

Nghiên cứu một số yếu tố thúc đẩy suy tim cấp và biến cố ngắn hạn ở bệnh nhân suy tim mạn tính do bệnh tim thiếu máu cục bộ

Trịnh Thị Huyền Trang*, Phan Đình Phong**, Văn Đức Hạnh**

Bệnh viện Đa khoa Đống Đa*, Viện Tim mạch Việt Nam**

TÓM TẮT

Mục tiêu: (1) Đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân nhập viện vì đợt cấp suy tim mạn do bệnh tim thiếu máu cục bộ. (2) Nghiên cứu một số yếu tố thúc đẩy đợt cấp và mối liên quan với biến cố ngắn hạn (tái nhập viện trong vòng 30 ngày, cộng gộp tử vong tại viện và tử vong trong vòng 30 ngày sau xuất viện).

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu quan sát mô tả cắt ngang tiến hành trên 102 bệnh nhân suy tim mạn tính do bệnh tim thiếu máu cục bộ nhập viện vì đợt cấp suy tim tại Viện Tim mạch Việt Nam từ 8/2017 – 8/2018.

Kết quả: (1) Đặc điểm cơ bản của nhóm đối tượng nghiên cứu: tuổi trung bình là $73,9 \pm 10,8$; 61,8% là nam giới; 49% bệnh nhân > 75 tuổi; 72,5% bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim; phân suất tống máu trung bình là $35 \pm 10,3\%$. (2) 87,3% bệnh nhân được tìm thấy có một trong các yếu tố thúc đẩy đợt cấp (gồm nhiễm trùng 31,37%; hội chứng động mạch vành cấp 23,53%; rung nhĩ nhanh 9,80%; tăng huyết áp quá mức 9,80%, đợt cấp suy thận 8,82%, không tuân thủ điều trị 3,92%). Tỷ lệ tử vong ngắn hạn của các bệnh nhân trong nghiên cứu là 19,6%, tỷ lệ tái nhập viện trong 30 ngày là

30,4%. Nhiễm trùng làm tăng tỷ lệ tử vong tại viện và 30 ngày sau xuất viện. Không tìm thấy mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ thúc đẩy với tỷ lệ tái nhập viện trong vòng 30 ngày.

Kết luận: (1) Những bệnh nhân nhập viện vì đợt cấp của suy tim mạn tính do bệnh tim thiếu máu cục bộ có tuổi cao, hay gặp ở nam giới, hầu hết có tiền sử nhồi máu cơ tim, phân suất tống máu thấp. (2) Nhiễm trùng là yếu tố thúc đẩy hay gặp nhất và làm tăng nguy cơ tử vong tại viện và trong vòng 30 ngày.

Từ khóa: yếu tố thúc đẩy suy tim, suy tim đợt cấp mất bù, bệnh tim thiếu máu cục bộ.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, suy tim vẫn là một trong những vấn đề sức khỏe cộng đồng đáng được chú ý với tỷ lệ mắc bệnh cao, gánh nặng chi phí lớn và tỷ lệ tử vong cao [1]. Tại Châu Âu, với trên 500 triệu dân, ước tính tần suất suy tim gặp từ 0,4 ÷ 2% [2]. Tại Việt Nam, chưa có thống kê chính xác về vấn đề này. Suy tim là một hội chứng bệnh lý hay gặp trong lâm sàng và là giai đoạn cuối của nhiều bệnh tim mạch. Có rất nhiều nguyên nhân gây suy tim nhưng nguyên nhân phổ biến là bệnh tim thiếu máu cục bộ

(BITMCB) với 50% các trường hợp ở các nước Bắc Mỹ và Châu Âu, 30% ở Châu Á, 40% ở Mĩ La Tinh [3]. Các bệnh nhân suy tim mạn nhập viện ở khoa cấp cứu chủ yếu trong tình trạng đợt cấp suy tim, trong đó thường xuất hiện một hoặc nhiều hơn yếu tố làm khởi phát tình trạng mất bù này. Các yếu tố chủ yếu góp phần nhập viện ở bệnh nhân suy tim mạn là hội chứng động mạch vành cấp, các rối loạn nhịp tim, tăng huyết áp không được kiểm soát hay tăng huyết áp quá mức, tình trạng nhiễm trùng, đợt cấp suy thận, không tuân thủ điều trị. Xác định các yếu tố thúc đẩy (YTTĐ) cũng là hết sức quan trọng giúp cho lựa chọn tiếp cận điều trị tối ưu, bên cạnh đó ngăn ngừa YTTĐ cũng có vai trò công tác quản lý các bệnh nhân suy tim ngoại trú để giảm thiểu tỷ lệ nhập viện và tỷ lệ tử vong. Tại Việt Nam, chưa có đánh giá nào về vấn đề này vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: (1) *Đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân nhập viện vì đợt cấp suy tim mạn do BITMCB.* (2) *Nghiên cứu một số YTTĐ đợt cấp và mối liên quan với kết cục ngắn hạn (tử vong tại viện, tử vong trong vòng 30 ngày sau xuất viện) và tái nhập viện trong vòng 30 ngày.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu:

102 bệnh nhân được nhận vào trong nghiên cứu là những bệnh nhân nhập viện vì đợt cấp suy tim với các triệu chứng của quá tải dịch và/hoặc giảm tưới máu mô, trong tiền sử có nhiều đợt nhập viện vì phù, khó thở khi nghỉ hoặc khi gắng sức, đã được chẩn đoán suy tim theo khuyến cáo Hội Tim mạch Châu Âu 2012 [4] và đã được điều trị suy tim bằng các thuốc khuyến cáo. Bệnh nhân được xác định có nguyên nhân suy tim do bệnh tim thiếu máu cục bộ khi [5]: (1) có tiền sử nhồi máu cơ tim hoặc tái tưới máu động mạch vành như can thiệp động mạch vành qua da hoặc phẫu thuật bắc cầu nối chủ vành, (2) hẹp trên 75% thân chung động mạch vành trái

hoặc động mạch liên thất trước, (3) hẹp 2 hoặc hơn 2 nhánh chính động mạch vành. Tiêu chuẩn loại trừ: suy tim mạn giai đoạn ổn định, suy tim cấp lần đầu, nguyên nhân gây suy tim không do BITMCB (bệnh van tim, tim bẩm sinh, tăng huyết áp, do nhiễm độc, do thuốc, rối loạn chuyển hóa...).

Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 8/2017 - 7/2018.

Bệnh nhân được chia thành 7 nhóm yếu tố thúc đẩy đợt cấp. Nhóm 1: Hội chứng động mạch vành cấp bao gồm đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim được chẩn đoán dựa vào tăng hoặc giảm các chất chỉ điểm cơ tim, kèm theo triệu chứng lâm sàng thiếu máu cơ tim, biến đổi trên điện tâm đồ (đoạn ST mới biến đổi hoặc block nhánh trái mới xuất hiện, sóng Q bệnh lý), phương pháp chẩn đoán hình ảnh cho phép xác định sự chết của cơ tim là mới hoặc có bất thường vận động vùng. Nhóm 2: Rối loạn nhịp gồm rối loạn nhịp nhanh (rung nhĩ/cuồng nhĩ đáp ứng tần số thất nhanh ≥ 115 ck/p, nhịp nhanh thất, cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất), rối loạn nhịp chậm (block nhĩ thất hoàn toàn). Nhóm 3: Tăng huyết áp quá mức: huyết áp tâm thu khi nhập viện ≥ 180 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương ≥ 120 mmHg. Nhóm 4: Nhiễm trùng được chẩn đoán khi: có hội chứng viêm hệ thống (SIRS) và/hoặc có bằng chứng vi khuẩn học từ dịch tiết hoặc máu của bệnh nhân, có thể tìm thấy bằng chứng đường vào của nhiễm trùng (hô hấp, tiết niệu, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn...). Nhóm 5: Đợt cấp suy thận: bệnh nhân có tiền sử bệnh thận mạn, ure và creatinin huyết thanh tăng từ trước, có nguyên nhân làm suy thận nặng lên như dùng thuốc độc cho thận, nôn, tiêu chảy, tắc nghẽn sau thận... Nhóm 6: Không tuân thủ điều trị được định nghĩa là bệnh nhân không uống hoặc uống thuốc không đều trong ít nhất một tuần, với các nhóm thuốc đã được khuyến cáo điều trị điều trị suy tim (ức chế

men chuyển/ức chế thụ thể, chẹn beta giao cảm, kháng thụ thể MRA), các thuốc làm giảm triệu chứng suy tim như lợi tiểu quai, digoxin... Nhóm 7: Yếu tố không xác định được: bệnh nhân thuộc nhóm này nếu họ không thuộc trong nhóm yếu tố từ 1 đến 6, và cũng không tìm thấy yếu tố khác làm nặng tình trạng suy tim. Kết cục quan sát chính của chúng tôi là tái nhập viện trong vòng 30 ngày và tử vong ngắn hạn bao gồm tử vong tại viện cộng với tử vong trong vòng 30 ngày sau xuất viện.

Phân tích số liệu: Số liệu được nhập và phân tích trên phần mềm SPSS 20.0.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện tuân theo các quy định về đạo đức nghiên cứu trong nghiên cứu y sinh học.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

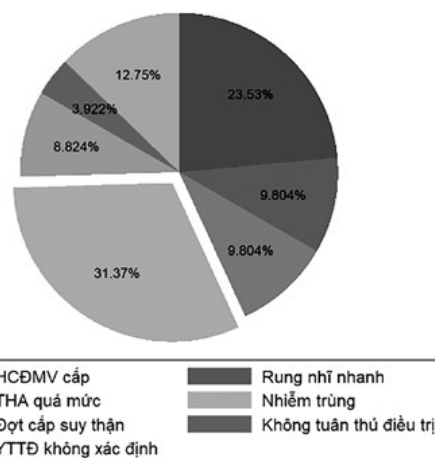
Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Một số đặc điểm cơ bản của nhóm đối tượng nghiên cứu

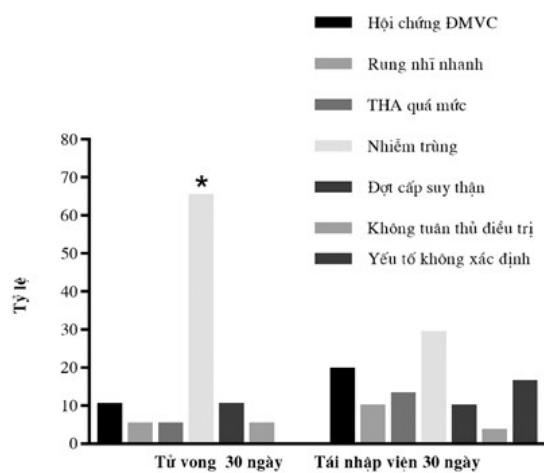
Đặc điểm bệnh nhân (n = 102)	n(%) / $\bar{X} \pm SD$
Tuổi	73,93 ± 10,85
Tuổi > 75	50 (49)
Nam giới	63 (61,8)
Tiền sử tăng huyết áp	81 (80,3)
Tiền sử đái tháo đường	41 (40,2)
Tiền sử nhồi máu cơ tim	74 (72,5)
Rối loạn mỡ máu	67 (65,6)
COPD/Hen	12 (11,8)
Hút thuốc lá	48 (47,1)
Tái tưới máu động mạch vành	79 (77,5)
Số nhánh mạch vành tổn thương	
Một mạch	20 (21,07)
Hai mạch	34 (33,3)
Ba mạch	23 (22,5)
Thân chung động mạch vành trái	6 (5,9)

Huyết áp tâm thu khi nhập viện (mmHg)	130,4 ± 38,8
Bạch cầu máu khi nhập viện (G/L)	11,9 ± 4,8
CRPhs (mg/dL)	35 ± 10,3
NT-proBNP (pmol/L)	1717,3 ± 1216,1
Phân số tổng máu EF (%)	35 ± 10,3
Tử vong ngắn hạn	19,6%

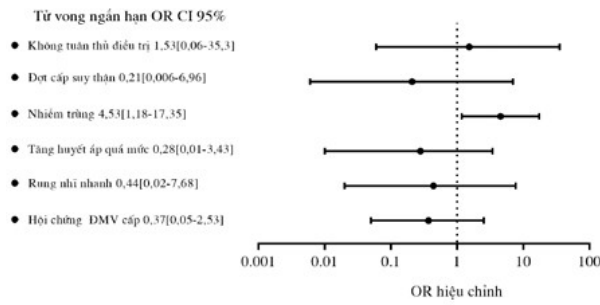
Một số yếu tố thúc đẩy đợt cấp và mối liên quan với tỷ lệ tử vong, tái nhập viện ngắn hạn



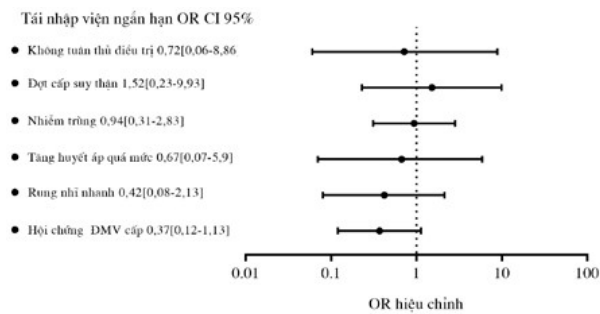
Hình 1. Biểu đồ một số yếu tố thúc đẩy đợt cấp ở bệnh nhân suy tim mạn do BTM/CB



Hình 2. Biểu đồ tỷ lệ tử vong (tại viện, 30 ngày), tái nhập viện 30 ngày theo các YTTĐ



Hình 3. Một số yếu tố thúc đẩy và tỷ lệ tử vong ngắn hạn



Hình 4. Một số yếu tố thúc đẩy và tỷ lệ tái nhập viện ngắn hạn

BÀN LUẬN

Một số đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu:

Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình cao, hay gặp ở nam giới với phân suất tổng máu thấp. Mức lọc cầu thận trung bình thấp hơn nghiên cứu M.Arrigo do chúng tôi có tỷ lệ bệnh nhân bị suy thận mạn cao hơn [6]. Xét nghiệm bilan viêm khi nhập viện của chúng tôi khá cao do chúng tôi có nhiều bệnh nhân nhập viện trong tình trạng nhiễm trùng. Bên cạnh đó tỷ lệ bệnh nhân có phân suất tổng máu thất trái giảm ($\leq 40\%$) cũng cao hơn PARICA-2 [7], L.Purek [8] do chúng tôi có tỷ lệ bệnh nhân nhồi máu cơ tim (NMCT) cũ cao, kèm theo một số bệnh nhân nhập viện trong tình trạng NMCT mới góp phần làm giảm phân suất tổng máu nhập viện.

Một số YTTĐ đợt cấp và mối liên quan với tỷ lệ tử vong, tái nhập viện ngắn hạn

Xác định các yếu tố thúc đẩy đợt cấp được khuyến cáo giúp cải thiện điều trị, có nhiều nghiên cứu trên thế giới đã tìm hiểu về vấn đề này. Một số nghiên cứu chỉ xem xét đến từng yếu tố thúc đẩy riêng lẻ, một số khác lại phân tích nhiều yếu tố với nhau như nghiên cứu OPTIMIZE [9], PARICA [10], nghiên cứu của M.Arrigo và cộng sự [6]... Nghiên cứu của chúng tôi đã xác định được các yếu tố thúc đẩy suy tim cấp gặp ở 87,3% bệnh nhân, tỷ lệ này cao hơn các nghiên cứu khác như OPTIMIZE-HF 61,3%, Formiga và cộng sự 75% [11], PARICA 51,4% [10].

Chúng tôi thấy yếu tố hay gặp nhất thúc đẩy suy tim nhập viện là nhiễm trùng chiếm 31,37% đặc biệt là các nhiễm trùng đường hô hấp. Phân tích cho thấy đây là yếu tố duy nhất làm tăng tỷ lệ tử vong tại viện và 30 ngày sau xuất viện, tuy nhiên yếu tố này lại không có mối liên quan với tỷ lệ tái nhập viện 30 ngày. Nghiên cứu OPTIMIZE cho thấy nhiễm trùng thúc đẩy đợt cấp của suy tim đã làm tăng tỷ lệ tử vong tại viện, tuy nhiên lại không liên quan tới tử vong 60 -90 ngày [9]. Như vậy nhiễm trùng vừa là YTTĐ suy tim nhưng đồng thời cũng là yếu tố đóng góp trực tiếp tới nguy cơ tử vong.

Hội chứng động mạch vành cấp thúc đẩy suy tim nhập viện, trong nghiên cứu của chúng tôi gặp ở 23,53%, đây cũng là một yếu tố phổ biến thúc đẩy nhập viện ở bệnh nhân suy tim mà các nghiên cứu khác nói đến, tuy nhiên tỷ lệ bệnh nhân có hội chứng động mạch vành cấp trong nghiên cứu của chúng tôi có cao hơn các nghiên cứu khác như PARICA 3,7% [10], OPTIMIZE 14,7% [9]. Lý do là nghiên cứu PARICA đã loại đi những bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp phải tiêu sợi huyết hoặc can thiệp động mạch vành cấp cứu. Chúng tôi thấy hội chứng động mạch vành cấp thúc đẩy suy tim nhập viện nhưng không liên quan tới tử vong hay tái nhập viện. Điều này cũng tương tự với nghiên cứu PAPRICA. Tuy nhiên trong nghiên cứu tử

vong trong 90 ngày sau xuất viện của Mattia Arrigo và cộng sự đã cho thấy rằng suy tim cấp bị thúc đẩy bởi hội chứng động mạch vành cấp có nguy cơ tử vong cao hơn ý nghĩa so với nhóm không xác định được YTTĐ (HR:1,69, 95%CI 1,44 – 1,97). Nghiên cứu OPTIMIZE-HF xác định nguy cơ tử vong sau xuất viện cao hơn ở nhóm nhập viện bị thúc đẩy bởi hội chứng động mạch vành cấp cấp.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, rung nhĩ đáp ứng tần số thất nhanh chính là nguyên nhân rối loạn nhịp tim thúc đẩy suy tim nhập viện. Chúng tôi không gặp các rối loạn nhịp thất thúc đẩy nhập viện. Tỷ lệ bệnh nhân nhập viện với rung nhĩ nhanh là 9,80% thấp hơn trong nghiên cứu của Mattia Arrigo với 17% [12], OPTIMIZE-HF 13,5%, PARICA 13%. Sau khi phân tích, chúng tôi thấy rung nhĩ nhanh thúc đẩy suy tim nhập viện không có sự ảnh hưởng tới tỷ lệ tử vong ngắn hạn (tử vong tại viện và 30 ngày sau xuất viện), cũng như tỷ lệ tái nhập viện trong 30 ngày. Nghiên cứu PARICA cũng cho thấy không có mối liên quan giữa yếu tố này với tỷ lệ tử vong ngắn hạn và tái nhập viện 30 ngày.

Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi có 9,80% bệnh nhân suy tim bị thúc đẩy nhập viện bởi tăng huyết áp quá mức. Tỷ lệ này khác nhau trong các nghiên cứu khác nhau như OPTIMIZE-HF 10,7% [9], PARICA 5,9% [10], của tác giả Francesc Formiga là 13,3% [11]. Chúng tôi cũng không thấy được mối liên quan khi phân tích tăng huyết áp với tỷ lệ tử vong và tái nhập viện ngắn hạn. Điều này cũng tương tự với nghiên cứu PARICA đã cho thấy, tăng huyết áp không được kiểm soát không phải là yếu tố nguy cơ của tử vong hay tái nhập viện 30 ngày [10]. Bên cạnh đó nghiên cứu OPTIMIZE-HF cũng chỉ ra rằng nhóm THA không được kiểm soát thúc đẩy suy tim nhập viện còn làm giảm nguy cơ tử vong tại viện cũng như 60- 90 ngày sau xuất viện [9]. Yossi Rossman, nghiên cứu ở 1230 bệnh nhân nhập viện vì suy tim cấp, đã cho thấy những bệnh

nhân có mức huyết áp tâm thu cao khi nhập viện có sự giảm tỷ lệ tử vong sau 1 năm và 4 năm [13].

Đợt cấp của suy thận cũng là một YTTĐ suy tim khá phổ biến, nhất là trên những bệnh nhân đã có tiền sử bệnh thận mạn. 102 bệnh nhân của chúng tôi có 8,82% bệnh nhân suy tim cấp nhập viện bị thúc đẩy bởi đợt cấp suy thận, trong đó tất cả các bệnh nhân đều có tiền sử suy thận mạn. Tỷ lệ này ở nghiên cứu OPTIMIZE-HF là 6,8% và tác giả Khafaji là 4,4% [14], nhưng thấp hơn so với tác giả Anat Berkovith và cộng sự với 13% [15]. Sự khác nhau về tỷ lệ này có thể là do nhóm bệnh nhân của chúng tôi khác với các nghiên cứu trên và do định nghĩa về rối loạn chức năng thận giữa các nghiên cứu là khác nhau. Xem xét ảnh hưởng của đợt cấp suy thận khi thúc đẩy suy tim nhập viện với tỷ lệ tử vong và tỷ lệ tái nhập viện, chúng tôi thấy không có mối liên quan giữa yếu tố này với tử vong hay tái nhập viện 30 ngày. So sánh với nghiên cứu OPTIMIZE-HF, chúng tôi thấy nghiên cứu này lại cho thấy chức năng thận xấu đi có liên quan đến tỷ lệ tử vong tại viện và sau ra viện 60-90 ngày [9]. Đây là vấn đề đã được chỉ ra ở nhiều nghiên cứu, một vài nghiên cứu còn cho thấy rằng thậm chí sự thay đổi rất nhỏ của Creatinin máu khi nhập viện ở bệnh nhân suy tim cấp cũng liên quan tới tái nhập viện và tỷ lệ tử vong cao [16].

Không tuân thủ điều trị cũng là một yếu tố thường xuyên trong việc thúc đẩy suy tim nhập viện. Những bệnh nhân suy tim thường không tuân thủ điều trị do bệnh nhân thường là những người cao tuổi với nhiều bệnh kèm theo, được kê đơn thuốc phức tạp, tốn kém. Trong nghiên cứu của chúng tôi trên 102 bệnh nhân suy tim do bệnh động mạch vành, chúng tôi có 3,9% bệnh nhân không tuân thủ điều trị. Tỷ lệ này tương đối giống nghiên cứu PARICA 4,2% [10], tuy nhiên lại thấp hơn nhiều so với một số nghiên cứu như OPTIMIZE-HF 8,9% [9], nghiên cứu của Arrigo

8% [6], Formiga 12% [11]. Sự chênh lệch này là do sự không đồng nhất giữa các nghiên cứu, trong một vài nghiên cứu yếu tố không tuân thủ với chế độ ăn và điều trị thuốc được phân tích cùng nhau, một số khác lại phân tích riêng biệt. Trong quá trình nằm viện và 30 ngày theo dõi, chúng tôi thấy không có sự liên quan giữa yếu tố này và tử vong hay tái nhập viện 30 ngày. Phân tích này của chúng tôi là tương tự với nghiên cứu PARICA [10]. Bên cạnh đó OPTIMIZE-HF cũng cho thấy rằng không tuân thủ điều trị không làm ảnh hưởng tới tử vong trong viện, hay tử vong 60 - 90 ngày [9].

KẾT LUẬN

(1) Đặc điểm cơ bản của nhóm đối tượng nghiên

cứu: tuổi trung bình là $73,9 \pm 10,8$; 61,8% là nam giới; 49% bệnh nhân > 75 tuổi; 72,5% bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim; phân suất tống máu trung bình là $35 \pm 10,3$. Tỷ lệ tử vong ngắn hạn là 19,6%, tỷ lệ tái nhập viện trong vòng 30 ngày là 30,4%.

(2) Các yếu tố thúc đẩy đợt cấp suy tim gồm nhiễm trùng 31,37%; hội chứng động mạch vành cấp 23,53%; rung nhĩ nhanh 9,80%; tăng huyết áp quá mức 9,80%, đợt cấp suy thận 8,82%, không tuân thủ điều trị 3,92%. Nhiễm trùng làm tăng 4,53 lần tỷ lệ tử vong tại viện và 30 ngày sau xuất viện nhưng không làm tăng nguy cơ nhập viện trong vòng 30 ngày. Không tìm thấy mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ thúc đẩy khác với tử vong ngắn hạn và tái nhập viện trong vòng 30 ngày.

ABSTRACT

Objectives: the purposes of this study are to evaluate the clinical and laboratory characteristics of coronary disease patients with acute decompensated heart failure and to investigate the effect of precipitating factors of acute heart failure and outcomes including 30-days readmission and short-term mortality (in-hospital and 30-days mortality).

Design and method: a cross-sectional study was performed in 102 coronary disease patients with acute heart failure. This study was done in Vietnam National Heart Institute from August 2017 to August 2018.

Results: main clinical features are: the mean age of patients was 73.9 ± 10.8 , the percentage of male was 61.8%, 49% patients was more than 75 years, 72.5% with history of myocardial infarction, left ventricular ejection fraction was $35 \pm 10.3\%$. 87.3% patients were found to have at least one of precipitating factors including infection 31.37%, acute coronary syndrome 23.53%, atrial fibrillation 9.8%, uncontrolled hypertension 9.8%, acute kidney injury 8.82% and non-adherence 3.92%. Total short-term mortality rate was 19.6% and 30-days readmission rate was 30.4%. Multivariate logistic regression analysis showed that infection was an independent predictor of short-term mortality.

Conclusions: This observational study reports coronary disease patients with acute decompensated heart failure were elderly, almost of them were male with history of myocardial infarction and low left ventricular ejection fraction. Infection was one of the most common precipitating factors and an independent predictor of short-term mortality.

Key words: precipitating factor, acute decompensated heart failure, chronic coronary disease.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rosamond W, F.K.K., et al., *Disease and Stroke Statistics-2008 Update A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee*. Circulation, 2008; p. 117: e25–e146.

2. **Cowie, M.R., et al.,** *The epidemiology of heart failure.* Eur Heart J, 1997; p. 18: p. 208- 25.
3. **Khatibzadeh S, F.F., Oliver J, et al,** *Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis.* Int J Cardiol, 2012;168: 1186–94.
4. **McMurray, J.J., et al.,** *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.* Eur Heart J, 2012. 33(14): p. 1787-847.
5. **Felker GM1, S.L., O'Connor CM.,** *A Standardized Definition of Ischemic Cardiomyopathy for Use in Clinical Research.* J Am Coll Cardiol., 2002 Jan 16;39(2):210-8.
6. **Arrigo, M., et al.,** *Precipitating factors and 90-day outcome of acute heart failure: a report from the intercontinental GREAT registry.* Eur J Heart Fail, 2017. **19**(2): p. 201-208.
7. **Miró, Ò., et al.,** *PAPRICA-2 study: Role of precipitating factor of an acute heart failure episode on intermediate term prognosis.* Medicina Clínica (English Edition), 2015. **145**(9): p. 385-389.
8. **Purek, L., et al.,** *Coronary artery disease and outcome in acute congestive heart failure.* Heart, 2006. **92**(5): p. 598-602.
9. **Gregg C. Fonarow, M.W.T.A., MD; Nancy M. Albert, RN, PhD; Wendy Gattis Stough, PharmD; Mihai Gheorghiade, MD; Barry H. Greenberg, MD; Christopher M. O'Connor, MD; Karen Pieper, MS; Jie Lena Sun, MS; Clyde W. Yancy, MD; James B. Young, MD; for the OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals,** *Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF.* Send to Arch Intern Med., 2008 Apr 28;168(8):847-54.
10. **ALFONS AGUIRRE TEJEDO1, Ò.M., 3, JAVIER JACOB RODRÍGUEZ4, PABLO HERRERO PUENTES5, FRANCISCO JAVIER MARTÍN SÁNCHEZ6, XAVIER ALEMANY2, PERE LLORENS SORIANO,** *The influence of precipitating factors on short-term prognosis in acute heart failure: the PAPRICA study.* Emergencias, 2012; 24: 438-446.
11. **Formiga F, C.D., Manito N, Casas S, Llopis F, Pujol R.,** *Hospitalization due to acute heart failure. Role of the precipitating factors.* Int. J Cardiol. . 2007;120:237-41.
12. **Arrigo, M., et al.,** *Effect of precipitating factors of acute heart failure on readmission and long-term mortality.* ESC Heart Fail, 2016. **3**(2): p. 115-121.
13. **Rosman, Y., et al.,** *The association between admission systolic blood pressure of heart failure patients with preserved systolic function and mortality outcomes.* Eur J Intern Med, 2015. **26**(10): p. 807-12.
14. **Khafaji, H.A., et al.,** *Clinical characteristics, precipitating factors, management and outcome of patients with prior stroke hospitalised with heart failure: an observational report from the Middle East.* BMJ Open, 2015. **5**(4): p. e007148.
15. **Berkovitch, A., et al.,** *Precipitating Factors for Acute Heart Failure Hospitalization and Long-Term Survival.* Medicine (Baltimore), 2015. **94**(52): p. e2330.
16. **Verdiani, V., V. Lastrucci, and C. Nozzoli,** *Worsening renal function in patients hospitalized with acute heart failure: risk factors and prognostic significances.* Int J Nephrol, 2010. **2011**: p. 785974.