

Agata Galas, Paweł Krześciński, Grzegorz Gielerak, Wiesław Piechota,
Beata Uziębło-Życzkowska, Adam Stańczyk, Katarzyna Piotrowicz, Agnieszka Jurek,
Łukasz Michalczyk, Małgorzata Kurpaska, Małgorzata Banak, Andrzej Skrobowski

Otrzymano: 12.09.2018
Zaakceptowano: 29.10.2018
Opublikowano: 31.07.2019

Niewydolność serca jako wielonarządowy zespół kliniczny – charakterystyka kliniczna chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia niewydolności serca

Heart failure as a multi-system clinical syndrome – an experience in cohort of acutely decompensated patients

Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Lek. Agata Galas, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel.: +48 261 817 358, e-mail: agalas@wim.mil.pl

Streszczenie

Wstęp: Niewydolność serca jest jednostką chorobową o zróżnicowanej etiologii i patogenezie. Dodatkowo w grupie chorych z niewydolnością serca obserwuje się liczne choroby współistniejące, takie jak: nadciśnienie tętnicze, migotanie przedsionków, przewlekła choroba nerek, niedokrwistość i niedobór żelaza. Celem pracy jest charakterystyka pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzenia niewydolności serca, ze szczególnym uwzględnieniem chorób współistniejących oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. **Metody:** Do badania włączono 102 chorych powyżej 18. roku życia, hospitalizowanych z powodu zaostrzenia objawów niewydolności serca. W badanej grupie zebrano szczegółowy wywiad dotyczący chorób współistniejących, dokonano oceny klinicznej oraz oznaczono parametry biochemiczne. **Wyniki:** Wśród chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia niewydolności serca dominowali mężczyźni (76,5%) i przeważała niedokrwienna etiologia niewydolności serca (63,7%). Najczęstszą chorobą współistniejącą było nadciśnienie tętnicze (66,6%), a hipotensja występowała u 2% chorych. Największą grupę stanowili chorzy z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (60,8%). Spośród nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych podwyższone stężenie cystatyny C stwierdzono u 94,7% chorych, a hiperurykemię u 75,5%. Niedokrwistość występowała u 55,9%, a niedobór żelaza u 78,3% chorych. **Wnioski:** Chorzy z niewydolnością serca są szczególnie trudną grupą, w związku z występowaniem licznych chorób współistniejących, często mających wpływ na rokowanie. Dekompensacja układu sercowo-naczyniowego stwarza ryzyko dysfunkcji wielu narządów, co wymaga szczegółowej oceny biochemicznej, w tym oznaczeń stężeń kreatyniny, cystatyny C, kwasu moczowego, parametrów czerwonych krwinek i parametrów metabolizmu żelaza.

Słowa kluczowe: ostra niewydolność serca, badania laboratoryjne, niewydolność nerek, kreatynina, niedokrwistość

Abstract

Background: Heart failure is a condition with diverse aetiology and pathogenesis. This is associated with higher rates of comorbidities, such as i.e. hypertension, atrial fibrillation chronic kidney disease, anaemia and iron deficiency. The purpose of this study was to characterise patients hospitalised due to acutely decompensated heart failure, with a particular emphasis on any comorbidities and laboratory test abnormalities. **Material and methods:** A total of 102 patients aged over 18 years, hospitalised due to acute decompensated heart failure. Thorough medical history (including any concomitant diseases) was obtained from all patients. They also underwent a clinical examination and biochemical tests. **Results:** The subjects included were mostly men (76.5%) with ischemic aetiology (63.7%). The most common comorbidity was hypertension (66.6%), while hypotension affected only 2% of patients. The most common heart failure subtype was heart failure with reduced ejection fraction (60.8%). The detected blood test abnormalities included elevated cystatin C levels in 94.7%, hyperuricaemia in 75.5%, anaemia in 55.9%, and iron deficiency in 78.3% of patients. **Conclusion:** Most of acute decompensated heart failure patients suffer from comorbidities with a documented impact on prognosis. Cardiovascular decompensation poses a risk of multi-organ dysfunction and estimating its actual consequences requires a detailed assessment of complex laboratory tests, including levels of creatinine, cystatin C, uric acid, red blood cell parameters and iron metabolism parameters.

Keywords: acute heart failure, laboratory tests, kidney failure, creatinine, anaemia

WPROWADZENIE

Niewydolność serca (*heart failure*, HF) jest obecnie jednym z nielicznych schorzeń, w których rokowanie się nie poprawiło, mimo intensywnego rozwoju medycyny⁽¹⁾. Szacuje się, że HF dotyczy około 2% populacji⁽²⁾, ale jej częstość wzrasta do ponad 10% u osób powyżej 70. roku życia⁽³⁾. Niewydolność serca poprzez długotrwały negatywny wpływ na jakość życia i zdolność do pracy oraz duże obciążenie rodzin chorych skutkuje wysokimi kosztami społecznymi⁽⁴⁾. Niemalże znaczenie dla systemu opieki zdrowotnej ma również wymiar ekonomiczny leczenia chorych z HF⁽⁵⁾.

Rosnąca częstość występowania HF wynika między innymi z procesu starzenia się społeczeństwa. Wiąże się z tym częste występowanie chorób współtowarzyszących, takich jak: choroba niedokrwienna serca, miażdżycza obwodowa, schorzenia płuc, cukrzyca i przewlekła choroba nerek⁽⁶⁾. Coraz więcej uwagi poświęca się też niedokrwistości i niedoborowi żelaza, często współistniejącym z HF⁽⁷⁻¹⁰⁾. Dodatkowe obciążenia chorobowe mogą utrudniać rozpoznanie HF, ograniczając możliwości jej leczenia, jak również pogarszają rokowanie krótkoterminowe i odległe^(2,11-13). Przykładem jest dysfunkcja nerek, która u chorych z ostrą dekomensacją HF (*acute decompensated HF*, ADHF) może wynikać zarówno z niewydolności mięśnia sercowego jako pompy i związanego z nią zmniejszenia rzutu serca oraz narastającego zastoiny żylny, jak i ze zbyt gwałtownego i intensywnego odwodnienia⁽¹⁴⁾. Kompleksowa ocena chorych przyjmowanych do szpitala z powodu ADHF ma kluczowe znaczenie dla ustalenia optymalnego postępowania terapeutycznego.

Dlatego też celem niniejszej pracy jest szczegółowa ocena pacjentów hospitalizowanych z powodu ADHF, ze szczególnym uwzględnieniem jej manifestacji klinicznej, schorzeń współistniejących oraz zaburzeń biochemicznych.

MATERIAŁ I METODY

Do badania prospektywnego i obserwacyjnego zostali włączeni chorzy obu płci, w wieku ≥ 18 lat, przyjęci do Kliniki Kardiologii i Chorób Wewnętrznych w okresie od listopada 2014 do marca 2017 roku z powodu ADHF, definiowanej zgodnie z wytycznymi European Society of Cardiology⁽²⁾, wymagający dożylnego stosowania leków diuretycznych. Kryteria wyłączenia stanowiły: 1) niestabilna dławica piersiowa; 2) ostry zespół wieńcowy przebyty w ciągu ostatnich 12 tygodni/zabieg pomostowania naczyń wieńcowych w ciągu ostatnich 12 tygodni; 3) wdrożenie terapii resynchronizującej (*cardiac resynchronisation therapy*, CRT) w ciągu ostatniego roku (lub planowana implantacja stymulatora CRT w ciągu najbliższych 24 miesięcy); 4) wstrząs niekardiogeny; 5) wady zastawkowe lub inne wady nabyte serca wymagające interwencji chirurgicznej; 6) kardiomiopatia przerostowa; 7) ciężkie nadciśnienie płucne lub inna ciężka choroba płuc [ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD)/astma

oskrzelowa]; 8) źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze; 9) niedokrwistość (stężenie hemoglobiny $< 10,0$ g/dl); 10) ostra i/lub zdekomensowana choroba niekardiologiczna; 11) zatorowość płucna; 12) przewlekła choroba nerek – stadium 5. i/lub stosowanie hemodializy przy przyjęciu; 13) ciężka lub przewlekła choroba zapalna, ciężka infekcja (w tym stany gorączkowe, potwierdzone radiologicznie zapalenie płuc, podejrzenie wstrząsu septycznego); 14) choroba nowotworowa; 15) ciężkie zaburzenia psychiczne; 16) brak zgody pacjenta na udział w badaniu.

Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyki Wojskowego Instytutu Medycznego (zgoda nr 14/WIM/2012), a każdy uczestnik wyraził pisemną zgodę na udział w badaniu. Projekt został zarejestrowany w bazie ClinicalTrials.gov (NCT 02355769).

Badanie przedmiotowe i podmiotowe przeprowadzono ze szczególnym uwzględnieniem wywiadu dotyczącego objawów klinicznych, schorzeń współistniejących i przyjmowanych leków. W badaniu przedmiotowym oceniono wartości: częstości akcji serca (*heart rate*, HR), skurczowego (*office systolic blood pressure*, SBP) i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (*office diastolic blood pressure*, DBP) oraz czynników konstytucyjnych [wzrost, masa ciała, wskaźnik masy ciała (*body mass index*, BMI), obwód talii].

Badania laboratoryjne wykonano z obwodowej krwi żyłnej pobranej na czczo w godzinach porannych (7.30–8.30). W pełnej krwi określono stężenie hemoglobiny, hematokryt oraz rozpiętość rozkładu objętości erytrocytów (*red blood cell distribution width*, RDW). W surowicy oznaczono stężenia: mocznika, kreatyniny, cystatyny C, glukozy na czczo (*fasting glucose*, FG), kwasu moczowego (*uric acid*, UA), cholesterolu całkowitego (*total cholesterol*, TC), cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej (*low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) i wysokiej gęstości (*high-density lipoprotein cholesterol*, HDL-C), triglicerydów (*triglycerides*, TG), N-końcowego fragmentu mózgowego propeptydu natriuretycznego (*N-terminal pro-brain natriuretic peptide*, NT-proBNP), wysokoczułej troponiny T (*high-sensitivity troponin T*, hsTnT), żelaza, ferrytyny (dane dostępne dla 60 pacjentów), utajoną zdolność wiązania żelaza (*unsaturated iron-binding capacity*, UIBC) i całkowitą zdolność wiązania żelaza (*total iron-binding capacity*, TIBC). Za punkty odcięcia dla parametrów niestandardowych przyjęto wartości zgodne z zastosowanymi metodami laboratoryjnymi: cystatyna C $> 0,95$ mg/l, kreatynina $> 1,2$ mg/dl, hsTnT > 14 ng/l, żelazo < 70 μ g/dl, UA > 7 mg/dl dla mężczyzn oraz $> 5,7$ mg/dl dla kobiet. W ocenie szacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) stosowano wzór MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), który uznaje się za odpowiedni w populacji chorych z HF⁽¹⁵⁾. Natomiast za nieprawidłowe wartości stężenia NT-proBNP oraz wartości wskazujące na niedobór żelaza uznano stężenia rekomendowane przez obowiązujące wytyczne⁽²⁾ – odpowiednio: NT-proBNP > 300 pg/ml, ferrytyna < 100 μ g/l i/lub ferrytyna 100–299 μ g/l przy wysyceniu transferyny $< 20\%$ (iloraz stężenia żelaza do TIBC $\times 100\%$).

Badanie echokardiograficzne wykonywano przy użyciu aparatów Vivid S6 (GE-Healthcare, USA) i Vivid 7 (GE-Healthcare, Chicago, Illinois, USA). Ocenie zostały poddane pomiary dotyczące wielkości jam serca, kurczliwości i grubości ścian lewej komory, frakcji wyrzutowej oraz morfologii i funkcji zastawek serca. W raporcie odnotowywano obecność umiarkowanej lub ciężkiej niedomykalności zastawki mitralnej, trójdzielnej i aortalnej, a także istotnej stenozы zastawki aortalnej oraz wartości liczbowe następujących parametrów: końcoworozkurczowy wymiar lewej komory (*left ventricle end-diastolic diameter*, LVEDD), końcoworozkurczowy wymiar prawej komory (*right ventricle end-diastolic diameter*, RVEDD), grubość przegrody międzykomorowej (*intraventricle septum diameter*, IVS), wymiar lewego przedsionka (*left atrial diameter*, LAD), rejestrowanych w projekcji przymostkowej w osi długiej.

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną danych przeprowadzono z wykorzystaniem oprogramowania MS Office Excel 2013 oraz Statistica 12.0 (StatSoft Inc.). Rozkład danych oceniono wzrokowo na histogramach. Wyniki dla zmiennych jakościowych wyrażono jako liczności i odsetki procentowe, a dla zmiennych ciągłych – jako średnią \pm SD (*standard deviation*, odchylenie standardowe).

WYNIKI

Charakterystyka kliniczna

W badanej grupie dominowali mężczyźni ($n = 78$, 76,5%), a średni wiek wyniósł $71,4 \pm 12,5$ roku. Większość badanych stanowili chorzy w III klasie według NYHA (New York Heart Association; $n = 66$, 64,7%), dolegliwości spoczynkowe (IV klasa) zgłosiło 36 osób (35,3%). U 10,8% ($n = 11$) zaostrzenie HF miało obraz kliniczny obrzęku płuc. Niewydolność serca *de novo* rozpoznano u 1/3 badanych ($n = 34$, 33,3%), a jej etiologię niedokrwinną u 63,7% ($n = 65$). Do najczęściej zgłaszanych dolegliwości należały duszność wysiłkowa, duszność typu *ortopnoe* i obrzęki (tab. 1). W ocenie przedmiotowej niemal u wszystkich chorych (98,1%) stwierdzano osłuchowe cechy zastójnego płucnego, a u 3/4 – obrzęki obwodowe. Nie odnotowano istotnej bradykardii, a hipotensja z SBP <90 mm Hg wystąpiła jedynie u 2% badanych.

Schorzenia współistniejące rozpoznane w przeszłości przedstawiono szczegółowo w tab. 2. W wywiadach stwierdzano najczęściej: chorobę niedokrwinną serca, nadciśnienie tętnicze, migotanie przedsionków, wady zastawkowe i cukrzycę. Dane dotyczące leków przyjmowanych przed przyjęciem przedstawiono w tab. 3 (uzyskane dla 100 chorych).

Ocena echokardiograficzna

Badanie echokardiograficzne wykonano u 97 badanych. Średnia wartość frakcji wyrzutowej lewej komory

	n (%) / średnia \pm SD
Badanie podmiotowe	
Duszność spoczynkowa, n (%)	41 (40,2)
Duszność wysiłkowa, n (%)	100 (98,1)
Duszność typu <i>ortopnoe</i> , n (%)	78 (76,4)
Napadowa duszność nocna, n (%)	44 (43,1)
Ból w klatce piersiowej, n (%)	25 (24,5)
Kołatania serca, n (%)	33 (32,4)
Obrzęki, n (%)	80 (78,4)
Patologiczny wzrost masy ciała, n (%)	40 (39,2)
Utrata apetytu, n (%)	21 (20,6)
Badanie przedmiotowe	
HR, 1/min, średnia (SD)	87,4 \pm 24,2
SBP, mm Hg, średnia (SD)	135,4 \pm 26,8
DBP, mm Hg, średnia (SD)	81,8 \pm 13,5
Nadciśnienie tętnicze (SBP >140 mm Hg, DBP >90 mm Hg), n (%)	26 (25,5)
Hipotensja (SBP <90 mm Hg), n (%)	2 (1,9)
Tachykardia >120 bpm, n (%)	7 (6,7)
Bradykardia <40 bpm, n (%)	0 (0,0)
<i>Tachypnoe</i> , n (%)	21 (20,6)
Trzeszczenia, n (%)	100 (98,1)
Obrzęki, n (%)	77 (75,5)
Wodobrzusze, n (%)	16 (15,7)
Hipoperfuzja obwodowa n (%)	10 (9,8)
Hepatomegalia, n (%)	18 (17,7)
bpm – beats per minute – uderzenia na minutę; DBP – diastolic blood pressure, rozkurczowe ciśnienie tętnicze; HR – heart rate, częstość akcji serca; SBP – systolic blood pressure, skurczowe ciśnienie skurczowe; SD – standard deviation, odchylenie standardowe.	

Tab. 1. Charakterystyka grupy

Choroby współistniejące	n (%)
Przebyty MI, n (%)	42 (41,1)
Przebyte CABG, n (%)	18 (17,6)
Przebyta PTCA, n (%)	36 (35,3)
Nadciśnienie tętnicze, n (%)	68 (66,6)
Migotanie przedsionków, n (%)	54 (52,9)
Umiarkowana do ciężkiej wada serca, n (%)	60 (58,8)
Przebyte chirurgiczne leczenie wady serca, n (%)	12 (11,7)
Przebyte wszczępienie ICD, n (%)	10 (9,8)
Przebyte wszczępienie stymulatora CRT, n (%)	6 (5,9)
Przebyte wszczępienie PPM, n (%)	16 (15,7)
Przebyty udar, n (%)	9 (8,8)
Choroba tętnic obwodowych, n (%)	6 (5,9)
Cukrzyca, n (%)	50 (49,0)
POChP, n (%)	15 (14,7)
Przewlekła choroba nerek (stadium \geq 3), n (%)	30 (29,4)
Palenie tytoniu, n (%)	
Obecnie	14 (13,7)
W przeszłości	58 (56,9)
Dane przedstawione są jako n (%).	
CABG – coronary artery bypass graft, pomostowanie aortalno-wieńcowe;	
CRT – cardiac resynchronisation therapy, terapia resynchronizująca;	
ICD – implantable cardioverter defibrillator, wszczepialny kardiowerter-defibrilator;	
MI – myocardial infarction, zawał serca; POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc; PPM – permanent pacemaker, układ stymulujący serce;	
PTCA – percutaneous transluminal coronary angioplasty, przeszczepna angioplastyka wieńcowa.	

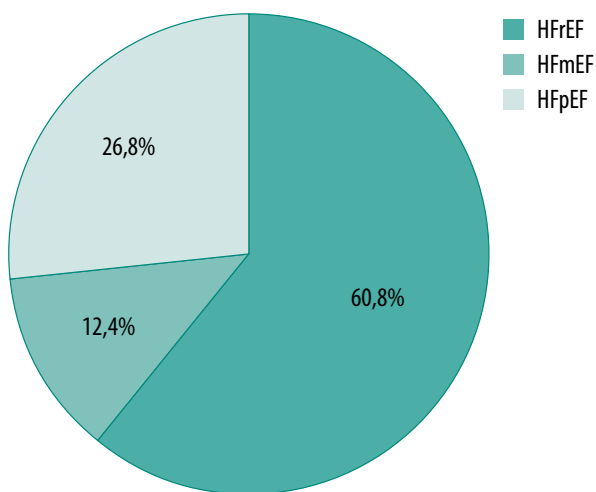
Tab. 2. Charakterystyka grupy – wywiad i przebyte procedury

	n (%)	
	Cała grupa (n = 100)	Wcześniej rozpoznana HF (n = 67)
ACE-I, n (%)	62 (62,0)	46 (68,7)
ARB, n (%)	10 (10,0)	7 (10,4)
Beta-adrenolityki, n (%)	78 (78,0)	60 (89,6)
Antagoniści aldosteronu, n (%)	33 (33,0)	28 (41,8)
Diuretyki, n (%)	74 (74,0)	60 (89,6)
Iwabradyna, n (%)	2 (2,0)	1 (1,5)
Digoksyna, n (%)	7 (7,0)	5 (7,5)
Amiodaron, n (%)	13 (13,0)	12 (17,9)
Nitraty, n (%)	12 (12,0)	9 (13,4)
Antagoniści kanałów wapniowych, n (%)	21 (21,0)	11 (16,4)
Statyny, n (%)	58 (58,0)	49 (73,1)
Leki przeciwpłytkowe, n (%)	37 (37,0)	30 (44,8)
Leki przeciwkrzepliwne, n (%)	47 (47,0)	38 (56,7)

Dane są przedstawione jako n (%).
ACE-I – *angiotensin-converting enzyme inhibitors*, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę; **ARB** – *angiotensin receptor blockers*, antagoniści receptora dla angiotensyny.
 Dane dostępne dla n = 100.

Tab. 3. Charakterystyka grupy – leki stosowane przed hospitalizacją

(left ventricular ejection fraction, LVEF) wynosiła $37,3 \pm 14,1\%$, LVEDD – $59,2 \pm 10,2$ mm, RVEDD – $35,3 \pm 5,7$ mm, LAD – $47,3 \pm 0,60$ mm. Umiarkowaną lub ciężką wadę zastawkową stwierdzano z następującymi częstościami: niedomykalność zastawki mitralnej (*mitral regurgitation*, MR) – 48,4% (n = 47), niedomykalność zastawki trójdzielnej (*tricuspid regurgitation*, TR) – 36,1% (n = 35), niedomykalność zastawki aortalnej (*aortic regurgitation*, AR) – 2,1% (n = 2), stenozę zastawki aortalnej (*aortic stenosis*, AS) – 10,3% (n = 10). Na podstawie oceny LVEF chorych sklasyfikowano do kategorii HF, jak przedstawiono na ryc. 1.



Ryc. 1. Badana grupa – kategorie HF [HFrEF – HF z upośledzoną frakcją wyrzutową, <40%; HFmEF (HF with mid-range ejection fraction) – HF z łagodnie upośledzoną frakcją wyrzutową, 40–49%; HFpEF (HF with preserved ejection fraction) – HF z zachowaną frakcją wyrzutową, ≥50%]

Badania laboratoryjne

Markery sercowe. Średnie wartości stężenia NT-proBNP były istotnie podwyższone. Podobnie średnie stężenie hsTnT istotnie odbiegało od wartości 99. percentyla w zbiorowości osób zdrowych (<14 ng/l) (tab. 4). Zwraca jednak uwagę istotnie prawoskośny rozkład tych zmiennych z medianą i odstępem międzykwartylowym odpowiednio dla NT-proBNP – 3952 pg/ml i 1775–8181 pg/ml, dla hsTnT – 35,3 ng/l i 23,0–58,7 ng/l.

Parametry nerkowe i metaboliczne. U ponad połowy chorych wartości eGFR wynosiły <60 ml/min/1,73 m² (tab. 4, ryc. 2). Równocześnie u niemal każdego chorego (94,7%) podwyższone było stężenie cystatyny C. Dotyczyło to również 42 chorych (89,4%) z eGFR >60 ml/min/1,73 m² (ryc. 3). W ocenie parametrów metabolicznych zwraca uwagę istotnie podwyższone stężenie UA, dające podstawy do rozpoznania hiperurykemii u 75,5% badanych.

Parametry gospodarki żelazem i morfologiczne krwi. Niedokrwistość stwierdzono u ponad połowy badanych (55,9%) (tab. 4), a niedobór żelaza u niemal ¾ z nich (78,3%).

OMÓWIENIE

Szczegółowa ocena chorych z ADHF ujawniła złożoność problemów klinicznych, które należy brać pod uwagę w procesie diagnostyczno-terapeutycznym. W ocenie podmiotowej i przedmiotowej stwierdzono częste współwystępowanie schorzeń pogarszających rokowanie tych pacjentów. Szczegółowa ocena zaburzeń biochemicznych potwierdziła, że wiele nieprawidłowości pozostaje do chwili hospitalizacji nierozpoznanych. Pogłębienie diagnostyki o ocenę parametrów takich jak stężenie cystatyny C, parametry czerwono-krwinkowe i gospodarki żelazem umożliwiło identyfikację istotnych patofizjologicznie zaburzeń powiązanych z załamaniami funkcji układu sercowo-naczyniowego.

Wywiady chorobowe i prezentacja kliniczna. W badanej grupie dominowali mężczyźni, średni wiek przekraczał 70 lat, a najczęstszą przyczyną HF było pozawałowe uszkodzenie mięśnia lewej komory. Charakterystyka podstawowa badanej grupy odpowiada danym z rejestrów ATTEND⁽¹⁶⁾, ADHERE⁽¹⁷⁾, OPTIMIZE-HF⁽¹⁸⁾ i EHFS II⁽¹⁹⁾ (tab. 5). U 1/3 chorych destabilizacja kliniczna okazała się pierwszą manifestacją wcześniej nierozpoznanej HF, co jest zgodne z danymi z dużych rejestrów^(19,20). Stosunkowo rzadką prezentacją kliniczną stanowił obrzęk płuc (11%), który we wcześniejszych pracach był raportowany częściej (u 16–37% chorych)^(19,20). Hipotensja wystąpiła jedynie u 2% (1 na 50 chorych), co jest zgodne z obecnym stanem wiedzy⁽²⁾. Obserwacja ta może skłaniać do stosowania nitrogliceryny, która jako lek wazodylatacyjny może być bezpiecznie stosowana u większości chorych z ADHF⁽²⁾. Wiadomo zaś, że powszechna praktyka jest nieco odmienna – według różnych rejestrów nitrogliceryna jest włączana u mniej niż połowy chorych^(19,21–24).

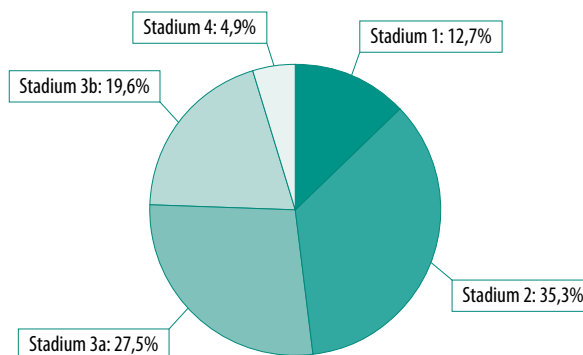
	n (%) / średnia ± SD
Markery sercowe	
NT-proBNP ^{101a} , pg/ml, średnia (SD)	6197 ± 7057
hsTnT ¹⁰⁰ , ng/l, średnia (SD)	103,1 ± 257,5
Parametry nerkowe	
Kreatynina ¹⁰² , mg/dl, średnia (SD)	1,31 ± 0,51
Mocznik ¹⁰² , mg/dl, średnia (SD)	54,0 ± 26,2
eGFR MDRD ¹⁰² , ml/min/1,73 m ² , średnia (SD)	62,2 ± 23,9
Cystatyna C ⁹⁵ , mg/dl, średnia (SD)	1,62 ± 0,58
Cystatyna C >0,95 mg/l ⁹⁵ , n (%)	90 (94,7)
Parametry metaboliczne	
Glukoza ¹⁰² , mg/dl, średnia (SD)	137,7 ± 76,0
Tc ⁹⁸ , mg/dl, średnia (SD)	136,7 ± 47,1
HDL-C ⁹⁸ , mg/dl, średnia (SD)	43,1 ± 16,8
LDL-C ⁹⁸ , mg/dl, średnia (SD)	87,5 ± 38,9
TG ⁹⁸ , mg/dl, średnia (SD)	100,8 ± 53,9
UA ⁹⁸ , mg/dl, średnia (SD)	8,52 ± 2,37
Hiperurykemia, >7 mg/dl [M] i >5,7 mg/dl [K] ⁹⁸ , n (%)	74 (75,5)
Parametry gospodarki żelazowej	
Żelazo ⁹⁷ , µg/dl, średnia (SD)	56,4 ± 28,3
Ferrytyna ⁶⁰ , µg/l, średnia (SD)	144,4 ± 197,5
UIBC ⁹⁷ , µg/dl, średnia (SD)	273,8 ± 79,2
TIBC ⁹⁷ , µg/dl, średnia (SD)	327,2 ± 76,5
Saturacja transferyny ⁹⁷ , %, średnia (SD)	18,3 ± 10,9
Niedobór żelaza (ferrytyna <100 µg/l i/lub ferrytyna 100–299 µg/l przy saturacji transferyny <20%) ⁶⁰ , n (%)	45 (78,3)
Parametry morfologii krwi	
WBC ¹⁰² , k/m ³ , średnia (SD)	8,59 ± 3,61
RBC ¹⁰² , mln/m ³ , średnia (SD)	4,35 ± 0,79
Hb ¹⁰² , g/dl, średnia (SD)	12,6 ± 2,6
RDW ⁹⁹ , g/dl, średnia (SD)	15,5 ± 2,6
Hematokryt ¹⁰² , %, średnia (SD)	38,5 ± 6,2
Niedokrwistość (Hb <13 g/dl [M], Hb <12 g/dl [K]) ¹⁰² , n (%)	57 (55,9)

^a Indeks górny wskazuje liczbę pacjentów z dostępnymi danymi. Dane są przedstawione jako średnia.

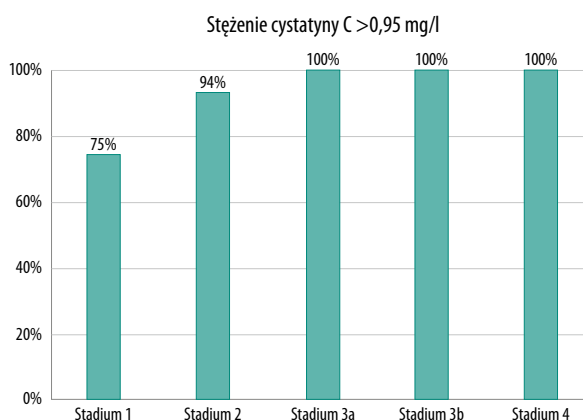
eGFR – estimated glomerular filtration rate, szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego; **Hb** – hemoglobina; **HDL-C** – high-density lipoprotein cholesterol, cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; **hsTnT** – high-sensitivity troponin T, troponina T wysokiej czułości; **LDL-C** – low-density lipoprotein cholesterol, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; **MDRD** – Modification of Diet in Renal Disease Study; **NT-proBNP** – N-terminal pro-brain natriuretic peptide, N-końcowy fragment mózgowego propeptydu natriuretycznego; **RBC** – red blood cells, czerwone krwinki; **RDW** – red cell width, wskaźnik rozkładu objętości erytrocytów; **SD** – standard deviation, odchylenie standardowe; **TC** – total cholesterol, cholesterol całkowity; **TG** – triglycerides; **TIBC** – total iron-binding capacity, całkowita zdolność wiązania żelaza; **UA** – uric acid, kwas moczowy; **UIBC** – unsaturated iron-binding capacity, utajona zdolność wiązania żelaza; **WBC** – white blood cells, białe krwinki.

Tab. 4. Charakterystyka grupy – badania laboratoryjne przy przyjęciu

Ocena echokardiograficzna. W badanej grupie dominowali chorzy z HF ze zredukowaną frakcją wyrzutową (*HF with reduced ejection fraction*, HFrEF), choć niemały odsetek stanowili również ci z zachowaną LVEF. Uzyskane dane potwierdzają dotychczasowe obserwacje. Według rejestrów 40–50% chorych hospitalizowanych z powodu ADHF cechuje się prawidłową lub niemal prawidłową funkcją skurczową lewej komory^(25–28). W badaniu NHFA⁽²⁷⁾ wartość LVEF >50% prezentowało 30%, a w badaniu RELAX-AHF – 26% badanych⁽²⁹⁾.



Ryc. 2. Przewlekła choroba nerek w badanej grupie (stadium 1 – eGFR >90 ml/min/1,73 m², stadium 2 – eGFR 60–89 ml/min/1,73 m², stadium 3a – 45–59 ml/min/1,73 m², stadium 3b – eGFR 30–44 ml/min/1,73 m², stadium 4 – eGFR <30 ml/min/1,73 m²)



Ryc. 3. Odsetek pacjentów z podwyższonym stężeniem cystatyny C w zależności od stadium przewlekłej choroby nerek (stadium 1 – eGFR >90 ml/min/1,73 m², stadium 2 – eGFR 60–89 ml/min/1,73 m², stadium 3a – 45–59 ml/min/1,73 m², stadium 3b – eGFR 30–44 ml/min/1,73 m², stadium 4 – eGFR <30 ml/min/1,73 m²)

Leczenie. Mimo że u 2/3 pacjentów występowała wcześniej rozpoznana HF, nie byli oni optymalnie leczeni. Ponad 20% osób nie otrzymywało ani inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (*angiotensin-converting enzyme inhibitors*, ACE-I), ani antagonistów receptora angiotensyny (*angiotensin II receptor blockers*, ARB), a 10% nie było leczonych beta-adrenolitykiem. Równocześnie niemal wszyscy wymagali stosowania diuretyków (90%). Dane innych autorów nie są bardziej optymistyczne. W badaniu JCARE-CARD^(24,25) jedynie 51,2% chorych otrzymywało ACE-I lub ARB. Podobne wyniki uzyskano w EHFS II (63,1%)⁽¹⁹⁾. Jeszcze mniejsza liczba chorych otrzymywała beta-adrenolityk – odpowiednio 22% i 43,2%.

Schorzenia towarzyszące. Charakterystyka prezentowanej grupy jest pod tym względem zbliżona do wyników dużych rejestrów i badań klinicznych (tab. 4), choć opisywaną populację wyróżnia nieco częstsze występowanie cukrzycy (44%). W rejestrze EHFS II występowała ona u 32,8%⁽¹⁹⁾,

	Badana grupa	EHFS II ⁽¹⁹⁾	ADHERE ⁽¹⁷⁾	OPIMIZE-HF ⁽¹⁸⁾	ATTEND ⁽¹⁶⁾	JCARE-CARD ⁽²⁴⁾
Cecha						
HR, 1/min	87,4	NA	NA	86,6	99	87,8
SBP, mm Hg	135,4	132,1	143,8	142,7	147	134,3
DBP, mm Hg	81,8	NA	79	76,4	NA	75,4
Duszność spoczynkowa, %	40,2	NA	34	44	NA	66,7
Duszność wysiłkowa, %	98,1	NA	89	61	NA	85,8
Duszność typu <i>ortopnoe</i> , %	77,2	NA	NA	27,4	68,5	NA
Obrzęki, %	75,5	NA	65	65	67,7	53,3
Trzeszczenia, %	98,1	NA	68	NA	77,6	51,7
Choroby współistniejące, %						
Nadciśnienie tętnicze	66,6	62,5	73	71	70,6	52,1
Cukrzyca	49	32,8	44	42	34	29,8
Przewlekła choroba nerek	29,7	16,8	30	20	NA	11,3
Niedokrwistość	55,9	14,7	53	18	NA	20,3
POChP	14,7	19,3	31	28	9	5,8
Migotanie przedsionków	52,9	38,7	31	31	40	34,9
Leki stosowane przed hospitalizacją, %						
ACE-I	62	55	41	40		26,5
ARB	10	9,3	12	12		28,9
Beta-adrenolityki	78	43,2	48	53		22,3
MRA	33	28,1	NA	7		24,1
Diuretyki	74	71,2	70	65,7		61
NA – data not available, dane niedostępne. ACE-I – <i>angiotensin-converting enzyme inhibitors</i> , inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę; ARB – <i>angiotensin receptor blockers</i> , antagoniści receptora dla angiotensyny; POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc; DBP – <i>diastolic blood pressure</i> , rozkurczowe ciśnienie tętnicze; HR – <i>heart rate</i> , częstość akcji serca; MRA – <i>mineralocorticoid receptor antagonists</i> , antagoniści receptora mineralokortykosteroidów; SBP – <i>systolic blood pressure</i> , skurczowe ciśnienie tętnicze.						

Tab. 5. Porównanie charakterystyki klinicznej badań dotyczących ostrej HF

a w JCARE-CARD – u 29,8% badanych⁽²⁴⁾. Często stwierdzano migotanie przedsionków, co jest zgodne z obserwacjami z polskich rejestrów, w których arytmii tę odnotowuje się u 56,8% chorych z HF⁽³⁰⁾.

Badania laboratoryjne. Należy jednak podkreślić, że dopiero szczegółowa ocena zaburzeń biochemicznych potwierdziła, że wiele nieprawidłowości do chwili hospitalizacji pozostaje nierozpoznanych.

Dzięki poszerzonej diagnostyce laboratoryjnej ujawniono rzeczywisty odsetek chorych z zaburzeniem funkcji nerek. Przewlekłą chorobę nerek stwierdzaną w wywiadach odnotowano u 29,4% badanych. Natomiast na podstawie wstępnych badań eGFR <60 ml/min/1,73 m² stwierdzono u 60% chorych. Dla porównania, w rejestrze JCARE-CARD przewlekłą chorobę nerek odnotowano u 11,3% chorych⁽²⁴⁾, w ADHERE – u 30%⁽¹⁷⁾, a w EHFS II – u 16,8%⁽¹⁹⁾. Ocena stężenia cystatyny C ujawniła jednak, że jedynie u 5% badanych funkcja nerek była prawdopodobnie niezaburzona. Tak duże rozbieżności pomiędzy wywiadami a stanem bieżącym wynikały niewątpliwie z destabilizacji całego organizmu, ale wartość dodana stężenia cystatyny C w ocenie funkcji nerek u chorych z ostrą HF wydaje się przekonująca. W pracy Breidthardta i wsp.⁽³¹⁾ udowodniono, że jego podwyższona wartość u chorych z ADHF jest czynnikiem ryzyka śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny, niezależnym m.in. od stężenia mózgowego peptydu natruretycznego (*brain natriuretic peptide*, BNP).

W badanej grupie stężenie cystatyny było podwyższone nawet u chorych z prawidłowym stężeniem kreatyniny i eGFR >90 ml/min/1,73 m². Co ważne, stężenie cystatyny C nie jest zależne od wieku i masy mięśniowej^(32,33).

Ocena parametrów czerwonokrwinkowych ujawniła, że niedokrwistość występuje często u chorych z zaostrzeniem HF, a RDW jest u nich zazwyczaj nieprawidłowa. W niniejszym badaniu niedokrwistość stwierdzono u 56% chorych, podczas gdy w polskiej populacji rejestru HF Pilot Survey – u prawie ¼⁽³⁰⁾. W badanej grupie wartość średnia RDW wynosiła 15,3%, co odpowiada wartościom z górnego kwartyla wskazywanym przez badaczy tego zjawiska⁽³⁴⁾. Wasilewski i wsp.⁽³⁴⁾ w grupie chorych z najwyższym RDW (>14,6%) zaobserwowali istotnie niższą LVEF oraz większe wymiary lewej komory w porównaniu z grupami z niższą RDW. Co więcej, odnotowano u nich 8-krotnie wyższą śmiertelność w porównaniu z grupą z najniższą RDW.

W badanej grupie u 78,3% chorych stwierdzono niedobór żelaza, wpływający niekorzystnie na metabolizm i funkcjonowanie kardiomiocytów, a także nasilający aktywację współczulną, która może być przyczyną dekomensacji HF⁽³⁵⁾. Jest to szczególnie istotne w kontekście doniesień dotyczących korzystnego wpływu dożylną suplementacji żelaza u chorych z przewlekłą HF^(8,36,37).

Szczególną uwagę zwraca również odnotowana wysoka częstość występowania podwyższonego stężenia UA.

Hiperurykemia u 75% badanych jest zaskakującą obserwacją. W dostępnym piśmiennictwie podwyższone stężenie UA opisywano rzadziej – u 43% chorych z obniżoną i u 57% z zachowaną LVEF⁽³⁸⁾. Jednym z czynników sprzyjających hiperurykემii może być przewlekłe leczenie diuretykami⁽³⁹⁾, ale nie wydaje się to tłumaczyć skali tego zjawiska. Ważnym zagadnieniem klinicznym jest sposób postępowania w takich przypadkach i rozstrzygnięcie, czy wszyscy tacy chorzy powinni być leczeni inhibitorem oksydazy ksantynowej, co sugerują niektórzy eksperci⁽⁴⁰⁾.

Opisane zaburzenia biochemiczne autorzy uznają za szczególnie istotne obserwacje. Potwierdzają one złożoność patofizjologiczną ostrej HF. Niewątpliwie współistnienie tych nieprawidłowości wpływa istotnie na rokowanie chorych, choć związki przyczynowo-skutkowe są w tym przypadku trudne do ustalenia i wymagają dalszych badań.

OGRANICZENIA PRACY

Ekstrapolację wyników badań autorów na wszystkich chorych z ADHF ograniczają kryteria wyłączenia z badania, w tym np. wykluczenie chorych z ostrym zespołem wieńcowym, którzy byli włączani do niektórych rejestrów (EHFS II). Ze względu na zakres metodyki projektu nie wszyscy chorzy z ADHF przyjmowani do Kliniki autorów wyrazili zgodę na udział w badaniu, co ograniczyło liczebność grupy. Pewnym ograniczeniem jest również wykonywanie badania echokardiograficznego w różnym czasie od przyjęcia do szpitala, co może nie odzwierciedlać w pełni wartości LVEF czy istotności wad zastawkowych w okresie najwyraźniejszej dekomensacji. Wskazane w wynikach nieliczne braki danych nie powinny mieć istotnego wpływu na ich interpretację.

WNIOSKI

Diagnostyka i leczenie chorych z ADHF wymagają podejścia holistycznego. U większości pacjentów współwystępują schorzenia o udowodnionym wpływie na ich rokowanie. Dekompensacja układu sercowo-naczyniowego jest zagrożeniem funkcji niemal wszystkich narządów, a oszacowanie jej rzeczywistych konsekwencji wymaga szczegółowej oceny klinicznej i poszerzonej diagnostyki. Nowe parametry laboratoryjne, takie jak stężenie cystatyny C, parametry czerwonekrwinkowe i gospodarki żelazem, umożliwiają identyfikację istotnych patofizjologicznie zaburzeń, które powinny być uwzględnione w procesie terapeutycznym w przypadku chorych z HF.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji orazścić sobie prawo do tej publikacji.

Źródło finansowania

Badanie było wspierane przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego oraz Wojskowy Instytut Medyczny (grant nr 213/WIM).

Podziękowania

Autorzy chcieliby podziękować personelowi medycznemu Kliniki za opiekę nad chorymi i zbieranie danych.

Piśmiennictwo

1. Rywik TM, Koziarek J, Piotrowski W et al.: Trends in heart failure mortality in Poland between 1980 and 2010. *Pol Arch Med Wewn* 2013; 123: 664–671.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al.; Authors/Task Force Members; Document Reviewers: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 891–975.
3. Mosterd A, Hoes AW: Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93: 1137–1146.
4. Cowie MR, Anker SD, Cleland JGF et al.: Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization. *ESC Heart Fail* 2014; 1: 110–145.
5. Czech M, Opolski G, Zdrojewski T et al.: The costs of heart failure in Poland from the public payer's perspective. Polish programme assessing diagnostic procedures, treatment and costs in patients with heart failure in randomly selected outpatient clinics and hospitals at different levels of care: POLKARD. *Kardiologia Pol* 2013; 71: 224–232.
6. Fernandez-Gasso L, Hernando-Arizaleta L, Palomar-Rodríguez JA et al.: Trends, causes and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure: 11-year population-based analysis with linked data. *Int J Cardiol* 2017; 248: 246–251.
7. Scrutinio D, Passantino A, Guida P et al.: Prognostic impact of comorbidities in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic heart failure. *Eur J Intern Med* 2016; 34: 63–67.
8. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J et al.; CONFIRM-HF Investigators: Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015; 36: 657–668.
9. Cohen-Solal A, Damy T, Terbah M et al.: High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 984–991.
10. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA et al.: Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J* 2013; 165: 575–582.e3.
11. Arora S, Patel P, Lahewala S et al.: Etiologies, trends, and predictors of 30-day readmission in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2017; 119: 760–769.
12. Arora S, Lahewala S, Hassan Virk HU et al.: Etiologies, trends, and predictors of 30-day readmissions in patients with diastolic heart failure. *Am J Cardiol* 2017; 120: 616–624.
13. O'Meara E, Rouleau JL, White M et al.; ANCHOR Investigators: Heart failure with anemia: novel findings on the roles of renal disease, interleukins, and specific left ventricular remodeling processes. *Circ Heart Fail* 2014; 7: 773–781.
14. Damman K, Valente MAE, Voors AA et al.: Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014; 35: 455–469.
15. Smilde TD, van Veldhuisen DJ, Navis G et al.: Drawbacks and prognostic value of formulas estimating renal function in patients with chronic heart failure and systolic dysfunction. *Circulation* 2006; 114: 1572–1580.
16. Sato N, Kajimoto K, Asai K et al.: Acute decompensated heart failure syndromes (ATTEND) registry. A prospective observational multicenter cohort study: rationale, design, and preliminary data. *Am Heart J* 2010; 159: 949–955.e1.

17. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL et al.; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators: Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; 149: 209–216.
18. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM et al.: Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF): rationale and design. *Am Heart J* 2004; 148: 43–51.
19. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K et al.; EuroHeart Survey Investigators; Heart Failure Association, European Society of Cardiology: EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006; 27: 2725–2736.
20. Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF et al.: Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med* 2011; 37: 619–626.
21. Carlson MD, Eckman PM: Review of vasodilators in acute decompensated heart failure: the old and the new. *J Card Fail* 2013; 19: 478–493.
22. Costanzo MR, Johannes RS, Pine M et al.: The safety of intravenous diuretics alone versus diuretics plus parenteral vasoactive therapies in hospitalized patients with acutely decompensated heart failure: a propensity score and instrumental variable analysis using the Acutely Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. *Am Heart J* 2007; 154: 267–277.
23. Aziz EF, Kukin M, Javed F et al.: Effect of adding nitroglycerin to early diuretic therapy on the morbidity and mortality of patients with chronic kidney disease presenting with acute decompensated heart failure. *Hosp Pract (1995)* 2011; 39: 126–132.
24. Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M et al.: Characteristics, management, and outcomes for patients during hospitalization due to worsening heart failure – a report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *J Cardiol* 2013; 62: 95–101.
25. Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S et al.; JCARE-CARD Investigators: Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 2009; 73: 1893–1900.
26. Farré N, Lupon J, Roig E et al.; GICCAT Investigators: Clinical characteristics, one-year change in ejection fraction and long-term outcomes in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: a multicentre prospective observational study in Catalonia (Spain). *BMJ Open* 2017; 7: e018719.
27. National Heart Failure Audit. April 2014 – March 2015.
28. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW et al.; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators: Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 76–84.
29. Filippatos G, Teerlink JR, Farmakis D et al.: Serelaxin in acute heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction: results from the RELAX-AHF trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 1041–1050.
30. Fedyk-Łukasik M, Wizner B, Opolski G et al.: Quality of care of hospitalised patients with heart failure in Poland in 2013: results of the second nationwide survey. *Kardiol Pol* 2017; 75: 527–534.
31. Breidhardt T, Sabti Z, Ziller R et al.: Diagnostic and prognostic value of cystatin C in acute heart failure. *Clin Biochem* 2017; 50: 1007–1013.
32. Fliser D, Ritz E: Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 79–83.
33. Westhuyzen J: Cystatin C: a promising marker and predictor of impaired renal function. *Ann Clin Lab Sci* 2006; 36: 387–394.
34. Wasilewski J, Pyka Ł, Hawranek M et al.: Prognostic value of red blood cell distribution width in patients with left ventricular systolic dysfunction: insights from the COMMIT-HF registry. *Cardiol J* 2018; 25: 377–385.
35. Palazzuoli A, Gallotta M, Iovine F et al.: Niedokrwistość w niewydolności serca: częste współwystępowanie z niewydolnością nerek, czyli zespół niedokrwistości sercowo-nerkowej. *Folia Cardiologica Excerpta* 2008; 3: 264–270.
36. Ponikowski P, Filippatos G, Colet JC et al.; FAIR-HF Trial Investigators: The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function: an analysis of the FAIR-HF study. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 329–339.
37. Gutzwiller FS, Pfeil AM, Comin-Colet J et al.: Determinants of quality of life of patients with heart failure and iron deficiency treated with ferric carboxymaltose: FAIR-HF sub-analysis. *Int J Cardiol* 2013; 168: 3878–3883.
38. Palazzuoli A, Ruocco G, De Vivo O et al.: Prevalence of hyperuricemia in patients with acute heart failure with either reduced or preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2017; 120: 1146–1150.
39. Huang H, Huang B, Li Y et al.: Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 15–24.
40. Widecka K, Szymański FM, Filipiak KJ et al.: Stanowisko ekspertów dotyczące hiperurykemii i jej leczenia u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. *Arterial Hypertens* 2017; 21: 1–9.