

CHIẾN LƯỢC GIẢM ĐỘT TỬ CHO BỆNH NHÂN SUY TIM PHÂN SUẤT TỔNG MÁU THẤT TRÁI GIẢM



ThS. BS. Trần Lê Uyên Phương
Khoa Điều trị Rối loạn nhịp
Bệnh viện Chợ Rẫy

FUSE ID: 428688

Nội dung bài trình bày được hỗ trợ bởi Novartis. Tài liệu tham khảo sẽ được cung cấp báo cáo viên khi có yêu cầu.

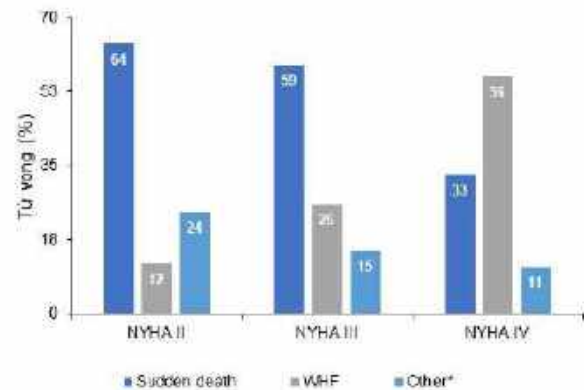
1

CÁC NGUYÊN NHÂN TỬ VONG TRONG SUY TIM

- Đột tử
- Suy tim nặng hơn
- Các nguyên nhân khác

Tùy theo phân độ suy tim mà tỉ lệ từng nguyên nhân khác nhau.

Đột tử là nguyên nhân tử vong trong 30-50% BN suy tim phân suất tổng máu thất trái giảm.



*Other death includes all CV deaths not ascribed to WHF or sudden death

Phân tích post hoc tử vong nghiên cứu
MERIT-HF (n=3,991)¹
Thời gian theo dõi trung bình, 1 năm

1. MERIT-HF Study Group. Lancet. 1999;353(9169):2001-7; 2. Packer M. European Heart Journal. (2020) 41: 1757-1763 doi:10.1093/eurheartj/ehz553

2

Đột tử do tim: chủ yếu do rối loạn nhịp

- Rối loạn nhịp, đặc biệt là rối loạn nhịp thất, góp phần lớn vào tỷ lệ đột tử ở những bệnh nhân suy tim (~50%)^{1,2}

Sinh lý bệnh phức tạp của đột tử



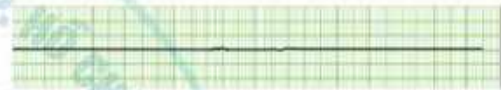
1. Harris and Lybskas, EJA education, 2016, 16:221-229, 2. Weeks et al., Heart Fail Rev (2016) 21:415-431

3

Nguyên nhân đột tử

Vô tâm thu¹

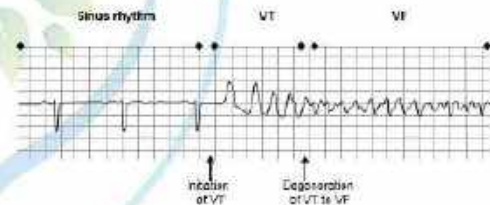
- Một trong những cơ chế phổ biến của ngừng tim với tiên lượng xấu
- Không có hoạt động điện dẫn đến không có sự co bóp cơ tim (đường đẳng điện trên ECG)
- Vô tâm thu nguyên phát có thể là kết quả của thiếu máu hoặc xơ hoá nút xoang hoặc nút nhĩ thất thường có rối loạn nhịp chậm trước đó do ngưng- block xoang, block tim hoàn toàn hoặc cả hai
- Vô tâm thu nguyên phát có thể được phòng ngừa bằng máy tạo nhịp



ECG vô tâm thu

Rung thất²

- Rung thất là rối loạn nhịp tim phổ biến nhất ở bệnh nhân ngưng tim
- Nhanh thất có thể diễn tiến thành rung thất
- Đặc trưng của rung thất là khử cực tâm thất hỗn loạn, dẫn đến mất sự co bóp đồng bộ và hiệu quả
- Khử rung (bên ngoài và/ hoặc ICD), để tim sau shock điện khử cực đồng bộ, là một lựa chọn điều trị thành công cho rung thất



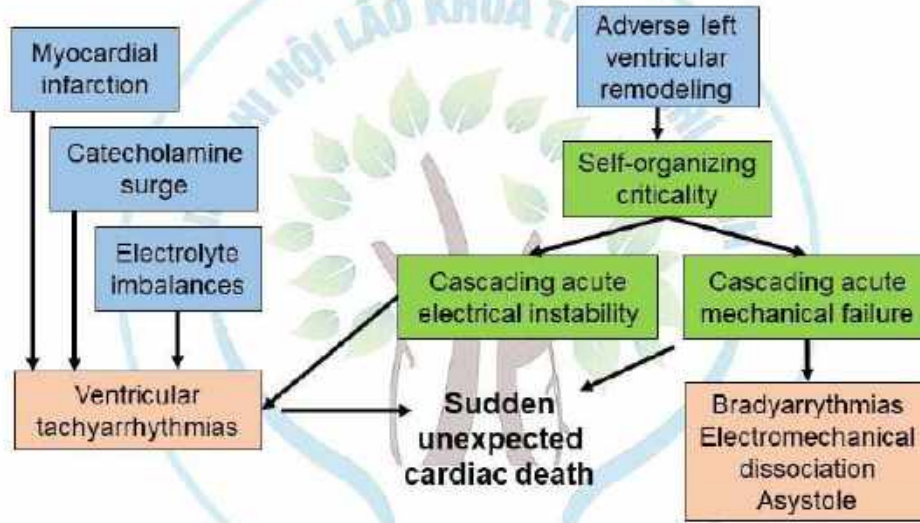
ECG cho thấy nhanh thất diễn tiến thành rung thất

Hoạt động điện vô mạch (PEA)

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5725712/>, accessed on 22 December 2018;
2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5725712/>, accessed on 22 December 2018

4

NGUYÊN NHÂN GÂY ĐỘT TỬ Ở BN SUY TIM



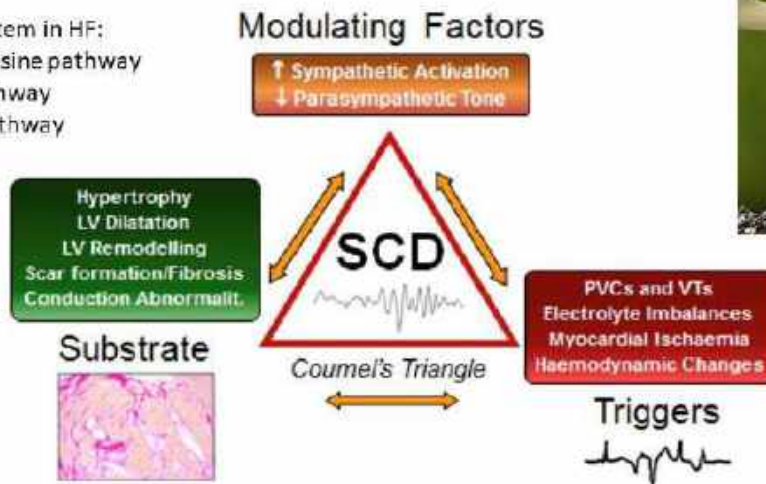
Eur Heart J. Volume 41, Issue 18, 7 May 2020, Pages 1757–1763 | <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehaa254>
The content of this article, but subject to copyright. Please see the article notes for details.



Tam giác sinh loạn nhịp Coumel

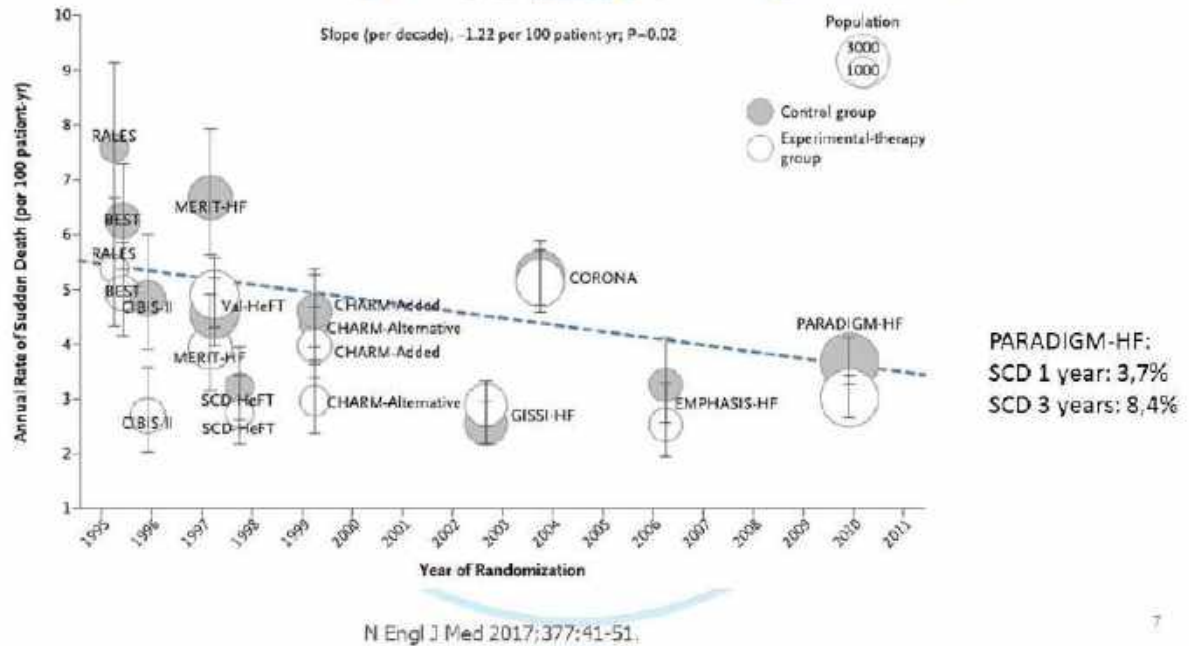
Activation of 3 system in HF:

- Renin-angiotensine pathway
- Adrenergic pathway
- Aldosterone pathway

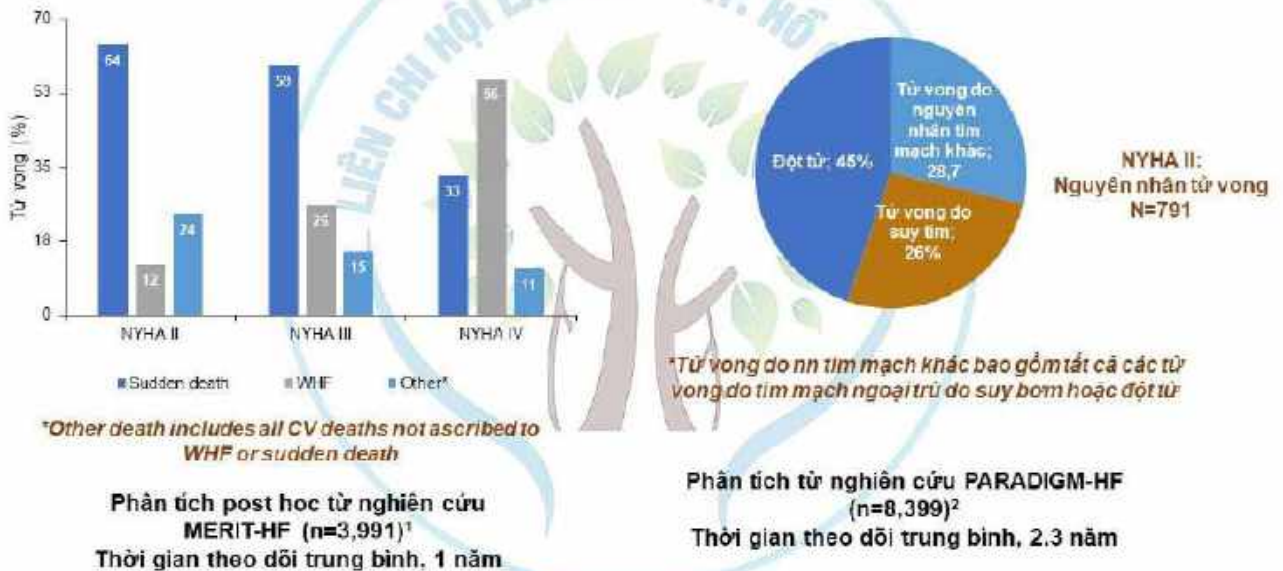


Coumel P. Cardiac arrhythmias and the autonomic nervous system. J Cardiovasc Electrophysiol 1993; 4:338-355.

Tỉ lệ đột tử qua các nghiên cứu suy tim



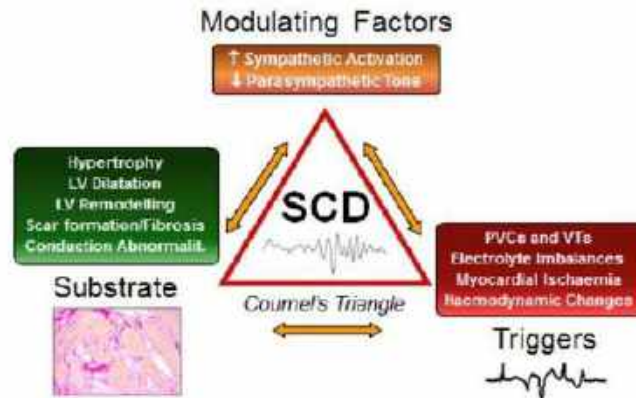
Bệnh nhân suy tim NYHA II có nguy cơ đột tử cao hơn



Desai et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. Eur Heart J. 2015;36:1990-7

Chiến lược phòng ngừa đột tử trong suy tim

- Thay đổi cơ chất rối loạn nhịp
- Thay đổi yếu tố khởi phát rối loạn nhịp
- Thay đổi yếu tố điều hòa rối loạn nhịp

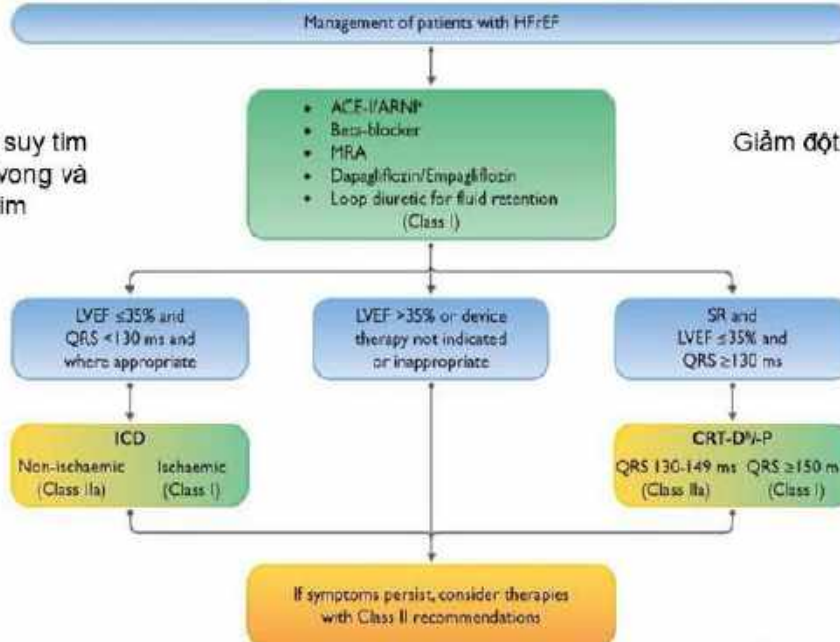


Coumel P. Cardiac arrhythmias and the autonomic nervous system. J Cardiovasc Electrophysiol 1993;4:338-355.

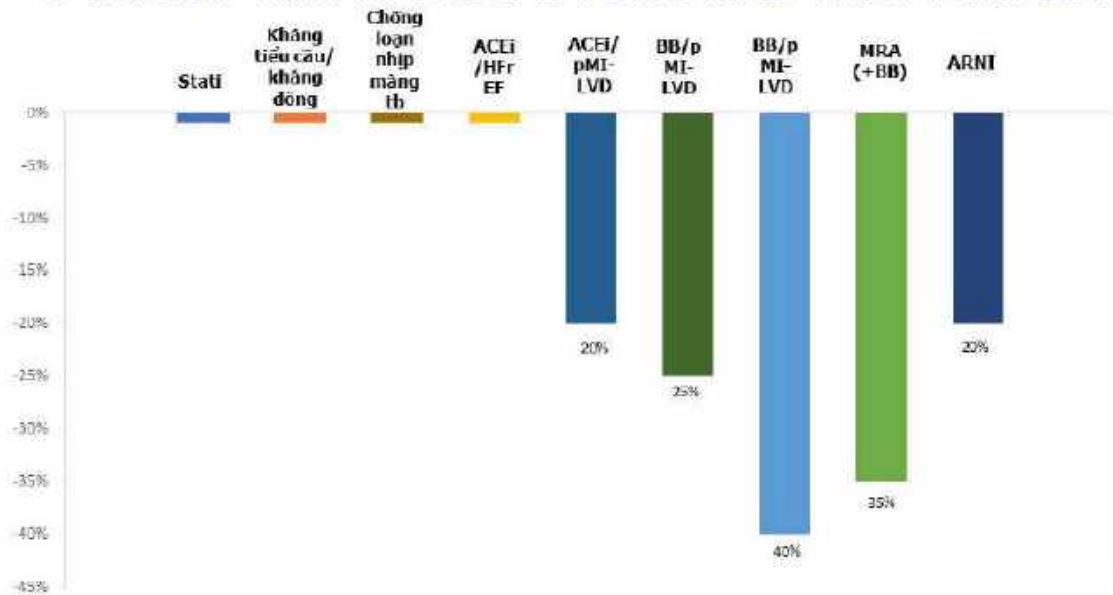
ESC HF guideline 2021

Liệu pháp điều trị suy tim giúp giảm tỉ lệ tử vong và nhập viện vì suy tim

Giảm đột tử trong suy tim?



HIỆU QUẢ LÀM GIẢM NGUY CƠ ĐỘT TỬ Ở BN SUY TIM PHÂN SUẤT TỔNG MÁU THẤT TRÁI GIẢM



European Heart Journal Volume 4, Issue 18, 7 May 2020, Pages 1757-1763. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz553>

PARADIGM-HF: Thiết kế nghiên cứu

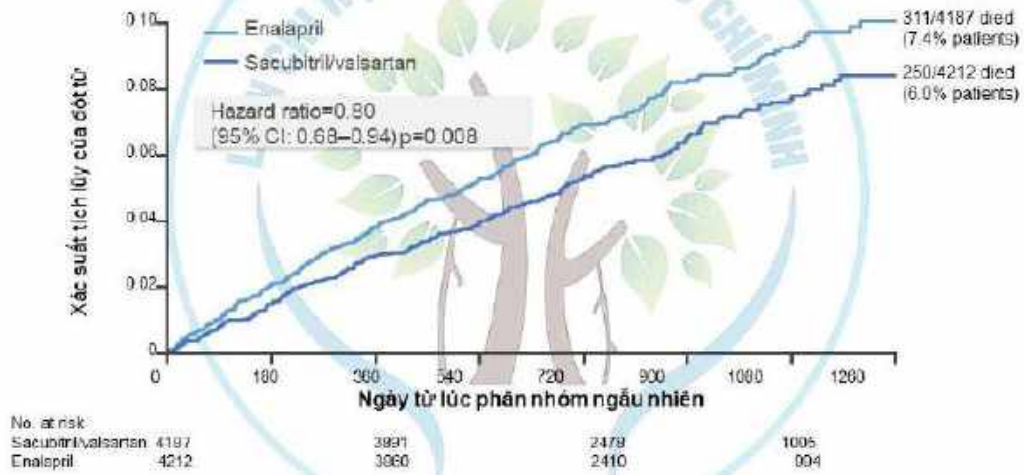


¹Enalapril 5 mg 2 lần/ ngày trong 1-2 tuần sau đó enalapril 10 mg 2 lần/ ngày bắt đầu liệu run-in đối với BN điều trị với ARB hoặc ACEi liều thấp

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

1. McMurray et al. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1092-1073. 2. McMurray et al. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:117-125; 3. McMurray et al. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.

Sacubitril/valsartan giảm nguy cơ đột tử so với enalapril



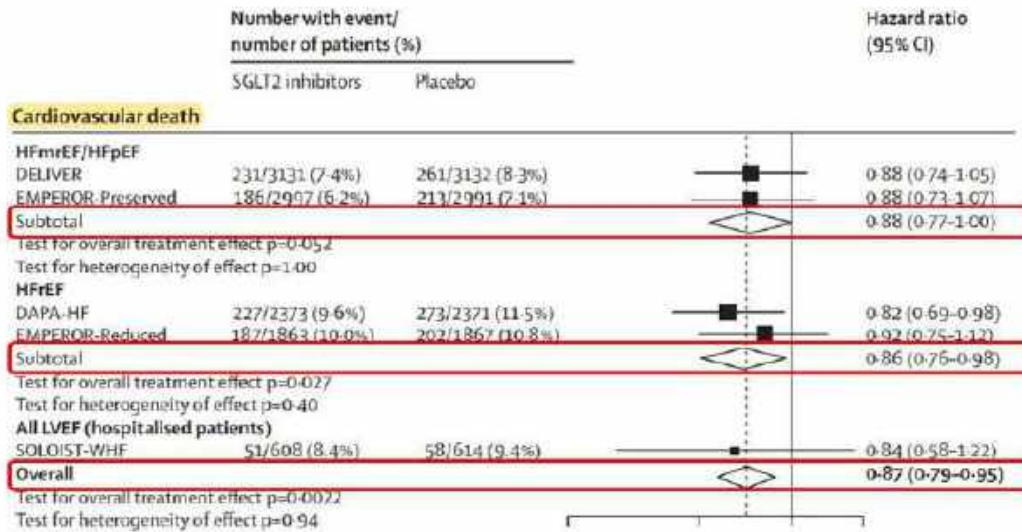
1. Doua et al. Eur Heart J 2016;38:1990-7. 2. McMurray, et al. New Engl J Med. 2014;371:993-1004

13

SGLT2i có làm giảm đột tử ở BN suy tim?

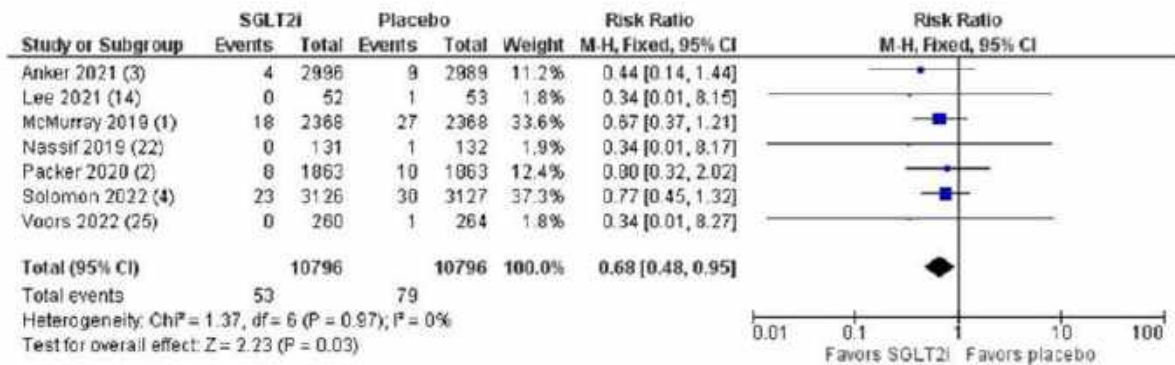
14

SGLT2i giảm nguy cơ tử vong đồng nhất trên phổ rộng phân suất tổng máu



Lancet 2021; 400: 757-67

SGLT2i giảm nguy cơ đột tử do tim ở bệnh nhân suy tim



Primary clinical outcome in all heart failure (HF) patients: Sudden cardiac death. Forest plot of sudden cardiac death in patients with HF receiving SGLT2i compared to conventional medical therapy.

J Cardiovasc Electrophysiol. 2023;54(12):1277-1285

Tổng quan các nghiên cứu về RLN của SGLT2i

TABLE 5 SGLT-2 inhibitors and cardiac arrhythmias: Evidence from clinical studies

Model	Type of study/SGLT-2 inhibitors/total number/ FU time	Primary outcome	Arrhythmia		Other types of cardiac arrhythmias	Interpretation	Ref
			New onset	incidence			
Post-hoc study from DECLARE-TIMI 58 study	Post-hoc study/ Dapagliflozin/n = 17,160/ median 4.2 years	AF/AFL events	↓	↓	-	Dapagliflozin was associated with lower AF/AFL events in high-risk DM patients.	Zelniker et al. (2020)
DM patients comparing new users of SGLT-2 inhibitors and DPP-4 inhibitors	Retrospective cohort/SGLT-2 inhibitors/n = 27,589/ median 1.48 years	New-onset AF	↓	-	-	SGLT2i was associated with lower rate of new onset AF in DM patients in comparison to DPP-4 inhibitors.	Ling et al. (2020)
Meta-analysis of placebo-controlled RCT evaluating CV or renal outcome of SGLT-2 inhibitors in DM or non-DM	Meta-analysis/8 RCT/SGLT-2 inhibitors/n = 55,966/	Incidence of AF	-	↓	-	SGLT2i was associated with lower incidence of AF as serious adverse events in DM and non-DM patients.	Okunribemi et al. (2021)
Meta-analysis of placebo-controlled RCT evaluate AF/AFL outcome in DM patients	Meta-analysis/16 RCT/SGLT-2 inhibitors/n = 38,335/	Incidence of AF/AFL	-	↓	-	SGLT2i was associated with lower incidence of AF/AFL in DM patients.	W. J. Li et al. (2020)
Meta-analysis of randomized active or placebo-controlled trials in DM or HF patients	Meta-analysis/34 RCT/SGLT-2 inhibitors/n = 62,156/	AF/AFL, VA, SCD	-	↓	+VA ↓SCD	SGLT2i was associated with lower incidence of AF/AFL but not VA in DM or HF patients.	Fernandes et al. (2021)
Meta-analysis of placebo-controlled RCT in DM, CKD or HF patients	Meta-analysis/22 RCT/SGLT-2 inhibitors/n = 52,115/	AF, AFL, VT, embolic stroke	-	↓	↓VT +AFL	SGLT2i was associated with lower risk of AF and VT in DM, CKD or HF patients.	H. L. Li et al. (2021)
Population-based cohort in Taiwan Newly diagnosed DM without previous arrhythmia comparing SGLT-2 inhibitors compared with non-SGLT-2 inhibitors	Retrospective match cohort/ SGLT-2 inhibitors/ n = 158,300/median 9 months	All-cause mortality New-onset arrhythmias	↔	-	↓New-onset arrhythmia +SVA +VA	SGLT2i was associated with lower new onset arrhythmias.	Chen et al. (2020)

Note: New-onset arrhythmia included AF, AFL, PAC, PVC, pSVT, VT, and VF. Supraventricular arrhythmias included PAC and pSVT. New-onset arrhythmia included AF, AFL, PAC, PVC, aSVT, VT and VF. Abbreviations: AF, atrial fibrillation; AFL, atrial flutter; DPP4, dipeptidyl peptidase-4; HF, hospitalization for heart failure; MACE, major adverse cardiovascular events; RCT, randomized controlled trial; SCD, sudden cardiac death; SGLT-2, sodium-glucose co-transporter 2; SVA, supraventricular arrhythmias; VA, ventricular arrhythmias; VT, ventricular tachycardia. J Cell Physiol. 2022;237(2):406-2419.

SGLT2i giảm nguy cơ nhịp nhanh thất

Li H et al. Cardiovasc Diabetol. (2021) 20:100
https://doi.org/10.1186/s12933-021-01293-8

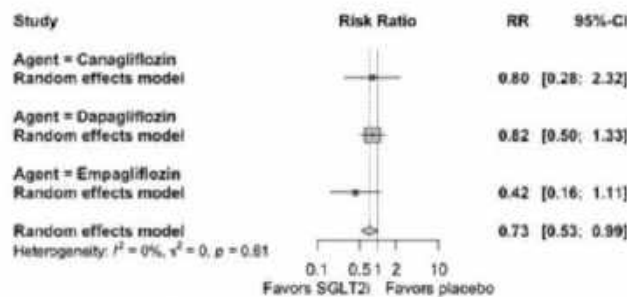
Cardiovascular Diabetology

ORIGINAL INVESTIGATION

Open Access

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and cardiac arrhythmias: a systematic review and meta-analysis

E Ventricular tachycardia (VT)



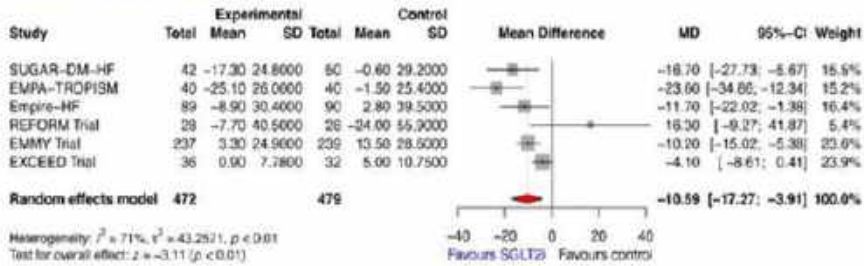
Out of 4,532 citations, 22 trials with altogether 52,115 patients were included.

SGLT2i were associated with a lower risk of AF (RR 0.82, 95% CI 0.70–0.96), embolic stroke (RR 0.32, 95% CI 0.12–0.85), AF/AFL (RR 0.82, 95% CI 0.71–0.95), and VT (RR 0.73, 95% CI 0.53–0.99)

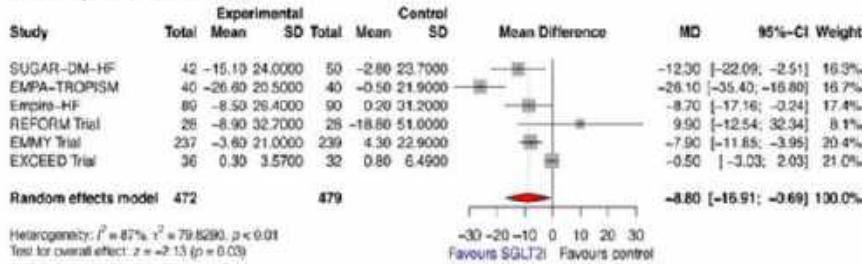
Li et al. Cardiovasc Diabetol (2021) 20:100

Thử nghiệm trên người, SGLT2i giảm tái cấu trúc LV

A) LV End-Diastolic Volume (mL)



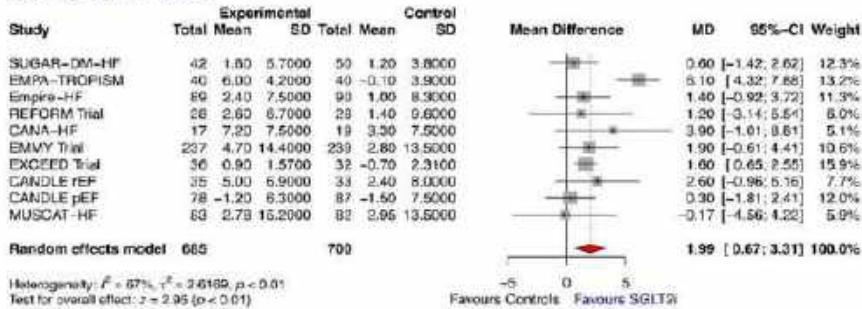
B) End-Systolic Volume (mL)



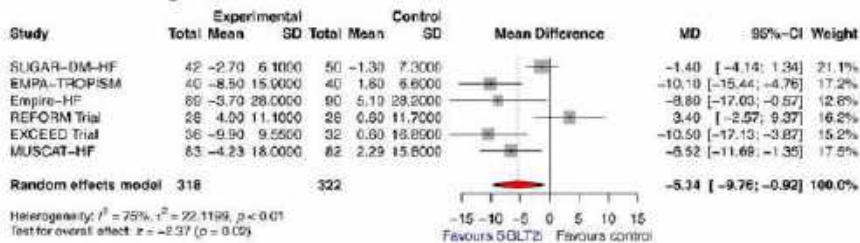
Cardiovascular Diabetology volume 22, Article number: 235 (2023)

Thử nghiệm trên người, SGLT2i giảm tái cấu trúc LV (tt)

C) LV Ejection Fraction

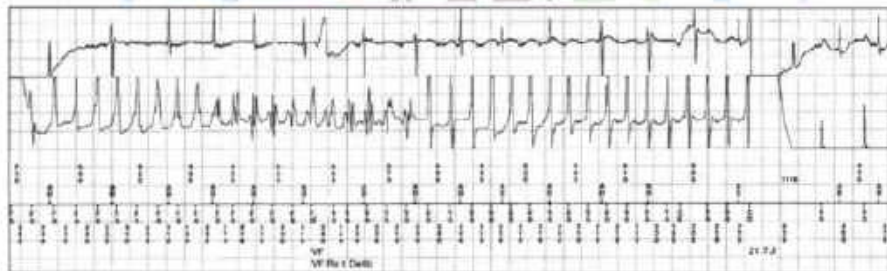


D) LV Mass index (g/m²)



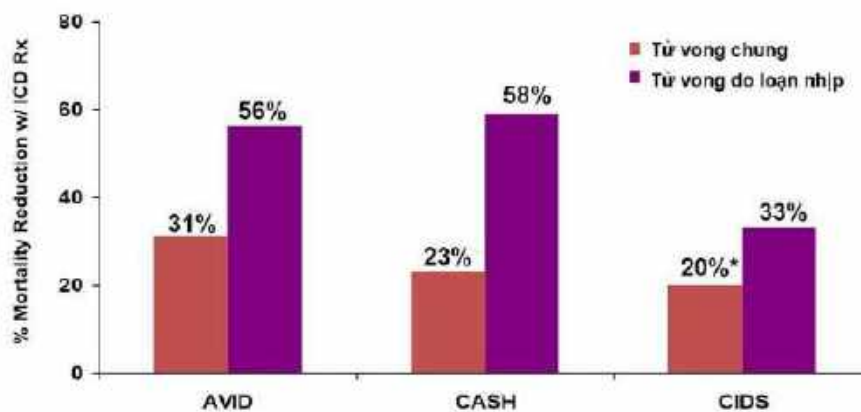
Cardiovascular Diabetology volume 22, Article number: 235 (2023)

ICD có làm giảm đột tử ở BN suy tim?



21

Hiệu quả của ICD trong phòng ngừa thứ phát đột tử



*Non-significant results.

¹ The AVID Investigators. *N Engl J Med*. 1997;337:1576-1583.

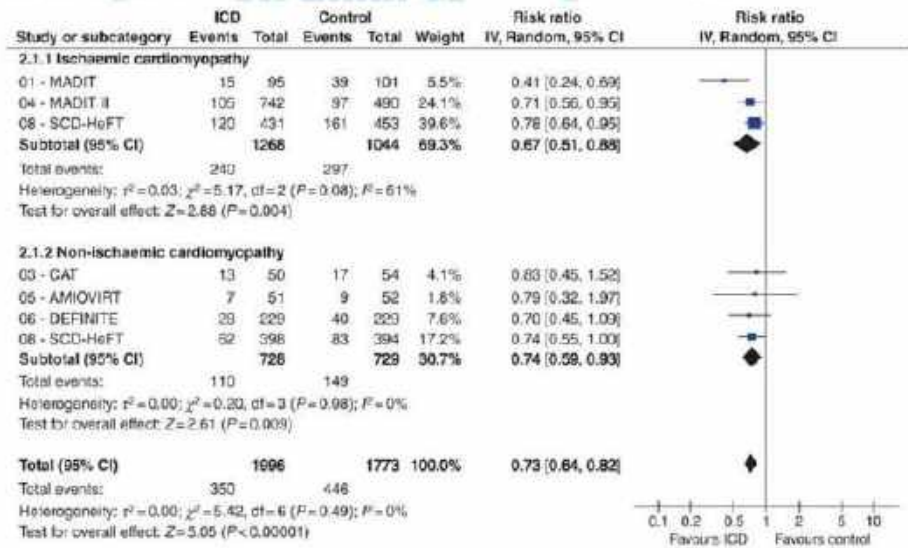
² Kuck KH, et al. *Circulation*. 2000;102:748-754.

³ Connolly SJ, et al. *Circulation*. 2000;101:1297-1302.

Hiệu quả của ICD trong phòng ngừa nguyên phát đột tử ở BN suy tim phân suất tổng máu thất trái giảm

Suy tim do BTMCMC

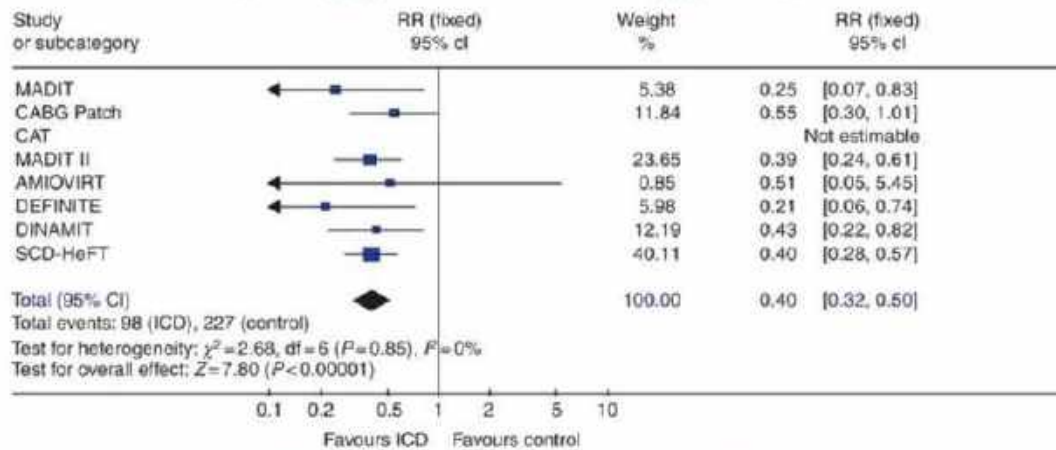
Suy tim không do BTMCMC



Europace (2010) 12, 1564–1570 doi:10.1093/europace/euq329

23

ICD có làm giảm đột tử ở BN suy tim?



D. Theuns. Europace (2010) 12, 1564–1570.
doi:10.1093/europace/euq329

24

Sacubitril/valsartan và đột tử phân tích theo sự sử dụng ICD và nguyên nhân suy tim

JACC: HEART FAILURE
© 2020 PUBLISHED BY ELSEVIER ON BEHALF OF THE
AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION

VOL. 8, NO. 10, 2020

Sacubitril/Valsartan and Sudden Cardiac Death According to Implantable Cardioverter-Defibrillator Use and Heart Failure Cause

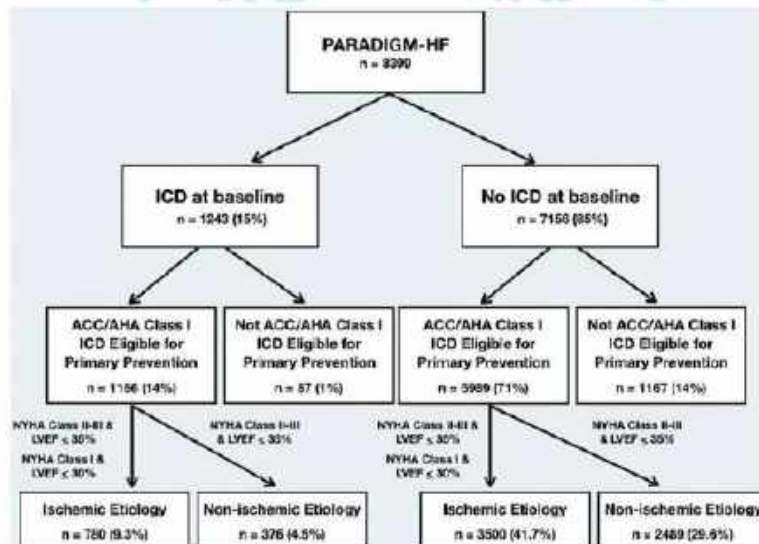


A PARADIGM-HF Analysis

Luis E. Rohde, MD, ScD,^{1,2} Neal A. Chatterjee, MD, MSc,¹ Muthiah Vaduganathan, MD, MPH,³ Brian Claggett, PhD,² Milton Packer, MD,⁴ Akshay S. Desai, MD,⁵ Michael Zile, MD,⁶ Jean Rouleau, MD,⁷ Karl Swedberg, MD,⁸ Martin Lefkowitz, MD,¹ Victor Shi, MD,¹ John J.V. McMurray, MD,¹ Scott D. Solomon, MD⁹

25

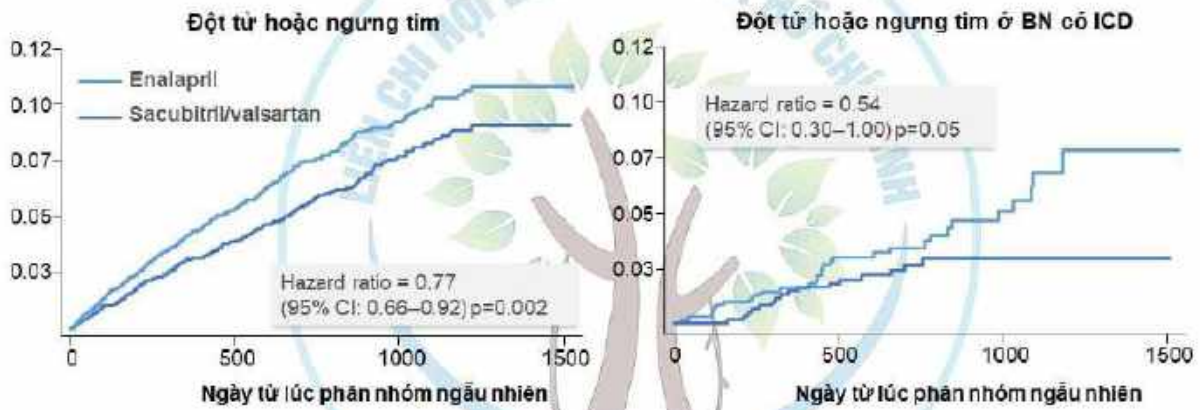
Sacubitril/valsartan và đột tử theo sự sử dụng ICD và nguyên nhân suy tim Phân tích từ PARADIGM-HF



Rohde et al. Sacubitril/Valsartan and SCD According to ICD Use and HF Cause. JACC: HEART FAILURE VOL. 8, NO. 10, 2020:844-55.

26

Sacubitril/valsartan làm giảm nguy cơ tử đột tử hoặc ngưng tim so với enalapril, dù có sử dụng ICD hay không

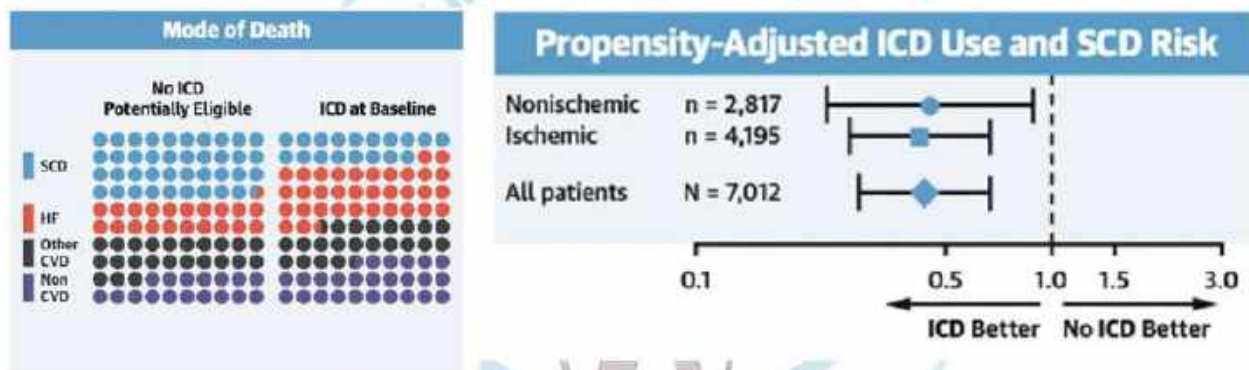


P-interaction cho hiệu quả của sacubitril/valsartan và ICD = 0.21

Novartis: data on file.

27

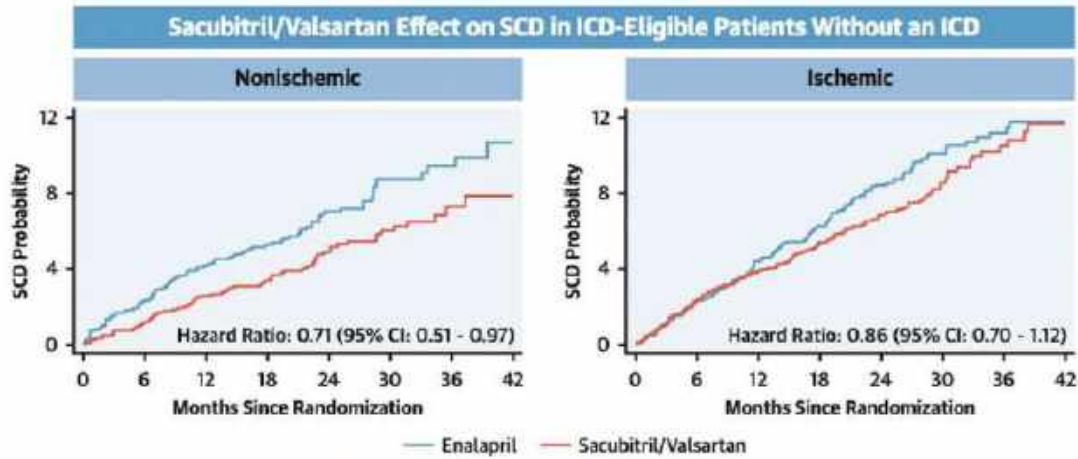
Sacubitril/valsartan và đột tử theo sự sử dụng ICD và nguyên nhân suy tim
Phân tích từ PARADIGM-HF



Rohde et al. Sacubitril/Valsartan and SCD According to ICD Use and HF Cause. JACC: HEART FAILURE VOL. 8, NO. 10, 2020: 844–55.

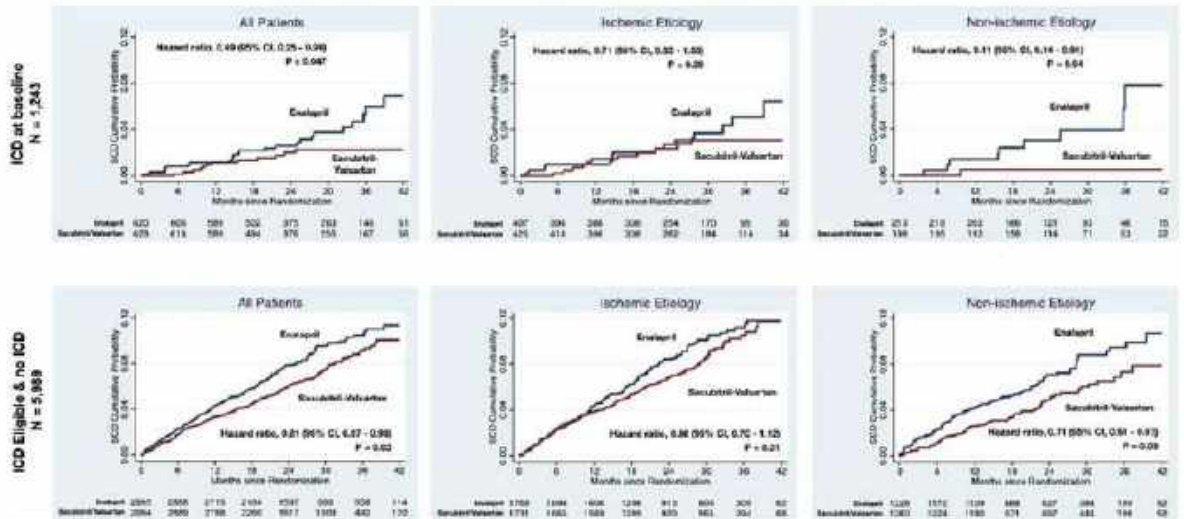
28

Sacubitril/valsartan làm giảm đột tử trên BN suy tim có chỉ định cấy ICD nhưng không mang ICD



Rohde et al. Sacubitril/Valsartan and SCD According to ICD Use and HF Cause. JACC: HEART FAILURE VOL. 8, NO. 10, 2020:844-55.

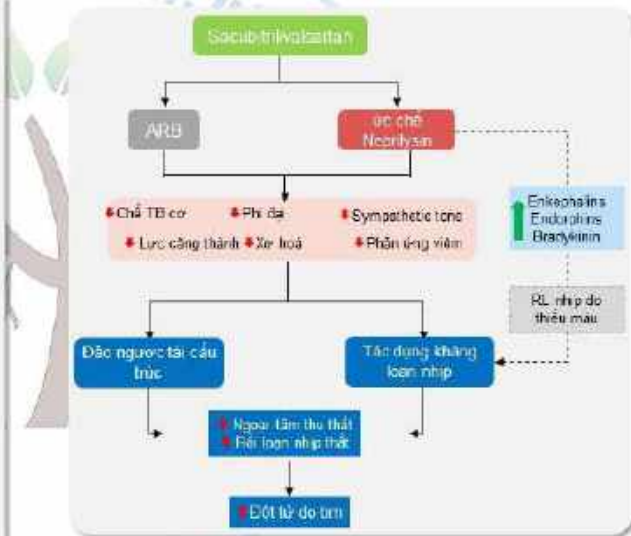
Sacubitril/valsartan giảm nguy cơ đột tử so với enalapril bất kể ICD và nguyên nhân suy tim



Rohde et al. Sacubitril/Valsartan and SCD According to ICD Use and HF Cause. JACC: HEART FAILURE VOL. 8, NO. 10, 2020:844-55.

Cơ chế kháng rối loạn nhịp đề xuất của sacubitril/valsartan ở bệnh nhân suy tim

- Tác dụng chống phì đại và chống xơ hoá của sacubitril/valsartan có thể làm giảm xơ hóa cơ tim và do đó giảm vòng vào lại
- Vòng vào lại là cơ chế căn bản của rối loạn nhịp thất ở bệnh nhân có bệnh cơ tim
- Lực căng thành cơ tim có liên quan đến ngoại tâm thu khởi phát rối loạn nhịp tim
 - Sacubitril/valsartan giảm căng thành cơ tim
- Tăng nồng độ enkephalin, endorphin và bradykinin, (chất nền của neprilysin), có tác dụng bảo vệ cơ tim
 - Ức chế dược lý sự phá huỷ bradykinin làm giảm tỷ lệ thiếu máu cục bộ và rối loạn nhịp thất do tụy tưới máu
- Cải thiện huyết động nhờ ức chế neprilysin
- Tác dụng chống loạn nhịp trực tiếp khó xảy ra
 - Không ảnh hưởng đến ECG bề mặt cho thấy không có cơ chế điện sinh lý (kênh ion)

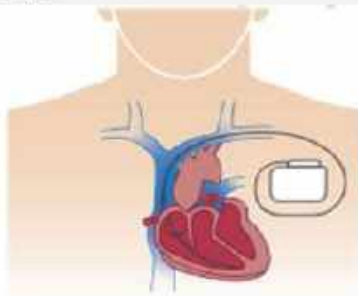


Axel-Serrris, Bayes-Gemis A. Circulation. 2018;138:551–553.

31

Lợi ích của sacubitril/valsartan lên nguy cơ đột tử là độc lập với việc sử dụng ICD

- Tỷ lệ sử dụng ICD và CRT-D trong PARADIGM-HF lần lượt là 15% và 5%, tương tự như trong các thử nghiệm HFrEF khác gần đây. Những bệnh nhân có ICD có nguy cơ đột tử thấp hơn, vẫn không loại bỏ hoàn toàn nguy cơ này
- Hiệu quả điều trị sacubitril/valsartan lên nguy cơ đột tử không bị ảnh hưởng bởi sự hiện diện của các thiết bị khử rung tim²
- Trong số những bệnh nhân có ICD, sử dụng sacubitril/valsartan làm giảm 51% nguy cơ đột tử so với enalapril²



PARADIGM-HF	Sudden death n (%)	Hazard ratio, sac/val vs. enalapril (95% CI)
- ICD	7.3% (525/7156)	0.82 (0.69–0.98)
Enalapril*	8% (287/3592)	n/a
Sac/val*	6.7% (238/3564)	n/a
+ ICD	2.9% (36/1243)	0.49 (0.25–0.98)
Enalapril*	3.9% (24/620)	n/a
Sac/val*	1.9% (12/623)	n/a

This was a post hoc analysis; *Novartis' data on file.

1. McMurray et al. 2014. Eur J Heart Fail. 2014;16:817-29; 2. Desai et al. Eur Heart J. 2015;36:1990-7; 3. Swedberg et al. Lancet. 2010;375:875-85; 4. Zannad et al. N Engl J Med 2011;364:11-21

32

ARNI có giảm rối loạn nhịp thất trên BN mang ICD không?



Dân số bệnh nhân

120 bệnh nhân HFrEF có ICD hoặc ICD-CRT được chuyển đến phòng khám ngoại trú tim mạch suy tim/ rối loạn nhịp:

- Triệu chứng suy tim với NYHA \geq II dù đã điều trị nội tối ưu, bao gồm khởi động và chỉnh liều ACEi (ramipril) hoặc ARB (valsartan), β -blockers, và MRA nếu dung nạp
- LVEF \leq 40%
- Kiểm soát tại nhà của ICD
- Bệnh nhân chính theo quản lý của họ theo thiết kế

Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. Galis de Diego et al. Heart Rhythm. 2018;15(3):395-402

33

Ảnh hưởng của sacubitril/valsartan đến các thông số giám sát tại nhà

- Điều trị bằng sacubitril/valsartan có liên quan đến sự cải thiện đáng kể về tạo nhịp tim 2 buồng thất, cũng làm giảm ngoại tâm thu thất (PVC) (tương quan với việc giảm pro-BNP)¹
- Điều trị bằng sacubitril/valsartan có liên quan đến việc giảm số lượng các cú sốc phù hợp và tổng số lần shock cần thiết, vì thế tác động tích cực đến chất lượng sống của bệnh nhân¹⁻³

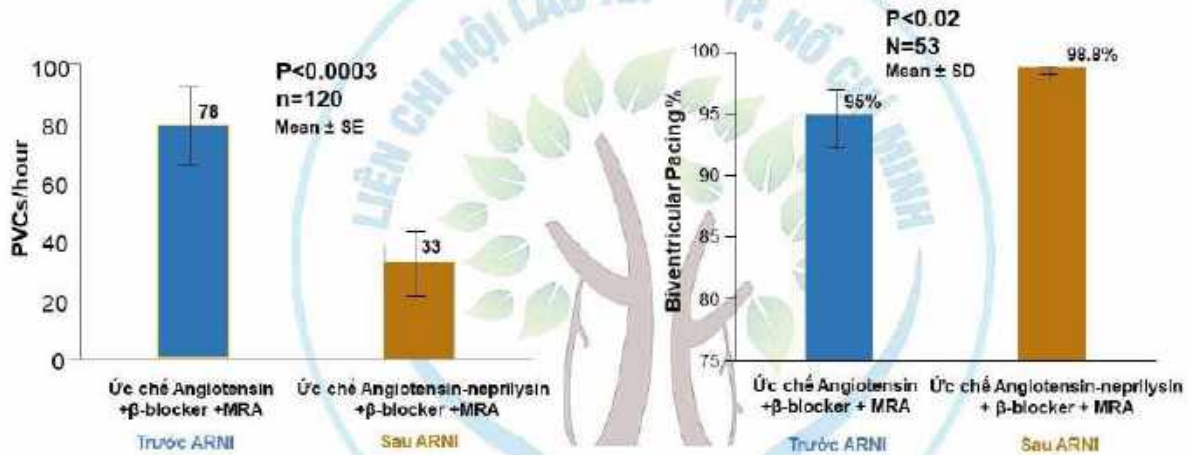
	ACEi/ARB (n = 120)	ARNI (n = 120)	P value
Theo dõi (tháng)	9	9	
Tạo nhịp hai buồng (n = 53)			
Tạo nhịp hai buồng (%)	95 \pm 6	98.8 \pm 1.3	<0.02
Tạo nhịp hai buồng <90%	5	0	0.07
ICD shocks (n = 120)			
Phù hợp	8	1	<0.001
Không phù hợp	3	1	1
Tổng số lần shock (phù hợp + không phù hợp)	11	2	<0.01
Shock phù hợp hoặc tạo nhịp 2 buồng <90%	13	1	<0.002

Values are given as n or mean \pm SD unless otherwise indicated

1. de Diego C, et al. Heart Rhythm. 2018;15(3):395-402. 2. Passman R, et al. Arch Intern Med. 2007;167(20):2226-32. 3. Mark DB, et al. New Engl J Med. 2008;359(10):959-1008.

34

Giảm gánh nặng ngoại tâm thu thất sau điều trị sacubitril/valsartan có liên quan đến sự gia tăng% tạo nhịp 2 buồng so với ACEi / ARB

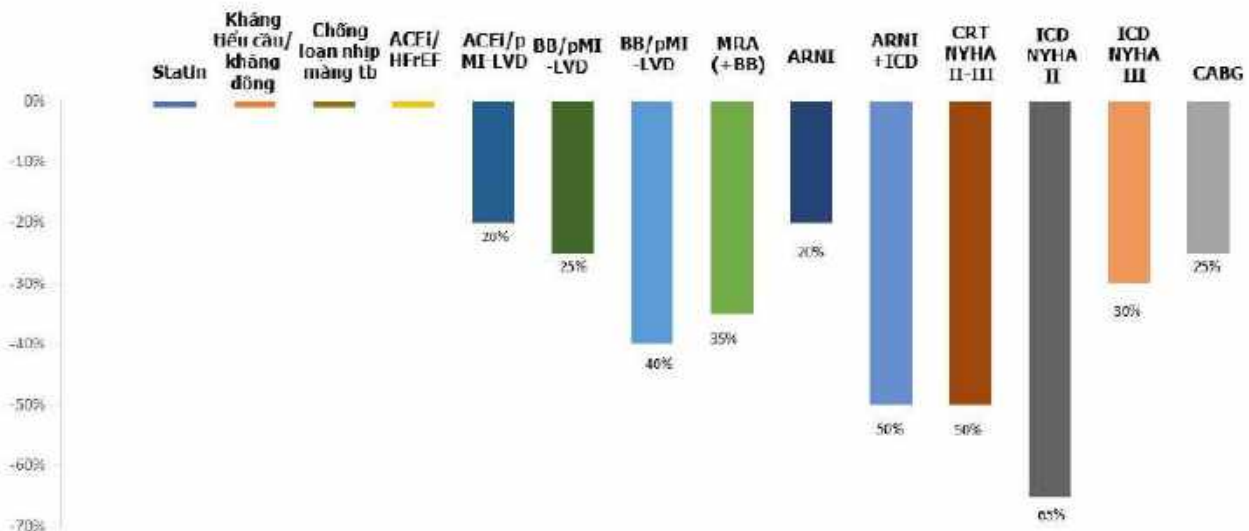


Sự gia tăng tạo nhịp 2 buồng với sacubitril/valsartan (3.8%) có thể có tác động đáng kể đến cải thiện triệu chứng và tỷ lệ tử vong

1 de Diego et al. Heart Rhythm. 2018; 15(3): 395-402

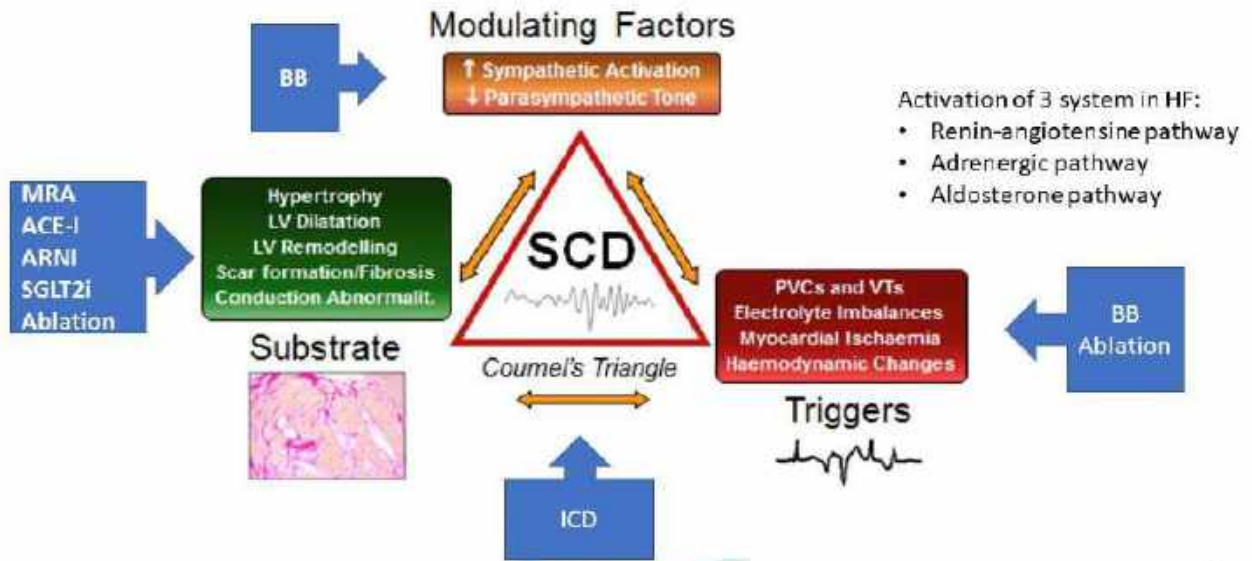
35

HIỆU QUẢ LÀM GIẢM NGUY CƠ ĐỘT TỬ Ở BN SUY TIM PHÂN SUẤT TỔNG MÁU THẤT TRÁI GIẢM



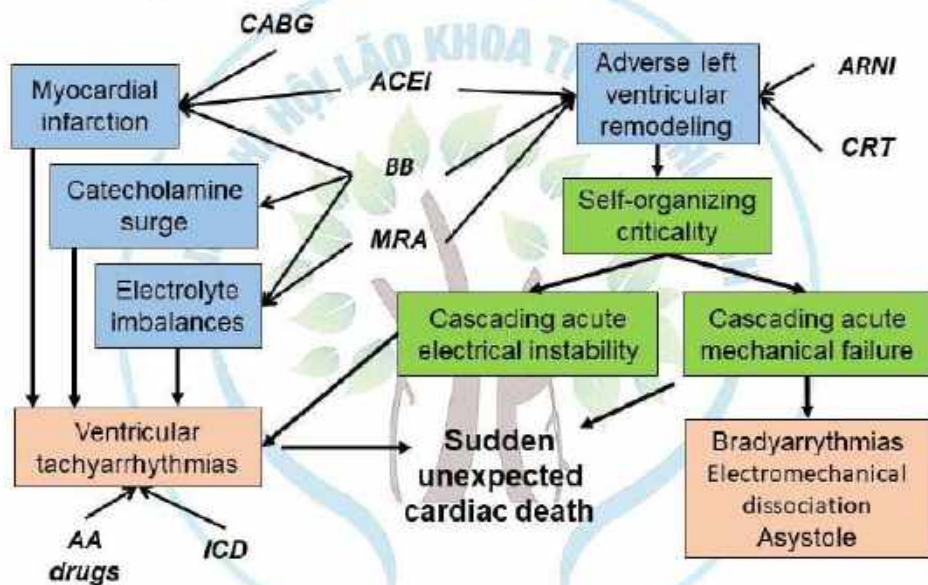
European Heart Journal, Volume 4, Issue 18, 7 May 2020, Pages 1757-1763. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz553>

Tam giác sinh loạn nhịp Coumel và điều trị



57

CHIẾN LƯỢC PHÒNG NGỪA ĐỘT TỬ Ở BN SUY TIM



Poster: Eur Heart J, Volume 41, Issue 16, 7 May 2020, Pages 1757–1765.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz155>



Tóm tắt

- Đột tử: nguy cơ tồn lưu ở bệnh nhân suy tim.
- BN có triệu chứng suy tim nhẹ hơn (NYHA II) có nguy cơ đột tử cao hơn BN có triệu chứng suy tim nặng hơn (NYHA III).
- Điều trị suy tim theo khuyến cáo: ARNI, chẹn thụ thể beta, MRA, SGLT2i, ICD giúp cải thiện đột tử trong suy tim.

20

