

Thu hẹp khoảng trống điều trị suy tim Từ khuyến cáo tới thực hành lâm sàng

PGS.TS.BS. Hoàng Văn Sỹ
Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh
Khoa Nội Tim mạch BV Chợ Rẫy

VN2304121545

This presentation is prepared with Novartis support. References will be provided by speaker upon request.

Hàng loạt Hướng dẫn về Suy tim gần đây

The collage features several key documents:

- World Heart Federation Roadmap for Heart Failure** (Check for updates)
- NICE diagnostic heart failure pathway: screening referrals identifies patients better served by community-based management** (Short Communication, BMJ 2021; 383:n1605)
- CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction** (Society Guidelines, Circulation 2021; 144:111-124)
- JCS/JHFS 2021 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure** (Circulation 2021; 144:2252-2291)
- 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure** (Clinical Practice Guideline: Full Text, Circulation 2022; 145:e455-603)

HỘI TIM MẠCH HỌC VIỆT NAM
Vietnam National Heart Association

**KHUYẾN CÁO
VỀ CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH
SUY TIM CẤP VÀ SUY TIM MẠN TÍNH**

2022
(TÓM TẮT)

Thông nhất về điều trị nội khoa tối ưu trong các Hướng dẫn

Step 1
Establish diagnosis of HFrEF
Address congestion
Initiate GDMT

ESC
European Society of Cardiology

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

ESC GUIDELINES

- Khuyến cáo điều trị bằng các thuốc đường uống có bằng chứng trước khi xuất viện (IC)
- Nên tái khám sớm vào 1 đến 2 tuần sau khi xuất viện để đánh giá các dấu hiệu sung huyết, sự dung nạp thuốc và bắt đầu và/hoặc tăng liều các thuốc có bằng chứng (IC)

To reduce mortality - for all patients

ACE-I/ARNI

BB

MRA

SGLT2i

- Treatment recommendations for patients with HFrEF
- Step 1 medications may be started simultaneously at initial (low) doses recommended for HFrEF.
- Alternatively, these medications may be started sequentially, with sequence guided by clinical or other factors, without need to achieve target dosing before initiating next medication.
- Medication doses should be increased to target as tolerated.

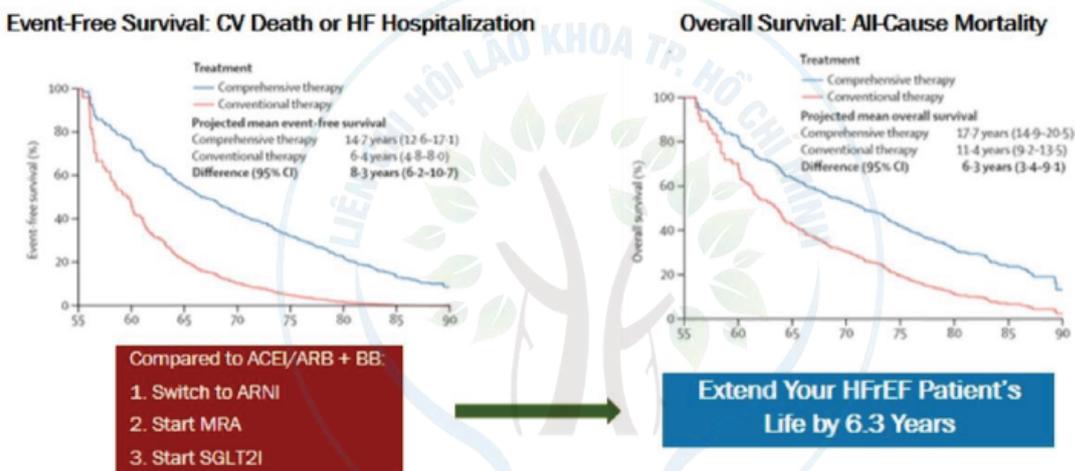
2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure

A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines

HFREF LVEF ≤40% (Stage C)

- ARNi in NYHA II-III; ACEi or ARB in NYHA II-IV (1)
- Beta blocker (1)
- MRA (1)
- SGLT2i (1)

Kỳ vọng sống của BN được kéo dài với chiến lược mới



Kéo dài thêm **6,3 năm sống** cho bệnh nhân với chiến lược phối hợp đủ 4 nhóm thuốc

Những khoảng "gap" trong thực hành điều trị suy tim



Thực trạng điều trị suy tim theo khuyến cáo mới

Heart Failure Drug Treatment— Inertia, Titration, and Discontinuation

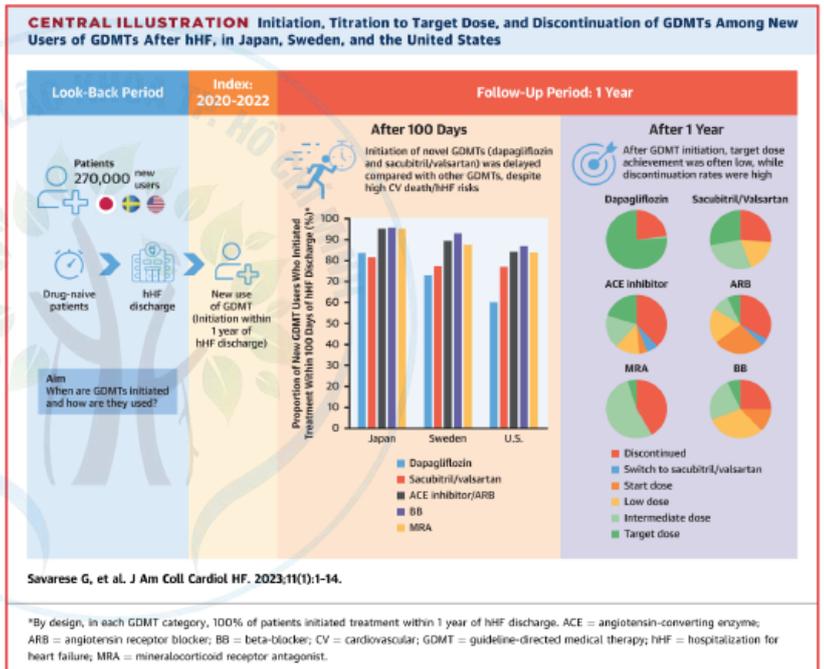
A Multinational Observational Study (EVOLUTION HF)

Gianluigi Savarese, MD, PhD,^{1,2} Takuya Kishi, MD, PhD,³ Orly Vardeny, PhD,⁴ Samuel Adamsson, MD, PhD,⁵ Lars H. Lund, MD, PhD,^{1,2} Marcus Thuresson, PhD,⁶ Bilyem Bozkurt, MD, PhD,⁷

- Thời gian khởi trị GDMT dài hơn với khuyến cáo mới (dapagliflozin or sacubitril/valsartan): 39 và 44 vs 12 tới 13 ngày (Japan), 44 và 33 vs 22 tới 31 ngày (Sweden), và 33 và 19 vs 18 tới 24 ngày (USA).
- Ngưng điều trị trong 12 tháng: 23.5% (dapagliflozin), 26.4% (sacubitril/valsartan), 38.4% (ACE inhibitor), 33.4% (ARB), 25.2% (beta-blocker), và 42.2% (MRA).
- Đạt liều đích lần lượt: 75.7%, 28.2%, 20.1%, 6.7%, 7.2%, và 5.1%.

EVOLUTION HF (Utilization of Dapagliflozin and Other Guideline Directed Medical Therapies in Heart Failure

Savarese G, et al. J Am Coll Cardiol HF 2023;11:1–14

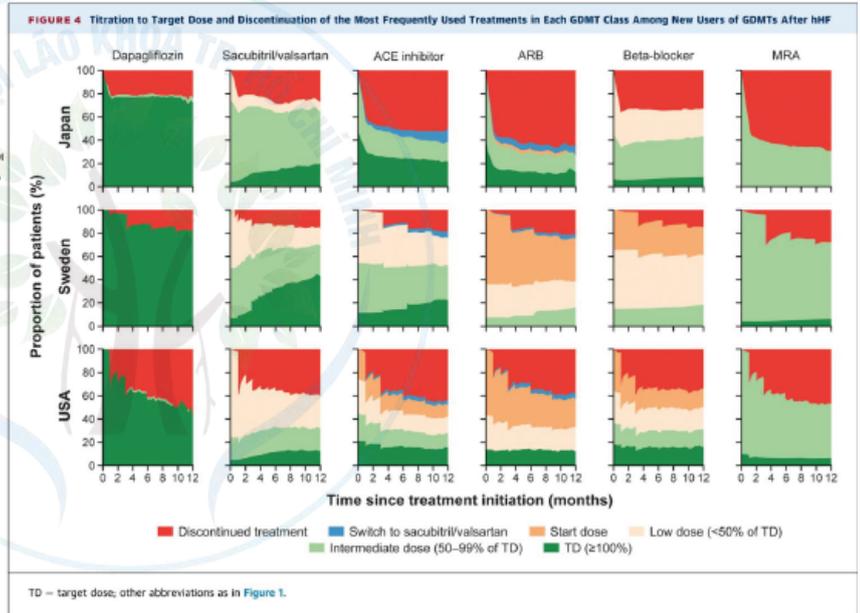


Liều tối ưu theo Khuyến cáo mới đạt tỉ lệ thấp

Heart Failure Drug Treatment— Inertia, Titration, and Discontinuation A Multinational Observational Study (EVOLUTION HF)

Gianluigi Savarese, MD, PhD,^{1,2} Takuya Kishi, MD, PhD,³ Orly Vardeny, PhD, MS,⁴ Samuel Adamsson,⁵ Johan Bodegård, MD, PhD,⁶ Lars H. Lund, MD, PhD,^{1,2} Marcus Thuresson, PhD,⁶ Björkem Bozkurt, MD,

- Thời gian khởi trị GDMT dài hơn khuyến cáo mới (dapagliflozin or sacubitril/valsartan): 39 và 44 vs 12 tới 13 ngày (Japan), 44 và 33 vs 22 tới 31 ngày (Sweden), và 33 và 19 vs 18 tới 24 ngày (USA).
- Ngưng điều trị trong 12 tháng: 23.5% (dapagliflozin), 26.4% (sacubitril/valsartan), 38.4% (ACE inhibitor), 33.4% (ARB), 25.2% (beta-blocker), và 42.2% (MRA).
- Đạt liều đích lần lượt: 75.7%, 28.2%, 20.1%, 6.7%, 7.2%, và 5.1%.

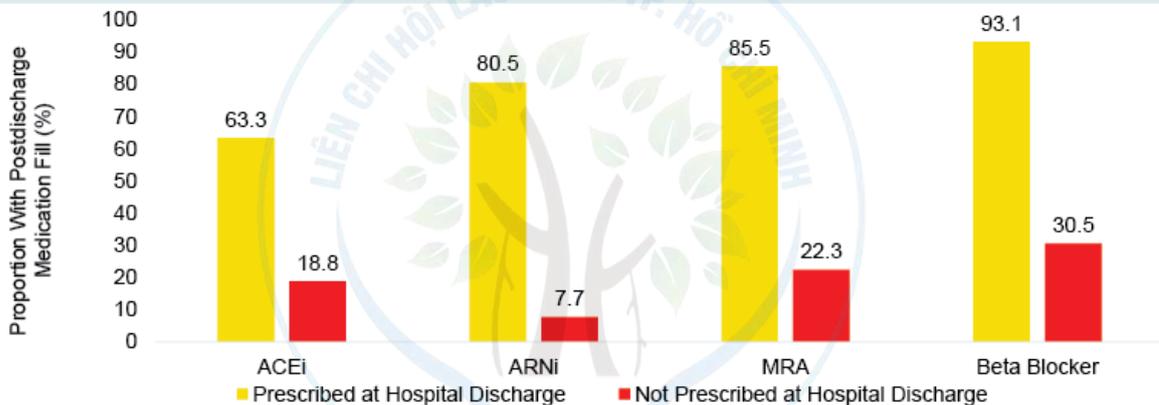


EVOLUTION HF (Utilization of Dapagliflozin and Other Guideline Directed Medical Therapies in Heart Failure

Savarese G, et al. J Am Coll Cardiol HF 2023;11:1-14

Trì hoãn khởi trị nội viện có thể làm mất cơ hội điều trị cho BN

Post-discharge Use of GDMT by Prescription Status at Hospital Discharge (ACEi/ ARNi/ MRA: 12-Month Follow-Up; Beta Blocker: 60-90 Day Follow-Up)

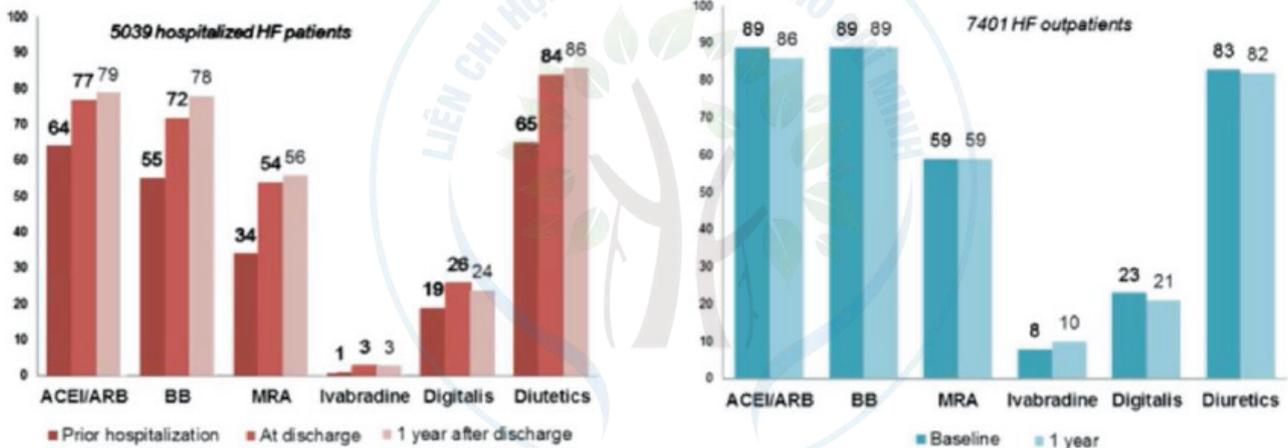


Deferring initiation of therapies to outpatient setting carries **>75%** chance therapies will not be initiated within the next year

Curtis LH et al. Am Heart J. 2013;165:979; Butler J et al. J Am Coll Cardiol. 2004;43:2036; Rao VN, et al. J Am Coll Cardiol 2021;78(20):2004-12.

Những thay đổi trong chính liều thuốc thường chỉ trong thời gian nằm viện

ESC-HF-LT-R: prospective, observational registry in 21 European and/or Mediterranean countries, which included 12 440 patients in 2011-2013

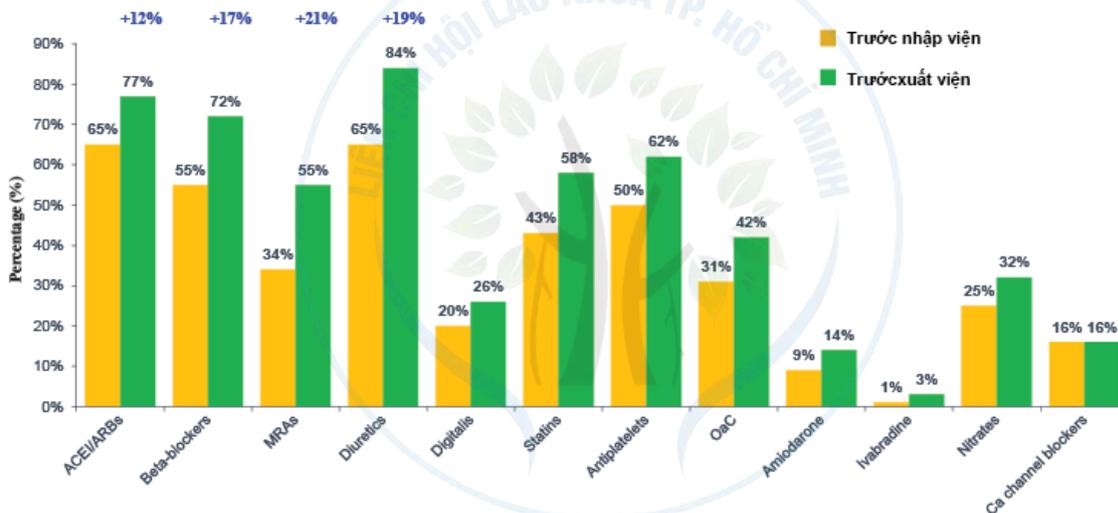


Crespo-Leiro MG et al. Eur J Heart Fail. 2016;18(6):613-625.



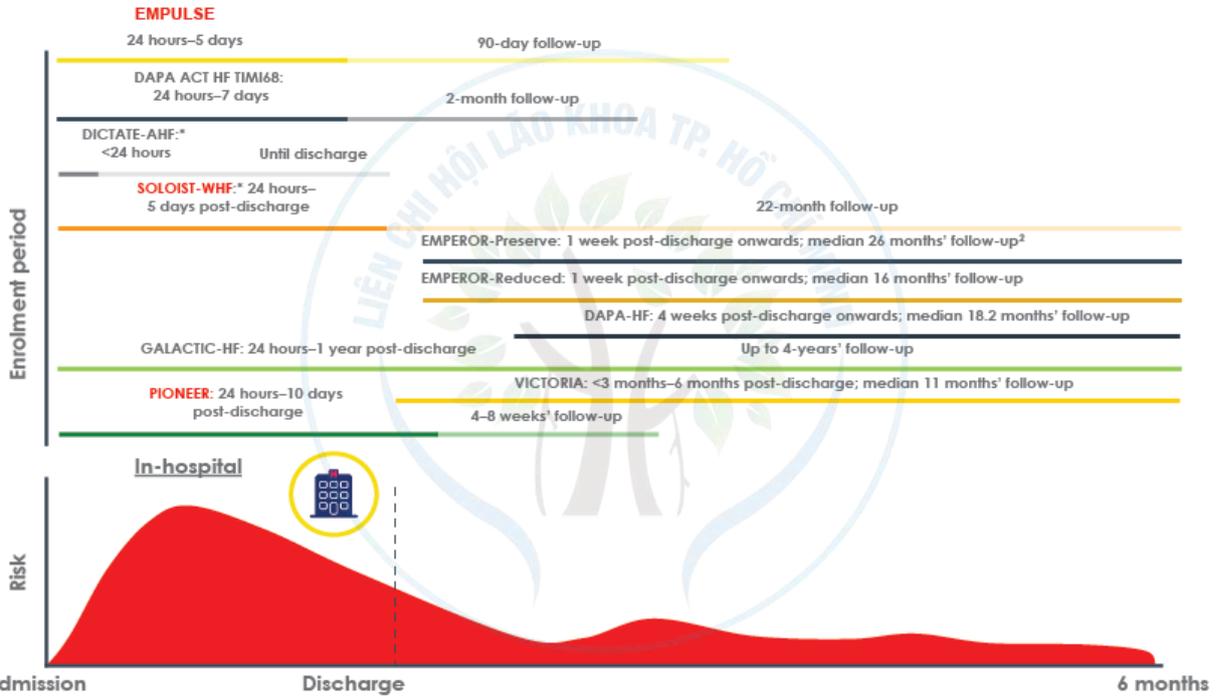
Xuất viện là thời điểm tốt nhất để tối ưu hóa điều trị nội trú

ESC-HF Long Term Registry: Oral treatments of hospitalized HF patients (n = 5039) trước và sau xuất viện



Maggioni et al. Eur J Heart Fail 2013;15,1173-84

Bảng chứng hiện tại của GDMT theo tiến trình suy tim



*Only patients with type 2 diabetes. 1. Adapted from Tromp J et al. Eur J Heart Fail. 2021;23:826; 2. Anker S et al. N Engl J Med. 2021;385:1451.

PIONEER-HF: ARNI ở bệnh nhân suy tim cấp nhập viện khi ổn định

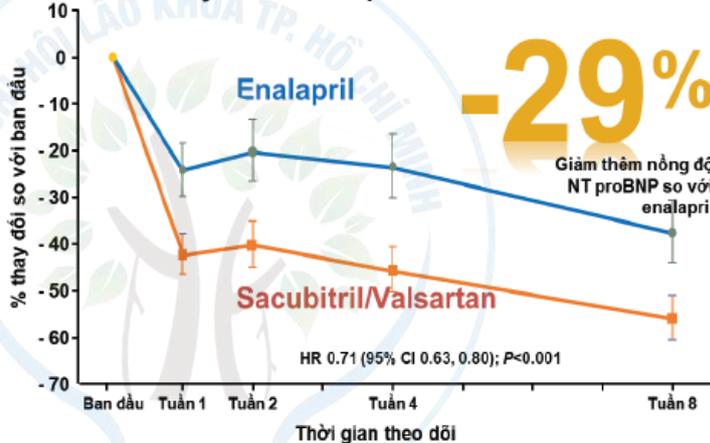


Tiêu chí chính

Tiêu chuẩn nhận vào nghiên cứu

- 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

Thay đổi mức NT-proBNP so với ban đầu *

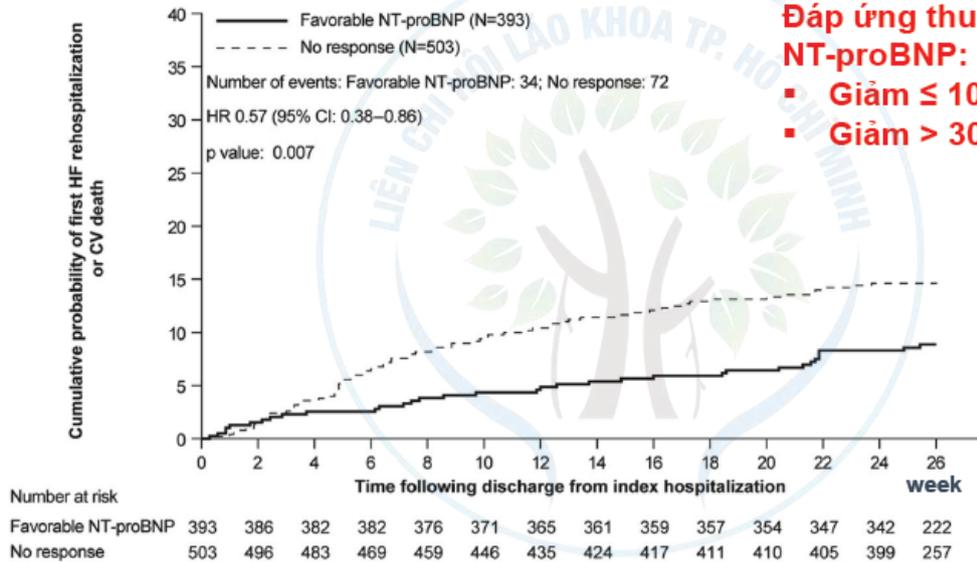


Số BN

Enalapril	394	359	351	350	348
Sacubitril/Valsartan	397	355	363	365	349

Velazquez EJ, et al. N Engl J Med. 2019. doi:10.1056/NEJMoa1812851.

TRANSITION: Giảm sớm NT-proBNP với S/V cải thiện kết cục tim mạch



Đáp ứng thuận lợi với S/V khi NT-proBNP:

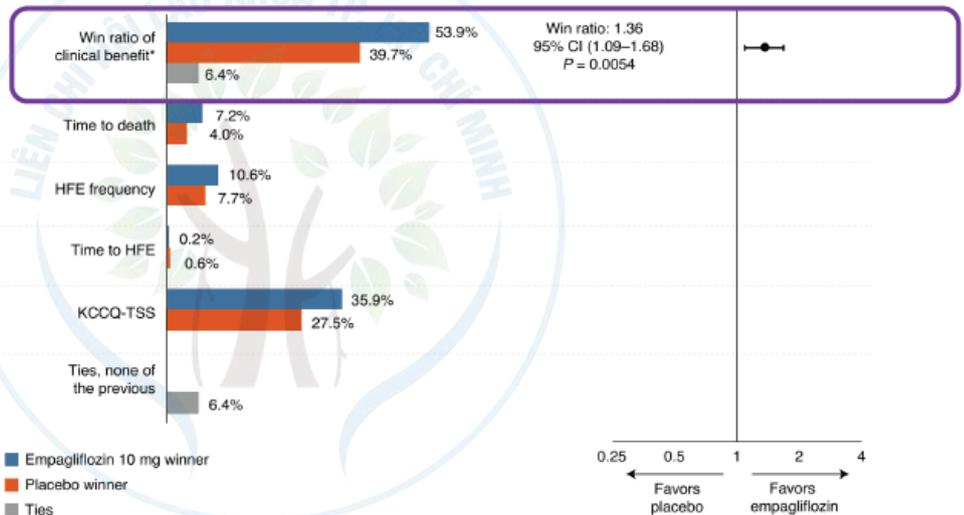
- Giảm ≤ 1000 pg/mL hoặc
- Giảm $> 30\%$ so với ban đầu

Domingo Pascual-Figal, et al. J Am Coll Cardiol HF 2020;8:822–33

EMPULSE: Empagliflozin trên BN suy tim cấp

Nghiên cứu mù đôi, n=530 BN suy tim cấp (de novo hoặc mất bù), ổn định (nhập viện – ngẫu nhiên: 3 ngày), bất kể EF (EF > 40% = 31.8%)

Tiêu chí chính: tử vong chung, số biến cố suy tim, hoặc thay đổi > 5 điểm KCCQ tại 90 ngày



Key inclusion criteria:

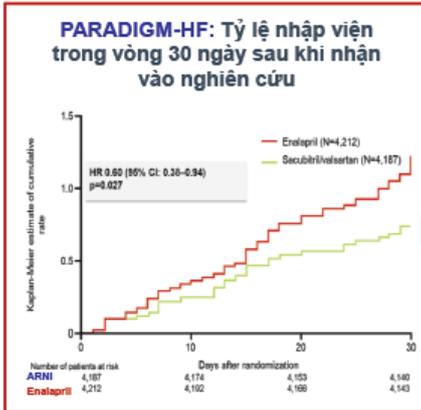
- Stabilization criteria (while in the hospital):
- SBP ≥ 100 mmHg and no symptoms of hypotension in the preceding 6 h
- No increase in L.v. diuretic doses for 6 h prior to randomization
- No L.v. vasodilators including nitrates within the last 6 h prior to randomization
- No L.v. inotropic drugs for 24 h prior to randomization

Key exclusion criteria:

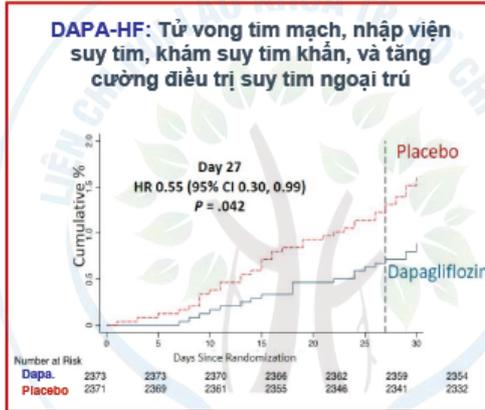
- Cardiogenic shock
- eGFR < 20 mL/min/1.73 m² during hospitalization or patients requiring dialysis
- Acute coronary syndrome/myocardial infarction, stroke or transient ischaemic attack in the past 90 days prior to randomization

Adriaan A. Voors, et al. Nature Medicine, 2022;28: 568–574; <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1>

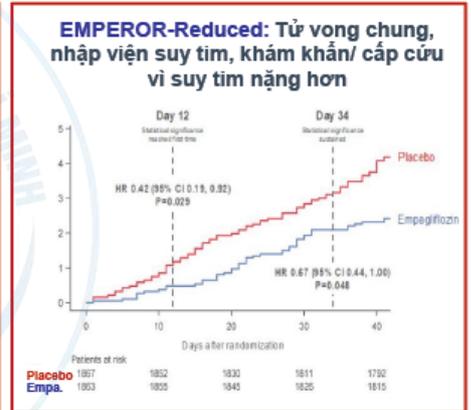
Lợi ích sớm của ARNI và SGLT2i trong HFrEF



[1]Packer et al. Circulation 2015;131:54-61; Circulation 2021;143:326-336



[2]Docherty KF, et al. Circulation; 2020;142:1623-1632



[3]Packer et al.

PARADIGM-HF: ARNi trên suy tim mạn

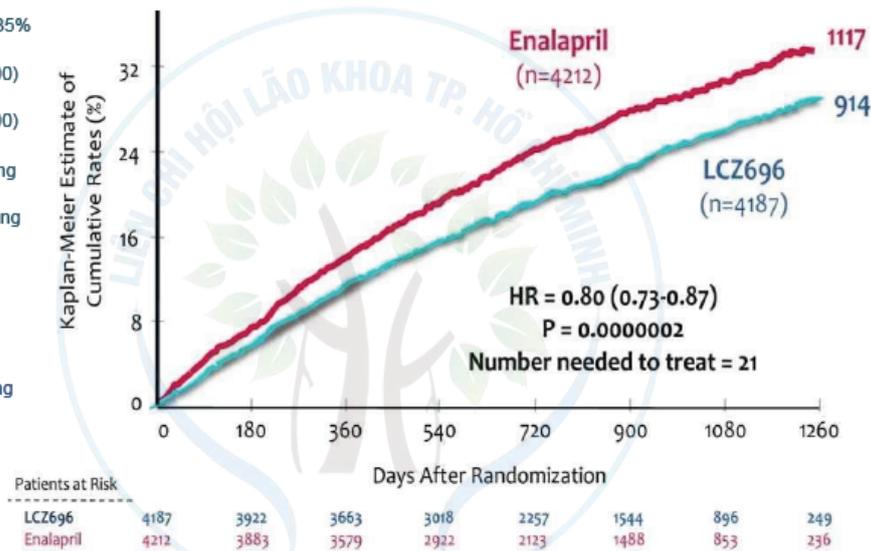
Tiêu chuẩn nhận vào nghiên cứu:

- Suy tim mạn, NYHA II-IV, EF ≤ 40% (≤ 35% sau 1 năm nghiên cứu bắt đầu) và:
- BNP ≥ 150 pg/mL (hay NT-proBNP ≥ 600) hoặc
- BNP ≥ 100 pg/mL (hay NT-proBNP ≥ 400)
- Nhập viện vì suy tim trong 12 tháng qua
- Ổn định với ACEI/ARB (liều tương đương enalapril ≥ 10 mg/ng) trong 4 tuần
- Chẹn beta trong 4 tuần, trừ khi không dung nạp
- Liều tối ưu các thuốc suy tim (MRA)

Tiêu chuẩn loại:

- Phụ mạch
- eGFR < 30 ml/min/1.73m²
- K⁺ > 5.2 mmol/L
- HA tt < 100 mmHg, tụt HA có triệu chứng
- Suy tim mất bù cấp

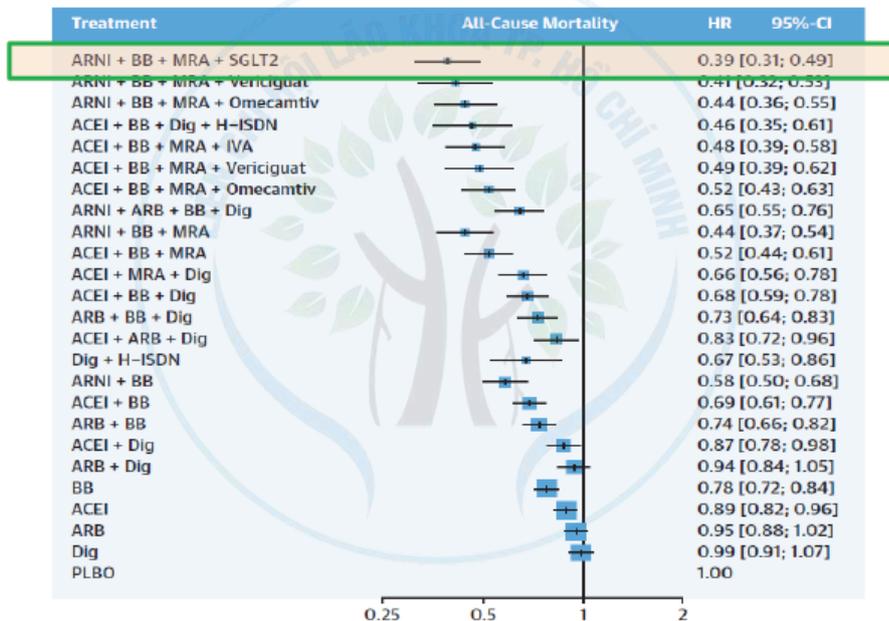
Tiêu chí đánh giá chính: Tử vong tim mạch và nhập viện do suy tim



McMurray, et al. N Engl J Med 2014; ePub ahead of print: DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.

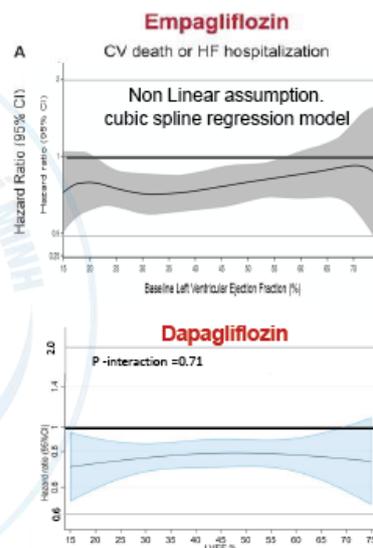
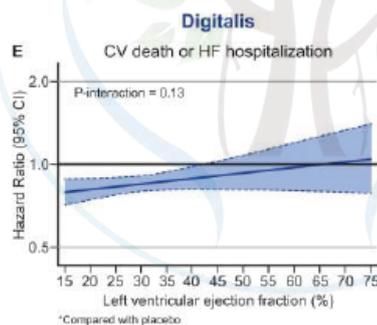
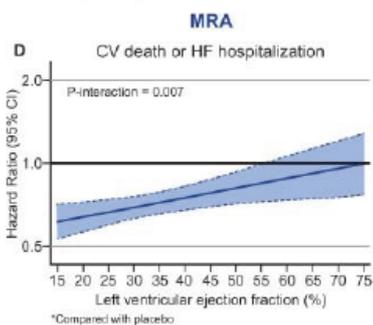
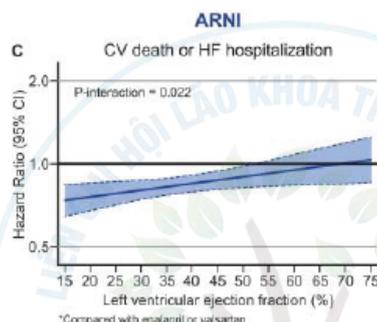
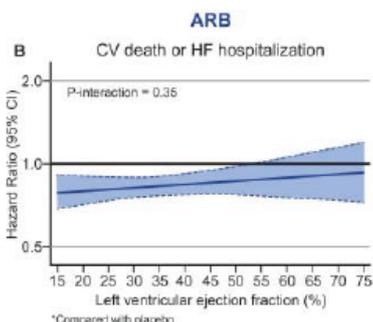
Hiệu quả điều trị gia tăng với số nhóm thuốc

Phân tích gộp
75 nghiên cứu
với 95.444 bệnh
nhân



Tromp J, et al. J Am Coll Cardiol HF. 2022 Feb, 10 (2) 73–84

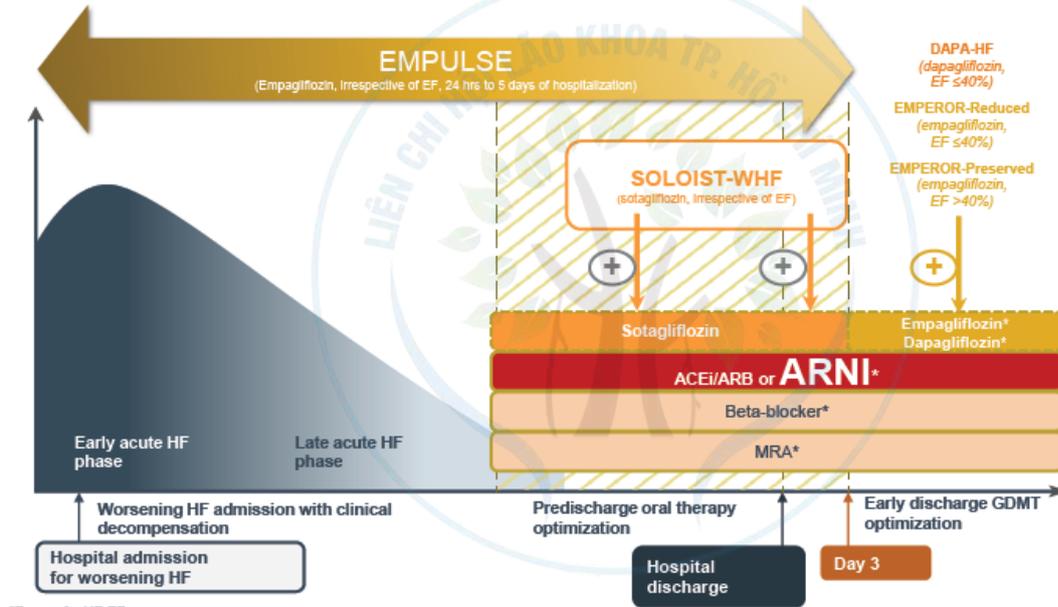
Nhìn lại hiệu quả của các nhóm thuốc trên dải LVEF



Interaction between the effect of: (A) the sodium–glucose co-transporter 2 (SGLT2) empagliflozin; from Butler et al.;² and of (B) the angiotensin receptor blocker (ARB) candesartan; (C) the angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI) sacubitril/valsartan; (D) the mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) spironolactone and eplerenone; and (E) the digitalis glycoside digoxin according to baseline LVEF in the trials reported by Dewan et al.² and the Digitalis Investigation Group¹⁰.

Kondo T & McMurray JVV Eur Heart J 2021

Mảnh ghép điều trị suy tim đã đủ?



*Proven for HFrEF.

ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; EF, ejection fraction; GDMT, guideline-directed medical therapy; HF, heart failure; HFpEF, heart failure with reduced ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor agonist.

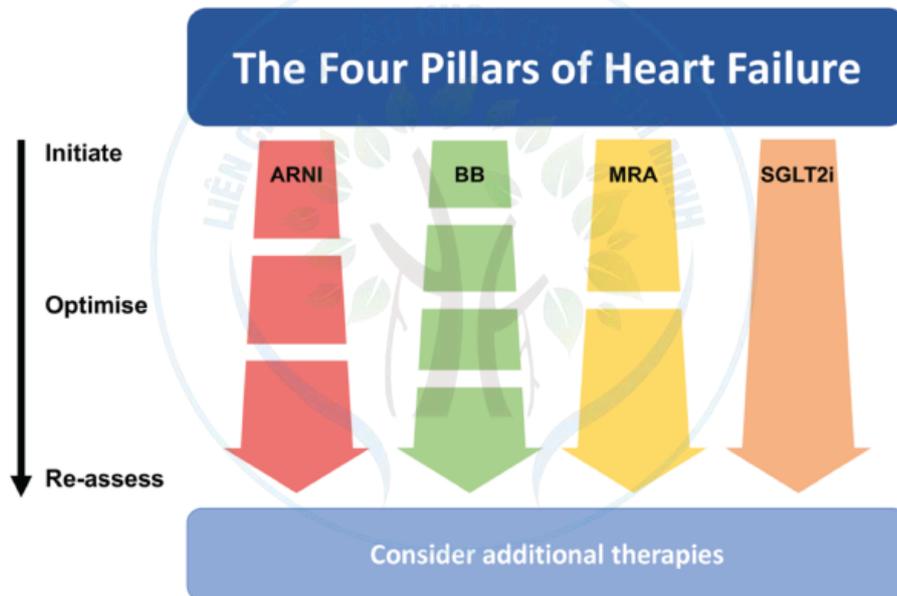
1. Bhatt DL, et al. Presentation at AHA 2020. 2. Verma S, et al. ESC Heart Fail. 2020;7:3261. 3. Bhatt DL, et al. N Engl J Med. 2021;384:117. 4. Packer M, et al. N Engl J Med. 2020;383:1413. 5. McMurray JJV, et al. N Engl J Med. 2019;381:1995.

Nhanh nhất có thể đạt được liều tối đa dung nạp được của 4 nhóm thuốc nền tảng điều trị HFrEF

- Sử dụng 4 thuốc nền tảng: trong vòng 4 tuần.
- Đạt liều tối đa theo khuyến cáo hay dung nạp được trong 8-12 tuần.
- Điều chỉnh thuốc mỗi 1-2 tuần.

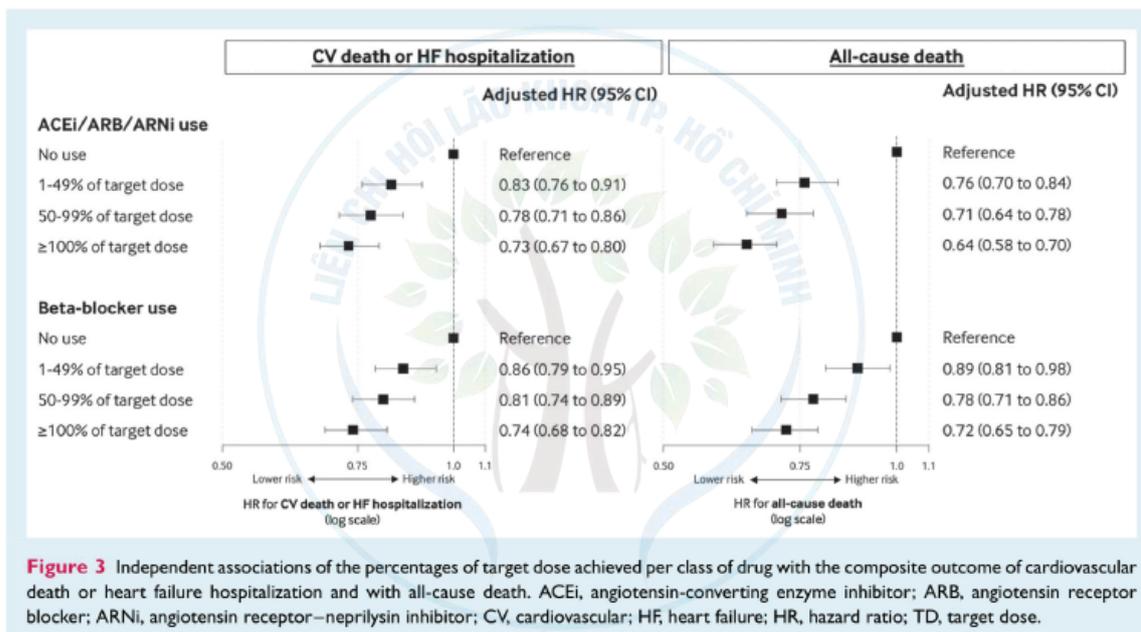
Amr Abdin, et al. Clinical Research in Cardiology (2021) 110:1150–1158

Chiến lược khởi trị và điều chỉnh các thuốc nền tảng trong suy tim



Sam Straw, et al. *Open Heart* 2021;8:e001585

Liều thấp của nhiều thuốc vẫn có lợi?

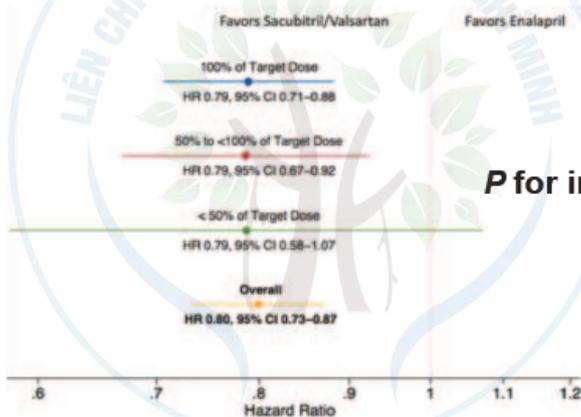


Domenico D'Amario, et al. *European Journal of Heart Failure* (2022) 24, 871–884

Lợi ích của liều thấp ARNI trong trong nghiên cứu PARADIGM-HF

Phân tích hậu kiểm nghiên cứu PARADIGM-HF: liều tối đa (200 mg S/V, 10 mg enalapril bid) vs giảm liều (100/50/0 mg S/V, 5/2.5/0 mg enalapril bid)

Tiêu chí: tử vong tim mạch hoặc nhập viện vì suy tim



Giảm nguy cơ biến cố của ARNI so với enalapril ở các nhóm liều ARNI khác nhau không khác nhau

Orly Vardeny, et al. European Journal of Heart Failure (2016) 18, 1228-1234

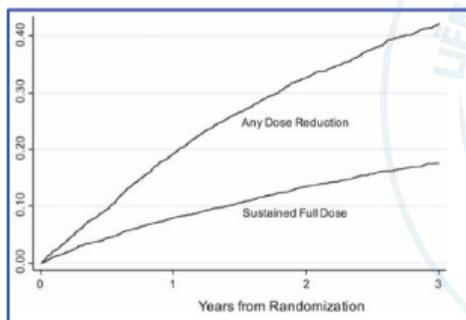
Lợi ích của liều thấp ARNI trong trong nghiên cứu PARADIGM-HF

Phân tích hậu kiểm nghiên cứu PARADIGM-HF: liều tối đa (200 mg S/V, 10 mg enalapril bid) vs giảm liều (100/50/0 mg S/V, 5/2.5/0 mg enalapril bid)

Tiêu chí: tử vong tim mạch hoặc nhập viện vì suy tim

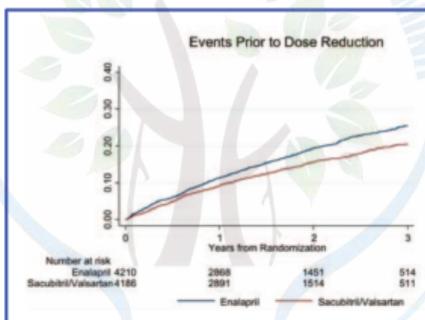
Bất kỳ giảm liều nào

HR 2.5 (95% CI 2.2-2.7)



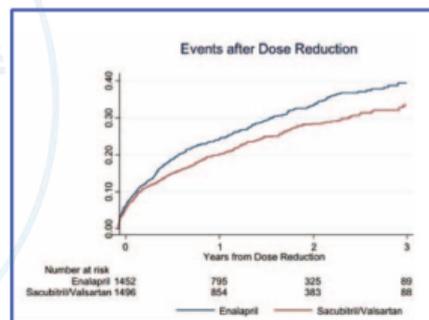
Trước giảm liều

HR 0.79 (95%CI 0.71-0.88, P < 0.001)



Sau giảm liều

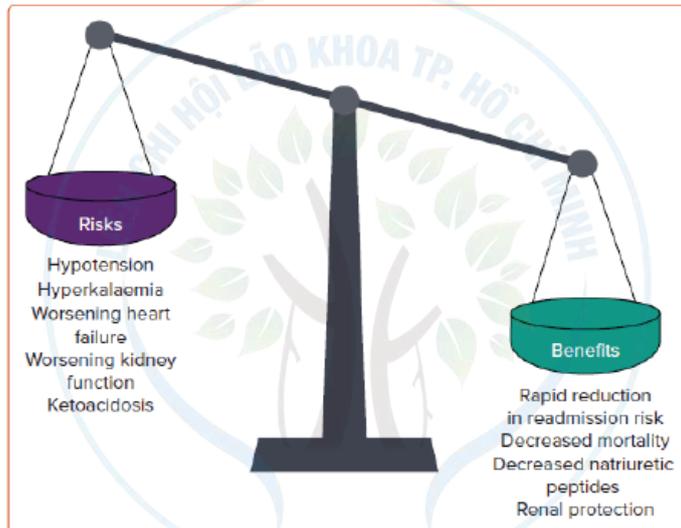
HR 0.80 (95%CI 0.70-0.93, P < 0.001)



Liều giảm tăng nguy cơ biến cố bất lợi, nhưng liều giảm của ARNI vẫn giảm biến cố tim mạch nhiều hơn so với liều giảm ACEi

Orly Vardeny, et al. European Journal of Heart Failure (2016) 18, 1228-1234

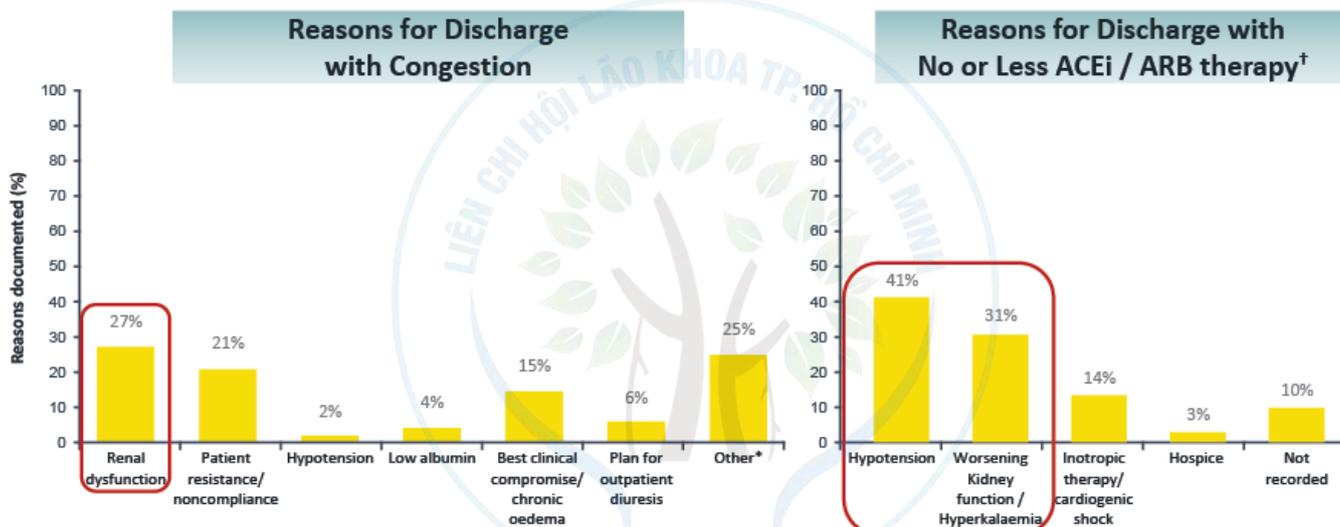
Lợi ích và nguy cơ của GMDT trong viện



The efficacy and safety of in-hospital guideline-directed medical therapy shown as risk:benefit ratios from clinical trial and registry data.

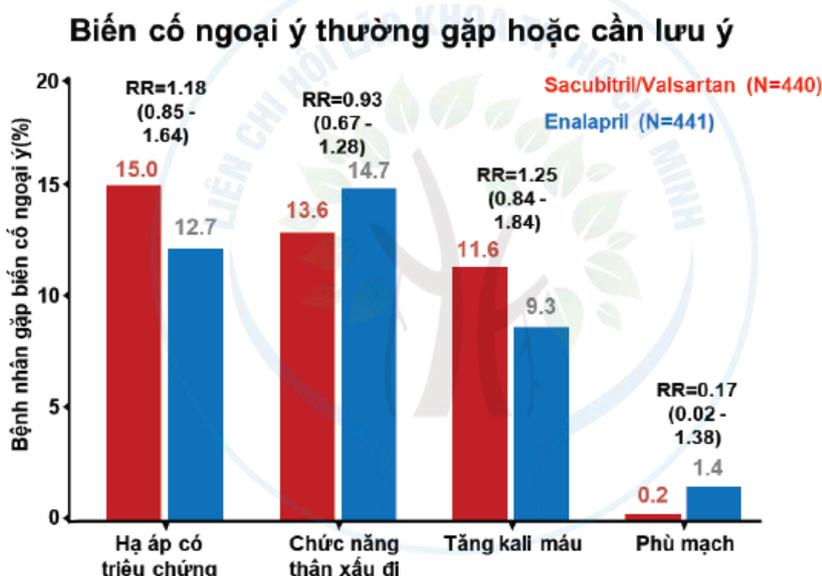
Cardiac Failure Review 2022;8:e21. DOI: <https://doi.org/10.15420/cfr.2022.08>

Những lý do chính dẫn đến không tối ưu GDMT gồm Suy giảm chức năng thận / Tăng kali máu / Hạ huyết áp



*Other reasons for discharge with residual congestion included severe TR secondary to severe PH (n=2), severe TR secondary to biventricular HF (n=2), oedema caused by PVD (n=4), AS (n=1), restrictive cardiomyopathy (n=1), noncardiac ailes (n=1) and hospice (n=1). †Percentages reflect all reasons documented for discharge with less or no ACEi/ARB therapy among those either not initiated or not maintained on at least their ACEi/ARB dose at admission. Adapted: Gilstrap LG et al. J Am Heart Assoc. 2018;7:e008789.

PIONEER-HF: ARNI ở bệnh nhân suy tim cấp nhập viện khi ổn định



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

Kết luận

1. Điều trị suy tim tối ưu theo khuyến cáo dựa trên các chứng cứ mạnh mẽ về cải thiện kết cục tim mạch.
2. Thực trạng tối ưu hóa điều trị dựa vào khuyến cáo vẫn còn nhiều vấn đề cần nhìn nhận.
3. Bằng chứng và khuyến cáo từ các guideline cho thấy cần ứng dụng cá thể hóa theo bệnh nhân.

