

ACEI

- **CONSENSUS:** Năm 1987, Nghiên cứu trên BN suy tim NYHA IV, Với 128 Bn dùng thêm Enalapril, 127 BN Placebo (Digoxin + LT) => Sau khoảng thời gian 1 năm cho thấy giảm tử vong 27%
- **SOLVD-T:** Năm 1991, Ngta tiếp tục nghiên cứu trên bệnh nhân nhẹ hơn, đó là 2569 BN NYHA II/III có EF<=35%: 1 nhóm BN dùng Enalapril, 1 nhóm Placebo là điều trị chuẩn thời đó => Sau thời gian 3.5 năm, Enalapril giảm tử vong 16%
- **VHeFTII** (1991): ST mạn NYHA II/III
- **SAVE** (1991): Sau NMCT
- **ATLAS:** Lisinopril

ARB

CÁC THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG ĐÁNH GIÁ LỢI ÍCH CỦA ỨNG DỤNG THỂ TRONG SUY TIM TÂM THU MẠN

TNLS	ĐỐI TƯỢNG	SỐ SÁNH	KẾT QUẢ
Val-HeFT	5010 BN ≥ 18 tuổi, EF < 40%, NYHA II-IV	Valsartan vs placebo	Valsartan giảm 13.2% (p = 0,009) các biến cố lâm sàng
ELITE II	3152 bệnh nhân ≥ 60 tuổi, EF $\leq 40\%$, NYHA II-IV	Losartan vs captopril	Losartan giảm tử vong tương đương Captopril
CHARM Alternative	2028 bệnh nhân không dùng natri UCMC, EF $\leq 40\%$	Candesartan vs placebo	Candesartan giảm 30% (p < 0,0001) chết do NN tim mạch/ NV vì suy tim
CHARM Added	2548 bệnh nhân đang dùng UCMC, EF $\leq 40\%$	Candesartan vs placebo	Candesartan giảm 15% (p = 0,011) chết do NN tim mạch / NV vì suy tim

hiện tại: Ức chế thụ thể hiệu quả ngang bằng ACEi -> nhưng ACEi rẻ hơn -> nên vẫn ưu tiên dùng đầu tiên, ARBs vẫn có thể dùng nếu không phải chờ ACEi hoặc khi cần đổi thuốc

Vỡ suy tim và nhập viện

nghiên cứu: RESOLD

Chẹn Beta

- **US Carvedilol (1996):** Carvedilol trên người suy tim mạn
- **COPERNICUS:** Năm 2001, nghiên cứu Carvedilol trên BN suy tim mạn NYHA IV, EF < 25% => theo dõi trong 3 năm thấy Carvedilol giảm TV 35%
- **CIBIS:** Bisoprolol trên BN Suy tim NYHA III/IV với EF < 40% => tử vong giảm 34% do mọi nguyên nhân

- **MERIT-HF:** Metoprolol CR/XL giảm 34% tử vong
- **SENIOR (2005):** Nebivolol trên người bệnh suy tim lớn tuổi: TV do mọi nguyên nhân và tim mạch 14%
- **MDC (1993):** NYHA III/IV, EF <40% trên Bn cơ tim giãn nở.

LT kháng Aldosterol

RALES	EF<35	MR anta	1999	Severe HFrEF (NYHA IV)	Spironolacton	30% risk reduction
EPHESUS		MR anta	2003	Post- MI	Epleronone	15% risk reduction
EMPASIS		MR anta	2011	Mild HFrEF (NYHA II-III)	Epleronone	22% risk reduction

4.1.4. Thuốc kháng thụ thể mineralocorticoid/aldosterone (MRA)

MRA (spironolactone và eplerenone) ức chế thụ thể kết hợp aldosterone và thụ thể hormone steroid khác (corticosteroid, androgen). Lợi tiểu kháng aldosterone được chứng minh làm giảm tỉ lệ tử vong cho người bệnh suy tim độ III-IV khi phối hợp với các thuốc điều trị suy tim cơ bản, liều từ 25 – 50 mg/ngày.

- Nghiên cứu RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) thực hiện trên 1.663 người bệnh suy tim có EF < 35%, đang được điều trị suy tim bằng digoxin, lợi tiểu quai, ức chế men chuyển. Người bệnh được phân ngẫu nhiên vào hai nhóm có phối hợp với aldactone và nhóm giả được. Kết quả cho thấy nhóm phối hợp với aldactone có tỉ lệ tử vong thấp hơn so với giả được có ý nghĩa thống kê.

- Nghiên cứu Emphasis-HF, eplerenone bổ sung vào điều trị suy tim giai đoạn II, làm giảm tử vong so với nhóm chứng.

- Nghiên cứu EPHESUS cho thấy eplerenone cải thiện được sự sống còn ở người bệnh suy tim sau nhồi máu cơ tim.

Spironolactone và eplerenone được khuyến cáo cho tất cả người bệnh suy tim có triệu chứng với phân suất tống máu thất trái ≤ 35%, giúp làm giảm tử vong và nhập viện vì suy tim.

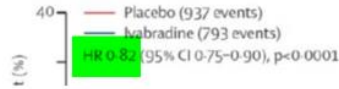
Lưu ý khi dùng MRA ở những người bệnh có giảm chức năng thận và có nồng độ kali huyết thanh > 5,0 mmol/L. Kiểm tra kali huyết thanh và xét nghiệm chức năng thận thường xuyên theo tình trạng lâm sàng của người bệnh.

SHIFT	Ivabradine	6558 HF có triệu chứng EF≤35%, nhịp xoang và TST≥70l/min		Giảm 18% tỉ lệ chết và nhập viện do suy tim
PARADIGM-HF	ARNI	- EF <40 (thay đổi thành 35) và có triệu chứng, BNP trên 150 or NT-pr BNP trên 600) eGFR >30	So sánh ARNI với ACEI Cụ thể là Sacubitril/Valsartan vs Enalapril	Nói chung là hịn hơn ;)

SHIFT

Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial

6558 patients, NYHA class II-IV, LVEF ≤0.35, HF hosp. within 1 year, sinus rhythm, HR ≥70/min.
 Diuretic 84%, ACEi 79%/ARB 14%, β-blocker 90%, MRA 60%. Follow-up median 23 months



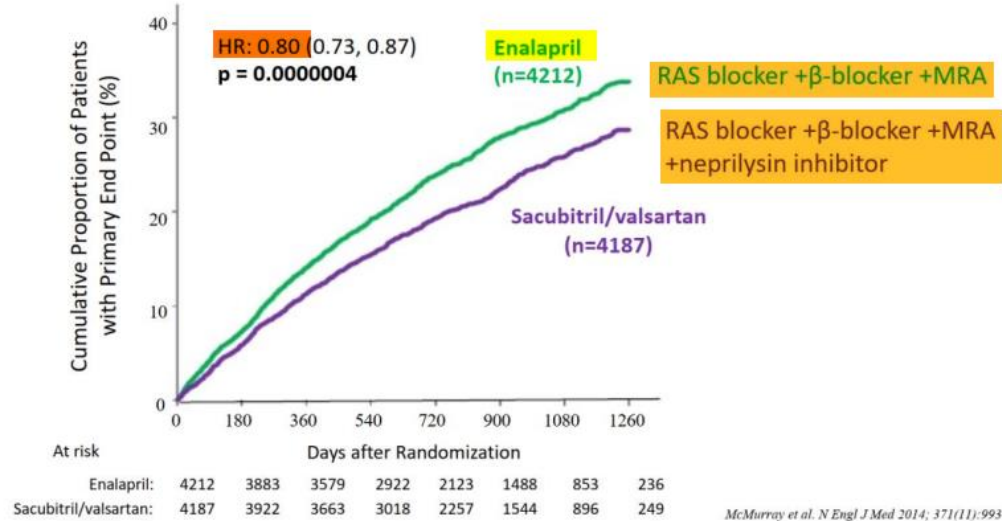
Giảm 18% tiêu chí gộp: tử vong và nhập viện

- > 6500 HF patients (NYHA II-IV)
- LVEF ≤ 35%
- Resting HR > 70 BPM
- Primary endpoint: composite of CV death/HF hospitalization
- On maximally tolerated beta-blocker

ở những người đã điều trị BB, ACEi, kháng MR với liều họ dung nạp được

PARADIGM-HF: Primary outcome

8399 patients, NYHA class II-IV, elevated NT-proBNP and LVEF $\leq 40\%$. NYHA class II 70%. Mean LVEF 29.5%. β -blocker 93%, MRA 55%. Followed for a median of 27 months



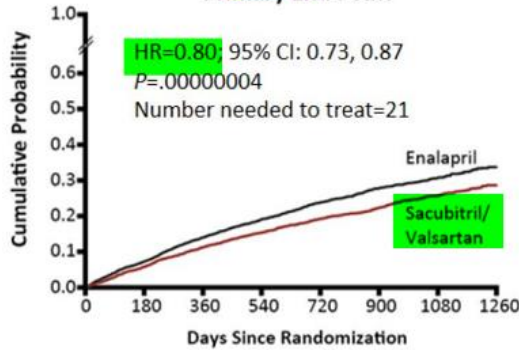
Công trình nghiên cứu PARADIGM-HF năm 2015 công bố, chia 2 nhánh

- 1 nhánh : ACEI+BB+Aldosteron
 - 1 nhánh: ARB+ ức chế neprilysin +BB+MRA
- ⇒ Giảm tỉ lệ tử vong 20% với p=0,0000004
- ⇒ Là tiêu chuẩn vàng luôn vì giảm được tử vong

PARADIGM-HF Primary Results: Significant Reduction in Primary Endpoints, CV Death, and All-Cause Mortality

TV do NN tim mạch giảm 20%
TV do mọi nguyên nhân giảm 16%

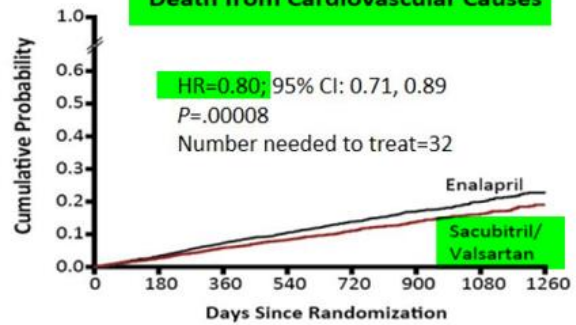
Primary End Point



No. at Risk								
LCZ696	4187	3922	3663	3018	2257	1544	896	249
Enalapril	4212	3883	3579	2922	2123	1488	853	236

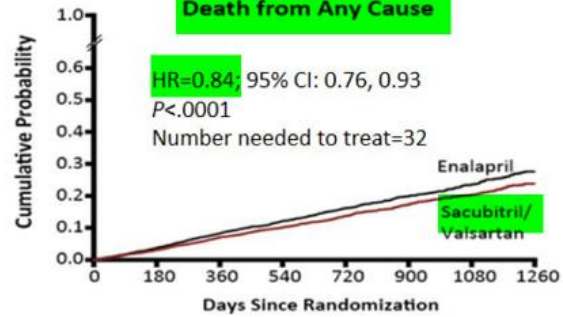
From N Engl J Med, McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al, Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure, 371., 993-1004. Copyright © (2014) Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.

Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk								
LCZ696	4187	4056	3891	3282	2478	1716	1005	280
Enalapril	4212	4051	3860	3231	2410	1726	994	279

Death from Any Cause



No. at Risk								
LCZ696	4187	4056	3891	3282	2478	1716	1005	280
Enalapril	4212	4051	3860	3231	2410	1726	994	279

DAPA-HF	Dapagliflozin vs placebomin addition to OMT	NYHA II-IV LVEF $\leq 40\%$ mặc dù đã điều trị OMT Bệnh nhân cần tăng NT-proBNT và eGFR $\geq 30\text{mL/phut}/1,73\text{m}^2$	Giảm 26% kết quả cuối cùng: tử vong CV hoặc sự nặng lên của Stim Giảm tử vong do mọi nguyên nhân, giảm triệu chứng HF, cải thiện chức năng thể lực và QoL Lợi ích thấy được sớm sau khi bắt đầu dùng thuốc Lợi ích thấy giống nhau giữa kèm hoặc không kèm ĐTĐ và tất cả các mức hbA1C
EMPEROR	Empagliflozin	NYHA II-IV LVEF $\leq 40\%$ mặc dù OMT eGFR $> 20\text{mL/min}/1,73$	Giảm kết cục cuối: giảm tử vong và nhập viện 25% Không giảm CV mortality

Therefore, dapagliflozin or empagliflozin are recommended, in addition to OMT with an ACE-I/ARNI, a ☐ blocker and an MRA, for patients with HFrEF regardless of diabetes status. The diuretic/natriuretic properties of SGLT2 inhibitors may offer additional benefits in reducing congestion and may allow a reduction in loop diuretic requirement.

The combined SGLT-1 and 2 inhibitor, sotagliflozin, has also been studied in patients with diabetes who were hospitalized with HF. The drug reduced CV death and hospitalization for HF.¹³⁶ It is discussed further in the AHF and comorbidity sections