

KHỞI TRÌ CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ SUY TIM CHO NGƯỜI BỆNH NHẬP VIỆN VÌ SUY TIM CẤP:

NHỮNG ĐIỂM LƯU Ý

BS NGUYỄN THANH HIỀN
TRUNG TÂM TIM MẠCH BV ĐHYD TP HỒ CHÍ MINH
NGUYỄN BS BV NHÂN DÂN 115

Dàn bài

- Tại sao cần điều trị sớm và đủ theo guideline
- Cần quan tâm những vấn đề gì trước khởi trị?
- Các bằng chứng mới
- Nên bắt đầu và điều chỉnh như thế nào?
- Thông điệp mang về

Tại sao cần điều trị sớm và đủ theo guideline

- Năm 2021 hội ST và ESC xb Guide ĐT ST, trong đó đề nghị td sớm BN STC sau XV và bắt đầu ĐT thuốc sớm, nhưng mức độ bằng chứng thấp và liều thuốc còn chưa rõ ràng.
- Các thuốc ĐT ST uống như β blockers; ức chế RAS/ARNI, MRA và gần đây là SGLT2 Ins đã được chứng minh lợi ích lâu dài trên BN ST mạn ổn định.
- Làm thế nào để tối ưu các thuốc ĐT ST trong giai đoạn mong manh “so-called vulnerable phase” sau STC còn chưa rõ.
- Một số phân tích hồi cứu và vài NC quan sát dù nhỏ và chưa đủ mạnh để kết luận các chiến lược ĐT khác sau sau STC.
- Tăng liều nhanh các thuốc ĐT theo guideline với sự theo dõi chặt chẽ trong và sớm sau XV có thể có ảnh hưởng tốt lên kết cục LS.

(1) A randomized study (ECAD-HF). Eur J Heart Fail 2022; 24: 219–26.

(2) Eur J Heart Fail 2021; 23: 1170–81.

(3) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.

Thuốc sử dụng sau nhập viện trên BN HFrEF: 17 106 bệnh nhân suy tim

Table 3. Medication Use Following HF Hospitalization Among Patients With HFrEF

	Monotherapy n=3777	Dual Therapy n=7056	Triple Therapy n=2286
Medications by class, n (%)			
ACEIs, ARBs, or ARNI	1012 (26.8)	6394 (90.6)	2286 (100.0)
BBs	2598 (68.8)	6879 (97.5)	2286 (100.0)
MRA	167 (4.4)	839 (11.9)	2286 (100.0)
No dose escalation, n (%)	2365 (62.6)	2952 (41.8)	665 (29.1)
Maintenance dose, n (%)			
No. of patients who achieve maintenance dose	2468 (65.3)	6129 (86.9)	2120 (92.7)
Maintenance dose 50%–74% of target*	562 (22.8)	1528 (24.9)	692 (32.6)
Maintenance dose ≥75% of target*	254 (10.3)	745 (12.2)	242 (11.4)

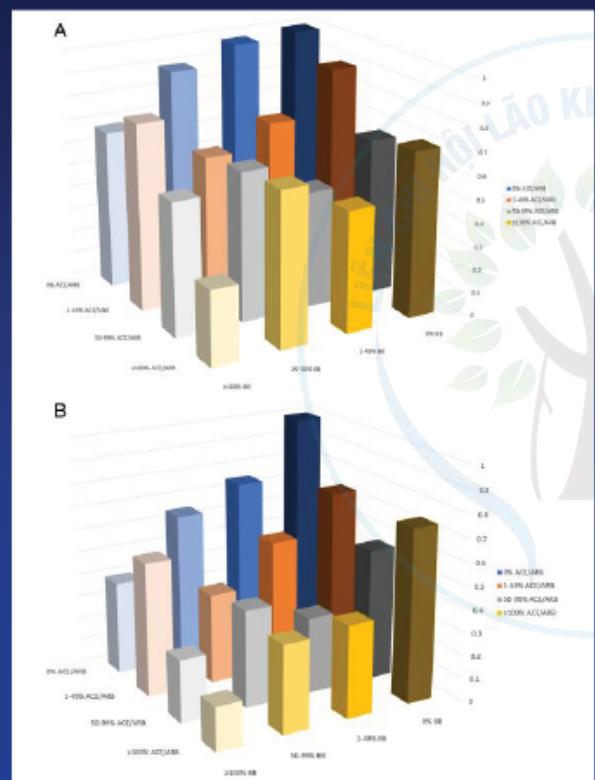
- 3987 BN không ĐT

Real-World Analysis of Guideline-Based Therapy After Hospitalization for Heart Failure. J Am Heart Assoc. 2020;9:e015042.
DOI: 10.1161/JAHHA.119.015042

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023

LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH

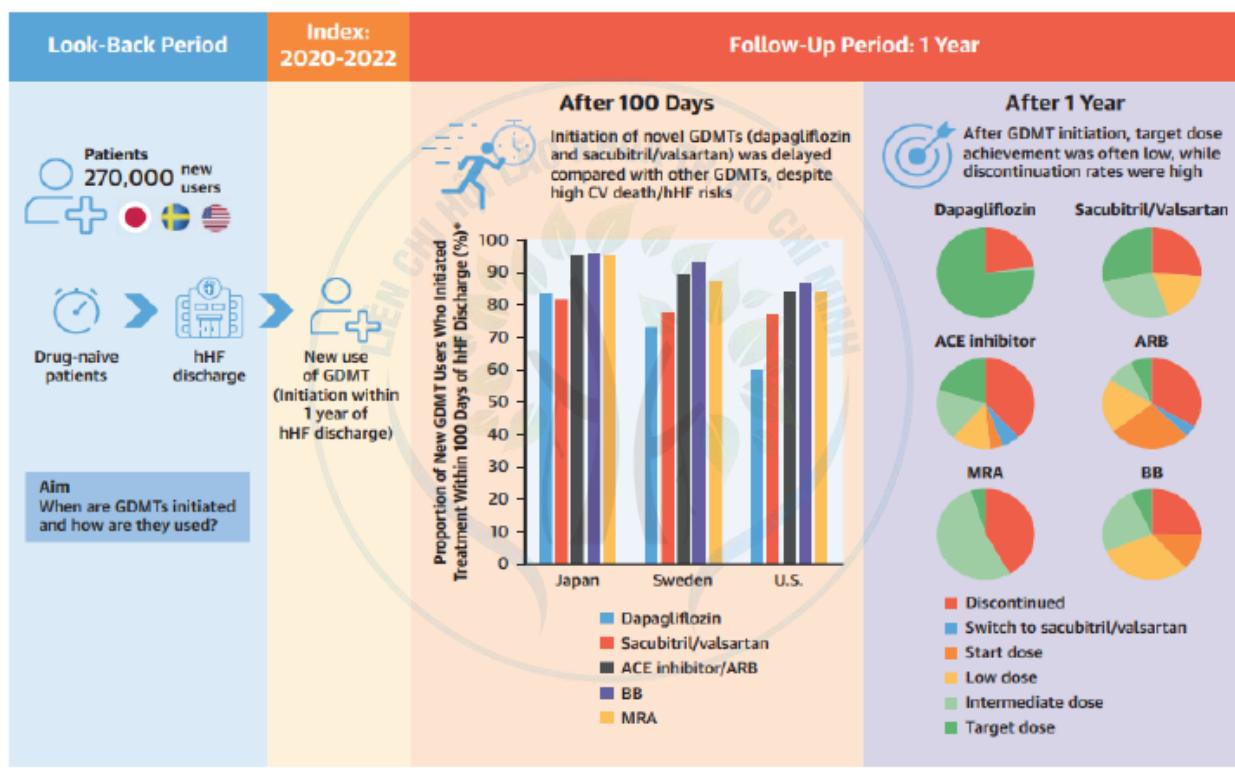
Effects of combined renin–angiotensin– aldosterone system inhibitor and beta-blocker treatment on outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: insights from BIOSTAT-CHF and ASIAN-HF registries



- (A) Hazard ratio of mortality and/or heart failure-related hospitalization for patients achieving a combination of 0%, 1–49%, 50–99% and ≥100% recommended treatment dose of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor/angiotensin receptor blocker (ARB) and β-blocker (BB) dose.
- (B) Hazard ratio of mortality for patients achieving a combination of 0%, 1–49%, 50–99% and ≥100% recommended treatment dose of ACEi/ARB and BB dose

European Journal of Heart Failure (2020) RESEARCH
ARTICLE doi:10.1002/ejhf.1869

Khởi đầu, điều chỉnh để đạt liều mục tiêu và ngừng GDMTs trên những BN mới sử dụng GDMTs sau HHF ở Nhật Bản, Thụy Điển và Hoa Kỳ

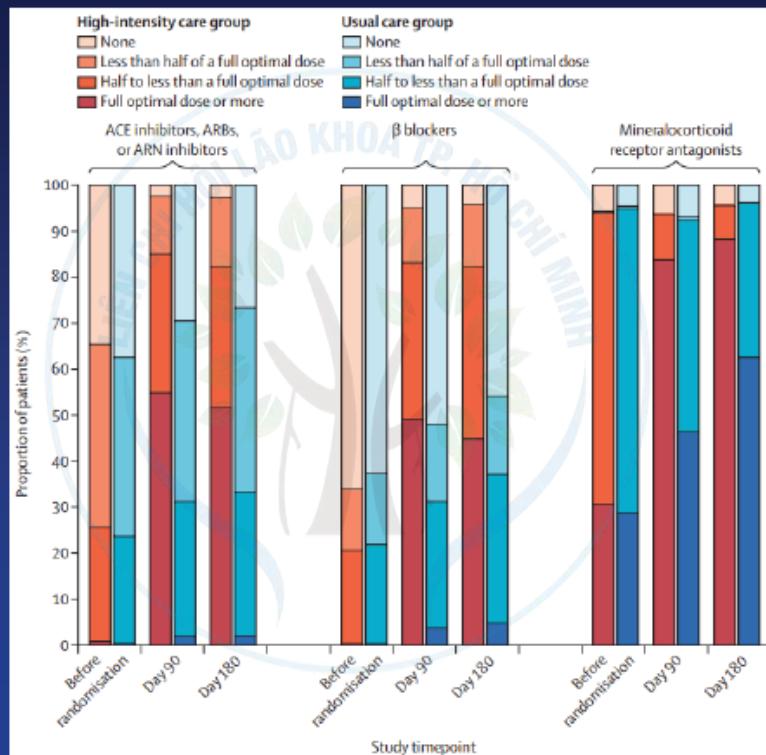


J Am Coll Cardiol HF 2022. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023

LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH

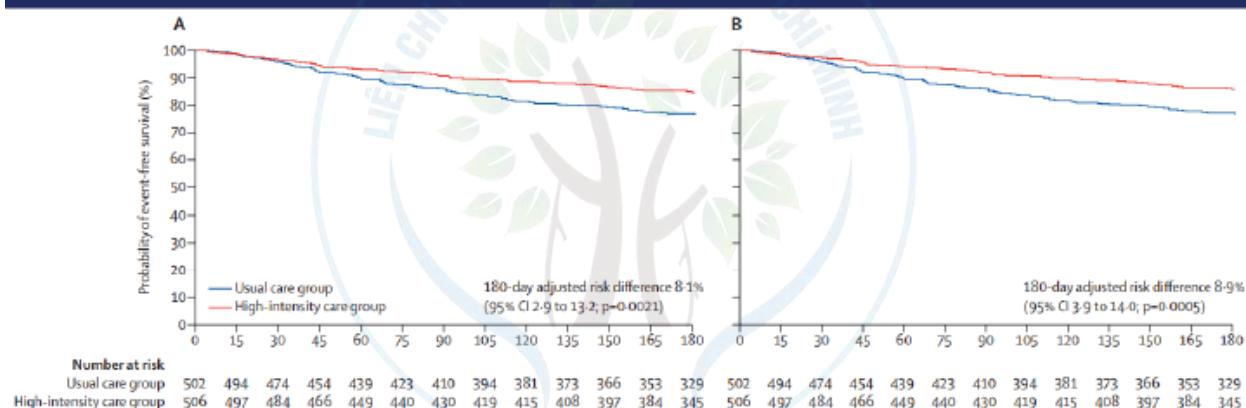
Oral guideline-directed medical therapies for heart failure prescribed, in high-intensity care and usual care groups by visit



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: 1938–52

STRONG-HF

- Adjusted Kaplan-Meier estimates of cumulative event-free survival with down-weighting of cohort 1 for all-cause death or heart failure readmission (A), all-cause death or heart failure excluding deaths due to COVID-19 (B)



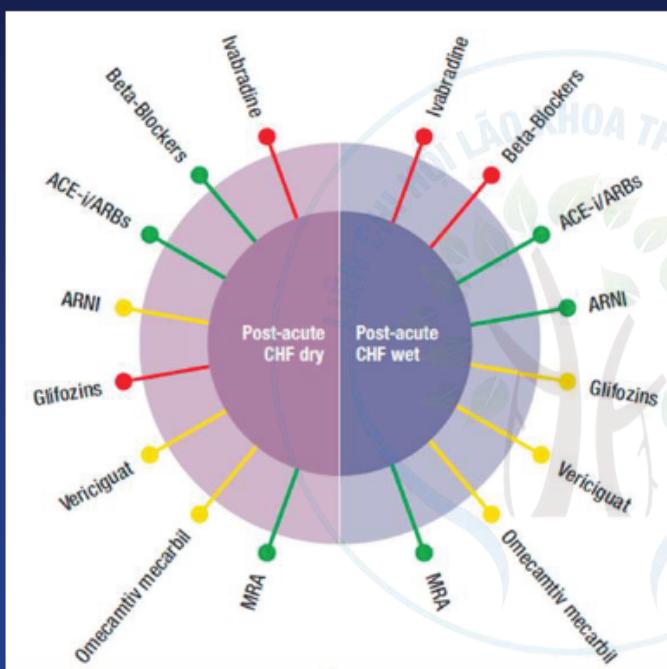
Safety, tolerability, and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised trial. Lancet 2022; 400: 1938–52

Cần quan tâm những vấn đề gì trước khởi trị?

- Thông số cơ bản
- Xác định độ nặng (shock tim, phải dùng thuốc vận mạch, tăng co bóp...)
- Nguyên nhân, YTTĐ (hóa trị, nhiễm trùng, NMCT có biến chứng cơ học...)
- Loại STC:
 - Mới khởi phát? Mạn mệt bù cấp? THA. Cung lượng cao...?
 - Thất tồn thương chủ yếu
 - Tưới máu và sung huyết (phổi hay ngoại biên, hoặc cả 2)
 - Type huyết động (lưu ý thêm kilip iii-iv, forrester)
- Bệnh đi kèm
- Thuốc đang ĐT

(1). Gheorghiade. M, Filippatos. GS, Felker. GL: "Diagnosis and Management of Acute Heart Failure Syndromes. In Boow.RO et al: *Braunwald's heart disease*. 11th. 2018: 518-539. (2). Meyer.TE et al: Acute Heart Failure and Pulmonary Edema. In Jeremias A & Brown.DL: *Cardiac intensicare*. 3th. 2019: 180-197. (3.) ESC 2021. (4). Arrigo. M et al: Acute heart failure. Nat Rev Dis Primers. 2020; 6(1): 18. doi:10.1038/s41572-020-0151-7.

Chúng ta bắt đầu với thuốc nào trong 4 loại?



- Sau STC còn sung huyết: Dùng chẹn BB sau, dùng UC RASS, SGLT2i
- Sau STC khô: Dùng SGLT2 sau
- Có thể dùng 2 or 3 thuốc cùng lúc

Optimizing Guideline-directed Medical Therapies for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction During Hospitalization. US Cardiology Review 2021;15:e07.
DOI: <https://doi.org/10.15420/usc.2020.29>
Looking for a Tailored Therapy for Heart Failure: Are We Capable of Treating the Patient Instead of the Disease? J. Clin. Med. 2021, 10, 4325.
<https://doi.org/10.3390/jcm10194325>

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023

LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH

Thiết kế nghiên cứu



**BN suy tim phân suất tống máu giảm
nhập viện vì đợt mất bù cấp
(gồm 881 BN)**

Ôn định

**Sacubitril/Valsartan
200 mg 2 lần/ngày***

**Enalapril
10 mg 2 lần/ngày***

so với

Khởi trị nội viện

Theo dõi 8 tuần

Tiêu chí chính: Tỷ lệ thay đổi mức NT-proBNP so với ban đầu

An toàn: Giảm chức năng thận, tăng kali máu, hạ HA có triệu chứng, phù mạch

Thăm dò: Kết cục lâm sàng nghiêm trọng: Tử vong, nhập viện do suy tim, sử dụng dung cụ hỗ trợ thất trái (LVAD) hoặc phải chờ ghép tim

*Liều mục tiêu

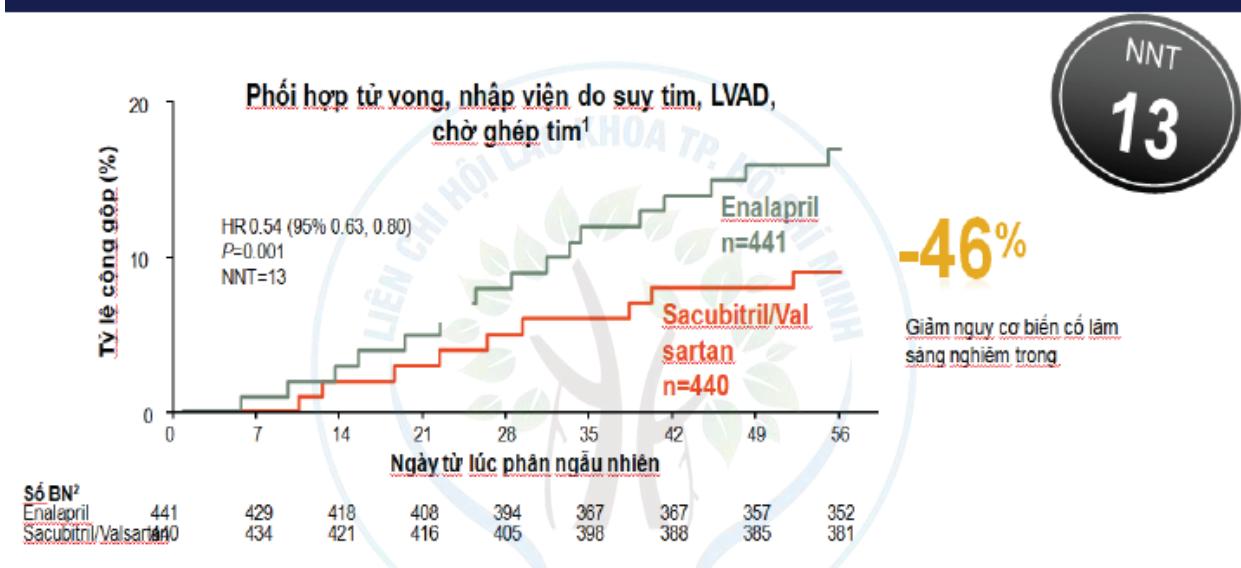
Velazquez EJ, et al. *N Engl J Med.* doi:10.1056/NEJMoa1812851.

Tiêu chuẩn nhận bệnh chính

- Nhập viện do suy tim mất bù cấp
- LVEF ≤ 40% trong vòng 6 tháng gần nhất
- NT-proBNP ≥ 1600 pg/mL hoặc BNP ≥ 400 pg/mL tại thời điểm nhận bệnh
- Điều trị ổn định trong thời gian nằm viện
 - SBP ≥ 100 mmHg trong 6 giờ trước; không hạ huyết áp có triệu chứng
 - Không tăng liều thuốc lợi tiểu đường tĩnh mạch trong 6 giờ trước
 - Không sử dụng thuốc dẫn mạch đường tĩnh mạch trong 6 giờ trước
 - Không sử dụng thuốc tăng co bóp cơ tim đường tĩnh mạch trong 24 giờ trước

Velazquez EJ, et al. *N Engl J Med.* doi:10.1056/NEJMoa1812851

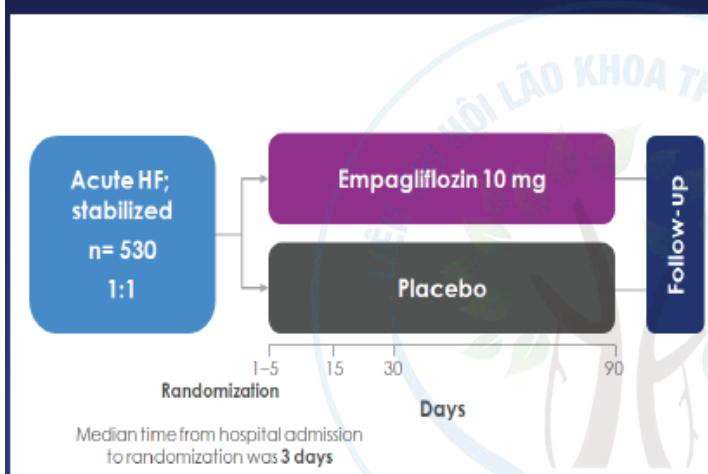
Gộp các tiêu chí lâm sàng



Sự cải thiện được đóng góp chủ yếu bởi việc giảm nguy cơ tử vong và tái nhập viện do suy tim

Velazquez EJ, et al. N Engl J Med. doi:10.1056/NEJMoa1812851

EMPULSE: NC nhằm đánh giá hiệu tác dụng của empagliflozin ở BN nhập viện vì suy tim cấp



Kết cục chính

- Lợi ích lâm sàng được đánh giá với tỷ lệ thắng dựa trên tổng hợp của:
 - Tử vong
 - Số lượng HFEs (bao gồm nhập viện vì HF (HHFs), đến BV khám khẩn cấp vì HF và BN ngoại trú đến khám ngoài kế hoạch)
 - Thời gian đến HFE
 - Thay đổi so với ban đầu về điểm KCCQ-TSS sau 90 ngày điều trị

CV, cardiovascular; HF, heart failure; HFE, heart failure event; HHF, hospitalization for heart failure; KCCQ-TSS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score; NT-proBNP, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide.

Tromp J et al. Eur J Heart Fail. 2021;23:826;

EMPULSE: Tiêu chuẩn nhận bệnh và loại trừ

Tiêu chuẩn nhận vào

- Nhập viện vì suy tim mắt bù cấp (de novo hoặc suy tim mạn mắt bù), bất kể EF
- Điều trị ổn định trong thời gian nằm viện.
- Ngủ nhiên, ≥ 24 giờ và không muộn hơn 5 ngày sau khi nhập viện, càng sớm càng tốt sau khi ổn định và khi còn nằm viện
- Tăng NT-proBNP or BNP:
Không AF: NT-proBNP ≥ 1600 pg/ml hoặc BNP ≥ 400 pg/ml.
Với AF: NT-proBNP ≥ 2400 pg/ml hoặc BNP ≥ 600 pg/ml.
- Điều trị với liều tối thiểu 40 mg Furosemide IV (hoặc liều tương đương với các lợi tiểu quai IV khác)

Tiêu chuẩn loại trừ

- Sốc tim
- HHF khởi phát do NN thứ phát (ví dụ NMCT cấp, PE)
- Đã lên kế hoạch hoặc đã được tái thông tim (trong vòng 30 ngày) hoặc PT tim lớn/can thiệp/cấy thiết bị.
- ACS, MI, đột quỵ hoặc TIA trước đó trong vòng 90 ngày
- eGFR < 20 ml/min/1.73 m²
- Đái tháo đường típ 1

ACS, acute coronary syndrome; AF, atrial fibrillation; AHF, acute heart failure; BNP, brain natriuretic peptide; EF, ejection fraction; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HF, heart failure; HHF, hospitalization for heart failure; IV, intravenous; MI, myocardial infarction; NT-proBNP, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; TIA, transient ischaemic attack.

Tromp J et al. Eur J Heart Fail. 2021;23:826.

EMPULSE: Tiêu chuẩn BN ổn định sau nhập viện vì suy tim cấp

Thỏa tất cả các tiêu chí sau đây:

1

HATThu ≥ 100 mmHg
và không
triệu chứng THA
trong **6 giờ**
trước đó

2

Không tăng
liều thuốc lợi tiểu
tĩnh mạch trong
6 giờ trước đó.

3

Không dùng thuốc
giãn mạch
tĩnh mạch
bao gồm nitrates
trong vòng **6 giờ**
trước đó.

4

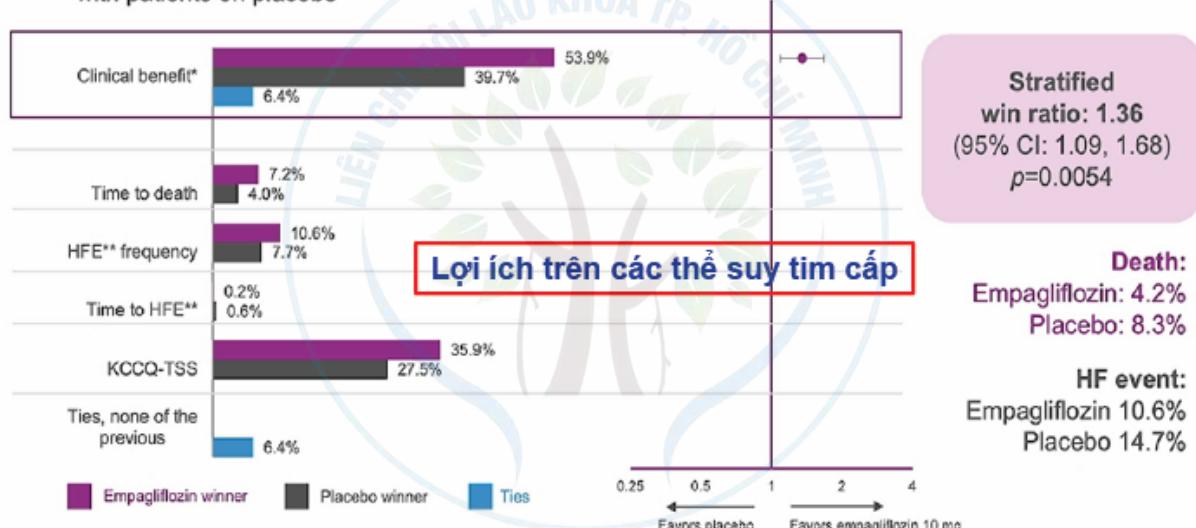
Không dung thuốc
tăng co bóp cơ tim
trong **24 giờ**
trước đó.

Tromp J et al. Eur J Heart Fail. 2021;23:826.

NGHIÊN CỨU EMPULSE-AHA 2021

Primary endpoint

- Patients treated with empagliflozin were 36% more likely to experience a clinical benefit* compared with patients on placebo

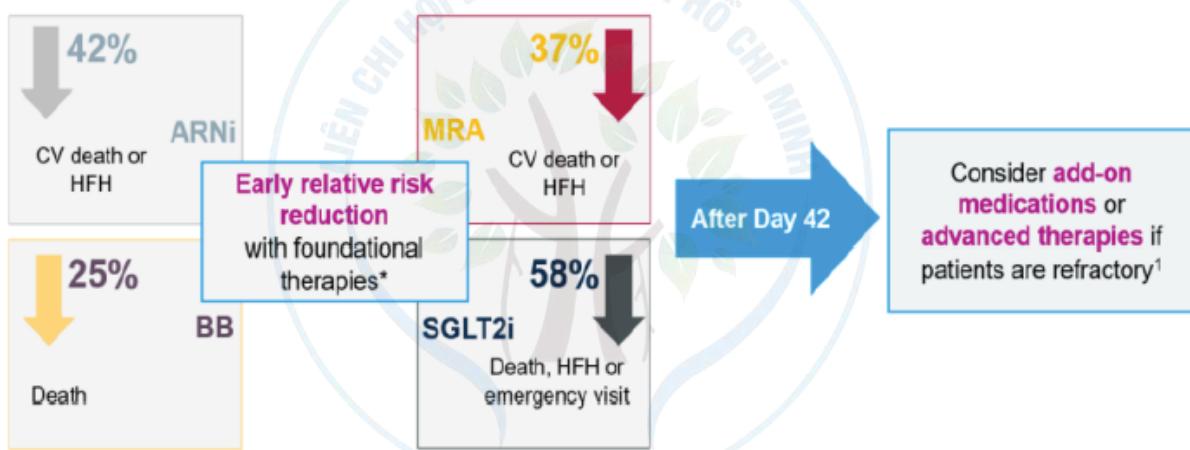


Numbers reflect percentage of comparisons. For the components of the win ratio these numbers do not reflect randomized comparisons. *Composite of death, number of HFEs, time to first HFE and change from baseline in KCCQ-TSS after 90 days of treatment. **HFE includes hospitalizations for heart failure, urgent heart failure visits, and unplanned outpatient visits. CI, confidence interval; HFE, heart failure event; KCCQ-TSS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire total symptom score.

Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al., for the EMPULSE Trial Investigators. Empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: the EMPULSE trial. Presented at: the 2021 American Heart Association Scientific Sessions. Virtual: November 14, 2021. Late-breaking session 5

Lợi ích của việc bắt đầu điều trị HF sớm trên bệnh nhân HFrEF*

Bắt đầu sớm đồng thời hoặc theo trình tự nhanh chóng các **liệu pháp cơ bản** ở BN nhập viện mang lại lợi ích lâm sàng rõ ràng trong vòng 30 ngày kể từ khi bắt đầu, cho phép bác sĩ lâm sàng xác định BN kháng trị để có thể bổ sung kịp thời liệu pháp điều trị.



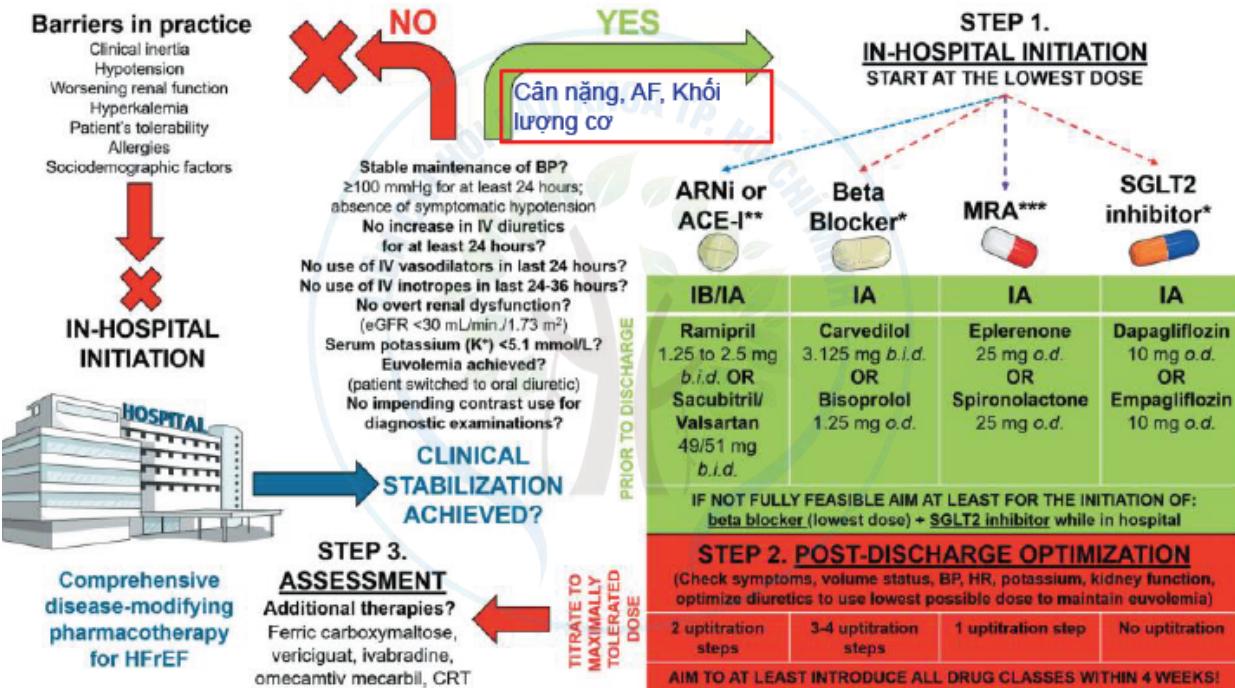
*Dựa trên dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng COPERNICUS2, EMPHASIS-HF 3, PIONEER-HF4 và EMPEROR-Reduced 5.

1. Greene SJ et al. JAMA Cardiol 2021;6:743-744; 2: Krum H et al. JAMA 2003;289:712-718; 3. Zannad F et al. N Engl J Med 2011; 364:11-21; 4. Velaquez EJ et al. N Engl J Med 2019;380:539-548; 5. Packer M et al. Circulation 2021;143:326-336.

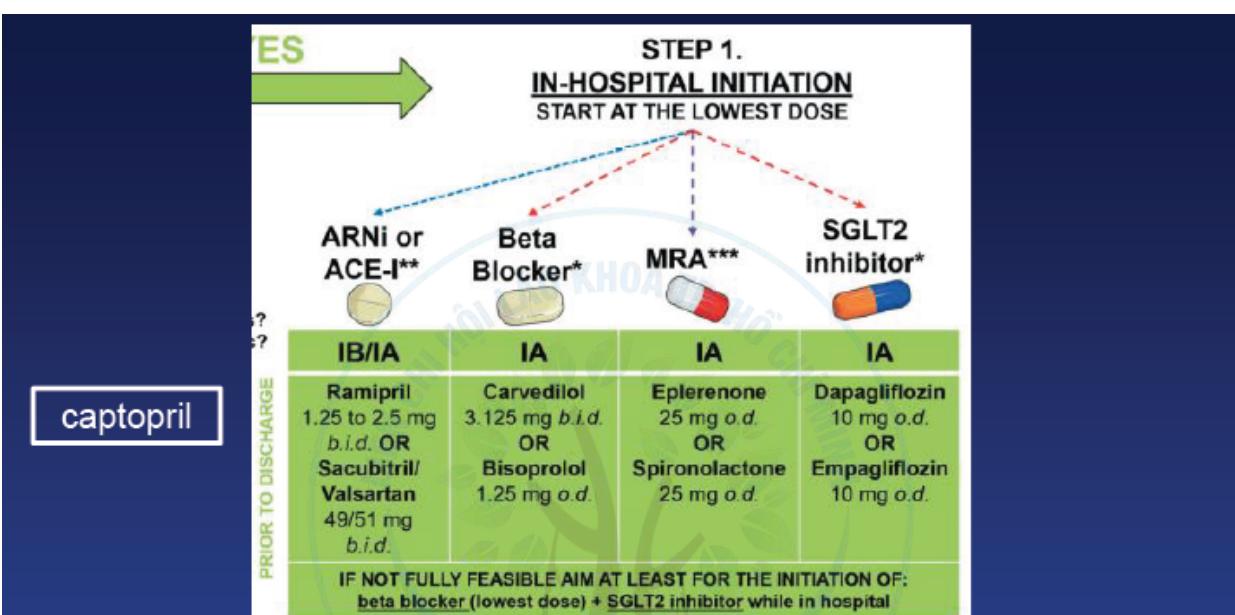
HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023

LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH

Một kế hoạch được đề xuất mô tả các rào cản chung đối với việc khởi động điều trị toàn diện cho BN nội trú suy tim phân suất tổng máu giảm HFrEF và một chiến lược cho thấy khả năng bắt đầu điều trị nội trú của cả bốn nhóm thuốc cơ bản ở liều thấp nhất hoặc liều lượng dễ dung nạp nhất cho từng BN.



'Time is prognosis' in heart failure: time-to-treatment initiation as a modifiable risk factor. ESC Heart Failure 2021; 8: 4444–4453



*Đối với những BN không thể bắt đầu liều pháp cơ bản với 4 nhóm thuốc, NÊN CAN NHẮC bắt đầu đồng thời **thuốc SGLT2 Is** và **thuốc chẹn beta** ở mức tối thiểu **trước khi XV** (màu đỏ).

ARNI nên được bắt đầu với **liều thấp nhất trước khi xuất viện nhưng cũng có thể được dùng mới hoặc tốt nhất là **thay thế ACE-I trong vòng 2–4 tuần** sau khi xuất viện, tùy thuộc vào huyết áp (đường màu xanh lam).

***MRA có thể là thuốc cuối cùng trong số bốn loại thuốc với **liều khởi đầu 25 mg** một lần mỗi ngày trong **vòng 2–4 tuần** sau khi xuất viện tùy thuộc vào huyết áp, chức năng thận và nồng độ kali huyết thanh (vạch màu tím).

'Time is prognosis' in heart failure: time-to-treatment initiation as a modifiable risk factor. ESC Heart Failure 2021; 8: 4444–4453

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023

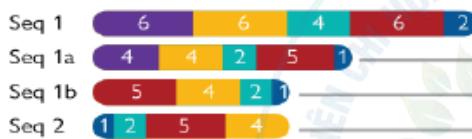
LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH

Khả năng giảm các biến cố từ việc nhanh chóng điều chỉnh liều và tối ưu hóa điều trị so với lịch trình thông thường



HF hospitalization or CV death

No treatment



Event probability at 1 year per 1000

1000

280.4

128.8

106.0

98.3

81.5

-22.8

-7.7

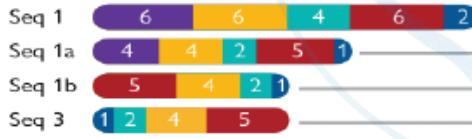
-16.8

-47.3



All-cause death

No treatment



Event probability at 1 year per 1000

1000

139.3

65.3

57.9

56.5

51.6

-7.4

-1.4

-4.9

-13.7

RASI Beta-blocker MRA ARNI SGLT2i

6 The numbers in the bars denote the duration of up-titration periods in weeks.

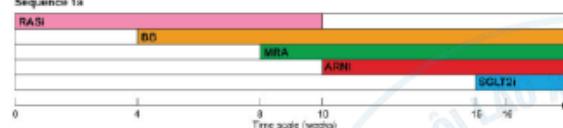
Accelerated and personalized therapy for heart failure with reduced ejection fraction. European Heart Journal (2022) 43, 2573–2587

A

Sequence 1



Sequence 1a



Sequence 1b



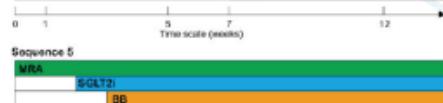
Sequence 2



Sequence 3



Sequence 4



Sequence 5

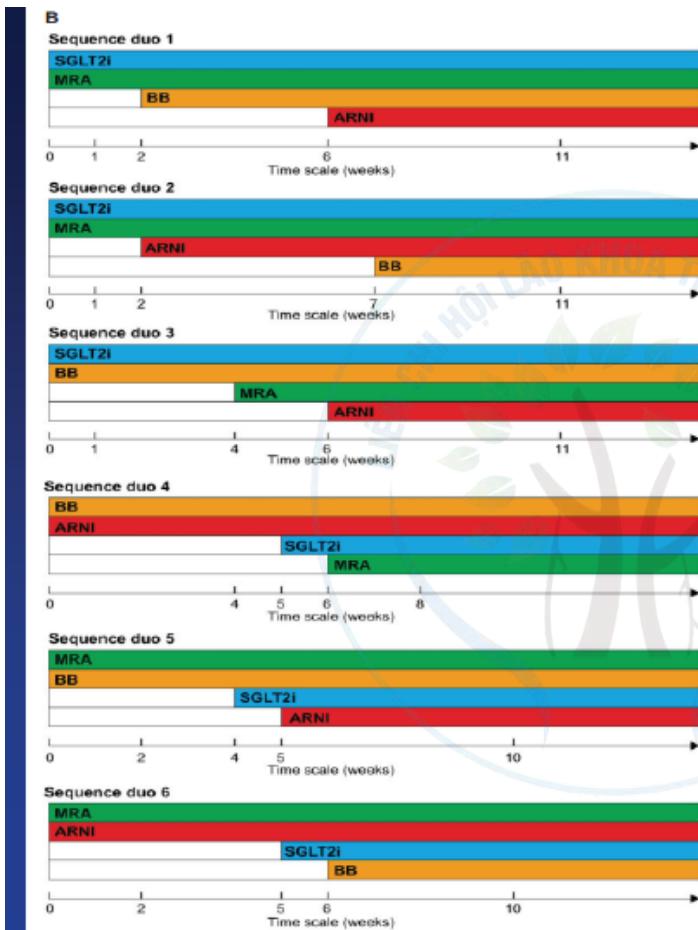


Trình tự dùng
thuốc và thời
gian chuẩn độ
thuốc

Accelerated and personalized therapy
for heart failure with reduced ejection
fraction. European Heart Journal
(2022) 43, 2573–2587

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023

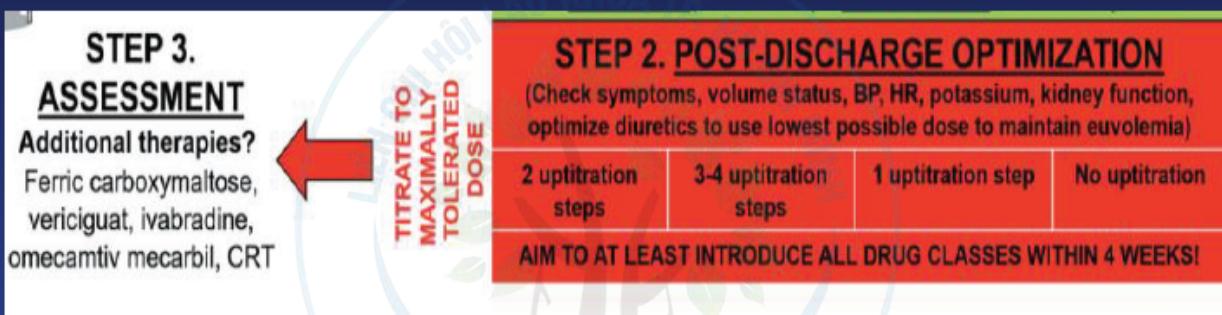
LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH



Trình tự dùng thuốc và thời gian chuẩn độ thuốc

Accelerated and personalized therapy for heart failure with reduced ejection fraction. European Heart Journal (2022) 43, 2573–2587

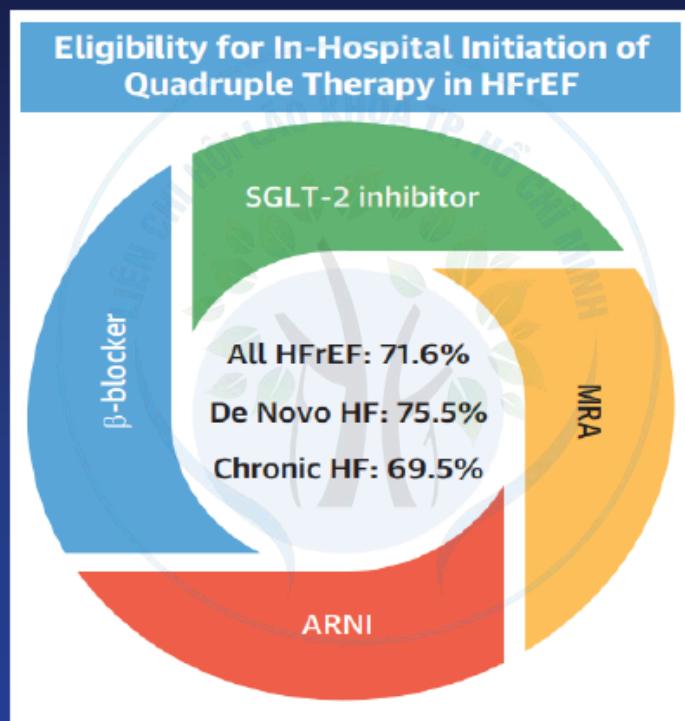
Một kế hoạch được đề xuất mô tả các rào cản chung đối với việc khởi động điều trị toàn diện cho BN nội trú suy tim phân suất tổng máu giảm HFrEF và một chiến lược cho thấy khả năng bắt đầu điều trị nội trú của cả bốn nhóm thuốc cơ bản ở mức thấp nhất hoặc liều lượng dễ dung nạp nhất cho từng BN.



Digoxin

'Time is prognosis' in heart failure: time-to-treatment initiation as a modifiable risk factor. ESC Heart Failure 2021; 8: 4444–4453

Khả năng bắt đầu thuốc trong bệnh viện



Moghaddam N, et al. J Am Coll Cardiol HF. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.10.013>

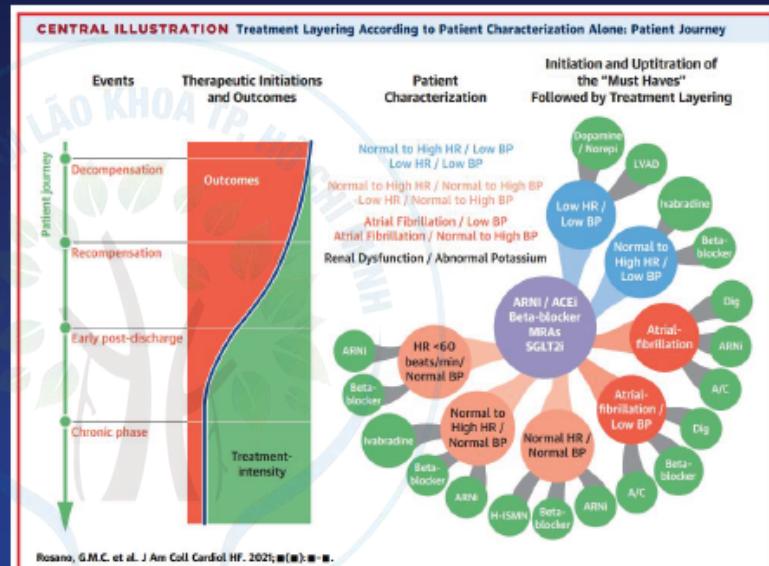
Tác dụng phụ liên quan đến thuốc và chiến lược giảm thiểu TDP

Clinical Parameters to Initiate and Titrate	Follow-up Laboratory and Clinical Parameters (Within 2-4 Weeks of Initiation)	When to Consider Reducing Dose or Discontinuing	Strategies to Mitigate Adverse Side Effects
ARNI/ACEinhibitor/ARB SBP >100 mm Hg eGFR >30 mL/min/1.73 m ² K ⁺ <5.4 mmol/L	Symptoms of postural hypotension, serum creatinine, serum potassium	Symptomatic postural hypotension, K ⁺ >5.4 mmol/L, serum increase creatinine >30% within 4 weeks of initiating	Recognize that early rise in serum creatinine is an anticipated effect of drug. Discontinue antihypertensive medications without cardiovascular benefit (eg, calcium-channel blockers). Can also consider novel potassium binders such as patromer and sodium zirconium cyclosilicate to enable the up titration of ARNI/ACE inhibitor/ARB and MRA if hyperkalemia persists
BB HR >60 beats/min SBP >100 mm Hg	No laboratory parameters needed. Heart rate and SBP	HR <50 beats/min (without PPM), symptomatic postural hypotension	If indicated as per practice guidelines, consider ICD/CRT implantation to mitigate risk of bradycardia
MRA SBP >100 mm Hg eGFR >30 mL/min/1.73 m ² K ⁺ ≤5.4 mmol/L	Symptoms of postural hypotension, serum creatinine, serum potassium	Symptomatic postural hypotension, K ⁺ >5.5 mmol/L, increase in serum creatinine >30% within 4 weeks of initiating	Discontinue antihypertensive medications without cardiovascular benefit (eg, calcium-channel blockers)
SGLT2i SBP >100 mm Hg eGFR >25 mL/min/1.73 m ²	Symptoms of postural hypotension, serum creatinine, glycemic control (if diabetic), serum/urine ketones and lactate (if presenting in acute decompensation), genital mycotic infection	Symptomatic postural hypotension, increase in serum creatinine >30% within 4 weeks of initiating, development of ketones or elevated lactate if patient presenting acutely decompensated	Recognize that early rise in serum creatinine is an anticipated effect of drug; proper genital hygiene; if genital mycotic infection develops, consider treating with a single oral dose of fluconazole 150 mg. Counsel patient to temporarily hold SGLT2i if acutely unwell (eg, viral illness, dehydration); stop SGLT2i 2-3 days before procedure or surgery

Optimizing Foundational Therapies in Patients With HFrEF How Do We Translate These Findings Into Clinical Care? J Am Coll Cardiol Basic Trans Science 2022;7:504–517

Thông điệp mang về

- So với chiến lược kinh điển, chiến lược bắt đầu sớm và tăng liều nhanh giúp cải thiện triệu chứng, tỉ lệ tái NV và TV do TM
- Chế độ tích cực cần phải được theo dõi sát
- Lựa chọn thuốc ban đầu tùy thuộc vào từng cá thể



Drug Layering in Heart Failure Phenotype-Guided Initiation. J Am Coll Cardiol HF 2021; 9(10): 1111-1121.
<https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.06.011>

In-hospital initiation of quadruple medical therapy for heart failure: making the post-discharge vulnerable phase far less vulnerable

In-Hospital Initiation of Quadruple Medical Therapy for HFrEF

Hospitalized	Post-Discharge				
Day 1-4	Days 7-14	Days 14-28	Days 21-42	Beyond	In-Hospital Initiation
ARNI	Continue	Titrate, as tolerated	Titrate, as tolerated	<ul style="list-style-type: none"> Maintenance / further optimization of quadruple therapy Consideration of EP device therapies/ Miraclip Consideration of add-on medical therapies or advanced therapies, if refractory Manage comorbidities 	<ul style="list-style-type: none"> More likely to be treated More likely to tolerate More likely to fill prescription More likely to adhere More likely to persist More likely to feel better More likely to be home More likely to survive
Beta-blocker	Titrate, as tolerated	Titrate, as tolerated	Titrate, as tolerated		
MRA	Continue	Titrate, as tolerated	Continue		
SGLT2i	Continue	Continue	Continue		

Benefits of each Rx demonstrated within 30 days of initiation
Cumulative benefits within 30 days (>75% relative risk reduction)

Focus on complete set of quadruple medical therapies being implemented

**HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023
LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH**

Thank you!

