeve grane (N, %)	15 (10,1%)
Znakovi ishemije miokarda (N, %)	10 (6,7%)
Laboratorijski parametri	
Natrij (mmol/L, srednja vrijednost \pm SD)	139 \pm 4
Kalij (mmol/L, srednja vrijednost \pm SD)	4,39 \pm 0,62
Klorid (mmol/L, srednja vrijednost \pm SD)	102 \pm 6
Kreatinin (μ mol/L, srednja vrijednost \pm SD)	120 \pm 47
Klirens kreatinina (mL/min, srednja vrijednost \pm SD)*	54,00 \pm 27,25
Urea (mmol/L, srednja vrijednost \pm SD)	11 \pm 8
NT-proBNP (pg/mL, srednja vrijednost \pm SD)**	13 337 \pm 13 707
Osmolalnost seruma (mOsm/kg, srednja vrijednost \pm SD)	298 \pm 18
Osmolalnost urina (mOsm/kg, srednja vrijednost \pm SD)	403 \pm 103
CRP (g/ml, srednja vrijednost \pm SD)	20,24 \pm 30,47
Ukupni kolesterol (mmol/l, srednja vrijednost \pm SD)	4,14 \pm 1,31
LDL (mmol/l, srednja vrijednost \pm SD)	2,56 \pm 1,07
HDL (mmol/l, srednja vrijednost \pm SD)	1,02 \pm 0,40
Trigliceridi (mmol/l, srednja vrijednost \pm SD)	1,23 \pm 0,6
Ph arterijske krvi (srednja vrijednost \pm SD)	7,36 \pm 0,11
HIPONATRIJEMIJA	26 (17,1%)
HIPOKLOREMIJA	25 (16,5%)

Kontinuirane varijable prikazane su kao srednje vrijednosti s pripadajućom standardnom devijacijom. Kategoričke varijable izražene su brojčano i postotkom. NT-proBNP - N-terminalni pro-moždani moždani Peptid; CRP- C reaktivi protein; LDL- lipoproteini male gustoće; HDL- lipoproteini visoke gustoće, * po Cockcroft-Gault jednadžbi klirens kreatinina= (140-godine bolesnika) * (težina u kilogramima) * konstanta (1.23 za muški spol; 1.04 za ženski spol) / vrijednost kreatinina u serumu (μ mol/l) **Izračun na temelju 147 bolesnika.

Nakon tri mjeseca, od 152 bolesnika uključenih u studiju 40 bolesnika je preminulo (26,4 %), od toga 22 (55%) za vrijeme prve hospitalizacije, a 18 (45%) nakon hospitalizacije. Kod 78 bolesnika je učinjena laboratorijska obrada nakon 3 mjeseca, a 27 (17,7%) bolesnika je usmeno kontaktirano pa je provedena telefonska anketa. Pet bolesnika nije bilo uspješno kontaktirano nakon tri mjeseca. Dvoje bolesnika je isključeno iz studije. Jednom bolesniku je nakon inicijalne hospitalizacije postavljena dijagnoza nefrotskog sindroma, a drugi bolesnik je prilikom laboratorijske obrade nakon tri mjeseca imao povišene vrijednosti etanola (osmotski aktivna čestica) u krvi.

Tablica 4.1-3 Osnovni klinički i laboratorijski pokazatelji bolesnika nakon tri mjeseca

VARIJABLE		VRIJEDNOSTI
Ishod	Poboljšanje	105 (70%)
	Učinjena laboratorijska obrada	78 (51,3 %)
	Usmeno kontaktirani	27 (17,7%)
	Smrtni ishod	40 (26,4 %)
	Nemogućnost kontaktiranja	5 (3,3 %)
	Isključeni iz studije	2 (1,3%)
Broj hospitalizacija u zadnja tri mjeseca*	Bez	76 (72,4%)
	1.	27 (25,7%)
	2.	2 (1,9%)
Vitalni znakovi i simptomi		
Sistolički krvni tlak (mmHg, srednja vrijednost \pm SD)		134 \pm 22
Dijastolički krvni tlak (mmHg, srednja vrijednost \pm SD)		79 \pm 14
Frekvencija srca (broj otkucaja/min, srednja vrijednost \pm SD)		77 \pm 21
Frekvencija disanja (broj otkucaja/min, srednja vrijednost \pm SD)		21 \pm 8
Laboratorijski parametri		
Natrij (mmol/L, srednja vrijednost \pm SD)		140 \pm 4
Kalij (mmol/L, srednja vrijednost \pm SD)		4,37 \pm 0,65
Klorid (mmol/L, srednja vrijednost \pm SD)		102 \pm 5
Kreatinin (μ mol/L, srednja vrijednost \pm SD)		123 \pm 49
Urea (mmol/L, srednja vrijednost \pm SD)		13 \pm 14
Ph arterijske krvi (srednja vrijednost \pm SD)		7,43 \pm 0,06
HCO ₃ ⁻ arterijske krvi (mmol/l, srednja vrijednost \pm SD)		23,4 \pm 4,6

Kontinuirane varijable prikazane su kao srednje vrijednosti s pripadajućom standardnom devijacijom. Kategorijske varijable izražene su brojačano i postotkom. *podjela na 105 bolesnika.

4.2 Raspodjela bolesnika s obzirom na vrijednosti klorida i natrija prilikom prijema

Od 152 bolesnika koji su bili uključeni u studiju, uzmemo li u obzir da pet bolesnika nismo uspjeli kontaktirati nakon tri mjeseca kao što smo isključili dvoje bolesnika iz studije zbog ispunjavanja kriterija isključenja. Raspodjela bolesnika s obzirom na vrijednosti klorida i natrija u krvi prilikom inicijalnog pregleda prikazana je u Tablici 4.2-1. Najveći broj bolesnika je pripadao skupini koji su imali normalne vrijednosti klorida i natrija u krvi (114 bolesnika, 78,6%) koja nam je ujedno služila kao kontrolna grupa. Hipokloremičnih bolesnika je bilo 16,6%, a hiponatrijemičnih 13,1 %. Bolesnika koji su inicijalno imali hipokloremiju s normonatrijemijom (naša ispitivana skupina) bilo je 12 (8,3 %). Zanimljiv podatak je da tek 50% bolesnika s inicijalnom hipokloremijom ujedno bilo i hiponatrijemično.

Tablica 4.2-1 Raspodjela bolesnika s obzirom na vrijednosti klorida i natrija prilikom prijema

SKUPINA	NORMONATRIJEMIJA	HIPONATRIJEMIJA
HIPOKLOREMIJA (N, %)	12 (8,3%)	12 (8,3%)
NORMOKLOREMIJA (N,%)	114 (78,6%)	7 (4,8%)

Kategoričke varijable izražene su brojučano i postotkom; hiponatrijemija $Na \leq 135$ mmol/L, hipokloremija $Cl \leq 97$ mmol/L.

Pogledamo li pojavu hiponatrijemije kod naših bolesnika nakon tri mjeseca koje smo prethodno podjelili u četiri skupine s obzirom na vrijednosti natrija i klorida (skupina hipokloremija/normonatrijemija; hipokloremija/hiponatrijemija; normokloremija/normonatrijemija ; normokloremija/hiponatrijemija) možemo vidjeti da je u našoj ispitivanoj skupini (hipokloremija/ normonatrijemija) od inicijalnih 12 bolesnika nakon 3

mjeseca dvoje bolesnika razvilo hiponatrijemiju. Točnije, isključimo li smrtne ishode u toj grupi i bolesnike kojima nije učinjena laboratorijska obrada imamo četiri bolesnika sa normonatrijemijom i dvoje s hiponatrijemijom. U kontrolnoj skupini (normonatrijemija /normokloremija) od 114 inicijalnih bolesnika nakon tri mjeseca tek dvoje bolesnika je bilo hiponatrijemično. Isto kao i u prethodnoj, ispitivanoj grupi, isključimo li smrtne ishode i bolesnike kojima nije učinjena laboratorijska obrada imamo 62 bolesnika s normonatrijemijom i dvoje s hiponatrijemijom. (Tablica 4.2-2)

Tablica 4.2-2 Raspodjela bolesnika s obzirom na vrijednosti klorida i natrija prilikom prijema i nakon tri mjeseca

SKUPINE	PRILIKOM PRIJEMA	NAKON TRI MJESECA		
		Normonatrijemija	Hiponatrijemija	Preminuli
Normonatrijemija i hipokloremija	12	4	2	4
Hiponatrijemija i hipokloremija	12	2	3	5
Normonatrijemija i normokloremija	114	62	2	27
Hiponatrijemija i normokloremija	7	3	0	4

Kategoričke varijable izražene su brojačno; hiponatrijemija Na \leq 135 mmol/L; hipokloremija Cl \leq 97 mmol/. Ljubičasto je označena ispitivana skupina, a zeleno kontrolna skupina.

Usporedimo li bolesnike koji su inicijalno bili normonatrijemični i hiponatrijemični, jedine značajne razlike su bile zabilježene u vrijednostima NT-proBNP-a i duljini hospitalizacije. Razlike su izračunate Mann-Whitney U testom. Bolesnici s hiponatrijemijom imali su medijan vrijednosti NT-proBNP 14 812pg/mL (IQR:5 966-33 387 pg/mL) dok su normonatrijemični bolesnici imali medijan vrijednosti 8587 pg/mL (IQR:3 288-16 280 pg/mL, P=0,028). Također je bila značajna razlika u broju dana hospitalizacije gdje je

medijan boravka od 14 dana (IQR:8–18) u skupini hiponatremičnih bio značajno veći od medijana boravka inicijalno normonatremičnih ispitanika (9 dana; IQR:7–13 dana; P=0,022) (Tablica 4.2-3).

Tablica 4.2-3 Usporedba Mann-Whitney U testom normonatremičnih i hiponatremičnih ispitanika

VARIJABLA	NORMONATRIJEMIJA	HIPONATRIJEMIJA	P vrijednost
NT-proBNP (pg/mL)	8587 (3288-16280)	14812 (5966-33387)	0,028
pH vrijednost	7,39 (7,32-7,43)	7,42 (7,33-7,47)	0,144
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	21 (18-25)	21 (17-26)	0,510
EF (%)	45 (35-55)	40 (35—46)	0,174
Duljina hospitalizacije (dani)	9 (7-13)	14 (8-18)	0,022

Kontinuirane varijable prikazane su kao medijan s interkvartalnim rasponom. NT-proBNP-N-Terminalni pro-moždani Natriuretiski Peptid; HCO₃⁻ bikarbonatni ioni; EF-ejekcijska frakcija; hiponatrijemija Na ≤135 mmol/L. Crveno označene brojke su varijable koje su imale statistički značajne razlike u skupinama između normonatremičnih i hiponatremičnih bolesnika.

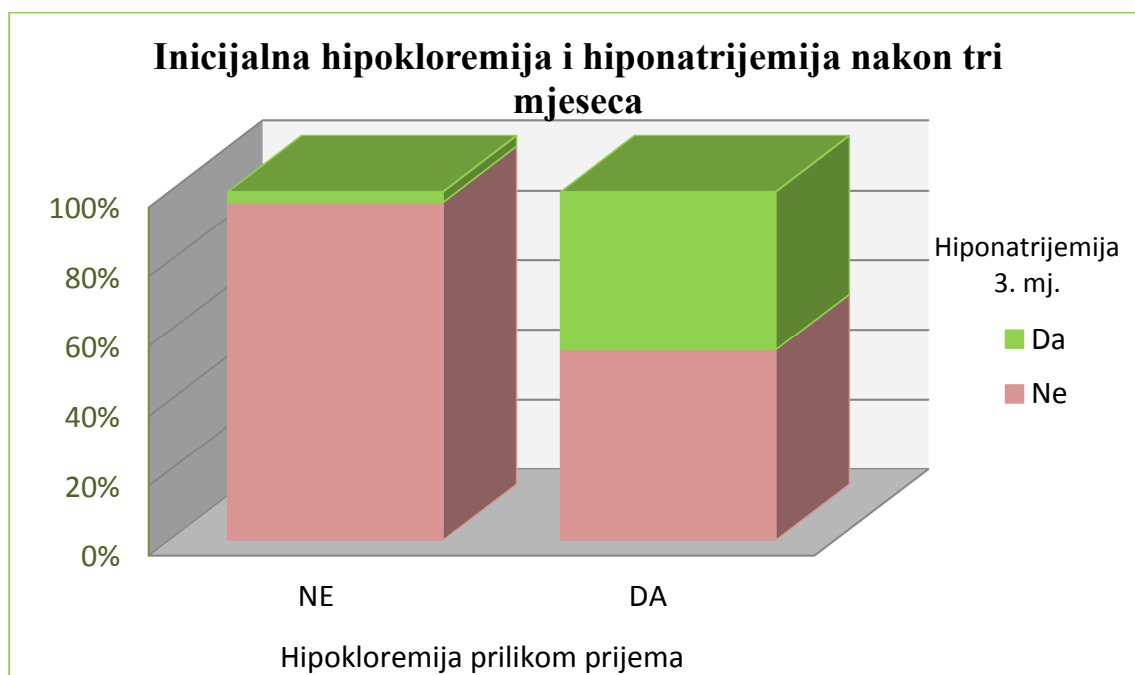
4.3 Odnos inicijalne hipokloremije s razvitkom hiponatrijemije

Tablica 4.3-1 i Slika 4.3-1 prikazuju odnos inicijalne hipokloremije ($Cl \leq 97$ mmol/L) s razvojem hiponatrijemije ($Na \leq 135$ mmol/L) nakon tri mjeseca. Od 11 ispitanika koji su imali inicijalnu hipokloremiju njih 5 (45,5%) je imalo hiponatrijemiju nakon 3 mjeseca što je bilo značajno češće u odnosu na učestalost hiponatrijemije nakon 3 mjeseca u ispitanika koji inicijalno nisu imali hipokloremiju 2 (3,0%), $P < 0,001$. Ovi rezultati (inicijalna hipokloremija i hiponatremija nakon 3 mjeseca) su značajno povezani, odnosno dosljedni na što ukazuje značajna vrijednost P ($P < 0,001$), te procjena rizika (da će ispitanik koji ima inicijalnu hipokloremiju biti u skupini s hiponatremijom nakon 3 mjeseca) od 27,08 puta (95CI:4,29 do 170,66).

Tablica 4.3-1 Odnos inicijalne hipokloremije s razvitkom hiponatrijemije nakon tri mjeseca izračunat X^2 testom

BOLESNICI	Bez hiponatrijemije nakon tri mjeseca	Hiponatrijemija nakon tri mjeseca	P vrijednost	OR	95% CI Donji Gornji
Bez hipokloremije kod prijema	65 (97,0%)	2 (3,0%)	<0,001	27,1	4,3 170,7
Hipokloremija kod prijema	6 (54,5%)	5 (45,5%)			

Kategoričke varijable izražene su broječno. Hiponatrijemija $Na \leq 135$ mmol/L; hipokloremija $Cl \leq 97$ mmol/L; OR- omjer izgleda (eng. odds ratio), CI- granica pouzdanosti (eng. granica pouzdanosti). Crveno je označena P vrijednost koja je statistički značajna.



Slika 4.3-1 Odnos inicijalne hipokloremije ($Cl \leq 97$ mmol/L) s razvitkom hiponatrijemije ($Na \leq 135$ mmol/L) nakon tri mjeseca

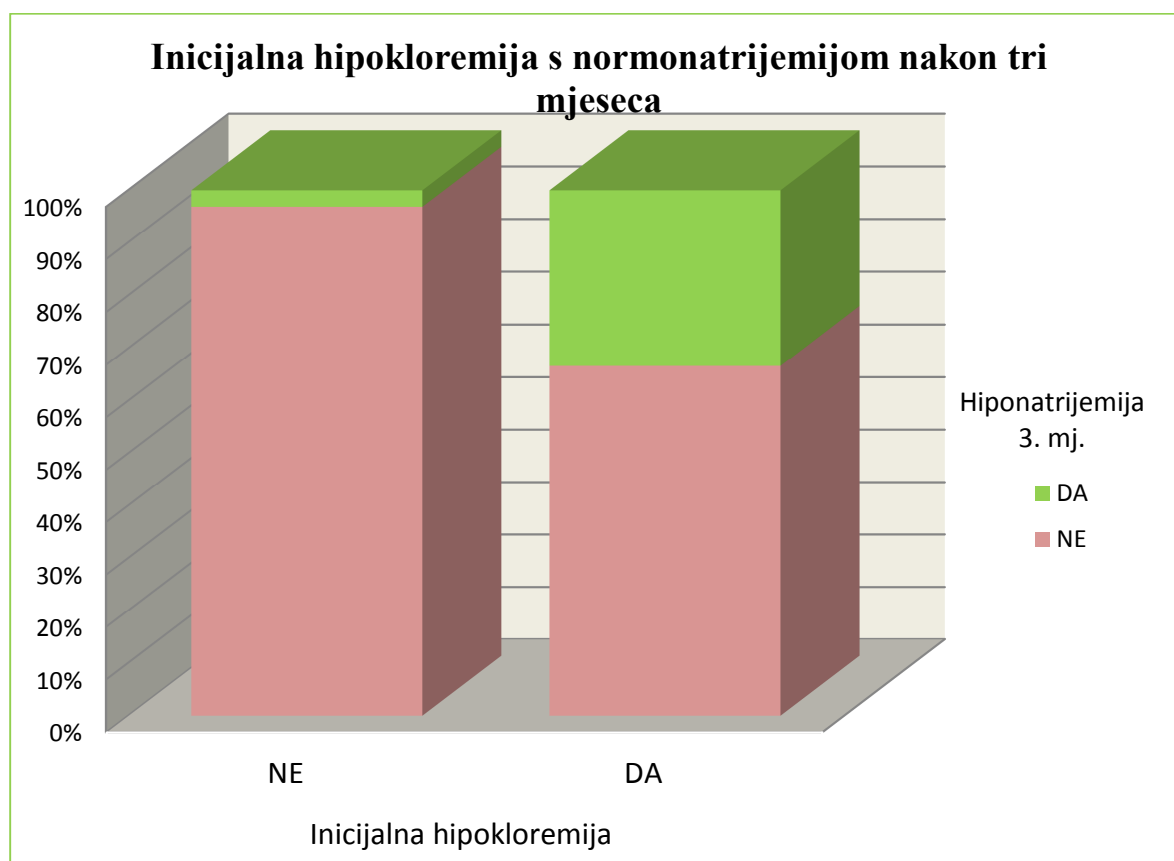
Odnos inicijalne hipokloremije (≤ 97 mmol/L) kod normonatremičnih ispitanika s razvitkom hiponatrijemije (≤ 135 mmol/L) nakon tri mjeseca prikazani su u Tablici 4.3-2 i Slici 4.3-2. Odnos je izračunat Fisherovim exact testom. Od 6 ispitanika koji su imali inicijalnu normonatremiju i hipokloremiju, 2 (33,3%) su razvila hiponatremiju nakon 3 mjeseca što je značajno učestalije u usporedbi sa skupinom koja nije imala inicijalnu normonatremiju i hipokloremiju ($P=0,034$). Ovi rezultati su značajno povezani, odnosno dosljedni na što ukazuje značajana vrijednost P te procjena rizika (da će ispitanik koji ima inicijalnu hipokloremiju sa normonatrijemijom biti u skupini s hiponatremijom nakon 3 mjeseca) od 15,5 puta (95CI:1,7 do 140,6).

Tablica. 4.3-2 Odnos normonatrijemičnih bolesnika s inicijalnom hipokloremijom i razvitak hiponatrijemije nakon tri mjeseca.

BOLESNICI	Bez hiponatrijemije nakon tri mjeseca*	Hiponatrijemija nakon tri mjeseca*	P	OR	95% CI	
					Donji	Gornji
Bolesnici bez hipokloremije s normonatrijemijom	62 (96,9%)	2 (3,1%)	0,034	15,5	1,7	140,6
Bolesnici s hipokloremijom i normonatrijemijem	4 (66,6%)	2 (33,3%)				

Bez bolesnika s inicijalnom hiponatrijemijom ($\text{Na} \leq 135 \text{ mmol/L}$).

Odnos je izračunat Fisherovim exact testom. Kategorijske varijable izražene su brojačno; hiponatrijemija $\text{Na} \leq 135 \text{ mmol/L}$; hipokloremija $\text{Cl} \leq 97 \text{ mmol/L}$; OR- omjer izgleda (engl. odds ratio), CI- granica pouzdanosti (eng. granica pouzdanosti). Crveno je označena statistički značajna vrijednost P.



Slika 4.3-2 Odnos normonatrijemičnih ($\text{Na} > 135 \text{ mmol/L}$) bolesnika s inicijalnom hipokloremijom i razvitak hiponatrijemije nakon tri mjeseca. Odnos je izračunat Fisherovim exact testom.

4.4 Povezanost mortaliteta i vrijednosti natrija i klorida u krvi

Statistička povezanost inicijalne hipokloremije s ishodom hospitalizacije prikazana je u Tablici 4.4-1. Ispitanici s inicijalnom hipokloremijom imaju 2,9 puta veći rizik smrtnog ishoda u odnosu na one ispitanike koji su imali normokloremiju (P=0,035, 95CI:1,041-8,101). Predikcija u odnosu za ishod nakon 3 mjeseca nije se pokazala statistički značajnom (Tablica 4.4-2.). Povezanost je izračunata binarnom logističkom regresijom.

Tablica. 4.4-1 Povezanost hospitalnog mortaliteta s obzirom na vrijednosti klorida u krvi kod bolesnika prilikom prijema izračunata binarnom logističkom regresijom

BOLESNICI	Preživjeli tijekom hospitalizacije	Umrli za vrijeme hospitalizacije	P vrijednost	OR	95% CI	
					Donji	Gornji
Bolesnici bez inicijalne hipokloremije	112 (88,2%)	15 (11,8%)				
Bolesnici s inicijalnom hipokloremijom	18 (72,0%)	7 (28,0%)	0,035	2,094	1,041	8,101

Kategoričke varijable izražene su brojačno i postotkom; hipokloremija $Cl \leq 97$ mmol; OR- omjer izgleda (engl. odds ratio); CI- granica pouzdanosti (eng. granica pouzdanosti); Crveno je označena statistički značajna vrijednost P.

Tablica.4.4-2 Povezanost 3-mjesečnog mortaliteta s obzirom na vrijednosti klorida u krvi kod bolesnika prilikom prijema izračunata binarnom logističkom regresijom

BOLESNICI	Preživjeli nakon tri mjeseca	Umrli nakon tri mjeseca	P vrijednost	OR	95% CI	
					Donji	Gornji
Bolesnici bez inicijalne hipokloremije	90 (74,4%)	31 (25,6%)				
Bolesnici s inicijalnom hipokloremijom	15 (62,50%)	9 (37,5%)	0,234	1,742	0,693	4,378

Kategoričke varijable izražene su broičano i postotkom; hipokloremija $Cl \leq 97$ mmol/L ; OR- omjer izgleda (engl. odds ratio); CI- granica pouzdanosti (eng. granica pouzdanosti).

Predikcija smrtnog ishoda tijekom hospitalizacije ovisno o inicijalnim vrijednostima natrija i klora u odnosu na normonatrijemiju i normokloremiju kao referentnu skupinu izračunata je binarnom logističkom regresijom. Bolesnici u našoj ispitivanoj grupi (hipokloremija/normonatrijemija) imali su statistički značajno veću smrtnost ($P=0,039$) sa 4,08 većim rizikom smrtnog ishoda (95CI:1,08-15,48) (Tablica 4.4-3). Predikcija smrtnog ishoda izračunata binarnom logističkom regresijom nakon 3 mjeseca ovisno o inicijalnim vrijednostima natrija i klora u odnosu na normonatrijemiju i normokloremiju kao referentna skupina je prikazana u Tablici 4.4-4. Nije nađena statistička značajnost u razlikama među skupinama.

Tablica 4.4-3 Povezanost mortaliteta tijekom hospitalizacije s obzirom na vrijednosti klorida i natrija u krvi kod bolesnika prilikom prijema izračunata binarnom logističkom regresijom

SKUPINA BOLESNIKA	Smrt/Ukupno (N)	OR	95% CI		P vrijednost
			Donji	Gornji	
Normonatrijemija i normokloremija (ref.)	13/119				0,130
Hiponatrijemija i hipokloremija	3/13	2,45	0,60	10,05	0,215
Normonatrijemija i hipokloremija	4/12	4,08	1,08	15,43	0,039
Hiponatrijemija i normokloremija	2/8	2,72	0,50	14,89	0,249

Kategoričke varijable izražene su brožčano; OR-omjer izgleda (engl. odds ratio) , CI-granica pouzdanosti (eng. granica pouzdanosti); hipokloremija $Cl \leq 97$ mmol/L; hiponatrijemija $Na \leq 135$ mmol/L. Crveno je označena ispitivana grupa koja je imala statistički značajnu vrijednost P.

Tablica 4.4-4 Povezanost 3-mjesečnog smrtnog ishoda s obzirom na vrijednosti klorida i natrija u krvi kod bolesnika prilikom prijema izračunata binarnom logističkom regresijom

SKUPINA BOLESNIKA	OR	95% CI		P vrijednost
		Donji	Gornji	
Normonatrijemija i normokloremija (ref.)				0,179
Hiponatrijemija i hipokloremija	2,30	0,68	7,84	0,183
Normonatrijemija i hipokloremija	1,61	0,45	5,77	0,464
Hiponatrijemija i normokloremija	4,30	0,90	20,40	0,067

OR- omjer izgleda (engl. odds ratio); CI- granica pouzdanosti (eng. granica pouzdanosti) hipokloremija $Cl \leq 97$ mmol/L; hiponatrijemija $Na \leq 135$ mmol/L.

Predikcija smrtnog ishoda nakon tri mjeseca ovisno o inicijalnoj vrijednosti hipokloremije, hiponatrije, AF i sistoličkog tlaka prikazana je u Tablici 4.4-5. Inicijalna hipokloremija uz niži sistolički tlak pri prijemu i atrijska fibrilacija (pri prijemu) nisu imali značajno prognostičko značenje za preživljenje bolesnika. Predikcija je izračunata binarnom logističkom regresijom.

Tablica 4.4-5 Povezanost 3-mjesečnog smrtnog ishoda ovisno o različitim varijablama izračunata binarnom logističkom regresijom

VARIJABLA	OR	95% CI		P
		Donji	Gornji	
Hiponatrijemija (mmol/L)	1,49	0,45	4,94	0,52
Hipokloremija (mmol/L)	0,79	0,27	2,32	0,67
Fibrilacija atrijska	0,84	0,41	1,74	0,64
Sistolički tlak (mmHg)	0,99	0,98	1,00	0,14

OR- omjer izgleda (engl. odds ratio) , CI- granica pouzdanosti (eng. granica pouzdanosti)
hipokloremija $Cl \leq 97$ mmol/L; hiponatrijemija $Na \leq 135$ mmol/L.

U tablici 4.4-6 je prikazana „stepwise“ binarna logistička regresija u kojoj možemo vidjeti značajnost predikcije pojedinih varijabli u bolesnika koji su bili normonatrijemični na smrtni ishod nakon 3 mjeseca. NtproBNP je jedini značajan prediktor, bez obzira je li u kombinaciji s ostalim parametrima, ili je sam (četvrti korak). Vrijednost NtproBNP je grupirana na skupine po 1000 pg/ mL, tako da možemo reći da za svako povećanje razine NtproBNP u rasponu iznad 1000 pg/ mL (npr. s 1000 na 2000 ili s 3000 na 4000 itd.) šansa smrtnog ishoda značajno raste 1,07 puta ili 7% (P=0,001) bez obzira da li smo u model stavili atrijsku fibrilaciju, sistolički i dijastolički tlak.

Tablica 4.4-6 „Stepwise“ binarna logistička regresija varijabla u bolesnika koji su bili normonatrijemični prilikom prijema na 3-mjesečni smrtni ishod

	VARIJABLA	OR	95% CI		P
			Donj	Gornji	
I KORAK	Atrijska fibrilacija	1,33	0,54	3,27	0,539
	Sistolički arterijski tlak ≥ 140 mmHg	1,04	0,37	2,94	0,937
	Dijastolički arterijski tlak ≥ 90 mmHg	0,49	0,17	1,44	0,193
	NT-proBNP*	1,07	1,03	1,12	0,001
	Konstanta	0,16			<0,001
II KORAK	Atrijska fibrilacija	1,32	0,54	3,26	0,541
	Dijastolički arterijski tlak ≥ 90 mmHg	0,50	0,20	1,26	0,141
	NT-proBNP*	1,07	1,03	1,11	0,001
	Konstanta	0,16			<0,001
III KORAK	Dijastolički arterijski tlak ≥ 90 mmHg	0,53	0,21	1,30	0,164
	NT-proBNP*	1,07	1,03	1,11	0,001
	Konstanta	0,18			<0,001
IV KORAK	NT-proBNP*	1,07	1,03	1,11	0,001
	Konstanta	0,14			<0,001

* na skupine po 1000 (pg/mL)

NT-proBNP- N-terminalni pro-moždani Natriuretski Peptid. Crveno su označene varijable koje su bile statistički značajne.

4.5 Razlike u varijablama između skupina s različitim vrijednostima klorida i natrija

Razlike između četiri skupine podijeljene zavisno o vrijednostima klorida i natrija izračunate su Kruskal-Wallisovim testom. Značajne razlike između skupina zabilježene su u razinama NT-proBNP (P=0,015), suvišku baza (P=0,001), bikarbonatnom ionu (P<0,001) te broju dana hospitalizacije (P=0,022). Najdulju hospitalizaciju imali su bolesnici s inicijalnom hipokloremijom i hiponatrijemijom. Medijan duljine trajanja hospitalizacije je bio 9 dana (IQR 14,0-19,5).

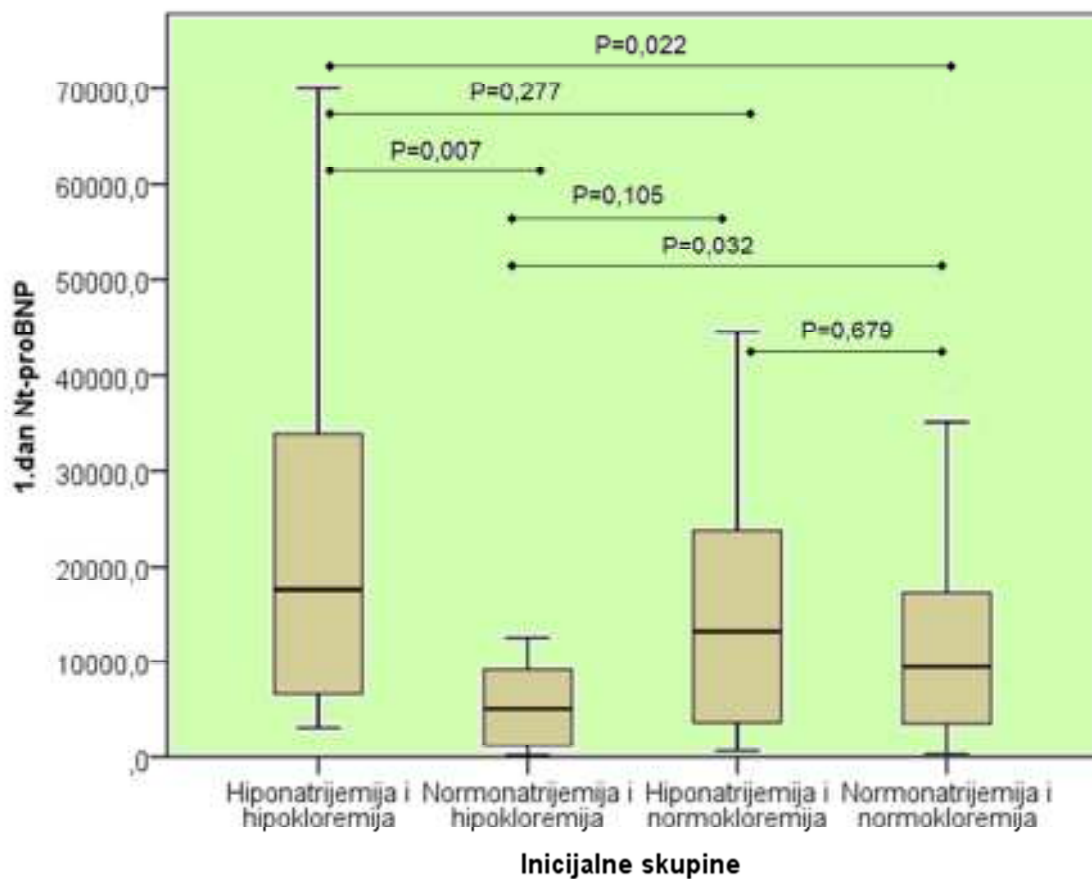
Tablica 4.5-1 Razlike u grupama s obzirom na vrijednosti natrija i klorida u krvi izračunate Kruskal-Wallisov testom

VARIJABLA	Hipokloremija hiponatremija	Hipokloremija normonatremija	Normokloremija hiponatraemija	Normonatremija normokloremija	P vrijednost
NT-proBNP (pg/mL)	17527(6081-39045)	5101 (1151-9965)	13180 (2338-27825)	9410 (3501-17238)	0,015
Ureja (mmol/l)	9,0 (6,0-15,0)	7,0 (6,0-12,0)	9,0 (7,0-20,0)	8,0 (6,0-13,0)	0,847
Kreatinin (mol/l)	101 (84-146)	99 (82-117)	128 (65-230)	107 (88-138)	0,630
Klirens kreatinina (mL/min)*	46,0 (38,3-53,2)	62,2 (50,9-75,6)	34,0 (21,8-72,4)	47,7 (34,0-66,9)	0,081
pH vrijednost	7,41 (7,36-7,46)	7,38 (7,31-7,45)	7,45 (7,24-7,49)	7,39 (7,32-7,43)	0,543
HCO₃⁻ (mmol/l)	22 (18-26)	30 (24-36)	17 (12-23)	21 (18-24)	<0,001
BE (mmol/L)	-2,20 (-5,60 - 3,10)	1,60 (-0,98-4,83)	-5,30 (-17,58-0.43)	-3,50 (-6,70- (-0,50)	0,001
EF (%)	36,0 (32,5-45,0)	55,0 (45,0-65,0)	40,0 (37,5-51,0)	45,0 (35,0-52,5)	0,078
Trajanje hospitalizacije (dani)	9,0 (14,0-19,5)	5,0 (7,5-8,7)	5,7 (11,5-15,0)	7,0 (9,0-13,0)	0,022

Kontinuirane varijable prikazane su kao medijan s interkvartalnim rasponom. NT-proBNP-N-terminalni pro-moždani Natriuretski Peptid; HCO₃⁻ bikarbonatni ioni; BE-suvišak baza; EF-ejekcijska frakcija; hipokloremija Cl ≤97 mmol/L; hiponatrijemija Na ≤135 mmol/L. Crveno su označene varijable koje su statistički značajne.

4.5.1 Razlike u vrijednostima NT-proBNP između skupina s različitim vrijednostima klorida i natrija

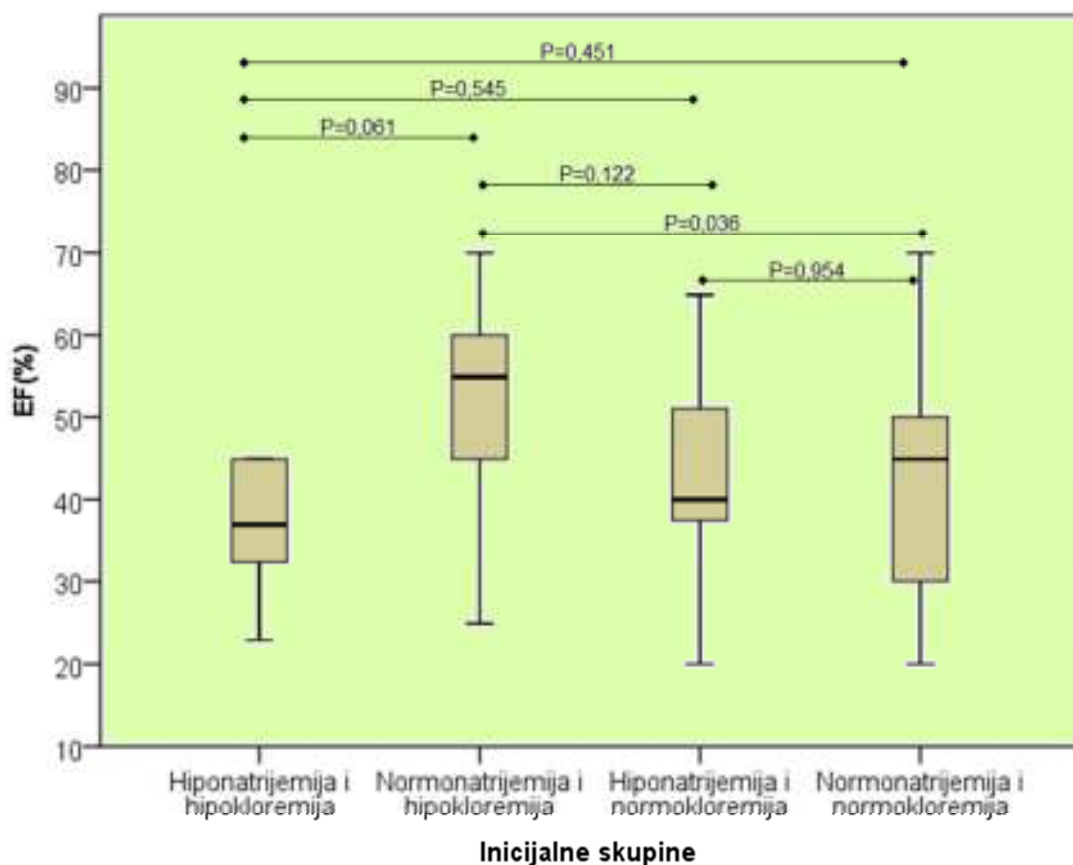
Razlike u vrijednostima NT-proBNP dodatno su analizirane Mann-Whitney U testom i prikazane u „box and whiskers“ plotovima kako bi se ustanovila razlika između pojedinih skupina. Najviše vrijednosti NT-proBNP s medijanom od 17 527 pg/mL (IQR 6 081-39 045 pg/mL) je imala hiponatrijemija/hipokloremija grupa. Najmanje vrijednosti je imala normonatrijemija/hipokloremija grupa s vrijednošću 5 101 pg/mL (IQR 1 151-9 965 pg/mL). Razlika u vrijednostima NT-proBNP te dvije grupe je bila statistički značajna ($P=0.007$). Naša ispitivana normonatrijemična/hipokloremična grupa imala je statički značajnu razliku i s obzirom na vrijednosti NT-proBNP normonatrijemične/normokloremične grupe ($P=0.032$).



Slika 4.5.1-1 Razlike u vrijednostima NT-proBNP između skupina sa različitim vrijednostima klorida i natrija izračunate Mann-Whitney U testom.

4.5.2 Razlike u vrijednostima ejakcijske frakcije između skupina s različitim vrijednostima klorida i natrija

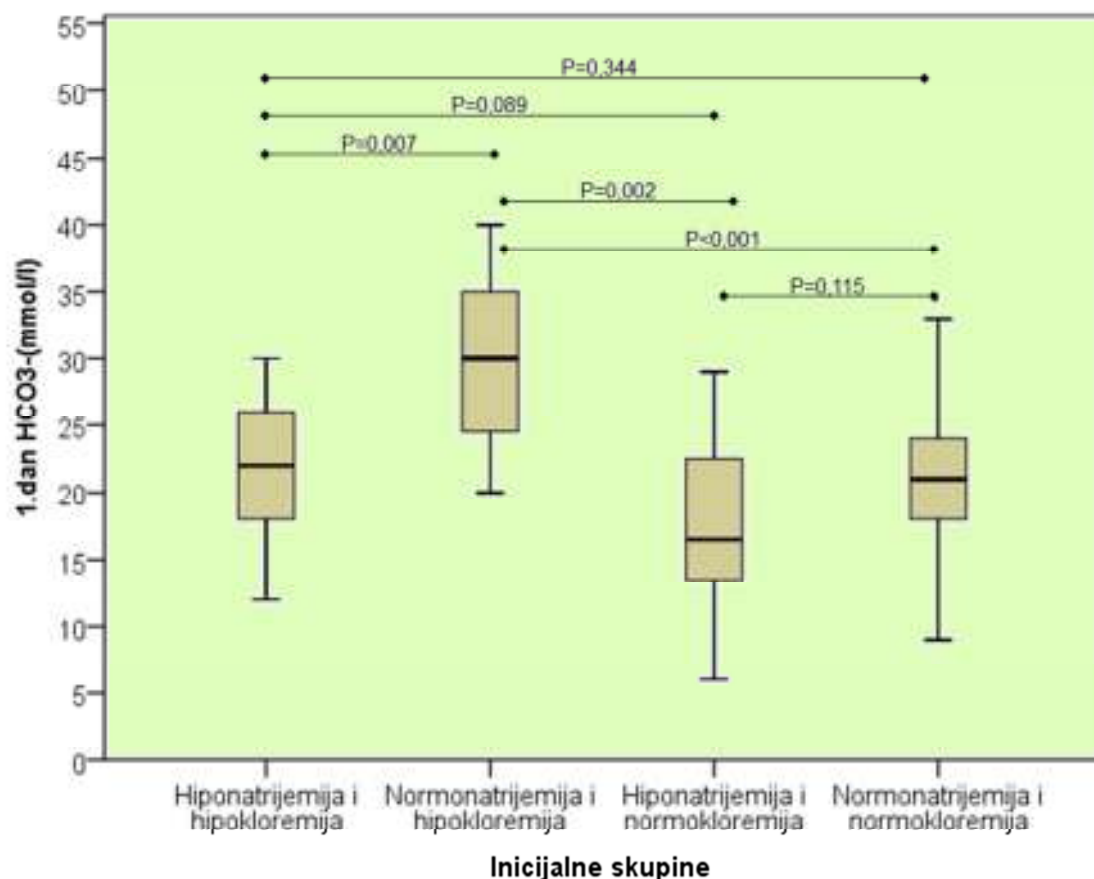
Razlike u vrijednostima ejakcijske frakcije (EF) su dodatno analizirane Mann-Whitney U testom i prikazane u „box and whiskers“ plotovima kako bi se ustanovila razlika između pojedinih skupina. Najniže vrijednosti EF sa medijanom od 36 (IQR 32.5-45.0) je imala grupa sa hiponatrijemijom/hipokloremijom. Najviše vrijednosti je imala normonatrijemija /hipokloremija grupa sa vrijednošću EF od 55 (IQR 45-65). Razlika u vrijednostima EF te dvije grupe nije bila statistički značajna ($P=0.061$). Naša ispitivana normonatrijemična /hipokloremična grupa je imala statički značajnu razliku s obzirom na vrijednosti EF normonatrijemične/normokloremične grupe ($P=0.036$).



Slika 4.5.1-2 Razlike u vrijednostima ejakcijske frakcije između skupina s različitim vrijednostima klorida i natrija izračunate Mann-Whitney U testom.

4.5.3 Razlike u vrijednostima bikarbonatnog iona između skupina s različitim vrijednostima klorida i natrija

Razlike u vrijednostima bikarbonatnog iona dodatno su analizirane Mann-Whitney U testom i prikazane u „box and whiskers“ plotovima kako bi se ustanovila razlika između pojedinih skupina. Najniže vrijednosti HCO_3^- sa medijanom od 17 mmol/L (IQR 12- 23 mmol/L) imala je grupa sa normokloremijom/hiponatrijemija. Najviše vrijednosti imala je normonatrijemija/hipokloremija grupa sa vrijednošću HCO_3^- od 30 mmol/L (IQR 24-36 mmol/L). Razlika u HCO_3^- te dvije grupe je bila statistički značajna ($P=0.002$). Naša ispitivana normonatrijemična/hipokloremična grupa imala je najveću statički značajnu razliku s obzirom na vrijednosti HCO_3^- u usporedbi sa normonatrijemičnom /normokloremičnom grupom ($P<0.001$). Zanimljivo je također da je statistički bila značajna i razlika između ispitivane grupe (normonatrijemija/hipokloremija) i grupe hiponatrijemije/hipokloremije ($P=0.007$).



Slika 4.5.1-2 Razlike u vrijednostima bikarbonatnog iona između skupina s različitim vrijednostima klorida i natrija izračunate Mann-Whitney U testom.

4.6 Statistička povezanost vrijednosti klorida i natrija s različitim varijablama

Pearsonovim koeficijentom korelacije izračunata je povezanost koncentracije klorida s različitim varijablama, zatim je isto učinjeno s vrijednostima koncentracije natrija te različitih varijabli.

Značajna pozitivna povezanost razine klorida zabilježena je u odnosu na osmolalnost seruma, ukupnim kolesterolom, lipoproteinima male gustoće (LDL-a), lipoproteinima velike gustoće (HDL-a), sistoličkim i dijastoličkim krvnim tlakom te vrijednostima C reaktivnog proteina. Značajne negativne korelacije bile su u odnosu na razinu bikarbonata i suvišak baza.

Značajna pozitivna povezanost razine natrija zabilježena je u odnosu na osmolalnost seruma, dijastolički krvni tlak. Značajne negativne korelacije bile su u odnosu na vrijednosti NT-proBNP.

Zanimljivo je da nije utvrđena povezanost ejekcijske frakcije s vrijednostima klorida i natrija u krvi, te da vrijednosti i NT-proBNP i klorida u krvi nisu bile povezane.

Tablica 4.6-1 Statistička povezanost vrijednosti klorida i natrija u krvi s različitim varijablama izračunata Pearsonovim koeficijentom korelacije

VARIJABLA		Klorid (mmol/l)	Natrij (mmol/L)
Natrij (mmol/L)	Korelacijski koeficijent	0,743	0,743
	P	<0,001	<0,001
NT-proBNP (pg/mL)	Korelacijski koeficijent	-0,115	-0,259
	P	0,176	0,002
Osmolalnost seruma (mOsm/kg)	Korelacijski koeficijent	0,330	0,219
	P	<0,001	0,010
Osmolalnost urina (mOsm/kg)	Korelacijski koeficijent	0,158	0,147
	P	0,068	0,089
pH	Korelacijski koeficijent	-0,155	-0,114
	P	0,057	0,160
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	Korelacijski koeficijent	-0,305	-0,015
	P	<0,001	0,853
BE	Korelacijski koeficijent	-0,326	0,070
	P	<0,001	0,393
CRP (g/ml)	Korelacijski koeficijent	-0,261	0,004
	P	0,001	0,961
Ukupni kolesterol (mmol/l)	Korelacijski koeficijent	0,225	0,071
	P	0,005	0,387
LDL (mmol/l)	Korelacijski koeficijent	0,202	0,019
	P	0,013	0,819
HDL(mmol/l)	Korelacijski koeficijent	0,174	0,106
	P	0,032	0,195
Trigliceridi (mmol/l)	Korelacijski koeficijent	0,090	0,057
	P	0,268	0,489
Sistolčki krvni tlak (mmHg)	Korelacijski koeficijent	0,194	0,026
	P	0,017	0,754
Dijastolički krvni tlak (mmHg)	Korelacijski koeficijent	0,195	0,247
	P	0,016	0,002
EF(%)	Korelacijski koeficijent	-0,050	0,032
	P	0,553	0,703
BMI (kg/m ²)	Korelacijski koeficijent	-0,061	
	P	0,453	
NYHA (broj)	Korelacijski koeficijent	-0,057	
	P	0,482	

NT-proBNP-N-terminalni pro-moždani Natriuretski Peptid; HCO₃⁻ bikarbonatni ioni; BE-suvišak baza; CRP-C reaktivni protein; LDL- lipoproteini male gustoće; HDL- lipoproteini visoke gustoće; EF- ejection fraction; BMI-indeks tjelesne mase; NYHA-New York Heart Association funkcionalna klasifikacija zatajenja srca; crveno su označene statistički značajne vrijednosti P. Ljubičasto su označene pozitivne povezanosti, a zeleno negativne povezanosti.

5 RASPRAVA

Bez sumnje, u drugoj polovini prošlog stoljeća dogodili su se najznačajni pomaci i otkrića u kardiovaskularnoj medicini: od antibiotskog liječenja reumatskih vrućica koje su smanjile incidenciju reumatskih valvularnih bolesti pa sve do značajne redukcije mortaliteta prouzročene akutnom koronarnom bolešću nakon 1960. godine (148). Unatoč tome kardiovaskularne bolesti ostaju vodeći uzrok smrtnosti i invaliditeta u razvijenim državama, od čega je zatajenje srca jedno od najznačajnijih (149). Zatajenje srca je veliki javnozdravstveni problem s prevalencijom većom od 5.8 milijuna i incidencijom od više od 650 000 bolesnika godišnje u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD). Smatra se da će do 2030. godine 8.5 milijuna ljudi bolovati od zatajenja srca. (150). Godišnje se hospitalizira milijun bolesnika uslijed zatajenja srca (151).

Hiponatrijemija je u zadnjem desetljeću ustanovljena kao prognostički neovisan faktor smrtnosti i pobola kod bolesnika sa zatajenjem srca koji su hospitalizirani kao i za bolesnike koji se ambulantno kontroliraju (67,73,99,100,152). Bolesnici s blagom hiponatrijemijom u zatajenju srca imaju dulje trajanje hospitalizacije, veću incidenciju rehospitalizacija, unutarbolničku i izvanbolničku smrtnost. Patofiziologija hiponatrijemije u bolesnika sa zatajenjem srca uključuje aktiviranjem i međudjelovanje neurohumoralnih i staničnih sustava koji uzrokuju retenciju vode i natrija u organizmu. Svakako najvažnije promjene događaju se na području simpatičkog živčanog sustava, renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) te u osovini djelovanja antidiuretskog hormona (ADH ili vazopresin).

Smanjenje koncentracije natrija u krvi ne događa se izolirano. U svrhu očuvanja elektronegativnosti anion kao što je klorid ili bikarbonat također mora biti reducirano. Tradicionalno se klorid smatrao pasivnim anionom koji je bio ovisan o koncentraciji natrija te nije posebno samostalno proučavan, međutim sve veći broj studija govori drugačije. Među prvima je bio članak autora Tani, Morimatsu, Takatsu i Morita (144) koji su istraživali incidenciju i prognostički značaj hipokloremije u kritično bolesnih pacijenata. Istraživanje je pokazalo da su hipokloremični bolesnici, hospitalizirani na odjelu intenzivne njege imali statistički značajnu dulju hospitalizaciju i veću unutarbolničku smrtnost. Iako je utvrđena povezanost hiponatrijemije s hipokloremijom u bolesnika, značajno je da nisu svi bolesnici s hipokloremijom imali hiponatrijemiju. Drugim riječima, studija je pokazala da hiponatrijemija nije uvijek praćena hipokloremijom i obrnuto. Klorid, iako nedvojbeno

uključen u poremećaje acidobaznog statusa i poremećaje koncentracije natrija, ima fiziologiju i patofiziologiju koja nije do kraja u potpunosti otkrivena.

5.1 Klorid u bolesnika sa zatajenjem srca

Naša studija pokazala je 16 % incidenciju hipokloremije što se podudara s ograničenim podacima iz strane literature vezanima uz pojavnost hipokloremije u zatajenju srca (153). Svakako je zanimljiv podatak da samo polovica hipokloremičnih bolesnika uključenih u našu studiju imala i hiponatrijemiju što potvrđuje nedavno postavljenu tezu da klorid nije isključivo vezan uz vrijednosti natrija u krvi (154). U pismu uredniku Lim argumentirano negira hipotezu Grodina et al. koji iznose da je hipokloremija kod bolesnika sa zatajenjem srca dilucijske geneze. Prema Limu činjenica je da u zatajenju srca postoji dilucijska hiponatrijemija zbog ekscesivne sekrecije vazopresina koja bi ujedno i uzrokovala diluciju klorida, no očekivala bi se veća apsolutna redukcija natrija s obzirom na klorid uzmemo li u obzir razlike u koncentracijama natrija i klorida u ekstracelularnoj tekućini. Paradoksalno, u radu Grodina i suradnika uočena je veća redukcija u vrijednostima klorida te, s obzirom na stupanj hipokloremije, zaključili su da dilucija nije jedini patofiziološki mehanizam smanjenja klorida u krvi (146). Testani i suradnici su utvrdili da je samo 48.7% bolesnika sa zatajenjem srca s hipokloremijom imalo hiponatrijemiju. Proučavajući povezanost klorida i natrija, zaključili su da je <30 % varijabilnosti klorida moguće objasniti vrijednostima natrija (153).

U našoj studiji Parsonov koeficijent korelacije je pokazao statistički značajnu ($P < 0,001$) povezanost klorida i natrija u krvi što ipak ukazuje na neku vrstu povezanosti ova dva elektrolita. Uzevši u obzir rad Grodina i suradnika i prikazanu veću redukciju klorida od redukcije natrija u bolesnika sa zatajenjem srca postavlja se pitanje je li moguće da je zapravo klorid prediktor vrijednosti natrija u bolesnika sa zatajenjem srca. X^2 testom smo izračunali odnos inicijalne hipokloremije (≤ 97 mmol/L) s razvitkom hiponatrijemije (≤ 135 mmol/L) nakon tri mjeseca. Od 11 ispitanika koji su imali inicijalnu hipokloremiju njih 5 (45,5%) je imalo hiponatremiju nakon 3 mjeseca što je bilo značajno češće u odnosu na učestalost hiponatremije nakon 3 mjeseca u ispitanika koji inicijalno nisu imali hipokloremiju 2 (3,0%), $P < 0,001$. Ovi rezultati (inicijalna hipokloremija i hiponatremija nakon 3 mjeseca) bili su značajno povezani, na što ukazuje značajna vrijednost P ($P < 0,001$), te procjena rizika (da će ispitanik koji ima inicijalnu hipokloremiju biti u skupini s hiponatremijom nakon 3 mjeseca) od 27,08 puta (95 CI: 4,29 do 170,66). U ovaj izračun bili su uključeni i bolesnici koji su inicijalno pri prijemu imali hiponatrijemiju bez obzira na inicijalne vrijednosti klorida. Takvi bolesnici će imati veću vjerovatnost da je hiponatrijemija prisutna i nakon tri mjeseca (krajnji ishod), a s obzirom na to da su hiponatrijemični bolesnici bili zastupljeniji u skupini hipokloremičnih bolesnika (u skupini od 24 hipokloremičnih bolesnika, 12 bolesnika je bilo

inicijalno hiponatrijemično, a u skupini od 121 normokloremičnih bolesnika, 7 bolesnika je bilo inicijalno hiponatrijemično) pa je stoga za izračun bilo potrebno isključiti inicijalno hiponatrijemične bolesnike. Odnos je bio izračunat Fisherovim exact testom. Od 6 ispitanika koji su imali inicijalnu normonatremiju i hipokloremiju, 2 (33,3%) su razvila hiponatremiju nakon 3 mjeseca što je značajno učestalije u usporedbi sa skupinom koja nije imala inicijalnu normonatremiju i hipokloremiju ($P=0,034$). Ovi rezultati su značajno povezani, odnosno dosljedni što ukazuje značajna vrijednost P te procjena rizika (da će ispitanik koji ima inicijalnu hipokloremiju s normonatremijom biti u skupini s hiponatremijom nakon 3 mjeseca) od 15,5 puta (95 CI: 1,7-140,6). S obzirom da postoje samo dvije objavljene studije koje istražuju povezanost hipokloremiju sa zatajenjem srca ne postoje podaci vezani uz upotrebu vrijednosti klorida kao prediktora hiponatrijemije u zatajenju srca.

Krajem 2015. te početkom 2016. godine objavljena su dva rada koja su povezala hipokloremiju sa smrtnošću bolesnika sa zatajenjem srca. Studija Grodina i suradnika objavljena u časopisu Journal of American College of Cardiology proučavala je 1318 slijedno hospitaliziranih bolesnika preko hitne službe zbog akutizacije zatajenja srca u Cleveland klinici između srpnja 2008. i prosinca 2013. godine. Rezultati su također bili validirani nezavisnom kohortom bolesnika ($n=876$) iz bolnice University of Pennsylvania. Rezultati su pokazali povezanost klorida prilikom prijema s dugoročnom smrtnošću (95% confidence interval (CI: 0,92 to 0,95; $p < 0,001$). Nakon izračuna multivarijantne prilagodbe čimbenika rizika klorid je bio povezan sa smrtnošću (95% CI: 0,90-0,97; $p < 0,001$). Rezultati kohorte su potvrdili sumnje i pokazali statistički značajnu povezanost hipokloremije i jednogodišnje smrtnosti (CI:0,92-0,99; $p=0,01$). Testani i suradnici su proučavali prognostičku značajnost hipokloremije u bolesnika sa zatajenjem srca obrađivanjem podataka iz Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST) studije. BEST studija je bila randomizirana placebo-kontrolirana studija koja je proučavala utjecaj neselektivnog beta blokatora (bucindolola) u bolesnika sa zatajenjem srca (155). Od 2780 bolesnika uključenih u BEST studiju, 2699 ispitanika je imalo izmjerene vrijednosti klorida i natrija prilikom prijema u bolnicu zbog akutizacije kroničnog zatajenja srca pa su bili uključeni u obradu podataka vezanih uz proučavanje povezanosti klorida sa smrtnošću u zatajenju srca. Hipokloremija je bila prisutna u 13% bolesnika. Prisutnost hipokloremije tri mjeseca i godinu dana nakon hospitalizacije je bila konzistentno povezana s lošijom prognozom bolesnika (95% confidence interval (CI) 1,18–1,42; $P < 0,001$). Autori navode da je loši prognostički ishod kod hiponatrijemičnih bolesnika sa zatajenjem potpuno objašnjiv sa pratećom koncentracijom

klorida posebice radi činjenice da je hipokloremija bez hiponatrijemije bila posebno zlokoban prognostički indikator (153). Slične rezultate dobili smo u našoj studiji. Binarna logistička regresija je pokazala da bolesnici s isključivo inicijalnom hipokloremijom imaju 2,9 puta veći rizik smrtnog ishoda u odnosu na one ispitanike koji su imali normokloremiju ($P=0,035$; 95 CI 1,041- 8,101). Kad smo podijelili bolesnike u četiri grupe ovisno o inicijalnim vrijednostima natrija i klora, u odnosu na normonatrijemiju i normokloremiju kao referentnu skupinu, bolesnici u našoj ispitivanoj grupi (hipokloremija/normonatrijemija) imali su statistički značajno veću unutarbolničku smrtnost ($P=0,039$) sa 4,08 većim rizikom smrtnog ishoda (95 CI 1,08-15,48) za razliku od ostalih skupina koje nisu pokazale statističku značajnost. Rezultati su se pokazali konzistentni rezultatima istraživanja Testanija i suradnika koji su također otkrili statistički značajnu povećanu smrtnost hipokloremične normonatrijemične skupine. Predikcija izračunata binarnom logističkom regresijom u odnosu za ishod nakon 3 mjeseca nije se pokazala statistički značajnom niti u jednoj skupini.

Postavlja se pitanje je li klorid umjesto natrija dominantni srčano-bubrežni elektrolitski marker u bolesnika sa zatajenjem srca. Uzrok smanjenog interesa za istraživanje klorida u studijama vezanim uz zatajenje srca moglo bi biti u tradicionalnom načinu razmišljanja da je klorid primarno prateći elektrolit natrija sekundarnog značenja. Kao moguće objašnjene važnosti klorida Testani i suradnici su predložili otkriće novih WNK kinaza. WNK kinaze su klorid osjetljive kinase koje bi mogle sudjelovati u patofiziologiji zatajenja srca, od njihovog otkrića, posebno WNK 1 i WNK 4, dokazane su kao regulatori arterijske hipertenzije, hiperkloremične metaboličke acidoze i hiperkalijemije prouzročene povećanom renalnom reapsorpcijom natrija (156,157). Zadnjih godina je utvrđeno da je jedna od funkcija WNK kinaza regulacija koncentracije klorida (158). Studije su također pokazale da je mreža WNK kinaza povezana s regulacijom renin-angiotenzin-aldosteron osovinom kao i s transportom natrija (159,160). Osim WNK kinaza spominju se i drugi kloridni kanali koji bi mogli imati važnu regulatornu funkciju. Cappola i suradnici su istraživali kombinaciju gena koja dovodi do zatajenja srca. Jedan od identificiranih gena odgovornih za zatajenje srca je bio gen za kodiranje bubrežnih kloridnih kanala (161).

5.2 Povezanost klorida s ostalim varijablama

5.2.1 Bikarbonatni ion

Ne iznenađuje činjenica da je Parsonov koeficijent korelacije pokazao negativnu statistički značajnu povezanost klorida s bikarbonatnim ionom i suviškom baza. Povezanost bikarbonatnih iona i klorida je poznat već dugi niz godina, ali postavlja se pitanje da li je klorid samo pokazatelj acidobazne neravnoteže koja dovodi do povećanog mortaliteta ili nezavisan pokazatelj mortaliteta u bolesnika sa zatajenjem srca. U članku Grodina i suradnika razina klorida je bila također negativno povezana s razinom bikarbonatnog iona u serumu. Upravo zato što bi bikarbonatni ion mogao predstavljati rizični faktor u mortalitetu bolesnika bio je uključen u model multivarijantne prilagodbe čimbenika rizika. Rezultati su pokazali da bikarbonatni ion nije statistički značajno povezan s mortalitetom bolesnika sa zatajenjem srca te da kloridni ion ima najznačajniju prediktivnu ulogu (146). Također je članak Testanija i suradnika pokazao da bikarbonatni ion nije povezan s povećanim mortalitetom koristeći univarijantni i multivarijantni model pa čak ni kad su se za izračun koristile različite koncentracije iona. Ipak je zapaženo da klorid ima jaču povezanost s povećanom smrtnošću bolesnika u bolesnika koji imaju više vrijednosti bikarbonatnog iona.

5.2.2 Vrijednosti arterijskog tlaka

Ranije studije su pokazale pozitivnu povezanost vrijednosti koncentracije natrija u bolesnika sa zatajenjem srca s vrijednostima sistoličkog tlaka, bez saznanja o povezanosti hipokloremije i vrijednosti arterijskog tlaka. Proučavajući istraživanja koja govore da postoji povezanost RAAS sustava s vrijednostima klorida i kloridnih receptora ne iznenađuje činjenica da je u našoj studiji nađena pozitivna povezanost između vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka s kloridom u bolesnika sa zatajenjem srca (162).

5.2.3 NT-proBNP i EF

U našoj studiji smo koristili Mann-Whitney U test za usporedbu vrijednosti NT-proBNP i EF ispitivanih skupina (podijeljene s obzirom na vrijednosti natrija i klorida u krvi). Uspoređujući četiri skupine s obzirom na vrijednosti NT-proBNP najviše vrijednosti s medijanom od 17527 pg/mL (IQR 6 081-39 045 pg/mL) imala je hiponatrijemična /hipokloremična grupa što ne odudara od očekivanog. Najmanje je vrijednosti imala normonatrijemična/hipokloremična grupa sa vrijednošću 5 101 pg/mL (IQR 1 151-9 965 pg/mL). Razlika u vrijednostima NT-proBNP te dvije grupe bila je statistički značajna (P=0,007). Naša ispitivana normonatrijemična/hipokloremična grupa je imala statički

značajnu razliku i s obzirom na vrijednosti NT-proBNP normonatrijemične/normokloreemične grupe ($P=0,032$). Slične vrijednosti smo dobili i prilikom ispitivanja vrijednosti EF. Najniže vrijednosti EF s medijanom od 36 (IQR 32,5-45,0) imala je grupa sa hiponatrijemijom /hipokloreemijom. Najviše vrijednosti imala je normonatrijemična /hipokloreemična grupa sa vrijednošću EF od 55 (IQR 45-65). Razlika u vrijednostima EF te dvije grupe nije bila statistički značajna ($P=0,061$). Naša je ispitivana normonatrijemična/hipokloreemična grupa imala statički značajnu razliku s obzirom na vrijednosti EF normonatrijemične /normokloreemične grupe ($P=0,036$).

S obzirom na statističku povezanost normonatrijemične/hipokloreemične grupe sa povećanim unutarbolničkim mortalitetom (što se podudara sa stranom literaturom) rezultat naše studije otkriva da je upravo ta grupa imala najmanje vrijednosti NT-proBNPa i najviše vrijednosti EF nije lagano za protumačiti. Nažalost, jedan od dva rada koji postoji na tematiku klorida u bolesnika sa zatajenjem srca u svojim izlaganjima nije priložio vrijednosti NT-proBNP, a u drugoj studiji skupine bolesnika nisu bile kompatibilne s našim istraživanjem no čak i tada su razlike u vrijednostima NT-proBNP među skupinama s različitim koncentracijama klorida bile na granici statističke značajnosti ($P=0,044$). U radu Grodina i suradnika koji su proučavali povezanost klorida sa zatajenjem srca, povećanje koncentracije klorida bilo je pozitivno povezano sa vrijednostima EF ($P<0,001$). Potrebno je porvesti daljna istraživanja kako bi objasnilo zašto grupa bolesnika sa zatajenjem srca koja je najviše rizična (bolesnici s hipokloreemijom bez hiponatrijemije) ima najviše vrijednosti EF i najmanje vrijednosti NT-proBNP. Ako povučemo paralelu sa studijama hiponatrijemičnih bolesnika sa zatajenjem srca, vidjet ćemo da postoje sličnosti. Bolesnici s hiponatrijemijom u zatajenju srca imali su statistički značajni mortalitet bez obzira na vrijednosti EF (99). Unatoč velikom broju studija vezanih uz hiponatrijemiju i zatajenje srca samo su u nekoliko bile uspoređivane vrijednosti NT-proBNP i BNP-a kod bolesnika u zatajenju srca koji su bili hiponatrijemični. U studiji Arévalo Lorida i suradnika koji su istraživali hiponatrijemiju kao mogućeg prediktora lošijeg ishoda na 973 bolesnika sa zatajenjem srca u usporedbi bolesnika su koristili vrijednosti NT-proBNP. Statistički nije nađena značajna razlika između bolesnika sa zatajenjem srca koji su imali hiponatrijemiju i one s normonatrijemijom u vrijednostima NT-proBNP (163). S druge strane, u analizi OPTIMIZE HF studije koja je koristila podatke vezane uz 48 612 bolesnika sa zatajenjem srca je korišten BNP kao marker zatajenja srca (67). Razlika u vrijednostima BNP u bolesnika s hiponatrijemijom i bez nje je bila statistički značajna. Drugim riječima, podaci o statističkim značajnim razlikama u vrijednostima NT-proBNP i BNP-a u bolesnika s

hiponatrijemijom i bez nje nisu jedinstveni. Ukupni zaključak svih navedenih studija bi bio da je dokazano da je hiponatrijemija u bolesnika sa zatajenjem srca rizični čimbenik bez obzira na vrijednosti EF, a za vrijednosti NT-proBNP da ne postoji ujedinjeni stav. Zanimljiv podatak je da su bolesnici u hipokloremičnoj/normonatrijemičnoj grupi naše studije imali nakraći boravak u bolnici (medijan 5 dana; IQR 7.5-8.7 dana).

5.2.4 Lipidi

Povezanost lipida i koronarne bolesti poznata je već duži niz godina: od uzročne patogeneze, utvrđenog povećanog rizika te ishoda liječenja (164). Iako je hiperlipidemija povezana s razvitkom zatajenja srca kod bolesnika, u zadnje vrijeme se pojavljuje sve veći broj studija koje pokazuju da su više razine kolesterola povezane s boljim ishodom u bolesnika sa zatajenjem srca (165–168). U radu Chena i suradnika predloženo je nekoliko sinergističkih objašnjena pojave viših vrijednosti lipida u bolesnika sa zatajenjem srca te se raspravlja o tome zašto su niže vrijednosti prediktor lošijeg ishoda (169). Autori smatraju da je jedan od uzroka smanjen apetit prouzročen restrikcijom soli (dovodi do smanjenja privlačnosti hrane), učestalom pojavom gastrointestinalnih simptoma (npr. mučnina) i konzumiranje lijekova kao što je digoksin koji uzrokuju anoreksiju. Uz smanjenje apetita čimbenik koji pridonosi nižim razinama lipida je i venska kongestija gastrointestinalnog sustava ne samo zbog hipomotiliteta već i zbog smanjene reapsorpcije žuči, masnoća i šećera.

Dnevni unos klorida kod odraslog muškarca je od 7.8-11.8 gr/dan, a kod žene 5.8-7.8 gr/dan. Većina unosa dolazi iz kuhinjske soli (NaCl), a djelomično iz hrane koja sadrži sol što znači da klorid ulazi u naš organizam u ekvimolarnom odnosu s natrijem. U našoj studiji vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL i HDL bili su upozitivnoj statističkoj korelaciji s vrijednostima klorida. Više vrijednosti lipida pratile su više vrijednosti klorida i obrnuto što se podudara i s literaturom u kojoj je dokazano da niže vrijednosti klorida i lipida prati veći mortalitet u bolesnika sa zatajenjem srca. Za razliku od klorida prema Parsonovoj korelaciji vrijednosti kolesterola nisu bile povezane s vrijednostima natrija što bi upućivalo na zaključak da predložena teorija nastanka hipolipidemije kod bolesnika sa zatajenjem srca Chena i suradnika nije ispravna. Predložena venska kongestija i smanjeni apetit podjednako djeluju na klorid i natrij stoga bi u našem istraživanju bili lipidi pozitivno povezani s natrijem i kloridom, a ne samo kloridom. S obzirom na raznovrsnost WNK klorid ovisnih kinaza kao i radove koji opisuju povezanost inhibicije kloridnih kanala uz poremećaje masnih kiselina može se zaključiti da je mehanizam nastanka hipolipidemije uzrokovan disregulacijom razine klorida ili kloridnih kanala u zatajenju srca.

5.3 Predikcija smrtnog ishoda nakon tri mjeseca

Kad smo iz ispitivane skupine izdvojili bolesnike koji su inicijalno bili hiponatrijemični (od ranije je poznato da su niže vrijednosti natrija prediktor smrtnosti) i izračunali stepwise binarnu logističku regresiju koristeći sistolički i dijastolički tlak pri prijemu, vrijednosti NT-proBNP-a i atrijske fibrilacije kao potencijalne prediktore rizika smrtnog ishoda nakon 3 mjeseca smo dobili da je NT-proBNP jedini značajan prediktor, bez obzira je li u kombinaciji s ostalim parametrima ili je sam. Možemo reći da za svako povećanje razine NT-proBNP u rasponu iznad 1000 pg/ mL (npr. s 1000 na 2000 ili s 3000 na 4000 itd.) šansa za smrtni ishod značajno raste 1,07 puta ili 7% ($P=0,001$), bez obzira na to da li smo u model uključili atrijsku fibrilaciju, sistolički i dijastolički tlak.

5.3.1 NT-proBNP

U Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) studiji identificirano je pet prognostičkih faktora: dob, pozitivna anamneza za šećernu bolest, EF i prijašnje hospitalizacije zbog zatajenja srca (170). U radu Barlera i suradnika koji su proučavali prediktore mortaliteta na 6975 bolesnika s kroničnim zatajenjem srca u Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico-Heart Failure (GISSI-HF) studiji zaključili su da su NT-proBNP uz stariju dob, višu NYHA klasifikaciju, EF, spol, pozitivnu anamnezu za šećernu bolest, aortnu stenozu, kroničnu opstruktivnu bolest pluća, indeks tjelesne mase, uremiju te sistolički tlak najznačajniji prognostički faktori mortaliteta u bolesnika sa zatajenjem srca.

5.3.2 Vrijednosti arterijskog tlaka

Proučavajući Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) registar Gheorghade i suradnici su otkrili povezanost bolničkog mortaliteta i mortaliteta nakon otpusta s nižim vrijednostima sistoličkog tlaka te klasificirali niži sistolički tlak kao nezavisni prediktor smrtnosti u bolesnika sa zatajenjem srca neovisno o farmakološkoj terapiji (171).

5.3.3 Atrijska fibrilacija

Postoje oprečne studije koje su proučavale atrijsku fibrilaciju kao prediktor mortaliteta u bolesnika sa zatajenjem srca. S jedne strane postoje studije kao što je Retrospective analysis of the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) studija Dries i suradnika koja je uključivala 6517 bolesnika, a pokazala da je atrijska fibrilacija povezana s mortalitetom svih uzroka u usporedbi sa sinus ritmom (172). S druge strane postoje studije kao na primjer

analiza podataka Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET) kohorte Svedberga i suradnika koja nije uspjela dokazati atrijsku fibrilaciju kao nezavisnog prediktora smrtnosti u zatajenju srca (173).

5.4 Terapijski pristup kod bolesnika sa zatajenjem srca i hipokloremijom

Dosadašnji se terapijski pristupi bolesnicima s hiponatrijemijom u zatajenju srca nisu pokazali učinkovitima. S obzirom na povezanost klorida s unutarbolničkim mortalitetom te razvojem hiponatrijemije kod bolesnika s nižim vrijednostima klorida nameće se zaključak da bi specifična terapija za normalizaciju koncentracije klorida mogla biti učinkovita u poboljšanju ishoda i sprječavanju hiponatrijemije. U radu Testanija i suradnika izložena je hipoteza po kojoj bi administracija acetazolamida uz diuretike Henleove petlje smanjila gubitak klorida oko 5 % ili administracijom tiazdnih diuretika (153,174). Podloga se te teorije nalazi u rezultatima njihovog istraživanja prema kojem je koncentracija klorida u bolesnika sa zatajenjem srca bila povezana s dozom diuretika Henleove petlje. Od ranije je poznato da diuretici Henleove petlje povećavaju za 20 puta izlučivanje klorida putem bubrega te je za 10-20 % veći gubitak klorida u usporedbi sa količinom kalija i natrija. Predložena je i uporaba antagonista vazopresinskih receptora koja bi ujednačila potrošnju klorida i natrija u omjeru 1:1. Učinkovitost predloženih pristupa nije poznata.

Alternativni terapijski pristup mogao bi biti nadonada klorida. Prema nekim manjim studijama administracija natrijevog klorida parenteralno ili peroraln paradoksalno je dovela od poboljšanja u diurezi, renalnoj funkciji i smanjenoj smrtnosti (175,176). Uzevši u obzir da je primarni cilj u čovjeka koji boluje od zatajenja srca odstranjenje viška vode i natrija, dodavanje natrija se čini paradoksalnim postupkom, iako se upravo dodavanje natijevog klorida pokazalo korisnim što upućuje da se nalazimo pred još uvijek nepoznatim mehanizmom.

6 ZAKLJUČAK

1. Naše je istraživanje potvrdilo hipotezu da je hipokloremija prognostički pokazatelj razvoja hiponatremije tj. da će bolesnici s akutnim zatajenjem srca koji imaju inicijalnu hipokloremiju s normonatrijemijom nakon 3 mjeseca imati 15,5 puta (95 CI: 1,7 do 140,6) veću šansu za razvoj hiponatrijemije od bolesnika bez inicijalne hipokloremije.
2. Istraživanje je također pokazalo da naša ispitivana skupina (bolesnici s akutnim zatajenjem srca s inicijalnom hipokloremijom i normonatrijemijom) ima statistički značajno veću bolničku smrtnost ($P=0,039$) sa 4,08 većim rizikom smrtnog ishoda (95 CI 1,08-15,48) od ostalih skupina.
3. Nije nađena statistički značajna razlika u smrtnosti nakon tri mjeseca među skupinama koje su bile podijeljene ovisno o inicijalnim vrijednostima natrija i klorida.
4. U našem istraživanju „stepwise“ binarna logistička regresija je pokazala da je jedino vrijednost NT-proBNP značajan prediktor smrtnosti nakon tri mjeseca u bolesnika koji su inicijalno bili normonatrijemični. Možemo reći da za svako povećanje razine NT-proBNP u rasponu iznad 1000 pg/ mL (npr. s 1000 na 2000 ili s 3000 na 4000 itd.) šansa za smrtni ishod značajno raste 1,07 puta ili 7% ($P=0,001$).
5. Atrijska fibrilacija, vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka nisu se pokazali kao značajni prediktori smrtnosti nakon tri mjeseca u bolesnika koji su inicijalno bili normonatrijemični.
6. Unatoč tome što je naša ispitivana skupina (bolesnici s akutnim zatajenjem srca s inicijalnom hipokloremijom i normonatrijemijom) imala statistički značajno veću bolničku smrtnost, obrada podataka je pokazala da je imala statistički najniže vrijednosti NT-proBNP-a i najviše vrijednost EF.
7. U istraživanju je zapažena značajna pozitivna povezanost razine klorida u odnosu na vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL-a i HDL-a koja bi mogla objasniti povezanost povećane smrtnosti u bolesnika sa zatajenjem srca i hipolipidemijom.

7 SAŽETAK

Uvod: Zatajenje srca je veliki javnozdravstveni problem koji zahvaća više od 23 milijuna bolesnika širom svijeta. Hiponatrijemija je zadnje desetljeće poznata kao prognostički neovisni pokazatelj pobola i smrtnosti u bolesnika s akutnim i kroničnim zatajenjem srca. S obzirom na prethodnu činjenicu u našem istraživanju smo pokušali otkriti marker koji bi nas pravovremeno upozorio na bolesnike koji imaju sklonost razvoja hiponatrijemije, prvenstveno proučavajući odnos između koncentracije klorida kao potencijalnog novog markera i koncentracije natrija u bolesnika s akutnim zatajenjem srca.

Ispitanici i metode: Istraživanje je provedeno u obliku prospektivne opservacijske studije u koju je bilo uključeno 152 bolesnika koji su hospitalizirani putem hitne službe u Kliničkom bolničkom centru Sestre milosrdnice zbog akutnog srčanog zatajenja. Bolesnici su bili podijeljeni u četiri skupine s obzirom na inicijalne vrijednosti koncentracije natrija i klorida u krvi pa su bili praćeni drugi, treći i sedmi dan hospitalizacije i tri mjeseca nakon hospitalizacije

Rezultati: U usporedbi s bolesnicima koji su imali inicijalnu normokloremiju, bolesnici s inicijalnom hipokloremijom imali su statistički značajnu incidenciju hiponatrijemije tri mjeseca nakon hospitalizacije [$P < 0,001$; odds ratio (OR)=27,08, CI:4,3-170,7]. Statistički značajni rezultati za razvoj hiponatrijemije tri mjeseca nakon hospitalizacije su dobiveni i kad smo od inicijalno hipokloremičnih bolesnika izdvojili samo one bolesnike koji su imali normonatrijemiju [$P = 0,034$; odds ratio (OR)=15,5; CI:1,7–140,6]. Binarna logistička regresija je otkrila statistički značajnu povišenu unutarbolničku smrtnost u bolesnika koji su inicijalno imali hipokloremiju i normonatrijemiju (OR=4.08; CI:1,08–15,43; $P = 0,039$). Vrijednost ejekcijske frakcije (EF) prilikom hospitalizacije bila je najviša u skupini bolesnika s hipokloremijom i normonatrijemijom u usporedbi s EF normonatrijemičnih normokloremičnih bolesnika, ali bez razlike u EF u usporedbi sa skupinom bolesnika koji su bili hipokloremični/hiponatrijemični i bolesnicima koji su bili normokloremični /hiponatrijemični. Vrijednosti N-terminalnog moždanog natriuretičnog peptida NT-proBNP prilikom prijema bile su statistički značajno najniže u našoj ispitivanoj grupi bolesnika sa hipokloremijom i normonatrijemijom u usporedbi s bolesnicima s hipokloremijom i hiponatrijemijom te u bolesnika s normonatrijemijom i normokloremijom. Kao zanimljivost u istraživanju je zapažena značajna pozitivna povezanost razine klorida u odnosu na vrijednosti ukupnog kolesterola, lipoproteina male gustoće (LDL-a) i lipoproteina velike gustoće (HDL-

a). Recentne studije pokazale su statistički značajnu povezanost hipokloremije i smrtnosti kao sve veći broj istraživanja koja pokazuju da su više razine kolesterola povezane s boljim ishodom u bolesnika sa zatajenjem srca, no dosad te dvije varijable nisu dovođene u korelaciju.

Zaključak: Klorid, nepravedno zapostavljen elektrolit u kliničkoj medicinskoj praksi vezanoj uz akutno zatajenje srca, upućuje na to da je moguć pokazatelj razvoja hiponatrijemije u bolesnika sa zatajenjem srca. Naše istraživanje pokazalo je da je hipokloremija prognostički pokazatelj razvoja hiponatremije i da bolesnici s inicijalnom hipokloremijom imaju veću bolničku smrtnost. Primjena otkrivanja hipokloremije mogla bi nam omogućiti pravovremenu terapijsku intervenciju prije razvoja hiponatrijemije i time lošijeg ishoda bolesti. Prednosti određivanja serumske koncentracije klorida je široka upotreba i dostupnost te jednostavnost pretrage.

8 SUMMARY

The importance of initial hypochloremia in developing hyponatremia and adverse outcome in patients with acute heart failure

Bojana Radulović, MD

2016

Introduction: Heart failure (HF) is a major public health issue currently affecting more than 23 million patients worldwide. Hyponatraemia has been shown to be a predictor of poor outcome in patients with acute and chronic HF. Therefore, we aimed at finding a marker for early detection of patients at risk for developing hyponatraemia. To this end, the present study investigated the relationship between initial serum chloride and follow-up sodium levels in acute heart failure (AHF) patients.

Patients and methods: The present study was performed as a prospective, single-centre, observational research with a total of 152 hospitalised AHF patients in The teaching hospital Sisters of Charity. Patients have been divided in four groups depending on values of sodium and chloride. Patients were monitored on the second, third and seventh day of hospitalisation and follow up was done after three months.

Results: Compared to patients with initial normochloreaemia, patients with initial hypochloreaemia had a statistically significant higher incidence of hyponatraemia after a 3-months follow-up [$P < 0.001$; odds ratio (OR) = 27.08, CI: 4.3 - 170.7]. A similar finding was obtained upon exclusion of patients with initial hyponatraemia with Fishers test [$P = 0,034$; odds ratio (OR)=15.5,CI:1.7–140.6]. Binary logistic regression revealed a significantly increased in-hospital mortality in the hypochloreaemic/normonatraemic (OR=4.08,CI:1.08 – 15.43, $P=0.039$),but not in the hypochloreaemic/hyponatraemic, normochloreaemic/hyponatraemic or normonatraemic/normochloreaemic patients. Ejection fraction (EF) at admission was significantly higher in hypochloreaemic/normonatraemic, compared to normonatraemic/normochloreaemic patients, but similar to EF in both hypochloreaemic/hyponatraemic and normochloreaemic/hyponatraemic patients. The N-terminal precursor Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) levels at admission were

significantly lower in hypochloraemic/normonatraemic compared to hypochloraemic/hyponatraemic and normonatraemic/normochloraemic patients, respectively. As an interesting fact study showed that there is positive correlation between chloride and low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein cholesterol (HDL) and total cholesterol both predictors of mortality in heart failure. Recent studies have showed that hypochloraemia is strongly and independently associated with mortality in patients with heart failure. Also, there are studies showing that the higher cholesterol levels are associated with better outcomes in patients with heart failure. Until now, those two variables have not been linked before.

Conclusion: Chloride, a long forgotten electrolyte, emerges as a possible predictor for the development of hyponatraemia in patients with AHF. Our study showed that initial low serum chloride concentration is predictive of developing hyponatraemia and associated with increased in-hospital mortality in AHF patients. Chloride could be used to start appropriate therapy early enough to prevent development of hyponatraemia and thereby associated complications and poor outcome of AHF patients. The main advantage of that chloride-status based diagnostics is its wide availability and practicability.

9 POPIS LITERATURE

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail.* 2008;10:933-89.
2. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess.* 2009;13:1-207
3. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM.* 1997;90:335-9
4. Kelder JC, Cramer MJ, Van Wijngaarden J, Van Tooren R, Mosterd A, Moons KGM, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation.* 2011;124:2865-73.
5. Luk A, Metawee M, Ahn E, Gustafsson F, Ross H, Butany J. Do clinical diagnoses correlate with pathological diagnoses in cardiac transplant patients? The importance of endomyocardial biopsy. *Can J Cardiol.* 2009;25:e48-54.
6. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Oct;22(4 Suppl A):6A-13A
7. Gheorghiade M BR. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation.* 1998;97:282-9.
8. Kannel WB, Ho K TT. Changing epidemiological features of cardiac failure. *Br Hear J. Br Heart J.* 1994 Aug;72(2 Suppl):S3-9..
9. Brouwers FP, De Boer RA, Van Der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J.* 2013;34:1424-31.
10. Zile MR. New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part I: Diagnosis, Prognosis, and Measurements of Diastolic Function. *Circulation.* 2002;105:1387-93
11. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J.* 2012;33:1750-7
12. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Sep 20;46(6):e1-82.
13. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th edition. Boston, Mass: Little & Brown. 1994.
14. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC, et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: Application of the

- American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation*. 2007;115:1563-70
15. Madsen BK, Hansen JF, Stokholm KH, Brons J, Husum D, Mortensen LS. Chronic congestive heart failure. Description and survival of 190 consecutive patients with a diagnosis of chronic congestive heart failure based on clinical signs and symptoms. *Eur Heart J*. 1994;15:303-10.
 16. Rutten FH, Moons KGM, Cramer M-JM, Grobbee DE, Zuithoff NPA, Lammers J-WJ, et al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ*. 2005;331:1379.
 17. Hawkins N, Petrie M, Jhund P, Chalmers G, Dunn F, McMurray J. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: Lung function test interpretation. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:130-9
 18. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J*. 2006;151:999-1005.
 19. Hershberger RE, Siegfried JD. Update 2011: Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1641-9.
 20. Khunti K, Squire I, Abrams KR, Sutton AJ. Accuracy of a 12-lead electrocardiogram in screening patients with suspected heart failure for open access echocardiography: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:571-6
 21. Madias JE. Why recording of an electrocardiogram should be required in every inpatient and outpatient encounter of patients with heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34:963-7.
 22. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart*. 2003; 89: 745-51.
 23. Das SR, Drazner MH, Dries DL, Vega GL, Stanek HG, Abdullah SM, et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: Results from the Dallas Heart Study. *Circulation*. 2005;112:2163-8
 24. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: Results from the ProBNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:91-7.
 25. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: Analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation*. 2002;106:416-22.
 26. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Testing Improves the Management of Patients With Suspected Acute Heart Failure: Primary Results of the Canadian Prospective Randomized Multicenter IMPROVE-CHF Study. *Circulation*. 2007;115:3103-10.
 27. Hartmann F, Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Krum H, Mohacsi P, et al. Prognostic

- impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: A substudy of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial. *Circulation*. 2004;110:1780–6.
28. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, et al. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA*. 2009;301:383–92.
 29. Waldo SW, Beede J, Isakson S, Villard-Saussine S, Fareh J, Clopton P, et al. Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels in Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1874–82.
 30. Erbel R, Schweizer P, Krebs W, Meyer J, Effert S. Sensitivity and specificity of two-dimensional echocardiography in detection of impaired left ventricular function. *Eur Heart J*. 1984;5:477–89.
 31. Yamaguchi S, Tsuiki K, Hayasaka M, Yasui S. Segmental wall motion abnormalities in dilated cardiomyopathy: hemodynamic characteristics and comparison with thallium-201 myocardial scintigraphy. *Am Heart J*. 1987;113:1123–8.
 32. Vigna C, Russo A, De Rito V, Perna GP, Testa M, Lombardo A, et al. Regional wall motion analysis by dobutamine stress echocardiography to distinguish between ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*. 1996;131:537–43.
 33. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1151–8.
 34. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:e6–e245.
 35. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: A policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:933–44.
 36. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KKL, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:1397–402.
 37. Barker WH, Mullooly JP, Getchell W. Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970-1974 and 1990-1994. *Circulation*. 2006;113:799–805.
 38. Jhund PS, MacIntyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003. A population study of 5.1 million people. *Circulation*. 2009;119:515–23.
 39. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA*. 2004;292:344–50.
 40. Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). *Am J Cardiol*. 2008;101:1016–22.

41. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med.* 2001;161:996–1002.
42. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, Campana C, Perini G, Deorsola A, Masotti G, Tavazzi L, Maggioni AP IN on CHFI. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Hear J.* 2002;14:398.
43. Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Kritchevsky SB, Psaty BM, Smith NL, Newman AB, et al. Epidemiology of incident heart failure in a contemporary elderly cohort: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med.* 2009;169:708–15.
44. Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Psaty BM, Rodondi N, Smith AL, Harrison DG, et al. Inflammatory Markers and Incident Heart Failure Risk in Older Adults. The Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2129–37.
45. Gopal DM, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou V V., Tang WWH, Methvin A, Smith AL, et al. Serum albumin concentration and heart failure risk: The health, aging, and body composition study. *Am Heart J.* 2010;160:279–85.
46. Velagaleti RS, Gona P, Larson MG, Wang TJ, Levy D, Benjamin EJ, et al. Multimarker approach for the prediction of heart failure incidence in the community. *Circulation.* 2010;122:1700–6.
47. Dhingra R, Gona P, Wang TJ, Fox CS, D’Agostino RB, Vasan RS. Serum gamma-glutamyl transferase and risk of heart failure in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:1855–60.
48. deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, Gottdiener JS, Kop WJ, Zhan M, et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA.* 2010;304:2494–502.
49. Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB, Song X, Spiegelman D, Sacks FM, et al. Circulating long-chain ??-3 fatty acids and incidence of congestive heart failure in older adults: The cardiovascular health study a cohort study. *Ann Intern Med.* 2011;155:160–71.
50. Bekwelem W, Lutsey PL, Loehr LR, Agarwal SK, Astor BC, Guild C, et al. White blood cell count, C-reactive protein, and incident heart failure in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol.* 2011;21:739–48.
51. Agarwal SK, Simpson RJ, Rautaharju P, Alonso A, Shahar E, Massing M, et al. Relation of Ventricular Premature Complexes to Heart Failure (from the Atherosclerosis Risk In Communities [ARIC] Study). *Am J Cardiol.* 2012;109:105-9.
52. Roberts CB, Couper DJ, Chang PP, James SA, Rosamond WD, Heiss G. Influence of life-course socioeconomic position on incident heart failure in blacks and whites. *Am J Epidemiol.* 2010;172:717–27.
53. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ V, Granger CB, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2007;116:1482–7.
54. Tsuyuki RT, McKelvie RS, Arnold JM, Avezum A, Barretto AC, Carvalho AC, et al.

- Acute precipitants of congestive heart failure exacerbations. *Arch Intern Med.* 2001;161:2337-42.
55. Opasich C, Rapezzi C, Lucci D, Gorini M, Pozzar F, Zanelli E, et al. Precipitating factors and decision-making processes of short-term worsening heart failure despite “optimal” treatment (from the IN-CHF Registry). *Am J Cardiol.* 2001;88:382–7.
 56. Krumholz HM, Parent EM, Tu N, Vaccarino V, Wang Y, Radford MJ, et al. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med.* 1997;157:99–104.
 57. Michalsen A, König G, Thimme W. Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure. *Heart.* 1998;80:437–41.
 58. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation.* 1997;95:2660–7.
 59. Gardner RS, McDonagh TA, MacDonald M, Dargie HJ, Murday AJ PM. Who needs a heart transplant? *Eur Hear J.* 2006;27:770.
 60. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: Prediction of survival in heart failure. *Circulation.* 2006;113:1424–33.
 61. Swedberg K, Kjeksus J. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *Am J Cardiol.* 1988;62:60A-66A
 62. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:293–302.
 63. Bonet S, Agustí A, Arnau JM, Vidal X, Diogène E, Galve E, et al. Beta-adrenergic blocking agents in heart failure: benefits of vasodilating and non-vasodilating agents according to patients’ characteristics: a meta-analysis of clinical trials. *Arch Intern Med.* 2000;160:621–7.
 64. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2001;134:550–60.
 65. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353:2001–7.
 66. Tepper D, Harris S, Ip R. Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE trial. *Congestive Heart Failure.* 2008.;11:46.
 67. Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Greenberg BH, O’Connor CM, et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: An analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J.* 2007;28:980–8.
 68. Bengus A BR, Babiuc RD. Hyponatremia - predictor of adverse prognosis in cirrhosis. *J Med Life.* 2012;5:176–8.
 69. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, et al.

- Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology*. 2004;40:802–10.
70. Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Frechen D, Rohde G, et al. Dysnatremia, vasopressin, atrial natriuretic peptide and mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Respir Med*. 2014;108:1696–705.
 71. Degoricija V, Zjacic-Rotkvic V, Marout J, Sefer S, Troskot B. Clinical and neurohumoral response to posture, physical exercise, and ascites treatment in Child-Pugh C liver cirrhosis: randomized prospective trial. *Croat Med J*. 2003;44:178–86.
 72. Degoricija V. Uloga sekundarnog hiperaldosteronizma i atrijskog natriuretskog peptida u održavanju ravnoteže soli i ishodu bolesti u cirozi jetre. Sveučilište u Zagrebu; 2004.
 73. Rossi J, Bayram M, Udelson JE, Lloyd-Jones D, Adams KF, Oconnor CM, Stough WG, Ouyang J, Shin DD, Orlandi C GM. Improvement in hyponatremia during hospitalization for worsening heart failure is associated with improved outcomes: insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) trial. *Acute Card Care*. 2007;9:82–6.
 74. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: Evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med*. 1999;106:399–403.
 75. Ford JB, Amiri-Davani NC, Diercks DB, Albertson TE, Owen KP, Sutter ME. Effect of low-osmolality intravenous contrast on serum osmolal gap in adults. *J Emerg Med*. 2013;45:53–6.
 76. Garrard A, Sollee DR, Butterfield RC, Johannsen L, Wood A, Bertholf RL. Validation of a pre-existing formula to calculate the contribution of ethanol to the osmolar gap. *Clin Toxicol*. 2012;50:562-6.
 77. Campbell GA, Rosner MH. The agony of ecstasy: MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:1852-60
 78. Schmitz PH, De Meijer PHE, Meinders AE. Hyponatremia due to hypothyroidism: A pure renal mechanism. *Neth J Med*. 2001;58:143–9.
 79. Davison JM, Shiells EA, Philips PR, Lindheimer MD. Influence of humoral and volume factors on altered osmoregulation of normal human pregnancy. *Am J Physiol*. 1990;258(4 Pt 2):F900–7.
 80. Farmakis D, Filippatos G, Parissis J, Kremastinos DT, Gheorghide M. Hyponatremia in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2009;14:59–63.
 81. Sica DA. Hyponatremia and heart failure--treatment considerations. *Congest Heart Fail*. 2006 ;12:55-60
 82. Schrier RW. Water and Sodium Retention in Edematous Disorders: Role of Vasopressin and Aldosterone. *Am J Med*. 2006;119(7 Suppl 1):S47-53
 83. Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Johns JA, Korner PI. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation*. 1986;73:615–21.
 84. DiBona GF, Herman PJ, Sawin LL. Neural control of renal function in edema-forming states. *Am J Physiol*. 1988;254(6 Pt 2):R1017–24.
 85. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1689–97.

86. Sica DA. Pharmacotherapy in congestive heart failure: angiotensin II and thirst: therapeutic considerations. *Congest Hear Fail.* 2001;7:325–8.
87. Funayama H, Nakamura T, Saito T, Yoshimura A, Saito M, Kawakami M, et al. Urinary excretion of aquaporin-2 water channel exaggerated dependent upon vasopressin in congestive heart failure. *Kidney Int.* 2004;66: 1387–92.
88. Kumar S, Rubin S, Mather PJ, Whellan DJ. Hyponatremia and vasopressin antagonism in congestive heart failure. *Clin Cardiol.* 2007;30:546-51.
89. Packer M, Medina N, Yushak M. Relation between serum sodium concentration and the hemodynamic and clinical responses to converting enzyme inhibition with captopril in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1984;3:1035–43.
90. Ghali JK, Tam SW. The Critical Link of Hypervolemia and Hyponatremia in Heart Failure and the Potential Role of Arginine Vasopressin Antagonists. *J Card Fail.* 2010;16:419-31
91. Lee CR, Watkins ML, Patterson JH, Gattis W, O'Connor CM, Gheorghide M, et al. Vasopressin: A new target for the treatment of heart failure. *Am Heart J.* 2003;146:9-18.
92. Goldsmith SR. Congestive heart failure: potential role of arginine vasopressin antagonists in the therapy of heart failure. *Congest Hear Fail.* 2002;8(5):251–6.
93. De Luca L, Klein L, Udelson JE, Orlandi C, Sardella G, Fedele F, et al. Hyponatremia in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2005;96(12A):19L – 23L.
94. Nickel CH, Bingisser R, Morgenthaler NG. The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department. *BMC Med.* 2012;20;10:7
95. Balling L, Kistorp C, Schou M, Egstrup M, Gustafsson I, Goetze JP, et al. Plasma copeptin levels and prediction of outcome in heart failure outpatients: Relation to hyponatremia and loop diuretic doses. *J Card Fail.* 2012;18:351–8.
96. Galanth C, Hus-Citharel A, Li B, Llorens-Cortes C. Apelin in the Control of Body Fluid Homeostasis and Cardiovascular Functions. *Curr Pharm Des.* 2012;18:789-98
97. Blanchard A, Steichen O, De Mota N, Curis E, Gauci C, Frank M, et al. An abnormal apelin/vasopressin balance may contribute to water retention in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) and heart failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:2084–9.
98. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypernatraemia. *NDT Plus.* 2009;2:339-46..
99. Rusinaru D, Tribouilloy C, Berry C, Richards AM, Whalley GA, Earle N, Poppe KK, Guazzi M, Macin SM, Komajda M DRMI. Relationship of serum sodium concentration to mortality in a wide spectrum of heart failure patients with preserved and with reduced ejection fraction: an individual patient data meta-analysis(†): Meta-Analysis Global Group in Chronic heart failure (MAGGI). *Eur J Hear Fail.* 2012;14:1139–46.
100. Deubner N, Berliner D, Frey A, Güder G, Brenner S, Fenske W, et al. Dysnatraemia in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:1147–54.
101. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu J V. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA.* 2003;290:2581–7.

102. Corona G, Giuliani C, Parenti G, Norello D, Verbalis JG, Forti G, et al. Moderate hyponatremia is associated with increased risk of mortality: Evidence from a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;18;8:e80451.
103. Madan VD, Novak E, Rich MW. Impact of change in serum sodium concentration on mortality in patients hospitalized with heart failure and hyponatremia. *Circ Hear Fail*. 2011;4:637–43.
104. Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, Leven CL, Freedland KE, Carney RM. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1995;333:1190-5.
105. Krumholz HM, Chen YT, Bradford WD CJ. Variations in and correlates of length of stay in academic hospitals among patients with heart failure resulting from systolic dysfunction. *Am J Manag Care*. 1999;5:715–23.
106. Amin A, Deitelzweig S, Christian R, Friend K, Lin J, Lowe TJ. Healthcare resource burden associated with hyponatremia among patients hospitalized for heart failure in the US. *J Med Econ* . 2013;16:415–20.
107. Konishi M, Haraguchi G, Ohigashi H, Sasaoka T, Yoshikawa S, Inagaki H, et al. Progression of hyponatremia is associated with increased cardiac mortality in patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2012;18:620–5.
108. Tada Y, Nakamura T, Funayama H, Sugawara Y, Ako J, Ishikawa S-E, et al. Early development of hyponatremia implicates short- and long-term outcomes in ST-elevation acute myocardial infarction. *Circ J*. 2011;75:1927–33.
109. Vazquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, Pascual-Figal D, Grigorian-Shamagian L, Pavon R, et al. The MUSIC Risk score: A simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2009;30:1088–96.
110. O'Connor CM, Hasselblad V, Mehta RH, Tasissa G, Califf RM, Fiuzat M, et al. Triage After Hospitalization With Advanced Heart Failure. The ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) Risk Model and Discharge Score. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:872–8.
111. Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int*. 2006;69:2124–30.
112. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia Treatment Guidelines 2007: Expert Panel Recommendations. *Am J Med*. 2007;120(11 Suppl 1):S1-21
113. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*. 2007;297:1319–31.
114. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med*. 2006;355:2099-112.
115. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, Grantham JJ, Bae K, Watnick TJ, et al. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2499–507.
116. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J*

Med. 2012;367:2407-18

117. Vaduganathan M, Gheorghiu M, Pang PS, Konstam MA, Zannad F, Swedberg K, et al. Efficacy of oral tolvaptan in acute heart failure patients with hypotension and renal impairment. *J Cardiovasc Med*. 2012;13:415–22.
118. Fencel V, Leith DE. Stewart's quantitative acid-base chemistry: Applications in biology and medicine. *Respir Physiol*. 1993;91:1-16.
119. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol*. 1983;61:1444–61.
120. Powers F. The role of chloride in acid-base balance. *J Intraven Nurs*. 1999;22:286–91.
121. Yunus NM, Bellomo R, Story D, Kellum J. Bench-to-bedside review: Chloride in critical illness. *Crit Care*. 2010;14:226.
122. IOM. Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. Dietary Reference Intakes 1st ed. The National Academies Press; 2005.
123. Koch SM, Taylor RW. Chloride ion in intensive care medicine. *Crit Care Med*. 1992;20:227–40.
124. Jentsch TJ. Chloride channels are different. *Nature*. 2002;415:276-7.
125. Jentsch TJ, Stein V, Weinreich F, Zdebik AA. Molecular structure and physiological function of chloride channels. *Physiol Rev*. 2002;82:503–68.
126. Dutzler R, Campbell EB, Cadene M, Chait BT, MacKinnon R. X-ray structure of a ClC chloride channel at 3.0 Å reveals the molecular basis of anion selectivity. *Nature*. 2002;415:287–94.
127. Pusch M. Myotonia caused by mutations in the muscle chloride channel gene CLCN1. *Hum Mutat*. 2002;19:423-34.
128. Haug K, Warnstedt M, Alekov AK, Sander T, Ramírez A, Poser B, et al. Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nat Genet*. 2003;33:527–32.
129. Crowell MD, Harris LA, DiBaise JK, Olden KW. Activation of type-2 chloride channels: a novel therapeutic target for the treatment of chronic constipation. *Curr Opin Investig Drugs*. 2007;8:66–70.
130. Verkman AS, Galletta LJ V. Chloride channels as drug targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8:153–71.
131. Okada Y, Shimizu T, Maeno E, Tanabe S, Wang X, Takahashi N. Volume-sensitive chloride channels involved in apoptotic volume decrease and cell death. *J Membr Biol*. 2006;209:21-9
132. Wilson FH, Kahle KT, Sabath E, Lalioti MD, Rapson AK, Hoover RS, et al. Molecular pathogenesis of inherited hypertension with hyperkalemia: the Na-Cl cotransporter is inhibited by wild-type but not mutant WNK4. *Proc Natl Acad Sci*. 2003;100:680–4.
133. Wilson FH, Disse-Nicodème S, Choate KA, Ishikawa K, Nelson-Williams C, Desitter I, et al. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science*. 2001;293:1107–12.
134. Arroyo JP, Gamba G. Advances in WNK signaling of salt and potassium metabolism: Clinical implications. *Am J Nephrol*. 2012;35:379-86

135. McCormick J a, Ellison DH. The WNKs: atypical protein kinases with pleiotropic actions. *Physiol Rev.* 2011;91:177–219.
136. Bazúa-Valenti S, Chávez-Canales M, Rojas-Vega L, González-Rodríguez X, Vázquez N, Rodríguez-Gama A, et al. The Effect of WNK4 on the Na⁺-Cl⁻ Cotransporter Is Modulated by Intracellular Chloride. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:1781-6
137. Ponce-Coria J, San-Cristobal P, Kahle KT, Vazquez N, Pacheco-Alvarez D, de Los Heros P, et al. Regulation of NKCC2 by a chloride-sensing mechanism involving the WNK3 and SPAK kinases. *Proc Natl Acad Sci.* 2008;105:8458–63.
138. Náráy-Fejes-Tóth A, Snyder PM, Fejes-Tóth G. The kidney-specific WNK1 isoform is induced by aldosterone and stimulates epithelial sodium channel-mediated Na⁺ transport. *Proc Natl Acad Sci.* 2004;101:17434–9.
139. Arroyo JP, Lagnaz D, Ronzaud C, Vázquez N, Ko BS, Moddes L, et al. Nedd4-2 Modulates Renal Na⁺-Cl⁻ Cotransporter via the Aldosterone-SGK1-Nedd4-2 Pathway. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:1707–19.
140. Barrett KE, Keely SJ. Chloride secretion by the intestinal epithelium: molecular basis and regulatory aspects. *Annu Rev Physiol.* 2000;62:535–72.
141. Graziani G, Fedeli C, Moroni L, Cosmai L, Badalamenti S, Ponticelli C. Gitelman syndrome: Pathophysiological and clinical aspects. *QJM.* 2010;103:741-8
142. Berend K, Van Hulsteijn LH, Gans ROB. Chloride: The queen of electrolytes? *Eur J Intern Med.* 2012;23:203-11.
143. Rosen RA, Julian BA, Dubovsky E V, Galla JH, Luke RG. On the mechanism by which chloride corrects metabolic alkalosis in man. *Am J Med.* 1988;84(3 Pt 1):449-58
144. Tani M, Morimatsu H, Takatsu F, Morita K. The Incidence and Prognostic Value of Hypochloremia in Critically Ill Patients. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:474185.
145. Konishi M, Haraguchi G, Ohigashi H, Sasaoka T, Yoshikawa S, Inagaki H, et al. Progression of hyponatremia is associated with increased cardiac mortality in patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Card Fail .* 2012;18:620–5.
146. Grodin JL, Simon J, Hachamovitch R, Wu Y, Jackson G, Halkar M, et al. Prognostic Role of Serum Chloride Levels in Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:659–66.
147. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA.* 2013 27;310:2191-4
148. Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2012;366:54–63.
149. Braunwald E. Cardiovascular Medicine at the Turn of the Millennium: Triumphs, Concerns, and Opportunities. *N Engl J Med.* 1997;337:1360–9.
150. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128:1810-52.
151. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1:1-20
152. Bavishi C, Ather S, Bambhroliya A, Jneid H, Virani SS, Bozkurt B, et al. Prognostic

- significance of hyponatremia among ambulatory patients with heart failure and preserved and reduced ejection fractions. *Am J Cardiol.* 2014;113:1834–8.
153. Testani JM, Hanberg JS, Arroyo JP, Brisco MA, Ter Maaten JM, Wilson FP, Bellumkonda L, Jacoby D, Tang WH PC. Hypochloraemia is strongly and independently associated with mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Hear Fail.* 2016;Jan 13([Epub ahead of print]).
 154. Lim HS. Hypochloremia in Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:2682–3.
 155. Anderson JL, Krause-Steinrauf H, Goldman S, Clemson BS, Domanski MJ, Hager WD, et al. Failure of benefit and early hazard of bucindolol for Class IV heart failure. *J Card Fail.* 2003;9:266–77.
 156. Han Y, Fan X, Sun K, Wang X, Wang Y, Chen J, et al. Hypertension associated polymorphisms in WNK1/WNK4 are not associated with hydrochlorothiazide response. *Clin Biochem.* 2011;44:1045–9.
 157. Hoorn EJ, Van Der Lubbe N, Zietse R. The renal WNK kinase pathway: A new link to hypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:1074-7
 158. Terker AS, Zhang C, Erspamer KJ, Gamba G, Yang C-L, Ellison DH. Unique chloride-sensing properties of WNK4 permit the distal nephron to modulate potassium homeostasis. *Kidney Int.* 2016;89:127-34.
 159. Susa K, Sohara E, Isobe K, Chiga M, Rai T, Sasaki S, et al. WNK-OSR1/SPAK-NCC signal cascade has circadian rhythm dependent on aldosterone. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;427:743-7.
 160. Roy A, Al-Qusairi L, Donnelly BF, Ronzaud C, Marciszyn AL, Gong F, et al. Alternatively spliced proline-rich cassettes link WNK1 to aldosterone action. *J Clin Invest.* 2015;125:3433–48.
 161. Cappola TP, Matkovich SJ, Wang W, van Booven D, Li M, Wang X, et al. Loss-of-function DNA sequence variant in the CLCNKA chloride channel implicates the cardio-renal axis in interindividual heart failure risk variation. *Proc Natl Acad Sci.* 2011;108:2456–61.
 162. Liantonio A, Gramegna G, Camerino GM, Dinardo MM, Scaramuzzi A, Potenza MA, et al. In-vivo administration of CLC-K kidney chloride channels inhibitors increases water diuresis in rats: a new drug target for hypertension? *J Hypertens.* 2012;30:153–67.
 163. Arévalo Lorigo JC, Gómez JC, Formiga F, Pérez-Barquero MM, Trullas Vila JC, Bodas OA, et al. Hyponatremia as predictor of worse outcome in real world patients admitted with acute heart failure. *Cardiol J.* 2013;20:506–12.
 164. Baigent C, Keech a, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:1267-78
 165. Velagaleti RS, Massaro J, Vasan RS, Robins SJ, Kannel WB, Levy D. Relations of lipid concentrations to heart failure incidence the framingham heart study. *Circulation.* 2009;120:2345–51.
 166. Ebong IA, Goff DC, Rodriguez CJ, Chen H, Sibley CT, Bertoni AG. Association of lipids with incident heart failure among adults with and without diabetes mellitus multiethnic study of atherosclerosis. *Circ Hear Fail.* 2013;6:371–8.

167. Iwaoka M, Obata JE, Abe M, Nakamura T, Kitta Y, Kodama Y, et al. Association of low serum levels of apolipoprotein A-I with adverse outcomes in patients with nonischemic heart failure. *J Card Fail.* 2007;13:247–53.
168. Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, Davos C, Bolger A, Sharma R, et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol [Internet].* 2003;42:1933–40.
169. Chen Y, He X, Meng H, Zhao Q, Zhen Y, Tian L, et al. Relationship between lipids levels and right ventricular volume overload in congestive heart failure. *J Geriatr Cardiol.* 2014;11:192–9.
170. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008;359:2456–67.
171. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA.* 2006;296:2217–26.
172. Dries D, Exner D, Gersh B, Domanski M. Atrial Fibrillation is Associated With an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:695–703.
173. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Hear J.* 2005;26:1303–8.
174. Chou SY, Porush JG, Slater PA, Flombaum CD, Shafi T, Fein PA. Effects of acetazolamide on proximal tubule Cl, Na, and HCO₃ transport in normal and acidotic dogs during distal blockade. *J Clin Invest.* 1977;60:162–70.
175. Gandhi S, Mosleh W, Myers RBH. Hypertonic saline with furosemide for the treatment of acute congestive heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2014;173:139–45.
176. De Vecchis R, Esposito C, Ariano C, Cantatrione S. Hypertonic saline plus i.v. furosemide improve renal safety profile and clinical outcomes in acute decompensated heart failure : A meta-analysis of the literature. *Herz.* 2015 May;40(3):423-35

10 ŽIVOTOPIS

Bojana Radulović rođena je 1. listopada 1984. godine. Maturirala u V.gimnaziji u Zagrebu 2003. godine. Diplomirala je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 2009. Pripravnički staž odradila je u Kliničkom bolničkom centru Sestre milosrdnice u Zagrebu. Godine 2011.- 2012. radila je kao liječnik u Zavodu za hitnu medicinu grada Zagreba. Na četvrtoj je godini specijalizacije iz hitne medicine kao glavni specijalizant u Centru za hitnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Zagrebu. Znanstveni poslijediplomski studij "Biomedicina i zdravstvo" upisala je 2010. godine, a disertaciju pod naslovom „Važnost početne hipokloremije za razvitak hiponatrijemije i ishoda bolesti u bolesnika s akutizacijom kroničnog srčanog zatajenja“ prijavila je 2013. godine.

Proteklih pet godina pohađala je tečajeve Europskog društva za reanimaciju (eng. European resuscitation council) u organizacija Hrvatskog društva za reanimatologiju Hrvatskog liječničkog zbora. Uspješno je položila sve ispite i stekla status instruktora tečajeva za pružatelje naprednih postupaka oživljavanja (eng. Advanced life support - ALS), za pružatelje postupaka oživljavanja djece (eng. Pediatric life support - EPLS), za neposredno održavanja života odraslih (eng. Immediate Life Support Course - ILS) i osnovnih postupaka oživljavanja uz korištenje automatskih vanjskih defibrilatora (eng. Basic life support - automated external defibrillators course - KPR/AVD). Publicirala je pet znanstvenih radova. Od godine 2014. godine vanjski je suradnik Medicinskog fakulteta Sveučilista u Zagrebu u izvodjenju nastave predmeta temelji liječnickom umijeća.