

Giá trị tiên lượng của acid uric với tỷ lệ tử vong của bệnh nhân suy tim cấp

Vương Thị Ánh Tuyết*, Đỗ Kim Bằng**

Bác sĩ nội trú, Bộ môn Tim mạch, Đại học Y Hà Nội*

Viện Tim mạch Việt Nam, Bệnh viện Bạch Mai**

TÓM TẮT

Tổng quan: Nồng độ acid uric (AU) huyết thanh đã được biết đến là một yếu tố tiên lượng trong bệnh lý suy tim. Tuy nhiên giá trị tiên lượng của nồng độ AU cao và những yếu tố tác động làm tăng acid uric trong suy tim cấp chưa được biết rõ.

Phương pháp: 200 bệnh nhân suy tim cấp phải nhập viện được đưa vào nghiên cứu. Các bệnh nhân này sẽ được phân loại thành 2 nhóm: Nhóm có nồng độ AU huyết thanh thấp (Nam < 7 mg/dL, nữ < 6 mg/dL, n=55) và nhóm có nồng độ AU huyết thanh cao (Nam >7, nữ >6, n=155) tùy theo giá trị nồng độ AU được định lượng trong vòng 24h sau nhập viện. Bệnh nhân nghiên cứu được theo dõi cho đến 6 tháng sau xuất viện.

Kết quả: Đường cong Kaplan – Meier cho thấy tỷ lệ sống còn ở nhóm AU thấp cao hơn có ý nghĩa so với nhóm AU cao. Phân tích hồi quy Cox đa biến cho thấy nồng độ AU cao (HR: 1,135 95%CI 1,023 – 1,258) là một yếu tố tiên lượng độc lập tử vong trong vòng 6 tháng.

Kết luận: Nồng độ AU là một yếu tố tiên lượng độc lập trên bệnh nhân suy tim cấp phải nhập viện.

Từ khóa: Acid uric, suy tim cấp, tử vong.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tim ngày càng trở thành một vấn đề sức khỏe nghiêm trọng, với tỷ lệ mắc bệnh ngày càng tăng, là gánh nặng cho ngành y tế nói riêng và xã hội nói chung. Tại Mỹ, suy tim ảnh hưởng đến gần 6,2 triệu người, là bệnh chính ở khoảng 1 triệu người và là

bệnh kèm theo ở khoảng 2 triệu người nhập viện hằng năm.¹ Ước tính cho đến năm 2030 có hơn 8 triệu người tại ở Hoa Kỳ (cứ 33 người thì có 1 người) mắc suy tim.² Khoảng 1% đến 2% tổng ngân sách y tế tại đây chi trả cho điều trị suy tim.³ Tỷ lệ tử vong của bệnh nhân nội trú chiếm tới 4% đến 12% và có thể tăng lên tới 20% đến 25% đối với những nhóm nguy cơ cao.⁴⁻⁹

Chẩn đoán sớm và điều trị ổn định suy tim góp phần giảm nhẹ gánh nặng bệnh tật, cải thiện cuộc sống của bệnh nhân cũng như giảm tải cho cho các cơ sở y tế.¹⁰ Càng ngày hiểu biết về sinh bệnh học của suy tim đã giúp ích to lớn trong điều trị suy tim dẫn đến cải thiện tiên lượng ở những bệnh nhân này.

Giữa thập niên 50 và đầu thập niên 60 của thế kỷ XX đã xuất hiện hàng loạt những công trình nghiên cứu đánh giá mối tương quan giữa acid uric với các biến cố tim mạch như bệnh mạch vành, suy tim cấp... Sự gia tăng của nồng độ acid uric huyết thanh đã được chứng minh có liên quan đến tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân có bệnh lý động mạch vành và tiên lượng kém ở bệnh nhân có suy tim.¹¹ Năm 2009, nghiên cứu tiến cứu của Alimonda và cộng sự (CS)¹¹ đã chỉ ra rằng nồng độ acid uric huyết thanh là yếu tố tiên lượng độc lập tử vong do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân suy tim cấp phải nhập viện. Trong khi đó, Okazaki và CS¹² (2016) tiến hành nghiên cứu trên 889 bệnh nhân suy tim cấp cũng đưa ra kết luận tương tự.

Tại Việt Nam nghiên cứu vai trò AU huyết thanh tiên lượng tử vong và tái nhập viện trong suy tim đặc biệt là suy tim cấp chưa được thực hiện. Đây là một

xét nghiệm sinh hóa thường quy, dễ thực hiện nhưng chưa được chú trọng đầy đủ trong thực hành lâm sàng. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “Đánh giá mối liên quan giữa nồng độ acid uric với tỷ lệ tử vong và tái nhập viện của bệnh nhân suy tim cấp tại Viện Tim mạch Việt Nam.” với 2 mục tiêu:

1. Tìm hiểu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân nhập viện vì suy tim cấp tại Viện Tim mạch Việt Nam.

2. Tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ acid uric huyết thanh khi nhập viện với tỷ lệ tử vong và tái nhập viện trong vòng 6 tháng.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán suy tim cấp (theo ESC 2016)¹³ nhập Viện Tim mạch Việt Nam, Bệnh viện Bạch Mai (chúng tôi chọn được 200 bệnh nhân).

Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân có bệnh lý gây tăng AU huyết thanh từ trước: Gút, bệnh đa u tủy xương, thiếu máu tan máu, bệnh bạch cầu (leucemia), dùng hoá chất điều trị ung thư hoặc đã dùng các thuốc hạ acid uric máu.

Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, theo dõi dọc theo thời gian.

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Đây là phân tích sống còn nên cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức:

$$n = \frac{C(h+1)^2}{(2-p_2-p_1)(h-1)^2}$$

Với mức ý nghĩa $\alpha = 0,05$ và $\beta = 0,05$ (Power = 0,95) $\rightarrow C = 13,0$.

Từ nghiên cứu của tác giả Okazaki¹³ về vai trò của AU huyết thanh trong tiên lượng suy tim cấp: Tỷ lệ tử vong ở nhóm tăng AU huyết thanh là $p_2 =$

19% và tỷ lệ tử vong ở nhóm không tăng AU huyết thanh là $p_1 = 9\%$.

$$h = \frac{\ln(p_1)}{\ln(p_2)} = 1,45$$

Thay vào công thức trên, cỡ mẫu tối thiểu trong nghiên cứu $n = 224$ bệnh nhân.

Địa điểm thực hiện nghiên cứu

Viện Tim mạch Việt Nam, Bệnh viện Bạch Mai.

Thời gian

Nghiên cứu được tiến hành trên những bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân của nghiên cứu trong thời gian từ tháng 12/2018 đến tháng 06/2020. Theo dõi đến 6 tháng sau xuất viện.

Thống kê xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 25.0. Mô tả các đặc điểm dân số nghiên cứu, với các biến liên tục có phân phối chuẩn trình bày dưới dạng trung bình \pm độ lệch chuẩn, với các biến phân loại trình bày dưới dạng trị số tuyệt đối (tỷ lệ phần trăm): n (%). Biến liên tục không có phân phối chuẩn trình bày dưới dạng trung vị và giá trị ứng với 25% và 75%.

Các phương pháp thống kê áp dụng trong nghiên cứu như sau: phép kiểm T cho biến liên tục có phân phối chuẩn, phép kiểm Wilcoxon range sum test (MannWhitney) cho biến liên tục không có phân phối chuẩn, phép kiểm chi bình phương cho các biến nhị giá.

- Đường biểu diễn sống còn bằng phương pháp Kaplan-Meier, kiểm định logrank.

- Phân tích hồi quy Cox đa biến: mô hình này giúp xác định các yếu tố nguy cơ độc lập của tử vong do mọi nguyên nhân trong suy tim cấp.

Giá trị $p < 0,05$ được chọn là ngưỡng có ý nghĩa thống kê, phép kiểm định 2 phía.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nồng độ AU trung bình của toàn bộ đối tượng

ngiên cứu là 8,22 mg/dL; 72,5% bệnh nhân có nồng độ AU tăng (Nam >7 mg/dl, nữ >6 mg/dl). Mối liên quan giữa nồng độ AU khi nhập viện với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân suy tim cấp được thể hiện trong Bảng 1. Nam giới chiếm 56% toàn bộ bệnh nghiên cứu với tuổi trung bình là 62,0915,67. Không có sự khác biệt về giới và tuổi giữa 2 nhóm có nồng độ AU cao và thấp. Nhịp tim lúc nhập viện; tỷ lệ NYHA III, IV; tỷ lệ có phù và ran ẩm

ở nhóm có nồng độ AU tăng đều cao hơn có ý nghĩa so với nhóm có nồng độ AU không tăng. Chỉ số NT-proBNP ở nhóm AU tăng là 650,1 (352,7 – 1320,5) cao hơn hẳn ở nhóm không tăng AU là 408 (250 – 771,9), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0,033. Chỉ số creatinine huyết thanh ở nhóm có nồng độ AU huyết thanh không tăng là 83,42 ± 23,98 thấp hơn hẳn ở nhóm có nồng độ AU tăng là 96,29 ± 24,98; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0,001.

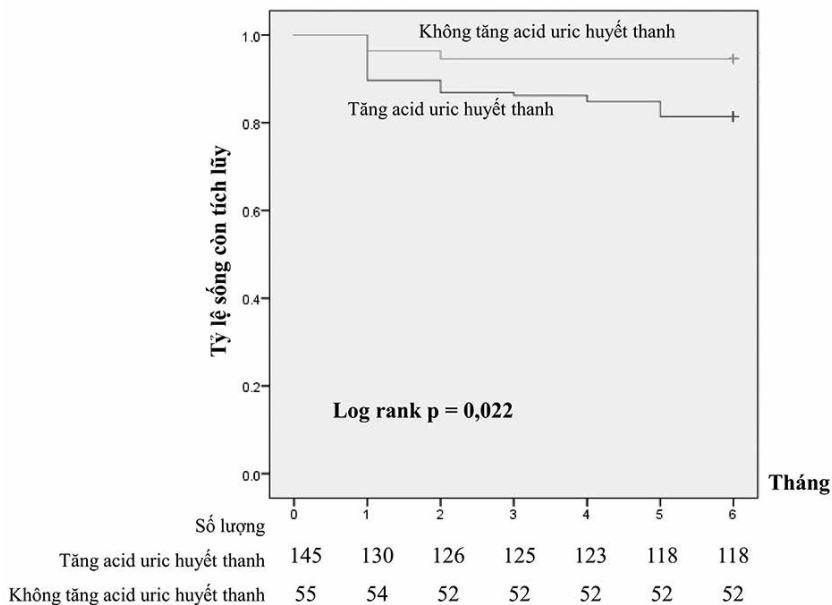
Bảng 1. Mối liên quan giữa acid uric với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Đặc điểm	Tăng acid uric		P
	Không (n=55)	Có (n=145)	
Tuổi	63,0215,10	64,3915,76	0,682
Giới (% nam)	61,8	53,8	0,307
THA (%)	41,8	37,9	0,615
ĐTĐ (%)	14,5	14,5	0,991
RLLPM (%)	69,1	74,5	0,443
BMI ≥ 25 (%)	10,9	6,9	0,385
HATT (mmHg)	121,5527,77	114,59	0,076
HATTr (mmHg)	73,6413,68	70,2213,18	0,114
Nhịp tim (chu kỳ/phút)	90,96 ± 20,71	98,34 ± 22,34	0,026
NYHA III, IV (%)	63,6	81,4	0,008
Phù (%)	21,8	36,6	0,047
Ran ẩm (%)	36,4	57,9	0,006
Gan to (%)	20,0	33,1	0,070
Sốc tim (%)	7,3	11,7	0,359
Ure (mmol/L)	6,90 ± 2,03	7,97 ± 3,49	0,074
Creatinin (µmol/L)	83,42 ± 23,98	96,29 ± 24,98	0,001
CrCl (ml/p)	59,79 ± 21,20	52,32 ± 20,85	0,022
Glucose (mmol/L)	7,27 ± 3,25	7,53 ± 3,73	0,333
Natri (mmol/L)	138,25 ± 4,21	138,40 ± 4,45	0,956
Kali (mmol/L)	3,780,42	4,030,57	0,004
NT proBNP (pmol/L)	408,0 (250,00 – 771,90)	650,10 (352,70 – 1320,50)	0,003
Troponin T (ng/L)	40 (19,50-224,30)	35,70 (23,08 – 77,06)	0,983
Cholesterol (mmol/L).	1,14	3,971,07	0,745

Triglycerid(mmol/L).	1,64 ± 1,03	1,51 ± 0,78	0,857
HDL - C (mmol/L).	1,07 ± 0,46	1,04 ± 0,34	0,941
LDL - C (mmol/L).	2,220,87	2,26	0,777
Rung nhĩ (%)	32,7%	28,3%	0.350
Chức năng tâm thu thất trái (% EF).	41,75 ± 13,95	39,78 ± 16,38	0.307

THA: Tăng huyết áp, ĐTĐ: Đái tháo đường, RLLPM: Rối loạn lipid máu, BMI: Chỉ số khối cơ thể, HATT: Huyết áp tâm thu, HATTtr: Huyết áp tâm trương, CrCl: Độ thanh thải creatinin. HDL - C: High density lipoprotein cholesterol: Lipoprotein trọng lượng phân tử cao, LDL - C (Low density lipoprotein cholesterol): Lipoprotein trọng lượng phân tử thấp.

Đường cong Kaplan Meier ở biểu đồ 1. So sánh tử vong do mọi nguyên nhân giữa nhóm suy tim cấp có tăng AU huyết thanh với suy tim cấp không tăng AU huyết thanh qua 6 tháng theo dõi ta thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p=0,022). Phân tích hồi quy Cox đa biến chứng minh tăng nồng độ AU là một yếu tố tiên lượng độc lập tử vong trong 6 tháng theo dõi (HR: 1,16; Khoảng tin cậy 95%: 1,001 – 1,345) (Bảng 3).



Biểu đồ 1. Đường cong sống còn Kaplan-Meier ở nhóm suy tim cấp tăng AU

Bảng 2. Phân tích hồi quy Cox đơn biến giữa tỉ lệ tử vong trong 6 tháng theo dõi với các chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng

Biến số	HR (KTC 95%)	p
Tuổi (tăng mỗi 1 tuổi)	1,024 (0,997 – 1,051)	0,078
Giới (nam)	1,025 (0,498 – 2,111)	0,946
THA	1,206 (0,586 – 2,483)	0,611
ĐTĐ	3,14 (1,469 – 6,712)	0,003
RLMM	0,566 (0,095 – 3,386)	0,533

TS suy tim	1,089 (0,51 – 2,327)	0,826
HATT lúc nhập viện (tăng mỗi 1 mmHg)	0,977 (0,959 – 0,995)	0,012
Nhịp tim (tăng mỗi 1 nhịp/phút)	1,01 (0,995 – 1,025)	0,199
NYHA IV	3,100 (1,514 – 6,346)	0,002
CrCl (tăng mỗi 1 ml/phút)	0,975 (0,955 – 0,996)	0,020
Creatinin (tăng mỗi 1 µmol/L)	1,023 (1,011 – 1,035)	<0,001
Ure (mmol/L)	1,163 (1,078 – 1,255)	<0,001
NT-proBNP (tính theo log NT-proBNP)	3,953 (1,611 – 9,703)	0,003
Troponin T	1 (1 – 1)	<0,001
Acid uric (tăng mỗi 1 mg/dL)	1,277 (1,156 – 1,41)	<0,001
Natri (tăng mỗi 1 mmol/L)	0,936 (0,869 – 1,009)	0,083
Kali (tăng mỗi 1 mmol/L)	1,705 (0,916 – 3,174)	0,093
EF (tăng mỗi 1%)	0,978 (0,954 – 1,003)	0,080

Bảng 3. Phân tích hồi quy Cox đa biến giữa tỉ lệ tử vong trong 6 tháng theo dõi với các chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng

Biến số	HR (KTC 95%)	P
ĐTĐ	2,505 (1,071 – 5,860)	0,034
HATT lúc nhập viện (tăng mỗi 1 mmHg)	0,982 (0,965 – 1,00)	0,056
CrCl (tăng mỗi 1 ml/phút)	0,987 (0,963 – 1,011)	0,291
Creatinin (tăng mỗi 1 µmol/L)	0,994 (0,975 – 1,014)	0,565
Ure (Tăng mỗi 1 mmol/L)	1,030 (0,925 – 1,147)	0,592
NT-proBNP (tính theo log NT-proBNP)	1,929 (0,701 – 5,305)	0,203
Acid uric (tăng mỗi 1 mg/dL)	1,16 (1,001 – 1,345)	0,048

BÀN LUẬN

Mặc dù đã có rất nhiều nghiên cứu đoàn hệ trên bệnh nhân suy tim¹⁴⁻¹⁶ nhưng đến nay còn rất ít hiểu biết về nồng độ AU trên bệnh nhân suy tim cấp. Hai nghiên cứu sơ bộ Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD) và Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District (CHART) cho thấy nồng độ AU là một yếu tố tiên lượng ở bệnh nhân suy tim.¹⁶ Tuy nhiên, những nghiên cứu này chỉ thực hiện trên những bệnh nhân suy tim mạn tính, loại trừ những bệnh nhân suy tim cấp. Sinh bệnh học của suy tim cấp

khác với suy tim mạn tính, vì thế mối liên quan giữa nồng độ acid uric cao ở mỗi điều kiện là khác nhau.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đường cong Kaplan-Meier cho thấy tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện qua theo dõi 6 tháng ở nhóm suy tim cấp tăng acid uric huyết thanh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm suy tim cấp không tăng acid uric huyết thanh (log rank p=0,022 với biến cố tử vong; và p=0,009 với biến cố gộp). Điều này tương tự nghiên cứu của Palazzuoli và CS (2016) với thời gian theo dõi 6 tháng sau xuất viện (log-rank p=0,009 với biến cố gộp).¹⁷ Nghiên cứu

của Alimonda (2009) theo dõi 2 năm cũng cho thấy khác biệt về tử vong giữa 2 nhóm có tăng và không tăng acid uric huyết thanh qua đường cong Kaplan – Meier (log-rank $p < 0,001$)¹¹. Trong nghiên cứu của Pascual – Figal (2007) với theo dõi 24 tháng sau xuất viện, đường cong Kaplan-Meier cũng cho thấy biến cố tử vong hoặc tái nhập viện ở nhóm suy tim cấp có tăng acid uric huyết thanh cao hơn nhóm suy tim cấp không tăng acid uric huyết thanh (log-rank; $p = 0,028$ với biến cố tử vong, $p = 0,023$ với biến cố tái nhập viện; $p = 0,004$ với biến cố gộp).¹⁸

Qua phân tích đơn biến, nghiên cứu chúng tôi cho kết quả có 7 yếu tố có ý nghĩa tiên lượng tử vong suy tim cấp: (1) Đái tháo đường, (2) HATT lúc nhập viện, (3) phân độ NYHA 4, (4) mức lọc cầu thận ước đoán, (5) nồng độ ure huyết thanh lúc nhập viện, (6) nồng độ NT-proBNP lúc nhập viện, (7) nồng độ AU huyết thanh với p đều $< 0,05$. Phân tích hồi quy Cox đơn biến trong nghiên cứu theo dõi dọc 6 tháng của Okazaki (2016) cũng cho thấy có 3 yếu tố giống với nghiên cứu của chúng tôi (HATT lúc nhập viện, mức lọc cầu thận, nồng độ acid uric huyết thanh) có giá trị tiên lượng tử vong do mọi nguyên nhân bên cạnh đó nghiên cứu này có 5 yếu tố khác với nghiên cứu của chúng tôi là: tuổi, giới, nhịp tim, nồng độ bilirubin, nồng độ natri.¹² Nghiên cứu của Huang (2016)¹⁹ trên 1835 bệnh nhân suy tim cấp với thời gian theo dõi trung bình 27,1 tháng cho thấy: tuổi, ALĐMPTT, hemoglobin, mức lọc cầu thận, nồng độ natri, NT-proBNP và acid uric là những yếu tố tiên lượng tử vong do mọi nguyên nhân có ý nghĩa. Sau khi hiệu chỉnh theo tuổi, đái tháo đường, HATT lúc nhập viện, phân độ

NYHA, mức lọc cầu thận, nồng độ NT-proBNP... chúng tôi ghi nhận có 2 yếu tố nguy cơ độc lập tiên đoán tử vong do mọi nguyên nhân trong suy tim cấp là đái tháo đường và nồng độ AU huyết thanh. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự các phân tích gộp trên thế giới.

Đánh giá về tiên đoán tử vong do mọi nguyên nhân và biến cố gộp (tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện) một phân tích gộp của Gang Huang và CS (2019)²⁰ với 12 854 bệnh nhân suy tim cấp trong 10 nghiên cứu cho kết quả: Tăng AU huyết thanh làm tăng nguy cơ tử vong trung và dài hạn với RR = 1,43 (KTC 95%: 1,31 – 1,56), làm tăng nguy cơ kết cục tử vong hoặc tái nhập viện với RR = 1,68 (KTC 95%: 1,33 – 2,13). Với mỗi mức tăng 1mg/dL nồng độ AU làm tăng 11% nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân và 12% nguy cơ tử vong hoặc tái nhập viện. Phân tích dưới nhóm với suy tim cấp trong phân tích gộp của He Huang (2014)²¹ đánh giá mối liên quan giữa nồng độ AU với tiên đoán tử vong do mọi nguyên nhân suy tim cấp cho thấy tăng AU làm tăng nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân với HR = 2,02 (KTC 95%: 1,48 – 2,77).

KẾT LUẬN

Ở bệnh nhân nhập viện vì suy tim cấp, tăng nồng độ AU có liên quan đến tăng nguy cơ tử vong hoặc tái nhập viện qua theo dõi 6 tháng. AU là một yếu tố độc lập tiên lượng tử vong do mọi nguyên nhân suy tim cấp với tỷ số nguy cơ HR = 1,160 (KTC 95%: 1,001 - 1,345). Ứng với mỗi mức tăng 1 mg/dL của AU huyết thanh, nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân của bệnh nhân suy tim cấp tăng 16%.

ABSTRACT

The prognostic impact of uric acid in patients with severely decompensated acute heart failure

Background: The serum level of uric acid (UA) is a well-known prognostic factor for heart failure (HF) patients. However, the prognostic impact of hyperuricemia and the factors that induce hyperuricemia in acute HF (AHF) patients are not well understood.

Methods: Two hundred AHF patients were enrolled in this study. The patients were assigned into a low UA group (UA <7.0 mg/dL in men and <6 mg/dL in women, n = 55) or a high UA group (UA ≥7.0 mg/dL in men and ≥6 mg/dL in women, n = 145) according to their UA level on admission.

Results: A Kaplan–Meier curve showed that the survival rate of the low UA group was significantly higher than that of the high UA group. A multivariate Cox regression model identified that a high UA level (HR: 1,135 95%CI 1,023 – 1,258) was an independent predictor of 6-month mortality.

Conclusion: The serum UA level was an independent predictor in patients who were hospitalized during an emergent situation for AHF.

Keywords: Acid uric, Acute heart failure, Mortality.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528.
2. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):606-619.
3. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116(13):1482-1487.
4. Adams KF, Jr., Fonarow GC, Emerman CL, et al. 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(2):209-216.
5. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003;24(5):442-463.
6. 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(4):619-626.
7. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Influence of a performance-improvement initiative on quality of care for patients hospitalized with heart failure: results of the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Arch Intern Med*. 2007;167(14):1493-1502.
8. Komajda M, Follath F, Swedberg K, et al. The EuroHeart Failure Survey programme--a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J*. 2003;24(5):464-474.
9. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. 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.
10. Ilięsiu AM, Hodoroęea AS. Treatment of heart failure with preserved ejection fraction. In: *Heart Failure: From Research to Clinical Practice*. Springer; 2018:67-87.

11. **Alimonda AL, Nunez J, Nunez E, et al.** Hyperuricemia in acute heart failure. More than a simple spectator? *Eur J Intern Med.* 2009;20(1):74-79.
12. **Okazaki H, Shirakabe A, Kobayashi N, et al.** The prognostic impact of uric acid in patients with severely decompensated acute heart failure. *J Cardiol.* 2016;68(5):384-391.
13. **Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al.** Authors/Task Force Members; Document Reviewers (2016) 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. 2016;18(8):891-975.
14. **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. 2010;159(6):949-955. e941.
15. **Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Goto D, Takeshita A, journal J-CIJC.** Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with heart failure in Japan. 2006;70(12):1617-1623.
16. **Shiba N, Shimokawa HJVH, Management R.** Chronic heart failure in Japan: implications of the CHART studies. 2008;4(1):103.
17. **Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, et al.** Prognostic significance of hyperuricemia in patients with acute heart failure. 2016;117(10):1616-1621.
18. **Pascual-Figal DA, Hurtado-Martínez JA, Redondo B, Antolinos MJ, Ruiperez JA, Valdes MJEjohf.** Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients. 2007;9(5):518-524.
19. **Huang W-M, Hsu P-F, Cheng H-M, et al.** Determinants and prognostic impact of hyperuricemia in hospitalization for acute heart failure. 2015:CJ-15-0964.
20. **Huang G, Qin J, Deng X, et al.** Prognostic value of serum uric acid in patients with acute heart failure: A meta-analysis. 2019;98(8).
21. **Huang H, Huang B, Li Y, et al.** Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. 2014;16(1):15-24.