

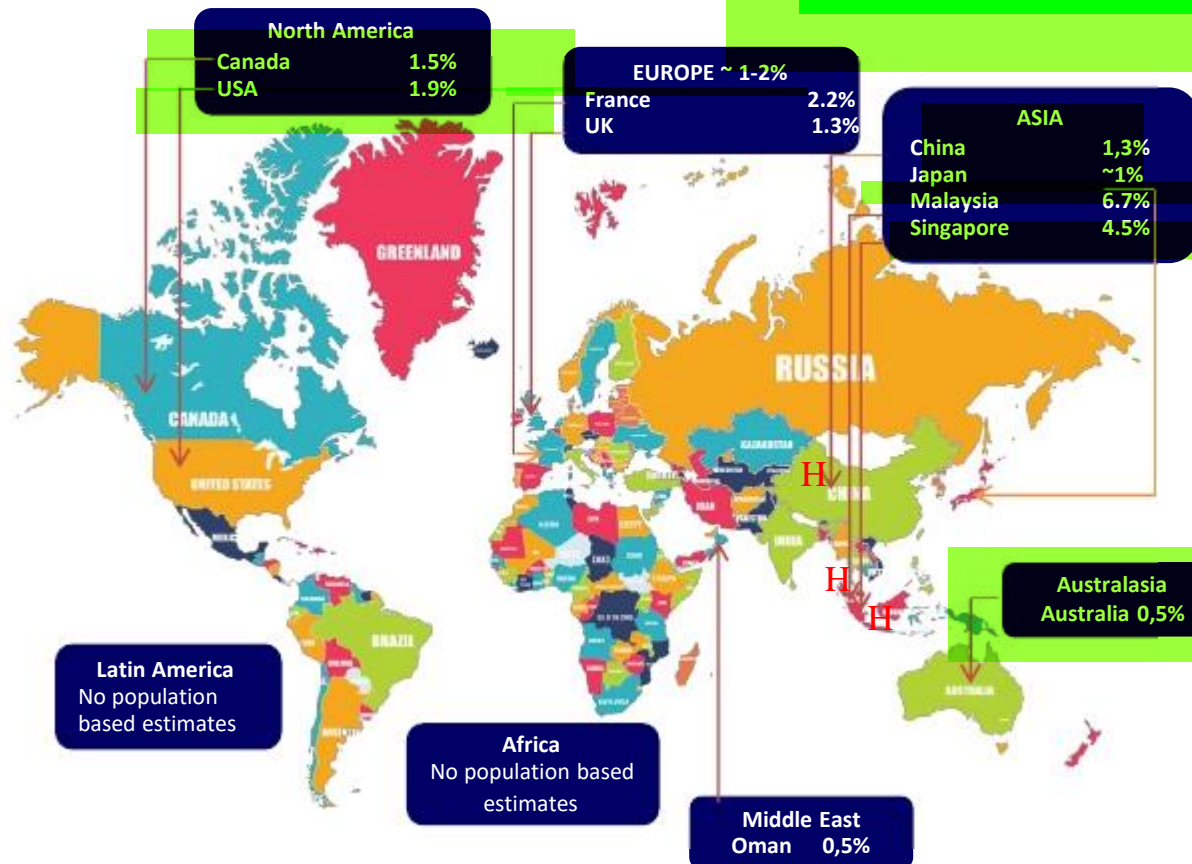


ĐIỀU TRỊ SUY TIM

- *PGS. TS. CHÂU NGỌC HOA*
- *Bộ môn Nội- ĐHYD Tp. Hồ Chí Minh*

Heart failure is common

Tỷ lệ chung là 1-3%
Trên 60ys là 10%



**HF is associated with
high mortality rates**

**~50% OF PATIENTS DIE WITHIN
5 YEARS OF DIAGNOSIS¹**

**~1 IN 4 HF PATIENTS DIE WITHIN
1 YEAR OF DIAGNOSIS²**

TIỀN LƯỢNG SUY TIM

Nghĩ cứu Framingham (1948- 1988)

- Tử vong sau 5 năm: 75% (nam), 62% (nữ)
- Thời gian sống trung bình sau khi Δ suy

tim

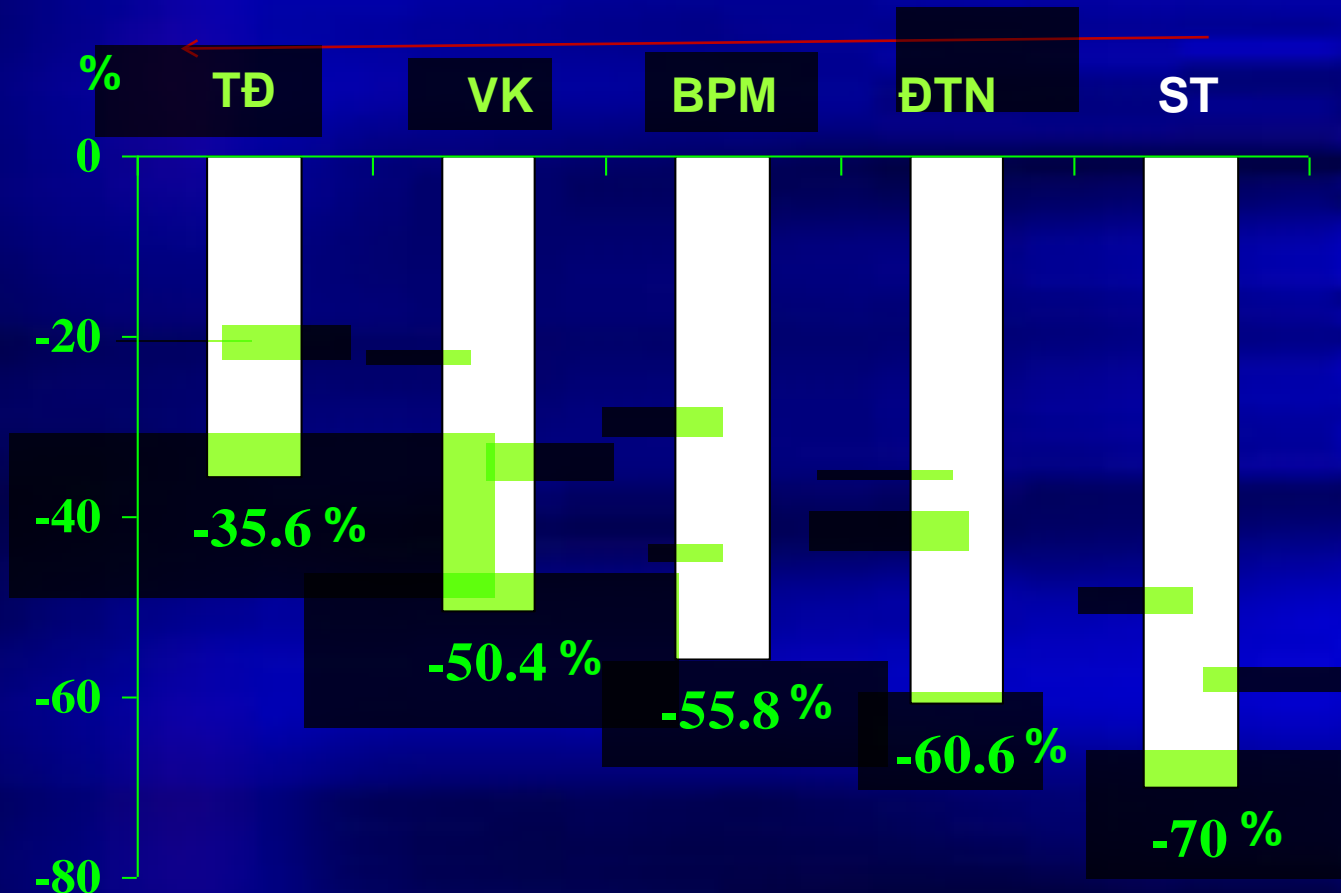
➤ 1,7 năm (nam)

➤ 3,2 năm (nữ)

(nếu một bệnh tiên lượng tử vong sau 5 năm > 50% thì bệnh đó có tiên lượng kém, = ung thư)

CÁC BỆNH MẠN TÍNH VÀ CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG

Thay đổi chất lượng cuộc sống xấu hơn



Ghi chú:

TĐ: tiểu đường

VK: viêm khớp

ST: suy tim

ĐTN: đau thắt ngực

BPM: bệnh phổi mạn

Goals of therapy for heart failure

Thuốc nào thoả là tiêu chuẩn vàng

- **Improve survival**
- **Improve quality of life**
- **Reduce heart failure hospitalizations and, thus, the very high economic burden of disease**

2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Table 3.1 Definition of heart failure with preserved (HFpEF), mid-range (HFmrEF) and reduced ejection fraction (HFrEF)

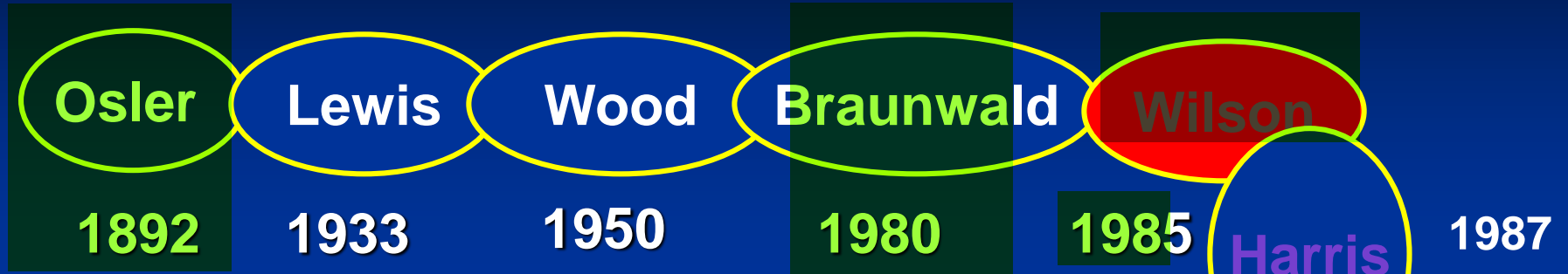
Type of HF		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a
	2	LVEF <40%	LVEF 40–49%	LVEF ≥50%
	3	–	1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).	1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).

BNP = B-type natriuretic peptide; HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LAE = left atrial enlargement; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVH = left ventricular hypertrophy; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide.

^aSigns may not be present in the early stages of HF (especially in HFpEF) and in patients treated with diuretics.

^bBNP > 35 pg/ml and/or NT-proBNP > 125 pg/ml

suy tim



Osler: suy tim là tim không đáp ứng được hoạt động thể lực quả BN

Braunwald: suy tim là tim ko đáp ứng được nhu cầu của cơ thể

Trước năm 1985. điều trị suy tim chỉ có tăng co bóp, lợi tiểu;
tử vong còn khá cao; vì còn hệ RAA nên suy tim vẫn diễn tiến.

Từ 1985, Wilson: định nghĩa thêm: có sự thay đổi TK-thể dịch
tạo bước chuyển quan trọng trong điều trị

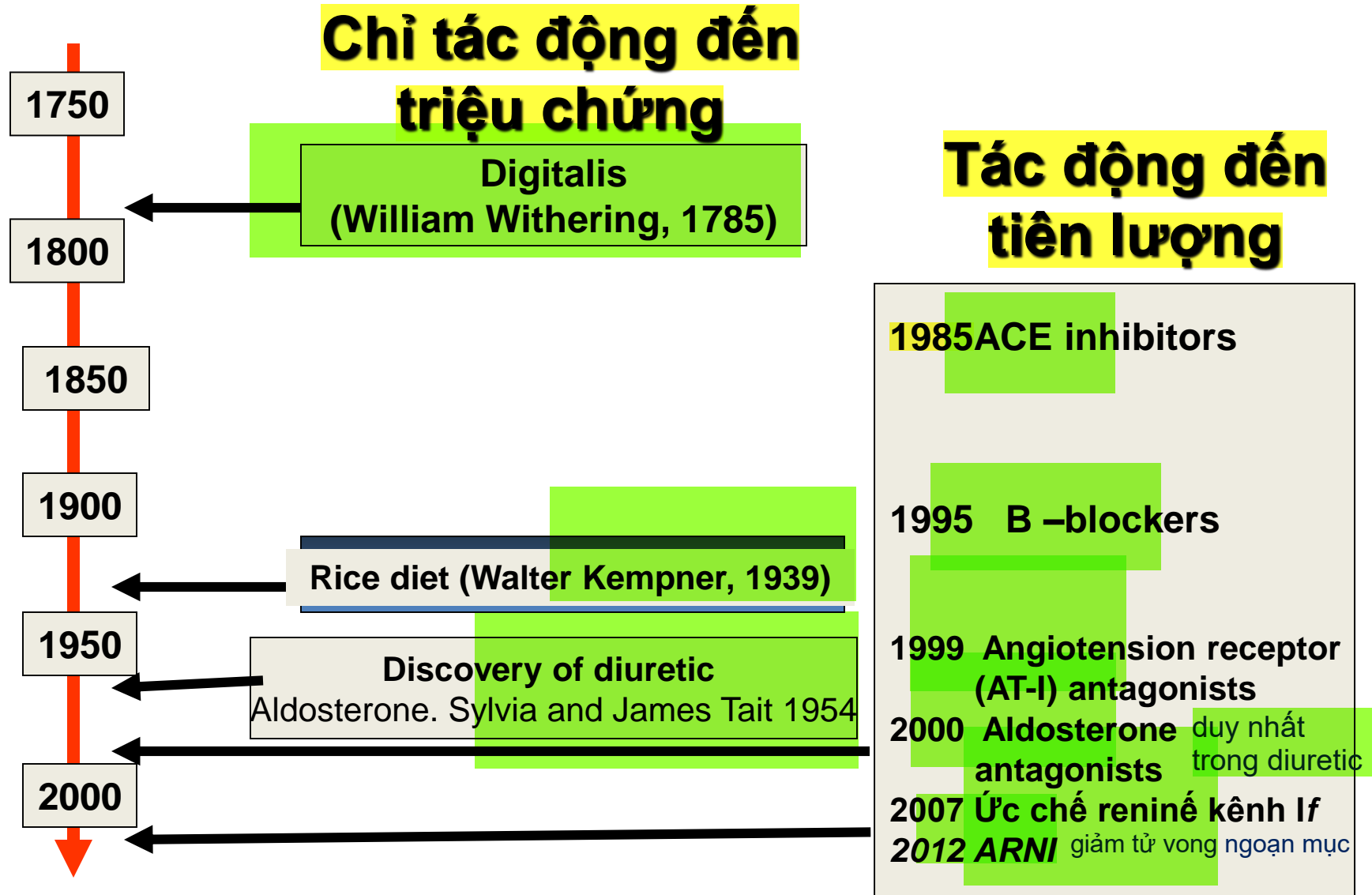


Harris 1987

Cohn 1988

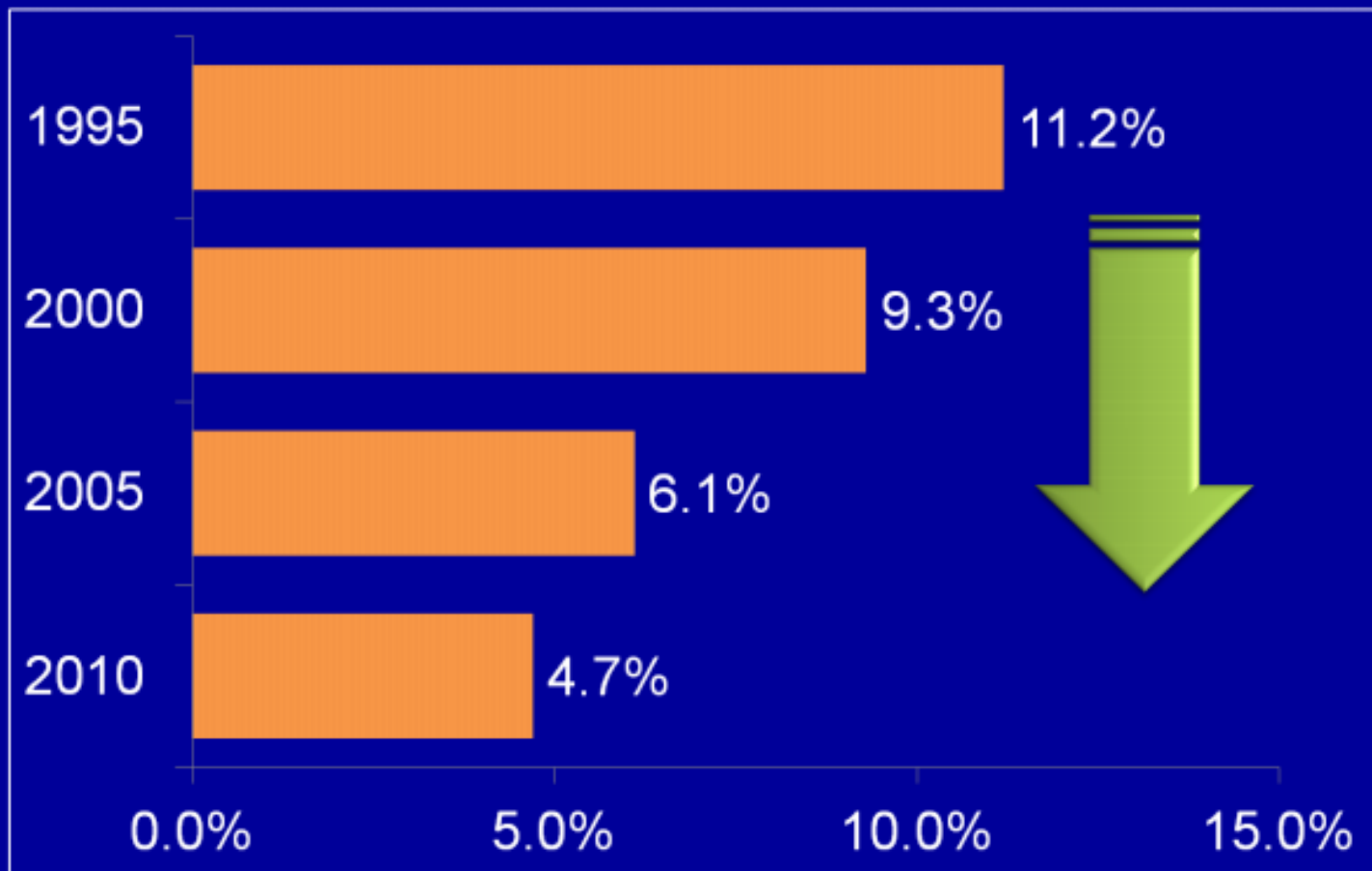
Task Force 1995

Lịch sử của điều trị nội khoa suy tim

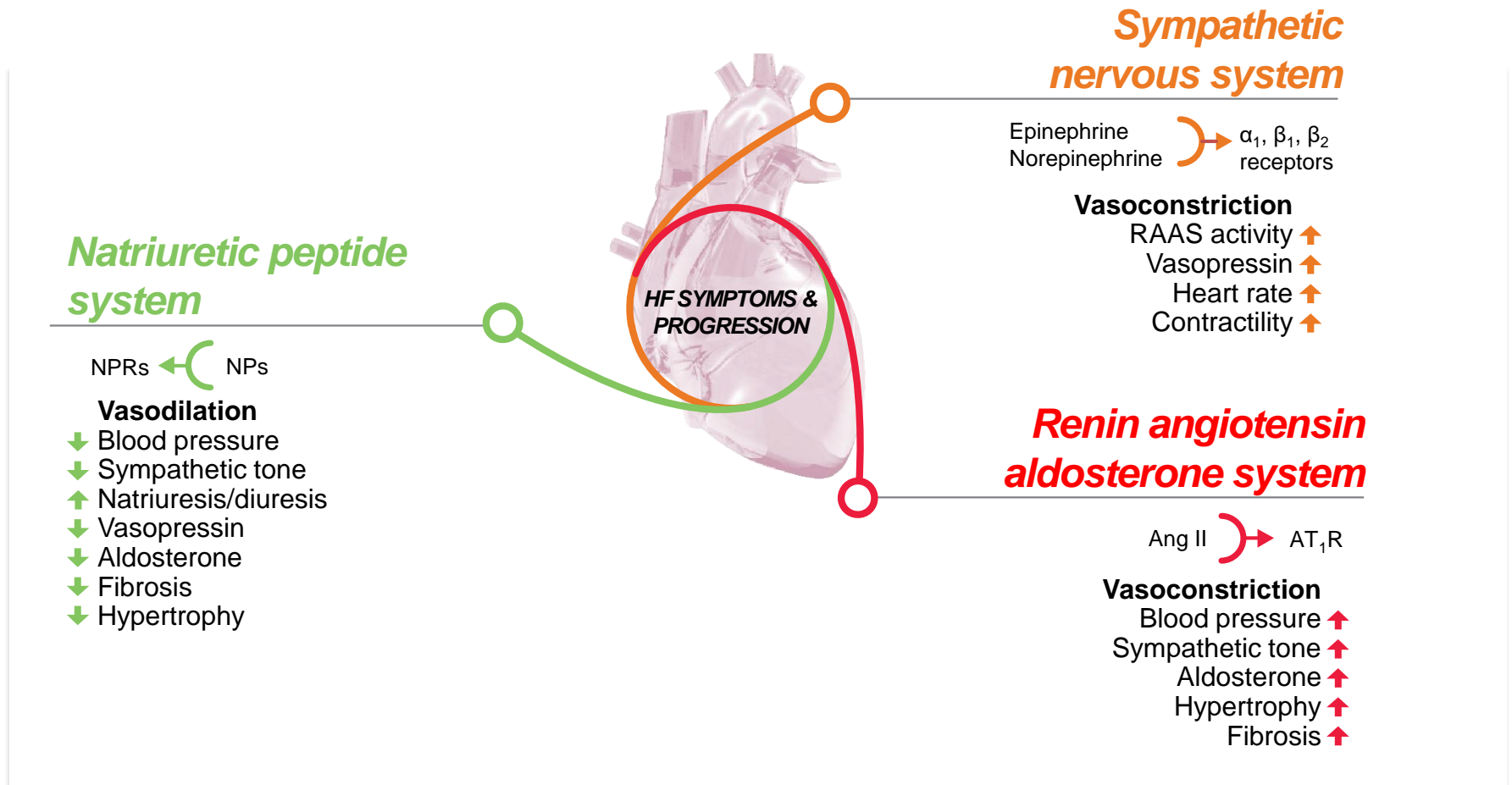




Mortality of patients with chronic HF (Italy 1995-2010)



Suy giảm chức năng tâm thu thất trái dẫn đến hoạt hóa 3 hệ thống thần kinh-hormone quan trọng



Neuroendocrine Hypothesis

Angiotensin II *Aldosterone* *Catecholamines*

ACE I / ARB

MRA

Beta Blocker

-
- (1) vasoconstriction, tachycardia, inotropy
(2) arrhythmias, ischaemia, fluid retention
(3) *remodelling by dilatation, hypertrophy, fibrosis, apoptosis,*

ĐIỀU TRỊ SUY TIM MẠN

- Mục tiêu điều trị
- Nguyên tắc điều trị
 - Điều trị nguyên nhân
 - Điều trị yếu tố thúc đẩy suy tim
 - Điều trị nội khoa
 - + Dùng thuốc
 - + Không dùng thuốc
- Chìa khóa sự thành công
 - Kiến thức thầy thuốc
 - Thầy thuốc – bệnh nhân.

Các Yếu Tố Thúc Đẩy Đợt Suy Tim Cấp

- Không tuân thủ tiết thực và thuốc điều trị
- Hội chứng mạch vành cấp
- THA không kiểm soát
- Loạn nhịp tim
- Nhồi máu phổi
- Thuốc (vd: steroids, TZD, NSAIDs, chẹn Ca, BB)
- Nghiện rượu và ma túy
- Rối loạn nội tiết (suy giáp, cường giáp ĐTĐ)
- Nhiễm trùng, hen/COPD, thiếu máu, suy thận
- Rối loạn tim mạch cấp (vd bệnh van tim, viêm màng ngoài tim, bóc tách động mạch chủ)

Giống THA: chế độ ăn, hút thuốc lá, uống rượu, giảm cân, ăn, vận động
Thêm: ngừa thai-hoạt động tình dục, chích ngừa cúm

ĐIỀU TRỊ KHÔNG DÙNG THUỐC

(Coi chừng học nhầm qua của THA)

– Hạn chế muối và nước

Muối: trung bình 6 – 10 g sodium/ngày

- Chế độ ăn giảm $\frac{1}{2}$ lượng muối
 - + Không thêm muối, chấm khi ăn
 - + Không dùng thức ăn nấu sẵn (bún)
 - + Không dùng thực phẩm đóng hộp
- Chế độ ăn giảm còn $\frac{1}{4}$ tổng lượng sodium hàng ngày
 - + Thực tế rất khó áp dụng
 - + Như trên + Không nêm muối vào thức ăn khi nấu

Muốn TP lâu là muối nhiều, đá nhiều

Nước: Suy tim nhẹ – trung bình : 1500 – 2000 ml
Suy tim nặng : 500 – 1000 ml

(nhưng ko hạn chế quá vì sợ suy thận)

ĐIỀU TRỊ KHÔNG DÙNG THUỐC

Chế độ sinh hoạt

- Hạn chế vận động thể lực tùy theo mức suy tim
 - + Tiếp tục nghề đang làm nếu được, điều chỉnh cho thích hợp khả năng cơ thể
 - + Khuyến khích tham gia hoạt động xã hội
- Nghỉ ngơi tại giường : suy tim nặng

Hoạt động tình dục:

- Không khuyên dùng ức chế PDE5, nếu có tránh dùng chung với Nitrate trong 24h
- Ngừa thai
 - + Chú ý OCP dễ gây THA và thuyên tắc
 - + Chú ý IUD dễ bị NT hay gây XH nếu có dùng kháng đông

ĐIỀU TRỊ KHÔNG DÙNG THUỐC

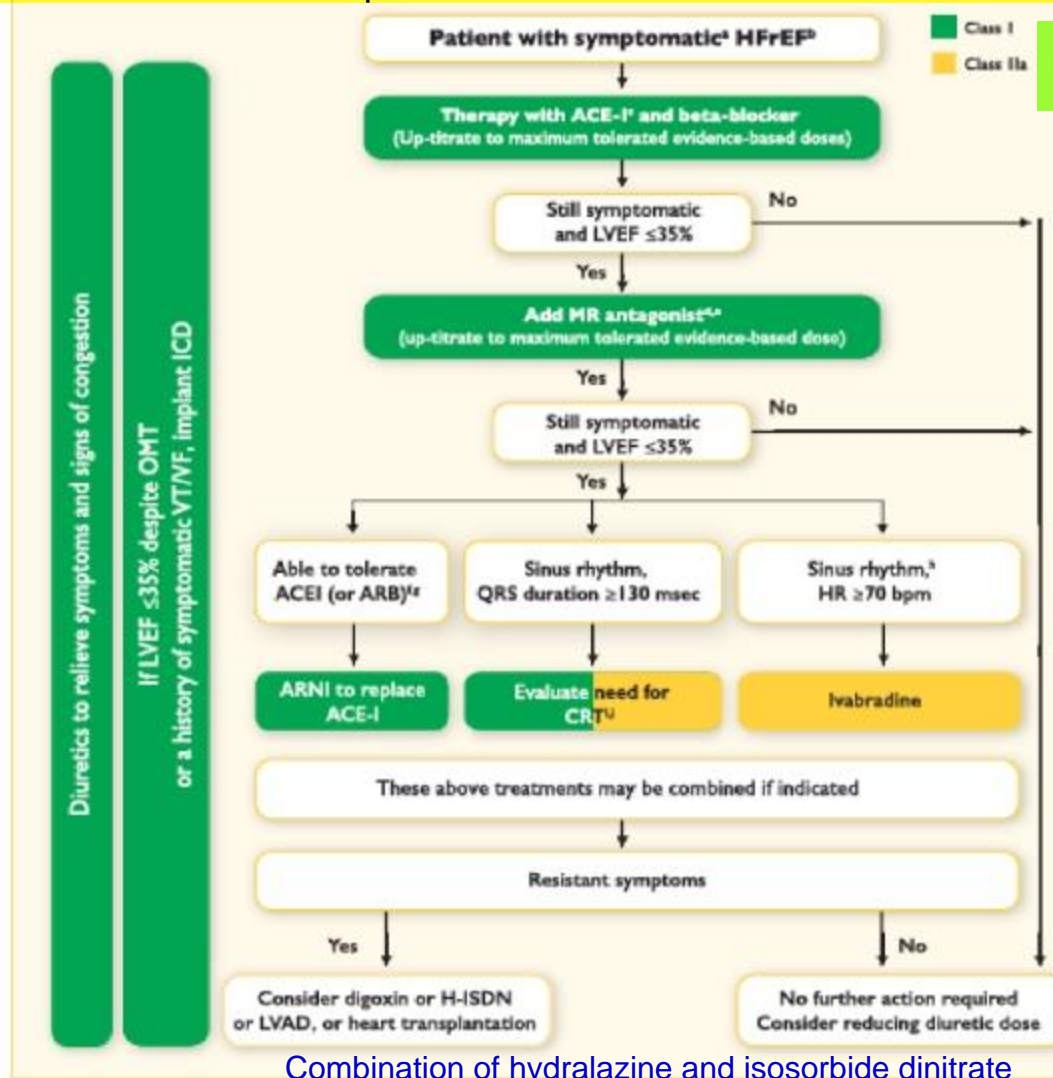
- Ngưng thuốc lá
- Giảm cân nếu thừa cân
- Tập thể dục – rèn luyện thể dục: đi bộ
- Ngừa thai
- Rượu Đảo ngược tiến trình HF- ≤ 2 drink/d => Bỏ hẳn (bệnh cơ tim do rượu)
- Chung nưa cum (*khi bn khỏe*)

Du lịch:

- Dễ NT => Tránh đến vùng nóng, ẩm
- Nguy cơ DVT => Tránh đi du lịch dài ngày hoặc ngồi máy bay lâu

Therapy of Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF)

BAM-DiDi (reduce the risk of HF hospitalization and death: BB-ACEI-MRA/Cải thiện TC: Digoxin/Lợi tiểu

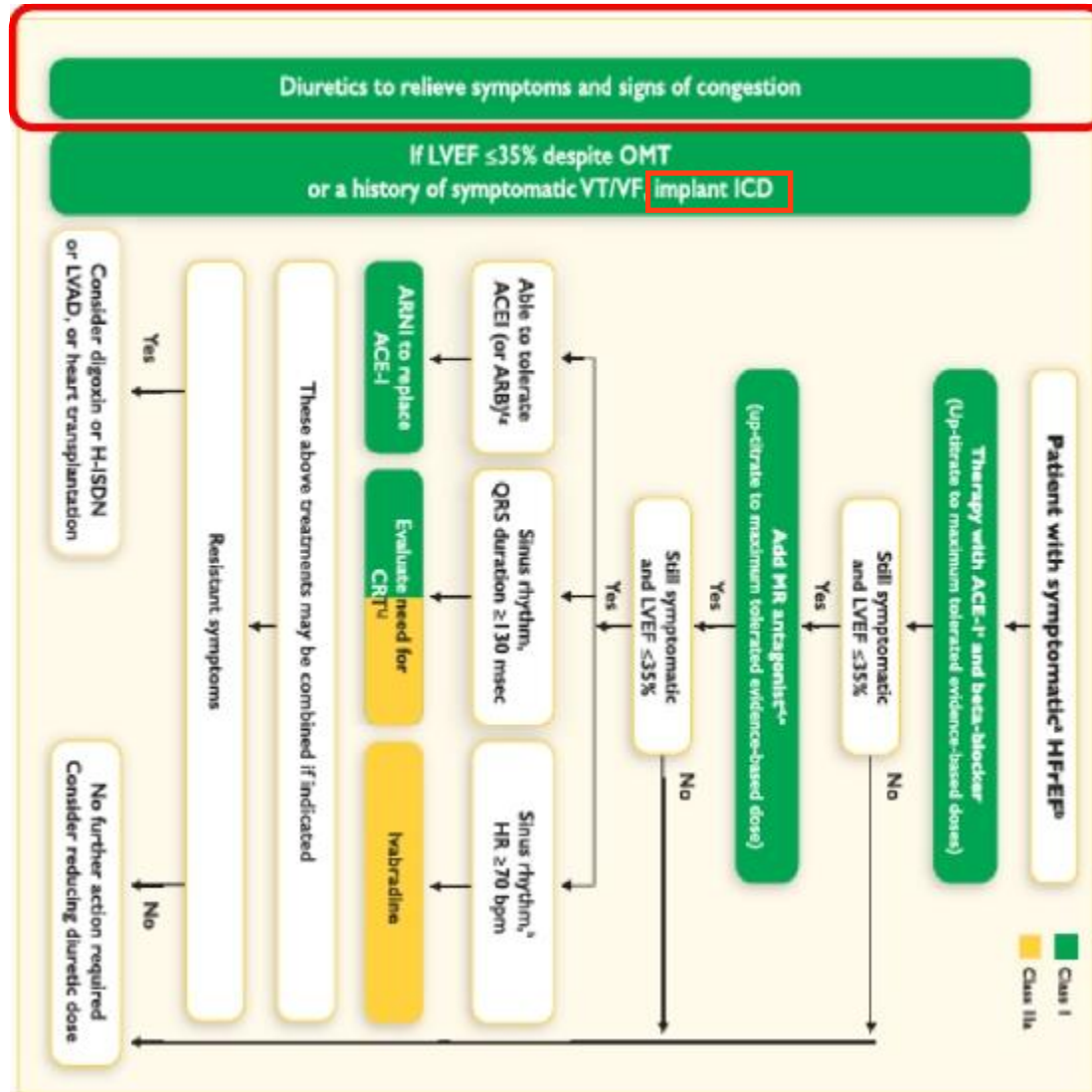


c If ACEIs not tolerated/
contra-indicated, use ARB

Kiểm soát nhịp tim:
khi nghỉ 50-60;
gắng sức 60-70.

Hiện tại BN có GFR < 30
→ CCĐ ACEI, ARB → đổi qua
H-ISDN. Hydralazine 25mg 1
viên x 2. Nitromin 2,6 mg 1 x 2.
Đồng thời đây là thuốc kiểm
soát HA cho BN (Tuy nhiên ít
xài vì Hydralazil khó mua ở
VN, liều đạt đích rất cao nên số
nhiều viên. Theo cơ chế huyết
động: Nitrate làm giảm tiền tải,
Hydralazil làm dẫn ĐM trực
tiếp làm giảm hậu tải → cải
thiện tr/c)

Therapy of Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF)



Một số BN suy tim dù không dư nước nhưng không cho lợi tiểu thì sau 1-2w BN tái lập lượng dịch, làm suy tim nặng hơn. liều duy trì nhỏ để ngừa tái lập dịch

THUỐC LỢI TIỂU

- Tăng đào thải muối và nước → giảm tiền tải
- Chỉ định: suy tim có triệu chứng ứ đọng
Có thể sd xuyên suốt nếu có triệu chứng
- Tùy theo mức độ ứ đọng và chức năng thận chọn các loại lợi tiểu thiazide, lợi tiểu quai, lợi tiểu tiết kiệm kali.

a/ Oral or intravenous; dose might need to be adjusted according to volume status/ weight; excessive doses may cause renal impairment and ototoxicity.

b/ Do not use thiazides if estimated GFR<30, except when prescribed synergistically with loop diuretics.

c/ Indapamide is a non-thiazide sulfonamide.

d/ A MRA i.e. spironolactone/ eplerenone is always preferred. Amiloride and triamterene should not be combined with an MRA.

Chợ rẫy xài furosemide uống liều khởi đầu 40mg: theo dõi khó thở có giảm ko, đỡ phù ko, cân nặng (lấy dịch ra mỗi ngày 0,5-1kg).

- nếu còn khó thở: thì tăng liều lên 80;
- nếu hết khó thở nhưng còn phù, nước tiểu ok: giữ liều;
- nếu hết khó thở, hết phù, nước tiểu ok: giảm liều tới liều duy trì là 20

Diuretics for the treatment of HF

Nếu phù ko nhiều vẫn chọn lợi tiểu quai do $GFR < 30 \text{ ml/phút}$
(2 trường hợp: cần thải nhanh; GFR thì TZD ko tác dụng nữa).

Diuretics	Initial dose (mg)		Usual daily dose (mg)	
Loop diuretics ^a				
Furosemide	20–40		40–240	Diurefa
Bumetanide	0.5–1.0		1–5	
Torsemide	5–10		10–20	
Thiazides ^b				
Bendroflumethiazide	2.5		2.5–10	
Hydrochlorothiazide	25		12.5–100	Hydroch
Metolazone	2.5		2.5–10	
Indapamide ^c	2.5		2.5–5	Natrilix
Potassium-sparing diuretics ^d Có thể kết hợp MRA → lợi tiểu k				
	+ACEi/ ARB	–ACEi/ ARB	+ACEi/ ARB	–ACEi/ ARB
Spirolactone/ eplerenone	12.5–25	50	50	100–200
Amiloride	2.5	5	5–10	10–20
Triamterene	25	50	100	200

(viên 2nd trước ngủ 6h vì
nếu để thuốc hết td thì
thận ↑ thu Na → mệt)

Có thể kết hợp MRA → lợi tiểu kép giảm tiền tải

Chỉ cần nhớ khởi đầu 25, max 50

LV càng dẫn, EF càng giảm thì vai trò của ACEI và ARB càng quan trọng do giảm hậu tải (HFrEF nên duy trì HA<130) và chống tái cấu trúc (Blockade of apoptosis by ACEI and ARB, trong HF ACEI > ARB)

THUỐC ỨC CHẾ MEN CHUYỂN

HF có ↑ catecholamin và AGII → co ĐM chủ → sd thuốc để ↓ hậu tải

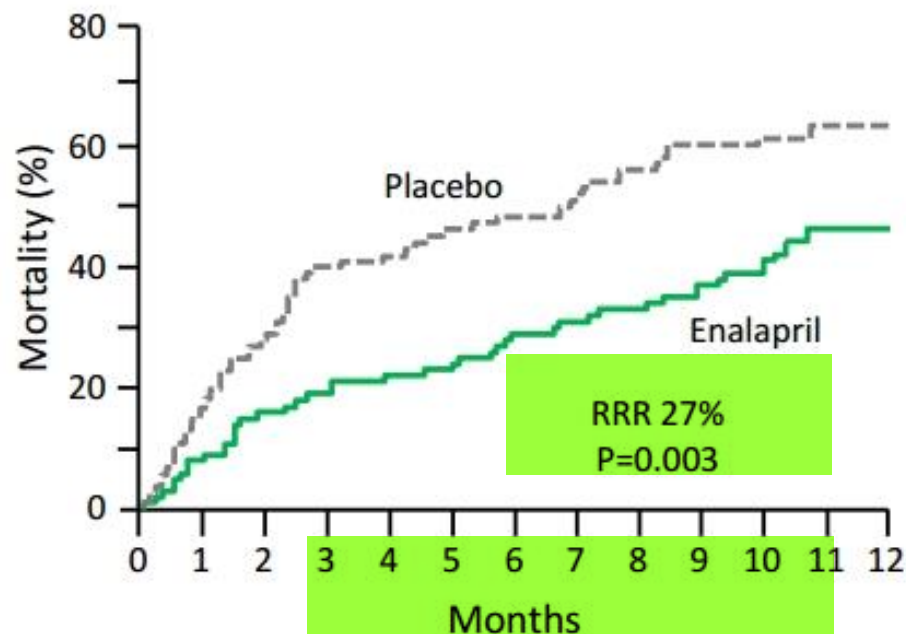
- Ức chế hoạt động hệ RAA và hệ giao cảm
- Thuốc làm giảm triệu chứng và tỷ lệ tử vong (tiêu chuẩn vàng)
- Chỉ định: mọi giai đoạn của suy tim
- Liều thuốc: Dùng khởi đầu liều thấp và tăng dần đến liều đích hay gần liều đích nhất mà bệnh nhân dung nạp được. *Đâu phải suy tim nào cũng THA*

Lợi ích của thuốc ức chế men chuyển đối với bệnh nhân suy tim tâm thu mạn

The ATLAS study (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival): liều nào cũng có lợi và liều càng cao càng có lợi => chọn liều max mà ít ADR

CONSENSUS

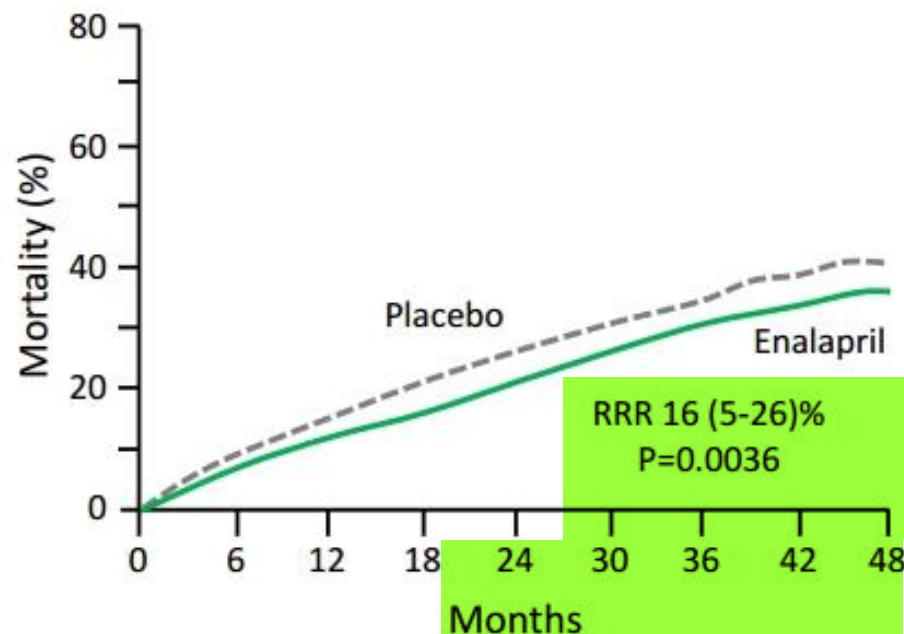
253 NYHA class IV patients
3% β -blocker/53% MRA



The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1987;316:1429-1435.

SOLVD-T

2569 mainly NYHA class II/III patients
7% β -blocker



The SOLVD Investigators. *N Engl J Med.* 1991;325:293-302.

Các TNLS đánh giá lợi ích của thuốc chẹn thụ thể AT trong suy tim tâm thu mạn

TNLS	Đối tượng	So 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 dung nạp UCMC, EF $\leq 40\%$	Candesartan vs placebo	Candesartan giảm 30% (p < 0,0001) chết do NN tim mạch / NV vì suy tim \uparrow
CHARM Added	2548 bệnh nhân đang dùng UCMC, EF $\leq 40\%$ <i>Ko có ý nghĩa thống kê, lại thêm tdp</i>	Candesartan vs placebo	Candesartan giảm 15% (p = 0,011) chết do NN tim mạch / NV vì suy tim \uparrow

Evidence-based doses of ACE Inhibitors and ARBs in HF_rEF

UCTT mắc tiền hơn UCMC

Theo dõi Creatinin sau 1w, K⁺ sau 1w (ĐTĐ phải dùng insulin → q2-3d)

		Starting dose (mg)	Target dose (mg)
ACE-I			
CONSENSUS/SOLVD-T	Captopril ^a 25mg (dùng GD cấp)	6.25 t.i.d.	50 t.i.d.
	Enalapril 5mg (dùng khi HF ổn)	2.5 b.i.d.	20 b.i.d.
The ATLAS study	Lisinopril ^b Zestril 5mg	2.5–5.0 o.d.	20–35 o.d.
	Ramipril	2.5 o.d.	10 o.d.
	Trandolapril ^a	0.5 o.d.	4 o.d.
CHARM	Candesartan	4–8 o.d.	32 o.d.
Val-HeFT	Valsartan	40 b.i.d.	160 b.i.d.
ELITE II	Losartan ^{b,c}	50 o.d.	150 o.d.

Suy tim độ nhẹ 2L, CAD vì có td ngăn đỡ sợ vì THA

INDIVIDUALIZE

Không nhằm điều trị suy tim và THA. Nếu BN có suy tim do THA mới đc lấy liều của THA ra điều trị, nếu do BMV, bệnh van mà dùng liều THA làm BN hạ áp nguy hiểm.

- slide trên:
- a/ Indicates an ACE-I where the dosing target is derived from post-myocardial infarction trials.
 - b/ Indicates drugs where a higher dose has been shown to reduce morbidity/mortality compared with a lower dose of the same drug, but there is no substantive randomized, placebo-controlled trial and the optimum dose is uncertain.
 - c/ Indicates a treatment not shown to reduce cardiovascular or all-cause mortality in patients with heart failure (or shown to be non-inferior to a treatment that does)

THUỐC ỨC CHẾ BÊTA

- Ức chế hoạt hóa thụ thể β adrenergic: ức chế tác động có hại của kích thích giao cảm kéo dài
- Thuốc làm giảm tỉ lệ tử vong và triệu chứng
- Chỉ định: dùng cho bệnh nhân suy tim độ II – IV (thường được dùng chung lợi tiểu và UCMC)

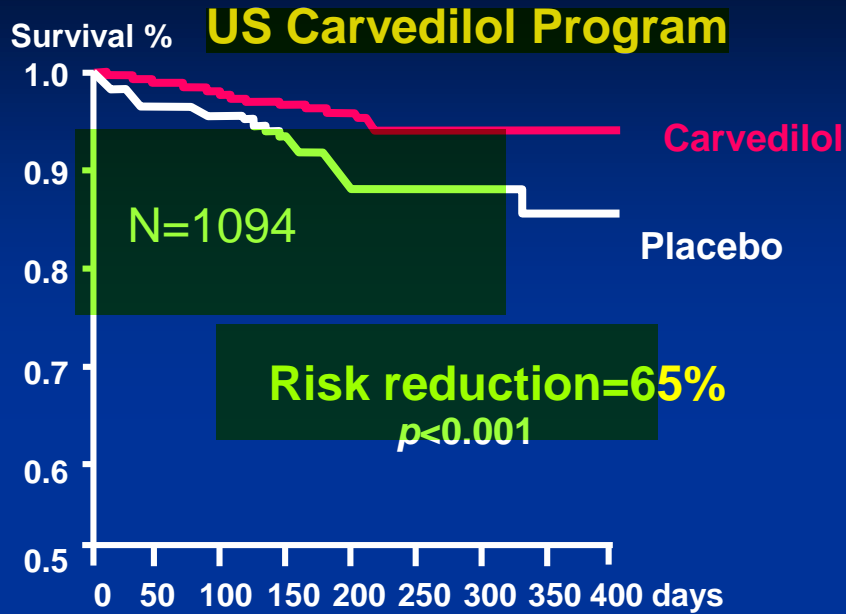
Do thường ổn định với lợi tiểu và ACE rồi mới + BBs

(Chỉ dùng khi HF dry + stable) stable = gắng sức tối thiểu ko làm tr/c nặng thêm
→ còn phải dùng lợi tiểu IV hay Dobu thì ko dùng

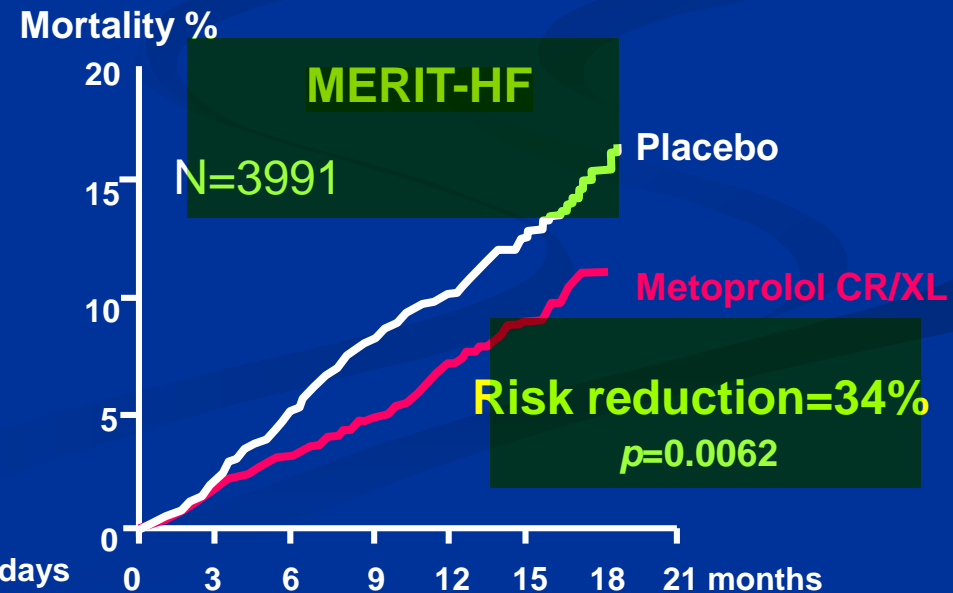
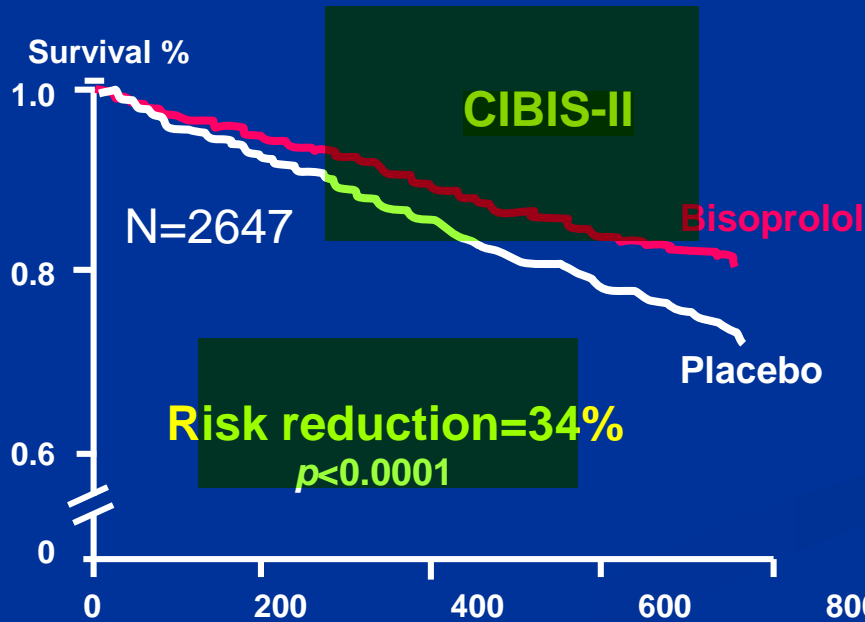
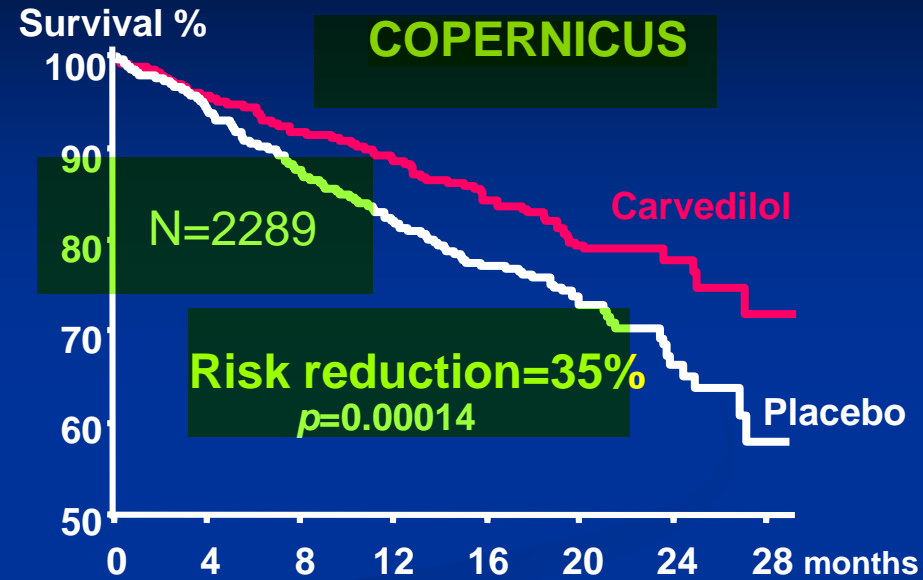
Theo n/c COPENICUS có thể dùng carvedilol trên suy tim NYHA IV.

Phải học kỹ đối tượng nghiên cứu của các công trình

Liệu pháp chẹn β trong suy tim: Tử vong do mọi nguyên nhân



NC cho bn suy tim độ III, IV



Evidence-based doses of Betablockers in HF_rEF

chỉ có 4 loại qua NC mới được dùng:

	Starting dose (mg)	Target dose (mg)
Beta-blockers		
<i>Có viên 5mg Tx HTN</i>		
Bisoprolol (Concor 2.5mg)	1.25 o.d.	10 o.d.
Carvedilol 6.25mg	3.125 b.i.d.	25 b.i.d. ^d
Metoprolol succinate (CR/XL) <small>tartrate chỉ dùng ở bn THA 50mg</small>	12.5–25 o.d.	200 o.d.
Nebivolol ^c 5mg: bẻ 4 góc đều	1.25 o.d.	10 o.d.

(β và α, có tính chất giãn mạch, dùng cho BN già)

Double dose every 2 weeks, if tolerated
watch heart rate, INDIVIDUALIZE

start low, go slow

c/ Indicates a treatment not shown to reduce cardiovascular or all-cause mortality in patients with heart failure (or shown to be non-inferior to a treatment that does).

d/ A maximum dose of 50 mg twice daily can be administered to patients weighing over 85 kg.

Nebivolol được đồng thuận ở Châu Âu, còn Mỹ thì không, được sử dụng trên người lớn tuổi, cải thiện tỉ lệ sống còn cho BN; chỉ có 1 nghiên cứu chứng minh nên để cuối cùng

β -BLOCKADE IN HEART FAILURE

TIM BÌNH THƯỜNG

- Thụ thể β_1 ưu thế.
- Số lượng thụ thể β_2 ko đổi.

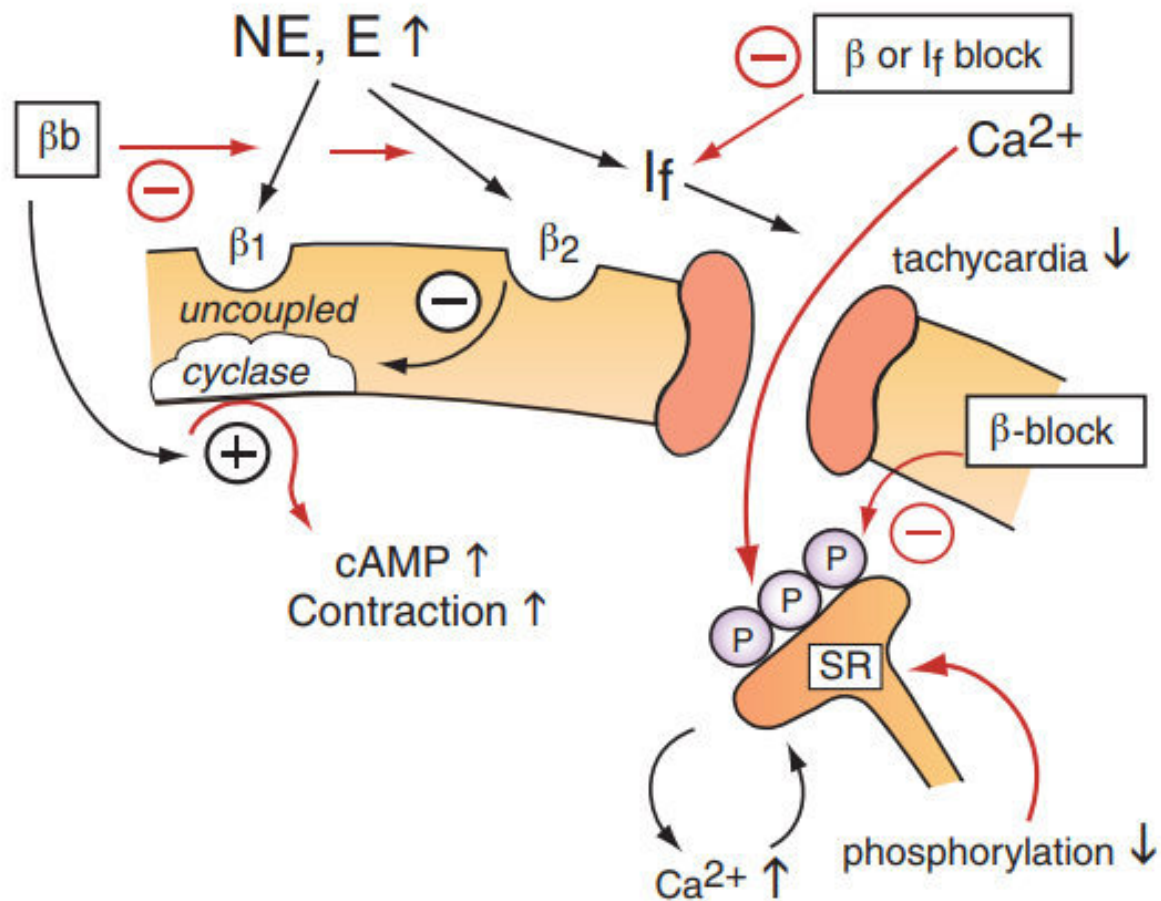
SUY TIM

- mật độ β_1 giảm 60-70% (down regulation)
- Số lượng thụ thể β_2 ko đổi.
→ giảm khả năng ghép cặp của thụ thể β_2 30%
và hoạt động G_i (ức chế) tăng 30-40%

→ dù tăng nồng độ catecholamine trong máu, sự mất nhạy cảm thụ thể beta dẫn đến giảm chức năng co bóp cơ tim.

- Tác động của BB trên suy tim (theo *Opie, Drugs for the heart, 2013*) : qua việc ức chế tác động của norepineprine (NE) và epinephrine (E) → giảm feedback của hệ protein G - receptor kinase lên hoạt động thụ thể → BB gián tiếp làm tăng nồng độ cAMP và giúp tăng khả năng co bóp.
- BB làm chậm nhịp tim qua việc ức chế kênh I_f , làm giảm canxi đi vào tế bào cơ tim và làm giảm qua tải canxi ở bào tương.

β -BLOCKADE IN HEART FAILURE



β blockade: cAMP \downarrow , HR \downarrow
SR improved, Ejection fraction \uparrow

Hiện nay chọn beta có 3 thể hệ khác nhau

1st Propanolol

- Không tác dụng chọn lọc trên tim, không tác dụng trên α_1
- ức chế cả β_1 và β_2 .

2nd Metoprolol , bisoprolol → thường dùng trong điều trị suy tim là bisoprolol.

- Tác dụng chọn lọc trên tim, tác dụng trên thụ thể β_1 nhằm giảm thiểu tác dụng phụ trên mạch máu ngoại biên và phế quản.
- Cả 2 thuốc không tác dụng trên thụ thể α .

3rd Carvedilol và nebivolol

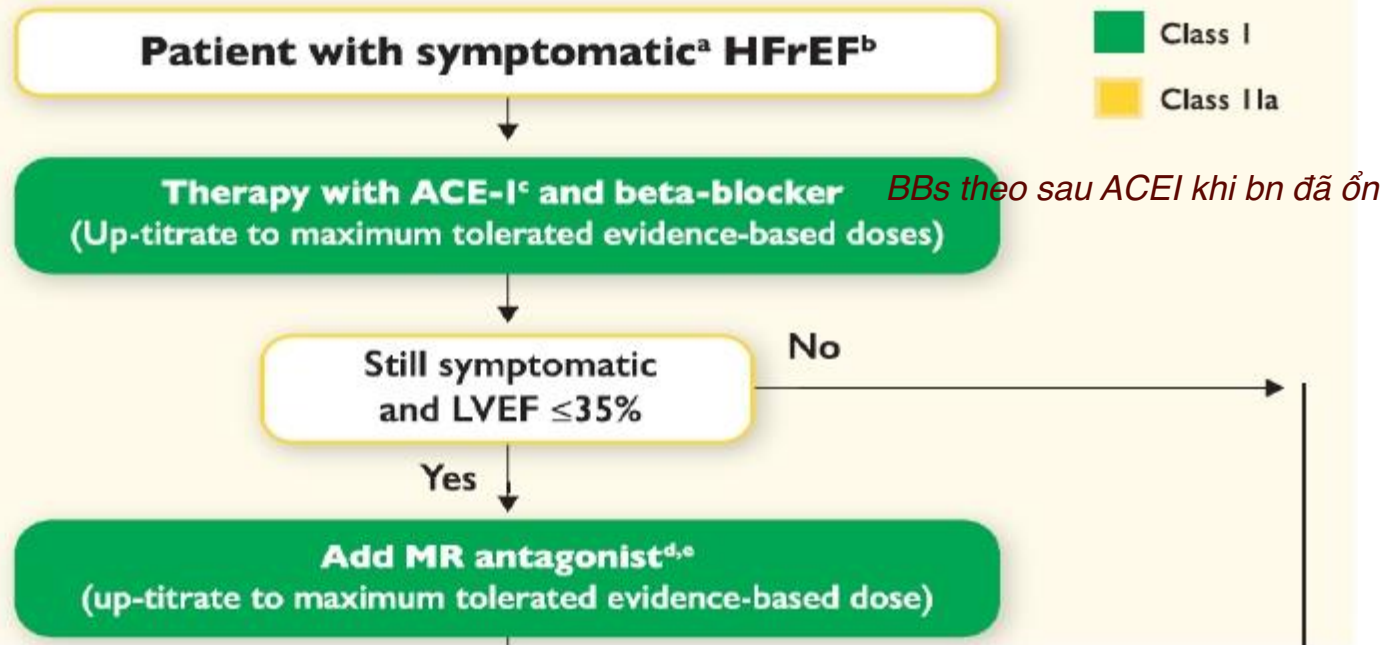
- Thuốc chọn β dẫn mạch, các thuốc này ban đầu được dùng như thuốc hạ áp
- Carvedilol không có tác dụng chọn lọc trên tim, ức chế cả 3, nhờ tính chất giãn mạch → có thể dung nạp với liều thấp trên bệnh nhân suy tim.
- Nebivolol là 1 BB có tính chọn lọc cao trên tim và gây dẫn mạch ngoại biên qua trong gian nitric oxide. Thuốc cải thiện chức năng nội mạc trong THA.

Khi khởi đầu BB ta có thể gặp 4 loại tác dụng bất lợi sau:

Tác dụng bất lợi	Xử trí
Ứ dịch kèm suy tim nặng hơn	Ko phải là lý do ngưng thuốc → ↑ liều thuốc cơ bản (UCMC, lợi tiểu)
Nhịp tim chậm	BB thường không tr/c nên cũng không cần xử trí, tuy nhiên nếu nhịp chậm mà kèm chóng mặt hay có AVB II, III → giảm liều BB.
Tụt huyết áp	Cho UCMC và BB vào các giờ khác nhau. Tuy nhiên nếu kèm dấu hiệu giảm tưới máu thì nên ↓ liều / ngưng BB.
Mệt mỏi	Khó xử trí nhất vì còn liên quan đến các nguyên nhân ngoài BB như: HC ngưng thở khi ngủ, lợi tiểu quá mức, trầm cảm.
Tr/c lâm sàng có thể chỉ cải thiện 2-3 tháng dùng thuốc. Ngay cả khi không làm giảm triệu chứng lâm sàng thì thuốc vẫn làm giảm nguy cơ tiến triển của bệnh.	

What do the Guidelines say?

Diuretics to relieve symptoms and signs of congestion



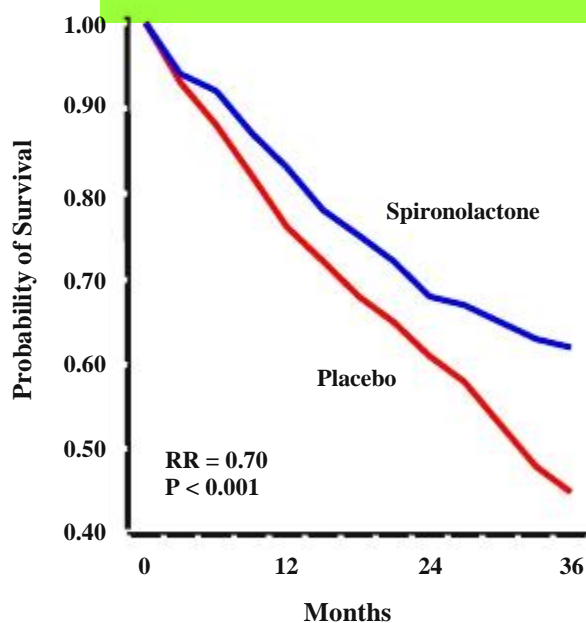
Mineralocorticoid Receptor Antagonists in HF

MRs thể hệ 1 gây tdp bất lực, vú to nên ra thể hệ 2 (Eplerenone) but VN ko có

RALES (Severe HFrEF)

Pitt NEJM 1999

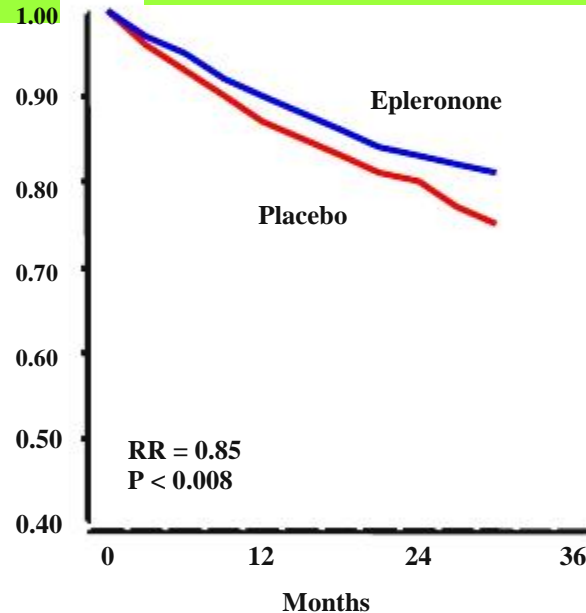
30% Risk Reduction



EPHESUS (Post-MI)

Pitt NEJM 2003

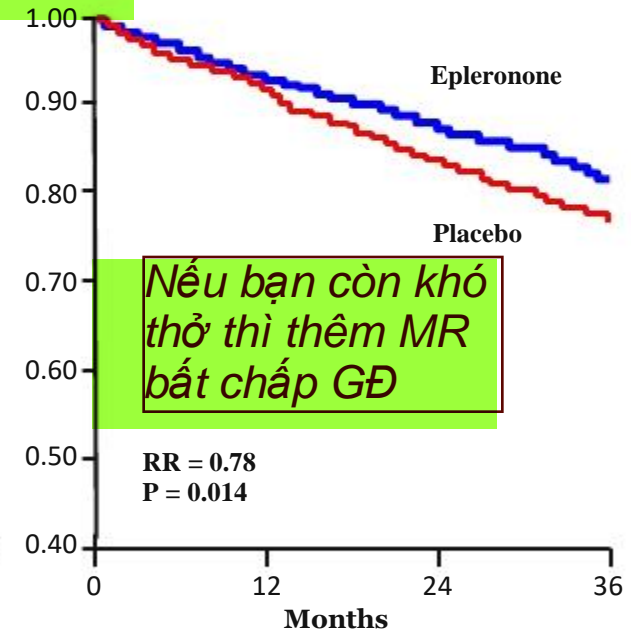
15% Risk Reduction



EMPHASIS (Mild HFrEF)

Zannad NEJM 2011

22% Risk Reduction



Nếu bạn còn khó thở thì thêm MR bất chấp GĐ

Reviews of Mechanisms : Pitt Heart Fail Rev 2012. Kamalov, JCV Pharm 2013.

Evidence-based doses of Aldosterone-Antagonists in **HFrEF**

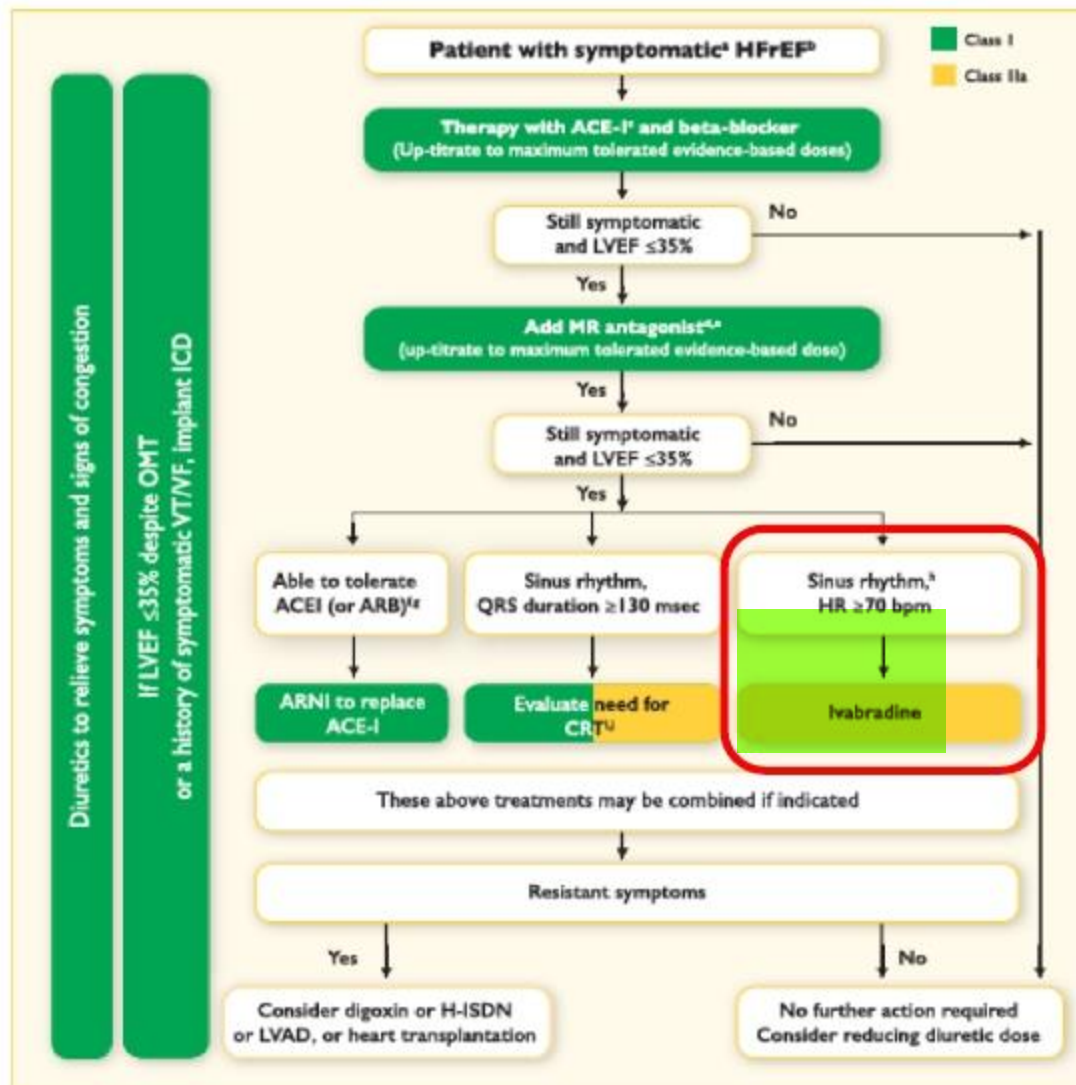
	Starting dose (mg)	Target dose (mg)
MRA s		
Eplerenone	25 o.d.	50 o.d.
Spironolactone	25 o.d.	50 o.d.

Increase dose in 2 weeks, if tolerated

INDIVIDUALIZE

Theo dõi Creatinin sau 1w, K⁺ sau 1w

Therapy of Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF)



Chỉ làm chậm nhịp tim mà không liên quan huyết áp.
(BBs chậm nhịp tim và hạ HA)
CCD BBs cũng sử dụng Ivabradine

Ivabradine

- * Blocks I_f channel
- * Slows heart rate
- * Few if any other CV effects
- * **SHIFT Trial** Systolic Heart failure treatment with the IF inhibitor ivabradine Trial - SHIFT

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

Lợi ích của ivabradine trong suy tim tâm thu mạn Nghiên cứu SHIFT

6558 BN suy tim có triệu chứng, $EF \leq 35\%$, nhịp xoang & TST $\geq 70/\text{min}$

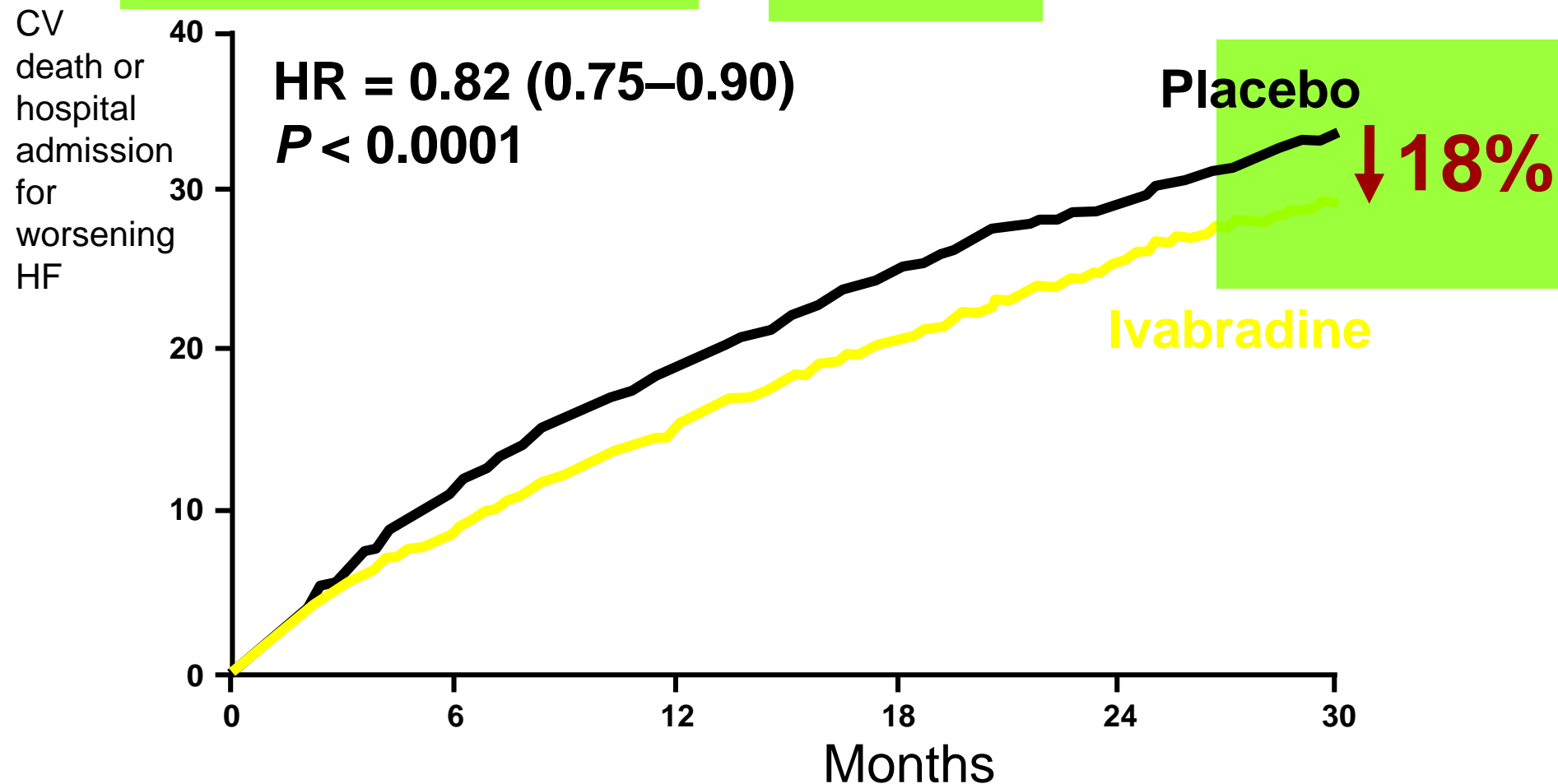


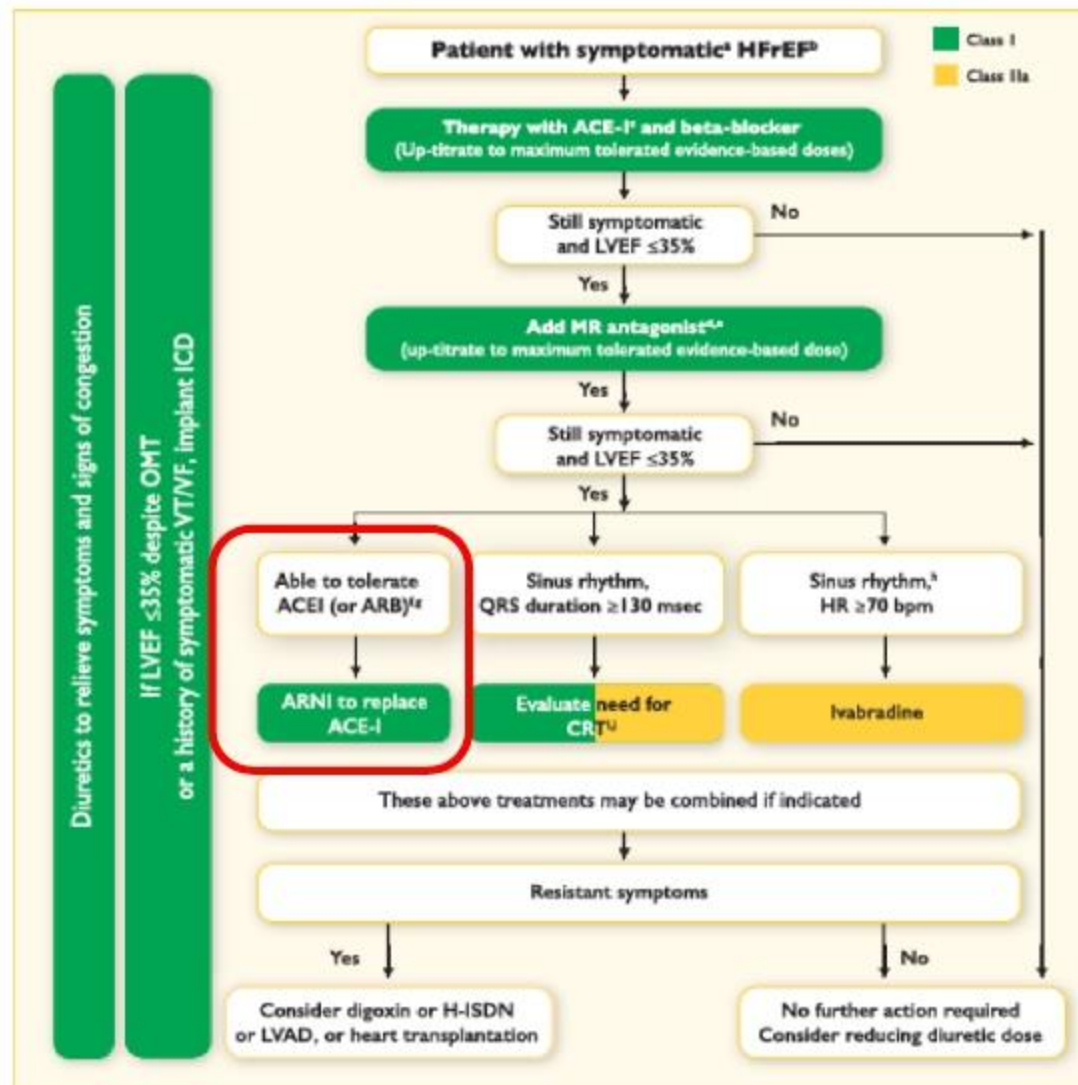


Table 7.2 Evidence-based doses of disease-modifying drugs in key randomized trials in heart failure with reduced ejection fraction (or after myocardial infarction)

	Starting dose (mg)	Target dose (mg)
ACE-I		
Captopril ^a	6.25 <i>t.i.d.</i>	50 <i>t.i.d.</i>
Enalapril	2.5 <i>b.i.d.</i>	20 <i>b.i.d.</i>
Lisinopril ^b	2.5–5.0 <i>o.d.</i>	20–35 <i>o.d.</i>
Ramipril	2.5 <i>o.d.</i>	10 <i>o.d.</i>
Trandolapril ^a	0.5 <i>o.d.</i>	4 <i>o.d.</i>
Beta-blockers		
Bisoprolol	1.25 <i>o.d.</i>	10 <i>o.d.</i>
Carvedilol	3.125 <i>b.i.d.</i>	25 <i>b.i.d.</i> ^d
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5–25 <i>o.d.</i>	200 <i>o.d.</i>
Nebivolol ^c	1.25 <i>o.d.</i>	10 <i>o.d.</i>
ARBs		
Candesartan	4–8 <i>o.d.</i>	32 <i>o.d.</i>
Valsartan	40 <i>b.i.d.</i>	160 <i>b.i.d.</i>
Losartan ^{b,c}	50 <i>o.d.</i>	150 <i>o.d.</i>
MRAs		
Eplerenone	25 <i>o.d.</i>	50 <i>o.d.</i>
Spirolactone	25 <i>o.d.</i>	50 <i>o.d.</i>
ARNI		
Sacubitril/valsartan	49/51 <i>b.i.d.</i>	97/103 <i>b.i.d.</i>
If-channel blocker		
Ivabradine 12k/viên	5 <i>b.i.d.</i>	7.5 <i>b.i.d.</i>

Procoralan 7.5mg 1v x 2 (u)

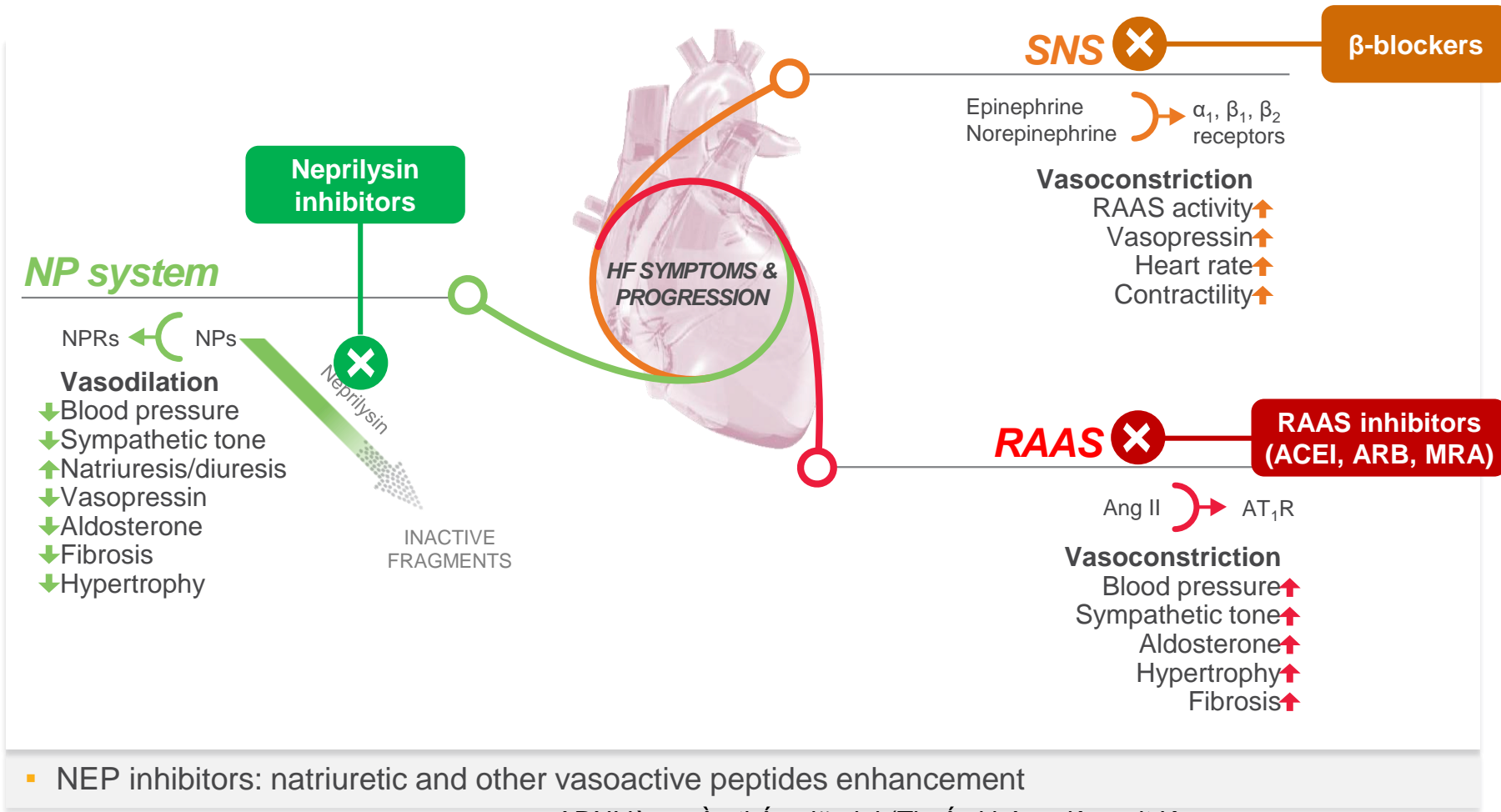
Therapy of Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF)



[g] In doses equivalent to enalapril 10 mg b.i.d

Evolution of pharmacologic approaches in HF:

Neprilysin inhibition as a new therapeutic strategy in patients with HF1



ARNI là truyền thống lặp lại (Thuốc kháng đồng vit K, 1930 thành công điều trị NMCT cho 1 tổng thống điều trị hàng loạt).

ACEI=angiotensin-converting-enzyme inhibitor; Ang=angiotensin; ARB=angiotensin receptor blocker; AT_1 = angiotensin II type 1; HF=heart failure; MRA=mineralocorticoid receptor antagonist; NEP=neprilysin; NP=natriuretic peptide; NPRs=natriuretic peptide receptors; RAAS=renin-angiotensin-aldosterone system; SNS=sympathetic nervous system

Figure references: 1. McMurray et al. Eur J Heart Fail. 2013;15:1062-73; Levin et al. N Engl J Med 1998;339:321-8; Nathisuwan & Talbert. Pharmacotherapy 2002;22:27-42; Kemp & Conte. Cardiovascular Pathology 2012;365-371; Schrier & Abraham N Engl J Med 2009;341:577-85

Nghiên cứu PARADIGM-HF

Công trình thế kỷ

(Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure)

- Mục tiêu: Đánh giá liệu LCZ696 có hiệu quả cao hơn enalapril trong giảm tử vong do nguyên nhân tim mạch/nhập viện vì suy tim ở bệnh nhân suy tim tâm thu mạn hay không.

ORIGINAL ARTICLE

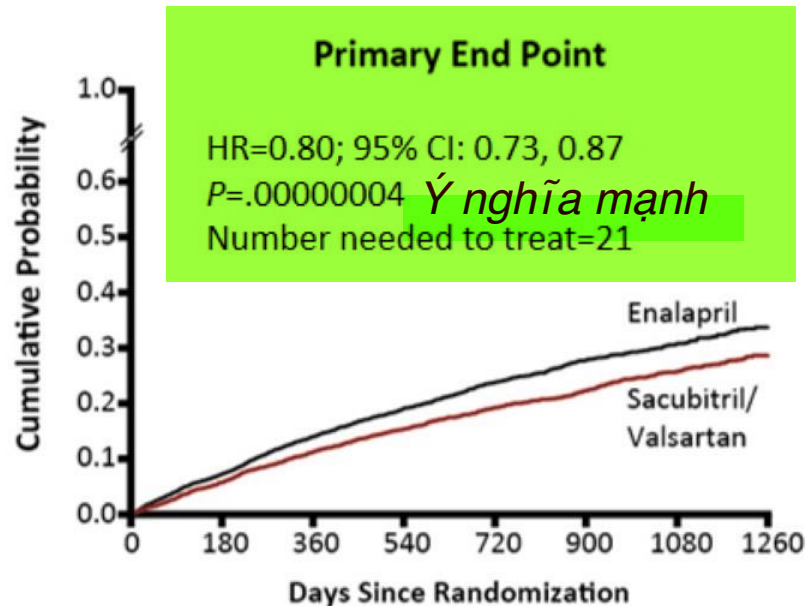
Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure

John J.V. McMurray, M.D., Milton Packer M.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H.,
Jianjian Gong, Ph.D., Martin P. Lefkowitz, M.D., Adel R. Rizkala, Pharm.D.,
Jean L. Rouleau, M.D., Victor C. Shi, M.D., Scott D. Solomon, M.D.,
Karl Swedberg, M.D., Ph.D., and Michael R. Zile, M.D.,
for the PARADIGM-HF Investigators and Committees*

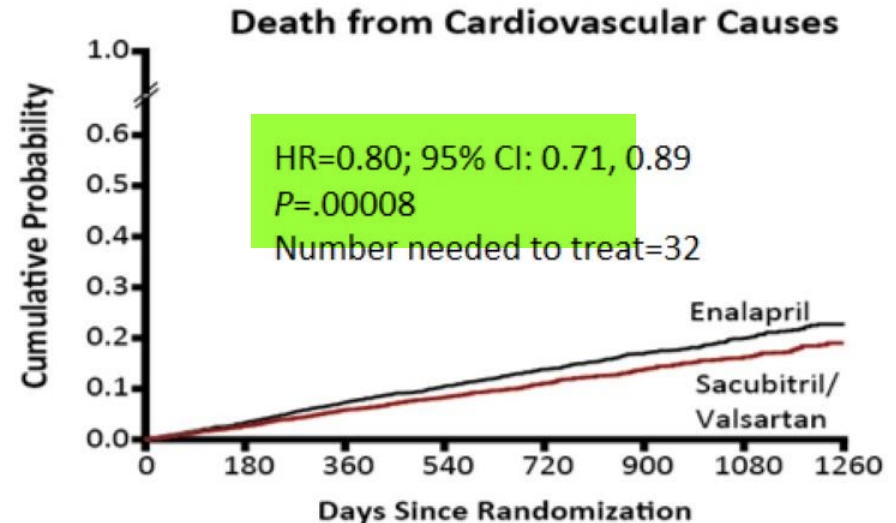
- Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá liệu LCZ696 có hiệu quả cao hơn enalapril trong giảm tử vong do nguyên nhân tim mạch/nhập viện vì suy tim ở bệnh nhân suy tim tâm thu mạn hay không.

Trong hàng loạt UCMC, tại sao lại so sánh với enalapril => Công trình NC đầu tiên về UCMC cũng dùng enalapril.
Giảm 20% (khi thay ACEs bằng ARNI) Sacubitri/valsartan (Angiotensin-neprilysin) T12/2018 mới vào VN.
Thi LS: hỏi có thuốc nào giảm thêm tỉ lệ tử vong ko thì trả lời.

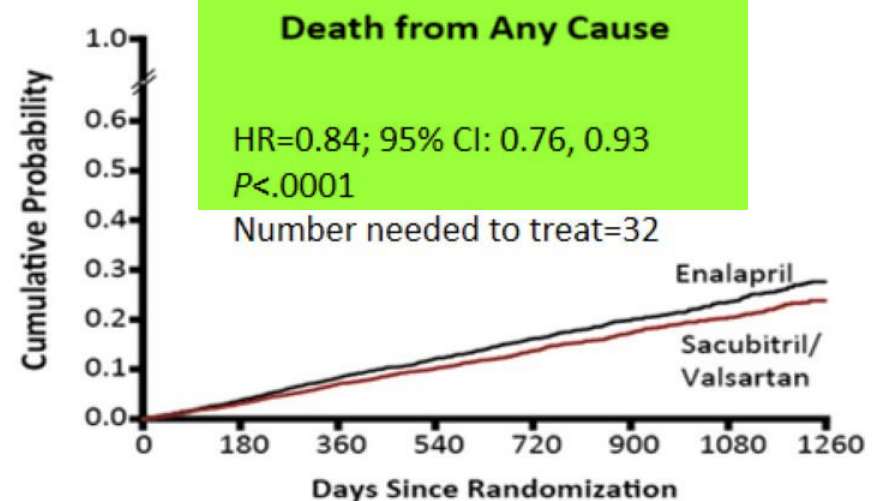
PARADIGM-HF Primary Results: Significant Reduction in Primary Endpoints, CV Death, and All-Cause Mortality



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



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



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

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.



Table 7.2 Evidence-based doses of disease-modifying drugs in key randomized trials in heart failure with reduced ejection fraction (or after myocardial infarction)

	Starting dose (mg)	Target dose (mg)
ACE-I		
Captopril ^a	6.25 <i>t.i.d.</i>	50 <i>t.i.d.</i>
Enalapril	2.5 <i>b.i.d.</i>	20 <i>b.i.d.</i>
Lisinopril ^b	2.5–5.0 <i>o.d.</i>	20–35 <i>o.d.</i>
Ramipril	2.5 <i>o.d.</i>	10 <i>o.d.</i>
Trandolapril ^a	0.5 <i>o.d.</i>	4 <i>o.d.</i>
Beta-blockers		
Bisoprolol	1.25 <i>o.d.</i>	10 <i>o.d.</i>
Carvedilol	3.125 <i>b.i.d.</i>	25 <i>b.i.d.</i> ^d
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5–25 <i>o.d.</i>	200 <i>o.d.</i>
Nebivolol ^c	1.25 <i>o.d.</i>	10 <i>o.d.</i>
ARBs		
Candesartan	4–8 <i>o.d.</i>	32 <i>o.d.</i>
Valsartan	40 <i>b.i.d.</i>	160 <i>b.i.d.</i>
Losartan ^{b,c}	50 <i>o.d.</i>	150 <i>o.d.</i>
MRAs		
Eplerenone	25 <i>o.d.</i>	50 <i>o.d.</i>
Spirolactone	25 <i>o.d.</i>	50 <i>o.d.</i>
ARNI		
Sacubitril/valsartan	49/51 <i>b.i.d.</i>	97/103 <i>b.i.d.</i>
If-channel blocker		
Ivabradine	5 <i>b.i.d.</i>	7.5 <i>b.i.d.</i>

hàng generic ở VN là UPERIO,
hàng brand là Entresto

Mới: Dapagliflozin [Forxiga 5mg 2 viên] September 19, 2019 John J.V. McMurray DAPA-HF Trial
Among patients with heart failure and a reduced ejection fraction, the risk of worsening heart failure or death from cardiovascular causes was lower among those who received dapagliflozin than among those who received placebo, regardless of the presence or absence of diabetes.

TÓM TẮT

- Ở bệnh nhân suy tim tâm thu mạn, thuốc ỨCMC (chẹn thụ thể angiotensin), thuốc chẹn β và thuốc kháng aldosterone vẫn là nền tảng của điều trị nội khoa bằng thuốc.
- + ivabradine: Bệnh nhân vẫn còn triệu chứng, $EF \leq 35\%$, nhịp xoang và $TST \geq 70/\text{phút}$.
- + lợi tiểu nếu có biểu hiện sung huyết (phổi hoặc hệ thống).
- Sacubitril/valsartan thay thế ỨCMC nếu bệnh nhân dung nạp ỨCMC và vẫn còn triệu chứng dù đã dùng ỨCMC đủ liều.

There is a variety of dihydropyridine CCBs; some are known to increase sympathetic tone and they may have a negative safety profile in HFrEF. There is only evidence on safety for amlodipine and felodipine in patients with HFrEF, and they can be used only if there is a compelling indication in patients with HFrEF (Amlodipine tác dụng trong 24h. nếu BN uống ban đêm → dẫn mạch => tiểu đêm nhiều)

Digoxin may be considered in symptomatic patients in sinus rhythm despite treatment with an ACE-I (or ARB), a BB and an MRA, to reduce the risk of hospitalization (both all-cause and HF-hospitalizations). IIb

In patients with symptomatic HF and AF, digoxin may be useful to slow a rapid ventricular rate, but it is only recommended for the treatment of patients with HFrEF and AF with rapid ventricular rate when other therapeutic options cannot be pursued. A resting ventricular rate in the range of 70–90 bpm is recommended based on current opinion

THUỐC TRỢ TIM

Cho toa thuốc là nửa viên digoxin mỗi ngày, nếu sợ thì thứ 7 và chủ nhật ngưng thuốc để chống ngộ độc. việc liều thấp như vậy sẽ làm nồng độ digoxin trong máu rất thấp, có thể không đạt đến đủ liều điều trị khi làm xét nghiệm, nhưng khuyết điểm này không quá quan trọng vì có các thuốc khác có thể làm che lấp việc này

- Ức chế hoạt động men Na–K/ATPase → ứ sodium

→ kéo theo calcium vào nội bào

- Sử dụng liều thấp (0.5 viên mỗi ngày) thì khả năng ngộ độc ít, bù lại hiệu quả chưa chắc đạt được nồng độ Tx (2 nồng độ này gần nhau).

- Sử dụng đường tĩnh mạch và đường uống

- Chỉ định Khởi đầu: viên 0,25mg 1/2v x 2 u. (liều 0,25-3,75 mg/ngày)

- + Suy tim tâm thu với rung nhĩ đáp ứng thất nhanh

- + Suy tim tâm thu nhịp xoang kèm EF giảm < 35% (cô độc)

- Thuốc làm giảm triệu chứng và số lần nhập viện nhưng không ảnh hưởng lên tỷ lệ tử vong

Theo dõi: CN thận, K⁺ máu, LS, Nồng độ Digoxin máu

CCD của Digoxin: Bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn sẽ DIE

- Bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn

- Decrease heart rate: nhịp tim chậm, hội chứng suy nút xoang

- Intraventricular conduction: hội chứng WPW, block AV II-III (digoxin hướng vào nút nhĩ thất)

- Electrolyte: hạ K, tăng Ca

An ICD is recommended to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients with symptomatic HF (NYHA Class II–III), and an LVEF $\leq 35\%$ despite ≥ 3 months of OMT, provided they are expected to survive substantially > 1 year with good functional status, and they have:

- IHD (unless they have had an MI in the prior 40 days – see below) [I]
- DCM. [I]

ICD therapy is not recommended in patients in NYHA Class IV with severe symptoms refractory to pharmacological therapy unless they are candidates for CRT, a ventricular assist device, or cardiac transplantation.

- Điều trị phẫu thuật : van tim, bệnh

mạch vành

- Đặt máy tạo nhịp

- Cấy máy phá rung

- Dụng cụ hỗ trợ thất

- Ghép tim

CRT is recommended for symptomatic patients with HF in sinus rhythm with a QRS duration ≥ 150 msec and LBBB QRS morphology and with LVEF $\leq 35\%$ despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality (I)