

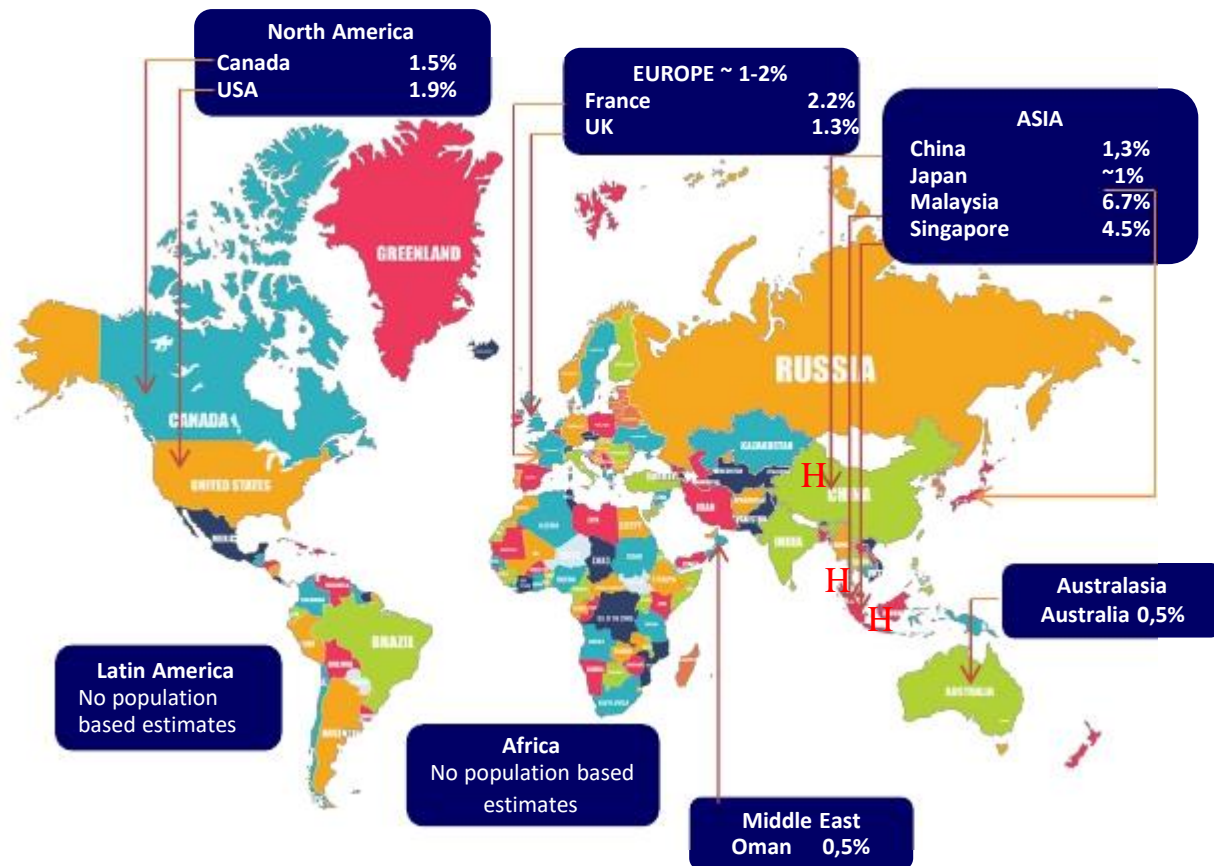


ĐIỀU TRỊ SUY TIM

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

tỉ lệ suy tim ở nước ngoài thay đổi từ 1-3%, đối với dân số >60 tuổi, tỉ lệ suy tim là 10%. do suy tim là hậu quả cuối cùng của các bệnh lý tim mạch, do đó tỉ lệ tăng ở ng lớn tuổi.

Heart failure is common



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

Nghĩn cứu **Framingham (1948- 1988)**

giờ là 50%

- **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)**

chất lượng cuộc sống giảm. suy tim ảnh hưởng cuộc sống nhiều nhất trong các bệnh.

Goals of therapy for heart failure

- **Improve survival**
cải thiện tỉ lệ tử vong
- **Improve quality of life**
cải thiện chất lượng cuộc sống, tránh nhập viện
- **Reduce heart failure hospitalizations and, thus, the very high economic burden of disease**
giảm nhập viện, chi phí y tế.

suy tim 3 mức độ: suy tim phân suất tống máu giảm, suy tim phân suất tống máu trung bình, suy tim phân suất tống máu bảo tồn. trch thường là khó thở. dựa vào phân suất tống máu

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)

giảm

trung gian

bảo tồn

Type of HF		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a
	2	LVEF <40%	LVEF 40–49% BNP...	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).

thay đổi cấu trúc, như ... ls, rl CN tâm trương trên LS

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.

tim có 2 chức năng: tâm trương dẫn ra, tâm thu tống máu ra ngoài. tâm thu dựa vào phân suất tống máu. chức năng tâm trương dựa vào E/A: bt>1. nếu rối loạn thư giãn E/A<1: RL CN tâm trương. dày thất trái,... học chủ yếu ST EF giảm.

Lịch sử của điều trị nội khoa suy tim

digoxin: 1985, nếu suy tim làm giảm sức co bóp, thì thuốc sẽ làm tăng sức co bóp tim. BN cảm thấy đỡ mệt hơn, nhưng sẽ chết nhiều hơn.

ứ đọng, bột phù: chỉ đánh lên trich à.

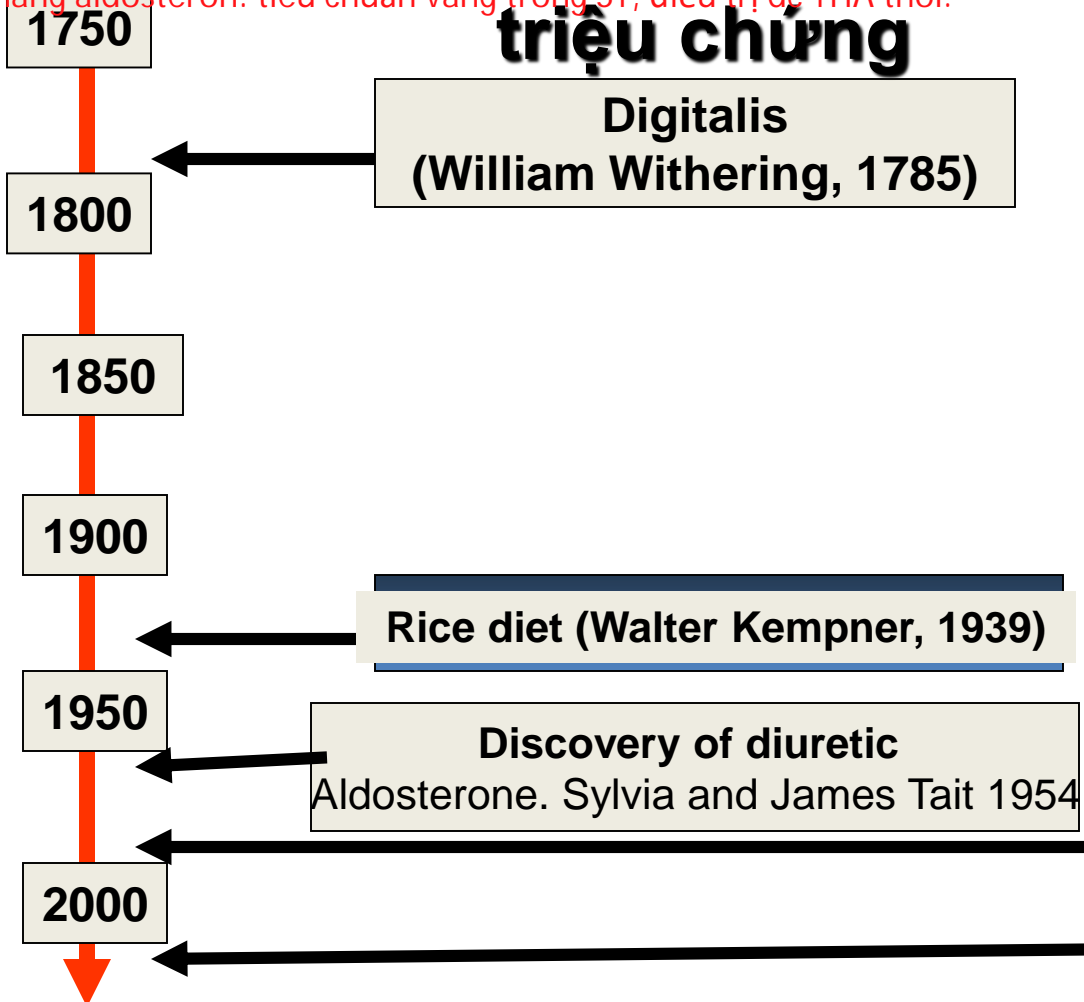
ACEI: thuốc đầu tiên tác động lên: giảm tử vong, giảm nhập viện.

1995 chẹn beta: tiêu chuẩn vàng.

lợi tiểu kháng aldosteron: tiêu chuẩn vàng trong ST, điều trị đc THA thôi.

Chỉ tác động đến triệu chứng

Tác động đến tiên lượng



1985 ACE inhibitors

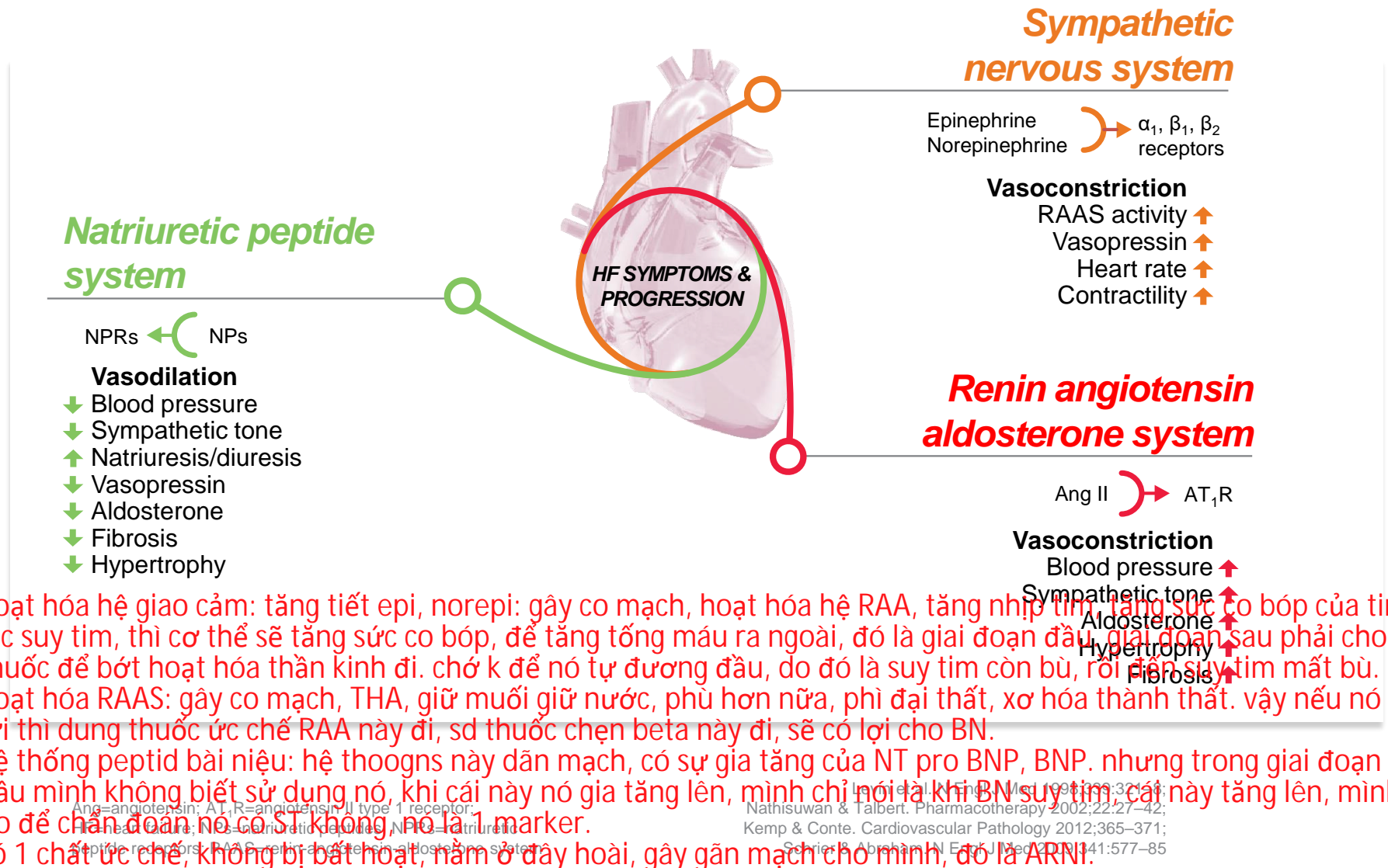
1995 B-blockers

1999 Angiotension receptor (AT-I) antagonists

2000 Aldosterone antagonists

2007 Ức chế renin kênh If
2012 ARNI

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



Neuroendocrine Hypothesis

Angiotensin II

ACE I / ARB

Aldosterone

MRA

Catecholamines

Beta Blocker

-
- (1) **vasoconstriction, tachycardia, inotropy**
co mạch, tim nhanh,
 - (2) **arrhythmias, ischaemia, fluid retention**
RLN, ngoại tâm thu thất, ngưng tim, ngưng thở, NMCT, ứ dịch
 - (3) **remodelling by dilatation, hypertrophy, fibrosis, apoptosis.**
tái cấu trúc: phì đại, xơ hóa, chết TB theo chương trình.

sd thuốc chặn nó đi, để tránh cái bất lợi: ACEI, ARB, ức chế aldosterone có lợi tiểu kháng aldosteron, ức chế hoạt động catecholamine có chặn beta.

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)

ĐIỀU TRỊ KHÔNG DÙNG THUỐC

– 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

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

ĐIỀU TRỊ KHÔNG DÙNG THUỐC

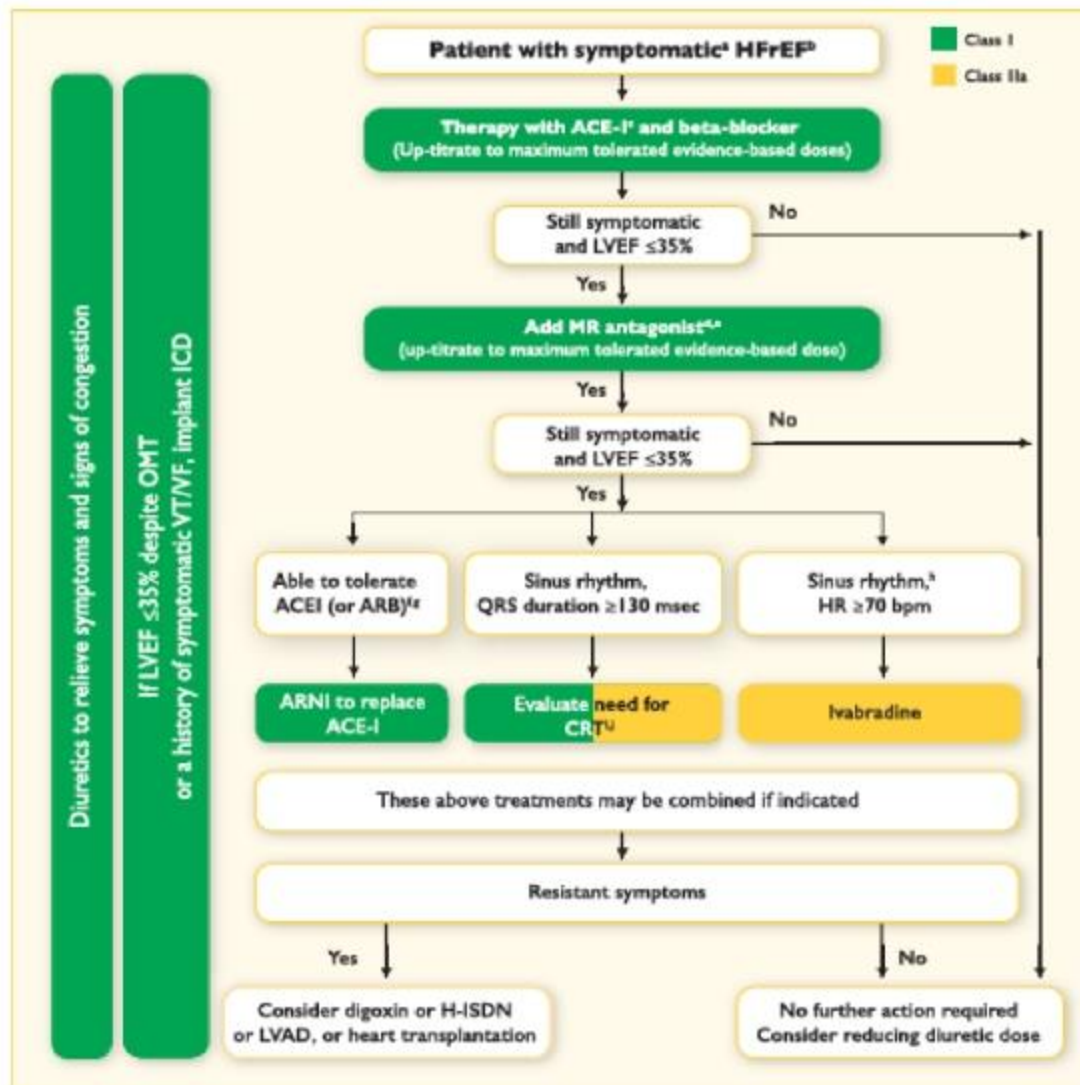
Chế độ sinh hoạt

- 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

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
- Chung ngừa cum quan trọng. chủng ngừa khi BN đang khỏe.

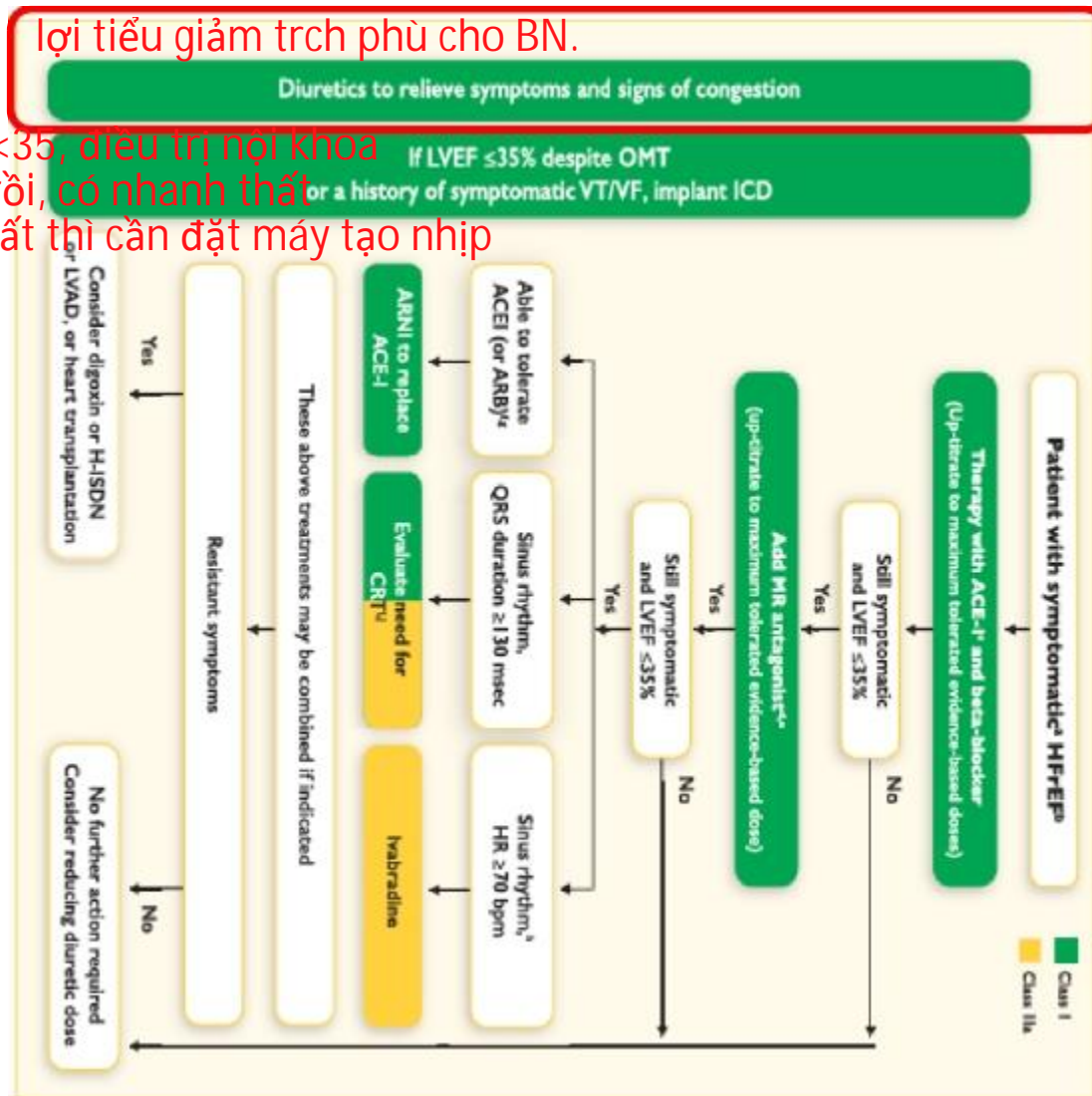
Therapy of Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF)



Therapy of Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF)

lợi tiểu giảm trch phù cho BN.

nếu EF < 35%, điều trị nội khoa
tối ưu rồi, có nhanh thất
rung thất thì cần đặt máy tạo nhịp



ngoài lợi tiểu kangs aldosteron, thì các lợi tiểu khác đều là điều trị trch.

THUỐC LỢI TIỂU

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

lợi tiểu quai: khi phù nề nhiều. lợi tiểu thiazide: phù nề ít hơn.

ứ đọng: khi có rale phổi, có ứ đọng ngoại biên: gan to TMCN, phù chân báng bụng: lợi tiểu dc đặt ra cho BN.

Diuretics for the treatment of HF

Diuretics	Initial dose (mg)	Usual daily dose (mg)		
Loop diuretics ^a				
Furosemide	20–40	40–240		
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		
Metolazone	2.5	2.5–10		
Indapamide ^c	2.5	2.5–5		
Potassium-sparing diuretics ^d				
	+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

nếu có UCMC thì liều khởi đầu thấp, có thì cao. khởi đầu 25mg, tối đa 50mg

THUỐC ỨNG CHẾ MEN CHUYỂN

- 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.

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

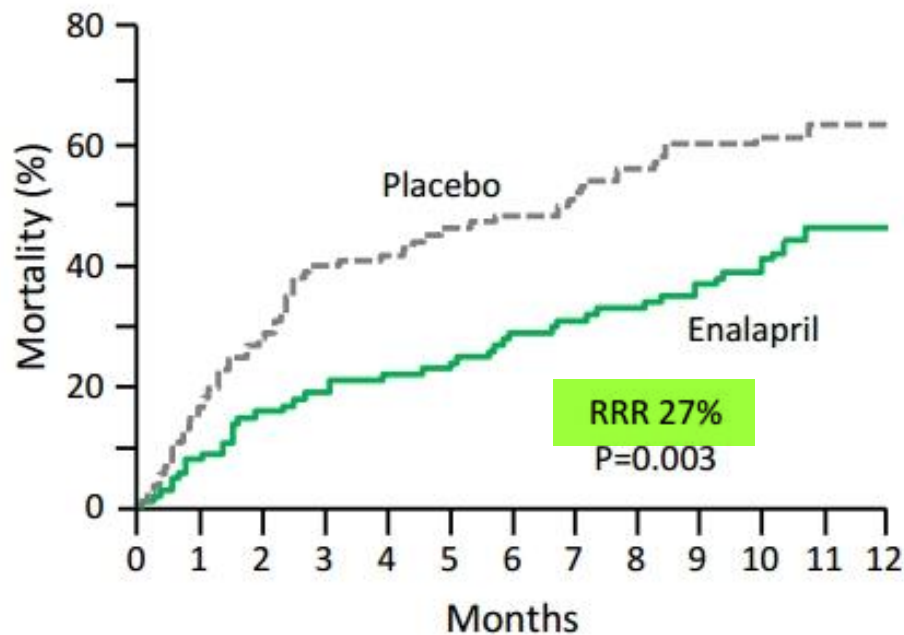
công trình nghiên cứu: consensus: cho ST độ IV. có xài Enalapril cho BN ST có dùng BB: giảm tử vong 27%.

SOLVD-T: ST độ II,III: giảm 16%.

CONSENSUS

253 NYHA class IV patients

3% β -blocker / 53% MRA

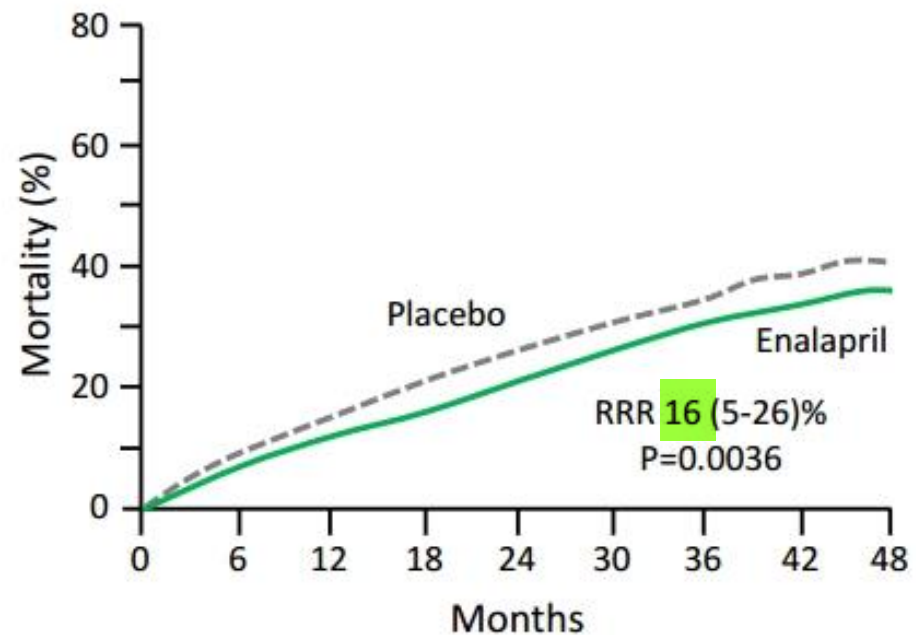


The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1987;316:1429-1435.

SOLVD-T

2569 mainly NYHA class II/III patients

7% β -blocker



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

UCMC: TDP nhiều nhất ho khan, cái ra ARB y chang UCMC thì nó k có k có ho khan thôi.

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 ↑
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 ↑

add này để thi nội trú thôi.

k có ý nghĩa thống kê, vì tăng suy tim.

Evidence-based doses of ACE Inhibitors and ARBs in HF_rEF

	Starting dose (mg)	Target dose (mg)
ACE-I		
Captopril ^a 2 lần 1 ngày	6.25 t.i.d.	50 t.i.d.
Enalapril 2 lần 1 ngày	2.5 b.i.d.	20 b.i.d.
Lisinopril ^b 1 lần 1 ngày	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.
Candesartan	4–8 o.d.	32 o.d.
Valsartan	40 b.i.d.	160 b.i.d.
Losartan ^{b,c}	50 o.d.	150 o.d.

INDIVIDUALIZE

captopril xài khi tụt HA: vì tác dụng 4-6h, nếu có tụt HA thì nó chỉ có tác dụng 4-6h à, còn mấy cái kai tác dụng cả ngày. ST do hẹp 2 lá, ST do bệnh MV, HA cỡ 100 à.

trong ST có hoạt hóa hệ TK giao cảm, thuốc ức chế hoạt hóa này.

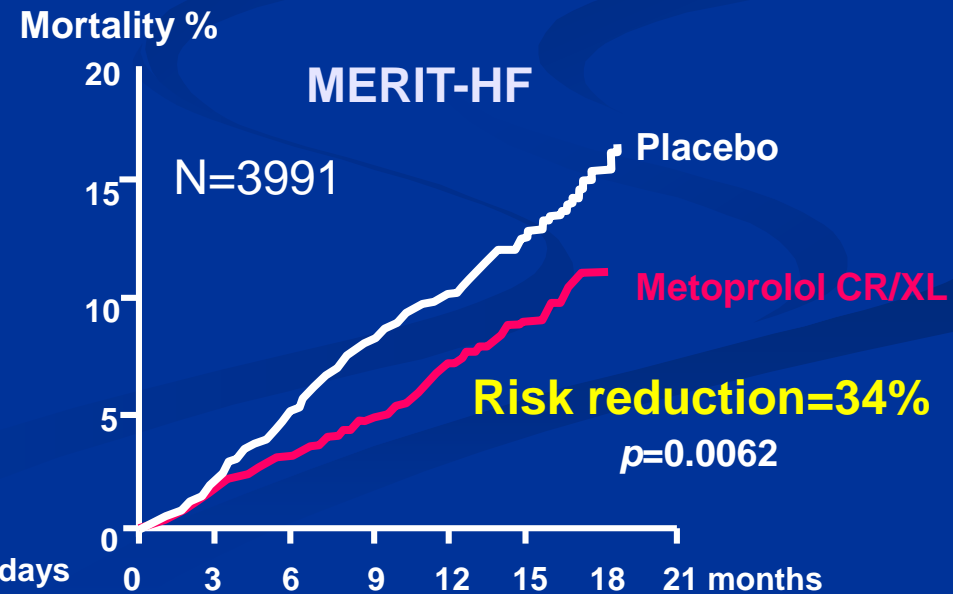
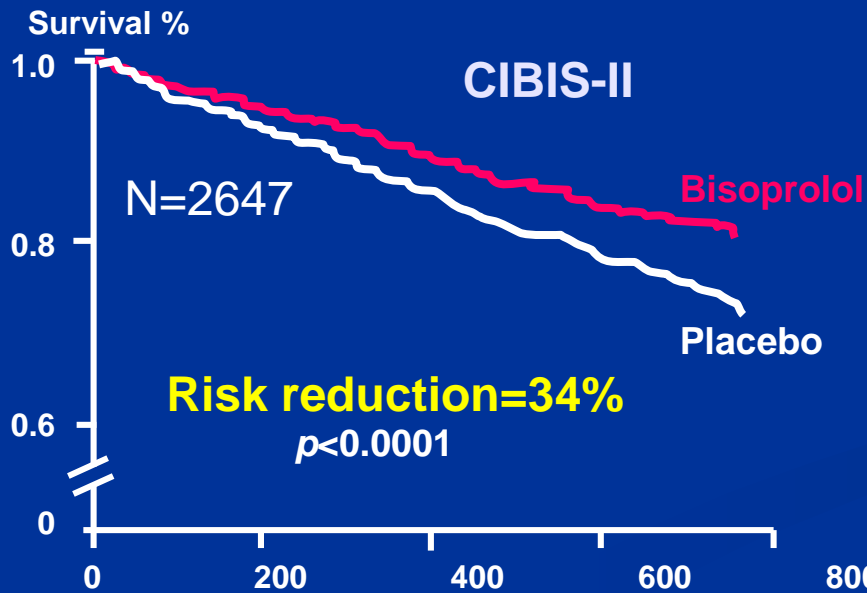
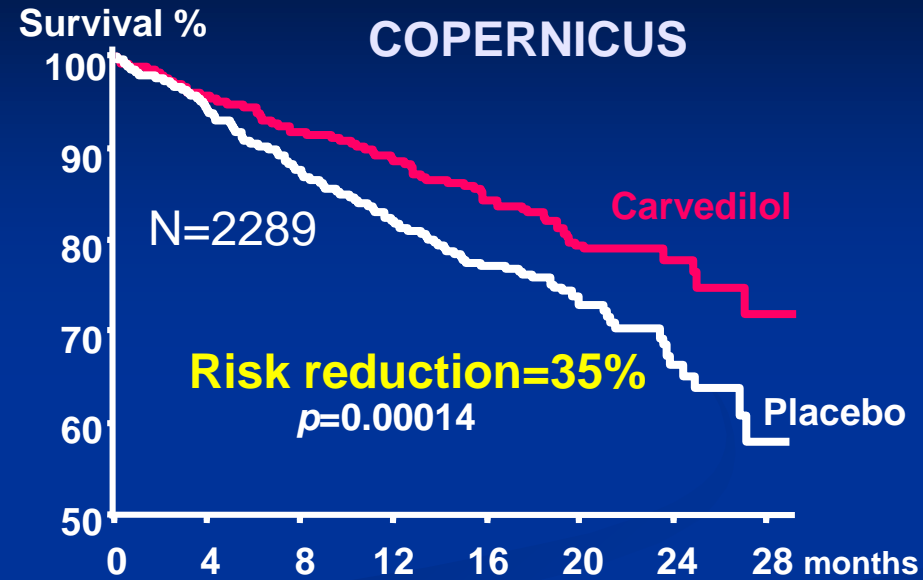
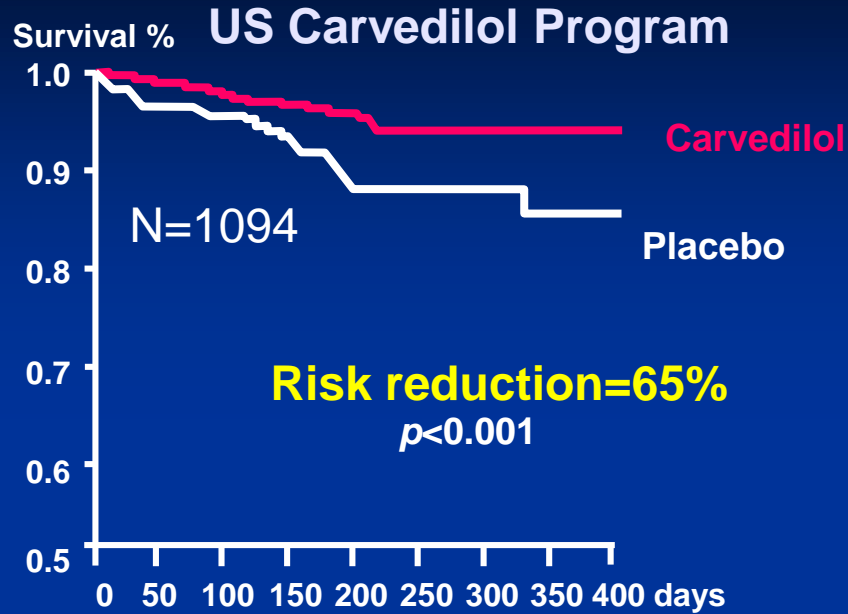
THUỐC ỨC CHẾ BÊTA

- 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)

thường khi nào BN ST ổn định: bớt khó thở, bớt phù. đa số BN đó ng ta khởi đầu điều trị bằng lợi tiểu, UCMC rồi mới dùng BB.



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



Evidence-based doses of Betablockers in HFrEF

	Starting dose (mg)	Target dose (mg)
Beta-blockers		
Bisoprolol	1.25 o.d.	10 o.d.
Carvedilol	3.125 b.i.d.	25 b.i.d. ^d
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5-25 o.d.	200 o.d.
Nebivolol ^c	1.25 o.d.	10 o.d.

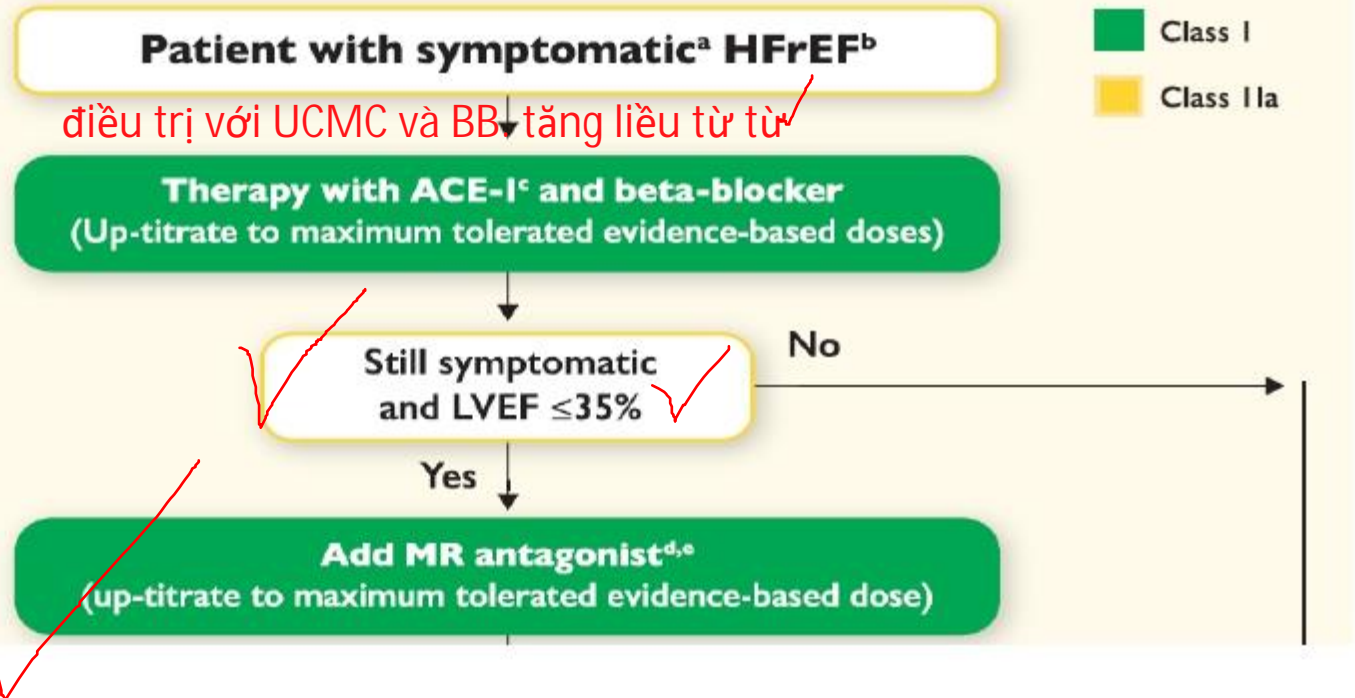
Double dose every 2 weeks, if tolerated
watch heart rate, **INDIVIDUALIZE**

tăng liều mỗi 2 tuần, nếu BN tốt lên, còn xấu thì ngưng.

What do the Guidelines say?

ST phân suất tổng máu giảm

Diuretics to relieve symptoms and signs of congestion

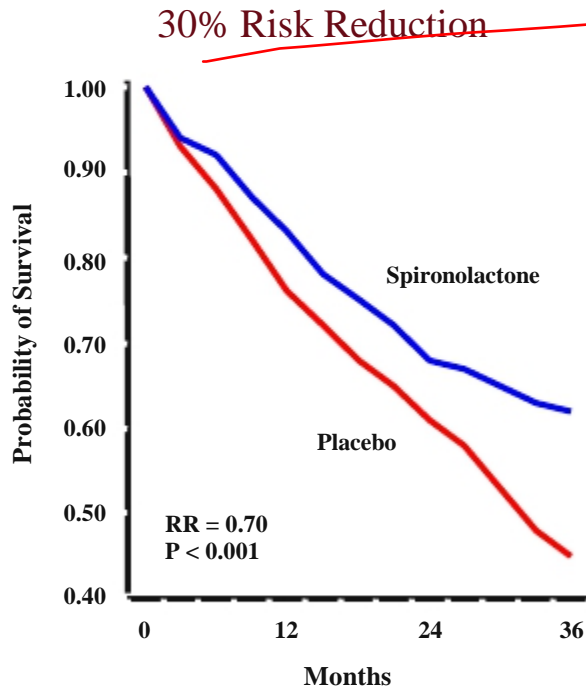


Mineralocorticoid Receptor Antagonists in HF

BN đã sd UCMC, BB mà còn trch khó thở, dù ST độ II,III, IV đều dc thêm lợi tiểu kháng aldosteron để cải thiện tỉ lệ tử vong

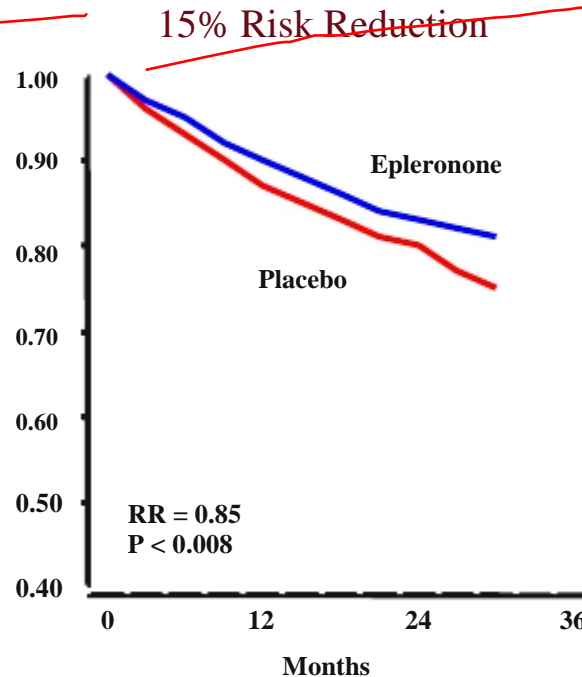
RALES (Severe HFrEF)

Pitt NEJM 1999



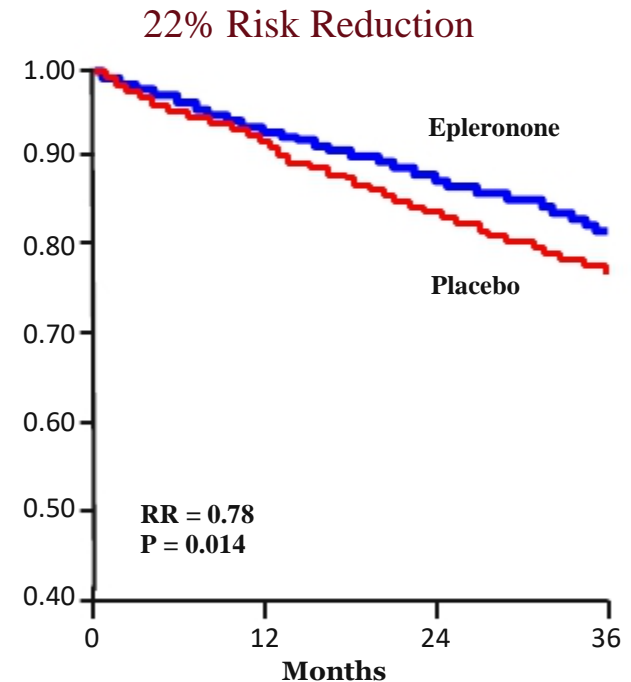
EPHESUS (Post-MI)

Pitt NEJM 2003



EMPHASIS (Mild HFrEF)

Zannad NEJM 2011



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

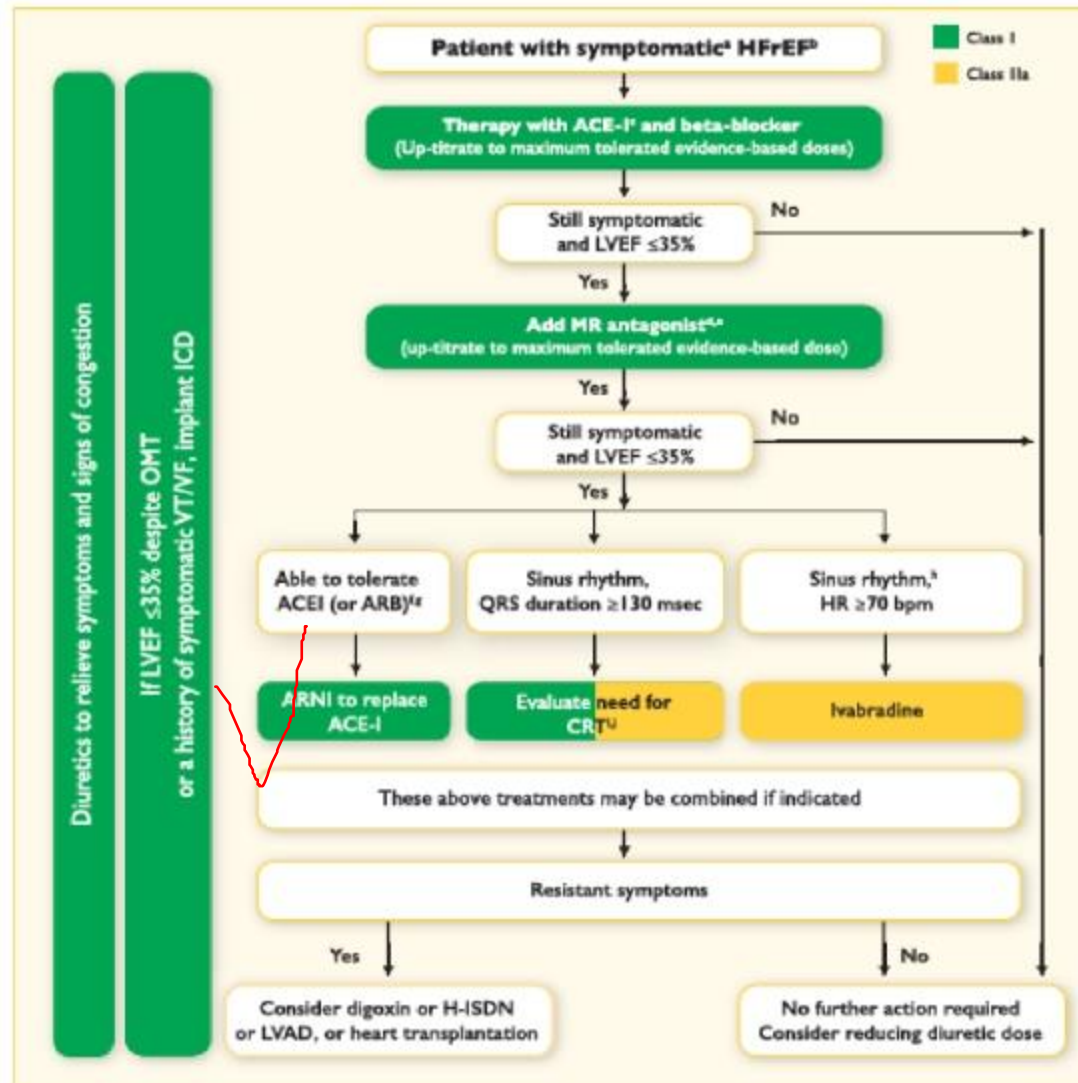
Evidence-based doses of Aldosterone-Antagonists in **HF_rEF**

	Starting dose (mg)	Target dose (mg)
MRAs		
Eplerenone	25 o.d.	50 o.d. ✓
Spironolactone	25 o.d.	50 o.d.

Increase dose in 2 weeks, if tolerated
INDIVIDUALIZE



Therapy of Heart Failure with **reduced** Ejection Fraction (HFrEF)



Ivabradine

- * Blocks I_f channel
- * Slows heart rate chậm nhịp: làm BN dễ thở, dễ thích ứng cuộc sống.
- * Few if any other CV effects
- * SHIFT Trial
 - ♦ > 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 $\geq 70/\text{min}$

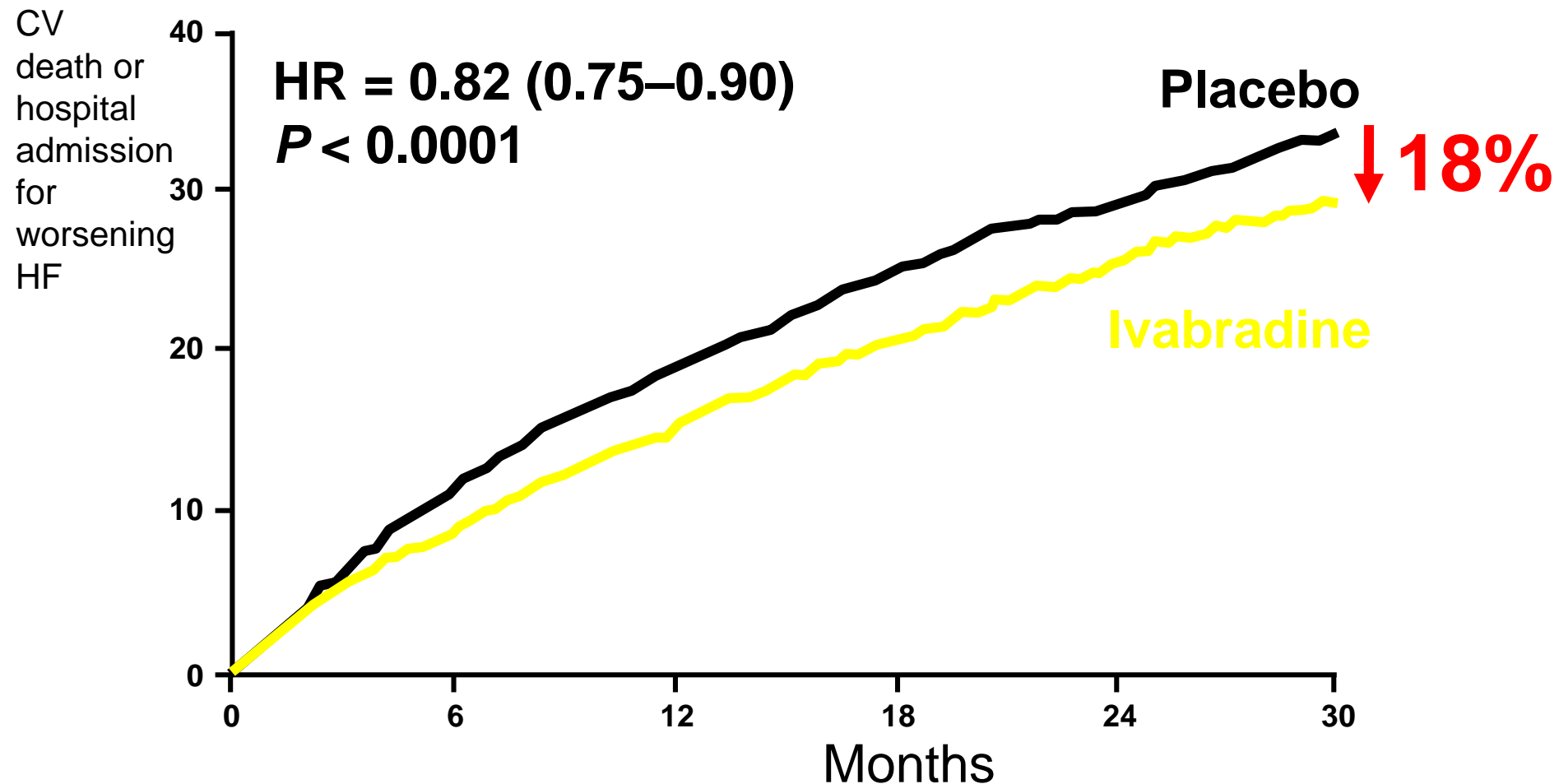




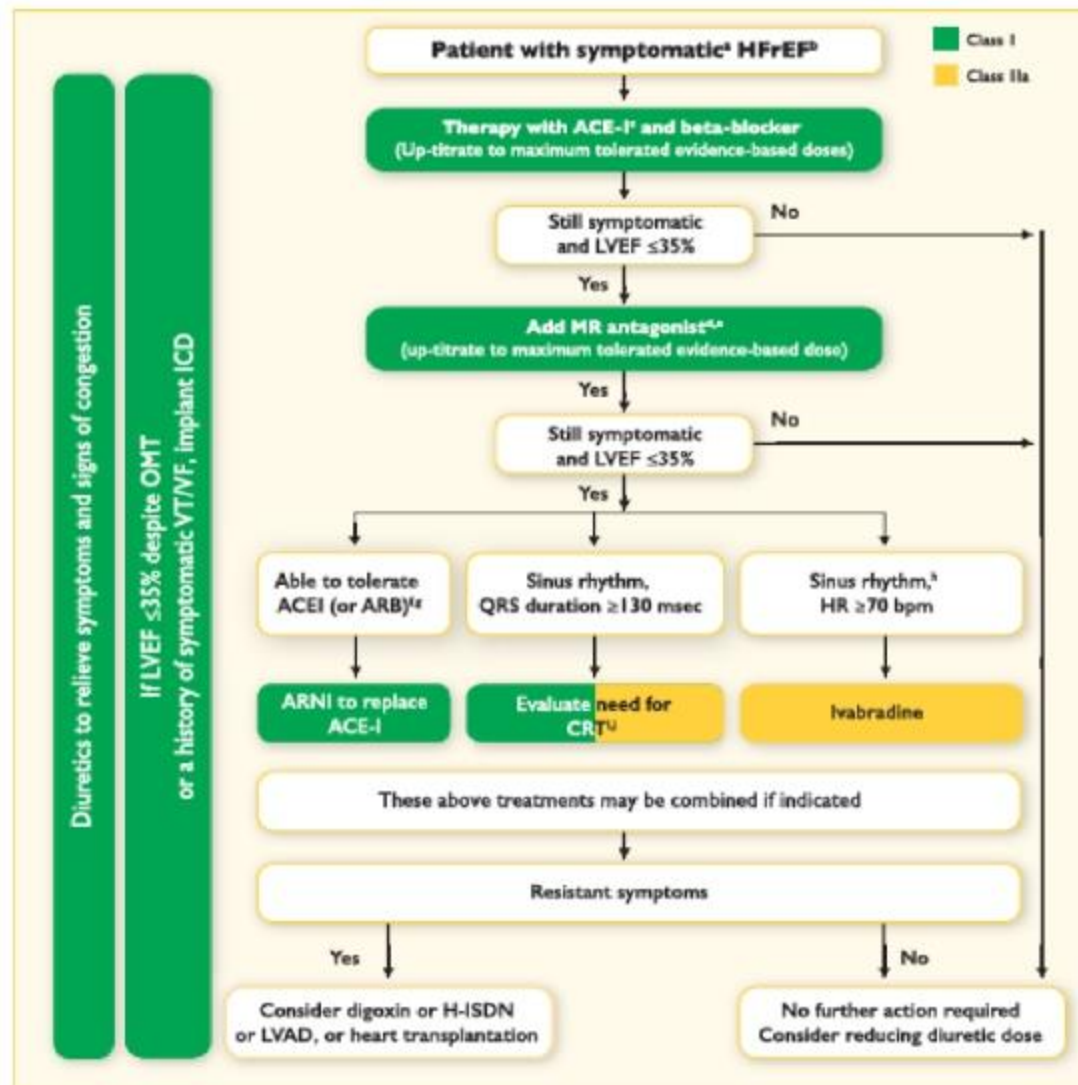
Table 7.2 Evidence-based doses of disease-modifying drugs in key randomized trials in heart failure with reduced ejection fraction (or after myocardial infarction)

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

5mg, 1vx2

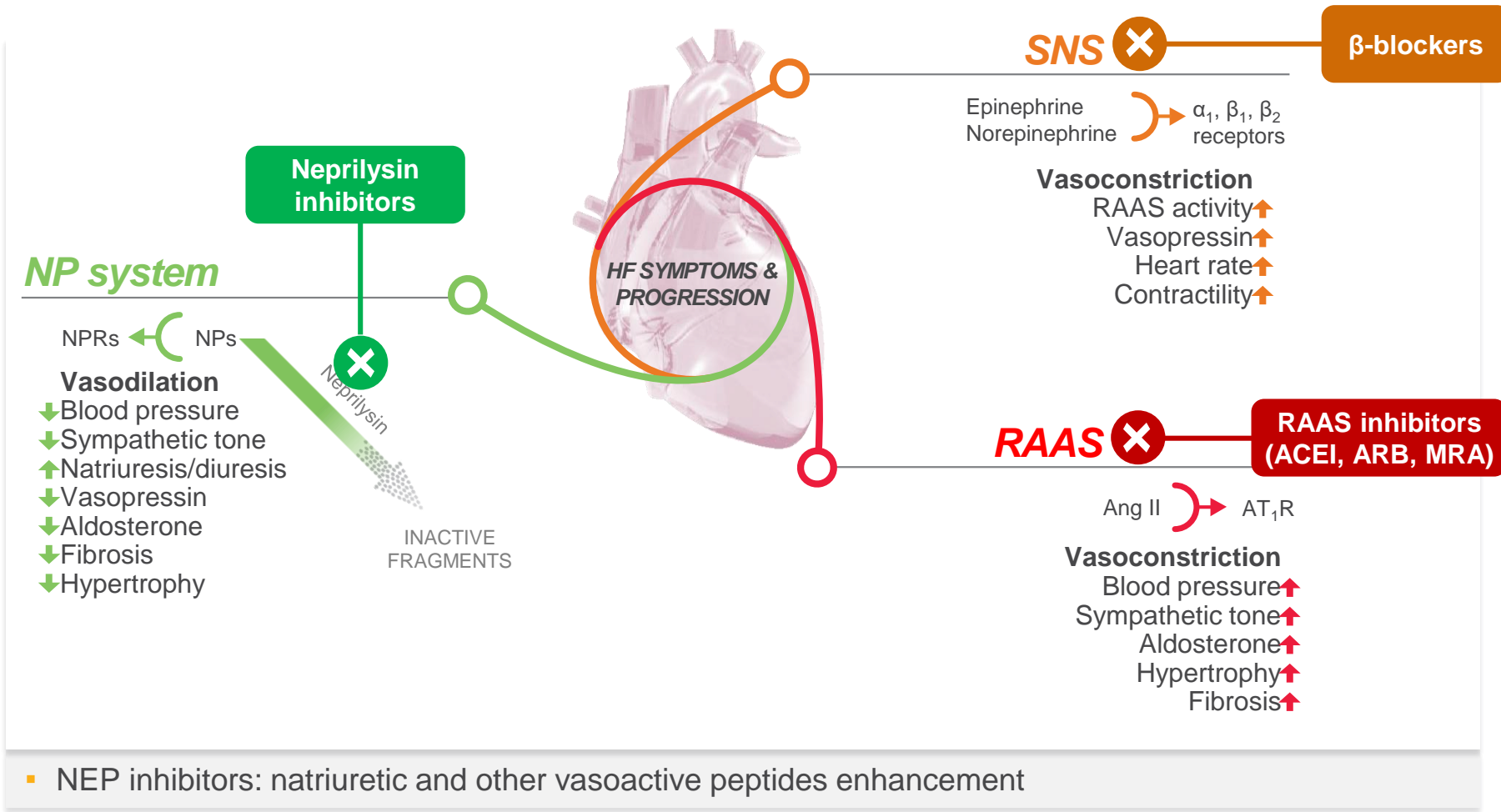
tình huống: BN đang dc điều trị, UCMC, BB, lợi tiểu kháng aldosteron, và nhịp tim 85l/p để tối ưu điều trị cho bn, cần làm gì? sd ivabradine cho BN THA, tim nhanh, tiền căn hen, thì toa sẽ k dùng BB.

Therapy of Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF)



Evolution of pharmacologic approaches in HF:

Neprilysin inhibition as a new therapeutic strategy in patients with HF1



ACEI=angiotensin-converting-enzyme inhibitor; Ang=angiotensin;
 ARB=angiotensin receptor blocker; AT₁= 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

1. McMurray et al. Eur J Heart Fail. 2013;15:1062–73;
 Figure references: 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

(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.

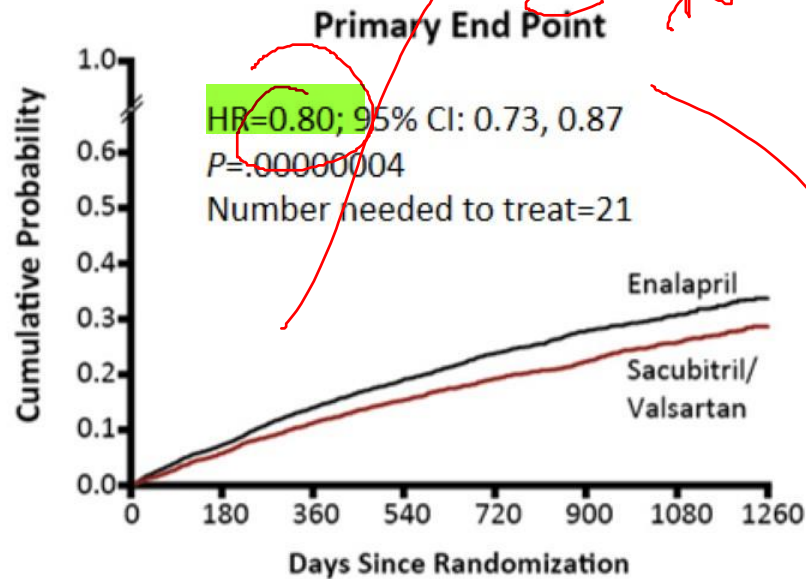
ORIGINAL ARTICLE

Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure

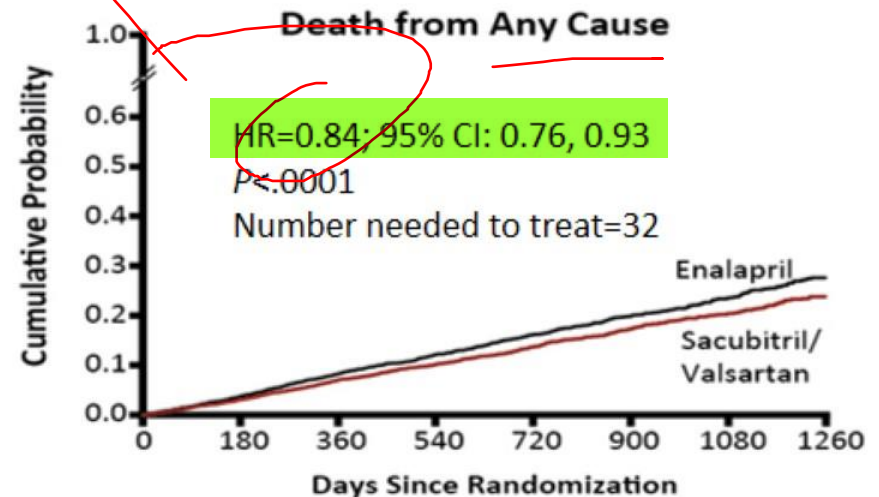
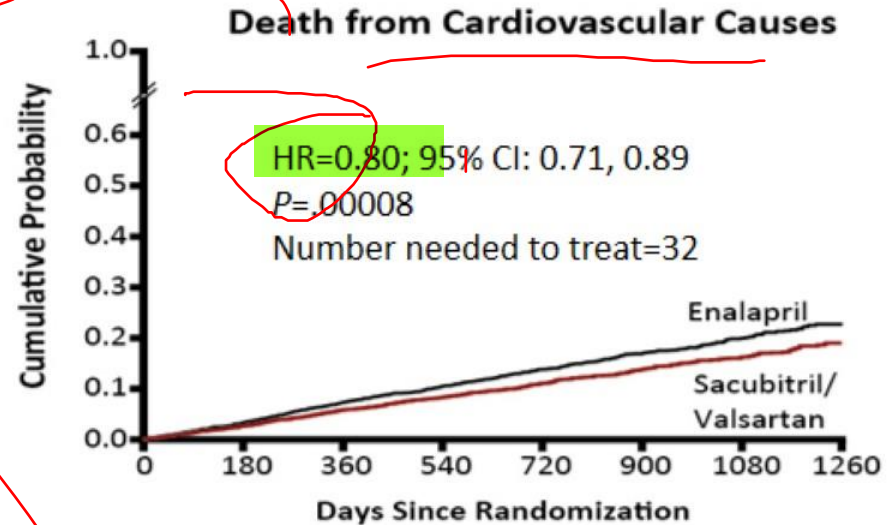
John J.V. McMurray, M.D., Milton Packer, M.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H.,
Jianjian Gong, Ph.D., Martin P. Lefkowitz, M.D., Adel R. Rizkala, Pharm.D.,
Jean L. Rouleau, M.D., Victor C. Shi, M.D., Scott D. Solomon, M.D.,
Karl Swedberg, M.D., Ph.D., and Michael R. Zile, M.D.,
for the PARADIGM-HF Investigators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

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



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



No. at Risk	4187	4056	3891	3282	2478	1716	1005	280
LCZ696								
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 t.i.d.	50 t.i.d.
Enalapril	2.5 b.i.d.	20 b.i.d.
Lisinopril ^b	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.
Beta-blockers		
Bisoprolol	1.25 o.d.	10 o.d.
Carvedilol	3.125 b.i.d.	25 b.i.d. ^d
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5–25 o.d.	200 o.d.
Nebivolol ^c	1.25 o.d.	10 o.d.
ARBs		
Candesartan	4–8 o.d.	32 o.d.
Valsartan	40 b.i.d.	160 b.i.d.
Losartan ^{b,c}	50 o.d.	150 o.d.
MRAs		
Eplerenone	25 o.d.	50 o.d.
Spironolactone	25 o.d.	50 o.d.
ARNI		
Sacubitril/valsartan	49/51 b.i.d.	97/103 b.i.d.
If-channel blocker		
Ivabradine	5 b.i.d.	7.5 b.i.d.

49/51

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.

THUỐC TRỢ TIM

- Ức chế hoạt động men Na–K/ATPase → ứ sodium
→ kéo theo calcium vào nội bào
- Sử dụng đường tĩnh mạch và đường uống
- Chỉ định
 - + Suy tim tâm thu với rung nhĩ đáp ứng thất nhanh
 - + Suy tim tâm thu nhịp xoang
- Thuốc làm giảm triệu chứng và số lần nhập viện nhưng không ảnh hưởng lên tỷ lệ tử vong

- Điều trị phẫu thuật : van tim, bệnh mạch vành
- Đặt máy tạo nhịp
- Cấy máy phá rung
- Dụng cụ hỗ trợ thất
- Ghép tim

