PROGNOSTIC VALUE OF SERUM CHLORIDE IN ACUTE HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION

Nguyen Thi Quynh Trang[1], Nguyen Thi Bach Yen[2], Dinh Huynh Linh[3]*

[1]Hanoi Heart Hospital - 92 Tran Hung Dao, Cua Nam Ward, Hanoi City, Vietnam
[2]Tam Anh General Hospital - 108 Hoang Nhu Tiep, Bo De Ward, Long Bien District, Hanoi City, Vietnam
[3]Hanoi Medical University - 1 Ton That Tung, Kim Lien Ward, Hanoi City, Vietnam

Received: 07/10/2026
Revised: 15/10/2026; Accepted: 19/10/2026

ABSTRACT

Objective: Serum chloride has emerged as a potential prognostic marker in heart failure, but the clinical meaning of its measurement timing and in-hospital changes remains incompletely defined, particularly in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). This study aimed to characterize serum chloride trajectories during hospitalization and to evaluate the associations of admission chloride, discharge chloride, and in-hospital chloride trajectories with in-hospital and 3-month outcomes.

Methods: We conducted a longitudinal analytical study of 208 consecutive adults hospitalized for acute decompensated HFrEF at Hanoi Heart Hospital between August 2025 and April 2026. Serum chloride was measured at admission and at the end of hospitalization. Hypochloremia was defined as chloride <96 mmol/L. Four chloride trajectories were defined: No hypochloremia, Improved, Persistent, and Progressive hypochloremia. The in-hospital composite endpoint included in-hospital death or at least one major clinical event. The primary post-discharge endpoint was all-cause death or heart-failure readmission within 3 months. Logistic regression was used for binary outcomes; Kaplan–Meier and Cox analyses were used for time-to-event analyses. Receiver operating characteristic curves quantified discrimination, and correlated AUCs were compared using the DeLong test.

Results: The mean age was 66.1 ± 14.7 years, 68.3% were male, and the mean left ventricular ejection fraction (LVEF) was 27.6 ± 7.2%. The prevalence of hypochloremia increased from 16.8% at admission to 26.9% at the end of hospitalization. Among 208 patients classified according to changes in chloride status, 65.4% had no hypochloremia, 7.7% had resolved hypochloremia, 9.1% had persistent hypochloremia, and 17.8% developed new-onset hypochloremia. The in-hospital composite outcome occurred in 40 of 208 patients (19.2%). Each 1 mmol/L decrease in admission serum chloride was associated with higher odds of the in-hospital composite outcome after adjustment for age, LVEF, and admission creatinine (adjusted odds ratio [aOR] = 1.11; 95% confidence interval [CI]: 1.03–1.20; p = 0.005), and remained significant after additional adjustment for sodium and NT-proBNP (aOR = 1.14; 95% CI: 1.00–1.30; p = 0.049). Among 204 patients discharged alive, 39 (19.1%) experienced the 3-month composite outcome.

Discharge hypochloremia was associated with the 3-month composite outcome (35.8% vs. 13.2%; OR = 3.66; 95% CI: 1.76–7.61; p < 0.001), whereas admission hypochloremia showed no statistically significant association (OR = 1.17; p = 0.809). The new-onset hypochloremia group had the highest event rate (41.7%) and remained associated with the 3-month composite outcome after adjustment for age, LVEF, and discharge creatinine (aOR = 4.78; 95% CI: 1.89–12.08; p = 0.001). After additional adjustment for sodium, both discharge chloride as a continuous variable and new-onset hypochloremia remained statistically significant, whereas sodium was not statistically significant. However, after further adjustment for NT-proBNP, neither association remained statistically significant in models with smaller sample sizes. In ROC analysis, discharge chloride had an area under the curve (AUC) of 0.711, higher than admission chloride (AUC = 0.565; DeLong p = 0.019) and discharge sodium (AUC = 0.618; AUC difference = 0.092; 95% CI: 0.011–0.173; DeLong p = 0.026).

Conclusions: Lower admission serum chloride was associated with adverse in-hospital outcomes, whereas discharge hypochloremia and new-onset hypochloremia were associated with higher 3-month event risk. Discharge chloride showed better discrimination than discharge sodium in this cohort. Further studies are needed to establish whether serum chloride provides independent prognostic information beyond sodium and NT-proBNP.

Keywords: *Serum chloride; hypochloremia; acute heart failure; HFrEF; readmission; prognosis.*

GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG CỦA NỒNG ĐỘ CLO HUYẾT THANH Ở NGƯỜI BỆNH SUY TIM CẤP CÓ PHÂN SUẤT TỐNG MÁU GIẢM

Nguyễn Thị Quỳnh Trang[1], Nguyễn Thị Bạch Yến[2], Đinh Huỳnh Linh[3]*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát biến thiên nồng độ Clo huyết thanh trong điều trị nội trú và đánh giá mối liên quan của Clo với biến cố nội viện và biến cố 3 tháng sau ra viện ở người bệnh suy tim cấp có phân suất tống máu giảm (HFrEF).

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu phân tích theo dõi dọc trên 208 người bệnh HFrEF nhập viện vì suy tim cấp mất bù tại Bệnh viện Tim Hà Nội từ tháng 8/2025 đến tháng 4/2026. Clo được đo lúc nhập viện và cuối đợt điều trị; hạ Clo được xác định khi <96 mmol/L. Bốn kiểu hình biến thiên gồm Không hạ Clo, Cải thiện, Giảm kéo dài và Tiến triển. Biến cố gộp nội viện gồm tử vong nội viện hoặc ít nhất một biến cố nặng. Tiêu chí gộp 3 tháng là tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim. Hồi quy logistic, Kaplan–Meier/Cox và ROC được sử dụng; AUC Clo và Natri ra viện được so sánh bằng kiểm định DeLong.

Kết quả: Tuổi trung bình 66,1±14,7, nam giới 68,3%, EF trung bình 27,6±7,2%. Hạ Clo tăng từ 16,8% lúc nhập viện lên 26,9% cuối đợt điều trị. Trong 208 người bệnh phân loại biến thiên, nhóm Không hạ Clo chiếm 65,4%, Cải thiện 7,7%, Giảm kéo dài 9,1% và Tiến triển 17,8%. Có 40/208 người bệnh (19,2%) xuất hiện biến cố gộp nội viện; mỗi 1 mmol/L Clo nhập viện giảm đi liên quan với tăng odds biến cố sau hiệu chỉnh tuổi, EF và creatinin nhập viện (aOR=1,11; KTC 95%: 1,03–1,20; p=0,005), cũng như khi bổ sung Natri và NT-proBNP (aOR=1,14; KTC 95%: 1,00–1,30; p=0,049). Trong 204 người bệnh sống đến ra viện, 39 (19,1%) có biến cố gộp 3 tháng. Hạ Clo ra viện liên quan với biến cố gộp 3 tháng (35,8% so với 13,2%; OR=3,66; KTC 95%: 1,76–7,61; p<0,001), trong khi hạ Clo nhập viện chưa ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê (OR=1,17; p=0,809). Nhóm Tiến triển có tỷ lệ biến cố cao nhất (41,7%) và liên quan với biến cố gộp 3 tháng sau hiệu chỉnh tuổi, EF và creatinin ra viện (aOR=4,78; KTC 95%: 1,89–12,08; p=0,001). Sau khi bổ sung Natri vào mô hình, Clo ra viện dạng liên tục và nhóm Tiến triển vẫn có ý nghĩa thống kê, trong khi Natri không có ý nghĩa. Tuy nhiên, khi bổ sung tiếp NT-proBNP, cả hai mối liên quan đều không còn đạt ý nghĩa thống kê trong các mô hình có cỡ mẫu nhỏ hơn. Trong phân tích ROC, AUC của Clo ra viện là 0,711, cao hơn Clo nhập viện (0,565; DeLong p=0,019) và Natri ra viện (0,618; chênh lệch AUC=0,092; KTC 95%: 0,011–0,173; DeLong p=0,026).

Kết luận: Clo thấp lúc nhập viện liên quan với diễn biến nội viện bất lợi, trong khi Clo ra viện và kiểu hình Tiến triển cung cấp nhiều thông tin hơn đối với biến cố 3 tháng. Clo ra viện có khả năng phân biệt biến cố 3 tháng tốt hơn Natri ra viện trong quần thể nghiên cứu, nhưng tính độc lập của Clo với Natri và NT-proBNP cần được xác nhận trên quần thể lớn hơn.

Từ khóa: *Clo huyết thanh; hạ Clo máu; suy tim cấp; HFrEF; tái nhập viện; tiên lượng.*

[1]Bệnh viện Tim Hà Nội - 92 Trần Hưng Đạo, P. Cửa Nam, Tp. Hà Nội, Việt Nam
[2]Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh - 108 Hoàng Như Tiếp, P. Bồ Đề, Q. Long Biên, Tp. Hà Nội, Việt Nam
[3]Trường Đại học Y Hà Nội - 1 Tôn Thất Tùng, P. Kim Liên, Tp. Hà Nội, Việt Nam
**Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Quỳnh Trang*
Email: trangqtc@gmail.com - Tel: 0984987198
Ngày nhận: *07/10/2026* ***Ngày sửa:*** *15/10/2026*
Ngày chấp nhận: *19/10/2026*
DOI: *10.47972/vjcts.vi.1940*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tim cấp là nguyên nhân thường gặp của nhập viện và có nguy cơ tái nhập viện, tử vong cao, đặc biệt trong giai đoạn sớm sau xuất viện [1,2]. Bên cạnh rối loạn huyết động và hoạt hóa thần kinh–thể dịch, rối loạn điện giải có vai trò quan trọng trong diễn biến của suy tim. Trong nhiều năm, Natri và Kali được chú ý nhiều hơn, trong khi Clo – anion chính của dịch ngoại bào – thường được xem là một chỉ số phụ.

Các bằng chứng gần đây cho thấy hạ Clo máu có liên quan với hoạt hóa hệ renin–angiotensin–aldosterone, cơ chế cảm nhận Clo qua hệ kinase WNK, cân bằng kiềm–toan và đáp ứng với lợi tiểu [3–6]. Nhiều nghiên cứu ở suy tim cấp và mạn ghi nhận Clo thấp liên quan với tử vong và tái nhập viện, thậm chí vẫn còn ý nghĩa sau hiệu chỉnh Natri [7–12]. Đặc biệt, các nghiên cứu PROTECT, OPERA-HF và các phân tích theo chuỗi gợi ý rằng Clo ở giai đoạn sau điều trị và sự thay đổi Clo trong thời gian nằm viện có thể mang thông tin tiên lượng khác với một phép đo đơn lẻ lúc nhập viện [9,10].

Tại Việt Nam, dữ liệu về Clo ở người bệnh suy tim cấp còn hạn chế, đặc biệt ở quần thể HFrEF và đối với biến thiên Clo trong điều trị. Vì vậy, nghiên cứu được thực hiện nhằm: (1) khảo sát biến thiên nồng độ Clo huyết thanh và một số yếu tố liên quan; (2) đánh giá mối liên quan của Clo nhập viện, Clo ra viện và các kiểu hình biến thiên Clo với biến cố nội viện và biến cố 3 tháng sau ra viện.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế, địa điểm và đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu phân tích theo dõi dọc tại Bệnh viện Tim Hà Nội từ tháng 8/2025 đến tháng 4/2026. Người bệnh ≥18 tuổi, điều trị nội trú với chẩn đoán suy tim phân suất tống máu giảm, nhập viện vì suy tim cấp mất bù cần tăng liều lợi tiểu hoặc dùng lợi tiểu tĩnh mạch, được tuyển liên tiếp. Các trường hợp có ung thư tiến triển hoặc tình trạng nặng không do tim mạch, bệnh thận giai đoạn cuối cần chạy thận, bệnh gan nặng, rối loạn điện giải cấp nặng không liên quan suy tim, bệnh van tim nặng hoặc bệnh động mạch vành cần phẫu thuật khẩn, hồ sơ thiếu biến số chính hoặc không đồng ý tham gia được loại trừ.

Cỡ mẫu tối thiểu được tính theo công thức ước lượng một tỷ lệ, sử dụng tỷ lệ hạ Clo dự kiến 14% [13], sai số tuyệt đối 0,05 và mức tin cậy 95%, cho cỡ mẫu tối thiểu 185; nghiên cứu dự kiến thu nhận ít nhất 200 người bệnh và thực tế gồm 208 người bệnh.

2.2. Định nghĩa và thu thập biến số

Clo và Natri huyết thanh được ghi nhận ngay sau nhập viện và trong ngày ra viện. Ở người bệnh tử vong nội viện, giá trị cuối cùng trước tử vong được sử dụng khi mô tả diễn biến trong điều trị, nhưng các người bệnh này không thuộc quần thể phân tích sau ra viện. Hạ Clo được định nghĩa khi Clo <96 mmol/L; hạ Natri khi Natri <135 mmol/L.

Bốn kiểu hình biến thiên Clo được xác định từ tình trạng hạ Clo ở hai thời điểm: Không hạ Clo (Clo ≥96 mmol/L ở cả hai thời điểm), Cải thiện (hạ lúc nhập viện nhưng không hạ cuối điều trị), Giảm kéo dài (hạ ở cả hai thời điểm) và Tiến triển (không hạ lúc nhập viện nhưng xuất hiện hạ Clo cuối điều trị). Năm trường hợp tăng Clo lúc nhập viện (>107 mmol/L) vẫn được giữ trong phân tích và phân loại theo tình trạng hạ/không hạ Clo: 4 trường hợp thuộc nhóm Không hạ Clo và 1 trường hợp thuộc nhóm Tiến triển.

Biến cố gộp nội viện được xác định là tử vong nội viện hoặc có ít nhất một biến cố nặng trong thời gian nằm viện. Tiêu chí gộp chính sau ra viện là tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim trong 3 tháng; nếu người bệnh có cả hai biến cố chỉ tính một lần. Thông tin sau ra viện được thu thập từ hồ sơ bệnh án và/hoặc liên hệ người bệnh hoặc người nhà.

2.3. Phân tích thống kê

Biến định lượng được trình bày bằng trung bình±SD hoặc trung vị (KTPV) tùy phân bố; biến định tính bằng tần số và tỷ lệ. So sánh hai nhóm sử dụng t-test hoặc Mann–Whitney U đối với biến định lượng và Chi-square/Fisher đối với biến định tính. So sánh từ ba nhóm sử dụng ANOVA hoặc Kruskal–Wallis. Hồi quy logistic được dùng để ước tính OR/aOR và KTC 95%. Clo liên tục được biểu diễn theo mỗi giảm 1 mmol/L; NT-proBNP được chuyển $\log_2$ và diễn giải theo mỗi lần tăng gấp đôi.

Với biến cố nội viện, mô hình cơ bản hiệu chỉnh tuổi, EF và creatinin nhập viện; mô hình mở rộng bổ sung Natri và NT-proBNP nhập viện. Với biến cố 3 tháng, mô hình 1 hiệu chỉnh tuổi, EF và creatinin ra viện; mô hình 2 bổ sung Natri ra viện; mô hình 3 bổ sung thêm NT-proBNP ra viện. Phân tích thời gian đến biến cố sử dụng Kaplan–Meier, log-rank và Cox; giả định proportional hazards được đánh giá bằng phần dư Schoenfeld. Khả năng phân biệt được đánh giá bằng ROC/AUC, điểm cắt tối ưu theo Youden. Các AUC trên cùng quần thể (Clo nhập viện so với Clo ra viện; Clo ra viện so với Natri ra viện) được so sánh bằng kiểm định DeLong cho các đường cong ROC tương quan. Phân tích complete-case được sử dụng, không thay thế dữ liệu thiếu. p<0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được chấp thuận theo quy trình đạo đức/khoa học của Trường Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện Tim Hà Nội. Người bệnh tham gia tự nguyện và thông tin được bảo mật

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm quần thể và biến thiên Clo

Nghiên cứu gồm 208 người bệnh, tuổi trung bình 66,1±14,7; nam giới 68,3%; 70,2% có tiền sử suy tim. Tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh mạch vành và bệnh thận mạn lần lượt gặp ở 41,8%, 26,9%, 32,7% và 33,2%. EF trung bình 27,6±7,2%; NT-proBNP nhập viện trung vị 4957 (2659–10037) pg/mL.

Bảng 1. Đặc điểm chính của quần thể nghiên cứu (N=208)

Đặc điểm	Giá trị
Tuổi (năm)	66,1 ± 14,7
Nam giới	142 (68,3%)
Tăng huyết áp	87 (41,8%)
Đái tháo đường	56 (26,9%)
Bệnh mạch vành	68 (32,7%)
Bệnh thận mạn	69 (33,2%)
Tiền sử suy tim	146 (70,2%)
HATT nhập viện (mmHg)	126,1 ± 21,1
NYHA III–IV	147 (70,7%)
NT-proBNP nhập viện (pg/mL)	4957 (2659–10037)
Creatinin nhập viện (µmol/L)	93,8 (79–120,5)
Natri nhập viện (mmol/L)	135,6 ± 4,2
Clo nhập viện (mmol/L)	99,6 ± 4,7
EF (%)	27,6 ± 7,2
Thời gian nằm viện (ngày)	6 (5–8)
Furosemide 24 giờ (mg)	60 (40–80)

Số liệu trình bày dưới dạng n (%), trung bình ± SD hoặc trung vị (KTPV)

Clo trung vị giảm từ 100 (97–103) mmol/L lúc nhập viện xuống 98 (95–100) mmol/L cuối điều trị (p<0,001), trong khi Natri không thay đổi có ý nghĩa. Tỷ lệ hạ Clo tăng từ 16,8% lên 26,9%. Trên toàn bộ 208 người bệnh, nhóm Không hạ Clo chiếm 65,4%, Cải thiện 7,7%, Giảm kéo dài 9,1% và Tiến triển 17,8%.

Bảng 2. Nồng độ Clo và các kiểu hình biến thiên trong điều trị

Chỉ số	Kết quả
Clo nhập viện, mmol/L	100 (97–103)
Clo cuối điều trị, mmol/L	98 (95–100)
Hạ Clo nhập viện (<96 mmol/L)	35/208 (16,8%)

Chỉ số	Kết quả
Hạ Clo cuối điều trị	56/208 (26,9%)
Không hạ Clo	136/208 (65,4%)
Cải thiện	16/208 (7,7%)
Giảm kéo dài	19/208 (9,1%)
Tiến triển	37/208 (17,8%)

Phân loại biến thiên Clo được thực hiện trên toàn bộ 208 người bệnh theo tình trạng hạ/không hạ Clo tại hai thời điểm. Clo giảm có ý nghĩa trong điều trị, Wilcoxon p<0,001

Hạ Clo cuối điều trị liên quan với HATT thấp hơn, Natri thấp hơn và liều Furosemide 24 giờ cao hơn trong mô hình đa biến. Các nhóm Tiến triển và Giảm kéo dài có huyết áp thấp hơn, sử dụng lợi tiểu và trợ tim/vận mạch nhiều hơn, đồng thời thời gian nằm viện dài hơn so với nhóm Không hạ Clo.

3.2. Clo và biến cố nội viện

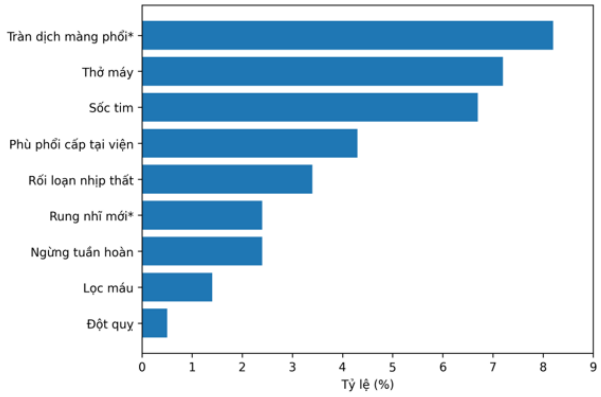
Có 40/208 người bệnh (19,2%) xuất hiện ít nhất một biến cố nặng nội viện; 4 người bệnh (1,9%) tử vong và tất cả đều nằm trong nhóm đã có biến cố nặng, do đó biến cố gộp nội viện xảy ra ở 40 người bệnh (19,2%). Clo nhập viện ở nhóm có biến cố thấp hơn nhóm không biến cố [99,4 (94,5–101,4) so với 100,0 (97,0–103,0) mmol/L; p=0,042]. Hạ Clo nhập viện gặp ở 32,5% nhóm biến cố so với 13,1% nhóm không biến cố, OR=3,20 (KTC 95%: 1,44–7,11; p=0,008).

Trong mô hình cơ bản, mỗi 1 mmol/L Clo nhập viện giảm đi có liên quan với tăng 11% odds biến cố gộp (aOR=1,11; KTC 95%: 1,03–1,20; p=0,005). Mối liên quan vẫn đạt ý nghĩa trong mô hình 3 có thêm Natri và NT-proBNP (aOR=1,14; KTC 95%: 1,00–1,30; p=0,049).

Bảng 3. Hồi quy logistic đa biến đối với biến cố gộp nội viện

Biến	Mô hình cơ bản OR (KTC 95%)	p	Mô hình mở rộng OR (KTC 95%)	p
Tuổi, mỗi 1 năm	1,01 (0,98–1,04)	0,407	1,00 (0,97–1,03)	0,855
EF, mỗi 1%	1,01 (0,96–1,06)	0,648	1,04 (0,98–1,09)	0,226
Creatinin nhập viện, mỗi 1 µmol/L	0,994 (0,985–1,002)	0,160	0,987 (0,977–0,998)	0,016
Clo nhập viện, mỗi giảm 1 mmol/L	1,11 (1,03–1,20)	0,005	1,14 (1,00–1,30)	0,049
Natri nhập viện, mỗi giảm 1 mmol/L	—	—	0,97 (0,85–1,12)	0,698
$\log_2$ (NT-proBNP) nhập viện	—	—	1,60 (1,17–2,21)	0,004

Mô hình cơ bản: n=206, 40 biến cố; mô hình mở rộng: n=203, 39 biến cố. OR của Clo và Natri được biểu diễn cho mỗi giảm 1 mmol/L.



**Tràn dịch màng phổi nhiều, gây triệu chứng và cần dẫn lưu; rung nhĩ mới ảnh hưởng huyết động hoặc cần điều trị cấp. Một người bệnh có thể có nhiều hơn một biến cố.*

Hình 1. Phân bố các biến cố nặng trong thời gian nằm viện (N=208)

3.3. Biến cố 3 tháng và giá trị của Clo ra viện

Trong 204 người bệnh sống đến ra viện, có 38 trường hợp (18,6%) tái nhập viện do suy tim, 7 (3,4%) tử vong và 6 có cả hai biến cố. Tổng cộng 39 người bệnh (19,1%) đạt tiêu chí gộp chính.

Hạ Clo nhập viện không liên quan với biến cố gộp 3 tháng (21,2% so với 18,7%; OR=1,17; p=0,809). Ngược lại, hạ Clo ra viện liên quan với tỷ lệ biến cố cao hơn (35,8% so với 13,2%; OR=3,66; KTC 95%: 1,76–7,61; p<0,001). Trong phân tích Kaplan–Meier trên 196 người bệnh có đủ thời điểm biến cố, hai đường cong khác biệt (log-rank p=0,002); Cox đơn biến cho HR=2,88 (KTC 95%: 1,42–5,85; p=0,003).

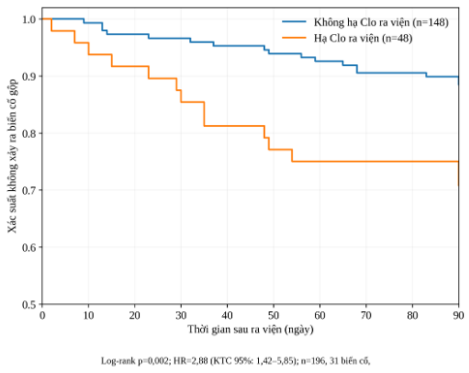
Theo biến thiên Clo, tỷ lệ biến cố 3 tháng lần lượt là 12,6% ở nhóm Không hạ Clo, 18,8% ở Cải thiện, 23,5% ở Giảm kéo dài và 41,7% ở Tiến triển. Nhóm Tiến triển có OR thô 4,96 (KTC 95%: 2,15–11,43; p<0,001) và aOR 4,78 (KTC 95%: 1,89–12,08; p=0,001) trong mô hình 1. Trong mô hình 2 bổ sung Natri, mối liên quan vẫn có ý nghĩa (aOR=3,08; KTC 95%: 1,06–8,95; p=0,038); ở mô hình 3 bổ sung thêm NT-proBNP, ước lượng giảm và không còn ý nghĩa (aOR=1,91; KTC 95%: 0,47–7,79; p=0,368).

Bảng 4. Biến cố gộp 3 tháng theo tình trạng hạ Clo và kiểu hình biến thiên Clo

Nhóm	n	Có biến cố	OR (KTC 95%)	p
Clo nhập viện: không hạ	171	32 (18,7%)	1 (tham chiếu)	–
Clo nhập viện: hạ (<96)	33	7 (21,2%)	1,17 (0,47–2,93)	0,809
Clo ra viện: không hạ	151	20 (13,2%)	1 (tham chiếu)	–
Clo ra viện: hạ (<96)	53	19 (35,8%)	3,66 (1,76–7,61)	<0,001
Không hạ Clo	135	17 (12,6%)	1 (tham chiếu)	–
Cải thiện	16	3 (18,8%)	1,60 (0,42–6,10)	0,495
Giảm kéo dài	17	4 (23,5%)	2,14 (0,63–7,30)	0,227
Tiến triển	36	15 (41,7%)	4,96 (2,15–11,43)	<0,001

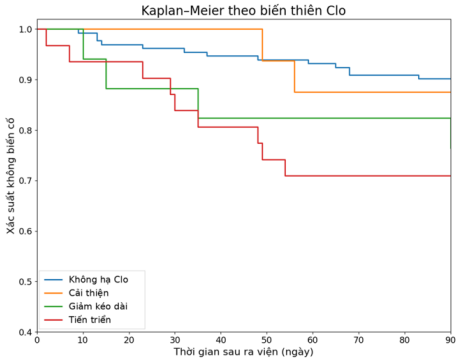
3.4. Phân tích thời gian đến biến cố

Ở phân tích Kaplan–Meier, 8 người bệnh có biến cố nhưng không xác định được chính xác ngày xảy ra biến cố được giữ trong phân tích nhị phân nhưng không đưa vào phân tích thời gian. Với hạ Clo ra viện, phân tích Kaplan–Meier gồm 196 người bệnh và 31 biến cố; nhóm hạ Clo có nguy cơ biến cố cao hơn (Cox HR=2,88; KTC 95%: 1,42–5,85; p=0,003; log-rank p=0,002).

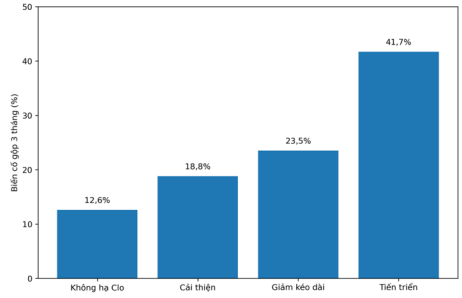


Hình 2. Kaplan–Meier biến cố gộp 3 tháng theo tình trạng hạ Clo ra viện

Ở 196 người bệnh có đủ dữ liệu thời gian và phân loại biến thiên, khác biệt giữa bốn đường cong Kaplan–Meier có ý nghĩa (log-rank p=0,010). So với nhóm Không hạ Clo, nhóm Tiến triển có HR=3,46 (KTC 95%: 1,52–7,87; p=0,003), trong khi Giảm kéo dài và Cải thiện chưa đạt ý nghĩa thống kê.

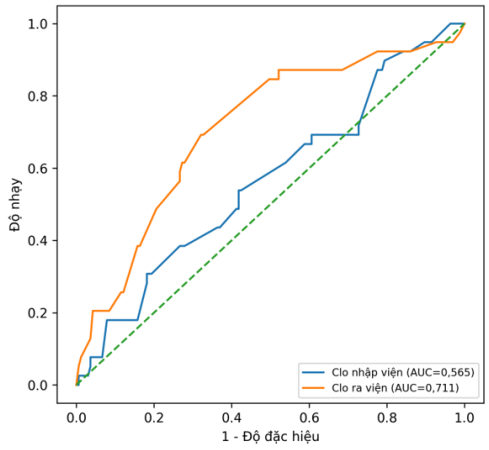


Hình 3. Kaplan–Meier biến cố gộp 3 tháng theo bốn kiểu hình biến thiên Clo.



Hình 4. Tỷ lệ biến cố gộp 3 tháng theo kiểu hình biến thiên Clo

So sánh theo thời điểm đo: AUC của Clo nhập viện là 0,565 (KTC 95%: 0,464–0,664), trong khi AUC của Clo ra viện là 0,711 (KTC 95%: 0,614–0,798). Kiểm định DeLong cho thấy AUC Clo ra viện cao hơn Clo nhập viện, với chênh lệch AUC 0,146 (KTC 95%: 0,024–0,267; p=0,019).



Hình 5. Đường cong ROC của Clo nhập viện và Clo ra viện đối với biến cố gộp 3 tháng. Chênh lệch AUC 0,146; KTC 95%: 0,024–0,267; DeLong p=0,019.

Khi phân tích Clo ra viện như biến liên tục, mỗi giảm 1 mmol/L liên quan với tăng odds biến cố gộp 3 tháng ở phân tích đơn biến (OR=1,21; KTC 95%: 1,10–1,34; p<0,001). Trong mô hình cơ bản hiệu chỉnh tuổi, EF và creatinin ra viện, mối liên quan còn rõ hơn (aOR=1,29; KTC 95%: 1,15–1,46; p<0,001; n=200, 37 biến cố). Khi bổ sung Natri ra viện, Clo vẫn có ý nghĩa (aOR=1,28; KTC 95%: 1,09–1,50; p=0,002; n=200). Khi bổ sung tiếp $\log_2$(NT-proBNP), ước lượng của Clo giảm và không còn đạt ý nghĩa thống kê (aOR=1,15; KTC 95%: 0,93–1,42; p=0,189; n=115, 24 biến cố). Sự suy giảm này cần được diễn giải trong bối cảnh cỡ mẫu và số biến cố giảm đáng kể do thiếu dữ liệu NT-proBNP ra viện, đồng thời Clo và Natri có liên quan sinh lý và chia sẻ một phần thông tin tiên lượng. Vì vậy, kết quả không phủ nhận vai trò tiên lượng của Clo ra viện, nhưng cũng chưa cho phép khẳng định Clo hoàn toàn độc lập với Natri và NT-proBNP.

Bảng 5. Hồi quy logistic đa biến với Clo ra viện dạng liên tục đối với biến cố gộp 3 tháng

Biến	Mô hình 1; n=200; 37 biến cố	Mô hình 2; n=200; 37 biến cố	Mô hình 3; n=115; 24 biến cố
Tuổi, tăng 1 năm	1,02 (0,99–1,05); p = 0,196	1,02 (0,99–1,05); p = 0,191	1,02 (0,98–1,06); p = 0,251
EF, tăng 1%	0,96 (0,90–1,02); p = 0,190	0,96 (0,90–1,02); p = 0,196	0,96 (0,89–1,05); p = 0,379
Creatinin ra viện, tăng 1 µmol/L	1,02 (1,01–1,03); p <0,001	1,02 (1,01–1,03); p <0,001	1,02 (1,00–1,03); p = 0,018
Clo ra viện, giảm 1 mmol/L	1,29 (1,15–1,46); p <0,001	1,28 (1,09–1,50); p = 0,002	1,15 (0,93–1,42); p = 0,189
Natri ra viện, giảm 1 mmol/L	—	1,02 (0,84–1,24); p = 0,818	1,19 (0,91–1,55); p = 0,199
NT-proBNP ra viện, tăng gấp đôi	—	—	1,55 (0,99–2,45); p = 0,058

Các giá trị trình bày dưới dạng OR hiệu chỉnh (KTC 95%) và p. Mô hình 1 hiệu chỉnh tuổi, EF và creatinin ra viện; mô hình 2 bổ sung Natri ra viện; mô hình 3 bổ sung NT-proBNP ra viện dạng $\log_2$.

Bảng 6. Hồi quy logistic đa biến theo nhóm biến thiên Clo đối với biến cố gộp 3 tháng

Biến	Mô hình 1 n=200; 37 biến cố	Mô hình 2 n=200; 37 biến cố	Mô hình 3 n=115; 24 biến cố
Không hạ Clo (tham chiếu)	1 (tham chiếu)	1 (tham chiếu)	1 (tham chiếu)
Cải thiện	1,26 (0,24–6,67); p = 0,787	1,01 (0,19–5,43); p = 0,994	1,69 (0,25–11,57); p = 0,595
Giảm kéo dài	3,52 (0,95–13,06); p = 0,060	1,87 (0,41–8,48); p = 0,416	1,37 (0,21–9,13); p = 0,745
Tiến triển hạ Clo	4,78 (1,89–12,08); p <0,001	3,08 (1,06–8,95); p = 0,038	1,91 (0,47–7,79); p = 0,368
Natri ra viện, giảm 1 mmol/L	—	1,16 (0,97–1,39); p = 0,112	1,28 (1,01–1,62); p = 0,045
NT-proBNP ra viện, tăng gấp đôi	—	—	1,63 (1,03–2,58); p = 0,039

Nhóm Không hạ Clo là nhóm tham chiếu. Ba mô hình hiệu chỉnh tương ứng như Bảng 5.

Mô hình 1 và 2: n=200, 37 biến cố; mô hình 3: n=115, 24 biến cố. OR của Clo và Natri được biểu diễn cho mỗi giảm 1 mmol/L.

3.5. Clo so với Natri ra viện

Clo và Natri tương quan thuận ở cả nhập viện (r=0,78; p<0,001) và ra viện (r=0,67; p<0,001). Hạ Clo ra viện liên quan với tiêu chí gộp 3 tháng với OR=3,66, trong khi hạ Natri ra viện có OR=2,12 (KTC 95%: 1,04–4,32; p=0,040).

Bảng 7. Khả năng phân biệt biến cố 3 tháng của Clo và Natri ra viện

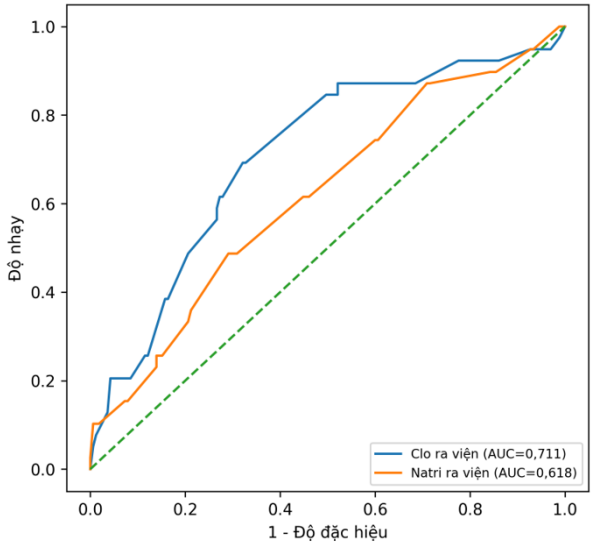
Chỉ số	Clo ra viện	Natri ra viện
AUC	0,711	0,618
KTC 95% AUC	0,614–0,798	0,519–0,721
Điểm cắt Youden	97,0 mmol/L	134,0 mmol/L
Độ nhạy	69,2%	48,7%
Độ đặc hiệu	67,9%	70,9%

So sánh trực tiếp AUC: chênh lệch 0,092 (KTC 95%: 0,011–0,173), DeLong p=0,026

Phân tích phối hợp Natri–Clo cho thấy tỷ lệ biến cố thấp nhất ở nhóm không hạ cả hai điện giải (14/121; 11,6%), tiếp đến hạ Natri đơn thuần (6/30; 20,0%), hạ đồng thời Natri và Clo (13/40; 32,5%) và cao nhất ở hạ Clo đơn thuần (6/13; 46,2%). So với nhóm không hạ cả hai, nhóm hạ Clo đơn thuần có OR=6,55 (KTC 95%: 1,96–21,92; p=0,003), nhưng cỡ mẫu nhóm nhỏ nên cần diễn giải thận trọng.

Bảng 8. Biến cố gộp 3 tháng theo các nhóm phối hợp Natri–Clo ra viện

Nhóm	n	Biến cố, n (%)	OR (KTC 95%)	p
Không hạ Natri, không hạ Clo	121	14 (11,6%)	1 (tham chiếu)	–
Hạ Clo đơn thuần	13	6 (46,2%)	6,55 (1,96–21,92)	0,003
Hạ Natri đơn thuần	30	6 (20,0%)	1,91 (0,67–5,47)	0,245
Hạ cả Natri và Clo	40	13 (32,5%)	3,68 (1,55–8,73)	0,004



Hình 6. Đường cong ROC của Clo và Natri ra viện đối với biến cố gộp 3 tháng. Chênh lệch AUC 0,092; KTC 95%: 0,011–0,173; DeLong p=0,026.

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu trên 208 người bệnh suy tim cấp HFrEF cho thấy ba phát hiện chính. Thứ nhất, hạ Clo không hiếm gặp và tăng trong quá trình điều trị, từ 16,8% lúc nhập viện lên 26,9% cuối đợt điều trị; nhóm Tiến triển chiếm 17,8% quần thể. Thứ hai, Clo thấp lúc nhập viện liên quan với biến cố nội viện, nhưng đối với tiên lượng 3 tháng, Clo ra viện và diễn biến Clo có mối liên quan rõ hơn Clo nhập viện. Thứ ba, Clo ra viện có khả năng phân biệt biến cố 3 tháng tốt hơn Natri ra viện trong quần thể nghiên cứu, dù mối liên quan của Clo bị giảm

trong mô hình 3 có thêm Natri và NT-proBNP với cỡ mẫu nhỏ hơn.

4.1. Biến thiên Clo trong điều trị

Tỷ lệ hạ Clo nhập viện 16,8% trong nghiên cứu nằm gần tỷ lệ khoảng 17% được báo cáo trong phân tích gộp ở suy tim cấp [12] và tương đồng về hướng với các nghiên cứu quốc tế. Nồng độ Clo giảm trung vị 2 mmol/L trong quá trình nằm viện, trong khi Natri không thay đổi có ý nghĩa. Kết quả này phù hợp với cơ sở sinh lý cho rằng Clo có thể biến đổi đáng kể dưới tác động của lợi tiểu quai, cân bằng dịch, chức năng thận và hoạt hóa thần kinh–thể dịch.

Nhóm Tiến triển và Giảm kéo dài có nhiều đặc điểm bất lợi hơn, bao gồm huyết áp thấp hơn, liều Furosemide cao hơn, sử dụng trợ tim/vận mạch và Tolvaptan nhiều hơn, cùng thời gian nằm viện dài hơn. Trong mô hình dự báo hạ Clo cuối điều trị, HATT thấp, Natri thấp và liều Furosemide 24 giờ cao còn liên quan có ý nghĩa. Tuy nhiên, thiết kế quan sát không cho phép xác định hạ Clo là hậu quả của cường độ điều trị, dấu ấn của mức độ bệnh, hay tham gia trực tiếp vào cơ chế kháng lợi tiểu.

4.2. Clo nhập viện và biến cố nội viện

Người bệnh có biến cố nội viện có Clo nhập viện thấp hơn và tỷ lệ hạ Clo cao hơn. Hạ Clo <96 mmol/L liên quan với odds biến cố gộp cao hơn khoảng ba lần. Khi Clo được phân tích liên tục, mối liên quan vẫn được ghi nhận sau hiệu chỉnh tuổi, EF và creatinin, cũng như trong mô hình 3 có Natri và NT-proBNP. Kết quả này cùng hướng với Grodin và cộng sự ở suy tim cấp mất bù [7] và với nghiên cứu gần đây tại Việt Nam, trong đó hạ Clo nhập viện liên quan với tử vong ngắn hạn [14].

Mối liên quan giữa hạ Clo và tiên lượng bất lợi trong suy tim có thể không đơn thuần phản ánh sự giảm đồng thời của Natri. Mặc dù Clo và Natri thường biến đổi song hành, Clo còn tham gia một số cơ chế sinh lý bệnh riêng. Clo tại macula densa có vai trò quan trọng trong cảm nhận muối và điều hòa tiết renin; giảm Clo đến macula densa có thể làm tăng hoạt hóa hệ renin–angiotensin–aldosterone. Bên cạnh đó, Clo nội bào điều hòa hệ kinase WNK, qua đó ảnh hưởng đến các đồng vận chuyển Natri–Clo và Natri–Kali–2Clo ở nephron, tạo cơ sở sinh học cho mối liên quan giữa hạ Clo và giảm đáp ứng lợi tiểu. Lợi tiểu quai đồng thời làm tăng mất Clo qua thận, vì vậy hạ Clo có thể vừa phản ánh cường độ lợi tiểu và mức độ nặng của sung huyết, vừa tham gia các đáp ứng thích nghi làm tăng tái hấp thu muối. Ngoài ra, thiếu hụt Clo liên quan với kiềm chuyển hóa, một tình trạng có thể làm giảm đáp ứng bài niệu natri. Những cơ chế này cho thấy Clo không chỉ là anion đi kèm Natri và có thể cung cấp thông tin sinh lý, tiên lượng không hoàn toàn trùng lặp với Natri [3–6]. Tuy nhiên, do thiết kế quan sát, các kết quả của nghiên cứu hiện tại chỉ cho phép khẳng định mối liên quan tiên lượng, không chứng minh vai trò nhân quả của hạ Clo.

4.3. Clo ra viện và biến cố 3 tháng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tiêu chí gộp tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim trong 3 tháng xảy ra ở 39/204 người bệnh (19,1%). Một số nghiên cứu trong và ngoài nước cũng ghi nhận nguy cơ tái nhập viện và tử vong đáng lưu ý trong giai đoạn sớm sau xuất viện. Tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định [15], tỷ lệ tái nhập viện sau 3 tháng là 21,5%; tuy nhiên, kết cục này bao gồm cả tái nhập viện do nguyên nhân ngoài tim mạch và nhập viện theo chương trình để chụp hoặc can thiệp động mạch vành. Trong thử nghiệm STRONG-HF [16], biến cố tử vong mọi nguyên nhân hoặc tái nhập viện do suy tim sau 3 tháng xảy ra ở 10,4% nhóm điều trị tích cực và 13,8% nhóm chăm sóc thông thường; khoảng 68% người bệnh có LVEF ≤40%, khác với nghiên cứu của chúng tôi chỉ lựa chọn HFrEF. Ngược lại, Cooper và cộng sự [17] ghi nhận tỷ lệ tái nhập viện do suy tim cấp mất bù hoặc tử vong sau 3 tháng là 33%; quần thể này có nguy cơ cao hơn, với tất cả người bệnh đều có suy giảm chức năng thận trong quá trình điều trị và còn sung huyết dai dẳng sau 96 giờ, trong khi 61% có LVEF ≤40%. Những khác biệt về quần thể, định nghĩa kết cục và đặc điểm điều trị cần được lưu ý

khi đối chiếu các tỷ lệ này.

Khác với biến cố nội viện, hạ Clo nhập viện không dự báo rõ tiêu chí gộp 3 tháng, trong khi hạ Clo ra viện liên quan mạnh với biến cố. AUC Clo ra viện đạt 0,711 so với 0,565 của Clo nhập viện; so sánh trực tiếp bằng DeLong cho thấy chênh lệch AUC 0,146 (KTC 95%: 0,024–0,267; p=0,019). Phát hiện này phù hợp với PROTECT, trong đó Clo ở giai đoạn sau điều trị mang thông tin tiên lượng nổi bật [9], và OPERA-HF, nơi hạ Clo sau nhập viện/ra viện liên quan với tử vong hoặc tái nhập viện [10].

Sự khác biệt theo thời điểm đo có thể có ý nghĩa lâm sàng. Clo nhập viện chủ yếu phản ánh trạng thái trước điều trị, trong khi Clo ra viện có thể tích hợp mức độ bệnh ban đầu, quá trình giải sung huyết, cường độ lợi tiểu, chức năng thận và trạng thái điện giải sau điều trị. Vì vậy, hạ Clo còn tồn tại hoặc mới xuất hiện vào cuối điều trị có thể nhận diện một hồ sơ nguy cơ khác với hạ Clo đơn thuần lúc nhập viện. Việc đánh giá lại Clo ở cuối đợt điều trị vì vậy có thể hữu ích hơn việc chỉ dựa vào giá trị ban đầu khi mục tiêu là nhận diện nguy cơ sớm sau xuất viện. Tuy nhiên, kết quả này nên được xem là bằng chứng về khả năng phân tầng nguy cơ trong quần thể nghiên cứu, không phải bằng chứng cho thấy điều chỉnh Clo trực tiếp sẽ cải thiện kết cục.

Đối với Clo ra viện dạng liên tục, mối liên quan với biến cố gộp 3 tháng vẫn có ý nghĩa thống kê sau hiệu chỉnh tuổi, EF, creatinin ra viện (aOR=1,29; p<0,001) và sau khi bổ sung Natri vào mô hình 2 (aOR=1,28; p=0,002), trong khi Natri không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, ở mô hình 3 có bổ sung NT-proBNP và cỡ mẫu nhỏ hơn, ước lượng mối liên quan của Clo giảm và không còn đạt ý nghĩa thống kê (aOR=1,15; p=0,189). Kết quả này cần được diễn giải thận trọng vì cỡ mẫu giảm từ 200 xuống 115 người bệnh, số biến cố giảm từ 37 xuống 24, đồng thời các biến có thể chia sẻ một phần thông tin tiên lượng. Do đó, chưa đủ cơ sở để khẳng định giá trị tiên lượng độc lập của Clo sau khi hiệu chỉnh đồng thời Natri và NT-proBNP.

4.4. Biến thiên Clo và biến cố 3 tháng

Tỷ lệ biến cố tăng theo thứ tự từ Không hạ Clo đến Cải thiện, Giảm kéo dài và cao nhất ở Tiến triển. Nhóm Tiến triển có aOR=4,78 trong mô hình 1 và HR=3,46 trong Cox đơn biến. Kết quả củng cố quan điểm rằng đánh giá Clo theo chuỗi có thể cung cấp thông tin mà một giá trị nhập viện đơn lẻ chưa phản ánh. Tuy nhiên, nhóm Giảm kéo dài và Cải thiện có số người bệnh và số biến cố ít, dẫn đến khoảng tin cậy rộng.

Trong mô hình 2 bổ sung Natri, nhóm Tiến triển vẫn có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với biến cố gộp 3 tháng (aOR=3,08; p=0,038), nhưng không còn đạt ý nghĩa thống kê ở mô hình 3 bổ sung thêm NT-proBNP (aOR=1,91; p=0,368). Kết quả này cần được diễn giải thận trọng do cỡ mẫu và số biến cố hạn chế trong mô hình mở rộng.

Hình 7. Forest plot OR hiệu chỉnh của biến cố gộp 3 tháng theo kiểu hình biến thiên Clo

Nhóm Không hạ Clo là tham chiếu; mô hình hiệu chỉnh theo tuổi, EF và creatinin ra viện.

4.5. Clo so với Natri

Sau nhận xét trên, mối tương quan Clo–Natri giúp giải thích thêm sự suy giảm của hệ số Clo trong mô hình 3. Clo và Natri ra viện tương quan r=0,672 (p<0,001), cho thấy hai điện giải chia sẻ một phần thông tin sinh lý nhưng không hoàn toàn đồng nhất; bản thân tương quan này không đủ để kết luận đa cộng tuyến. Dù vậy, ROC cho thấy Clo ra viện có khả năng phân biệt biến cố 3 tháng tốt hơn Natri ra viện trong quần thể nghiên cứu (AUC 0,711 so với 0,618; DeLong p=0,026). Kết quả gợi ý Clo có thể hỗ trợ đánh giá nguy cơ bên cạnh Natri, nhưng nghiên cứu chưa chứng minh được giá trị tiên lượng độc lập hoàn toàn của Clo sau khi đồng thời xét Natri và NT-proBNP.

Phân tích phối hợp cho thấy nhóm hạ Clo đơn thuần có tỷ lệ biến cố cao nhất. Quan sát này tương đồng với OPERA-HF [10] và hỗ trợ nhận định rằng thông tin của Clo không hoàn toàn trùng lặp với Natri. Tuy nhiên, nhóm hạ Clo đơn thuần

chỉ gồm 13 người bệnh với 6 biến cố và có một số đặc điểm nguy cơ nền bất lợi hơn về mặt số học; vì vậy chưa thể xem đây là một kiểu hình nguy cơ độc lập đã được xác lập.

5. HẠN CHẾ

Nghiên cứu có một số hạn chế. Thứ nhất, đây là nghiên cứu quan sát, đơn trung tâm trên người bệnh HFrEF nên không thể suy luận quan hệ nhân quả và khả năng ngoại suy sang các kiểu hình suy tim khác còn hạn chế. Thứ hai, số biến cố và cỡ mẫu của một số phân nhóm nhỏ, đặc biệt nhóm Cải thiện, Giảm kéo dài và hạ Clo đơn thuần, làm giảm độ chính xác của ước lượng. Thứ ba, thiếu NT-proBNP ra viện làm cỡ mẫu của các mô hình mở rộng giảm đáng kể (115 người bệnh/24 biến cố đối với cả mô hình Clo liên tục và mô hình biến thiên Clo), do đó kết quả các mô hình này cần được diễn giải thận trọng. Thứ tư, thời gian theo dõi 3 tháng chỉ phản ánh nguy cơ sớm. Cuối cùng, biến cố nội viện là tiêu chí gộp gồm nhiều thành phần và nghiên cứu chưa thu thập khí máu/bicarbonat một cách hệ thống để đánh giá đầy đủ vai trò của cân bằng kiềm–toan.

6. KẾT LUẬN

Ở người bệnh suy tim cấp có phân suất tống máu giảm, tỷ lệ hạ Clo tăng từ 16,8% lúc nhập viện lên 26,9% cuối đợt điều trị. Clo nhập viện thấp liên quan với biến cố nội viện. Đối với tiên lượng 3 tháng, hạ Clo nhập viện chưa ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê với biến cố gộp, trong khi hạ Clo ra viện và kiểu hình Tiến triển liên quan với nguy cơ biến cố cao hơn.

Mối liên quan giữa Clo ra viện và biến cố gộp 3 tháng vẫn có ý nghĩa thống kê sau hiệu chỉnh thêm Natri, nhưng không còn đạt ý nghĩa trong mô hình bổ sung NT-proBNP với cỡ mẫu nhỏ hơn. Vì vậy, chưa đủ cơ sở để khẳng định giá trị tiên lượng độc lập của Clo sau khi hiệu chỉnh đồng thời Natri và NT-proBNP. Clo ra viện có khả năng phân biệt biến cố gộp 3 tháng tốt hơn Natri ra viện trong quần thể nghiên cứu (AUC 0,711 so với 0,618; DeLong p=0,026). Theo dõi Clo trong quá trình điều trị có thể cung cấp thông tin hỗ trợ phân tầng nguy cơ sau đợt suy tim cấp. Kết quả này cần được kiểm định thêm trong các nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn.

7. KHUYẾN NGHỊ

Có thể xem xét định lượng Clo huyết thanh lúc nhập viện và cuối đợt điều trị như một thông số hỗ trợ đánh giá nguy cơ ở người bệnh suy tim cấp HFrEF. Cần nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn để kiểm định giá trị tiên lượng độc lập và giá trị bổ sung của Clo.

8. XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Các tác giả tuyên bố không có xung đột lợi ích liên quan đến nghiên cứu này.

9. NGUỒN KINH PHÍ

Nghiên cứu không nhận tài trợ chuyên biệt từ cơ quan tài trợ công, thương mại hoặc phi lợi nhuận

10. ĐÓNG GÓP CỦA TÁC GIẢ

Nguyễn Thị Quỳnh Trang: xây dựng đề cương, thu thập dữ liệu, phân tích số liệu, soạn bản thảo. Nguyễn Thị Bạch Yến và Đinh Huỳnh Linh: hướng dẫn khoa học, góp ý phương pháp, diễn giải kết quả và hiệu đính bản thảo.

11. LỜI CẢM ƠN

Nhóm tác giả trân trọng cảm ơn Bệnh viện Tim Hà Nội, Trường Đại học Y Hà Nội, các đồng

nghiệp và người bệnh đã hỗ trợ quá trình thực hiện nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599–3726.

2. Wideqvist M, Cui X, Magnusson C, Schaufelberger M, Fu M. Hospital readmissions of patients with heart failure from real world: timing and associated risk factors. ESC Heart Fail. 2021;8(2):1388–1397.

3. Cuthbert JJ, Bhandari S, Clark AL. Hypochloraemia in patients with heart failure: causes and consequences. Cardiol Ther. 2020;9(2):333–347.

4. Kataoka H. Chloride in heart failure syndrome: its pathophysiologic role and therapeutic implication. Cardiol Ther. 2021;10(2):407–428.

5. Rivera FB, Alfonso P, Golbin JM, et al. The role of serum chloride in acute and chronic heart failure: a narrative review. Cardiorenal Med. 2021;11(2):87–98.

6. Berend K, van Hulsteijn LH, Gans ROB. Chloride: the queen of electrolytes? Eur J Intern Med. 2012;23(3):203–211.

7. Grodin JL, Simon J, Hachamovitch R, et al. Prognostic role of serum chloride levels in acute decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol. 2015;66(6):659–666.

8. Grodin JL, Sun JL, Anstrom KJ, et al. Implications of serum chloride homeostasis in acute heart failure (from ROSE-AHF). Am J Cardiol. 2017;119(1):78–83.

9. Ter Maaten JM, Damman K, Hanberg JS, et al. Hypochloremia, diuretic resistance, and outcome in patients with acute heart failure. Circ Heart Fail. 2016;9:e003109.

10. Cuthbert JJ, Brown OI, Urbinati A, et al. Hypochloraemia following admission to hospital with heart failure is common and associated with an increased risk of readmission or death: a report from OPERA-HF. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2022;11(1):43–52.

11. Cuthbert JJ, Pellicori P, Rigby A, et al. Low serum chloride in patients with chronic heart failure: clinical associations and prognostic significance. Eur J Heart Fail. 2018;20(10):1426–1435.

12. Wu F, Lan Q, Yan L. Prognostic impact of serum chloride concentrations in acute heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. Am J Emerg Med. 2023;71:109–116.

13. Chen X, Yin R, Lu M, et al. Prevalence of hypochloremia in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Nurs Open. 2025;12(3):e70178.

14. Tran DH, Truyen TTTT, Pham VNA, et al. Hypochloraemia independently associates with short-term mortality in patients with acute heart failure: a study from Vietnam. Open Heart. 2026;13(1):e003635. doi:10.1136/openhrt-2025-003635.

15. Vu HV, Nguyen CT, Pham DDQ, et al. Current status of heart failure management in Vietnam. J Vietnam Cardiol. 2023;107E:4–17. doi:10.58354/jvc.107E.2023.709.

16. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. Lancet. 2022;400(10367):1938–1952. doi:10.1016/S0140-6736(22)02076-1.

17. Cooper L, DeVore A, Cowger J, et al. Patients hospitalized with acute heart failure, worsening renal function, and persistent congestion are at high risk for adverse outcomes despite current medical therapy. Clin Cardiol. 2023;46(10):1163–1172. doi:10.1002/clc.24080.