

Hyponatriémia – dostupný a spoľahlivý prediktor rizika u pacientov s akútnym srdcovým zlyháváním

Varga I¹, Lesný P¹, Líška B², Solík P¹, Luknár M¹, Gonçalvesová E¹ za SLOVAsEz investigátorov

Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, Slovenská republika

Varga I, Lesny P, Liska B, Solik P, Luknar M, Gonçalvesova E on behalf of the SLOVAsEz investigators. **Hyponatremia – available and reliable risk predictor in acute heart failure patients.** Cardiology Lett. 2012;21(1):13–20

Abstract. *Purpose:* To identify the value of hyponatremia as an in-hospital mortality predictor and its relation to selected characteristics in a general population of hospitalized AHF patients.

Methods: We used the data from SLOVAsEz (Slovak Acute Heart Failure Survey), a nationwide multicenter AHF survey, with 860 consecutive patients enrolled during 3 months in 11 hospitals throughout Slovakia. Hyponatremia was defined as serum sodium < 135 mmol/l at admission. We analysed fifty-seven variables in relation to clinical manifestation, diagnostics and treatment of AHF in univariate analysis. Significant variables ($p < 0.05$) were subsequently entered into a linear regression model for multivariate analysis.

Results: Hyponatremia was present in 118 patients (14%). Patients with hyponatremia had higher in-hospital mortality (20.0 vs. 6.3%, $p = 0.006$) and hyponatremia was also an independent predictor of in-hospital mortality ($p < 0.05$). Twenty-four significant parameters associated with hyponatremia were identified in univariate analysis. Hyponatremia was significantly more common in patients admitted repeatedly due to heart failure (HF), in NYHA class III/IV, due to acute decompensation of chronic HF, hypotension (systolic blood pressure < 100 mmHg), with jugular venous distension and hepatomegaly. Hyponatremia was also more frequent in patients with atrial fibrillation/flutter and QRS complex duration > 120 ms, left ventricular ejection fraction < 30%, anemia (according to WHO criteria), elevated blood urea nitrogen (> 8.5 mmol/L), creatinine > 170 μ mol/L, hyperbilirubinemia (> 25 μ mol/L) and dyskalemia (< 3.5 mmol/L or > 5.0 mmol/L) at admission. Hyponatremia was more common in patients acutely treated with inotropes/vasopressors, and with furosemide at discharge. Hyponatremia was less frequent in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or angiotensin II receptor blockers, beta-blockers, slow-release nitrates or statins. Parameters independently associated with hyponatremia according to previously defined criteria were acute decompensation of chronic heart failure as cause of admission, hypotension, hyperbilirubinemia and usage of inotropes/vasopressors ($p < 0.05$ for all).

Conclusion: Hyponatremia is a frequent and simply identifiable finding in AHF patients. It is a reliable and independent predictor of in-hospital mortality. Hyponatremia is associated with acute worsening of chronic heart failure, hypotension, hyperbilirubinemia and usage of inotropes/vasopressors which makes it a useful parameter in detection of advanced hypoperfusion and therefore of worse prognosis of hyponatremic patients. Moreover, hyponatremia is recently perceived as a potential therapeutic target. Tab. 2, Fig. 2, Ref. 38, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: acute heart failure – hyponatremia – prognosis – therapy

Varga I, Lesný P, Líška B, Solík P, Luknár M, Gonçalvesová E za SLOVAsEz investigátorov. **Hyponatriémia – dostupný a spoľahlivý prediktor rizika u pacientov s akútnym srdcovým zlyháváním.** Cardiology Lett. 2012;21(1):13–20

Z ¹Oddelenia zlyhávania a transplantácie srdca a ²Oddelenia intervenčnej kardiológie Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s. v Bratislave, Slovenská republika

Do redakcie prišlo dňa 28. septembra 2011; prijaté dňa 17. novembra 2011

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Ivan Varga, PhD., Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: ivan.varga@nusch.sk

Abstrakt. Cieľ: Určiť prediktívnu hodnotu hyponatriémie vzhľadom na hospitalizačnú mortalitu a jej asociáciu s určenými charakteristikami v neselektovanej populácii pacientov hospitalizovaných s akútnym srdcovým zlyhávaním (ASZ).

Metódy: Ide o subanalýzu z národného multicentrického registra SLOVASEZ (Slovenský register akútneho srdcového zlyhávania), do ktorého bolo zaradených 860 konzekutívnych pacientov z 11 nemocníc z celého Slovenska v období troch mesiacov. Hyponatriémia bola definovaná ako hladina sérového sodíka pri prijatí < 135 mmol/l. V univariantej analýze sme vyhodnotili 57 parametrov, ktoré mali vzťah ku klinickej manifestácii, diagnostike a liečbe ochorenia. Signifikantné premenné ($p < 0,05$) sme vložili do lineárneho regresného modelu pre multivariantnú analýzu.

Výsledky: Hyponatriémiu malo 118 pacientov (14%). Pacienti s hyponatriémiou mali vyššiu hospitalizačnú mortalitu (20,0 vs. 6,3 %, $p = 0,006$), pričom hyponatriémia bola aj jej nezávislým prediktorom ($p < 0,05$). V univariantej analýze sme identifikovali 24 signifikantných parametrov súvisiacich s hyponatriémiou. Signifikantne častejšie sa vyskytovala u pacientov opakovane hospitalizovaných pre srdcové zlyhávanie (SZ), v triede NYHA III/IV, prijatých pre akútne zhoršenie chronického SZ, s hypotenziou – systolický tlak krvi < 100 mmHg, so zvýšenou náplňou jugulárnych vén a hepatomegáliou. Častejšie sme zistili hyponatriémiu u pacientov s fibriláciou/flutterom predsiení, komplexom QRS > 120 ms, ejekčnou frakciou ľavej komory pod 30 %, anémiou definovanou podľa Svetovej zdravotníckej organizácie, s urémiou > 8,5 mmol/l, kreatinínom > 170 μ mol/l, hyperbilirubinémiou > 25 μ mol/l a diskaliémiou (< 3,5 mmol/l, respektíve > 5,0 mmol/l) pri prijatí. Hyponatriémia sa častejšie vyskytovala u pacientov liečených akútne inotropikami a/alebo vazopresormi a furosemidom p.o. pri prepustení, menej u pacientov liečených inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín a/alebo sartanmi, betablokátormi, retardovanými nitrátmi či statínmi. Parametrami nezávisle súvisiacimi s hyponatriémiou boli akútne zhoršenie chronického SZ ako príčina hospitalizácie, hypotenzia, hyperbilirubinémia, ako aj podávanie inotropnej/vazopresorickej liečby (pre všetky $p < 0,05$).

Záver: Hyponatriémia je častým a ľahko zistiteľným nálezom u pacientov s ASZ. Je spoľahlivým a nezávislým prediktorom hospitalizačnej mortality. Spája sa s akútnym zhoršením chronického srdcového zlyhávania, hypotenziou, hyperbilirubinémiou a podávaním inotropnej/vazopresorickej liečby, čím sa stáva užitočným parametrom v diagnostike rozvinutej hypoperfúzie a tým horšej prognózy hyponatriemických pacientov. V súčasnosti sa hyponatriémia navyše vníma aj ako potenciálny terapeutický cieľ. Tab. 2, Obr. 2, Lit. 38, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: akútne srdcové zlyhávanie – hyponatriémia – prognóza – liečba

Srdcové zlyhávanie (SZ) je zložitý syndróm s rôznorodou etiológiou, komplexnou a nedokonale objasnenou patofyziológiou, variabilným klinickým obrazom a prognózou (1). V 51 krajinách združených v Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) s počtom asi 900 miliónov obyvateľov trpí na SZ minimálne 15 miliónov pacientov. Spolu s asymptomatickou dysfunkciou ľavej komory postihuje SZ až 4 % populácie. Akútne srdcové zlyhávanie (ASZ) je definované ako rýchly vznik alebo zmena znakov a symptómov SZ, ktoré si vyžadujú urgentnú liečbu. Výsledok spoločnej prognózy úmrtia alebo rehospitalizácie do 60 dní od prijatia sa pohybuje na úrovni 30 – 50 %. Nepriaznivá prognóza sa spája s viacerými parametrami (2). Hyponatriémia sa opakovane ukázala ako významný prediktor hospitalizačnej, krátkodobej i dlhodobej mortality (3 – 7).

Hyponatriémia je definovaná v našich podmienkach ako hladina sérového sodíka nižšia než 135 mmol/l. Pre SZ je charakteristická hypoosmolárna (dilučná, hypervolemická) hyponatriémia s primárnym nadbytkom sodíka, ale sekundárnym väčším nadbytkom vody (8).

S cieľom opísať reálnu situáciu v neselektovanej populácii pacientov s ASZ v rámci Slovenskej republiky vznikol SLOVASEZ (Slovenský register akútneho srdcového zlyhávania) (9, 10). V predkladanej práci sme podrobili podrobnejšej

analýze vybrané charakteristiky v snahe definovať parametre nezávisle spojené s hyponatriémiou u pacientov hospitalizovaných pre ASZ.

Súbor a metodika

Súbor pacientov v registri SLOVASEZ a metodika jeho vzniku sú v literatúre už bližšie charakterizované (9, 10). V krátkosti išlo o prospektívnu observačnú štúdiu, do ktorej bolo zaradených 860 pacientov s ASZ konzekutívne hospitalizovaných počas troch mesiacov v roku 2009 na 11 pracoviskách. Zdravotnícke zariadenia boli vybrané tak, aby reprezentovali systém liečebno-preventívnej starostlivosti v rámci Slovenska – regionálne nemocnice, fakultné nemocnice a špecializovaný ústav na liečbu srdcovo-cievnych ochorení. Zároveň predstavovali také geografické rozmiestnenie, aby boli v prieskume primerane zastúpené všetky regióny. Údaje sa zaznamenávali do špeciálne vytvoreného papierového formulára, pričom pri jeho tvorbe autori rešpektovali súčasné odporúčania ESC pre diagnostiku a liečbu SZ. Vyhodnotených bolo spolu 78 parametrov v deviatich kategóriách – demografické údaje spolu s etiológiou SZ a klasifikáciou podľa NYHA (New York Heart Association),

Tabuľka 1 Výskyt hyponatriémie (%) a jej asociácia s klinickými charakteristikami a výsledkami pomocných vyšetrení
Table 1 Frequency (%) and association of hyponatremia with clinical characteristics and results of auxiliary examinations

Parameter (parameter)	áno (yes)	nie (no)	p
hyponatriémia (hyponatremia) (%)			
NYHA trieda III/IV (NYHA class III/IV)	15,9	10	0,035
Vek > 70 rokov (Age > 70 years)	14,6	14,5	0,525
Opakovaná hospitalizácia (Repeated hospitalization)	25,4	13	< 0,001
Klinická kategória ASZ (Clinical category of AHF)			
Akútne dekompenzované CHSZ (Acute decompensated CHF)	16,8	9,9	0,004
Akútny koronárny syndróm (Acute coronary syndrome)	13,0	14,8	0,408
Kardiogénny šok (Cardiogenic shock)	0,0	14,7	0,621
Pľúcny edém (Pulmonary edema)	10,0	15,2	0,120
Izolované pravostranné zlyhávanie (Isolated right heart failure)	0,0	14,8	0,329
Etiológia (Etiology)			
Ischemická choroba srdca (Ischemic heart disease)	15,1	13,6	0,330
Hypertenzná kardiomyopatia (Hypertensive cardiomyopathy)	11,3	15,1	0,207
Dilatačná kardiomyopatia (Dilated cardiomyopathy)	20,2	14,0	0,090
Chlopnové chyby (Valvular diseases)	17,2	14,3	0,274
Komorbidity (anamnesticky) [Comorbidities (history)]			
Infarkt myokardu (Myocardial infarction)	13,7	15,0	0,361
Angína pectoris (Angina pectoris)	12,5	16,1	0,090
Revaskularizácia (PKI/CABG) [Revascularization (PCI/CABG)]	12,8	15,0	0,324
Kardiopulmonálna resuscitácia (Cardiopulmonary resuscitation)	18,5	14,4	0,353
Náhla cievna mozgová príhoda (Stroke)	12,2	15,0	0,252
Diabetes mellitus	16,4	13,2	0,114
Tyreopatia (Thyreopathy)	17,5	14,3	0,263
Arteriálna hypertenzia (Arterial hypertension)	14,6	15,0	0,499
Pomocné vyšetrenia (Auxiliary examinations)			
Fibrilácia/flutter predsieni (Atrial fibrillation/flutter)	17,1	12,4	0,033
QRS > 120 ms	20,7	13,0	0,008
EF ľavej komory > 50 % (LVEF > 50 %)	11,6	13,6	0,286
EF ľavej komory > 40 % (LVEF > 40 %)	11,7	15,8	0,089
EF ľavej komory > 30 % (LVEF > 30 %)	11,5	20,3	0,008
RTG znaky stázy (Pulmonary congestion at X-ray)	14,6	13,9	0,452
Systolický TK < 100 mmHg (Systolic BP < 100 mmHg)	31,7	13,4	< 0,001
Chrôpky (Rales)	13,8	17,1	0,133
Periférne opuchy (Peripheral edema)	15,2	14,2	0,380
Hepatomegália (Hepatomegaly)	22,1	12,5	0,001
Zvýšená náplň jugulárnych vén (Jugular vein distension)	23,1	11,6	< 0,001
S3 cval (S3 gallop)	22,4	13,9	0,081

NYHA – New York Heart Association, ASZ – akútne srdcové zlyhávanie (AHF – acute heart failure), CHSZ – chronické srdcové zlyhávanie (CHF – chronic heart failure), PKI – perkutánná koronárna intervencia (PCI – percutaneous coronary intervention), CABG – aortokoronárny by-pass (coronary artery bypass graft), EF – ejekčná frakcia, LVEF – left ventricular ejection fraction, RTG – röntgen hrudníka, TK – tlak krvi (BP – blood pressure)

komorbidity, výsledky pomocných vyšetrení, fyzikálne znaky, laboratórne parametre, typ akútne podávanej intravenózne liečby, elektroimpulzoterapia a perorálna liečba pri ukončení hospitalizácie. Posledná časť obsahovala záznam o osude pacienta a dĺžke hospitalizácie. Vyplnené formuláre sa zasielali na Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca, kde boli po kontrole zadane na elektronické spracovanie v programe Microsoft Office Excel. V tejto forme boli ďalej upravené, skontrolované a štatisticky spracované v balíku SPSS verzia 13.0. Vybrané numerické premenné sme vyjadrili ako aritmetický priemer so smerodajnou odchýlkou, kategorické premenné v absolútnych a relatívnych percentiloch. Numerické premenné boli otestované na normalitu rozdelenia Kolmogorovov-Smirnovovým testom dobrej zhody a podľa toho sa použili testy na strednú hodnotu – Studentov t-test alebo Mann-Whitney U-test. Kategorické údaje sa porovnávali chí-kvadrát testom alebo Fischer-exact testom. S cieľom zníženia štatistickej chyby sme použili two-tailed testovanie, Welchovu korekciu nebolo nevyhnutné použiť vzhľadom na výsledky získané po otestovaní na normalitu. Signifikantné premenné z univariantnej analýzy sme vložili do lineárneho regresného modelu. Túto multivariantnú analýzu sme použili na identifikovanie nezávislých prediktorov hospitalizačnej mortality. Za štatisticky významné rozdiely sme považovali hodnoty $p < 0,05$. Pre subanalýzu pacientov s hyponatriémiou sme použili údaje s hladinou sérového sodíka pri prijatí < 135 mmol/l. V univariantnej analýze sme zhodnotili 57 parametrov. Signifikantné z nich ($p < 0,05$) sme podrobili multivariantnej analýze s cieľom identifikovať parametre nezávisle spájané s hyponatriémiou.

Výsledky

Nezávislé prediktory hospitalizačnej mortality pacientov s ASZ v celom súbore boli vek nad 70 rokov (odds ratio – OR 2,8; $p < 0,001$), šokový stav (OR 20,3; $p < 0,01$), QRS komplex širší ako 120 ms (OR 1,8; $p < 0,01$), elevácia kreatinínu > 170 μ mol/l (OR 3,6; $p < 0,01$), hyperbilirubinémia > 25 μ mol/l (OR 2,4; $p < 0,01$) a hyponatriémia < 135 mmol/l (OR 3,7; $p < 0,05$) pri prijatí (11).

Hyponatriémiu malo 118 pacientov (14%) s priemerným vekom 72 rokov, 61% z nich boli muži. Mortalita v tejto podskupine dosiahla 20%, v porovnaní so 6,3% úmrtnosťou u chorých s normálnymi hodnotami sodíka ($p = 0,006$). Hyponatriémia bola významným nezávislým prediktorom hospitalizačnej mortality ($p < 0,05$) (11).

V univariantnej analýze sme z celkového počtu 57 variabilít identifikovali 24 parametrov významne asociovaných s hyponatriémiou. Jej častejší výskyt sme zistili u pacientov opakovane hospitalizovaných pre SZ (25,4 vs. 13,0%, $p < 0,001$), v triede NYHA III/IV (15,9 vs. 10,0%, $p < 0,05$) a prijatých pre akútne zhoršenie chronického SZ (16,8 vs. 9,9%,

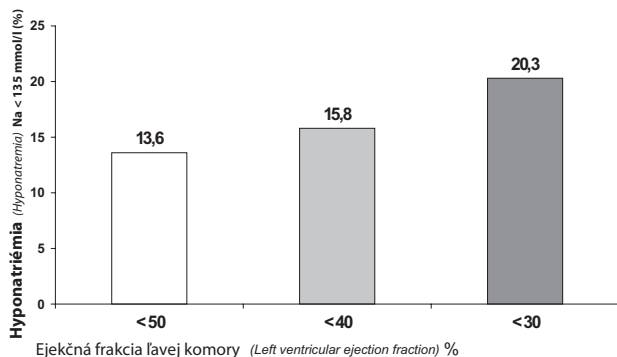
$p = 0,004$). Nezaznamenali sme významný rozdiel v nálezoch hyponatriémie u pacientov v iných klinických kategóriách ASZ, podobne ani v závislosti od ich veku, pohlavia, etiologie či komorbidít ASZ (**tabuľka 1**).

Hyponatriémia sa typicky vyskytovala u chorých s hypotenziou – systolický tlak krvi < 100 mmHg (31,7 vs. 13,4 %, $p < 0,001$), so zvýšenou náplňou jugulárnych vén (23,1 vs. 11,6 %, $p < 0,001$) a hepatomegáliou (22,1 vs. 12,5 %, $p < 0,001$). Významne častejšie sme zistili hyponatriémiu u pacientov s fibriláciou/flutterom predsiení (17,1 vs. 12,4 %, $p < 0,05$), komplexom QRS > 120 ms (20,7 vs. 13,0 %, $p = 0,008$) a ejekčnou frakciou ľavej komory (EF LK) pod 30 % (20,3 vs. 11,5 %, $p = 0,008$). Nebol rozdiel vo výskyte hyponatriémie v závislosti od prítomnosti iných fyzikálnych znakov ASZ či nálezu stázy na RTG snímke hrudníka (**tabuľka 1**). Výskyt hyponatriémie v závislosti od EF LK je na **obrázku 1**.

Hyponatriémia bola viac zastúpená u pacientov s anémiou definovanou podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (20,0 vs. 11,6 %, $p = 0,001$) (12). Častejšia bola aj u chorých s urémiou $> 8,5$ mmol/l (19,4 vs. 9,4 %, $p < 0,001$), kreatinínom > 170 μ mol/l (25,6 vs. 13,0 %, $p < 0,001$), hyperbilirubinémiou – sérový bilirubín > 25 μ mol/l (27,5 vs. 11,8 %, $p < 0,001$) a dyskaliémiou (draslík menej ako 3,5 mmol/l, resp. $> 5,0$ mmol/l) – 26,9 vs. 13,6 %, $p = 0,003$. Hyponatriémia sa nevyskytovala častejšie u pacientov s patologickými hodnotami nátriuretických peptidov (**tabuľka 2**).

V našom súbore nebol rozdiel vo výskyte hyponatriémie u pacientov liečených všeobecne intravenóznou liečbou, nitrátmi či diuretikami. Hyponatriémia sa častejšie vyskytovala u pacientov liečených inotropikami (vrátane levosimendanu) a/alebo vazopresormi (35,1 vs. 13,2 %, $p < 0,001$) (**tabuľka 2**).

Pri prepustení bola hyponatriémia frekventnejším nálezhom u chorých liečených naďalej furosemidom p.o. (20,5 vs.



Obrázok 1 Nárast výskytu hyponatriémie pri poklese ejekčnej frakcie ľavej komory

Figure 1 Increase in hyponatremia frequency with decreasing left ventricular ejection fraction

Tabuľka 2 Výskyt hyponatriémie (%) a jej asociácia s laboratornými nálezmi a indikovanou farmakoterapiou

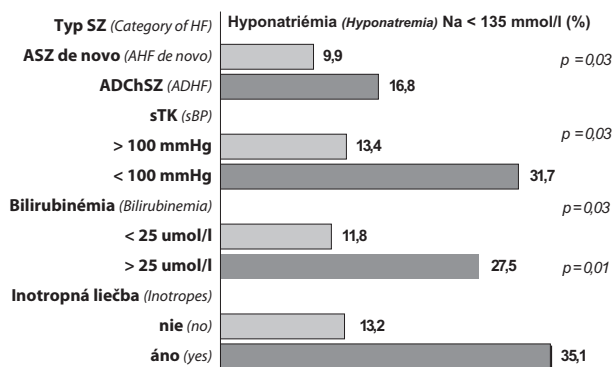
Table 2 Frequency (%) and association of hyponatremia with laboratory findings and indicated pharmacotherapy

Parameter (parameter)	áno (yes)	nie (no)	p
hyponatriémia (hyponatremia) (%)			
Laboratórny nález (Laboratory finding)			
Anémia podľa WHO kritérií (Anemia by WHO criteria)	20,0	11,6	0,001
Urea $> 8,5$ mmol/l	19,4	9,4	< 0,001
Kreatinín > 170 μ mol/l (Creatinine > 170 μ mol/l)	25,6	13,0	0,001
Bilirubín > 25 μ mol/l (Bilirubin > 25 μ mol/l)	27,5	11,8	< 0,001
Dyskaliémia (Dyskaliemia)	26,9	13,6	0,003
BNP > 400 pg/ml	11,3	22,2	0,207
NT-proBNP > 2000 pg/ml	30,2	0,0	0,097
Intravenózna liečba (Intravenous treatment)			
Nitráty (Nitrates)	12,8	15,1	0,282
Furosemid (Furosemide)	14,7	14,3	0,501
Inotropiká/vazopresory (Inotropes/vasopressors)	35,1	13,2	< 0,001
Perorálna liečba pri prepustení (Oral therapy at discharge)			
ACE inhibítory/sartany (ACE-inhibitors/ARBs)	11,8	21,4	< 0,001
Betablokátory (Beta-blockers)	10,8	19,8	< 0,001
Antagonisti aldosterónu (Aldosterone antagonists)	12,8	16,6	0,069
Furosemid (Furosemide)	20,5	13,7	0,037
Furosemid > 40 mg (Furosemide > 40 mg)	16,7	10,9	0,016
Furosemid > 80 mg (Furosemide > 80 mg)	22,6	10,8	< 0,001
Furosemid > 125 mg (Furosemide > 125 mg)	21,6	12,3	0,011
Hydrochlórtiazid (Hydrochlorothiazide)	14,4	14,7	0,546
Retardované nitráty (Slow-release nitrates)	7,7	16,2	0,003
Digoxín (Digoxin)	16,3	13,5	0,141
Statíny (Statins)	8,8	18,5	< 0,001

WHO – Svetová zdravotnícka organizácia (World Health Organization), BNP – nátriuretický peptid typu B (brain natriuretic peptide), NT-proBNP – N-terminálny fragment po rozštiepení prekursora nátriuretického peptidu typu B (amino-terminal fragment of the B-type natriuretic peptide prohormone), ACE – enzým konvertujúci angiotenzín (angiotensin-converting enzyme), ARBs – blokátory receptora 1 pre angiotenzín II (sartany) (angiotensin II receptor blockers)

13,7 %, $p = 0,037$), naopak menej u pacientov s odporúčaním inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín a/alebo sartanov (11,8 vs. 21,4 %, $p < 0,001$), betablokátorov (10,8 vs. 19,8 %, $p < 0,001$), retardovanými nitrátmi (7,7 vs. 16,2 %, $p = 0,003$) či statínmi (8,8 vs. 18,5 %, $p < 0,001$). Nebol rozdiel v podskupinách liečených hydrochlórtiazidom, digoxínom alebo antagonistami aldosterónu (**tabuľka 2**).

V multivariantnej analýze boli nezávisle asociovanými parametrami s hyponatriémiou akútne zhoršenie chronického SZ ako príčina hospitalizácie, hypotenzia a hyperbilirubinémia podľa uvedených kritérií (pre všetky $p = 0,03$), ako aj podávanie inotropnej/vazopresorické liečby ($p = 0,01$) (**obrázok 2**).



Obrázok 2 Parametre nezávisle asociované s hyponatriémiou

Figure 2 Parameters independently associated with hyponatremia

SZ – srdcové zlyhávanie (HF – heart failure), ASZ – akútne srdcové zlyhávanie (AHF – acute heart failure), ADChSZ – akútne dekompenzované chronické srdcové zlyhávanie (ADHF – Acute decompensated chronic heart failure), sTK – systolický tlak krvi (sBP – systolic blood pressure)

Diskusia

SLOVASEZ je prvým národným prieskumom v problematike ASZ. V snahe zobrazit' stav pacientov hospitalizovaných s ASZ v Slovenskej republike sa ho zúčastnilo 11 centier na všetkých úrovniach poskytovanej zdravotnej starostlivosti s primeranou geografickou distribúciou. Spádová populácia predstavovala 1 193 000 obyvateľov, t. j. približne 22 % celej populácie Slovenska. Hospitalizačná mortalita v SLOVASEZ bola 9,1%, čiže takmer 1,5-krát vyššia ako v európskom registri (6,7 %) pri približne rovnakej dĺžke hospitalizácie (9 dní) (13). Pod vyššiu mortalitu sa zrejme podpísalo nižšie využitie vazodilatancií (21 %) a levosimendanu (1 %) v akútnej fáze, ale predovšetkým oveľa početnejšia kardiálna a parakardiálna komorbidita – arteriálna hypertenzia (82 %), diabetes mellitus (42 %), renálna insuficiencia (31 %) a anémia (38 %) (14). Preto je nesmierne dôležité včas identifikovať pacientov vo vysokom riziku úmrtia a poskytnúť im rýchlu, cieleňú a komplexnú liečbu.

Hyponatriémia je prediktorom mortality a častým nálezom pri ASZ, diagnostikujeme ju približne u každého piateho pacienta (3 – 7). Koncentráciu sodíka v plazme určuje krvný prietok obličkami, karboanhydrázová aktivita, nátriuretické peptidy, aldosterón, renín a antidiuretický hormón (vazopresín) (15). Patogenéza hyponatriémie pri SZ je multifaktoriálna. Pokles srdcového výdaja vedie k hypoperfúzií obličiek, aktivácii renín-angiotenzín-aldosterónového systému a zvýšenému vyplavovaniu vazopresínu do krvi (16). Vplyv má aj znížená hladina a nedostatočný účinok nátriuretického peptidu typu B (BNP) a straty sodíka navodené diuretickou liečbou (17).

Vek a pohlavie nezohrávajú zásadnú úlohu v rozvoji hyponatriémie pri ASZ, hoci hyponatriémia vystupuje do

popredia ako mortalitný prediktor skôr u mladších pacientov bez početných komorbidít (18). Naopak hyponatriémia sa podľa našich aj literárnych údajov skôr spája s chronickým SZ v ťažšej funkčnej triede podľa NYHA klasifikácie (III a IV) s potrebou opakovaných hospitalizácií (3 – 5). V štúdií OPTIME-CHF (The Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure study) boli u pacientov s hyponatriémiou (< 135 mmol/l) významne vyššia hospitalizačná (5,9 %; $p < 0,015$) aj 60-dňová (15,9 vs. %; $p = 0,002$) mortalita a trend k vyššej potrebe rehospitalizácií (3). Výsledky potvrdila aj subanalýza neselektovanej populácie z amerického registra OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure). Hospitalizačná, respektíve 60- až 90-dňová mortalita dosahovala 6,0, respektíve 12,4 % u hyponatriemických pacientov oproti 3,2, respektíve 7,6 % u chorých bez hyponatriémie (pre obe porovnania $p < 0,001$). Potvrdila sa aj nižšia súvislosť ASZ de novo s hyponatriémiou – 10 vs. 12 % u pacientov bez hyponatriémie ($p < 0,001$) (5).

U pacientov s dilatálnou kardiomyopatiou sme zistili tendenciu k vyššiemu percentu hyponatriémie oproti chorým bez nej, čo koreluje s údajmi niektorých autorov (135,8 vs. 137,5 mmol/l u pacientov s neischemickou vs. ischemickou kardiomyopatiou, $p = 0,025$) (19). Dilatálna kardiomyopatia sa častejšie spája s blokádou ľavého Tawarovho ramienka (BLTR). Predĺžený QRS komplex alebo BLTR sú markermi nepriaznivej prognózy pri SZ. U pacientov s ASZ boli BLTR a hyponatriémia nezávislými prediktormi ročnej mortality u chorých, ktorí prežili štyri týždne od epizódy ASZ (20). V SLOVASEZ bol významne vyšší výskyt hyponatriémie u pacientov s predĺženým QRS komplexom, čo len potvrdzuje ich patofyziologickú spojitosť a známy prognostický nepriaznivý dopad (2).

V našej práci bola hyponatriémia štatisticky nevýznamne častejším nálezom aj u pacientov s ischemickou, naopak zriedkavejším u tých s hypertenznou etiológiou ASZ. Tieto údaje korelujú s údajmi v registri OPTIMIZE-HF, kde bol rozdiel – zrejme aj vzhľadom na veľkosť súboru (47 647 pacientov) – štatisticky významný (5).

V prípade akútneho koronárneho syndrómu vo forme infarktu myokardu s eleváciou ST-segmentu je nález hyponatriémie vo včasnej fáze (asi u 11 % pacientov) nezávislým prediktorom krátkodobej i dlhodobej mortality. Jej dlhodobý prognostický nepriaznivý dopad zrejme odráža výraznú neurohumorálnu aktiváciu v akútnej fáze i nasledujúcom poinfarktovom období (pri mediáne sledovania 31 mesiacov bol konfidenčný interval mortality 1,3 – 3,2; $p = 0,002$). Horšiu prognózu mali hyponatriemickí pacienti s redukovanou EF LK a v ťažšom stupni ASZ podľa Killipovej klasifikácie (21). V našom súbore bol nález hyponatriémie u pacientov s ASZ a akútnym koronárnym syndrómom (AKS) podobný – na úrovni 13 %. Nezistili sme rozdiel vo výskyte hypona-

triémie v závislosti od anamnézy infarktu myokardu, angíny pectoris či revaskularizácie. Tento fakt zrejme súvisí sčasti s menším podielom chorých s realizovanou koronarografiou (len asi 20 %) (14). Taktiež sme nepotvrdili významný rozdiel vo výskyte hyponatriémie medzi podskupinami pacientov s AKS a bez neho (podobne ani v prípade kardiogénneho šoku či izolovaného zlyhávania pravej komory). V uvedených podskupinách boli opäť pacienti zastúpení v nižšom počte – 9 %, 0,3 % a 0,8 % pre AKS, kardiogénny šok a izolované zlyhávanie pravej komory. ASZ s obrazom pľúcneho edému mala v našom súbore asi desatina pacientov (14). Nižší výskyt hyponatriémie (hoci nesignifikantne) u týchto chorých v SLOVASEZ môže súvisieť s uplatnením sa iných patofyziologických mechanizmov pri jeho vzniku. Okrem hypervolemie sa totiž v rozvoji pľúcneho edému uplatňujú procesy neurohumorálnej a zápalovej aktivácie a tiež redistribúcia telesnej tekutiny do pľúc, pričom pacient nemusí byť bezprostredne masívne hypervolemický so sprievodnou hyponatriémiou (22).

Pre chorých s hyponatriémiou sú typické hodnoty nižšej EF LK (3 – 5, 23). V registri OPTIMIZE-HF bola v podskupine s hyponatriémiou častejšie zaznamenaná hodnota EF LK menej ako 40 % a opačne potvrdená signifikantne nižšia hladina sérového sodíka u pacientov so systolickou dysfunkciou LK oproti pacientom s dobrou, respektíve zachovanou systolickou funkciou LK (5, 24). V SLOVASEZ sme zistili vyšší výskyt hyponatriémie iba u chorých s EF LK menšou ako 30 %. U týchto pacientov sú zrejme najviac rozvinuté hemodynamické a neurohumorálne zmeny pri výraznom poklese srdcového výdaja v dôsledku nízkej EF LK (25).

Zdá sa, že u hyponatriemických pacientov s ASZ sú frekventnejšie predsienňové arytmie. V registri OPTIMIZE-HF bola fibrilácia predsiení prítomná u 34,1 % hyponatriemických pacientov, v skupine chorých bez hyponatriémie bol jej výskyt na úrovni 30,0 % ($p < 0,001$) (5). Výsledky zo štúdie OPTIME-CHF oproti tomu nedokladujú rozdiel vo výskyte fibrilácie predsiení u pacientov v kvartile s najnižšou hladinou sodíka (3). Naše zistenia s významne častejším nálezom hyponatriémie u chorých s fibriláciou predsiení zrejme odrážajú isté rozdiely v charakteristikách súborov. V porovnaní so štúdiou OPTIME-CHF je populácia v SLOVASEZ staršia (priemerný vek 72 rokov oproti 68 rokom) a fibrilácia predsiení bola diagnostikovaná vo vyššom percente (43,5 vs. približne 32 %), čo sa mohlo premietnuť do rozdielnych výsledkov.

Nižšie hodnoty systolického tlaku krvi (sTK) pri prijatí sú známym nepriaznivým prognostickým markerom zvýšenej mortality počas hospitalizácie i na 60. až 90. deň po prepustení (26). U pacientov s hyponatriémiou sú dokumentované významne nižšie hodnoty sTK pri prijatí – priemerne 135,7 mmHg oproti 144,4 mmHg u chorých bez hyponatriémie v registri OPTIMIZE-HF (5). V SLOVASEZ sme podobne zistili signifikantne častejšie hyponatriémiu u chorých s hypotenziou, naopak nenašli sme rozdiel v závislosti od anamnézy artériovej hypertenzie. Tieto nálezy korelujú s výsledkami

štúdie OPTIME-CHF – bez rozdielu anamnézy artériovej hypertenzie v jednotlivých kvartiloch hladiny sodíka, naopak nález významne nižšieho sTK u chorých v kvartile s hyponatriémiou (priemerne 114 mmHg oproti 120, 120 a 123 mmHg v ostatných kvartiloch, $p < 0,001$) (3).

V našom súbore sme nezistili významné rozdiely v prítomnosti hyponatriémie v závislosti od znakov maloobehovej stázy (chrôpky, nález stázy na RTG hrudníka) a tiež periférnych opuchov či tretej srdcovej ozvy. Tieto zistenia sú v súlade s výsledkami štúdie OPTIME-CHF a naopak v kontraste s registrom OPTIMIZE-HF. Signifikantne častejšia hodnota hyponatriémie u pacientov so zvýšenou náplňou jugulárnych vén v SLOVASEZ nekoreluje s údajmi v spomínaných prácach, v ktorých sa prítomnosť hepatomegálie neuvádzala (významného prediktora hyponatriémie v našom súbore) (3, 5). Spojitosť hyponatriémie so znakmi prevažne veľkoobehovej stázy spolu s jej významne častejším nálezom u chorých so súčasnou hyperbilirubiniémiou je zrejme odrazom ťažšieho stupňa SZ s biventrikulárnym postihnutím, kongesciou a hypoperfúziou. Elevácia sérového bilirubínu pri prijatí je dokázaným markerom nepriaznivej prognózy s akútne zhoršeným chronickým SZ a je indikátorom potreby podania inotropnej liečby (27, 28).

Renálna dysfunkcia na podklade štrukturálnych zmien v dôsledku artériovej hypertenzie, diabetes mellitus, arteriosklerózy spolu s tzv. vazomotorickou nefropatiou (poškodenie neurohumorálnymi a hemodynamickými vplyvmi) je častým nálezom u pacientov s ASZ (29). Pokles syntézy erytroproteínu obličkami spolu s ďalšími mechanizmami vedie k rozvoju anémie pri SZ, k vzniku tzv. kardio-renálno-anemického syndrómu (30). V našom súbore sa hyponatriémia významne častejšie vyskytovala u pacientov s ASZ a sprievodnou anémiou, eleváciou renálnych parametrov a dyskaliémiou. Tieto údaje sa zhodujú s údajmi v literatúre (3, 5). Nezistili sme vzťah hyponatriémie v závislosti od elevácie nátriuretických peptidov, zrejme kvôli nízkemu počtu pacientov (17 %), ktorí ich mali vyšetrené (9).

Inotropná liečba je indikovaná pri SZ s obrazom nízkeho minútového objemu s prejavmi kongescie a hypoperfúzie napriek liečbe diuretikami či vazodilatanciami (2). V SLOVASEZ sa tiež nález častejšej hyponatriémie pri hypotenzii, znakoch veľkoobehovej stázy a hyperbilirubinií spája s jej vyšším výskytom u chorých liečených parenterálnymi inotropikami. Tieto výsledky sa zhodujú so svetovými údajmi (5). Naopak nezaznamenali sme rozdiel v náleze hyponatriémie v závislosti od použitia nitrátov či intravenózneho furosemidu.

Hyponatriémia často limituje liečebný účinok inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE-I) a sartanov z dôvodu zvýšeného rizika hypotenzie a renálnej dysfunkcie pri ich podaní. Podobne je jednou z príčin tzv. rezistencie na diuretiká, ktoré vzhľadom na svoj mechanizmus účinku nedosahujú v podmienkach hyponatriémie dostatočný klinický efekt (2). V našej práci sme zaznamenali signifikantne väčší výskyt hyponatriémie u pacientov liečených furosemidom (so vzostupom pri väčšej dávke diuretika), a u chorých nelieče-

ných ACE-I a/alebo santonmi, betablokátormi, nitrátmi či statínmi. Nesignifikantne častejšie sme zistili hyponatriémiu u chorých užívajúcich digoxín a antagonisty aldosterónu.

Hyponatriémia je nezávislým prediktorom hospitalizačnej, krátko- i dlhodobej mortality u pacientov s ASZ v prípade redukovanej i zachovanej systolickej funkcie, respektíve EF LK (31 – 33). V SLOVASEZ bola taktiež jedným z nezávislých prediktorov hospitalizačnej mortality (11). U chorých s perzistujúcou hyponatriémiou pri prepustení z nemocnice je riziko krátko- i dlhodobej mortality, ako aj rehospitalizácie ešte vyššie (4, 34). Percento chorých s hyponatriémiou bolo významne vyššie aj v našom súbore v podskupine chorých s údajom o opakovanej hospitalizácii pre ASZ. Racionálnou sa tak stáva potreba včas rozpoznať pacientov s hyponatriémiou a ako vysoko rizikovej podskupine pacientov s ASZ im poskytnúť cieľenú liečbu. V našom súbore sme zistili, že s hyponatriémiou sú nezávisle asociované z klinických parametrov akútne dekompenzované chronické SZ, hypotenzia a hyperlirubinémia (35). Hyponatriémia tak pri ASZ odráža pokročilosť ochorenia s vyčerpanou kontrakčnou schopnosťou myokardu, nízkym efektívnym cirkulujúcim objemom so systémovou hypoperfúziou napriek celkovej hypervolémii a kongescii tkanív. V multivariantnej analýze bola posledným nezávisle asociovaným parametrom podávaná inotropná/vazopresorická liečba, čo len potvrdzuje často kriticky klinický stav hyponatriemických pacientov. V ich manažmente je potrebné rešpektovať aktuálne odporúčania ESC. Možnosti konzervatívnej liečby samotnej hyponatriémie pri SZ sú v súčasnosti limitované – diéta s primeraným množstvom soli, reštrikcia tekutín, slučkové diuretiká v najnižšej účinnej dávke, inotropiká s cieľom zvýšiť srdcový výdaj (17). Nie je zatiaľ dokázané, či podanie antagonistov vazopresínu okrem symptomatického zlepšenia a korekcie hyponatriémie zlepšuje aj prognózu hyponatriemických pacientov (36 – 38).

Limitácie

Limitáciou práce je dotazníkový systém zberu dát s istou mierou subjektivity napriek preddefinovaným parametrom. Jednotlivé centrá s približne rovnakou spádovou oblasťou neposkytli porovnateľný počet pacientov do registra, čo poukazuje na potenciálne nedostatky v ich nábore. Nie všetky regióny a pracoviská Slovenska boli zastúpené a aproximácia je zaťažená možným percentom chyby. Diagnóza a výsledky vyšetrení (napríklad echokardiografického) neboli analyzované centrálné a vylúčiť nemožno ani isté prekryvanie v rámci klinickej klasifikácie SZ.

Záver

Pri správnej interpretácii aj rutinne vyšetrovaných parametrov môžeme získať silnú prediktívnu hodnotu vzhľadom

na ďalší osud pacienta. Hyponatriémiu možno včas diagnostikovať prakticky v každom nemocničnom zariadení v Slovenskej republike a hyponatriémia tento potenciál iste má. Je častým nálezom u pacientov so SZ a nezávislým prediktorom ich mortality. *Hyponatriémia signalizuje dlhodobý a akútne rozvinutý syndróm SZ so systémovou hypoperfúziou, takmer vždy s hypervolémiou, kongesciou a predovšetkým nepriaznivou prognózou s nevyhnutnosťou okamžitej komplexnej liečby (monitorované lôžka s intravenóznou aplikáciou liekov, optimalizácia farmakoterapie s využitím slučkových diuretik, nefarmakologické postupy – eliminačná terapia, resynchronizácia a náhrada srdca v indikovaných prípadoch).* Opatrenia je potrebné realizovať v čo najkratšom čase, keďže prognóza hyponatriemických pacientov sa stále spája s vysokou mortalitou. Východiskom v budúcnosti môžu byť akvaretiká – vaptány, je však potrebné overiť ich dlhodobý úžitok na prežívanie pacientov.

Autori deklarujú, že pri hodnotení údajov nedošlo k ovplyvneniu inou stranou.

PodĎakovanie

Autori ďakujú všetkým účastníkom zberu údajov, ako aj spoločnosti Abbott za poskytnutie nezávislého grantu. Investigátori sú uvedení v abecednom poradí: L. Antalík – Interné oddelenie NsP Brezno, M. Drozdík – Interné oddelenie Nemocnica Topoľčany, n.o., O. Herman – Interné oddelenie FN Trenčín, B. Hunková – Interné oddelenie NsP Dunajská Streda, V. Koščák – Interné oddelenie Nemocnica A. Leňa Humenné, n. o., V. Lisý – Interné oddelenie Lubovnianska nemocnica, n. o., P. Pillár – Interné oddelenie NsP Partizánske, M. Piskor – Interné oddelenie NsP MUDr. L. N. Jágeho Dolný Kubín, P. Poliačik – Kardiologická klinika FN Nitra, V. Spišák – Interné oddelenie, oddelenie arytmií a koronárnej jednotky NsP Žilina.

Literatúra

1. Gonçalvesová E, Fabián J. Srdcové zlyhávanie: definícia, terminológia a klasifikácia. *Cardiol* 2006;15(4):214-217.
2. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008;29:2388-2442.
3. Klein L, O'Connor CM, Leimberger JD, et al. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure. *Circulation* 2005;111(19):2454-2460.
4. Gheorghiade M, Rossi JS, Cotts W, et al. Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE trial. *Arch Intern Med* 2007;167(18):1998-2005.
5. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, 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(8):980-988.

6. Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, et al. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. *Eur Heart J* 2006;27(10):1207-1215.
7. Harjola V-P, Follath F, Nieminen MS, et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12(3):239-248.
8. Pontuch P. Poruchy metabolizmu vody a nátria. *Interná med* 2008;8(4):239-241.
9. Gonçalvesová E, Varga I, Lesný P, et al. za SLOVSeZ investigátorov. Charakteristiky a osud pacientov s akútnym srdcovým zlyhávaním v aktuálnej klinickej praxi. *Vnitr Lék* 2010;56(8):845-853.
10. Varga I, Lesný P, Solik P on behalf of the SLOVSeZ Investigators. Slovak acute heart failure survey – characteristics and outcomes of patients. *Eur J Heart Fail* 2010;9(Suppl 1):S234.
11. Lesný P, Varga I, Luknar M on behalf of the SLOVSeZ Investigators. Slovak acute heart failure survey – predictors of in-hospital mortality. *Eur Heart J* 2010;31(Abstr Suppl 1):1053.
12. World Health Organisation. Nutritional anaemias. Report of WHO scientific group. Geneva, Switzerland: World Health Organisation; 1968. Technical report series No. 405.
13. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006;27(22):2725-2736.
14. Varga I. Charakteristiky pacientov s akútnym srdcovým zlyhávaním na Slovensku. Dizertačná práca. Bratislava: Lekárska fakulta Univerzity Komenského 2010.
15. Meško D, Pullmann R. Krv – plazma – sérum. In: Meško D, Pullmann R, Nosáľová G. (Eds). *Vademékum klinickej biochémie*. Martin: Osveta; 1998:98-520.
16. Farmakis D, Filippatos G, Parissis J, et al. Hyponatremia in heart failure. *Heart Fail Rev* 2009;14(2):59-63.
17. Kazory A. Hyponatremia in heart failure: revisiting pathophysiology and therapeutic strategies. *Clin Cardiol* 2010;33(6):322-329.
18. Barsheshet A, Shotan A, Cohen E, et al. Predictors of long-term (4-year) mortality in elderly and young patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12(8):833-840.
19. Lourenço C, Saraiva F, Martins H, et al. Ischemic versus non-ischemic cardiomyopathy – are there differences in prognosis? Experience of advanced heart failure center. *Rev Port Cardiol* 2010;30(2):181-197.
20. Huvelle E, Fay R, Alla F, et al. Left bundle branch block and mortality in patients with acute heart failure syndrome: a substudy of the EFICA cohort. *Eur J Heart Fail* 2010;12(2):156-163.
21. Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S, et al. Hyponatremia and long-term mortality in survivors of acute ST-elevation myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006;166(7):781-786.
22. Cotter G, Metra M, Milo-Cotter O, et al. Fluid overload in acute heart failure – re-distribution and other mechanisms beyond fluid accumulation. *Eur J Heart Fail* 2008;10(2):165-169.
23. Balling L, Schou M, Videbæk L, et al. for the Danish Heart Failure Clinics Network. *Eur J Heart Fail* 2011;13(9):968-973.
24. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(8):768-777.
25. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341(8):577-585.
26. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* 2006;296(18):2217-2226.
27. Shinagawa H, Inomata T, Koitabashi T, et al. Increased serum bilirubin levels coincident with heart failure decompensation indicate the need for intravenous inotropic agents. *Int Heart J* 2007;48(2):195-204.
28. Shinagawa H, Inomata T, Koitabashi T, et al. Prognostic significance of increased serum bilirubin levels coincident with cardiac decompensation in chronic heart failure. *Circ J* 2008;72(3):364-369.
29. Gheorghiade M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(7):557-573.
30. Angermann CE. Comorbidities in heart failure: a key issue. *Eur J Heart Fail Supplements* 2009;8(Suppl 1):i5-i10.
31. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure. *JAMA* 2003;290(19):2581-2587.
32. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, et al. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(1):76-84.
33. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J* 2008;29(3):339-347.
34. Rusinaru D, Buiciuc O, Leborgne L, et al. Relation of serum sodium level to long-term outcome after a first hospitalization for heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2009;103(3):405-410.
35. Varga I, Lesný P, Solik P, et al. Hyponatremia – available and reliable predictor in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail Suppl* 2011;10(Suppl 1):S254.
36. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure. The EVEREST outcome trial. *JAMA* 2007;297(12):1319-1331.
37. Abraham WT, Aranda JM, Boehmer JP, et al. Rationale and design of the treatment of hyponatremia based on lixivaptan in NYHA class III/IV cardiac patient evaluation (the BALANCE study). *Clin Trans Sci* 2010;3(5):249-253.
38. Aronson D, Verbalis JG, Mueller M, et al. on behalf of the DILIPO investigators. Short- and long-term treatment of dilutional hyponatremia with satavaptan, a selective arginine vasopressin V₂-receptor antagonist: the DILIPO study. *Eur J Heart Fail* 2011;13(3):327-336.