

# ĐIỀU TRỊ SUY TIM 2016: VAI TRÒ CỦA THUỐC CHẶN THỤ THỂ ANGIOTENSIN II

PGS. TS. Phạm Nguyễn Vinh  
Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch  
Đại học Y khoa Tân Tạo  
Bệnh viện Tim Tâm Đức  
Viện Tim Tp. HCM



# Định nghĩa suy tim

- Suy tim là một hội chứng lâm sàng phức tạp do tổn thương cấu trúc hoặc chức năng đồ đầy thất hoặc tổng máu.
- Biểu hiện lâm sàng chính của suy tim là mệt và khó thở.

# Phân loại suy tim

Phân loại	PSTM	Mô tả
1. Suy tim với PSTM giảm	$\leq 40\%$	Còn gọi là <b>suy tim tâm thu</b> . Những nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên chính thu nhận những bệnh nhân có PSTM giảm và chỉ có những bệnh nhân này những phương pháp điều trị có hiệu quả được chứng minh đến hôm nay.
2. Suy tim với PSTM bảo tồn	$\geq 50\%$	Còn gọi là <b>suy tim tâm trương</b> . Có vài tiêu chuẩn khác nhau được sử dụng để định nghĩa suy tim PSTM bảo tồn. Chẩn đoán suy tim tâm trương là một thử thách bởi vì phần lớn là <b>chẩn đoán loại trừ</b> những nguyên nhân không do tim khác gây triệu chứng giống suy tim. Đến nay, những phương pháp điều trị hiệu quả chưa được xác nhận.
a. PSTM bảo tồn, giới hạn	41% đến 49%	Những bệnh nhân này rơi vào giới hạn, hoặc ở nhóm trung gian. Đặc điểm lâm sàng, điều trị và dự hậu tương tự như bệnh nhân suy tim PSTM bảo tồn.
b. PSTM bảo tồn, cải thiện	$> 40\%$	Người ta nhận thấy có <b>một số ít bệnh nhân</b> suy tim PSTM bảo tồn mà <b>trước đó có PSTM giảm</b> . Những bệnh nhân này có PSTM cải thiện hoặc hồi phục có thể có đặc điểm lâm sàng khác biệt với bệnh nhân suy tim PSTM bảo tồn hay PSTM giảm. Cần có thêm nhiều nghiên cứu hơn cho những bệnh nhân này.

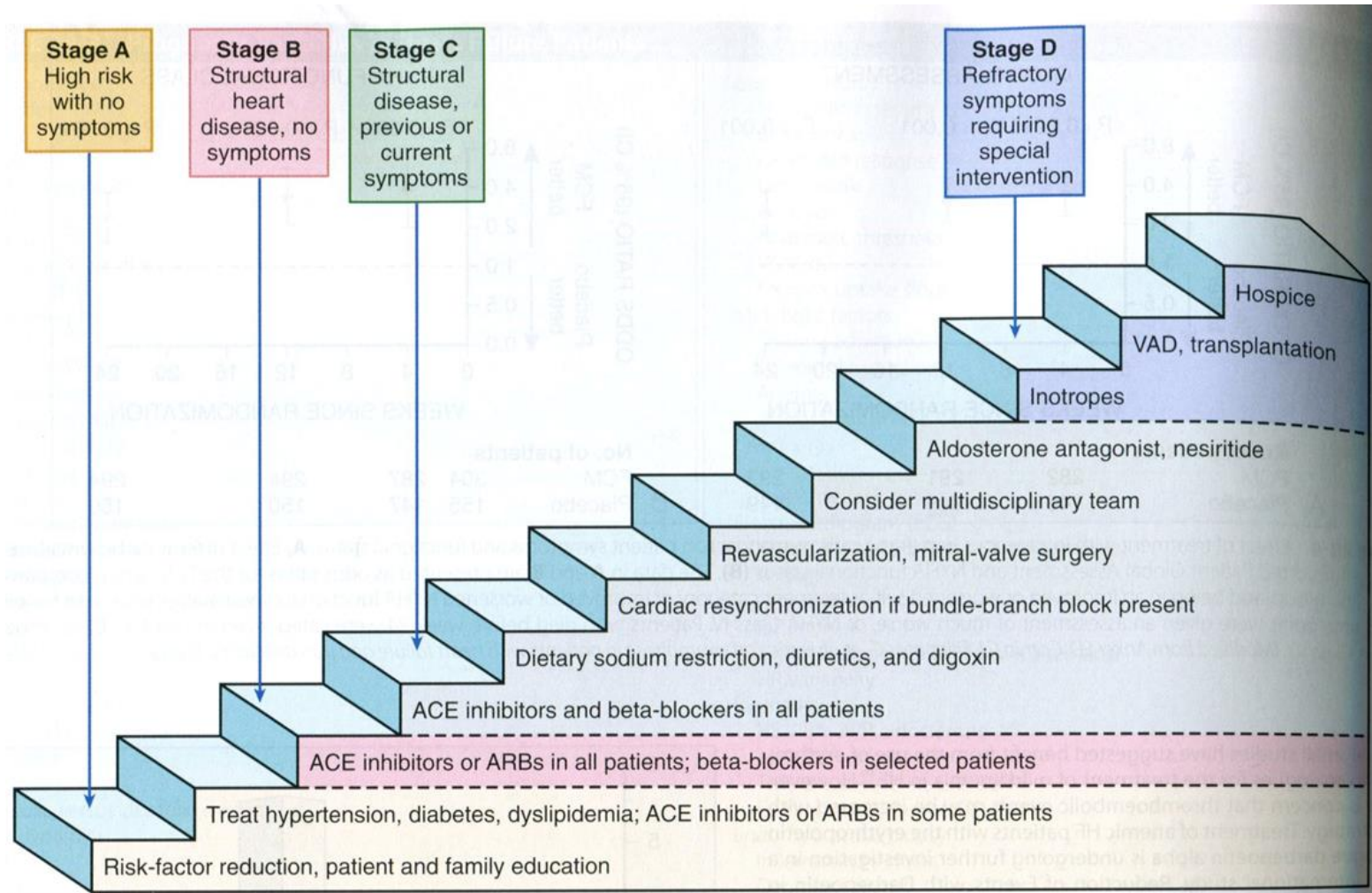
# Mục tiêu điều trị suy tim

- Giảm tử vong
- Cải thiện triệu chứng, chất lượng cuộc sống, tăng khả năng gắng sức, giảm số lần nhập viện
- Phòng ngừa tăng tổn thương cơ tim; giảm tái cấu trúc cơ tim

# Điều trị không thuốc

- Hướng dẫn bệnh nhân có thể tự chăm sóc, hiểu biết về tật bệnh, triệu chứng bệnh bắt đầu nặng hơn.
- Hiểu biết về điều trị, tác dụng không mong muốn của thuốc.
- Thay đổi lối sống: giảm cân, ngưng thuốc lá, không uống rượu, bớt mặn (bớt Natri), tập thể dục, hạn chế nước (suy tim nặng)

# Các biện pháp điều trị/giai đoạn của suy tim



TL: Jessup M, Brozena S. N Engl J Med 348: 2007, 2003

# Ức chế men chuyển/ suy tim tâm thu (Loại I, MCC:A)

- Tất cả bệnh nhân có PXTM  $\leq 40\%$
- Chống chỉ định:
  - Tiền sử phù mạch
  - Hẹp ĐM thận 2 bên
  - $K^+ > 5 \text{ mmol/L}$
  - Creatinine máu  $> 220 \text{ mmol/L}$  ( $\sim 2,5 \text{ mg/L}$ )
  - Hẹp van ĐMC nặng
- Liều từ thấp đến cao- Thử lại creatinine 2 tuần sau
- Ngưng UCMC nếu creatinine tăng  $\geq 50\%$  trị số ban đầu (hoặc  $K^+ > 5.5 \text{ mmol/L}$ )

# Chẹn beta/ suy tim tâm thu

(Loại I, MCC: A)

- Tất cả bệnh nhân có PXTM  $\leq 40\%$ , NYHA II  $\rightarrow$  IV
- Đã được dùng liều đầy đủ UCMC hoặc chẹn thụ thể AG II  $\pm$  đối kháng aldosterone
- Lâm sàng đang ổn định
- Không bị:
  - Suyễn
  - Bloc NT II,III, hội chứng suy nút xoang, nhịp xoang chậm ( $< 50$ /phút)



## **Các nghiên cứu chứng minh hiệu quả của chẹn beta / suy tim tâm thu**

- CIBIS II (bisoprolol), COPERNICUS (carvedilol), MERIT- HF (metoprolol CR/XL)
- SENIORS ( nebivolol)
- COMET (carvedilol)

# Các thuốc đối kháng aldosterone/ suy tim tâm thu (Loại I, MCC: B)

- PXTM  $\leq 35\%$ , NYHA III- IV, đã sử dụng liều tốt nhất chẹn beta và UCMC
- Chống chỉ định:
  - $K^+ > 5$  mmol/L
  - Creatinine máu  $> 220$  Mmol/L ( $\sim 2.5$  mg/dL)
  - Dùng chung viên Kali
  - Phối hợp với UCMC và chẹn thụ thể angiotensin II

# Các thuốc chẹn thụ thể angiotensin II/ suy tim tâm thu

- Loại I, MCC A: bệnh nhân có PXTM  $\leq 40\%$  vẫn còn triệu chứng cơ năng dù liều tối đa UCMC và chẹn beta
- Loại I, MCC B: thay thế khi bệnh nhân không dung nạp được UCMC
- Chống chỉ định:
  - Tương tự UCMC, ngoại trừ phù mạch
  - Bệnh nhân đang sử dụng UCMC và đối kháng aldosterone

TL: Dickstein K. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Eur. Heart J 2008; 29: 2388-2442

# Các chẹn thụ thể AG II/ suy tim

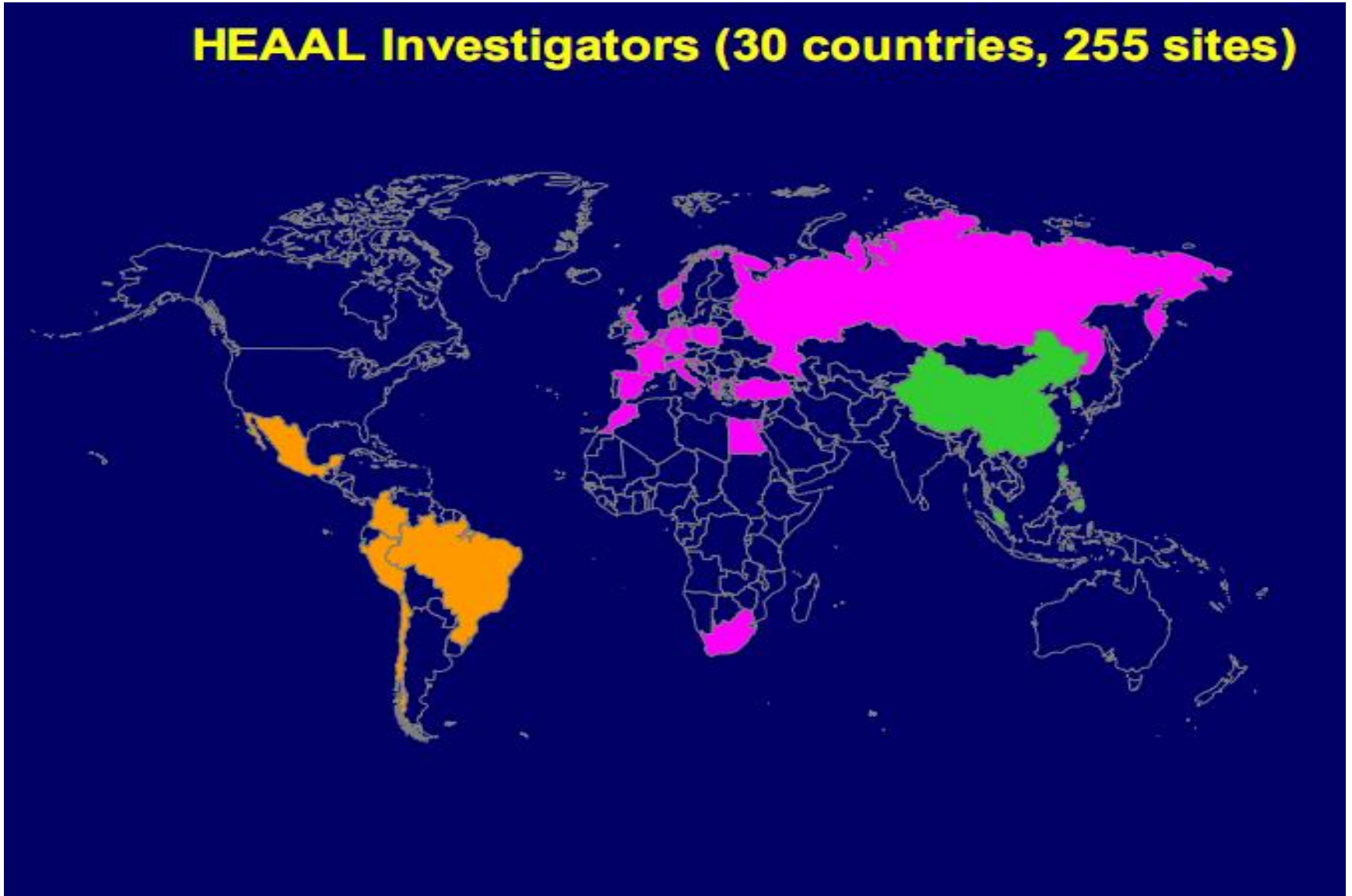
- Candesartan ( liều lượng 8mg-32 mg/ngày)
- Valsartan (liều lượng 80mg-320mg/ngày)
- Losartan (liều lượng 100mg-150mg/ngày)

# **Comparison of Low-Dose Versus High-Dose Losartan Treatment on Morbidity and Mortality in Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor-Intolerant Patients with Heart Failure and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction: Results of the HEAAL\* Study**

Marvin A. Konstam, James D. Neaton, Kenneth Dickstein, Helmut Drexler, Michel Komajda, Felipe A. Martinez, Gunter A.J. Riegger, Ronald D. Smith, William Malbecq, Soneil Guptha, Philip A. Poole-Wilson for the HEAAL investigators

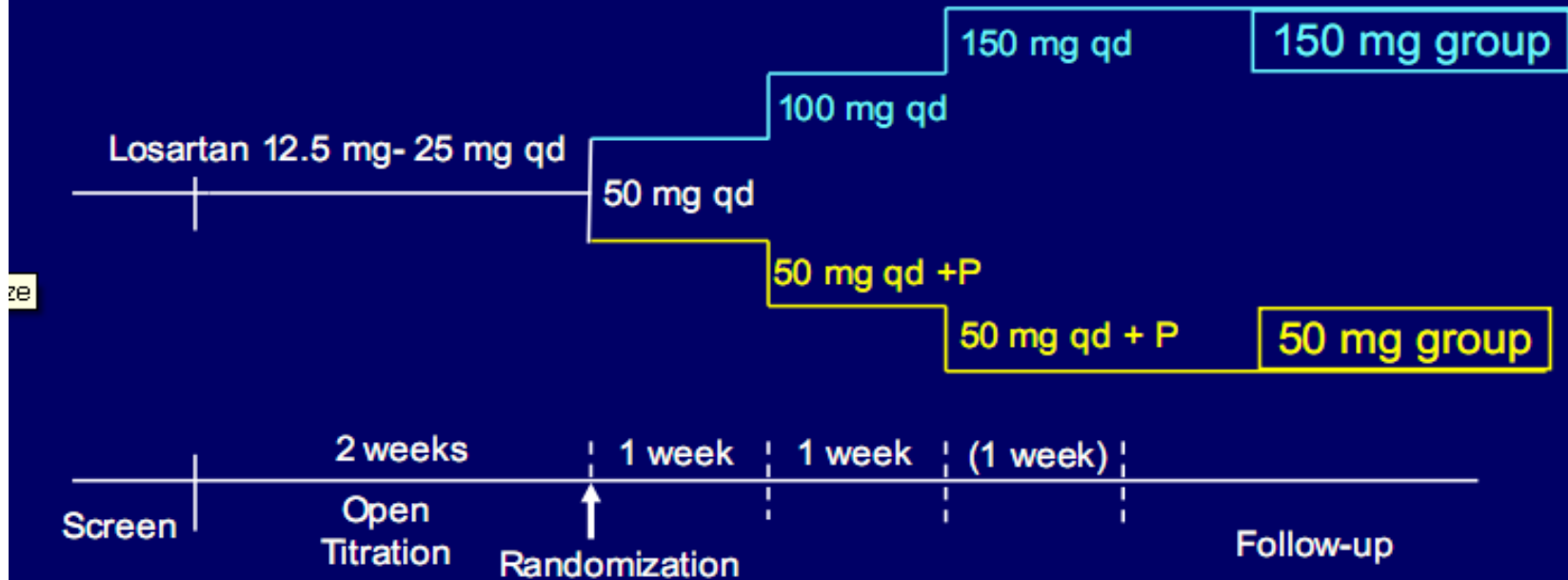
\*Heart failure Endpoint evaluation with the Angiotensin II Antagonist Losartan

## HEAAL Investigators (30 countries, 255 sites)



**HEAAL**

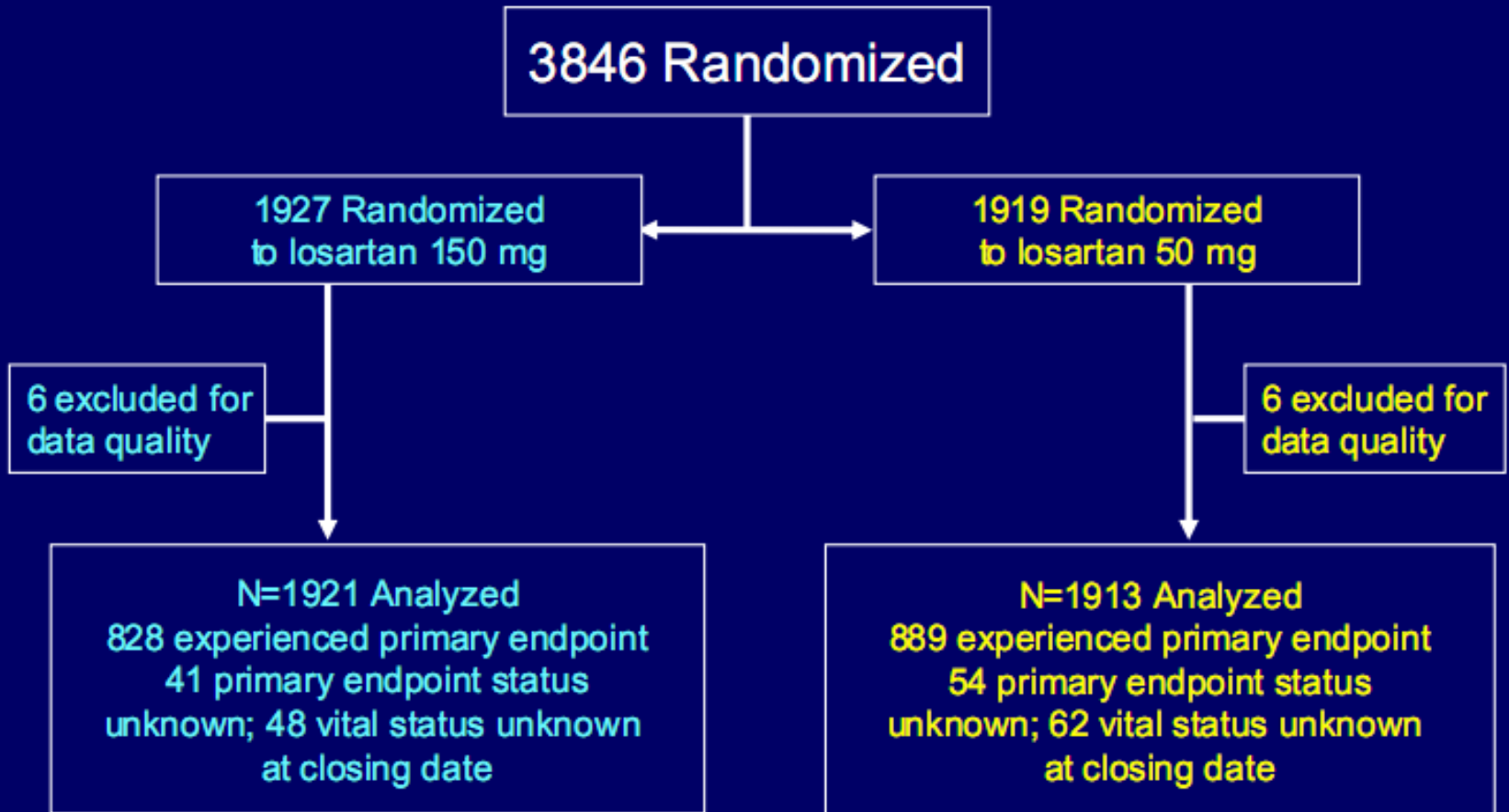
## Study Design and Sample Size



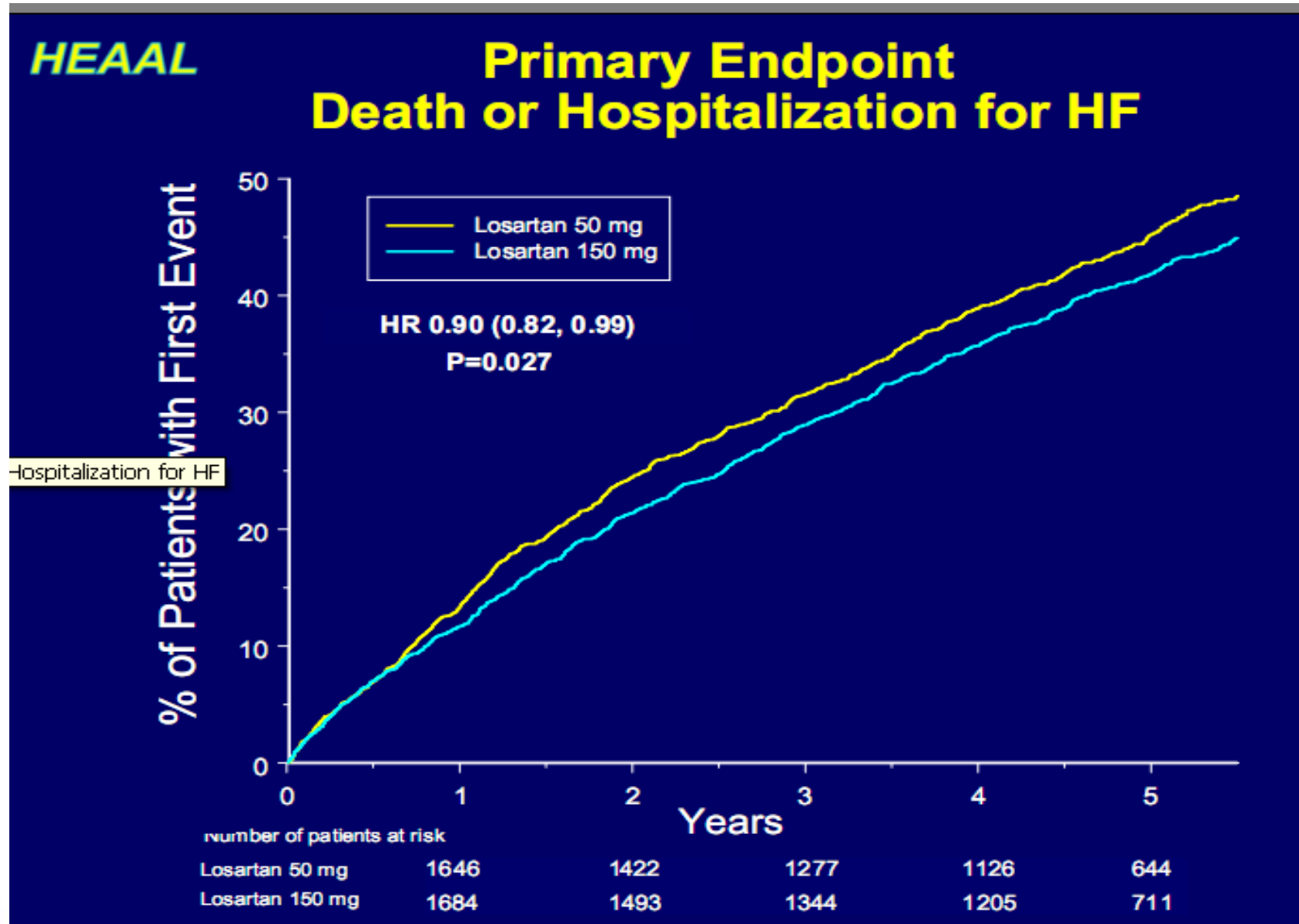
- Primary endpoint: death or hospitalization for HF
- 1710 patients with primary endpoint events provided 95% power for HR = 0.837 for superiority with 2-sided  $\alpha = 0.043$

**HEAAL**

## Disposition of Patients









# Hydralazine và Isosorbide dinitrate (H – ISDN)/ Suy tim tâm thu

- Loại IIa, MCC B
- Khi không dung nạp UCMC và chẹn thụ thể AG II

# Digoxin/ Suy tim tâm thu

- Loại I, MCC C:
  - PXTM  $\leq 40\%$ , có triệu chứng cơ năng kèm rung nhĩ
- Loại IIa, MCC B:
  - PXTM  $\leq 40\%$ , có triệu chứng cơ năng, nhịp xoang

TL: Dickstein K. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Eur. Heart J 2008; 29: 2388-2442

# Lợi tiểu/ suy tim tâm thu

- Loại I, MCC B: suy tim kèm triệu chứng cơ năng của sung huyết

# Liều lượng lợi tiểu thường sử dụng điều trị suy tim (tâm thu, tâm trương, mạn, cấp)

Diuretics	Initial dose (mg)	Usual daily dose (mg)		
<b>Loop diuretics<sup>a</sup></b>				
Furosemide	20–40	40–240		
Bumetanide	0.5–1.0	1–5		
Torsemide	5–10	10–20		
<b>Thiazides<sup>b</sup></b>				
Bendroflumethiazide	2.5	2.5–10		
Hydrochlorothiazide	25	12.5–100		
Metolazone	2.5	2.5–10		
Indapamide <sup>c</sup>	2.5	2.5–5		
<b>Potassium-sparing diuretics<sup>d</sup></b>				
	+ACEi/ ARB	–ACEi/ ARB	+ACEi/ ARB	–ACEi/ ARB
Spironolactone/ eplerenone	12.5–25	50	50	100–200
Amiloride	2.5	5	5–10	10–20
Triamterene	25	50	100	200

ACEi = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker.

<sup>a</sup>Oral or intravenous; dose might need to be adjusted according to volume status/weight; excessive doses may cause renal impairment and ototoxicity.

<sup>b</sup>Do not use thiazides if estimated glomerular filtration rate < 30 mL/min, except when prescribed synergistically with loop diuretics.

<sup>c</sup>Indapamide is a non-thiazide sulfonamide.

<sup>d</sup>A mineralocorticoid antagonist (MRA) i.e. spironolactone/eplerenone is always preferred. Amiloride and triamterene should not be combined with an MRA.

TL: McMurray JJV et al. Euro. H. Journal (2012); 33: 1787-1847

# Cách sử dụng lợi tiểu/ suy tim tâm thu

- Liều lượng: thay đổi theo từng bệnh nhân và tình trạng lâm sàng
- Lợi tiểu quai: rất hiệu quả
- Lợi tiểu:
  - Lợi tiểu: hoạt hoá hệ renin. Angiotensin- aldosterone → nên phối hợp với UCMC hoặc chẹn thụ thể AG II

# Các thuốc được chứng minh kéo dài đời sống bệnh nhân suy tim

	Liều khởi đầu (mg)	Liều mục tiêu (mg)
<b>UCMC</b>		
Captopril <sup>a</sup>	6.25 mg, ngày 3 lần	50 mg, ngày 3 lần
Enalapril	2.5 mg, ngày 2 lần	10-20 mg, ngày 2 lần
Lisinopril <sup>b</sup>	2.5-5.0 mg, ngày 1 lần	20-35 mg, ngày 1 lần
Ramipril	2.5 mg, ngày 1 lần	5 mg, ngày 2 lần
Trandolapril <sup>a</sup>	0.5 mg, ngày 1 lần	4 mg, ngày 1 lần
<b>Chẹn beta</b>		
Bisoprolol	1.25 mg, ngày 1 lần	10 mg, ngày 1 lần
Carvedilol	3.125 mg, ngày 2 lần	25-50 mg, ngày 2 lần
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5/25 mg, ngày 1 lần	200 mg, ngày 1 lần
Nebivolol <sup>c</sup>	1.25 mg, ngày 1 lần	10 mg, ngày 1 lần
<b>Chẹn thụ thể angiotensin</b>		
Candesartan	4 hoặc 8 mg, ngày 1 lần	32 mg, ngày 1 lần
Valsartan	40 mg, ngày 2 lần	160 mg, ngày 2 lần
Losartan <sup>b,c</sup>	50 mg, ngày 1 lần	150 mg, ngày 1 lần
<b>Kháng thụ thể mineralocorticoid</b>		
Eplerenone	25 mg, ngày 1 lần	50 mg, ngày 1 lần
Spirolactone	25 mg, ngày 1 lần	25-50 mg, ngày 1 lần
<b>Thuốc tác động trên kênh If</b>		
Ivabradine	5 mg, ngày 2 lần	7.5 mg, ngày 2 lần

a: UCMC với liều mục tiêu trong thử nghiệm lâm sàng sau nhồi máu cơ tim

b: Những thuốc này khi dùng liều cao hơn được chứng minh giảm tử vong và bệnh tật so với liều thấp, nhưng không có thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có kiểm chứng với placebo và liều tối ưu không biết chắc chắn.

c: Điều trị này không chứng minh giảm tử vong tim mạch hay tử vong do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân suy tim hoặc sau NMCT.



# Điều trị bằng dụng cụ

- Điều trị bằng dụng cụ bao gồm:
- Máy chuyển nhịp phá rung cấy được (Implantable Cardioverter – Defibrillators) ICD
- Tái đồng bộ tim hay tạo nhịp 2 buồng thất (Cardiac Resynchronization Therapy or Biventricular Pacing)
- Dụng cụ trợ thất (Ventricular Assist Devices)

# Khuyến cáo điều trị bằng dụng cụ suy tim tâm thu giai đoạn C

Khuyến cáo	Loại	Mức chứng cứ
ICD giúp phòng ngừa tiên phát đột tử/ PSTM $\leq$ 35%, 40 ngày sau NMCT và NYHA II- III; khả năng sống 1 năm	I	A
CRT/ b/n có PSTM $\leq$ 35%, nhịp xoang, bloc nhánh trái với QRS $\geq$ 150 ms, NYHA II, III hoặc NYHA IV ngoại trú	I	A (NYHA III/IV)
		B (NYHA II)
ICD giúp phòng ngừa tiên phát đột tử/ b/n có PSTM $\leq$ 30%, 40 ngày sau NMCT, NYHA I với điều trị kèm khả năng sống $>$ 1 năm	I	B
CRT/ b/n có PSTM $\leq$ 35%, nhịp xoang, QRS $\geq$ 150 ms không kèm bloc nhánh trái, NYHA III hoặc NYHA IV ngoại trú	IIa	A
CRT/ b/n PSTM $\leq$ 35%, nhịp xoang, bloc nhánh trái có QRS 120 – 149 ms, NYHA II, III hoặc IV ngoại trú	IIa	B
CRT/ b/n rung nhĩ kèm PSTM $\leq$ 35%, tạo nhịp thất 100% sau huỷ nút nhĩ thất	IIa	B
ICD có lợi điểm không chắc chắn trên b/n thường nhập viện, thể chất xấu hoặc có bệnh nặng kèm theo	IIb	B

# Điều trị suy tim phân suất tống máu bảo tồn

- Các biện pháp điều trị suy tim tâm trương bao gồm:
- Kiểm soát tốt huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương.
- Kiểm soát tốt tần số thất bệnh nhân rung nhĩ có suy tim tâm trương
- Lợi tiểu rất hiệu quả để chống phù và giảm sung huyết phổi.
- Tái lưu thông ĐMV cần thiết ở bệnh nhân suy tim tâm trương có kèm BĐMV
- Các thuốc chẹn beta, UCMC, chẹn thụ thể angiotensin II hoặc ức chế canxi có thể giảm triệu chứng cơ năng ở bệnh nhân suy tim tâm trương

# Chiến lược điều trị tối ưu suy tim mạn (1)

1. Tăng liều nhỏ đến liều cao nhất bệnh nhân dung nạp được
2. Một số bệnh nhân (vd: cao tuổi, bệnh thận mạn) cần thăm khám thường xuyên, tăng liều chậm
3. Theo dõi dấu sinh tồn chặt chẽ trước và trong khi tăng liều [HA tư thế đứng, tần số tim, triệu chứng cơ năng khi đứng, tim chậm, Hct thấp (80-100mmHg)]
4. Lần lượt chỉnh liều từng nhóm thuốc
5. Theo dõi chức năng thận, điện giải đồ

# Chiến lược điều trị tối ưu suy tim mạn (2)

6. Bệnh nhân có thể có cảm giác mệt hay yếu khi tăng liều. Nếu dấu sinh tồn tốt, triệu chứng sẽ hết sau vài ngày.
7. Bệnh nhân không ngưng đột ngột điều trị
8. Xem xét lại cẩn thận liều lượng thuốc điều trị suy tim chỉ để giảm triệu chứng (vd: lợi tiểu, nitrates) trong khi tăng liều.
9. Chỉnh liều tạm thời khi có bệnh không phải ở tim hết hợp (vd: nhiễm trùng phổi, nguy cơ thiếu nước)
10. Hướng dẫn bệnh nhân và gia đình về lợi điểm của điều trị theo khuyến cáo.

# Kết luận

- Chẩn đoán và tiên lượng: tầm quan trọng của chất chỉ điểm sinh học (NT proBNP, BNP, ST2, Galectin 3)
- Điều trị kéo dài đời sống:
  - Thay đổi lối sống
  - Các thuốc kéo dài đời sống: UCMC; chẹn thụ thể AG II; ISDN- Hydralazine, chẹn beta; Ivabradine, sacubitril and valsartan
  - Phẫu thuật; can thiệp: ĐMV, van tim
  - Điều trị bằng dụng cụ: CRT, ICD, máy trợ tim
  - Ghép tim
- Nghiên cứu HEAAL:
  - Losartan 150 mg hiệu quả cải thiện sống còn cao hơn Losartan 50 mg/g