

TIẾP CẬN BỆNH NHÂN SUY TIM

ThS. Nguyễn Ngọc Thanh Vân, ThS. Lê Hoài Nam, PGS.TS. Châu Ngọc Hoa

Mục tiêu

1. Trình bày dịch tễ học suy tim
2. Trình bày cơ chế bệnh sinh của hội chứng suy tim
3. Hỏi bệnh sử và tiền sử bệnh nhân nghi ngờ suy tim
4. Khám bệnh nhân nghi ngờ suy tim
5. Đề nghị và phân tích cận lâm sàng bệnh nhân suy tim

1. Tổng quan

Suy tim là hệ quả cuối cùng của các bệnh lý tim mạch như bệnh mạch vành, tăng huyết áp, bệnh van tim, ... Đây là **hội chứng lâm sàng**, đặc trưng bởi các rối loạn về cấu trúc và chức năng liên quan đến sự bơm máu hoặc đổ đầy thất trái.

Suy tim là một vấn đề của sức khỏe cộng đồng, với tỷ lệ hiện mắc cao. Với các tiến bộ y học và sự gia tăng tuổi thọ, tỷ lệ này ngày càng gia tăng.

Tại Hoa Kỳ, theo Điều tra về Sức khỏe và Dinh dưỡng Quốc gia, số người trưởng thành bị suy tim tăng từ 5,7 triệu người (2009-2012) lên 6,2 triệu người (2013-2016). Dự đoán đến năm 2030, tỷ lệ hiện mắc sẽ tăng thêm 46%, tương ứng với khoảng 8 triệu người.

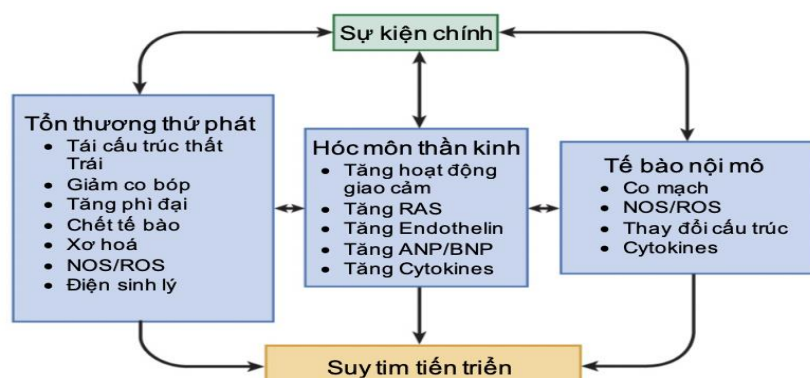
Dù có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị, suy tim vẫn là một gánh nặng lớn cho nền y tế thế giới. Trong hơn 10 năm, từ 2002 đến 2014, số người nhập viện có kèm chẩn đoán suy tim tăng lên từ 2 triệu đến 3,5 triệu người mỗi năm. Chi phí y tế cho suy tim khoảng 30,7 tỉ USD năm 2012, và dự đoán sẽ tăng lên 69,8 tỉ USD vào năm 2030.

Suy tim còn là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu thế giới. Trong nghiên cứu Framingham, tỷ lệ tử vong 5 năm sau chẩn đoán >50%. Các nghiên cứu số bộ về suy tim gần đây cho thấy tỷ lệ tử vong sau 1 năm nhập viện ở bệnh nhân suy tim còn khá cao, và dao động lớn giữa các vùng lãnh thổ, từ 8,9% đến 24,4%.

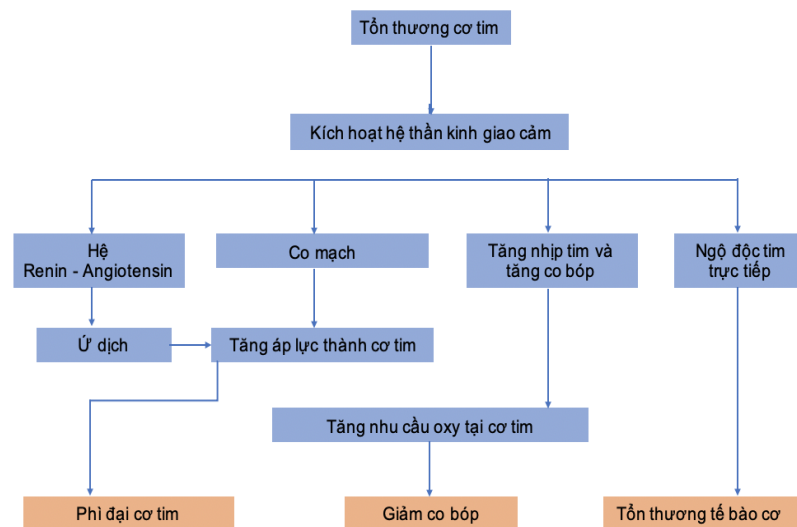
Tại Việt Nam, chưa có nhiều số liệu về dịch tễ học suy tim.

2. Cơ chế bệnh sinh

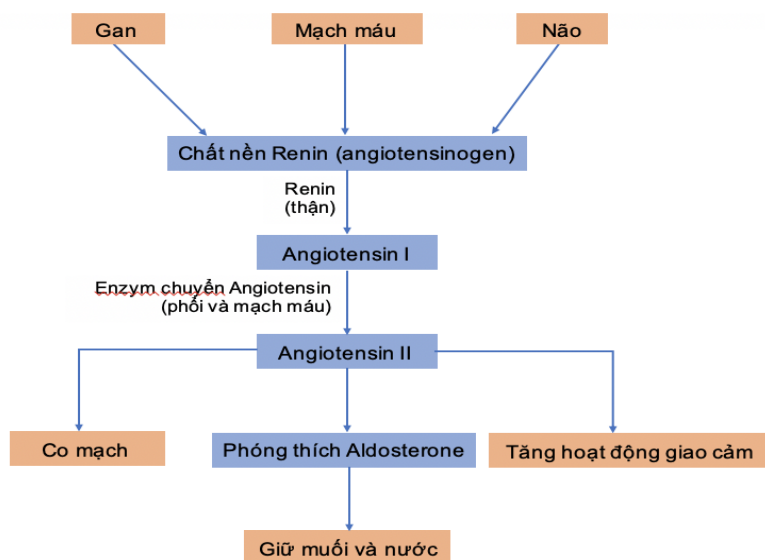
Cơ chế bệnh sinh của suy tim phức tạp và đa dạng. Bên cạnh các cơ chế kinh điển đã trình bày trong bài Suy tim- Sách Bệnh học Nội khoa 2012 ĐHYD Tp. HCM, hiện nay các cơ chế ở cấp độ sinh học phân tử đang được nghiên cứu, thông qua sự biến đổi các dấu ấn sinh học và các con đường tín hiệu: Phì đại cơ tim bệnh lý (alpha và beta MHC, c-Jun N-terminal kinase và p38), tăng hoạt động gốc tự do (NAD(P)H, các chuỗi vận chuyển điện tử trong ti thể), hiện tượng viêm (NFF alpha, TNF alpha, NF-kappa B), đáp ứng bảo vệ trước tình trạng thiếu máu, độc chất, lão hoá (IL-6-gp 130-STAT3), đáp ứng stress cơ học do tăng gánh áp lực (Mesulin-PI3-k/Akt, MLP-calcineurin, NF-AT3), sự tưới máu cơ tim (STAT3, Jun D, CCN1, VGEF), hiện tượng chết tế bào theo chương trình (caspases, HGF/IGF-1).



Hình 1- Các cơ chế bù trừ và diễn tiến đến suy tim



Hình 2- Sự kích hoạt hệ giao cảm trong suy tim



Hình 3- Sự kích hoạt thần kinh nội tiết trong suy tim

Nếu như cơ chế bệnh sinh của suy tim phân suất tống máu giảm được ghi nhận nhiều trong y văn, thì cơ chế của suy tim phân suất tống máu bảo tồn vẫn còn chưa rõ ràng. Một số nghiên cứu gợi ý cơ chế riêng cho nhóm bệnh lý này. Hiện tại ghi nhận vài sự khác biệt trong dấu ấn sinh học giữa suy tim phân suất tống máu giảm và bảo tồn.



Hình 4- Sự khác biệt về dấu ấn sinh học giữa suy tim phân suất tống máu giảm và bảo tồn

3. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng suy tim đa dạng. Tùy theo nguyên nhân, bệnh đi kèm, biểu hiện lâm sàng có thể khác nhau. Một triệu chứng đơn độc ít khi có giá trị chẩn đoán cao, và có thể gặp trong nhiều bệnh lý. Do đó, cần tổng hợp các thông tin trong quá trình hỏi và khám bệnh để hướng đến chẩn đoán phù hợp. Chi tiết về các triệu chứng được trình bày trong bài Suy tim- Sách Bệnh học Nội khoa 2012.

Phần sau đây trình bày một số triệu chứng thường gặp trong hội chứng suy tim trái và phải.

Bảng 1- Triệu chứng của suy tim trái và suy tim phải

	Suy tim trái	Suy tim phải
Triệu chứng cơ năng	Khó thở khi gắng sức Khó thở khi nằm đầu thấp Khó thở kịch phát về đêm Ho về đêm Ho đàm bọt hồng	Phù Gan to Tĩnh mạch cổ nổi Mau no, đầy bụng
Tiền sử	Bệnh lý gây suy tim trái Suy tim đã được chẩn đoán Các thay đổi điều trị gần đây	Bệnh lý gây suy tim phải, hoặc suy tim toàn bộ Tăng cân >2kg/tuần Tăng liều lợi tiểu trong tuần qua
Khám tổng quát	Mạch nhanh, mạch xen kẽ Huyết áp giảm khi bệnh nặng Áp lực mạch giảm Tím ngoại biên Nhịp thở Cheyne-Stokes Suy kiệt	Mạch nhanh Huyết áp tụt Tĩnh mạch cổ nổi Phù chân Suy kiệt

Khám tim	Mỏm tim lệch ngoài, xuống dưới đường trung đòn Gallop T3 Âm thổi tâm thu hở 2 lá cơ năng	Dấu nảy trước ngực Hardzer (+) Gallop T3 Âm thổi tâm thu hở 3 lá cơ năng
Khám phổi	Ran nổ, ẩm, ngáy	Ran nổ, ẩm, ngáy Tràn dịch màng phổi
Khám bụng		Gan to, đàn xẹp, đập theo mạch đập Báng bụng, vàng da
Dấu hiệu gợi ý nguyên nhân hoặc yếu tố thúc đẩy	Mỏm tim nảy mạnh kéo dài Âm thổi tâm thu khoang liên sườn III T lan cổ...	T1 đánh, rù tâm trương T2 tách đôi rộng cố định ...

Bảng 2- Giá trị của các triệu chứng và dấu hiệu trong chẩn đoán suy tim

Các dấu hiệu	Likelihood Ratio +	Likelihood Ratio -
Nhịp nhanh >100 lần/phút	5,5	NS
Phản hồi bụng cảnh	6,4	0,79
HÔ HẤP		
Ran nổ	2,8	0,5
KHÁM TIM		
Tĩnh mạch cổ nổi	5,1	0,66
T4	NS	NS
Mỏm tim lệch ngoài trung đòn	5,8	NS
T3	11	0,88
Âm thổi	2,6	0,81
CÁC DẤU HIỆU KHÁC		
Phù	2,3	0,64
Khò khè	0,22	1,3
Báng bụng	0,33	1,0
BỆNH SỬ- TIỀN SỬ		
Khó thở kịch phát về đêm	2,6	0,7
Khó thở khi nằm	2,2	0,65
Khó thở khi gắng sức	1,3	0,48
Mệt mỏi và tăng cân	1,0	0,99
Tiền sử suy tim	5,8	0,45
Tiền sử nhồi máu cơ tim	3,1	0,69
Tăng huyết áp	1,4	0,7
COPD	0,81	1,1

Sau khi xác định bệnh nhân có **hội chứng suy tim trên lâm sàng**, cần tiếp tục phân loại, phân độ, tìm nguyên nhân, yếu tố thúc đẩy của suy tim, và đánh giá các bệnh đi kèm. Từ đó quyết định các xét nghiệm cận lâm sàng cần thiết.

Trong các nghiên cứu, để chẩn đoán chắc chắn suy tim, thường sử dụng **tiêu chuẩn Framingham**. Tuy nhiên, trên lâm sàng nếu bệnh nhân thỏa các đặc điểm sau thì đã đủ điều kiện chẩn đoán suy tim (theo **Task Force 1995**)

1. Có hội chứng suy tim và bệnh lý gây suy tim
2. Có cận lâm sàng ủng hộ chẩn đoán: siêu âm tim, NT pro BNP/BNP
3. Đáp ứng với điều trị (trừ suy tim trợ)

4. Phân loại suy tim

Suy tim có nhiều cách phân loại, ví dụ theo chức năng (tâm thu, tâm trương), theo cấu trúc (trái, phải), theo phân suất tống máu (giảm, trung gian, cao). Cách phân loại suy tim theo phân suất tống máu thất trái được tóm tắt trong bảng.

Bảng 3- Tiêu chuẩn chẩn đoán suy tim theo phân suất tống máu

		EF giảm	EF trung gian	EF bảo tồn
Tiêu chuẩn	1	Lâm sàng phù hợp	Lâm sàng phù hợp	Lâm sàng phù hợp
	2	LVEF <40%	LVEF 40-49%	LVEF ≥ 50%
	3		↑ NT pro BNP >125 pg/ml và: Rối loạn chức năng tâm trương Hoặc Bệnh tim cấu trúc	↑ NT pro BNP > 125 pg/ml và: Rối loạn chức năng tâm trương Hoặc Bệnh tim cấu trúc

5. Phân độ suy tim

Theo chức năng: Có 2 cách phân độ, theo NYHA hoặc ACC/AHA

Bảng 4- Phân độ suy tim theo NYHA

Phân độ NYHA	
Độ	Triệu chứng
I	Không giới hạn vận động thể lực. Các hoạt động thông thường không gây mệt, hồi hộp, khó thở
II	Giới hạn nhẹ hoạt động thể lực. Thoải mái khi nghỉ. Các hoạt động thông thường gây mệt, hồi hộp, khó thở
III	Giới hạn đáng kể hoạt động thể lực. Thoải mái khi nghỉ. Các hoạt động dưới mức thông thường gây mệt, hồi hộp, khó thở
IV	Mọi hoạt động thể lực đều gây khó thở. Triệu chứng xảy ra khi nghỉ, nặng hơn khi hoạt động.

Không triệu chứng | Phân độ ACC/AHA



Phân độ ACC/AHA		Phân độ NYHA	
A	Không có bệnh tim cấu trúc, không triệu chứng Có yếu tố nguy cơ suy tim		
B	Có bệnh tim cấu trúc, không triệu chứng	I	Không triệu chứng
C	Có bệnh tim cấu trúc, có triệu chứng suy tim	II	Giới hạn nhẹ vận động thể lực
		III	Giới hạn đáng kể vận động thể lực
D	Suy tim trở cần điều trị đặc biệt	IV	Triệu chứng xảy ra khi nghỉ

Có triệu chứng

Hình 5- Tương ứng giữa phân độ theo NYHA và theo ACC/AHA

6. Nguyên nhân và yếu tố thúc đẩy

Tất cả các bệnh lý tim mạch đều dẫn đến suy tim, do đó khi thăm khám, ngoài các triệu chứng của suy tim, còn cần đánh giá các triệu chứng gợi ý nguyên nhân và bệnh lý đi kèm.

Khi bệnh nhân vào đợt cấp, điều quan trọng là tìm và xử trí các yếu tố thúc đẩy để rút ngắn thời gian nằm viện của bệnh nhân. Các nguyên nhân và yếu tố thúc đẩy của suy tim được tóm tắt trong bảng 5 và 6.

Bảng 5- Các nguyên nhân gây suy tim

Nguyên nhân suy tim	
<ul style="list-style-type: none"> Bệnh mạch vành Tăng huyết áp Bệnh cơ tim Bệnh van tim Bệnh màng ngoài tim Rối loạn nhịp Bệnh tim bẩm sinh 	<ul style="list-style-type: none"> Suy tim cung lượng cao (Thiếu máu, nhiễm độc giáp, dò động tĩnh mạch, Beri Beri, bệnh Paget) Bệnh lý gây suy tim phải (Thuyên tắc phổi, bệnh tâm phế mạn) Thuốc, độc chất (hoá trị,...)

Bảng 6- Các yếu tố thúc đẩy bệnh nhân vào đợt cấp suy tim

Yếu tố thúc đẩy suy tim	
<ul style="list-style-type: none"> Hội chứng vành cấp Rối loạn nhịp Tăng huyết áp Biến chứng cơ học 	<ul style="list-style-type: none"> Nhiễm trùng Biến cố mạch máu não Đợt cấp COPD, Thuyên tắc phổi Các biến chứng phẫu thuật, tiền phẫu

<ul style="list-style-type: none"> •Thấp tiến triển, tái phát •Tăng hoạt hệ giao cảm •Bệnh cơ tim do stress 	<ul style="list-style-type: none"> • Rối loạn chuyển hoá/hormone • Thuốc, độc chất • Không tuân thủ điều trị
--	---

7. Bệnh đi kèm

Đa số bệnh nhân suy tim có bệnh đi kèm. Các bệnh lý này có thể ảnh hưởng lên tiên lượng và điều trị của bệnh nhân suy tim.

Theo Điều tra về Dinh dưỡng và Sức khoẻ Hoa Kỳ, tỷ lệ bệnh nhân có ít nhất 5 bệnh đi kèm tăng từ 42% (1988-1994) lên 58% (2003-2008). Chủ yếu do sự tăng lên của các bệnh lý sau: rối loạn chuyển hoá lipid, đái tháo đường, béo phì, bệnh thận, bệnh lý tuyến giáp, loãng xương.

Trong các chẩn đoán đi kèm, thường gặp nhất là tăng huyết áp (73%), rối loạn chuyển hoá lipid (54%), viêm khớp (62%).

Bảng 7- Bệnh đi kèm trên bệnh nhân suy tim (Hội Tim Châu Âu 2016)

Bệnh đi kèm trên bệnh nhân suy tim	
<ul style="list-style-type: none"> • Bệnh mạch vành • Tăng huyết áp • Đái tháo đường • Rối loạn chuyển hoá lipid • Rối loạn chức năng thận • Bệnh van tim • Ngưng thở khi ngủ/ Rối loạn giấc ngủ • Bệnh hô hấp 	<ul style="list-style-type: none"> • Bệnh lý thần kinh trung ương • Thiếu máu (thiếu sắt) • Béo phì • Rối loạn điện giải • Gout, viêm khớp • Rối loạn cương • Ung thư

8. Cận lâm sàng

Một số xét nghiệm sinh hoá, NT pro BNP, X quang, ECG và siêu âm tim được làm thường quy cho bệnh nhân nhập viện vì suy tim. Các xét nghiệm khác được chỉ định tùy theo từng bệnh cảnh lâm sàng cụ thể.

Dấu chứng sinh học của suy tim có thể phân thành 4 nhóm: tổn thương cơ tim (NPs, Troponin,...), hoạt hoá hệ thần kinh nội tiết (RAA, MR-pro ADM, Copeptin,...), tái cấu trúc (ST2, Galectin-3,...) và các bệnh lý đi kèm (chức năng gan, thận, Hct, NGAL, Cystin C, BTP,...)

Trong đó peptide lợi niệu Natri (NPs) giữ vai trò quan trọng. Hiện tại có nhiều ngưỡng cắt NT pro BNP khác nhau, tương ứng với giá trị tiên đoán dương và âm khác

nhau cho từng bệnh cảnh. Trên lâm sàng thường sử dụng điểm cắt theo tuổi cho NT pro BNP.

NPs có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như tuổi, giới, béo phì, bệnh đi kèm (tim mạch, thận, hô hấp, nhiễm trùng,...),...NPs còn phản ánh sự đáp ứng với điều trị. Tuy nhiên, hiện chưa có mức NPs mục tiêu trong điều trị suy tim.

Bảng 8-Giá trị NPs trong chẩn đoán suy tim cấp ở bệnh nhân khó thở cấp

Điểm cắt	Sen	Spec	PPV	NPV
NT pro BNP > 450 pg/ml (<50 tuổi)	90%	84%	88%	66%
> 900 pg/ml (50-75 tuổi)				
> 1800 pg/ml (>75 tuổi)				

Các bệnh đi kèm và chế độ điều trị có thể ảnh hưởng đến kết quả cận lâm sàng, do đó cần cân trọng khi phân tích trong từng tình huống cụ thể.

Phân tích chi tiết các cận lâm sàng được trình bày trong bài Suy tim- Sách Bệnh học Nội khoa 2012.

Bảng 10- Khuyến cáo ESC 2016 về các xét nghiệm sinh hoá trên bệnh nhân suy tim

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Công thức máu Điện giải, Ure, Creatinine AST, ALT, Bilirubin, GGTP Đường huyết đói, HbA1c Bilan lipid, TSH Ferritin, TSAT	I	C
BNP/ NT Pro BNP	II a	C
Xét nghiệm tìm nguyên nhân, yếu tố thúc đẩy, bệnh đi kèm	II a	C
Điện tâm đồ	I	C
Nghiệm pháp gắng sức thể lực		
• Đánh giá trước ghép tim/dụng cụ hỗ trợ tuần hoàn	I	C
• Thiết kế chương trình vật lý trị liệu tim mạch	II a	C
• Tìm nguyên nhân khó thở CRNN	II a	C
• Đánh giá sự sống còn cơ tim	II b	C
X quang ngực thẳng (đặc biệt trong suy tim cấp)	I	C
Thông tim phải		
• Bệnh nhân suy tim nặng đánh giá trước ghép tim hoặc dùng dụng cụ hỗ trợ tuần hoàn	I	C
• Bệnh nhân nghi ngờ tăng áp phổi	II a	C
• Bệnh nhân suy tim nặng không đáp ứng điều trị, để xác định tình trạng huyết động	II b	C

Sinh thiết nội mạc cơ tim trên bệnh nhân suy tim diễn tiến nhanh dù đã điều trị tối ưu, nhất là khi nghi ngờ bệnh lý có thuốc đặc trị hiệu quả.	II a	C
---	------	---

Bảng 11- Khuyến cáo ESC 2016 về các xét nghiệm hình ảnh trên bệnh nhân suy tim

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Siêu âm tim: <ul style="list-style-type: none"> Đánh giá cấu trúc, chức năng tim, chẩn đoán và phân loại suy tim Đánh giá bệnh van tim, chức năng thất phải và áp lực động mạch phổi, định hướng phẫu thuật sửa van 	I	C
CMR để đánh giá cấu trúc và chức năng tim trên bệnh nhân cửa sổ siêu âm kém, bệnh tim bẩm sinh phức tạp	I	C
CMR với LGE trên bệnh nhân bệnh cơ tim dẫn nỡ để phân biệt nguyên nhân khi lâm sàng và các xét nghiệm hình ảnh khác không rõ	II a	C
CMR đánh giá mô cơ tim khi nghi ngờ viêm cơ tim, amyloidosis, sarcoidosis, bệnh Chagas, bệnh cơ tim xoắn, bệnh Fabry và hemochromatosis	I	C
Xét nghiệm hình ảnh không xâm lấn (CMR, siêu âm tim gắng sức, SPECT, PET) đánh giá bệnh tim thiếu máu cục bộ và tính sống còn cơ tim trên bệnh nhân suy tim và bệnh mạch vành trước khi tái tưới máu	II b	B
Chụp mạch vành trên bệnh nhân có suy tim và đau thắt ngực thoáng qua, rối loạn nhịp thất có triệu chứng, hoặc từng có tiền sử ngưng tim để chẩn đoán và đánh giá độ nặng bệnh mạch vành	I	C
Chụp mạch vành để chẩn đoán và phân độ bệnh mạch vành cho bệnh nhân suy tim có xác suất tiền nghiệm trung bình-cao, và xét nghiệm hình ảnh xâm lấn gợi ý bệnh mạch vành.	II a	C
CT scan mạch vành có thể xem xét để loại trừ bệnh mạch vành trên bệnh nhân suy tim và xác suất tiền nghiệm thấp- trung bình hoặc các kết quả hình ảnh học không xâm lấn không rõ.	II b	C

9. Tổng kết

Suy tim là một chẩn đoán ngày càng thường gặp, với biểu hiện lâm sàng đa dạng, và nhiều khó khăn trong chẩn đoán (suy tim phân suất tống máu bảo tồn), phân tích kết quả cận lâm sàng (nhiều bệnh đi kèm).

Khi tiếp cận bệnh nhân suy tim, điều quan trọng là xác định được nguyên nhân và yếu tố thúc đẩy, để giải quyết đợt cấp và rút ngắn thời gian nằm viện.

Lý giải kết quả cận lâm sàng trong hoàn cảnh có nhiều bệnh lý phối hợp cần
cẩn trọng, và cần đối chiếu với các triệu chứng trên lâm sàng.

Tài liệu tham khảo

1. Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., ... Virani, S. S. (2019). Cardiomyopathy and Heart Failure. *Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association* (pp. e438-e454). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>
2. Bers, D. M., & Borlaug, B. A. (2018). Mechanisms of Cardiac Contraction and Relaxation. In Bonow, R. O., Mann, D. L., Tomaselli, G. F., & Bhatt, D. (Eds.), *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* (pp. 418-441). Retrieved from <https://www.us.elsevierhealth.com/braunwalds-heart-disease-a-textbook-of-cardiovascular-medicine-2-volume-set-9780323463423.html>
3. Hilfiker-Kleiner, D., Landmesser, U., & Drexler, H. (2006). Molecular Mechanisms in Heart Failure: Focus on Cardiac Hypertrophy, Inflammation, Angiogenesis, and Apoptosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 48(9), A56-A66. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.007>
4. Januzzi Jr, J. L., & Mann, D. L. (2018). Approach to the Patient With Heart Failure. In Bonow, R. O., Mann, D. L., Tomaselli, G. F., & Bhatt, D. (Eds.), *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* (pp. 403-417). Retrieved from <https://www.us.elsevierhealth.com/braunwalds-heart-disease-a-textbook-of-cardiovascular-medicine-2-volume-set-9780323463423.html>
5. Mann, D. L., & Chakinala, M. (2016). Heart Failure: Pathophysiology and Diagnosis. In Kasper, D. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. L., & Loscalzo, J. (Eds.), *Harrison's Cardiovascular Medicine* (pp. 214-223). Retrieved from <https://accesscardiology.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1951#144083350>
6. Mann, D. L., & Hasenfuss, G. (2018). Pathophysiology of Heart Failure. In Bonow, R. O., Mann, D. L., Tomaselli, G. F., & Bhatt, D. (Eds.), *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* (pp. 442-461). Retrieved from <https://www.us.elsevierhealth.com/braunwalds-heart-disease-a-textbook-of-cardiovascular-medicine-2-volume-set-9780323463423.html>
7. Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., ... van der Meer, P. (2016). 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *European Heart Journal*, 37(27), 2129–2200, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
8. Talley, N. J., & O'Connor, S. (2017). Correlation of physical signs disease and cardiovascular disease. *Clinical examination* (pp 119-144). Retrieved from https://www.elsevierhealth.com.au/talley-and-oconnors-clinical-examination-2-volume-set-9780729542593.html#product_tabs_description_tabbed
9. Tromp, J., Westenbrink, B. D., Ouwerkerk, W., van Veldhuisen, D. J., Samani, N. J., Ponikowski, P., ... Voors, A. A. (2018). Identifying Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*, 72(10), 1081-1090. doi:10.1016/j.jacc.2018.06.050
10. Wong, C. Y., Chaudhry, S. I., Desai, M. M., & Krumholz, H. M. (2011). Trends in Comorbidity, Disability, and Polypharmacy in Heart Failure. *The American Journal of Medicine*, 124(2), 136-143. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.amjmed.2010.08.017>