

# ĐÁNH GIÁ NỒNG ĐỘ LACTATE MÁU TRONG TỶ LỆ TỬ VONG VÀ TÁI NHẬP VIỆN Ở BỆNH NHÂN SUY TIM CẤP CÓ PHÂN SUẤT TỔNG MÁU GIẢM KHÔNG CÓ SỐC TIM

NGUYỄN HỮU VIỆT<sup>1</sup>, ĐỖ DOÀN LỢI<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Hữu nghị

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>3</sup>Viện Tim mạch, Bệnh viện Bạch Mai

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Khảo sát nồng độ lactate máu lúc nhập viện và mối liên quan với tỷ lệ tử vong và tái nhập viện sau 3 tháng của bệnh nhân suy tim cấp có phân suất tổng máu giảm không có sốc tim.

**Đối tượng và phương pháp:** 88 bệnh nhân được chẩn đoán suy tim cấp có phân suất tổng máu giảm không có sốc tim được điều trị tại Viện Tim mạch Việt Nam từ tháng 5/2020 đến tháng 6/2021. Phương pháp mô tả cắt ngang, theo dõi dọc theo thời gian. Kết cục chính được ghi nhận sau 3 tháng bao gồm tử vong do mọi nguyên nhân, tái nhập viện do suy tim và biến cố gộp.

**Kết quả:** Trong số 88 bệnh nhân nghiên cứu (tuổi trung bình  $64,57 \pm 14,42$  tuổi, 70,5% là nam, có phân suất tổng máu trung bình EF là  $27,89 \pm 5,81\%$ ) có nồng độ lactate máu trung bình lúc nhập viện là  $1,80 \pm 0,71$  mmol/l, giá trị thấp nhất và cao nhất lần lượt là 0,7 và 4,4 mmol/l, khoảng tứ phân vị từ 25% đến 75% lần lượt là 1,2 và 3,3 mmol/l. Nồng độ lactate máu lúc nhập viện có mối tương quan với biến cố gộp (tử vong do mọi nguyên nhân và tái nhập viện do suy tim) sau 3 tháng theo dõi với HR = 0,310 (95% CI: 0,119-0,487) với p = 0,003. Điểm cắt nồng độ lactate máu lúc nhập viện tiên đoán biến cố gộp sau 3 tháng là 2,15 mmol/l với AUC = 0,671 (95% CI: 0,559-0,783) với p = 0,006, độ nhạy 46,3%, độ đặc hiệu 80,9%. Không có sự khác biệt giữa nồng độ lactate máu lúc nhập viện với riêng từng biến cố.

**Kết luận:** Nồng độ lactate máu cao lúc nhập viện có mối tương quan với biến cố gộp (tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim) sau 3 tháng ở bệnh nhân suy tim cấp có phân suất tổng máu giảm không có sốc tim.

**Từ khóa:** Lactate, suy tim cấp, tử vong, tái nhập viện.

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Hữu Việt

Email: nguyenuuviyet@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 21/9/2021

Ngày phản biện: 11/10/2021

Ngày duyệt bài: 18/10/2021

## SUMMARY

**Objectives:** To investigate blood lactate levels at admission and the relationship with mortality and re-hospitalization after 3 months of acute heart failure patients with reduced ejection fraction without cardiogenic shock.

**Subjects and methods:** 88 patients diagnosed with acute heart failure with reduced ejection fraction without cardiogenic shock were treated at the Vietnam Heart Institute from May 2020 to June 2021. Descriptive method cross-sectional, track along time. The primary endpoints recorded at 3 months included: all-cause mortality, heart failure re-hospitalization, and composite events.

**Results:** Among the 88 study patients (mean age  $64.57 \pm 14.42$  years, 70.5% male, with mean ejection fraction EF  $27.89 \pm 5.81\%$ ) with high blood pressure. The mean blood lactate level at admission was  $1.80 \pm 0.71$  mmol/l, the lowest and highest values were 0.7 and 4.4 mmol/l, respectively, interquartiles range from 25% to 75% are 1.2 and 3.3 mmol/l, respectively. Blood lactate levels at admission were correlated with composite events (all-cause mortality and heart failure re-hospitalization) at 3 months of follow-up with HR = 0.310 (95% CI: 0.119-0.487) with p = 0.003. The blood lactate cut-off point at admission predicting a composite event after 3 months was 2.15 mmol/l with AUC = 0.671 (95% CI: 0.559 - 0.783) with p = 0.006, sensitivity 46.3%, precision specificity 80.9%. There was no difference between serum lactate levels at admission and individual events.

**Conclusions:** High blood lactate levels on admission were correlated with composite events (all-cause death or re-hospitalization for heart failure) at 3 months in acute heart failure patients with reduced ejection fraction cardiogenic shock.

**Keywords:** Lactate, acute heart failure, death, re-hospitalization.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tim là bệnh lý tim mạch có tốc độ gia tăng nhanh, tỷ lệ mắc tăng dần theo tuổi, chiếm khoảng 2 - 3% dân số nói chung. Hàng năm, ở Mỹ và châu Âu có khoảng 1 triệu người nằm viện do suy tim, trong đó số lượng bệnh nhân nhập viện cấp cứu do suy tim cấp chiếm tỷ lệ cao. Suy tim nói chung và suy tim cấp nói riêng thực sự là

một vấn đề sức khỏe tim mạch cộng đồng quan trọng, có chi phí tài chính cao.<sup>[1]</sup> Ngày càng có nhiều nghiên cứu về các yếu tố tiên lượng bệnh nhân suy tim cấp cũng như các thang điểm đánh giá tiên lượng nhưng chưa được áp dụng rộng rãi trên lâm sàng vì mỗi bảng điểm đều dựa trên nhiều thông số nên khá phức tạp và khó áp dụng thường quy. Trong khi đó từ lâu lactate đã được coi như một chất chuyển hóa quan trọng để theo dõi đáp ứng với điều trị và tiên lượng ở bệnh nhân nặng tại các đơn vị điều trị tích cực và đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu.<sup>[2]</sup> Trên thế giới, nghiên cứu về mối liên quan giữa lactate máu và suy tim còn hạn chế, đặc biệt ở bệnh nhân suy tim (ST) có phân suất tống máu (PSTM) giảm không có sốc tim. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với mục tiêu: Khảo sát nồng độ lactate máu lúc nhập viện và tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ lactate máu lúc nhập viện với tỷ lệ tử vong và tái nhập viện sau 3 tháng ở bệnh nhân suy tim cấp có phân suất tống máu giảm không có sốc tim.

## ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 7 năm 2020 đến tháng 9 năm 2021 tại Viện Tim mạch, Bệnh viện Bạch Mai.

### 2. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu 88 bệnh nhân điều trị nội trú tại Viện Tim mạch, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 5/2020 đến tháng 6/2021.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân: Bệnh nhân được chẩn đoán suy tim cấp (theo ESC 2016) có PSTM EF ≤ 40%, tuổi ≥ 18 tuổi, HA tâm thu khi nhập viện ≥ 100 mmHg.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có sốc tim; có tiền sử hội chứng vành cấp, phẫu thuật bắc cầu chủ vành, can thiệp mạch vành và đột quỵ trong 3 tháng trước nhập viện; mắc bệnh ác tính không chữa khỏi trong 5 năm trước nhập viện; đang có nhiễm trùng cấp và mạn tính đang hoạt động; suy gan nguyên phát, xơ gan, ứ mật; suy thận giai đoạn cuối (MLCT ≤ 15 ml/ph/1,73m<sup>2</sup>) và đang lọc máu chu kỳ; phụ nữ có thai và cho con bú.

### 3. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, theo dõi dọc. Tất cả các bệnh nhân đều được hỏi bệnh, khai thác tiền sử, khám lâm sàng, siêu âm tim, làm các xét nghiệm máu trong 24 giờ sau nhập viện theo mẫu bệnh án thống nhất. Kết cục chính sau 3 tháng bao gồm tử vong do mọi nguyên nhân, tái nhập viện do suy tim và biến cố gộp được ghi nhận qua gọi điện thoại và thông qua cơ sở dữ liệu phần mềm quản lý bệnh viện.

## 4. Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0

## 5. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu không can thiệp vào quá trình điều trị của bệnh nhân. Các thông tin về bệnh được giữ bí mật hoàn toàn và được mã hóa. Tất cả các bệnh nhân đều đồng ý tham gia nghiên cứu.

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

88 đối tượng tham gia nghiên cứu gồm 62 nam (70,5%) và 26 nữ (29,5%). Tuổi trung bình là 64,57 ± 14,42 tuổi, cao nhất là 98, thấp nhất là 30. Phân suất tống máu EF trung bình là 27,89 ± 5,81%.

### 1. Nồng độ lactate máu lúc nhập viện của đối tượng nghiên cứu

Nồng độ lactate máu trung bình lúc nhập viện là 1,80 ± 0,71 mmol/l, giá trị thấp nhất, cao nhất lần lượt 0,7; 4,4 và khoảng tứ phân vị từ 25% đến 75% lần lượt là 1,2 và 3,3 mmol/l.

Bảng 1. Nồng độ lactate lúc nhập viện theo nhóm tuổi, giới, nguyên nhân suy tim, các yếu tố nguy cơ tim mạch

| Nhóm        |                | Nồng độ lactate (mmol/l) $\bar{X} \pm SD$ | p     |
|-------------|----------------|---|-------|
| Tuổi        | ≥ 60           | 1,76 ± 0,70                               | >0,05 |
|             | < 60           | 1,89 ± 0,74                               |       |
| Giới        | Nam            | 1,82 ± 0,74                               | >0,05 |
|             | Nữ             | 1,75 ± 0,65                               |       |
| Nguyên nhân | Bệnh cơ tim    | 2,04 ± 0,83                               | >0,05 |
|             | Bệnh mạch vành | 1,83 ± 0,72                               |       |
|             | Bệnh van tim   | 1,87 ± 0,52                               |       |
|             | Tăng huyết áp  | 1,49 ± 0,63                               |       |

Nhận xét: Nồng độ lactate máu trung bình lúc nhập viện cao nhất ở nhóm nguyên nhân suy tim do bệnh cơ tim và khác biệt không có ý nghĩa thống kê khi so sánh giữa nhóm nam và nữ; độ tuổi và nguyên nhân suy tim.

Bảng 2. Nồng độ lactate lúc nhập viện theo các biến cố sau 3 tháng

| Nhóm                       |       | n (số BN) | Lactate (mmol/l) | P     |
|----------------------------|-------|-----------|------------------|-------|
| Tử vong do mọi nguyên nhân | Có    | 11        | 2,12±1,06        | 0,107 |
|                            | Không | 77        | 1,76±0,64        |       |
| Tái nhập viện vì suy tim   | Có    | 30        | 2,01±0,60        | 0,054 |
|                            | Không | 58        | 1,70±0,75        |       |
| Biến cố gộp                | Có    | 41        | 2,03±0,74        | 0,003 |
|                            | Không | 47        | 1,60±0,63        |       |

Nhận xét: Nồng độ lactate máu lúc nhập viện ở nhóm có biến cố gộp (tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim) khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm còn lại với p < 0,05.

## 2. Liên quan giữa nồng độ lactate máu với tỷ lệ tử vong và tái nhập viện

Bảng 3. Phân tích hồi quy đơn biến với biến cố gộp sau 3 tháng

| Biến số                                       | HR (95%CI)                  | p      |
|---|-----------------------------|--------|
| Tuổi (tăng mỗi 1 tuổi)                        | 0,418<br>(0,222 - 0,580)    | 0,078  |
| Giới (nam)                                    | -0,194<br>(-0,393 - 0,018)  | 0,070  |
| HATT lúc nhập viện (tăng mỗi 1 mmHg)          | -0,145<br>(-0,347 - 0,065)  | 0,121  |
| Nhịp tim (tăng mỗi 1 nhịp/phút)               | 0,160<br>(-0,050 - 0,362)   | 0,137  |
| Tần số thở (tăng mỗi 1 nhịp/phút)             | 0,322<br>(-0,560 - -0,187)  | <0,001 |
| NYHA IV lúc nhập viện (độ)                    | 0,277<br>(0,122 - 0,502)    | 0,002  |
| SpO <sub>2</sub> lúc nhập viện (%)            | - 0,383<br>(-0,560 - 0,187) | <0,001 |
| CrCl (tăng mỗi 1 ml/phút/1,73m <sup>2</sup> ) | -0,396<br>(-0,536 - -0,224) | <0,001 |
| NT-proBNP (tính theo log NT-proBNP)           | 0,190<br>(-0,023 - 0,363)   | 0,077  |
| Lactate máu (tăng mỗi 1 mmol/l)               | 0,310<br>(0,119 - 0,487)    | 0,003  |
| Natri (tăng mỗi 1 mmol/L)                     | -0,152<br>(-0,343 - 0,058)  | 0,159  |
| Kali (tăng mỗi 1 mmol/L)                      | 0,224<br>(0,023 - 0,406)    | 0,036  |
| EF (tăng mỗi 1%)                              | -0,025<br>(-0,245 - 0,188)  | 0,817  |

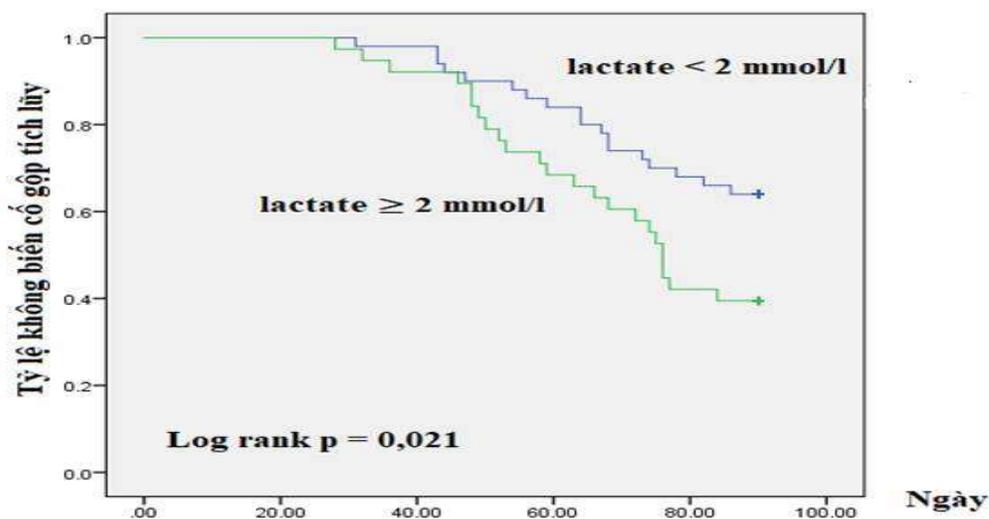
Nhận xét: Phân tích hồi quy Cox đơn biến ghi nhận có 6 yếu tố có giá trị tiên lượng biến cố gộp bao gồm: (1) SpO<sub>2</sub> lúc nhập viện, (2) tần số thở, (3) độ thanh thải creatinin, (4) nồng độ lactate máu lúc nhập viện, (5) nồng độ kali huyết thanh, (6) độ khó thở NYHA IV.

Bảng 4. Phân tích hồi quy đa biến với biến cố gộp sau 3 tháng

| Biến số                            | HR (95%CI)                  | p     |
|------------------------------------|-----------------------------|-------|
| Tần số thở (chu kỳ/phút)           | 0,025<br>(-0,022 - 0,072)   | 0,271 |
| SpO <sub>2</sub> lúc nhập viện (%) | -0,049<br>(-0,101 - 0,006)  | 0,075 |
| NYHA IV (phân độ)                  | 0,042<br>(-0,158 - 0,240)   | 0,692 |
| CrCl (tăng mỗi 1 ml/phút)          | -0,008<br>(-0,013 - -0,003) | 0,002 |
| Lactate máu (tăng mỗi 1 mmol/l)    | 0,198<br>(0,082 - 0,324)    | 0,001 |
| Kali (tăng mỗi 1 mmol/L)           | 0,199 9<br>(0,024 - 0,401)  | 0,061 |

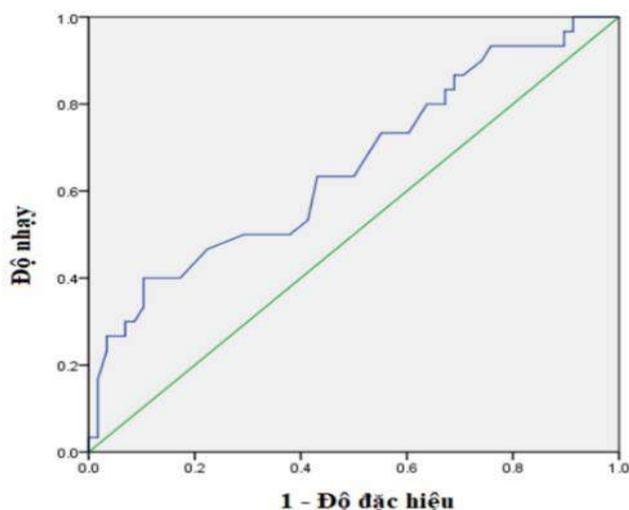
Nhận xét:

Qua phân tích đa biến, chúng tôi ghi nhận có 2 chỉ số có giá trị tiên lượng tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện qua 3 tháng theo dõi ở đối tượng nghiên cứu bao gồm độ thanh thải creatinin lúc nhập viện và nồng độ lactate máu lúc nhập viện.



Biểu đồ 1. Đường cong sống còn Kaplan - Meier

Nhận xét: So sánh biến cố gộp (tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện) giữa nhóm có nồng độ lactate máu lúc nhập viện < 2 mmol/l và ≥ 2 mmol/l ở đối tượng nghiên cứu qua 3 tháng theo dõi ta thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .



**Biểu đồ 2. Đường cong ROC của nồng độ lactate máu lúc nhập viện trong dự báo biến cố gộp sau 3 tháng**

Nhận xét: Nồng độ lactate máu lúc nhập viện có giá trị tiên đoán biến cố gộp sau 3 tháng theo dõi, tương ứng với diện tích dưới đường cong tiên đoán biến cố gộp (tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim) sau 3 tháng theo dõi ở đối tượng nghiên cứu là AUC = 0,671, (95%CI: 0,559 - 0,783) với  $p = 0,006$ , độ nhạy 46,3%, độ đặc hiệu 80,9%.

## **BÀN LUẬN**

### **1. Nồng độ lactate máu lúc nhập viện của đối tượng nghiên cứu**

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ lactate máu trung bình lúc nhập viện là  $1,80 \pm 0,71$  mmol/l tương tự với kết quả của Zymlinski và cộng sự<sup>[3]</sup> (2018) trên 237 bệnh nhân suy tim cấp là 1,8 mmol/l, khoảng tứ phân vị từ 25% đến 75% lần lượt là 1,5 và 2,4 mmol/l. Biegus và cộng sự<sup>[4]</sup> (2019) cũng báo cáo kết quả tương tự với chúng tôi là  $1,7 \pm 1,1$  mmol/l. Tuy nhiên kết quả này cũng thấp hơn của Kawase và cộng sự<sup>[5]</sup> (2015) là  $3,0 \pm 2,8$  mmol/l do đối tượng nghiên cứu trong nghiên cứu của tác giả là bệnh nhân suy tim cấp có sức tim cần điều trị tại khoa hồi sức tích cực.

Chúng tôi không ghi nhận có sự khác biệt nồng độ lactate máu lúc nhập viện ở giới nam và nữ, tương tự với các nghiên cứu của các tác giả Zymlinski và cộng sự<sup>[3]</sup> (2018) và Uyar và cộng sự<sup>[6]</sup> (2020) với  $p$  lần lượt là 0,180 và 0,308.

Nồng độ lactate máu trung bình lúc nhập viện cao nhất ở nhóm nguyên nhân do bệnh cơ tim là

$2,04 \pm 0,83$  mmol/l tuy nhiên không có khác biệt có ý nghĩa thống kê so với các nhóm nguyên nhân còn lại. Fernandez-Ruiz và cộng sự<sup>[7]</sup> (2021) ghi nhận trực chuyển hóa pyruvate - lactate là nút điều hòa quan trọng đối với chức năng và cân bằng nội môi của tim và đó thường là dấu hiệu sớm quan sát được ở sự phì đại cơ tim và suy tim.

Không có khác biệt về nồng độ lactate lúc nhập viện với tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim sau 3 tháng so với nhóm còn lại. Nồng độ lactate máu trung bình lúc nhập viện của nhóm xuất hiện biến cố gộp (tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim) sau 3 tháng là  $2,03 \pm 0,74$  mmol/l so với nhóm còn lại là  $1,60 \pm 0,63$  mmol/l khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,003$ . Uyar và cộng sự<sup>[6]</sup> (2020) cũng ghi nhận kết quả tương tự, nhưng với thời gian theo dõi dài hơn tác giả còn ghi nhận sự khác biệt nồng độ lactate giữa nhóm có và không có biến cố tái nhập viện do suy tim sau 6 tháng với  $p = 0,006$ .

### **2. Liên quan giữa nồng độ lactate máu lúc nhập viện với tỷ lệ tử vong và tái nhập viện sau 3 tháng**

Phân tích hồi quy đơn biến chúng tôi ghi nhận 6 yếu tố có ý nghĩa tiên lượng biến cố gộp trong suy tim cấp (Bảng 3). Những yếu tố này được phân tích hồi quy đa biến. Sau khi hiệu chỉnh chúng tôi thấy có hai yếu tố nguy cơ độc lập tiên đoán biến cố tử vong hoặc tái nhập viện

là nồng độ lactate máu lúc nhập viện và độ thanh thải creatinin với tỷ số nguy cơ lần lượt là 0,198 và 0,008 với  $p < 0,05$ . Điều này cũng tương đồng với nghiên cứu của Uyar và cộng sự<sup>[6]</sup> (2020) cho thấy nồng độ lactate máu là yếu tố nguy cơ độc lập tiên đoán biến cố tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện vì suy tim với tỷ số nguy cơ HR = 5,35 (95%CI: 1,243 – 23,093) với  $p = 0,024$ .

Khi phân nhóm nồng độ lactate máu lúc nhập viện  $< 2$  mmol/l và  $\geq 2$  mmol/l ở đối tượng nghiên cứu của chúng tôi, biểu đồ Kaplan – Meier (biểu đồ 1) cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có và không có biến cố gộp sau 3 tháng theo dõi với  $p = 0,022$ . Kết quả này tương tự với tác giả Uyar và cộng sự<sup>[6]</sup> (2020) với  $p = 0,002$ . Khi nồng độ lactate tăng  $\geq 2$ mmol/l (tức là có hiện tượng giảm tưới máu tổ chức) thì tế bào chuyển hóa yếm khí hoặc giảm thanh thải lactate. Mọi tương quan giữa nồng độ lactate máu lúc nhập viện với biến cố gộp được lý giải bằng khả năng dự trữ oxy của tế bào cơ tim kém nên đóng vai trò quan trọng trong việc làm xấu đi chức năng tim sau này, dẫn đến kế tục lâm sàng tăng lên theo thời gian theo dõi.

Đối với tiên đoán biến cố gộp ở đối tượng nghiên cứu, chúng tôi tìm được điểm cắt nồng độ lactate máu là 2,15 mmol/l có giá trị thấp hơn so với nghiên cứu của Gjesdal và cộng sự<sup>[8]</sup> (2018) là 2,5 mmol/l, do nghiên cứu của chúng tôi đã loại trừ đối tượng nhồi máu cơ tim cấp và sốc tim. Tương tự như vậy, điểm cắt của chúng tôi cũng thấp hơn so với nghiên cứu của Kawase và cộng sự<sup>[5]</sup> (2015) là 3,2 mmol/l do đối tượng bệnh nhân trong nghiên cứu của tác giả nhập viện vì suy tim cấp mức độ nặng bao gồm cả sốc tim cần điều trị tại khoa điều trị tích cực. Bosso và cộng sự<sup>[9]</sup> (2021) ghi nhận kết quả nồng độ lactate máu trung bình trong 24 giờ sau nhập viện là 2,2 mmol/l với diện tích dưới đường cong AUC = 0,928 (95%CI: 0,880 - 0,976) với  $p < 0,0001$ , độ nhạy là 88% và độ đặc hiệu là 83%.

Như vậy, nồng độ lactate máu lúc nhập viện hoặc nồng độ lactate máu trung bình trong thời gian 24 giờ sau nhập viện hoặc biến thiên nồng độ lactate máu giữa các thời điểm đều có giá trị dự đoán biến cố nhất định. Điều quan trọng là tùy vào năng lực của cơ sở điều trị có thể ứng dụng phương pháp khác nhau phù hợp vào việc theo dõi điều trị và tiên đoán biến cố cũng như kế tục lâm sàng cho bệnh nhân suy tim cấp.

## KẾT LUẬN

Nồng độ lactate máu trung bình lúc nhập viện không có khác biệt về tuổi, giới, nguyên nhân gây suy tim, tỷ lệ tử vong và tái nhập viện sau 3 tháng; đối với biến cố gộp sau 3 tháng ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Nồng độ lactate lúc nhập viện có mối tương quan với biến cố gộp (tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim) sau 3 tháng ở bệnh nhân ST cấp có PSTM giảm không có sốc tim với hệ số  $r$  là 0,310 (95%CI = 0,119 – 0,487) với  $p < 0,05$ .

Điểm cắt nồng độ lactate máu lúc nhập viện tiên đoán biến cố gộp sau 3 tháng của đối tượng nghiên cứu là 2,15 mmol/l.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G.** Acute heart failure: Epidemiology, risk factors, and prevention. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(3):245 - 248.
2. **Attanà P, Lazzeri C, Picariello C, et al.** Lactate and lactate clearance in acute cardiac care patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1(2):115 - 121.
3. **Zymlinski R, Biegus J, Sokolski M, et al.** Increased blood lactate is prevalent and identifies poor prognosis in patients with acute heart failure without overt peripheral hypoperfusion. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(6):1011 - 1018.
4. **Biegus J, Zymlinski R, Sokolski M, et al.** Clinical, respiratory, haemodynamic, and metabolic determinants of lactate in heart failure. *Kardiol Pol*. 2019;77(1):47 - 52.
5. **Kawase T, Toyofuku M, Higashihara T, et al.** Validation of lactate level as a predictor of early mortality in acute decompensated heart failure patients who entered intensive care unit. *J Cardiol*. 2015;65(2):164 - 170.
6. **Uyar H, Yesil E, Karadeniz M, et al.** The Effect of High Lactate Level on Mortality in Acute Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction Without Cardiogenic Shock. *Cardiovasc Toxicol*. 2020;20(4):361 - 369.
7. **Fernández-Ruiz I.** Rebalancing the pyruvate-lactate axis to treat heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(3):150 - 151.
8. **Gjesdal G, Braun OÖ, Smith JG, et al.** Blood lactate is a predictor of short-term mortality in patients with myocardial infarction complicated by heart failure but without cardiogenic shock. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):8.
9. **Bosso G, Mercurio V, Diab N, et al.** Time-weighted lactate as a predictor of adverse outcome in acute heart failure. *ESC Heart Fail*. 2021;8(1):539 - 545.