

# Klinički prediktori hiponatrijemije u bolesnika sa zatajivanjem srca prema stupnju kronične bubrežne bolesti

---

**Velat, Ivan**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2023**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:339701>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-23**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**IVAN VELAT, dr. med**

**KLINIČKI PREDIKTORI HIPONATRIJEMIJE U BOLESNIKA SA  
ZATAJIVANJEM SRCA PREMA STUPNJU KRONIČNE  
BUBREŽNE BOLESTI**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**Split, 2023.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**IVAN VELAT, dr. med.**

**KLINIČKI PREDIKTORI HIPONATRIJEMIJE U BOLESNIKA SA  
ZATAJIVANJEM SRCA PREMA STUPNJU KRONIČNE  
BUBREŽNE BOLESTI**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**Mentor:**

**izv. prof. prim. dr. sc. Viktor Čulić, dr. med.**

**Split, 2023.**

# SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| <b>Popis kratica</b>                      | 4  |
| <b>1. UVOD</b>                            | 6  |
| <b>1.1. Hiponatrijemija</b>               | 7  |
| 1.1.1. Etiologija i patofiziologija       | 8  |
| 1.1.2. Prognoza                           | 10 |
| 1.1.3. Liječenje                          | 11 |
| <b>1.2. Zatajivanje srca</b>              | 12 |
| <b>1.3. Kronična bubrežna bolest</b>      | 13 |
| <b>1.4. Kardiorenalni sindrom</b>         | 15 |
| <b>2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA</b> | 17 |
| <b>2.1. Hipoteze</b>                      | 18 |
| <b>2.2. Ciljevi istraživanja</b>          | 18 |
| <b>3. METODE I ISPITANICI</b>             | 19 |
| <b>3.1. Statistički postupci</b>          | 22 |
| <b>3.1.1. Univarijatna analiza</b>        | 22 |
| <b>3.1.2. Multivarijatna analiza</b>      | 23 |
| <b>4. REZULTATI</b>                       | 24 |
| <b>4.1. Univarijatna analiza</b>          | 25 |
| <b>4.2. Multivarijatna analiza</b>        | 26 |

|  |    |
|--|----|
| <b>5. RASPRAVA</b>                                     | 36 |
| <b>5.1. Hidroklorotiazidi</b>                          | 37 |
| <b>5.2. Antagonisti mineralokortikoidnih receptora</b> | 38 |
| <b>5.3. Diuretici Henleove petlje</b>                  | 39 |
| <b>5.4. Blokatori angiotenzinskih receptora</b>        | 40 |
| <b>5.5. Blokatori kalcijevih kanala</b>                | 41 |
| <b>5.6. Šećerna bolest</b>                             | 41 |
| <b>5.7. Ostali čimbenici</b>                           | 43 |
| <b>5.8. Snaga i ograničenja istraživanja</b>           | 44 |
| <b>5.8.1. Snaga istraživanja</b>                       | 44 |
| <b>5.8.2. Ograničenja istraživanja</b>                 | 45 |
| <b>6. ZAKLJUČCI</b>                                    | 47 |
| <b>7. LITERATURA</b>                                   | 49 |
| <b>8. SAŽETAK</b>                                      | 63 |
| <b>9. SUMMARY</b>                                      | 65 |
| <b>10. ŽIVOTOPIS</b>                                   | 67 |

## **Popis kratica**

**ACEI** – inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima

**ADH** – antidiuretski hormon

**ANOVA** – analiza varijance ponovljenih mjerenja

**ARB** – blokatori angiotenzinskih receptora

**AVP** – arginin-vazopresin

**CCB** – blokatori kalcijevih kanala

**CI** – interval pouzdanosti

**CKD** – kronična bubrežna bolest

**CRS** – kardiorrenalni sindrom

**DM** – šećerna bolest

**eGFR** – prosječna glomerularna filtracija

**HCT** – hidroklorotiazid

**IQR** – interkvartilni raspon

**LD** – diuretici Henleove petlje

**LVEF** – istisna frakcija lijeve klijetke

**MDRD** – Modification of Diet in Renal Disease

**MRA** – antagonisti mineralokortikoidnih receptora

**NT-proBNP** - n-terminalni prohormon moždanog peptida

**NYHA** – New York Heart Association

**OR** – omjer izgleda

**RAAS** – renin-angiotenzin-aldosteron sustav

**SGLT-2** – inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2

**SIADH** – sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona

**SNS** – simpatički živčani sustav

## **1. UVOD**



## 1.1. Hiponatrijemija

Hiponatrijemija se definira kao serumska razina natrija  $<136$  mmol/l (1) te se prema težini dijeli na blagu (serumska razina natrija 130 – 135 mmol/l), umjerenu (serumska razina natrija 125 – 129 mmol/l) i tešku (serumska razina natrija  $<125$  mmol/l) (2). Ovisno o vremenu nastanka dijeli se na akutnu ( $<48$  h) i kroničnu ( $\geq 48$  h) (2). Hiponatrijemija je primarno poremećaj homeostaze vode, najčešće uz relativni višak tjelesne vode u usporedbi s ukupnom koncentracijom natrija u organizmu (1, 2). U najvećem broju slučajeva povezuje se s poremećajem antidiuretskog hormona (engl. *antidiuretic hormone*, ADH), čak i u slučajevima kada se natrij gubi primarno kroz bubrege (2). Hiponatrijemija je ujedno najčešći elektrolitski poremećaj koji se susreće u kliničkoj praksi, zahvaća do 1/3 svih hospitaliziranih bolesnika (3, 4) te se povezuje sa širokim spektrom kliničkih stanja i bolesti koje se temelje na različitim patofiziološkim mehanizmima.

Pojava hiponatrijemije ima veliku kliničku važnost, smatra se biljegom težine bolesti te se povezuje s lošim prognostičkim ishodima u kratkoročnom i dugoročnom smislu (3, 5 – 7). Ozbiljne komplikacije hiponatrijemije mogu nastati zbog osnovnog poremećaja ili bolesti, ali i zbog pogrešnog pristupa u liječenju bolesnika (1). Životno ugroženi bolesnici posebno su skloni nastanku hiponatrijemije radi poremećaja u resorpciji i lučenju slobodne vode i natrija (1). U pristupu bolesniku s hiponatrijemijom najvažnije je ustanoviti postoje li akutni simptomi hiponatrijemije (mučnina, povraćanje, plućni edem, somnolencija ili koma kao posljedica povećanog intrakranijskog tlaka i edema mozga) kako bi se što prije započelo odgovarajuće liječenje, bez obzira na njen uzrok (2). Osnovne pretrage u obradi bolesnika s hiponatrijemijom uključuju mjerenje natrija u jednokratnom uzorku urina uz procjenu osmolalnosti seruma i urina (2).

Promjene osmolalnosti seruma nastaju ponajviše zbog promjena u serumskoj koncentraciji natrija i njemu pridruženih aniona. Zbog toga je važno razlikovati pojmove ukupne i efektivne osmolalnosti (2). Ukupna osmolalnost seruma definira se kao koncentracija svih topivih tvari u danjoj jedinici vode (mOsm/kg) bez obzira mogu li te topive tvari proći kroz biološke membrane. Pojam efektivna osmolalnost seruma odnosi se na broj topivih tvari koje doprinose prolasku vode između unutarstaničnog i izvanstaničnog odjeljka (normalna vrijednost iznosi 275 – 295 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) te se računa prema formuli:

$2 \times$  (serumska koncentracija natrija u mmol/l + serumska koncentracija kalija u mmol/l + serumska koncentracija glukoze u mmol/l (2). U najvećem broju slučajeva hiponatrijemija se povezuje s niskom efektivnom osmolalnosti seruma (hipotonična hiponatrijemija) te rjeđe s normalnom ili povećanom efektivnom osmolalnosti seruma (ukoliko serum sadrži dodatne osmotske molekule poput glukoze ili manitola).

### 1.1.1. Etiologija i patofiziologija

U slučajevima kada serum sadrži povećanu koncentraciju topivih tvari (povišena efektivna osmolalnost) nastaje pomak vode iz unutarstaničnog u izvanstanični odjeljak što nazivamo hipertonična hiponatrijemija (1). Najčešći primjer hipertonične hiponatrijemije je hiperglikemija, a rjeđe se pojavljuje tijekom primjene tvari koje sadrže aktivne osmotske molekule poput glicina, manitola ili maltoze (1, 2). Zbog toga je u bolesnika s hiponatrijemijom i hiperglikemijom pri izračunu stvarne koncentracije natrija potrebno primijeniti korekcijski čimbenik od 2,4 mmol/l za svakih 5,5 mmol/l (100 mg/dl) povišenja glukoze iako se u starijim istraživanjima tradicionalno koristio korekcijski čimbenik od 1,6 mmol/l (8). Kod bolesnika sa serumskom razinom glukoze >400 mg/dl korekcijski čimbenik je 4 mmol/l (8).

Izotonična hiponatrijemija nastaje uz normalnu serumsku osmolalnost, odnosno kada nema pomicanja vode između staničnih odjeljaka (1). Izotonična hiponatrijemija može nastati u bolesnika s visokom koncentracijom lipida ili plazmatskih proteina (primjerice uz tešku dislipidemiju ili multipli mijelom) što se naziva pseudohiponatrijemijom (2). Pseudohiponatrijemija je rijedak laboratorijski artefakt koji označava lažno sniženu koncentraciju natrija (9) te može nastati kada se serumska razina natrija određuje metodom indirektna potencijometrije (10).

U kliničkoj praksi daleko najčešći oblik hiponatrijemije je hipotonična hiponatrijemija (2). S obzirom na izvanstanični volumen, hipotonična hiponatrijemija se može podijeliti u tri kategorije: hiponatrijemiju sa sniženim, povišenim ili normalnim izvanstaničnim volumenom (2). Najčešći uzrok hiponatrijemije s normalnim izvanstaničnim volumenom (euvolemijska hiponatrijemija) je sindrom neprimjerenog lučenja ADH-a (engl. *syndrome of inappropriate*

*antidiuretic hormone secretion*, SIADH) te obuhvaća između 20 i 40% svih slučajeva hipotonične hiponatrijemije. SIADH karakterizira nekontrolirano otpuštanje ADH-a iz neurohipofize ili drugih izvora, te njegovo neprestano djelovanje na vazopresinske receptore (11). Nastanak SIADH se povezuje s tumorima (u sklopu paraneoplastičkog sindroma), različitim poremećajima središnjeg živčanog sustava, brojnim plućnim bolestima, starenjem i upotrebom lijekova. Antidepresivi, antiepileptici, kemoterapeutici, inhibitori protonske pumpe i hidroklorotiazidi (engl. *hydrochlorothiazides*, HCT) mogu uzrokovati hiponatrijemiju izazivajući nastanak SIADH (11). Važno je napomenuti da od svih diuretika, uzimanje HCT-a se u najvećem broju slučajeva povezuje s nastankom hiponatrijemije (4).

Hipotonična hiponatrijemija sa sniženim izvanstaničnim volumenom nastaje kao posljedica bubrežnih i izvanbubrežnih uzroka gubitka natrija (2). Djelovanjem na bubrege srčano-žilni lijekovi poput blokatora angiotenzinskih receptora (engl. *angiotensin II receptor I blockers*, ARB) (12), inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (engl. *angiotensin converting enzyme inhibitors*, ACEI) (12, 13), dihidropiridinskih blokatora kalcijских kanala (engl. *calcium channel blockers*, CCB) (12) te ponajprije specifični diuretici (5, 13) mogu uzrokovati hipotoničnu hiponatrijemiju smanjujući izvanstanični volumen. Diuretici Henleove petlje (engl. *loop diuretics*, LD) i antagonisti mineralokortikoidnih receptora (engl. *mineralocorticoid receptor antagonists*, MRA) kroz pojačanu potrošnju natrija i vode mogu izazvati nastanak ove vrste hiponatrijemije (5, 13). U našem prvom objavljenom istraživanju prikazali smo povezanost viših doza furosemida (diuretika iz skupine LD-ova) i spironolaktona (iz skupine MRA-ova) s nastankom hiponatrijemije (14). Važno je napomenuti da se u starijih bolesnika na diuretskoj terapiji preporučuje primjena CCB-ova kad god je to moguće zbog smanjivanja rizika nastanka hiponatrijemije (15). U izvanbubrežne uzroke gubitka natrija koje mogu dovesti do hipotonične hiponatrijemije ubrajaju se stanja karakterizirana gubitkom tekućine poput proljeva, povraćanja i opekline (1, 2).

Hipotonična hiponatrijemija s povećanim izvanstaničnim volumenom javlja se u sklopu određenih bolesti poput zatajivanja srca (engl. *heart failure*, HF) (5, 14), kronične bubrežne bolesti (engl. *chronic kidney disease*, CKD) (5) i ciroze jetre (5). U bolesnika s uznapredovalim HF-om etiologija hiponatrijemije je posebno složena (16). U akutnom HF-u smanjeni minutni volumen srca izaziva smanjenje arterijskog punjenja i posljedičnu aktivaciju simpatičkog živčanog sustava (engl. *sympathetic nervous system*, SNS) i renin-angiotenzin-aldosteron sustava (engl. *renin-*

*angiotensin-aldosterone system*, RAAS). Zbog povećane razine ADH-a povećava se resorpcija natrija i vode u proksimalnom bubrežnom tubulu te se smanjuje dotok urina u distalni bubrežni segment. Konačno, hiponatrijemija nastaje kao rezultat volumnog preopterećenja, odnosno hipervolemije i razrjeđivanja. Uz HF, bolesnici s CKD-om imaju dodatno povišen rizik od nastanka hiponatrijemije zbog smanjene mogućnosti održavanja homeostaze natrija i vode uslijed poremećaja bubrežne funkcije. U CKD-u su procesi resorpcije i izlučivanja vode poremećeni te hiponatrijemija može nastati kao posljedica povećanog zadržavanja vode bez proporcionalnog zadržavanja natrija. S povećanim unosom tekućine u bolesnika s CKD-om raste rizik za razvoj hiponatrijemije zbog oštećene bubrežne funkcije razrjeđivanja urina (5). Daljnjim pogoršavanjem bubrežne funkcije tako se smanjuje količina tekućine koja se može unijeti bez remećenja fiziološkog toniciteta. Posljedično, bolesnici u kasnijim stadijima CKD-a vrlo često imaju poremećaje homeostaze natrija i vode što se očituje u kliničkom stanju bolesnika (5).

Nastanak hiponatrijemije povezuje se i s određenim osnovnim osobinama bolesnika, čimbenicima srčano-žilnog rizika i biljezima težine HF-a kao što su ženski spol (17), kronično uzimanje alkohola (14, 18), šećerna bolest (*diabetes mellitus*, DM) (14, 19), niža istisna frakcija lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) (14) i viša razina n-terminalnog prohormon moždanog peptida (engl. *n-terminal pro-brain natriuretic peptide*, NT-proBNP) (14). Iz navedenog je vidljivo kako je nastanak hiponatrijemije izrazito heterogen patofiziološki proces uzrokovan promjenama u homeostazi natrija i vode u organizmu.

### 1.1.2. Prognoza

Hiponatrijemija je prediktor lošeg prognostičkog ishoda te se povezuje s općenito povećanim pobolijevanjem i smrtnošću (5). Dok se akutna hiponatrijemija smatra hitnim stanjem jer se povezuje s povećanom smrtnošću (20), kronična hiponatrijemija se povezuje s duljim ostankom u bolnici, većom učestalošću ponovnih hospitalizacija i komplikacija te povećanim rizikom za unutar-bolničku smrtnost (5, 16, 21). U akutnom HF-u značajna povezanost između smanjene razine serumskog natrija i povećane smrtnosti uočena je već pri koncentraciji natrija nižoj od 138 mmol/l te se dodatno povećava ovisno o težini hiponatrijemije (22). S obzirom na to

da otprilike 30% bolesnika s akutnom epizodom HF-a bude ponovno hospitalizirano unutar 60 dana od prethodnog otpusta (23), hiponatrijemija bi mogla služiti kao pokazatelj potrebe za boljim i intenzivnijim kliničkim praćenjem uz možebitne prilagodbe terapije ili doza lijekova. Važno je napomenuti da je istovremeno postojanje CKD-a uz hiponatrijemiju kod bolesnika primljenih u bolnicu radi akutnog HF-a ustanovljeno kao neovisni prognostički čimbenik povišene 12-mjesečne smrtnosti (24). Uza sve navedeno, bolesnici s HF-om i hiponatrijemijom imaju lošiju kvalitetu života od bolesnika s HF-om i normalnim serumskim razinama natrija (25).

### 1.1.3. Liječenje

Liječenje hiponatrijemije ovisi o simptomatologiji, trajanju i etiologiji hiponatrijemije. Akutna hiponatrijemija s teškim kliničkim simptomima liječi se žurnom primjenom infuzije 3% hipertonične otopine NaCl (2). Liječenje kronične hiponatrijemije s umjerenim i blagim kliničkim simptomima prilagođava se prema volumnom statusu za pojedinog bolesnika (2). Euvolemijska hiponatrijemija liječi se ograničenjem unosa tekućine koje se računa prema Fürstovoj formuli (26). Hipovolemijska hiponatrijemija liječi se infuzijom 0,9% NaCl. Prva terapijska mjera u liječenju hipervolemijske hiponatrijemije je smanjivanje unosa tekućine. Daljnja mogućnost je liječenje takozvanim vaptanima, odnosno antagonistima V2 receptora arginin-vazopresina (engl. *arginine-vasopressin*, AVP) koji efektivno podižu serumske razine natrija, no njihova klinička primjenjivost je upitna budući da nije potvrđeno da normalizacija serumskih razina natrija dovodi do boljih prognostičkih ishoda (16). Također, u izrazito teškim slučajevima može se razmotriti primjena LD-a te konačno korištenje hemodijalize. S obzirom na to da je hiponatrijemija heterogeni poremećaj, smjernice liječenja nisu jasno određene za sve skupine bolesnika (27). Zato liječenje osnovne bolesti koja se povezuje s nastankom hiponatrijemije ima izrazitu kliničku važnost.

## 1.2. Zatajivanje srca

HF je kronični progresivni klinički sindrom uzrokovan strukturnim ili funkcijskim poremećajem srčanog mišića te se prezentira sa smanjenim ili očuvanim LVEF-om uz dijastoličku disfunkciju (28). Simptomi HF-a uključuju dispneju (osjećaj nedostatka zraka), umor, plućne hropce, periferne edeme i distendirane jugularne vene (28). U razvijenim zemljama HF je velik javnozdravstveni problem koji zahvaća oko 2% ukupne odrasle populacije uz značajan porast broja hospitalizacija radi HF-a koji se utrostručio od 1990. godine (29).

Akutni HF se definira kao prva epizoda ili pogoršavanje simptoma vezanih uz postojeći HF (30) te je najčešći uzrok neplaniranih prijama u bolnicu u bolesnika starijih od 65 godina (31). S obzirom na to da je HF kronični progresivni sindrom, većina prijama u bolnicu povezuje se s prethodno dijagnosticiranim, a ne novonastalim HF-om (32, 33). Budući da se akutni HF prezentira simptomima sistemske kongestije (nakupljanje tekućine u izvanstaničnom prostoru uz povišeni tlak punjenja srčanih klijetki), početna terapija u većine pacijenata uključuje primjenu intravenskih diuretika, kratkodjelujućih vazodilatatora te neinvazivnu ventilaciju (34).

Unatoč značajnom napretku u liječenju kroničnog HF-a sa smanjenim LVEF-om, akutni HF još uvijek se povezuje s lošim prognostičkim ishodima, povećanjem broja ponovnih hospitalizacija te jednogodišnjom smrtnošću koja doseže oko 30% (35, 36). Kako akutni HF nije specifična bolest, već složen klinički sindrom uzrokovan heterogenim poremećajima funkcije i morfologije srca, od iznimne je važnosti individualan pristup liječenju uz pažljivu prilagodbu terapije i primjeren nastavak liječenja nakon otpusta iz bolnice kako bi se dugoročno poboljšala prognoza takvih bolesnika (30).

Osnove liječenja kroničnog zatajivanja srca uključuju nefarmakološke, farmakološke i invazivne postupke (28). Nefarmakološki postupci sastoje se od korekcije čimbenika koji su doveli do zatajivanja srca (primjerice dijeta sa smanjenjem unosa soli, smanjenje tjelesne mase kod pretilih bolesnika, primjerena tjelesna aktivnost i drugi). Farmakološki postupci uključuju primjenu lijekova koji smanjuju simptome zatajivanja srca (digitalis, diuretici) i onih lijekova koji poboljšavaju preživljenje ( $\beta$ -blokatori, ACE inhibitori, ARB-ovi). U nekih bolesnika sa zatajivanjem srca mogu nastati poremećaji provodnog sustava, električne stabilnosti miokarda i

sinkrone aktivacije srčanih šupljina koji u značajnoj mjeri pogoršavaju njihovo kliničko stanje i prognozu neovisno o terapiji lijekovima. Ako takvi bolesnici nisu kandidati za transplantaciju srca, postoji indikacija za postavljanje uređaja poput konvencionalnih elektrostimulatora, ugradbenih kardioverter defibrilatora i resinkronizacijskih elektrostimulatora (28).

### 1.3. Kronična bubrežna bolest

CKD se definira kao progresivno strukturalno ili funkcionalno bubrežno oštećenje uslijed gubitka nefrona (osnovnih bioloških jedinica za pročišćavanje krvi u bubregu) u trajanju od barem tri mjeseca (37, 38). CKD nastaje kao posljedica starenja i raznih bolesti koje ireverzibilno tijekom godina ili mjeseci narušavaju bubrežnu funkciju. Točan uzrok CKD-a ponekad može biti teško razabrati, ali generalno se klasificira prema prisutnosti ili odsutnosti sistemske bolesti koja je mogla utjecati na bubrežnu funkciju te prema lokaciji anatomske abnormalnosti (38, 39).

Najbolji pokazatelj bubrežne funkcije prosječna je glomerularna filtracija (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR, u ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). EGFR označava ukupni volumen tekućine koji se u jedinici vremena filtrira kroz sve funkcionalne nefrone (40). Za napomenuti je da se definicija i klasifikacija CKD-a mijenjala i razvijala tijekom vremena (41). Trenutne smjernice klasificiraju CKD i prognozu daljnjeg napredovanja CKD-a prema kategorijama eGFR-a i albuminurije (Slika 1).

Albuminurija je važan biljeg težine i napredovanja CKD-a (42). Dva najvažnija patofiziološka mehanizma koja dovode do nastanka albuminurije su poremećeni transglomerularni prijenos proteina zbog povećane propusnosti glomerularne barijere i njihova smanjena reapsorpcija u epitelnim stanicama proksimalnih bubrežnih tubula (43). S daljnjim smanjivanjem broja funkcionalnih nefrona, povećan intraglomerularni kapilarni i perfuzijski pritisak na preostale nefrone dovodi do rastezanja glomerularnih kapilara, što uzrokuje daljnje pogoršanje funkcije filtriranja te posljedično gubitak većih molekula (uključujući albumine) urinom (42).

Incidencija i prevalencija CKD-a predstavlja rastući javnozdravstveni problem koji zahvaća do 15% svjetske populacije (38, 44). Iako je etiologija CKD-a heterogena, DM i arterijska

hipertenzija ubrajaju se u glavne uzročnike CKD-a u zemljama s visokim i srednjim dohotkom te u većini zemalja s niskim dohotkom (37). Praćenje i rano prepoznavanje CKD-a moglo bi pomoći u pronalaženju onih bolesnika u kojih bi bolest mogla napredovati te koji bi mogli zahtijevati nadomjesno bubrežno liječenje. CKD je važan rizični čimbenik i za druge kronične bolesti te za povećanu sveukupnu i specifičnu srčano-žilnu smrtnost. Primjerice bolesnici s CKD-om imaju 5 do 10 puta veću vjerojatnost da će umrijeti nego da će im bolest napredovati u završni stadij zatajenja bubrežne funkcije (45). Povećan rizik za smrtnost raste eksponencijalno s pogoršanjem bubrežne funkcije te se u najvećoj mjeri pripisuje smrtnosti zbog srčano-žilnih bolesti (46, 47). Ostale komplikacije CKD-a uključuju anemiju, metaboličku bolest kostiju, proteinsko-energetsku pothranjenost te povećani rizik za razvoj karcinoma (37).

|  |     |                              |       | Kategorije perzistentne albuminurije |                             |                          |
|--|-----|------------------------------|-------|--------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
|  |     |                              |       | Opis i raspon                        |                             |                          |
|  |     |                              |       | A1                                   | A2                          | A3                       |
|  |     |                              |       | Normalna do blago povišena           | Umjereno povišena           | Značajno povišena        |
|  |     |                              |       | <30 mg/g<br><3 mg/mmol               | 30-300 mg/g<br>3-30 mg/mmol | >300 mg/g<br>>30 mg/mmol |
| GFR kategorije (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )<br>Opis i raspon | G1  | Normalna ili visoka          | ≥90   |                                      |                             |                          |
|  | G2  | Blago snižena                | 60-89 |                                      |                             |                          |
|  | G3a | Blago do umjereno snižena    | 45-59 |                                      |                             |                          |
|  | G3b | Umjereno do značajno snižena | 30-44 |                                      |                             |                          |
|  | G4  | Značajno snižena             | 15-29 |                                      |                             |                          |
|  | G5  | Zatajenje bubrega            | <15   |                                      |                             |                          |

**Slika 1.** Stadiji CKD-a prema kategorijama eGFR-a i albuminurije te prognoza daljnjeg napredovanja CKD-a. Zelena polja predstavljaju niski rizik, žuta polja umjereno povišeni rizik, narančasta polja visoki rizik a crvena polja vrlo visoki rizik napredovanja. Preuzeto iz: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2021;99:S1-S87.



## 1.4. Kardiorenalni sindrom

Termin kardiorenalni sindrom (engl. *cardiorenal syndrome*, CRS) koristi se za opisivanje istodobne disfunkcije srca i bubrega u kojem oštećenje jednog organa vodi do oštećenja drugog (48). CRS obuhvaća jednu trećinu svih slučajeva HF-a te se povezuje s lošom prognozom (49, 50). S obzirom na zahvaćeni organ i akutizaciju poremećaja CRS se dijeli prema općeprihvaćenoj klasifikaciji na:

CRS tip 1 (akutni kardiorenalni): akutno zatajivanje srca uzrokuje akutno zatajivanje bubrega;

CRS tip 2 (kronični kardiorenalni): kronično zatajivanje srca uzrokuje kronično zatajivanje bubrega;

CRS tip 3 (akutni renokardijalni): akutno zatajivanje bubrega uzrokuje akutno zatajivanje srca;

CRS tip 4 (kronični renokardijalni): kronično zatajivanje bubrega uzrokuje kronično zatajivanje srca;

CRS tip 5: sistemska bolest (npr. šećerna bolest, ciroza jetre, sepsa i drugi) uzrokuje akutno ili kronično zatajivanje srca i bubrega.

CRS tip 1 pojavljuje se u oko 25% bolesnika hospitaliziranih zbog akutnog HF-a te među njima oko 60% ima CKD (51). CKD se nalazi i u 45 – 63% bolesnika s kroničnim HF-om (52). Iz navedenog je vidljivo da je teško klasificirati ove bolesnike u pojedini tip CRS-a budući da su česti prelasci iz jednog u drugi tip. Važno je naglasiti da bolesnici s CRS-om imaju veće stope poboljšavanja i smrtnosti nego bolesnici s izoliranim poremećajima srca ili bubrega (48). Brojni čimbenici sudjeluju u nastanku CRS-a uključujući hemodinamske čimbenike, prekomjernu aktivaciju RAAS-a, stimulaciju SNS-a, upalu, fibrozu te poremećaj ravnoteže između dušičnog oksida i reaktivnih kisikovih spojeva (48). Uzevši u obzir složenost i nedovoljnu razjašnjenost patofizioloških mehanizama u CRS-u, dobra klinička procjena ima ključnu važnost pri odabiru najboljeg modaliteta liječenja kod ovih bolesnika.

Volumno opterećenje klinički je važna posljedica CRS-a. Zbog porasta centralnog venskog tlaka i tlaka u renalnoj veni, liječenje volumnog opterećenja ima presudnu važnost u bolesnika s

CRS-om. LD-ovi se koriste u prvoj liniji liječenja simptoma kongestije i za poboljšanje venske hemodinamike (53). Važno je napomenuti da liječenje CRS-a može biti otežano zbog smanjenog odgovora na terapiju diureticima, odnosno diuretske rezistencije (54). Diuretska rezistencija u bolesnika s akutnim HF-om povezuje se s hipotenzijom, pogoršanjem bubrežne funkcije, smanjenom diurezom, povećanim rizikom rehospitalizacije te povećanom smrtnošću (53, 55, 56). Glavni mehanizmi diuretske rezistencije uključuju kompenzatornu distalnu resorpciju natrija (57) te aktivaciju RAAS-a i SNS-a (58). Iako diuretska rezistencija u CRS-u predstavlja važan klinički problem, optimalan plan liječenja još nije do kraja razrađen. Preostali terapijski modaliteti uključuju primjenu tiazida (59), prilagodbu doze diuretika (60) te upotrebu ultrafiltracije (61).

## **2. HIPOTEZE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. Hipoteze**

1. Uzimanje diuretika, posebice u višim dozama, značajnije povisuje rizik od hiponatrijemije u pojedinim podskupinama bolesnika s HF-om ovisno o CKD-u.
2. Uzimanje nekih od ostalih antihipertenziva može imati protektivni učinak protiv nastanka hiponatrijemije u nekim stupnjevima CKD-a.
3. Stariji bolesnici i oni s tradicionalnim čimbenicima srčano-žilnog rizika bit će skloniji nastanku hiponatrijemije.

## **2.2. Ciljevi istraživanja**

### **2.2.1. Glavni ciljevi istraživanja**

1. Ispitati povezanost uzimanja diuretika i njihovih doza s nastankom hiponatrijemije u pojedinim podskupinama bolesnika s HF-om ovisno o CKD-u.
2. Ispitati povezanost ostalih antihipertenziva s nastankom hiponatrijemije ovisno o stupnjevima težine CKD-a.

### **2.2.2. Sporedni cilj istraživanja**

3. Ispitati povezanost dobi i tradicionalnih čimbenika srčano-žilnog rizika s nastankom hiponatrijemije u pojedinim podskupinama bolesnika s HF-om ovisno o CKD-u.

### **3. METODE I ISPITANICI**

Presječno istraživanje provedeno je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila i Klinici za unutarnje bolesti Kliničkog Bolničkog Centra Split između srpnja 2017. i siječnja 2020. godine. Istraživanjem su obuhvaćeni bolesnici koji su u navedenom razdoblju bili primljeni u bolnicu zbog akutne epizode HF-a (prva pojavnost ili pogoršanje postojećeg HF-a).

Bolesnici su odabrani metodom prikladnog uzorkovanja (62) te su bili uključeni u istraživanje ako su: 1) imali simptome karakteristične za HF (nedostatak zraka, oticanje gležnjeva, umor, povišeni jugularni venski tlak, hropci nad plućima, periferni edemi); 2) imali nalaz ultrazvuka srca koji ukazuje na LVEF  $\leq 45\%$  i/ili dijastoličku disfunkciju; i 3) uzimali srčano-žilne lijekove barem mjesec dana pred prijam u bolnicu. Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva, normalna LVEF iznosi  $\geq 50\%$ , a snižena tipično podrazumijeva  $\leq 40\%$ . LVEF u rasponu između 40% i 49% predstavlja „sivu zonu“ koja je definirana kao srednja („mid-range“) LVEF (63). Temeljem tih smjernica, a imajući u vidu opisane nepreciznosti u mjerenju LVEF-a zbog različitog volumnog opterećenja, utjecaja insuficijencija zalistaka, varijabilnosti među mjeriteljima čak i pri primjeni iste metode procjenjivanja (64), kao i razlike prosječnih istisnih frakcija između muškaraca i žena (65), u većini studija iz ovog područja granica za određivanje sniženog LVEF-a postavljena je na  $\leq 45\%$ . Također, u našem prvom objavljenom istraživanju (14), samo je korištenje ovog praga bilo značajno povezano s postojanjem hiponatrijemije, dočim razine od 25%, 30%, 35%, 40% i 50% nisu bile povezane. Zbog svih navedenih razloga u ovom istraživanju granica LVEF-a bila je postavljena na  $\leq 45\%$ . Dijastolička funkcija procjenjivana je standardnim načinom iz apikalne ultrazvučne pozicije (projekcija 4 srčane šupljine) (66, 67). U procjeni su korišteni E val (engl. *early*, hrv. rani), vrijeme deceleracije E vala (vrijeme silaznog kraka E vala od vrha do dna) i A val (atrijski, lociran u kasnoj dijastoli) izmjereni na pulsnom dopleru (engl. *pulsed wave Doppler*) te e' val koji predstavlja rani transmitralni protok na tkivnom dopleru (engl. *tissue Doppler imaging*). Normalna dijastolička funkcija karakterizirana je sljedećim vrijednostima: E/A omjer između 0,8 i 2, vrijeme deceleracije E vala između 160 i 200 ms septalni e'  $\geq 8$  cm/s, lateralni e'  $\geq 10$  cm/s i prosječni omjer E/e'  $< 14$  (66, 67). Vrijednosti izvan navedenih referentnih raspona smatrane su pokazateljima nekog od tri oblika (stupnja) dijastoličke disfunkcije (66, 67).

Isključili smo bolesnike: 1) na peritonejskoj dijalizi ili hemodijalizi; 2) koji su imali bilo koju drugu akutnu ili kroničnu bolest koja bi mogla utjecati na serumske razine natrija (hormonski

poremećaji, akutne i kronične infekcije, autoimune bolesti, maligne bolesti, opstruktivne plućne bolesti, primarne jetrene bolesti, ciroza jetre, povraćanje ili proljevi); i 3) koji su imali akutni koronarni sindrom na prijmu u bolnicu, tijekom boravka u bolnici ili u posljednja 3 mjeseca.

Tijekom boravka u bolnici za svakog bolesnika ispunjen je upitnik koji je sadržavao opće demografske podatke, podatke o čimbenicima srčano-žilnog rizika, prethodnim srčano-žilnim bolestima te lijekovima koje su uzimali pred prijam u bolnicu uključujući doze LD-ova, MRA-ova i HCT-a. Od svih bolesnika, torasemid je uzimalo 39 (3,2%) dok je 777 (63%) bolesnika uzimalo furosemid. Doza LD-a izračunata je konverzijom 1 mg torasemida u 2 mg furosemida kako bi se prikazala ekvivalentnom furosemidu (68). Od ukupnog broja bolesnika, 247 (20%) je uzimalo MRA. Među bolesnicima koji su uzimali MRA, 65% je uzimalo eplerenon, a 35% spironolakton. Doza MRA izračunata je konverzijom 25 mg spironolaktona u 50 mg eplerenona, kako bi se prikazala ekvivalentnom eplerenonu (69).

Uzorci krvi u svih bolesnika uzeti su pri dolasku u hitnu službu neposredno prije prijama u bolnicu. Serumske razine natrija određene su uobičajenom dijagnostičkom obradom metodom indirektna potenciometrije (10). Hiponatrijemija je definirana kao serumska razina natrija <136 mmol/l (1). Razine NT-proBNP-a (u pmol/l) određene su imunoanalitičkom metodom (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Njemačka). Srčano-žilni čimbenici rizika uključivali su arterijsku hipertenziju, DM i hiperkolesterolemiju. Nazočnost pojedinog čimbenika rizika uključivala je postavljenu dijagnozu prije prijama u bolnicu ili utvrđivanje postojanja čimbenika tijekom hospitalizacije i njegovo uvrštavanje kao jedne od otpusnih dijagnoza uz preporuku korištenja odgovarajućih lijekova. Bubrežna funkcija procijenjena je prema eGFR-u (u ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) koristeći formulu iz *Modification of diet in renal disease* (MDRD) studije (70). Dijagnoza CKD-a postavljena je ako je CKD prethodno ustanovljen ili ako je postojao dokaz pada eGFR-a u odnosu na barem 3 mjeseca ranije. Bolesnike smo podijelili u tri skupine: one s urednom bubrežnom funkcijom, blagim do umjerenim CKD-om i uznapredovalim CKD-om. Po uzoru na *National Kidney Foundation* klasifikaciju CKD stadij 1 (eGFR  $\geq$  90) je obuhvaćao prvu grupu, CKD stadiji 2 i 3 drugu grupu (eGFR 30 – 89) te CKD stadiji 4 i 5 treću grupu (eGFR  $\leq$  29) (71), uz napomenu da u obzir nismo uzimali albuminuriju. Svim bolesnicima tijekom boravka u bolnici napravljen je standardni transtorakalni ehokardiografski pregled u mirovanju.

Protokol istraživanja odobren je od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog Bolničkog Centra Split (Ur.br.:2181-147-01/06/M.B.-16-2) te je svaki bolesnik potpisao informirani pisani pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

### **3.1. Statistički postupci**

Izračun minimalne veličine uzorka učinjen je uz pomoć internetskog kalkulatora (72). Granična  $p$  vrijednost postavljena je na 0,05, a snaga istraživanja na 80% za klinički značajnu razliku od 5% ili više. Varijabilnost parametara temeljena je na našem prethodnom istraživanju (14). Minimalan broj bolesnika za svaku od tri skupine težine CKD-a iznosio je 321.

#### **3.1.1. Univarijatna analiza**

Podatci su izraženi kao postotci za dihotomne varijable te kao srednja vrijednost sa standardnom devijacijom za jednoliko raspodijeljene kontinuirane varijable. Nejednoliko raspodijeljene kontinuirane varijable prikazane su kroz medijane i interkvartilne raspone (engl. *interquartile range*, IQR). U univarijatnoj analizi korišteni su hi-kvadrat test, Studentov t-test i Mann-Whitney U-test. Analiza varijance ponovljenih mjerenja (ANOVA) korištena je za procjenu težine hiponatrijemije ovisno o stadiju CKD-a te za procjenu razlike u prosječnoj dozi uzetog diuretika ovisno o stadiju CKD-a. Za daljnju analizu prosječne doze diuretika ovisno o hipo i nehiponatrijemiji u odnosu prema stadiju CKD-a korištena je dvosmjerna ANOVA (za svaki diuretik zasebno).



### 3.1.2. Multivarijatna analiza

Multivarijatna analiza izvršena je u dva koraka kako bi se izbjegla potencijalna multikolinearnost te ojačala statistička analiza. U preliminarnoj analizi stupnjevitom (engl. *stepwise*) logističkom regresijom istražene su neovisne prognostičke značajke osnovnih kliničkih i drugih karakteristika bolesnika za pojavnost hiponatrijemije kroz OR-ove i pripadajuće 95%-tne CI-ove za svaku od 3 skupine bolesnika prema stupnju težine CKD-a. Varijable koje su pokazale statistički značajnu povezanost u preliminarnom modelu uključene su u završni multivarijatni model.

U drugom koraku korišteni su stupnjeviti multivarijatni modeli kako bi se istražila povezanost statistički značajnih varijabli iz preliminarnih modela zajedno s dobi i biljezima težine HF-a (LVEF i NT-proBNP). Kako bismo izbjegli multikolinearnost, nismo uključili serumske razine troponina u završne modele jer je pokazana bliska povezanost sa LVEF-om i NT-proBNP-om, ali ne i sa serumskim razinama natrija. Model 1 uključivao je upotrebu diuretika kao kategorijsku varijablu. U Modelu 2 korištene su doze diuretika kao neovisne kontinuirane varijable. Neovisne prognostičke vrijednosti varijabli izražene su kroz parcijalni regresijski koeficijent  $\beta$  i odgovarajuću  $p$  vrijednost.  $P$  vrijednost  $<0,05$  smatrana je statistički značajnom. Za statističku analizu korišten je računalni program IBM SPSS software version 20,0 (SPSS Inc., Armonk, NY, USA).

## **4. REZULTATI**

Iz istraživanja su isključena 103 bolesnika zbog nedostatka podataka (79 radi nepravilno ispunjenog upitnika i 24 bolesnika koji su preminuli prije ispunjavanja upitnika). U Tablicama 1 i 2 prikazane su osnovne osobine, srčano-žilni lijekovi, laboratorijski pokazatelji i biljezi težine HF-a za 1232 bolesnika koji su podijeljeni prema prisustvu hiponatrijemije.

#### **4.1. Univarijatna analiza**

Od ukupnog broja bilo je 38,6% hiponatrijemičnih bolesnika te su bolesnici s uznapredovalim CKD-om bili skloniji razvoju hiponatrijemije (Slika 2). Težina hiponatrijemije značajno je varirala ovisno o stadiju CKD-a (Slika 3). Od svih uključenih bolesnika, hiponatrijemični bolesnici su značajno češće pušili ili konzumirali alkohol, uzimali MRA-ove, kombinaciju LD-a i MRA, HCT ili digoksin te su rjeđe uzimali dihidropiridinske CCB-ove u usporedbi s nehiponatrijemičnim bolesnicima (Tablica 1). Kada smo bolesnike podijelili prema težini CKD-a, zabilježene su značajne razlike u varijablama ovisno o prisustvu hiponatrijemije (Tablica 1 i 2). Uz ostale razlike u kliničkim čimbenicima i laboratorijskim pokazateljima, hiponatrijemični bolesnici s urednom bubrežnom funkcijom značajno su češće uzimali MRA-ove ili HCT te značajno manje dihidropiridinske CCB-ove ili ARB-ove. Hiponatrijemični bolesnici s blagim do umjerenim CKD-om značajno su češće pušili, češće uzimali MRA-ove te manje CCB-ove. Hiponatrijemični bolesnici s uznapredovalim CKD-om značajno su češće uzimali HCT ili ARB-ove (Tablica 2). Serumske razine natrija značajno su korelirale sa NT-proBNP-om i LVEF-om, ali ne i sa srčanim troponinom (Tablica 3).

Prosječna doza u bolesnika koji su uzimali LD-ove ili HCT se značajno razlikovala ovisno o stadiju CKD-a. Prosječna doza u onih koji su uzimali MRA-ove nije se značajno razlikovala ovisno o stadiju CKD-a. (Slika 4). Hiponatrijemični bolesnici uzimali su u prosjeku više doze LD-ova ili MRA-ova, ali bez značajne razlike ovisno o stadiju CKD-a. Nije bilo razlike u prosječnoj dozi HCT-a između hiponatrijemičnih i nehiponatrijemičnih bolesnika, ali doza se značajno razlikovala ovisno o stadiju CKD-a (Slika 5).

## 4.2. Multivarijatna analiza

Preliminarna multivarijatna analiza neovisnih prognostičkih značajki kliničkih čimbenika s pojavnošću hiponatrijemije ovisno o težini CKD-a prikazana je u Tablici 4. U završnoj multivarijatnoj analizi uzimanje alkohola, ženski spol, uzimanje ili viša doza HCT-a, uzimanje ili viša doza MRA-ova te nekorisćenje dihidropiridinskih CCB-ova ili ARB-ova, bili su neovisno povezani s hiponatrijemijom u bolesnika s urednom bubrežnom funkcijom (Tablica 5). Trenutno pušenje, DM, viša doza LD-ova, uzimanje ili viša doza MRA-ova te neuzimanje dihidropiridinskih CCB-ova bili su neovisno povezani s hiponatrijemijom u bolesnika s blagim do umjerenim CKD-om. Konačno, uzimanje ARB-ova, viša doza LD-ova, uzimanje ili viša doza HCT-a te neuzimanje dihidropiridinskih CCB-ova bili su neovisno povezani s hiponatrijemijom u bolesnika s uznapredovalim CKD-om. Viša serumska razina NT-proBNP-a bila je neovisno povezana s hiponatrijemijom u bolesnika s urednom bubrežnom funkcijom i blagim do umjerenim CKD-om, ali ne i uznapredovalim CKD-om (Tablica 5).

**Tablica 1.** Klinička obilježja i prehospitalni lijekovi u bolesnika uključenih u studiju ovisno o težini CKD-a i prisustvu hiponatrijemije.

| Klinička obilježja    | Svi bolesnici (N = 1232) |                    |       | Uredna bubrežna funkcija (N = 328)<br>eGFR ≥ 90 |                    |       | Blagi do umjereni CKD (N = 556)<br>eGFR 30 - 89 |                    |        | Uznapredovali CKD (N = 348)<br>eGFR ≤ 29 |                    |        |
|-----------------------|--------------------------|--------------------|-------|---|--------------------|-------|---|--------------------|--------|--|--------------------|--------|
|                       | Hipo-natrijemija         | Ne-hiponatrijemija | p     | Hipo-natrijemija                                | Ne-hiponatrijemija | p     | Hipo-natrijemija                                | Ne-hiponatrijemija | p      | Hipo-natrijemija                         | Ne-hiponatrijemija | p      |
| Dob (godine ± SD)     | 73.5 ± 9.9               | 72.9 ± 9.7         | 0.33  | 70.6 ± 9.7                                      | 71.3 ± 9.3         | 0.55  | 73.8 ± 9.4                                      | 73.5 ± 10.4        | 0.72   | 75.1 ± 10.2                              | 73.5 ± 8.4         | 0.12   |
| LVEF (%)              | 46.1 ± 13.5              | 47.1 ± 12.8        | 0.21  | 50.7 ± 11.8                                     | 50.6 ± 11.6        | 0.99  | 43.5 ± 13                                       | 47.4 ± 13.2        | 0.001  | 45.9 ± 14.3                              | 42.5 ± 11.9        | 0.02   |
| Muški spol (%)        | 57.9                     | 62.6               | 0.11  | 26.7  | 46.2               | 0.001 | 68.6  | 67.4               | 0.85   | 68.3                                     | 71.7               | 0.56   |
| Prethodni IM (%)      | 19.4                     | 18.4               | 0.65  | 10  | 15.4               | 0.18  | 27.2  | 17.3               | 0.004  | 17.1                                     | 23.9               | 0.14   |
| AH (%)                | 65.1                     | 68.4               | 0.24  | 50  | 61.5               | 0.03  | 63.4  | 64.1               | 0.93   | 78                                       | 84.8               | 0.13   |
| HK (%)                | 23.3                     | 23.5               | 0.94  | 20  | 23                 | 0.75  | 25.7  | 23.6               | 0.58   | 14.6                                     | 23.9               | 0.28   |
| Šćerna bolest (%)     | 35.2                     | 33.6               | 0.58  | 16.7  | 28.8               | 0.009 | 41.4  | 32.3               | 0.02   | 41.5                                     | 41.3               | 0.99   |
| Uzimanje alkohola (%) | 32.8                     | 25                 | 0.002 | 23.3  | 19.2               | 0.39  | 39.8  | 31                 | 0.02   | 31.7                                     | 19.6               | 0.007  |
| Trenutno pušenje (%)  | 21.3                     | 14.7               | 0.002 | 20  | 21.2               | 0.88  | 25.7  | 12.9               | <0.001 | 17.1                                     | 10.9               | 0.12   |
| <u>Lijekovi (%)</u>   |                          |                    |       |   |                    |       |   |                    |        |  |                    |        |
| LD                    | 64.8                     | 62                 | 0.33  | 46.7  | 48.1               | 0.82  | 64.9  | 57.3               | 0.08   | 78                                       | 87                 | 0.02   |
| HCT                   | 19.4                     | 13.9               | 0.007 | 30  | 15.4               | 0.002 | 12.6  | 15.6               | 0.38   | 19.5                                     | 8.7                | 0.003  |
| MRA                   | 24.6                     | 17.2               | 0.001 | 30  | 19.2               | 0.02  | 23.6  | 13.7               | 0.003  | 22                                       | 21.7               | 0.99   |
| β blokator            | 54.7                     | 58.8               | 0.17  | 60  | 61.5               | 0.81  | 50.3  | 56.2               | 0.21   | 56.1                                     | 60.9               | 0.38   |
| Dihidropiridinski CCB | 17.3                     | 25                 | 0.001 | 10  | 19.2               | 0.02  | 11.5  | 21.1               | 0.003  | 29.3                                     | 39.1               | 0.06   |
| ARB                   | 15.4                     | 12.5               | 0.17  | 10  | 21.2               | 0.006 | 8.9   | 10.7               | 0.55   | 26.8                                     | 6.5                | <0.001 |
| ACEI                  | 34.3                     | 36.9               | 0.39  | 33.3  | 34.6               | 0.90  | 43.5  | 41.4               | 0.65   | 24.4                                     | 30.4               | 0.23   |
| Aspirin               | 29.3                     | 33.6               | 0.12  | 26.7  | 34.6               | 0.14  | 33  | 31.2               | 0.71   | 26.8                                     | 37                 | 0.06   |
| Digoksin              | 26.9                     | 20.9               | 0.009 | 30  | 19.2               | 0.02  | 27.2  | 22.5               | 0.21   | 24.4                                     | 19.6               | 0.30   |
| LD + MRA              | 22.3                     | 15.9               | 0.003 | 26.7  | 17.3               | 0.03  | 22  | 12.1               | 0.002  | 19.5                                     | 21.7               | 0.69   |
| LD + HCT              | 6.9                      | 7.0                | 0.99  | 3.3   | 11.5               | 0.007 | 6.8   | 4.7                | 0.32   | 9.8                                      | 6.5                | 0.32   |
| LD + MRA + HCT        | 2.5                      | 2.4                | 0.85  | 0   | 3.8                | 0.02  | 2.1   | 1.6                | 0.74   | 4.9                                      | 2.2                | 0.24   |

Hiponatrijemija: serumski natrij < 136 mmol/l, CKD: kronična bubrežna bolest, eGFR: prosječna glomerularna filtracija u ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, LVEF: istisna frakcija lijeve klijetke, IM: infarkt miokarda, AH: arterijska hipertenzija, HK: hiperkolesterolemija, LD: diuretici Henleove petlje, HCT: hidroklorotiazid, MRA: antagonisti mineralokortikoidnih receptora, CCB: blokatori kalcijevih kanala, ARB: blokatori angiotenzinskih receptora, ACEI: inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima. P vrijednosti odnose se na t-test i  $\chi^2$  test.

**Tablica 2.** Laboratorijski nalazi bolesnika uključenih u studiju prema težini CKD-a i prisustvu hiponatrijemije.

|   | Svi bolesnici        |                     |         | Uredna bubrežna funkcija (eGFR ≥ 90) |                     |         | Blagi do umjereni CKD (eGFR 30-89) |                     |         | Uznapredovali CKD (eGFR ≤ 29) |                     |         |
|---|----------------------|---------------------|---------|--------------------------------------|---------------------|---------|------------------------------------|---------------------|---------|-------------------------------|---------------------|---------|
|   | Hipo-natrijemija     | Ne-hiponatrijemija  | P       | Hipo-natrijemija                     | Ne-hiponatrijemija  | P       | Hipo-natrijemija                   | Ne-hiponatrijemija  | P       | Hipo-natrijemija              | Ne-hiponatrijemija  | P       |
| Hemoglobin (medijan, IQR, g/l)              | 123 (108-138)        | 130 (112-142)       | 0.001   | 123 (115-134.5)                      | 135 (127-145)       | <0.0001 | 131 (116-146)                      | 134 (120-146)       | 0.27    | 116 (99-133)                  | 110 (96-124)        | 0.02    |
| Hematokrit (srednja vrijednost ± SD, l/l)   | 0.38 ± 0.07          | 0.39 ± 0.08         | 0.16    | 0.38 ± 0.05                          | 0.41 ± 0.06         | <0.0001 | 0.39 ± 0.7                         | 0.4 ± 0.06          | 0.45    | 0.35 ± 0.06                   | 0.35 ± 0.11         | 0.81    |
| Kreatinin (medijan, IQR, mg/dl)             | 1.45 (0.91 – 3.14)   | 1.31 (0.85 – 2.21)  | 0.007   | 0.78 (0.73 – 0.85)                   | 0.76 (0.74 – 0.84)  | 0.73    | 1.31 (1.14 – 1.58)                 | 1.28 (1.11 – 1.62)  | 0.32    | 3.64 (3.14 – 5.14)            | 4.37 (2.79 – 6.72)  | 0.16    |
| Natrij (srednja vrijednost ± SD, mmol/l)    | 132.7 ± 4.3          | 140 ± 2.4           | <0.0001 | 132.6 ± 4.5                          | 139.8 ± 2.3         | <0.0001 | 133.5 ± 3.5                        | 139.9 ± 2.3         | <0.0001 | 132 ± 4.9                     | 140.3 ± 2.5         | <0.0001 |
| Kalij (srednja vrijednost ± SD, mmol/l)     | 4.5 ± 0.8            | 4.2 ± 0.5           | <0.0001 | 4.6 ± 0.9                            | 4.1 ± 0.4           | <0.0001 | 4.3 ± 0.6                          | 4.1 ± 0.5           | <0.0001 | 4.8 ± 0.9                     | 4.5 ± 0.6           | 0.02    |
| Klor (srednja vrijednost ± SD, mmol/l)      | 97.1 ± 5.8           | 101 ± 4.7           | <0.0001 | 97.5 ± 5.7                           | 100.3 ± 3.3         | <0.0001 | 97.7 ± 5.2                         | 101.1 ± 3.9         | <0.0001 | 96.2 ± 6.4                    | 101.6 ± 6.8         | <0.0001 |
| NT-proBNP (medijan, IQR, nmol/l)            | 722.7 (439.3-1062.4) | 389.7 (232-680.65)  | <0.0001 | 474.3 (307.8-769.4)                  | 264.1 (194.5-417.9) | <0.0001 | 675.8 (419.1-1008.1)               | 362.4 (230.9-582.9) | <0.0001 | 968.8 (603.3-1997.2)          | 703.6 (422.7-921.9) | <0.0001 |
| Srčani troponin I (medijan, IQR, ng/ml)     | 0.048 (0.028-0.093)  | 0.037 (0.020-0.077) | 0.06    | 0.039 (0.017-0.088)                  | 0.024 (0.016-0.036) | <0.0001 | 0.046 (0.026-0.092)                | 0.041 (0.021-0.077) | 0.08    | 0.058 (0.037-0.098)           | 0.058 (0.031-0.100) | 0.50    |
| Ukupni bilirubin (medijan, IQR, μmol/l)     | 14.3 (10.3-20.6)     | 14.1 (11.1-19.1)    | 0.60    | 13.5 (11-18.1)                       | 14.4 (11.1-20.3)    | 0.13    | 16.6 (12.4-23)                     | 15 (11.4-19.8)      | 0.01    | 13.1 (9.2-19.4)               | 12.2 (9.5-16.5)     | 0.63    |
| Direktni bilirubin (medijan, IQR, μmol/l)   | 3.7 (2.1-6.1)        | 4.1 (2.7-6.1)       | 0.21    | 3.5 (2.3-5.3)                        | 3.7 (2.8-7.3)       | 0.08    | 4.9 (2.9-7.2)                      | 4.1 (2.8-6.1)       | 0.01    | 3.9 (1.6-5.6)                 | 3.8 (1.7-4.9)       | 0.36    |
| Indirektni bilirubin (medijan, IQR, μmol/l) | 10.6 (8.1-13.7)      | 10 (7.8-13.7)       | 0.07    | 9.6 (7.6-12.7)                       | 9.8 (7.6-14.7)      | 0.75    | 11.4 (9.3-16.9)                    | 10.5 (8.4-13.7)     | 0.004   | 10 (7.8-13.4)                 | 9.5 (7.2-12.1)      | 0.29    |
| Albumini (srednja vrijednost ± SD, g/l)     | 37 ± 8               | 38.5 ± 7.7          | 0.18    | 40.7 ± 14.1                          | 37.8 ± 11.2         | 0.76    | 37.5 ± 7.3                         | 38.3 ± 6.9          | 0.45    | 34.5 ± 9.3                    | 40.1 ± 9.9          | 0.10    |
| Urati (medijan, IQR, μmol/l)                | 462 (382-556)        | 437 (369-534)       | 0.001   | 403 (367-494)                        | 430 (371-483)       | 0.11    | 479 (407-575)                      | 443 (368-552)       | 0.02    | 508 (395-628)                 | 433 (369-562)       | <0.0001 |
| AST (medijan, IQR, μmol/l)                  | 28 (21-42)           | 25 (19-35)          | 0.06    | 37.5 (25-54)                         | 32 (22-51)          | 0.02    | 29 (21-39)                         | 25 (19-33)          | <0.0001 | 23 (18-34.7)                  | 21 (117-25)         | 0.92    |
| ALT (medijan, IQR, μmol/l)                  | 26 (18-39)           | 24 (17.5-35)        | 0.08    | 39 (26-62.7)                         | 29.5 (21-47)        | <0.0001 | 24.5 (17-35)                       | 24 (17-34.3)        | 0.98    | 19 (15-31)                    | 22 (16-28)          | 0.97    |
| GGT (medijan, IQR, μmol/l)                  | 53 (28-108)          | 44 (25-86)          | 0.001   | 72.5 (43.5-180.2)                    | 51.5 (29.2-94)      | <0.0001 | 49 (27-100)                        | 42 (25-89)          | 0.10    | 40 (20.2-100.5)               | 36.5 (21-78)        | 0.09    |

Hiponatrijemija: serumski natrij < 136 mmol/l, CKD: kronična bubrežna bolest, eGFR: prosječna glomerularna filtracija u ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, NT-proBNP: n-terminalni pro-hormon moždanog peptida, AST: aspartat aminotransferaze, ALT: alanin aminotransferaze, GGT: gama-glutamil transpeptidaze. *p* vrijednosti odnose se na *t*-test i Mann Whitney *U* test.

**Tablica 3.** Korelacije biljega zatajivanja srca i serumskih razina natrija.

|                 |   | LVEF  | NT-proBNP | Srčani troponin I |
|-----------------|---|-------|-----------|-------------------|
| Serumski natrij | r | 0.067 | - 0.191   | - 0.005           |
|                 | p | 0.02  | <0.0001   | 0.861             |
| LVEF            | r | /     | - 0.277   | - 0.066           |
|                 | p | /     | <0.0001   | 0.02              |
| NT-proBNP       | r | /     | /         | 0.403             |
|                 | p | /     | /         | <0.0001           |

LVEF: istisna frakcija lijeve klijetke, NT-proBNP n-terminalni prohormon moždanog peptida. *r* i *p* vrijednosti su uzete iz linearne regresijske analize.

**Tablica 4.** Preliminarna multivarijatna analiza neovisnih prognostičkih značajki kliničkih čimbenika s pojavnošću hiponatrijemije ovisno o težini CKD-a.

|                       | Uredna bubrežna funkcija (eGFR $\geq$ 90) |         | Blagi do umjereni CKD (eGFR 30 – 89) |       | Uznapredovali CKD (eGFR $\leq$ 29) |         |
|-----------------------|---|---------|--------------------------------------|-------|------------------------------------|---------|
|                       | OR (95% CI)                               | p       | OR (95% CI)                          | p     | OR (95% CI)                        | p       |
| Uzimanje alkohola     | 1.237 (1.115 – 1.487)                     | 0.001   | 1.060 (0.970-1.157)                  | 0.20  | 1.086 (0.964-1.255)                | 0.16    |
| Muški spol            | 0.649 (0.574-0.742)                       | <0.0001 | 0.947 (0.867-1.035)                  | 0.23  | 0.939 (0.827-1.054)                | 0.27    |
| AH                    | 0.890 (0.783-1.017)                       | 0.09    | 1.011 (0.926-1.104)                  | 0.81  | 0.915 (0.767-1.029)                | 0.13    |
| Šećerna bolest        | 0.933 (0.816-1.049)                       | 0.22    | 1.101 (1.011-1.197)                  | 0.03  | 1.104 (0.981-1.236)                | 0.11    |
| Prethodni IM          | 0.957 (0.797-1.110)                       | 0.46    | 1.019 (1.108-1.251)                  | 0.02  | 0.922 (0.783-1.035)                | 0.12    |
| Trenutno pušenje      | 0.979 (0.854-1.114)                       | 0.71    | 1.162 (1.085-1.342)                  | 0.001 | 1.092 (0.967-1.331)                | 0.12    |
| HCT                   | 1.390 (1.293-1.689)                       | <0.0001 | 0.959 (0.839-1.064)                  | 0.35  | 1.138 (1.022-1.420)                | 0.03    |
| LD                    | 0.945 (0.832-1.133)                       | 0.23    | 1.024 (0.934-1.121)                  | 0.61  | 0.967 (0.824-1.108)                | 0.55    |
| MRA                   | 1.271 (1.103-1.567)                       | 0.002   | 1.111 (1.024-1.271)                  | 0.02  | 0.925 (0.791-1.048)                | 0.19    |
| $\beta$ -blokator     | 0.932 (0.838-1.040)                       | 0.21    | 0.931 (0.864-1.018)                  | 0.12  | 1.027 (0.917-1.154)                | 0.63    |
| Dihidropiridinski CCB | 0.751 (0.584-0.803)                       | <0.0001 | 0.908 (0.798-0.987)                  | 0.03  | 0.868 (0.758-0.977)                | 0.02    |
| ARB                   | 0.866 (0.715-0.967)                       | 0.02    | 0.947 (0.801-1.051)                  | 0.22  | 1.288 (1.220-1.629)                | <0.0001 |
| ACEI                  | 1.062 (0.936-1.208)                       | 0.34    | 1.041 (0.955-1.131)                  | 0.37  | 0.914 (0.794-1.030)                | 0.13    |
| Aspirin               | 1.115 (0.984-1.275)                       | 0.06    | 1.001 (0.917-1.093)                  | 0.98  | 0.950 (0.846-1.061)                | 0.35    |
| Digoksin              | 0.931 (0.797-1.065)                       | 0.27    | 1.027 (0.934-1.137)                  | 0.54  | 1.020 (0.895-1.171)                | 0.72    |

Omjeri izgleda (*odds ratio*, OR) i *p* vrijednosti su uzete iz logističke regresije. CI: Omjeri izgleda, CKD: kronična bubrežna bolest, eGFR: prosječna glomerularna filtracija u ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, IM: infarkt miokarda, AH: arterijska hipertenzija, HCT: hidroklorotiazid, MRA: antagonisti mineralokortikoidnih receptora, CCB: blokatori kalcijevih kanala, ARB: blokatori angiotenzinskih receptora, ACEI: inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima.



**Tablica 5.** Završna multivarijatna analiza neovisnih prognostičkih značajki kliničkih čimbenika s pojavnošću hiponatrijemije.

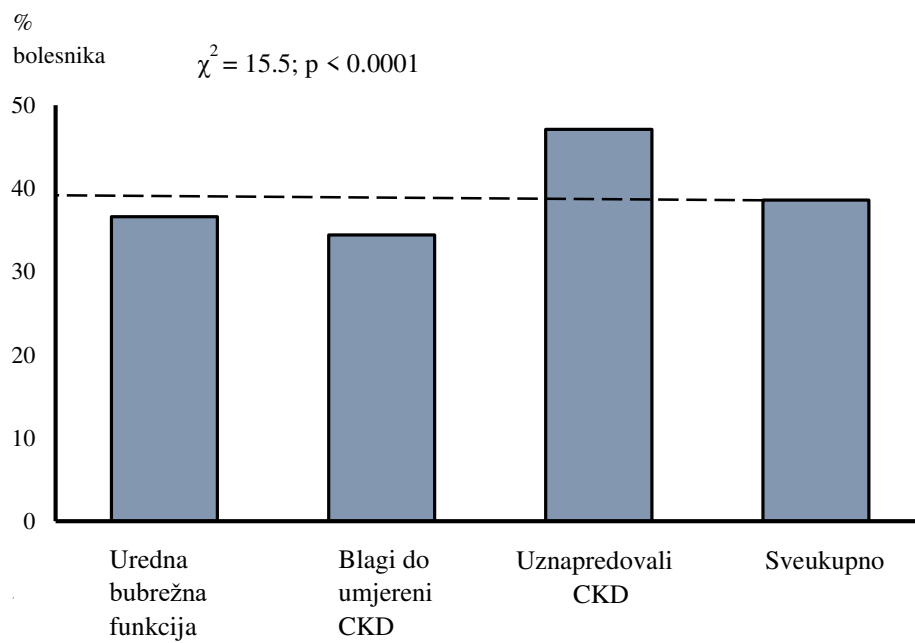
| Varijable         | Uredna bubrežna funkcija (eGFR ≥90) |                               | Blagi do umjereni CKD (eGFR 30 – 89) |                               | Uznapredovali CKD (eGFR ≤29)  |                               |
|-------------------|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                   | Model 1 <sup>a</sup><br>β (p)       | Model 2 <sup>b</sup><br>β (p) | Model 1 <sup>a</sup><br>β (p)        | Model 2 <sup>b</sup><br>β (p) | Model 1 <sup>a</sup><br>β (p) | Model 2 <sup>b</sup><br>β (p) |
| Dob               | - 0.077 (0.15)                      | - 0.094 (0.09)                | 0.034 (0.41)                         | 0.015 (0.72)                  | 0.050 (0.36)                  | 0.098 (0.08)                  |
| LVEF              | 0.075 (0.26)                        | 0.062 (0.36)                  | 0.012 (0.79)                         | 0.020 (0.67)                  | 0.085 (0.11)                  | 0.043 (0.80)                  |
| NT-proBNP         | 0.285 (<0.0001)                     | 0.306 (<0.0001)               | 0.213 (<0.0001)                      | 0.203 (<0.0001)               | 0.024 (0.64)                  | - 0.028 (0.629)               |
| Uzimanje alkohola | 0.195 (0.001)                       | 0.134 (0.03)                  | –                                    | –                             | –                             | –                             |
| Trenutno pušenje  | –                                   | –                             | 0.157 (<0.0001)                      | 0.157 (<0.0001)               | –                             | –                             |
| Ženski spol       | 0.328 (<0.0001)                     | 0.287 (<0.0001)               | –                                    | –                             | –                             | –                             |
| Šećerna bolest    | –                                   | –                             | 0.095 (0.02)                         | 0.092 (0.03)                  | –                             | –                             |
| Prethodni IM      | –                                   | –                             | 0.071 (0.08)                         | 0.069 (0.09)                  | –                             | –                             |
| Uzimanje CCB-ova  | - 0.202 (<0.0001)                   | - 0.057 (0.29)                | - 0.086 (0.04)                       | - 0.087 (0.04)                | - 0.112 (0.04)                | - 0.126 (0.03)                |
| Uzimanje ARB-ova  | - 0.129 (0.02)                      | - 0.007 (0.92)                | –                                    | –                             | 0.265 (<0.0001)               | 0.253 (<0.0001)               |
| Uzimanje MRA-ova  | 0.185 (0.001)                       | –                             | 0.081 (0.049)                        | –                             | –                             | –                             |
| Uzimanje HCT-a    | 0.268 (<0.0001)                     | –                             | –                                    | –                             | 0.121 (0.02)                  | –                             |
| Doza LD-ova       | –                                   | 0.043 (0.44)                  | –                                    | 0.083 (0.04)                  | –                             | 0.190 (<0.0001)               |
| Doza MRA-ova      | –                                   | 0.202 (<0.0001)               | –                                    | 0.163 (<0.0001)               | –                             | 0.059 (0.32)                  |
| Doza HCT-a        | –                                   | 0.185 (0.003)                 | –                                    | - 0.011 (0.78)                | –                             | 0.155 (0.002)                 |

Vrijednosti β i p su uzete iz analize logističke regresije. CKD: kronična bubrežna bolest, eGFR: prosječna glomerularna filtracija u ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, IM: infarkt miokarda, MRA: antagonisti mineralokortikoidnih receptora, HCT: hidroklorotiazid, LVEF: istisna frakcija lijeve klijetke, NT-proBNP: n-terminalni pro-hormon moždanog peptida, CCB: blokatori kalcijevih kanala, ARB: blokatori angiotenzinskih receptora.

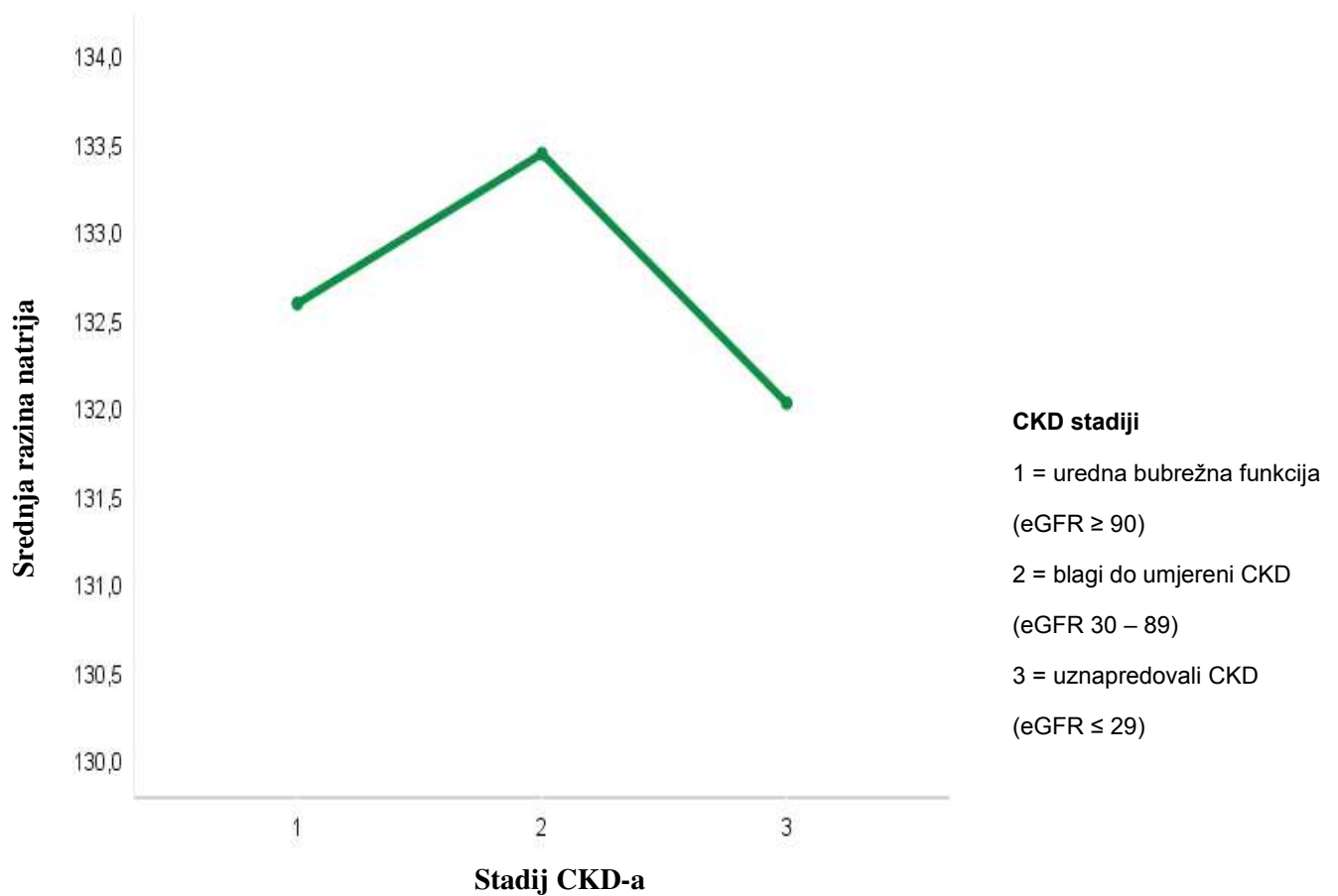
<sup>a</sup> Model 1 uključuje LD-ove, MRA-ove i HCT kao dihotomne varijable.

<sup>b</sup> Model 2 uključuje doze LD-ova, MRA-ova i HCT-a izražene u miligramima.

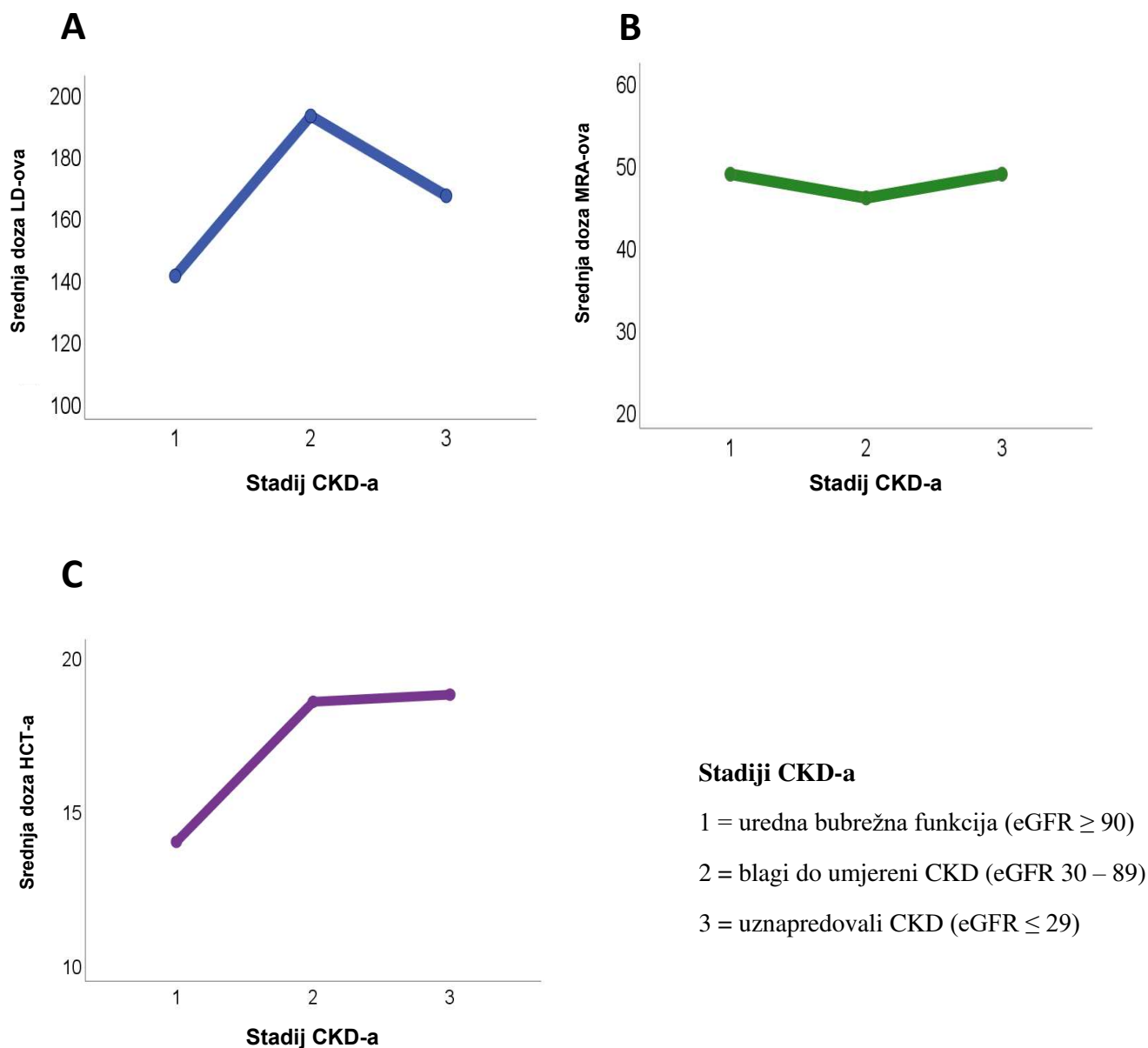
- Zbog izostanka statističke značajnosti u preliminarnoj analizi nije uvršteno u model.



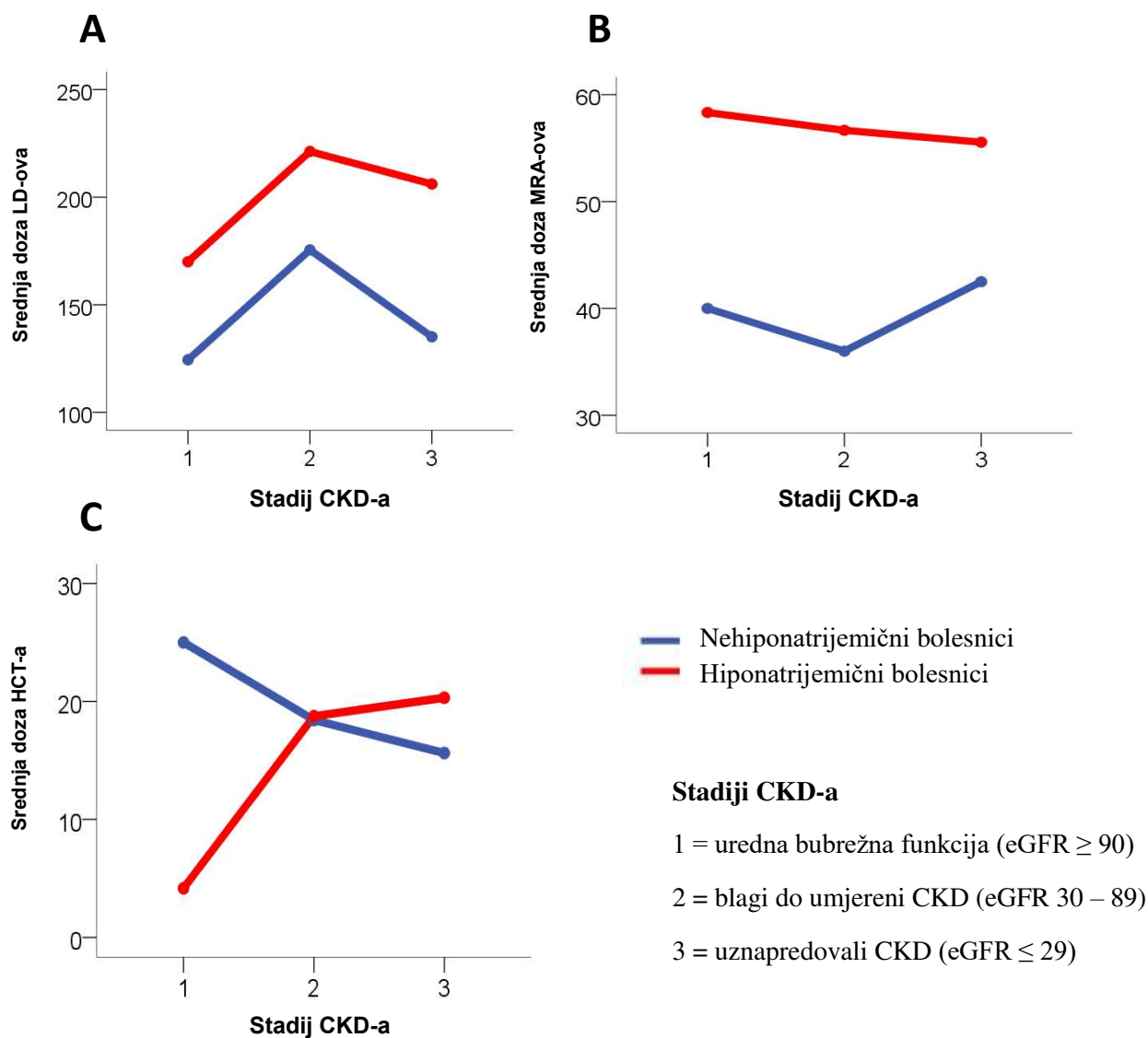
**Slika 2.** Postotak hiponatrijemičnih bolesnika prema težini CKD-a;  $\chi^2$  i  $p$  vrijednosti su uzete iz hi-kvadrat testa.



**Slika 3.** Srednja serumska razina natrija prema stadiju CKD-a. Prosječna serumska razina natrija značajno je varirala ovisno o stadiju CKD-a ( $F = 5.1$ ;  $p < 0.006$ ).  $F$  i  $p$  vrijednosti uzete su iz analize varijance ponovljenih mjerenja (ANOVA). Srednja razina vrijednosti natrija izražena je u mmol/l. EGFR je izražen u ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.



**Slika 4.** Prosječna doza diuretika ovisno o stadiju kronične bubrežne bolesti (CKD-a). Prosječna doza diuretika Henleove petlje (LD-ova) značajno se razlikovala ovisno o stadiju CKD-a ( $F = 8.9$ ;  $p < 0.0001$ ; **Panel A**). Doza antagonista mineralokortikoidnih receptora (MRA-ova) nije se razlikovala ovisno o stadiju CKD-a ( $F = 0.4$ ;  $p = 0.66$ ; **Panel B**) dok su bolesnici s urednom bubrežnom funkcijom u prosjeku uzimali značajno manje doze hidroklorotiazida (HCT-a) u usporedbi s bolesnicima s blagim do umjerenim ili uznapredovalim CKD-om ( $F = 6.1$ ;  $p = 0.003$ ; **Panel C**).  $F$  i  $p$  vrijednosti uzete su iz analize varijance ponovljenih mjerenja (ANOVA). Prosječne doze diuretika izražene su u miligramima furosevida za LD-ove, miligramima spironolaktona za MRA-ove te u miligramima za HCT. EGFR je izražen u ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.



**Slika 5.** Prosječna doza diuretika ovisno o stadiju kronične bubrežne bolesti (CKD-a) i hiponatrijemiji. Hiponatrijemični bolesnici uzimali su u prosjeku više doze diuretika Henleove petlje (LD-ova) ( $p=0.019$ ), ali bez značajne razlike ovisno o stadiju CKD-a ( $p = 0.42$ ; **Panel A**). Jednaki rezultati zabilježeni su u bolesnika koji su uzimali antagoniste mineralokortikoidnih receptora (MRA-ove) ( $p = 0.016$ , odnosno  $p = 0.55$ ; **Panel B**). Nije bilo razlike u prosječnoj dozi hidroklorotiazida (HCT-a) između hiponatrijemičnih i nehiponatrijemičnih bolesnika ( $p = 0.58$ ), ali doza se značajno razlikovala ovisno o stadiju CKD-a ( $p < 0.0001$ ); **Panel C**).  $P$  vrijednosti su uzete iz dvosmjerne analize varijance ponovljenih mjerenja (ANOVA). Prosječne doze diuretika izražene su u miligramima furosevida za LD-ove, miligramima spironolaktona za MRA-ove te u miligramima za HCT. EGFR je izražen u ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## **5. RASPRAVA**

Naše istraživanje pokazalo je značajnu povezanost uzimanja specifičnih srčano-žilnih lijekova i drugih kliničkih čimbenika s nastankom hiponatrijemije u bolesnika s akutnom epizodom HF-a. Jačina povezanosti pojedinih čimbenika značajno je varirala ovisno o stadiju CKD-a što ukazuje na veliku važnost pri odabiru ciljanog srčano-žilnog lijeka i doze diuretika uz neprestani nadzor laboratorijskih pokazatelja za individualnog bolesnika s CRS-om.

## **5.1. Hidroklorotiazidi**

Nastanak hiponatrijemije povezuje se sa specifičnom diuretskom terapijom; najčešće s tiazidima (6, 13), potom s MRA-ovima i LD-ovima (6, 14, 19, 73) a posebno s višim dozama (14). Tiazidi djeluju prvenstveno na distalne bubrežne tubule, a ne na mehanizme koncentriranja urina i na sposobnost ADH-a da zadržava vodu (13, 74). Posljedično, bolesnici na terapiji tiazidima koji uzimaju veće količine tekućine mogu razviti značajnu hipotoničnu hiponatrijemiju (74). U našem istraživanju dokazali smo neovisnu povezanost upotrebe HCT-a i njihove više doze s hiponatrijemijom u dvije skupine bolesnika: onih s urednom bubrežnom funkcijom i s uznapredovalim CKD-om. Postoji mogućnost da je blago poremećena bubrežna funkcija povezana sa slabijim učinkom HCT-a na distalni dio tubularnog sustava (74). U teško oštećenoj bubrežnoj funkciji sa značajno poremećenim tubularnim transportom, kompenzatornim mehanizmima i natriuretskom homeostazom, HCT-i mogu uzrokovati hiponatrijemiju kroz kombinaciju mehanizama razrjeđivanja i potrošnje. U našem prvom istraživanju nismo pronašli značajnu povezanost primjene HCT-a ili njihovih doza s hiponatrijemijom u populaciji bolesnika s akutnim HF-om (14). Ovaj rezultat možemo objasniti činjenicom da postoji mogućnost da navedeni pronatriuretski učinci HCT-a variraju ovisno o težini poremećaja bubrežne funkcije što je u skladu s rezultatima našeg sadašnjeg istraživanja.

## 5.2. Antagonisti mineralokortikoidnih receptora

MRA-ovi se preporučuju u liječenju bolesnika s HF-om jer smanjuju srčano-žilnu smrtnost, rizik za hospitalizacijom radi HF-a te ublažavaju simptome kongestije (75). Čak i kada se koriste u manjim dozama MRA-ovi značajno poboljšavaju prognozu kod bolesnika s HF-om (76). Uz diuretska, MRA-ovi imaju važna antifibrotska i antiaritmjska svojstva (77, 78) te sudjeluju u održavanju homeostaze tjelesnih tekućina, elektrolita i hemodinamike, ali i u remodeliranju tkiva (79).

Primjena MRA-ova ima važnu ulogu u liječenju CKD-a (79). Brojna istraživanja prikazala su blagotvorne učinke primjene MRA-ova kod bolesnika s CKD-om uključujući usporavanje napredovanja CKD-a te smanjenje učestalosti nepovoljnih srčano-žilnih ishoda (80, 81). No, unatoč navedenim svojstvima, potreban je oprez pri primjeni MRA-ova u bolesnika s CKD-om, najprije zbog opasnosti za razvoj hiperkalijemije što se posebno odnosi na spironolakton (79). U usporedbi sa spironolaktonom, eplerenon se u manjem broju slučajeva povezuje s nastankom hiperkalijemije te zbog smanjenog afiniteta za progesteronske, androgenske i glukokortikoidne receptore ima bolji metabolički profil (ne uzrokuje ginekomastiju i testikularnu atrofiju) (79). Važno je napomenuti da primjena MRA-ova u višim dozama ili u kombinaciji s LD-ovima može dovesti do daljnjeg pogoršanja bubrežne funkcije u bolesnika s CKD-om (14, 82, 83).

Prekomjerna aktivacija mineralokortikoidnih receptora potiče nastanak upale i fibroze, bitnih sastavnica patofiziologije CRS-a te je primjena MRA-ova opravdana u ovih bolesnika (79). Uz navedene učinke, primjena MRA-ova doprinosi supresiji RAAS-a: još jedne ključne sastavnice CRS-a (48). MRA-ovi imaju blag, ali postojan natriuretski učinak: djeluju na distalne i sabirne bubrežne kanaliće, inhibiraju sintezu epitelnih Na<sup>+</sup> kanala te posljedično izmjenu Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> što može dovesti do razvoja hiponatrijemije (13, 84). Važno je napomenuti da hiponatrijemija u ovom kontekstu može nastati i zbog mehanizama poremećenog razrjeđivanja urina, čak i bez naglašene hipovolemije (85).

U našem prvom istraživanju prikazali smo značajnu povezanost između viših doza (50 – 100 mg) spironolaktona (MRA) i hiponatrijemije kod bolesnika s akutnim HF-om (14). Naši rezultati sugeriraju da su doze spironolaktona od 25 mg relativno sigurne dok više doze mogu



potaknuti natriurezu do granice nastanka hiponatrijemije. Iz ovoga je vidljivo da bi smanjivanje doze spironolaktona, uz poseban oprez i kontrolu biokemijskih pokazatelja, moglo imati kliničku važnost u liječenju ovih bolesnika. U trenutnom istraživanju prikazali smo neovisnu povezanost upotrebe MRA-ova i njihovih viših doza s hiponatrijemijom u bolesnika s urednom bubrežnom funkcijom i blagim do umjerenim CKD-om, ali ne i s uznapredovalim CKD-om, vjerojatno zbog poremećenih mehanizama natriureze i razrjeđivanja urina u početnim stadijima zatajivanja bubrega, dok u kasnijim stadijima ostali patofiziološki mehanizmi CRS-a dolaze do većeg izražaja.

### **5.3. Diuretici Henleove petlje**

Za razliku od HCT-a i MRA-ova, LD-ovi imaju kratak i intenzivan diuretski učinak te se u akutnom HF-u primarno koriste radi smanjivanja volumnog opterećenja i ublažavanja simptoma kongestije (75). Ako ne dođe do zadovoljavajućeg diuretskog odgovora, preporučeno je povišiti dozu LD-a. U slučaju da je učinak i dalje nezadovoljavajući, potrebno je uključiti u terapiju još jedan diuretik (75). Kod bolesnika s HF-om koji uzimaju kombinaciju diuretika, pažljiv nadzor elektrolita i bubrežne funkcije ima velik klinički značaj (51, 86, 87).

LD-ovi potiču natriurezu inhibirajući resorpciju natrijevog klorida u tankom uzlaznom ogranku Henleove petlje čime se smanjuje osmolalnost bubrežnog intersticija (13). U CKD-u navedeni je učinak ograničen zbog smanjene reapsorpcije natrija u silaznim segmentima nefrona i smanjene bubrežne ekskrecije koja se odvija paralelno sa smanjenjem eGFR-a. Postupnim napredovanjem CKD-a može doći do razvoja diuretske rezistencije (84).

Kod bolesnika s CRS-om natriuretski učinak dodatno je umanjen zbog smanjenog protoka krvi u bubrezima te prekomjerne aktivacije RAAS-a i SNS-a (84). Uslijed navedenih promjena i kompleksnosti mehanizama CRS-a ti bolesnici nužno ne trebaju više doze, već učestaliju primjenu umjerenih doza LD-ova uz ARB-ove, ACEI-ove i  $\beta$  blokatore (75). Sukladno navedenom, dva istraživanja u populaciji bolesnika s HF-om pokazala su da smanjenje doze furosemida dovodi do značajnog poboljšanja (88) i manje učestalog pogoršanja bubrežne funkcije (89) te smanjenja rehospitalizacija i ukupne srčano-žilne smrtnosti (89). Osim poticanjem natriureze, LD-ovi mogu

potaknuti razvoj hiponatrijemije djelovanjem na epitel početnog dijela distalnih kanalića bubrega (lat. *macula densa*) preko mehanizama koncentriranja i razrjeđivanja urina (13, 63).

Naše prvo istraživanje prikazalo je povezanost primjene viših doza furosemida (od 250 do 500 mg) s nastankom hiponatrijemije u bolesnika s akutnim HF-om (14). Stoga se prilagodba doze furosemida, uz pažljivo praćenje kliničkog stanja i biokemijskih pokazatelja za pojedinog bolesnika, čini kao važan cilj u liječenju HF-a. U sadašnjem istraživanju prikazali smo neovisnu povezanost viših doza LD-ova i hiponatrijemije u bolesnika s blagim do umjerenim i uznapredovalim CKD-om, ali ne i u bolesnika s urednom bubrežnom funkcijom. S obzirom na to da se kapacitet razrjeđivanja i koncentriranja urina smanjuje sa slabljenjem bubrežne funkcije, tako slabi i ekskrecijski učinak LD-ova. Dakle, hiponatrijemija u ovom slučaju može biti posljedica težine srčano-bubrežne bolesti, ali i rezultat viših doza LD-ova koji potiču dodatno izlučivanje natrija.

#### **5.4. Blokatori angiotenzinskih receptora**

ARB-ovi se često koriste kod bolesnika u ranijim stadijima CKD-a (90). Supresija angiotenzinskih receptora uzrokuje vazodilataciju povećavajući protok krvi u bubrežima i smanjujući intraglomerularni pritisak što dovodi do smanjenja proteinurije (91). Ipak, smjernice Europskog kardiološkog društva preporučuju pažljivu primjenu ARB-ova u kasnijim stadijima CKD-a ili HF-a (75). U uznapredovalom CKD-u prestanak uzimanja ARB-ova dovodi do poboljšanja bubrežne funkcije zbog obrnutog hemodinamskog učinka na glomerularnu perfuziju (92). ARB-ovi mogu potaknuti razvoj hiponatrijemije kroz inhibiciju angiotenzinskih receptora i smanjenje tubularne resorpcije natrija (12, 93). Naše istraživanje pokazalo je protektivni učinak primjene ARB-ova na hiponatrijemiju u bolesnika s urednom bubrežnom funkcijom, ali i povezanost s hiponatrijemijom u uznapredovalom CKD-u. Ovi rezultati u skladu su s prethodnim podacima o ovisnosti primjene ARB-ova o bubrežnoj funkciji te je potreban oprez pri njihovoj primjeni u teškom CKD-u uz redovitu kontrolu laboratorijskih pokazatelja za pojedinog bolesnika s CRS-om.

## 5.5. Blokatori kalcijских kanala

CCB-ovi imaju brojne blagotvorne učinke na bubrežnu funkciju uključujući povećanje protoka krvi kroz bubrege i ekskreciju elektrolita, poboljšanje eGFR-a (94) i usporavanje napredovanja CKD-a (94, 95). Uz navedeno, dva klinička istraživanja pokazala su bolji renoprotektivni učinak dihidropiridinskih CCB-ova u usporedbi s diureticima (96, 97) ili ACE inhibitorima (97). CCB-ovi se smatraju i sigurnom alternativom diureticima u liječenju arterijske hipertenzije kod starijih bolesnika s obzirom da nose manji rizik za razvoj hiponatrijemije (15). Ipak, pojedina istraživanja prikazala su povezanost između primjene CCB-ova i hiponatrijemije (12, 98). Naše istraživanje pokazalo je značajnu povezanost neuzimanja CCB-ova s hiponatrijemijom u svim stadijima CKD-a. Iako CCB-ovi mogu imati blagi prohiponatrijemični učinak djelovanjem na proksimalne bubrežne tubule (12, 98), postoji mogućnost da u CRS-u drugi čimbenici nadilaze ta svojstva, naglašavajući tako njihove blagotvorne učinke.

## 5.6. Šećerna bolest

DM se povezuje s oštećenjem bubrežne funkcije (definira se kao dijabetička bolest bubrega) te je jedan od glavnih uzroka razvoja završnog stadija CKD-a (99). Porast pojavnosti pretilosti uz starenje populacije doprinose porastu bolesnika s DM-om kod kojih CKD može nastati kao posljedica dijabetičke bolesti bubrega ili druge etiologije (99). Važni čimbenici rizika koji doprinose nastanku dijabetičke bolesti bubrega uključuju pozitivnu obiteljsku anamnezu, gestacijski dijabetes, povišen krvni tlak, dislipidemiju, debljinu i inzulinsku rezistenciju (100). Prosječna pojavnost dijabetičke bolesti bubrega iznosi oko 3% godišnje (100), te, s obzirom na predviđeno povećanje pojavnosti DM-a u sveukupnoj odrasloj populaciji u idućem desetljeću sa 6 na 10% (99), očekuje se daljnji porast broja ovih bolesnika. Bolesnici s DM-om i CKD-om imaju raniji nastanak i veću težinu sveukupnih komplikacija CKD-a u usporedbi s bolesnicima koji nemaju DM (99). Napredovanje CKD-a u bolesnika s DM-om uzrok je i povećanog financijskog tereta liječenja u zdravstvenim sustavima (101). Istovremeno postojanje DM-a i CKD-a potiče nastanak i brojnih drugih komorbiditeta što dodatno naglašava kliničku važnost praćenja i

pravovremenog liječenja ovih bolesnika. Liječenje bolesnika s DM-om i CKD-om sastoji se od redovitih kontrola glikemije, lipida i krvnog tlaka te upotrebe inhibitora RAAS-a (najčešće ACE inhibitora i ARB-ova) koji smanjuju albuminuriju (99). Albuminurija se uzima kao jedan od prvih znakova dijabetičke nefropatije iako su značajna oštećenja glomerula tada već prisutna (100).

Albuminurija je važan čimbenik rizika za srčano-žilnu bolest i za napredovanje zatajivanja bubrega što se posebice odnosi na bolesnike s DM-om (102). Glavni uzrok pojačane propusnosti glomerularne barijere u mikroalbuminuriji strukturalne su promjene, a ne promjene glomerularnog tlaka i eGFR-a (43). Važno je naglasiti da strukturalna oštećenja glomerularne barijere ne prate pad u glomerularnoj permeabilnosti koja se može utvrditi već u ranim stadijima dijabetičke nefropatije (102). Albuminurija u DM-u smatra se i biljegom opće endotelne disfunkcije te je posljedica oštećenja sistemskog endotelnog glikokaliksa (izvanstanični polisaharidni omotač koji se nalazi na luminalnoj strani krvnih žila važan za održavanje integriteta) (102). Uz endotelnu disfunkciju, važnu ulogu u oštećenju glomerularne barijere u DM-u imaju i reaktivni metaboliti kisika, upalni citokini te faktori rasta (102).

Trajanje i težina hiperglikemije u dugoročnom su smislu najvažniji uzroci oštećenja bubrežne funkcije kod bolesnika s DM-om (100). S porastom koncentracije glukoze povećava se osmolalnost seruma te dolazi do pomicanja vode iz stanica u izvanstanični prostor što posljedično može uzrokovati hipertoničnu hiponatrijemiju (103). Kod bolesnika sa slabije reguliranim DM-om i visokom serumskom koncentracijom glukoze može se razviti i hipotonična hiponatrijemija uslijed pojačanog gubitka tekućine osmotskom diurezom (104). Povrh toga, ketonska tijela u dijabetičkoj ketoacidozi dodatno potiču natriurezu djelovanjem na bubrežni kanal (104). Hiponatrijemija se može razviti i pri normalnoj serumskoj koncentraciji natrija (kada se natrij određuje metodom indirektna potencijometrije) u bolesnika sa slabije reguliranim DM-om koji imaju povišenu serumsku koncentraciju triglicerida što se naziva pseudohiponatrijemijom (103). Konačno, hiponatrijemija u DM-u može nastati i kao posljedica izmijenjenog metabolizma vazopresina, interakcije inzulina s ADH-om u sabirnim bubrežnim kanalčićima i povećane reapsorpcije hipotonične tekućine zbog sporijeg pražnjenja želudca (104).

Povezanost hiponatrijemije s DM-om u našem je istraživanju bila ograničena na bolesnike s blagim do umjerenim CKD-om. Štetni dijabetički učinci izraženi kroz hiponatrijemiju u početnim stadijima CKD-a naglašavaju važnost ranog otkrivanja i liječenja DM-a u ovih bolesnika

dok u kasnijim stadijima CKD-a ostali složeni patofiziološki mehanizmi CRS-a dolaze do jačeg izražaja.

## 5.7. Ostali čimbenici

Pušenje cigareta važan je rizični čimbenik za razvoj brojnih kroničnih bolesti uključujući CKD (105). Pušenje narušava bubrežnu funkciju direktno kroz povećani oksidacijski stres, aktivaciju RAAS-a i oštećenje endotela te indirektno kroz interakciju sa sustavima koagulacije i fibrinolize (106). U našem istraživanju prikazana je neovisna povezanost trenutnog pušenja s hiponatrijemijom u bolesnika s blagim do umjerenim CKD-om. Moguće objašnjenje je da su bolesnici s HF-om u početnim stadijima CKD-a najpodložniji štetnim učincima pušenja dok u kasnijim stadijima CKD-a ostala svojstva CRS-a imaju izraženiju ulogu.

Hiponatrijemija se često povezuje s uzimanjem alkohola (18) što je u skladu s našim rezultatima. Kronično uzimanje alkohola uzrokuje hiponatrijemiju povišenjem razina vazopresina što rezultira povećanjem osmolalnosti urina i smanjenjem klirensa slobodne vode (18). U našem istraživanju ovaj učinak bio je ograničen na bolesnike s urednom bubrežnom funkcijom te je moguće objašnjenje da u CKD-u drugi patofiziološki procesi imaju značajniju ulogu.

U istraživanju koje smo proveli ženski spol još je jedan čimbenik koji je bio neovisno povezan s hiponatrijemijom u bolesnika s urednom bubrežnom funkcijom. Hiponatrijemija je češća kod žena (17) te se ta povezanost može objasniti činjenicom da estrogen potiče sekreciju ADH-a (107) i da žene imaju veću osjetljivost na djelovanje ADH-a radi povećane ekspresije vazopresinskih receptora u bubrežima (108). Ovaj učinak je vjerojatno zbog jačeg izražaja ostalih složenih patofizioloških mehanizama u CKD-u bio ograničen na naše bolesnike s urednom bubrežnom funkcijom.

NT-proBNP široko je prihvaćeni kvantitativni biokemijski biljeg prisutnosti hemodinamskog srčanog stresa i težine zatajivanja srca (109). NT-proBNP nastaje u miocitima kao odgovor lijeve klijetke na povećano volumno i neurohumoralno opterećenje (110) te u kliničkoj praksi uz dijagnostičku ima i veliku prognostičku važnost (109). Važno je napomenuti

da s pogoršanjem bubrežne funkcije raste i serumska koncentracija NT-proBNP-a, vjerojatno zbog smanjenja bubrežne ekskrecije serumskog BNP-a, te je njegova klinička primjenjivost za procjenu težine HF-a kod bolesnika s CKD-om ograničena (111, 112). Zbog toga neki autori savjetuju oprez pri interpretaciji serumske razine NT-proBNP-a kod bolesnika s eGFR-om < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (113) uz preporuku primjene "cut-off" vrijednosti > 1200 pg/ml pri postavljanju dijagnoze akutnog HF-a (114). U naših bolesnika viša serumska razina NT-proBNP-a bila je neovisno povezana s hiponatrijemijom u urednoj bubrežnoj funkciji i u blagom do umjerenom CKD-u, ali ne i u uznapredovalom CKD-u te je moguće objašnjenje da su svojstva CRS-a najnaglašenija kod očuvane bubrežne funkcije i u početnim stadijima zatajivanja bubrega.

## **5.8. Snaga i ograničenja istraživanja**

### **5.8.1. Snaga istraživanja**

U kliničkim okolnostima brojni čimbenici mogu biti direktno ili indirektno povezani s nastankom hiponatrijemije. Međutim, nedostatak kontrole takvih zbunjujućih čimbenika (engl. *confounding factors*) vjerojatno je doprinio kontradiktornim rezultatima prethodnih istraživanja na ovu temu. Ovo se posebno odnosi na bubrežnu funkciju gdje smo pronašli drukčije, a u nekim slučajevima i potpuno suprotne kliničke učinke nekog čimbenika u različitom stupnju CKD-a.

Dvije su glavne snage našeg istraživanja. Prvo, pažljivim biranjem kriterija isključenja izostavili smo stanja i bolesti koje su mogle utjecati na serumske razine natrija. Drugo, pokušali smo izbjeći multikolinearnost (zbunjivanje, engl. *confounding*) kroz proces preliminarnih modela odabira i istraživanja povezanosti biljega težine HF-a sa serumskim razinama natrija.

### 5.8.2. Ograničenja istraživanja

Nismo prikupljali podatke o nekim lijekovima koji također mogu potaknuti razvoj hiponatrijemije (4, 8). Antidepresivi (triciklički antidepresivi, inhibitori monoaminoooksidaze, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina) mogu uzrokovati hiponatrijemiju kroz SIADH. Od svih antidepresiva, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina u najvećem broju slučajeva uzrokuju hiponatrijemiju kroz pojačano lučenje ADH-a djelovanjem na serotoninске receptore u hipotalamusu, ali i djelovanjem noradrenalina na alfa adrenergičke receptore (115). Anksiolitici (benzodiazepini) i antipsihotici (fenotiazini, butirofenoni) mogu povremeno uzrokovati hiponatrijemiju poticanjem lučenja ADH-a iako je teško procijeniti izravan mehanizam nastanka hiponatrijemije kod psihijatrijskih bolesnika s obzirom na to da na isti utječu psihogena polidipsija (pojačan osjećaj žeđi), antikolinergički učinci drugih antipsihotika te međusobne interakcije ostalih lijekova koje uzimaju (116). Inhibitori protonске pumpe, opiodi i teofilin također mogu uzrokovati hiponatrijemiju kroz SIADH. Antidijabetici (klorpropamid, tolbutamid, inzulin) i nesteroidni protuupalni lijekovi mogu prouzročiti hiponatrijemiju naglašavanjem učinka ADH-a na razini bubrežnih tubula (13). Od ostalih antidijabetika, inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2 (engl. *sodium-glucose cotransporter-2*, SGLT2) mogu uzrokovati hiponatrijemiju potičući osmotsku diurezu kroz inhibiciju reapsorpcije natrija u proksimalnom bubrežnom tubulu (117). Sacubitril/valsartan može potaknuti nastanak hiponatrijemije uzrokujući SIADH kroz inhibiciju neprilizina (neutralna endopeptidaza uključena u metabolizam vazoaktivnih peptida), što dovodi do povišenja razine endogenih vazoaktivnih i natriuretskih peptida (118). U vrijeme provođenja istraživanja nije postojala odobrena indikacija za uključivanje SGLT2 i sacubitril/valsartana u liječenje zatajivanja srca i ovi lijekovi nisu bili u široj upotrebi te stoga nismo istražili njihov utjecaj. Antiepileptici (karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin i drugi) mogu uzrokovati hiponatrijemiju poglavito kroz SIADH, ali i kroz naglašavanje učinka ADH-a u bubrežnim tubulima te kroz promjene osjetljivosti osmoreceptora u hipotalamusu (13).

Nismo istražili utjecaj hiponatrijemije na duljinu bolničkog boravka, učestalost komplikacija i smrtnost u naših bolesnika.

U upitniku nismo zabilježili porast tjelesne težine pred hospitalizaciju za pojedinog bolesnika, što ima kliničku važnost s obzirom da hiponatrijemija uz CRS, napredovanje CKD-a i srčano-žilne lijekove može nastati i kao posljedica viška volumena.

Budući da nismo prikupljali podatke o analizi urina, nismo mogli klasificirati CKD prema prisustvu albuminurije. Nismo analizirali osmolalnost seruma i urina koje su važne pretrage u obradi bolesnika s hiponatrijemijom. Nadalje, nismo radili korekciju serumske koncentracije natrija za razinu glukoze u krvi te nismo uzeli u obzir utjecaj hipertrigliceridemije i hiperproteinemije na nastanak hiponatrijemije.

Pri izraženoj albuminuriji i hipoalbuminemiji u teškom oštećenju bubrežne funkcije može doći do razvoja hipovolemije što povećava rizik za razvoj hiponatrijemije (119). Za određivanje serumske koncentracije natrija u ovim slučajevima predlaže se dodati (odnosno sniziti) 2 mmol/l natrija za svako sniženje (odnosno povišenje) od 1 g/dl albumina što se u prvom redu koristi za određivanje stvarne osmolalnosti seruma (119). S obzirom na to da u našem istraživanju nismo analizirali osmolalnost seruma, nismo radili ni korekciju serumske koncentracije natrija za razinu albumina u krvi.

Konačno, budući da je istraživanje na kojem se temelji disertacija presječno, uzročno-posljedična povezanost ne može se sa sigurnošću utvrditi.



## **6. ZAKLJUČCI**

1. Uzimanje HCT-a i njihove više doze bile su značajno povezane s hiponatrijemijom u bolesnika s urednom bubrežnom funkcijom i uznapredovalim CKD-om.
2. Uzimanje MRA-ova i njihove više doze bile su značajno povezane s hiponatrijemijom u bolesnika s urednom bubrežnom funkcijom i blagim do umjerenim CKD-om.
3. Više doze LD-ova bile su značajno povezane s hiponatrijemijom u bolesnika s blagim do umjerenim i uznapredovalim CKD-om.
4. Neuzimanje ARB-ova bilo je značajno povezano s hiponatrijemijom u bolesnika s urednom bubrežnom funkcijom, dok je uzimanje ARB-ova bilo povezano s hiponatrijemijom u uznapredovalom CKD-u.
5. Neuzimanje CCB-ova bilo je značajno povezano s hiponatrijemijom u bolesnika s urednom bubrežnom funkcijom, blagim do umjerenim CKD-om i uznapredovalim CKD-om.
6. DM je bio značajno povezan s hiponatrijemijom u bolesnika s blagim do umjerenim CKD-om.
7. Trenutno pušenje bilo je značajno povezano s hiponatrijemijom u bolesnika s blagim do umjerenim CKD-om.
8. Ženski spol bio je značajno povezan s hiponatrijemijom u bolesnika s urednom bubrežnom funkcijom.
9. Viša serumska razina NT-proBNP-a bila je značajno povezana s hiponatrijemijom u bolesnika s urednom bubrežnom funkcijom i blagim do umjerenim CKD-om.

Naše istraživanje pokazalo je da je stadij CKD-a bitna odrednica rizika za razvoj hiponatrijemije u bolesnika s akutnim HF-om. Kako bi se izbjegla hiponatrijemija, uzimanje specifičnih srčano-žilnih lijekova i doza diuretika trebali bi biti pažljivo razmotreni za svakog pojedinog bolesnika s CRS-om te shodno kliničkom stanju, biokemijskim pokazateljima i stadiju CKD-a, prilagođeni. Izuzetak su CCB-ovi koji su pokazali blagotvorne učinke nevezano uz stadij CKD-a. S obzirom na kratkoročnu i dugoročnu važnost izbjegavanja hiponatrijemije, ovo istraživanje može unaprijediti kliničku praksu u smislu odabira najprikladnije terapije za pojedinog bolesnika s CRS-om.

## **7. LITERATURA**

1. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1581-1589.
2. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Van Biesen W, Nagler E; Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014;170:G1-G47.
3. Dhondup T, Qian Q. Electrolyte and acid-base disorders in chronic kidney disease and end-stage kidney failure. *Blood Purif* 2017;43:179-188.
4. Huang H, Jolly SE, Airy M, Arrigain S, Schold JD, Nally JV, Navaneethan SD. Associations of dysnatremias with mortality in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1204-1210.
5. Schrier RW, Sharma S, Shchekochikhin D. Hyponatraemia: more than just a marker of disease severity? *Nat Rev Nephrol* 2013;9:37-50.
6. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *Am J Med* 2013;126:256-263.
7. Sun L, Hou Y, Xiao Q, Du Y. Association of serum sodium and risk of all-cause mortality in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis and systematic review. *Sci Rep* 2017;7:15949.
8. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999;106:399-403.
9. Theis SR, Khandhar PB. Pseudohyponatremia. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553207/>. Accessed 5 Aug 2021.
10. Lava SA, Bianchetti MG, Milani GP. Testing Na<sup>+</sup> in blood. *Clin Kidney J* 2017;10:147-148.
11. Yasir M, Mechanic OJ. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507777/>. Accessed 18 July 2022.

12. Falhammar H, Skov J, Calissendorff J, Nathanson D, Lindh JD, Mannheimer B. Associations between antihypertensive medications and severe hyponatremia: a swedish population-based case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:e3696–e3705.
13. Liamis G, Megapanou E, Elisaf M, Milionis H. Hyponatremia-inducing drugs. *Front Horm Res* 2019;52:167-177.
14. Velat I, Bušić Ž, Jurić Paić M, Čulić V. Furosemide and spironolactone doses and hyponatremia in patients with heart failure. *BMC Pharmacol Toxicol* 2020;21:57.
15. Mann SJ. The silent epidemic of thiazide-induced hyponatremia. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:477-484.
16. Filippatos TD, Elisaf MS. Hyponatremia in patients with heart failure. *World J Cardiol* 2013;5:317-328.
17. Mohan S, Gu S, Parikh A, Radhakrishnan J. Prevalence of hyponatremia and association with mortality: results from NHANES. *Am J Med* 2013;126:1127–1137.e1.
18. Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte disturbances in patients with chronic alcohol-use disorder. *N Engl J Med* 2017;377:1368–1377.
19. Bavishi C, Ather S, Bambhroliya A, Jneid H, Virani SS, Bozkurt B, Deswal A. Prognostic significance of hyponatremia among ambulatory patients with heart failure and preserved and reduced ejection fractions. *Am J Cardiol* 2014;113:1834-1838.
20. McGreal K, Budhiraja P, Jain N, Yu AS. Current challenges in the evaluation and management of hyponatremia. *Kidney Dis (Basel)* 2016;2:56-63.
21. Oren RM. Hyponatremia in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2005;95:2B-7B.
22. Wald R, Jaber BL, Price LL, Upadhyay A, Madias NE. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch. Intern Med* 2010;170:294–302.
23. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med* 2009;360:1418-1428.

24. Park JJ, Chae IH, Choi DJ, Kang SM, Yoo BS, Hwang JJ, Lin SJ, Wen MS, Zhang J, Ge J; COAST investigators. Renal function, serum sodium level, and outcomes in hospitalized systolic heart failure patients: An analysis of the COAST study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3898.
25. Allen LA, Gheorghiade M, Reid KJ, Dunlay SM, Chan PS, Hauptman PJ, Zannad F, Konstam MA, Spertus JA. Identifying patients hospitalized with heart failure at risk for unfavorable future quality of life. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:389-398.
26. Cuesta M, Ortolá A, Garrahy A, Calle Pascual AL, Runkle I, Thompson CJ. Predictors of failure to respond to fluid restriction in SIAD in clinical practice; time to re-evaluate clinical guidelines? *QJM* 2017;110:489-492.
27. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and treatment of hyponatremia: compilation of the guidelines. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1340-1349.
28. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 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 Heart J* 2016;37:2129-2200.
29. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1:1-20.
30. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K, Mebazaa A. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:16.
31. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, Ristic AD, Lambrinou E, Masip J, Riley JP, McDonagh T, Mueller C, deFilippi C, Harjola VP, Thiele H, Piepoli MF, Metra M, Maggioni A, McMurray JJ, Dickstein K, Damman K, Seferovic PM, Ruschitzka F, Leite-Moreira AF, Bellou A, Anker SD, Filippatos G. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine--short version. *Eur Heart J* 2015;36:1958-1966.

32. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, Nodari S, Lam CSP, Sato N, Shah AN, Gheorghiade M. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1123-1133.
33. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, Ferrari R, Piepoli MF, Delgado Jimenez JF, Metra M, Fonseca C, Hradec J, Amir O, Logeart D, Dahlström U, Merkely B, Drozd J, Goncalvesova E, Hassanein M, Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Tousoulis D, Kavoliuniene A, Fruhwald F, Fazlibegovic E, Temizhan A, Gatzov P, Erglis A, Laroche C, Mebazaa A; Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail* 2016;18:613-625.
34. Mebazaa A, Parissis J, Porcher R, Gayat E, Nikolaou M, Boas FV, Delgado JF, Follath F. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med* 2011;37:290-301.
35. Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, Parissis JT, Porcher R, Gayat E, Burrows N, McLean A, Vilas-Boas F, Mebazaa A. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med* 2011;37:619-626.
36. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, Khan SS, Butler J, Gheorghiade M. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:220-229.
37. Webster, AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet* 2017;389:1238-1252.
38. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review. *JAMA* 2019;322:1294-1304.
39. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.

40. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA* 2015;313:837–846.
41. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2021;99:S1-S87.
42. Cravedi P, Remuzzi G. Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:516-523.
43. D'Amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int* 2003;63:809-825.
44. De Nicola L, Zoccali C. Chronic kidney disease prevalence in the general population: heterogeneity and concerns. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:331-335.
45. US Renal Data System. *USRDS 2012 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012.
46. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, McAlister F, Garg AX. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2034-2047.
47. Thompson S, James M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Manns B, Klarenbach S, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Cause of death in patients with reduced kidney function. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2504-2511.
48. Yogasundaram H, Chappell MC, Braam B, Oudit GY. Cardiorenal syndrome and heart failure—challenges and opportunities. *Can J Cardiol* 2019;35:1208-1219.
49. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, Giannetti N, Grzeslo A, Hamilton PG, Heckman GA, Howlett JG, Koshman SL, Lepage S, McKelvie RS, Moe GW, Rajda M, Swiggum E, Virani SA, Zieroth S, Al-Hesayen A, Cohen-Solal A, D'Astous M, De S, Estrella-Holder E, Fremes S, Green L, Haddad H, Harkness K, Hernandez AF, Kouz S, LeBlanc MH, Masoudi FA, Ross HJ, Roussin A, Sussex B. 2017 Comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of heart failure. *Can J Cardiol* 2017;33:1342-1433.



50. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, Lerma EV, Mezue K, Molitch M, Mullens W, Ronco C, Tang WHW, McCullough PA. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:840-878.
51. Dar O, Cowie MR. Acute heart failure in the intensive care unit: epidemiology. *Crit Care Med* 2008;36:S3-S8.
52. Hebert K, Dias A, Delgado MC, Franco E, Tamariz L, Steen D, Trahan P, Major B, Arcement LM. Epidemiology and survival of the five stages of chronic kidney disease in a systolic heart failure population. *Eur J Heart Fail* 2010;12:861-865.
53. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, Testani JM, Tang WHW, Orso F, Rossignol P, Metra M, Filippatos G, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJ. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21:137-155.
54. Ellison DH, Felker GM. Diuretic treatment in heart failure. *N Engl J Med* 2017;377:1964-1975.
55. ter Maaten JM, Dunning AM, Valente MA, Damman K, Ezekowitz JA, Califf RM, Starling RC, van der Meer P, O'Connor CM, Schulte PJ, Testani JM, Hernandez AF, Tang WH, Voors AA. Diuretic response in acute heart failure-an analysis from ASCEND-HF. *Am Heart J* 2015;170:313-321.
56. Hasselblad V, Gattis Stough W, Shah MR, Lokhnygina Y, O'Connor CM, Califf RM, Adams KF Jr. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur J Heart Fail* 2007;9:1064-1069.
57. Rao VS, Planavsky N, Hanberg JS, Ahmad T, Brisco-Bacik MA, Wilson FP, Jacoby D, Chen M, Tang WHW, Cherney DZI, Ellison DH, Testani JM. Compensatory distal reabsorption drives diuretic resistance in human heart failure. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:3414-3424.
58. Sobotka PA, Mahfoud F, Schlaich MP, Hoppe UC, Böhm M, Krum H. Sympatho-renal axis in chronic disease. *Clin Res Cardiol* 2011;100:1049-1057.

59. Kiyingi A, Field MJ, Pawsey CC, Yiannikas J, Lawrence JR, Arter WJ. Metolazone in treatment of severe refractory congestive cardiac failure. *Lancet* 1990;335:29-31.
60. Brisco-Bacik MA, Ter Maaten JM, Houser SR, Vedage NA, Rao V, Ahmad T, Wilson FP, Testani JM. Outcomes associated with a strategy of adjuvant metolazone or high-dose loop diuretics in acute decompensated heart failure: a propensity analysis. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009149.
61. Gheorghide M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JE, Cleland JG, Dickstein K, Drazner MH, Fonarow GC, Jaarsma T, Jondeau G, Sendon JL, Mebazaa A, Metra M, Nieminen M, Pang PS, Seferovic P, Stevenson LW, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Anker SD, Rhodes A, McMurray JJ, Filippatos G. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail* 2010;12:423-433.
62. Wang X, Cheng Z. Cross-sectional studies: strengths, weaknesses, and recommendations. *Chest* 2020;158:S65-S71.
63. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; 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.
64. Hudson S, Pettit S. What is 'normal' left ventricular ejection fraction? *Heart* 2020;106:1445-1446.
65. Čulić V. Heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2017;376:896.

66. Grant ADM, Negishi K, Negishi T, Collier P, Kapadia SR, Thomas JD, Marwick TH, Griffin BP, Popović ZB. Grading diastolic function by echocardiography: hemodynamic validation of existing guidelines. *Cardiovasc Ultrasound* 2015;13:28.
67. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277–314.
68. Mentz RJ, Velazquez EJ, Metra M, McKendry C, Chiswell K, Fiuzat M, Givertz MM, Voors AA, Teerlink JR, O'Connor CM. Comparative effectiveness of torsemide versus furosemide in heart failure patients: insights from the PROTECT trial. *Future Cardiol* 2015;11:585-595.
69. Tang WH, Parameswaran AC, Maroo AP, Francis GS. Aldosterone receptor antagonists in the medical management of chronic heart failure. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1623-1630.
70. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-470.
71. Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Prediction equations to estimate glomerular filtration rate: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:785-792.
72. Sample size calculator. Riskcalc. org. 2021. <https://riskcalc.org/samplesize/>. Accessed 5 August 2021.
73. Deubner N, Berliner D, Frey A, Güder G, Brenner S, Fenske W, Allolio B, Ertl G, Angermann CE, Störk S. Dysnatraemia in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1147-1154.
74. Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 1: thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:527–547.
75. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC,

- Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599-3726.
76. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
77. Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Antifibrotic effects of spironolactone in preventing myocardial fibrosis in systemic arterial hypertension. *Am J Cardiol* 1993;71:12A-16A.
78. Gao X, Peng L, Adhikari CM, Lin J, Zuo Z. Spironolactone reduced arrhythmia and maintained magnesium homeostasis in patients with congestive heart failure. *J Card Fail* 2007;13:170-177.
79. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, Bauersachs J, Haller H, Wada T, Zannad F. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J* 2021;42:152-161.
80. Cosimato C, Agoritsas T, Mavrakanas TA. Mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease. *Pharmacol Ther* 2021;219:107701.
81. Barrera-Chimal J, Girerd S, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis. *Kidney Int* 2019;96:302-319.
82. Ferreira JP, Rossello X, Pocock SJ, Rossignol P, Claggett BL, Rouleau JL, Solomon SD, Pitt B, Pfeffer MA, Zannad F. Spironolactone dose in heart failure with preserved ejection fraction: findings from TOPCAT. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1615-1624.
83. Čulić V, Velat I. Spironolactone discontinuation in patients with heart failure: complex interactions with loop diuretics. Letter regarding the article 'Spironolactone dose in heart failure with preserved ejection fraction: findings from TOPCAT'. *Eur J Heart Fail* 2021;23:198-199.
84. Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 2: loop diuretics and potassium-sparing agents. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:605-621.
85. Verbrugge FH, Steels P, Grieten L, Nijst P, Tang WH, Mullens W. Hyponatremia in acute decompensated heart failure: depletion versus dilution. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:480–492.

86. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Martens P, Tartaglia K, Theunissen E, Bruckers L, Droogne W, Troisfontaines P, Damman K, Lassus J, Mebazaa A, Filippatos G, Ruschitzka F, Dupont M. Rationale and design of the ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload) trial. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1591-1600.
87. Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, Testani JM. Diuretic strategies for loop diuretic resistance in acute heart failure: The 3T Trial. *JACC Heart Fail* 2020;8:157-168.
88. McKie PM, Schirger JA, Benike SL, Harstad LK, Chen HH. The effects of dose reduction of furosemide on glomerular filtration rate in stable systolic heart failure. *JACC Heart Fail* 2014;2:675-677.
89. Kapelios CJ, Kaldara E, Ntalianis A, Nana E, Patsios C, Repasos E, Margari Z, Sousonis V, Malliaras K, Nanas JN. Lowering furosemide dose in stable chronic heart failure patients with reduced ejection fraction is not accompanied by decompensation: a randomized study. *Int J Cardiol* 2014;177:690-692.
90. Ahmed A, Jorna T, Bhandari S. Should we STOP angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers in advanced kidney disease? *Nephron* 2016;133:147-158.
91. Kobori H, Mori H, Masaki T, Nishiyama A. Angiotensin II blockade and renal protection. *Curr Pharm Des* 2013;19:3033–3042.
92. Fu EL, Evans M, Clase CM, Tomlinson LA, van Diepen M, Dekker FW, Carrero JJ. Stopping renin-angiotensin system inhibitors in patients with advanced CKD and risk of adverse outcomes: a nationwide study. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:424–435.
93. Das S, Bandyopadhyay S, Ramasamy A, Prabhu VV, Pachiappan S. A case of losartan-induced severe hyponatremia. *J Pharmacol Pharmacother* 2015;6:219–221.
94. Chan L, Schrier RW. Effects of calcium channel blockers on renal function. *Annu Rev Med* 1990;41:289–302.
95. Epstein M. Calcium antagonists and renal protection. Current status and future perspectives. *Arch Intern Med* 1992;152:1573–1584.

96. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366–372.
97. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid- Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–2997.
98. Siegler EL, Tamres D, Berlin JA, Allen-Taylor L, Strom BL. Risk factors for the development of hyponatremia in psychiatric inpatients. *Arch Intern Med* 1995;155:953-957.
99. Winocour PH. Diabetes and chronic kidney disease: an increasingly common multi-morbid disease in need of a paradigm shift in care. *Diabet Med* 2018;35:300–305.
100. Sulaiman MK. Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management. *Diabetol Metab Syndr* 2019;11:7.
101. Vupputuri S, Kimes TM, Calloway MO, Christian JB, Bruhn D, Martin AA, Nichols GA. The economic burden of progressive chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2014;28:10-16.
102. Satchell SC, Tooke JE. What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium? *Diabetologia* 2008;51:714-725.
103. Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and acid-base disturbances in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2015;373:548–559.
104. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World J Clin Cases* 2014;2:488–496.
105. Leonberg-Yoo AK, Rudnick MR. Tobacco use: a chronic kidney disease accelerant. *Am J Nephrol* 2017;46:257–259.
106. Orth SR, Ritz E, Schrier RW. The renal risks of smoking. *Kidney Int* 1997;51:1669–1677.

107. Forsling ML, Stromberg P, Akerlund M. Effect of ovarian steroids on vasopressin secretion. *J Endocrinol* 1982;95:147–151.
108. Juul KV, Klein BM, Sandström R, Erichsen L, Nørgaard JP. Gender difference in antidiuretic response to desmopressin. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;300:F1116-F1122.
109. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, Coats AJS, Metra M, Mebazaa A, Ruschitzka F, Lainscak M, Filippatos G, Seferovic PM, Meijers WC, Bayes-Genis A, Mueller T, Richards M, Januzzi JL Jr; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;21:715-731.
110. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321–328.
111. Luchner A, Hengstenberg C, Löwel H, Riegger GA, Schunkert H, Holmer S. Effect of compensated renal dysfunction on approved heart failure markers: direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP. *Hypertension* 2005;46:118-123.
112. DeFilippi CR, Fink JC, Nass CM, Chen H, Christenson R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for predicting coronary disease and left ventricular hypertrophy in asymptomatic CKD not requiring dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005;46:35-44.
113. Santos-Araújo C, Leite-Moreira A, Pestana M. Clinical value of natriuretic peptides in chronic kidney disease. *Nefrologia* 2015;35:227-233.
114. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, Chae C, Januzzi JL Jr. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:91-97.
115. De Picker L, Van Den Eede F, Dumont G, Moorkens G, Sabbe BG. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a class-by-class review of literature. *Psychosomatics* 2014;55:536-547.
116. Chan TY. Drug-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Causes, diagnosis and management. *Drugs Aging* 1997;11:27-44.

117. Dhanasekaran M, Narayanan S, Mastoris I, Mehta S. Canagliflozin-associated severe hyponatremia: a rare and potentially adverse effect? *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2022;2022:21-0035.

118. Fuzaylova I, Lam C, Talreja O, Makaryus AN, Ahern D, Cassagnol M. Sacubitril/valsartan (Entresto®)- induced hyponatremia. *J Pharm Pract* 2020;33:696-699.

119. Tanemoto M. Effect of serum albumin on serum sodium: necessity to consider the Donnan effect. *QJM* 2008;101:827-828.



## **8. SAŽETAK**

Hiponatrijemija je najčešći elektrolitski poremećaj u hospitaliziranih bolesnika te se povezuje s nepovoljnim prognostičkim ishodom. Kao biljeg težine bolesti, hiponatrijemija se povezuje s primjenom specifičnih srčano-žilnih lijekova, osnovnim osobinama, čimbenicima srčano-žilnog rizika i biljezima težine zatajivanja srca (engl. *heart failure*, HF). Hiponatrijemija se smatra i učestalom komplikacijom brojnih bolesti uključujući HF i kroničnu bubrežnu bolest (engl. *chronic kidney disease*, CKD).

Ovo presječno kliničko istraživanje obuhvaća bolesnike hospitalizirane zbog akutnog HF-a. Metodom stupnjevite logističke regresije istražili smo neovisnu povezanost srčano-žilnih lijekova, osnovnih osobina, čimbenika srčano-žilnog rizika i biljega težine HF-a s hiponatrijemijom u tri podskupine bolesnika: onih s urednom bubrežnom funkcijom, blagim do umjerenim CKD-om i uznapredovalim CKD-om.

Od 1232 bolesnika, 38,6% je imalo hiponatrijemiju. Kronično uzimanje alkohola, ženski spol, n-terminalni prohormon moždanog peptida (engl. *n-terminal pro-brain natriuretic peptide*, NT-proBNP), uzimanje hidroklorotiazida (engl. *hydrochlorothiazide*, HCT) i antagonista mineralokortikoidnih receptora (engl. *mineralocorticoid receptor antagonists*, MRA), ili neuzimanje blokatora angiotenzinskih receptora (engl. *angiotensin II receptor blocker*, ARB) bili su povezani s hiponatrijemijom u bolesnika s urednom bubrežnom funkcijom ( $p \leq 0,03$  u svim slučajevima). Trenutno pušenje, šećerna bolest, NT-proBNP, viša doza diuretika Henleove petlje (engl. *loop diuretics*, LD) i uzimanje MRA-ova bili su povezani s hiponatrijemijom u bolesnika s blagim do umjerenim CKD-om ( $p \leq 0,04$  u svim slučajevima). Uzimanje ARB-ova, više doza LD-ova i uzimanje HCT-a bili su povezani s hiponatrijemijom u bolesnika s uznapredovalim CKD-om ( $p \leq 0,03$  u svim slučajevima). Neuzimanje dihidropiridinskih blokatora kalcijevih kanala (engl. *calcium channel blocker*, CCB) bilo je neovisni prediktor hiponatrijemije u svim stadijima CKD-a ( $p \leq 0,04$  u svim slučajevima).

Kako bi se izbjegla hiponatrijemija, uzimanje i doze MRA-ova ili HCT-a, doze LD-ova te uzimanje ARB-ova trebali bi biti pažljivo razmotreni za svakog pojedinog bolesnika s HF-om sukladno težini CKD-a, uz redoviti nadzor kliničkog stanja i biokemijskih pokazatelja. CCB-ovi su imali blagotvorne učinke u svih bolesnika nevezano uz stadij CKD-a.

## **9. SUMMARY**

Hyponatremia, the most common electrolyte disorder in hospitalized patients, has been associated with adverse prognostic outcomes. As a marker of illness severity, hyponatremia has been associated with specific cardiovascular drugs, baseline characteristics, cardiovascular risk factors and markers of heart failure (HF) severity. Hyponatremia has also been considered a frequent complication of numerous diseases, including HF and chronic kidney disease (CKD).

This cross-sectional study included patients hospitalized due to acute HF. We used stepwise logistic regression to investigate the independent association of cardiovascular drugs, markers of HF severity, and baseline characteristics with hyponatremia in 3 subgroups; normal renal function, mild-to-moderate CKD, and severe CKD.

Of the 1232 patients, 38.6% were hyponatremic. Alcohol consumption, female sex, n-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), hydrochlorothiazide (HCT), and mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) use, or angiotensin II receptor I blocker (ARB) non-use were associated with hyponatremia in patients with normal renal function ( $p \leq 0.03$  in all cases). Current smoking, diabetes mellitus, NT-proBNP, loop diuretic (LD) dose, and MRA use were predictors in mild-to-moderate CKD ( $p \leq 0.04$  in all cases). ARB use, LD dose, and HCT use were predictors in severe CKD ( $p \leq 0.03$  in all cases). Non-use of dihydropyridine calcium channel blocker (CCB) was an independent predictor of hyponatremia in all CKD stages ( $p \leq 0.04$  in all cases).

LD dose, HCT or MRA use and their dose, together with ARB use, should be adapted to avoid hyponatremia in specific subgroups of patients with HF according to CKD severity while carefully monitoring clinical status and laboratory parameters. CCB use had a firm favorable effect regardless of CKD stage.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## OSOBNI PODACI

**Ime i prezime:** Ivan Velat

**Datum rođenja:** 6. 10. 1987.

**Adresa:** Varaždinska 49a, 21 000 Split

**Kontakt broj:** + 385 98 957 30 72

**E-mail:** [ivan.velat@gmail.com](mailto:ivan.velat@gmail.com)

## PROFESIONALNO ISKUSTVO

2012. – 2013. Ordinacija opće medicine Silvana Pivac, dr. med. – obavljanje pripravničkog staža

2013 – 2015. Zavod za hitnu medicinu Splitsko-dalmatinske županije, ispostava Šestanovac – liječnik u timu 1 hitne medicine

2016. – 2021. Klinički Bolnički Centar Split, Zavod za urologiju – specijalizant urologije

Svibanj 2021. – sadašnjost. Klinički Bolnički Centar Split, Zavod za urologiju – specijalist urolog

Siječanj 2022. – sadašnjost. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Katedra Urologija – vanjski suradnik

## EDUKACIJA

Listopad 2022. Usmena izlaganja na kongresu „Novi horizonti u urologiji“ pod naslovom „Kompleksnost liječenja PAMM u muškaraca“ i „Urodinamika na Zavodu za urologiju KBC-a Split“

Travanj 2022. Sudionik kongresa „Mala urološka škola“

Veljača 2020. Položen “Urology preceptorship programme – Urodynamic course, Barcelona“ tečaj iz urologije

Listopad 2019. Sudionik kongresa „Mala urološka škola“

Svibanj 2019. Usmeno izlaganje na kongresu „13. Osječki urološki dani“: „Kirurški aspekti lokalno uznapredovalog karcinoma prostate“

Rujan 2019. Položen tečaj „Ultrazvuk u kliničkoj praksi – ultrazvučna dijagnostika abdomena“

Svibanj 2018. Usmeno izlaganje na kongresu "Mala urološka škola": „Prikaz slučaja – bilateralni karcinom bubrega“

Listopad 2017. Usmeno izlaganje na kongresu „6.Hrvatski urološki kongres“: „Prediktivni čimbenici otkrivanja karcinoma u prvoj i ponavljanim biopsijama prostate“. Sudionik tečaja “Hands on training in ureterorenoscopy“ na kongresu.

Studeni 2016. Sudionik kongresa „Mala urološka škola“

2015. Upisao poslijediplomski studij „Translacijska istraživanja u biomedicini – TRIBE“ na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu

2006. – 2012. Integrirani studij Medicina, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

2002. – 2006. Prva jezična gimnazija, Split

1994. – 2002. Osnovna škola „Dobri“, Split

## PUBLIKACIJE

Autor rada: Velat I, Čulić V. Magnesium, sex and cardiovascular mortality. Int J Cardiol. 2013;168:4437-4438

Autor rada: Velat I, Čulić V. Circulating magnesium and cardiovascular events. Am J Clin Nutr. 2014;99:647-648.

Autor rada: Velat I, Bušić Ž, Jurić Paić M, Čulić V. Furosemide and spironolactone doses and hyponatremia in patients with heart failure. BMC Pharmacol Toxicol 2020;21:57.

Autor rada: Velat I, Bušić Ž, Čulić V. Clinical predictors of hyponatremia in patients with heart failure according to severity of chronic kidney disease. Wien Klin Wochenschr 2022;134:636-645.

Koautor rada: Čulić V, Velat I. Spironolactone discontinuation in patients with heart failure: complex interactions with loop diuretics. Letter regarding the article 'Spironolactone dose in heart failure with preserved ejection fraction: findings from TOPCAT'. Eur J Heart Fail 2020;23:198-199.

### RAČUNALNA ZNANJA I VJEŠTINE

OS: Windows operacijski sustav; Uredski alati: MS PowerPoint, MS Word, MS Excel, Open Office;

Položen vozački ispit B kategorije