

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
© 2023 BY THE AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER

Lược dịch: BS.Thanh Sơn

EXPERT CONSENSUS DECISION PATHWAY

Đồng thuận chuyên gia 2023 của ACC về điều trị suy tim phân suất tống máu bảo tồn

A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee



Failure with preserved ejection fraction, LV = left ventricular, RV = right ventricular, VTI = velocity-time integral.

4. Điều trị HFpEF

Điều trị HFpEF tập trung vào: 1) Phân tầng nguy cơ và điều trị các bệnh đồng mắc, bao gồm tăng huyết áp, đái tháo đường, rung nhĩ, bệnh mạch vành, bệnh thận mạn, và tắc nghẽn đường thở khi ngủ; 2) điều trị không dùng thuốc, bao gồm vai trò của luyện tập và giảm cân và sử dụng thiết bị theo dõi áp lực động mạch phổi cấy ghép không dây; và 3) điều trị triệu chứng và các bệnh bằng lợi tiểu quai, SGLT2i, các chất đối kháng mineralocorticoid (MRA), thuốc ức chế thụ thể neprilysin của angiotensin (ARNIs), và chẹn thụ thể angiotensin (ARB).

4.1. Điều trị nội khoa HFpEF theo guideline

Trước đây, điều trị nội khoa với HFpEF gây nên tranh cãi do các nghiên cứu không cho thấy hiệu quả đối với HFpEF, bao gồm các thử nghiệm với perindopril, irbesartan, chẹn beta, nitrates, digoxin, ivabradine, sildenafil và serelaxin¹⁴. Tuy nhiên, các thử nghiệm lâm sàng hiện tại đã cho thấy hiệu quả của điều trị nội khoa theo guideline (GDMT) ở bệnh nhân HFpEF, và khởi trị các thuốc cốt lõi là quan trọng trong cải thiện triệu chứng và chức năng cũng như giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong liên quan tới suy tim (Bảng 2). Việc khởi trị bằng GDMT là an toàn và hiệu quả trong cả bệnh cảnh cấp và mạn tính.⁵⁵⁻⁵⁷ Bảng 3 đưa ra khuyến cáo về liệu khởi đầu

và mục tiêu của GDMT với HFpEF. Các nhà lâm sàng cũng nên cân nhắc các cảnh báo và chống chỉ định liên quan khi kê GDMT, như trong Bảng 4. Hình 9 đưa ra tiếp cận với liệu khởi đầu và tăng liều của GDMT. Các thuốc lợi tiểu nên được sử dụng không ngoan khi cần để giảm sung huyết và cải thiện triệu chứng. Chú ý rằng chẹn beta có thể được sử dụng ở bệnh nhân mắc HFpEF có chỉ định đặc thù, bao gồm tiền sử nhồi máu cơ tim (trên 3 năm), đau thắt ngực, hoặc rung nhĩ, nhưng nên theo dõi khả năng gắng sức do có thể gây mất điều chỉnh tần số.

7.1.1. Thuốc ức chế kênh đồng vận Na-Glucose:

Thông thường giúp cải thiện đường huyết ở các bệnh nhân mắc đái tháo đường týp 2 (T2DM), thuốc SGLT2is đã cho thấy có hiệu quả đáng kể ở cả bệnh nhân mắc cũng như không mắc đái tháo đường. Bằng chứng chủ yếu tới từ các đối tượng mắc suy tim, SGLT2i làm giảm đáng kể nguy cơ nhập viện do suy tim và tỷ lệ tử vong ở tất cả các dưới nhóm theo EF.⁵⁹ Do đó, nên khởi trị bằng SGLT2i ở tất cả các bệnh nhân mắc HFpEF nếu không có chống chỉ định.

Nghiên cứu DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVES of Patients With PReserved Ejection Fraction Heart Failure)⁶⁰ và EMPEROR-Preserved (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction)⁶¹ đánh giá cụ thể hiệu quả của lần lượt dapagliflozin và empagliflozin dựa trên kết cục lâm sàng ở bệnh nhân mắc suy tim

Bảng 2 Các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng ngẫu nhiên lựa chọn ở bệnh nhân mắc HFpEF

	DELIVER ⁶	EMPEROR-PRESERVED ⁷	TOPCAT* ¹⁶	PARAGON-HF ¹⁹	CHARM-PRESERVED ²⁴
Cỡ mẫu	N = 6,263	N = 5,988	N = 3,445	N = 4,822	N = 3,023
Thuốc	Dapagliflozin	Empagliflozin	Spironolactone	Sacubitril/valsartan	Candesartan
Tuổi trung bình, y	72	72	69†	73	67
Giới nữ	44%	45%	52%	52%	40%
Thời gian trung bình, y	2.3	2.2	3.3	2.9	3.1
Tiêu chuẩn EF ban đầu	>40%	>40%	\$45%	\$45%	>40%
LVEF trung bình	54%	54%	56%†	58%	54%
Tỷ lệ T2DM	45%	49%	33%	43%	29%
Điều trị HF nội khoa					
Lợi tiểu	77%	NR	82%	95%	75%
ACEIs or ARB	73%	81%	84%	86%	19%‡
ARNI	5%	2%	N/A	N/A	N/A
Chẹn beta	83%	86%	78%	80%	56%
MRA	43%	37%	N/A	26%	12%
Kết cục tổng hợp chính, HR or rate ratio (95% CI)	Suy tim nặng lên và tử vong do CV: HR: 0.82 (0.73-0.92)	Nhập viện do suy tim và tử vong do CV: HR: 0.79 (0.69-0.90)	Nhập viện do suy tim, ngừng tim, tử vong do CV: HR: 0.89 (0.77-1.04)	Nhập viện do suy tim và tử vong do CV: Rate ratio: 0.87 (0.75-1.01)	Nhập viện do suy tim và tử vong do CV: HR: 0.86 (0.74-1.00)
Nhập viện do suy tim, HR or rate ratio (95% CI)	HR: 0.77 (0.67-0.89)	HR: 0.71 (0.60-0.83)	HR: 0.83 (0.69-0.99)	Rate ratio: 0.85 (0.72-1.00)	HR: 0.84 (0.70-1.00)
Đến cấp cứu do suy tim, HR (95% CI)	0.76 (0.55-1.07)	NR	NR	NR	NR
Tử vong do CV, HR (95% CI)	0.88 (0.74-1.05)	0.91 (0.76-1.09)	0.90 (0.73-1.12)	0.95 (0.79-1.16)	0.95 (0.76-1.18)

Tất cả các nghiên cứu đều là giả ngẫu nhiên, ngoại trừ PARAGON-HF, trong đó so sánh sacubitril/valsartan với valsartan.
 *Thấy sự giảm có ý nghĩa về kết cục tổng hợp chính ở các bệnh nhân tại Bắc Mỹ (HR: 0.82; 95% CI: 0.69-0.98), trong khi không thấy lợi ích trên toàn bộ quần thể hoặc trong số các bệnh nhân tham gia ở Nga/Geogira (HR: 1.10; 95% CI: 0.79-1.51).
 †Được coi là trung bình.
 ‡Chỉ sử dụng ACE inhibitor.
 ACE:ức chế men chuyển; ARB: ỨC CHẾ THỤ THỂ; ARNI:ức chế thụ thể neprilysin của angiotensin; CI:khoảng tin cậy; CV: tim mạch; HF: suy tim; HR:tỷ lệ rủi ro; LVEF:phân suất tổng máu thất trái; MRA:đái vẩn mineralocorticoid; N/A:không áp dụng được; NR:không được báo cáo; T2DM:đái tháo đường type 2.

LVEF >=40%. Cả hai nghiên cứu đều cho thấy giảm đáng kể tỷ lệ nhập viện do suy tim; một phân tích gộp cũng ủng hộ rằng giảm tỷ lệ tử vong do tim mạch nhờ SGLT2i ở bệnh nhân mắc suy tim phân suất tổng máu giảm nhẹ/phân suất tổng máu bảo tồn (HR:0.88; 95% CI: 0.77-1.00).

Bảng 3 Liều khởi đầu và mục tiêu theo GDMT trong HFpEF

Nhóm thuốc	Liều khởi đầu	Liều mục tiêu
SGLT2is		
Dapagliflozin	10 mg/ngày	10 mg/ngày
Empagliflozin	10 mg/ngày	10 mg/ngày
Aldosterone antagonists		
Spironolactone	25 mg/ngày	50 mg/ngày
ARNIs		
Sacubitril/valsartan	24 mg/26 mg 2 lần n/ngày	97 mg/103 mg 2 lần n/ngày
ARBs		
Candesartan	4-8 mg/ngày	32 mg/ngày

ARB: thuốc chẹn thụ thể angiotensin; ARNI:thuốc ức chế thụ thể neprilysin của angiotensin; GDMT: điều trị nội khoa theo guideline; HFpEF: suy tim EF bảo tồn; SGLT2: kênh đồng vận natri-glucose 2.

⁵⁹ Sự cải thiện về tình trạng sức khỏe liên quan tới việc sử dụng SGLT2i cũng được thấy ở cả hai nghiên cứu. với hiệu quả rõ nhất ở những người mà triệu chứng suy giảm ở thời điểm ban đầu. Bằng chứng kèm theo về sự cải thiện về tình trạng sức khỏe và chất lượng cuộc sống khi sử dụng SGLT2i với HFpEF được quan sát thấy trong nghiên cứu PRESERVED-HF (Dapagliflozin in PRESERVED Ejection Fraction Heart Failure)⁶³

Một phân tích gộp các thử nghiệm lâm sàng đánh giá SGLT2i ở những bệnh nhân mắc HF đã cho thấy sự giảm lâu dài cả về tỷ lệ nhập viện và tử vong do tim mạch ở các bệnh nhân HfmrEF và HFpEF (HR: 0.80; 95% CI: 0.73-0.87).⁵⁹ Kết quả này cũng được kết hợp với MRAs và ARNIs.⁶⁴ Quan trọng hơn, việc sử dụng empagliflozin có liên quan tới giảm việc dùng MRAs, có thể do giảm nguy cơ tăng kali máu.⁶⁵ Không có biến cố an toàn không đoán trước nào được xác định trong cả nghiên cứu EMPEROR-Preserved hay DELIVER. Do đó việc khởi trị GDMT với suy tim tại bệnh viện có liên quan tới tăng tỷ lệ tuân thủ thuốc dài hạn lâu hơn, nó cũng đảm bảo rằng việc sử dụng SGLT2i có độ an toàn và hiệu quả khi khởi trị trong bệnh cảnh nhập viện do suy tim mất bù, khi lâm sàng ổn định.

của spiro lactone ở bệnh nhân tại Bắc Mỹ (HR: 0.82; 95% CI: 0.69-0.98), trong khi không thấy lợi ích ở các bệnh nhân tại Nga/Georgia (HR: 1.10; 95% CI: 0.79-1.51).⁷² Quan sát này ủng hộ thêm bởi bằng chứng về nồng độ canrenone, một chất chuyển hóa có hoạt tính của spiro lactone, không được thấy trong phần lớn nhóm quần thể tại Nga so với Hoa Kỳ và Canada (lần lượt là 30% vs 3%; $P < 0.001$), việc xác nhận báo cáo và sử dụng spiro lactone trên thực tế thay đổi đáng kể theo vùng.⁷³ Đáng chú ý, với nghiên cứu TOPCAT, hiệu quả của spiro lactone thấy rõ nhất ở bệnh nhân có nồng độ peptide lợi niệu thấp, tương ứng với B-type natriuretic peptide < 166 pg/mL và nồng độ N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) < 682 pg/mL, ở nữ giới có EF $< 60\%$,⁷⁶ trong khi giảm các biến cố như nhau ở mọi mức EF.

Dù MRAs không được chứng minh làm cải thiện chất lượng sống hay khả năng vận động ở các bệnh nhân HFpEF,⁷⁰ nhưng đa số HFpEF vẫn sẽ được hưởng lợi từ MRAs nhờ cải thiện lợi niệu cân bằng thông qua chẹn tuần tự các nephron, kiểm soát huyết áp và giảm nhập viện do suy tim.

7.1.3. Thuốc ức chế thụ thể Nephrylin của angiotensin:

Sacubitril ức chế neprilysin, một enzyme bất hạt nhiều peptide vận mạch quan trọng góp phần vào bệnh học và sự tiến triển của suy tim, bao gồm peptides lợi niệu, bradikynin và chất P. Sự kết hợp với valsartan là cần thiết bởi sự ức chế Nephrylin tăng nồng độ angiotensin, có thể bù đắp tác dụng giãn mạch của sacubitril trừ khi nó cũng bị ức chế. Sacubitril/valsartan cho thấy là lựa chọn hiệu quả mới nhất so với valsartan ở bệnh nhân HFpEF. Creatinine và tăng kali máu ít khi xảy ra khi điều trị bằng ARNI, so với hạ huyết áp, phù mạch.⁷⁷

Vai trò của ARNI ở bệnh nhân HFpEF được đánh giá trong nghiên cứu PARAGON-HF (Prospective Comparison of ARNI With ARB Global Outcomes in HF With Preserved Ejection Fraction)¹⁹ bao gồm 4,822 bệnh nhân có LVEF $\geq 45\%$, tăng peptide lợi niệu, và bằng chứng bệnh tim cấu trúc, được ngẫu nhiên sử dụng sacubitril/valsartan (liều mục tiêu 97/103 mg 2 lần/ngày) hoặc valsartan (liều mục tiêu 160 mg hai lần một ngày). Tiêu chí kết hợp chính là tổng số lần nhập viện do suy tim và tử vong do tim mạch cho thấy ở nhóm sacubitril/valsartan có giảm số lượng nhưng không có ý nghĩa thống kê (HR: 0.87; 95% CI: 0.75-1.01). Hiện các bệnh nhân tham gia nghiên cứu đang nằm viện cho thấy giảm đáng kể nguy cơ khi điều trị bằng ARNI so với valsartan.⁷⁸ Phân tích các dưới nhóm không đặc hiệu về EF và giới tính cũng được thực hiện do các đặc điểm di truyền ban đầu quan sát thấy ở các nhóm này.

Quan sát thấy một hiệu quả khả thi ở những người có EF từ 45% tới 57% (HR: 0.78; 95% CI: 0.64-0.95). Có hiệu quả tốt hơn ở phụ nữ (HR: 0.73; 95% CI: 0.59-0.90) so với nam giới (HR: 1.03; 95% CI: 0.84-1.25).⁷⁹ Dựa trên những dữ liệu đó, FDA đã chấp thuận sacubitril/valsartan là một chỉ định mở rộng đối với suy tim vào Tháng hai 2021, “để giảm nguy cơ tử vong do tim mạch và nhập viện do suy tim ở các bệnh nhân trưởng thành mắc suy tim mạn,” và chú ý rằng “Các hiệu quả này là rõ ràng nhất ở bệnh nhân có mức EF dưới mức bình thường.”⁸⁰

7.1.4. Chẹn thụ thể Angiotensin

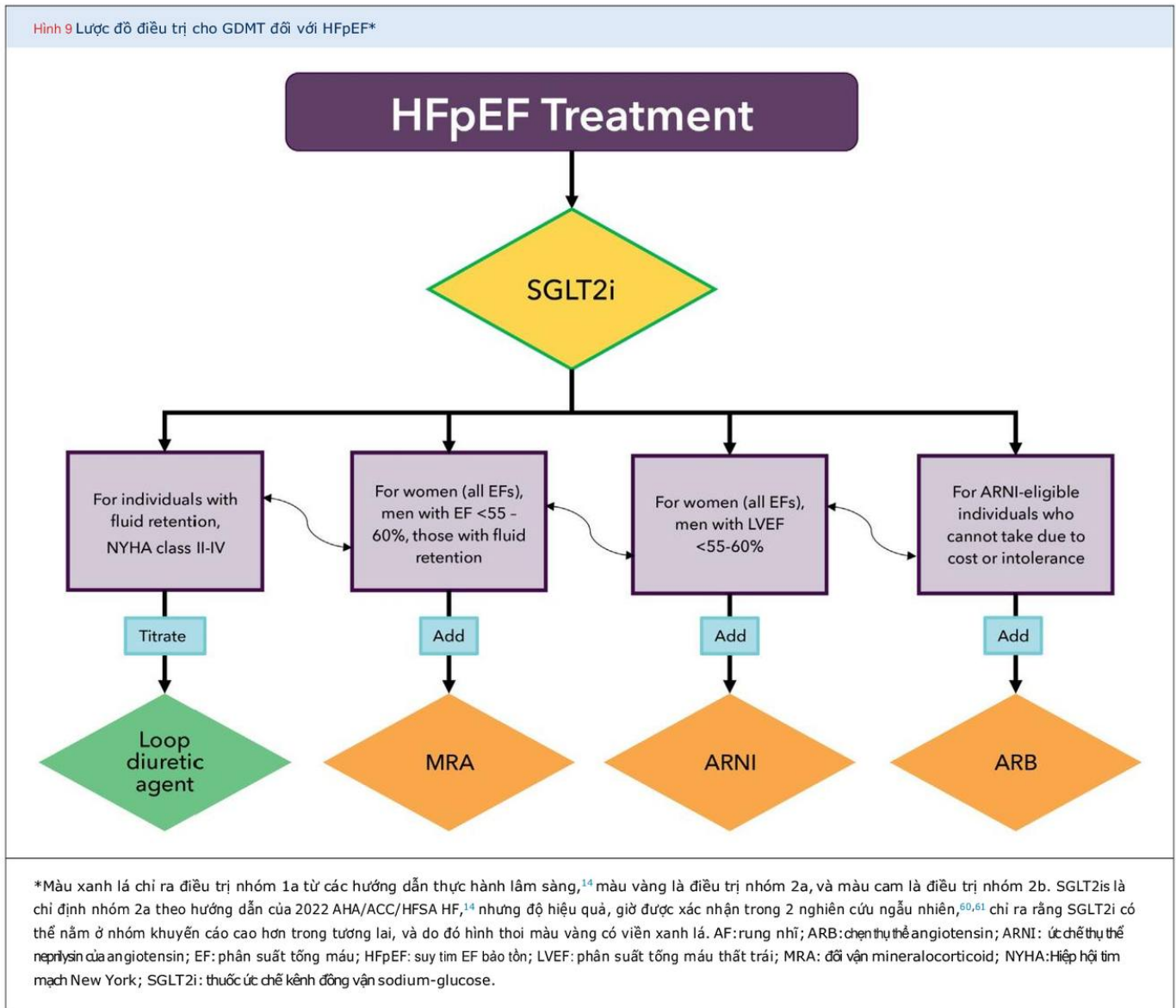
Dù cho ARNI nhiều khả năng là hiệu quả hơn ARB, nhưng ARB có thể vẫn được dùng khi ARNI là chống chỉ định (eg, tiền sử phù mạch) hoặc không có khả năng chi trả. Thuốc ức chế men chuyển (ACE) không được cân nhắc là một thay thế khả thi do không thấy hiệu quả của perindopril trong PEP-CHF (Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure) nghiên cứu, gồm 850 người lớn tuổi (≥ 70) a LVEF $> 40\%$.⁴⁶

Thử nghiệm CHARM (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity)-Preserved trial⁸¹ chọn ngẫu nhiên 3,023 có mắc LVEF $\geq 40\%$ dùng candesartan (liều mục tiêu 32 mg/ngày) và giả dược, và dù kết hợp chính bao gồm nhập viện do suy tim và tử vong cho tim mạch là gần đáng kể (HR đã hiệu chỉnh: 0.86; 95% CI: 0.74-1.00), nhưng vẫn có sự giảm vừa số lượng bệnh nhân nhập viện do suy tim (HR đã hiệu chỉnh: 0.84; 95% CI: 0.70-1.00). Nghiên cứu I-PRESERVE (Irbesartan in Heart Failure with Pre-served Systolic Function)⁴⁷ gồm 4,128 người bệnh ≥ 60 tuổi với EF $\geq 45\%$ và được dùng ngẫu nhiên irbesartan (liều mục tiêu 300 mg/ngày) hoặc giả dược. Irbesartan không làm giảm kết cục kết hợp chính gồm tử vong do mọi nguyên nhân hoặc nhập viện do tim mạch (HR: 0.95; 95% CI: 0.86-1.05), và hiệu quả không được thấy trên đặc điểm ở các bệnh nhân về kết cục chính và phụ. Lí do về sự khác biệt giữa hai nghiên cứu này là chưa rõ, nhưng việc dùng nghiên cứu thuốc là 34% in I-PRESERVE và tỷ lệ sử dụng ACE inhibitors (40%) cao có thể làm mất đi các hiệu quả đi kèm có thể khi kết hợp cùng irbesartan.

7.1.5. Sự khác biệt đặc hiệu về giới tính trong HFpEF GDMT

Sự khác biệt quan trọng trong đáp ứng với điều trị cho HFpEF tồn tại giữa nam và nữ. Do đó, dù sử dụng SGLT2 inhibitors như một phần đáng hi vọng trong điều trị ở cả hai giới, nếu không có chống chỉ định, việc sử dụng sacubitril/valsartan⁷⁹ cũng như spironolactone⁷⁶ nên được cân nhắc ở mọi mức EF với phụ nữ mắc HFpEF. Lí do tại sao

Hình 9 Lược đồ điều trị cho GDMT đối với HFpEF*



Lí do tại sao phụ nữ mắc HFpEF có thể đáp ứng tốt hơn với các điều trị trên tại mức EF cao hơn có thể do phụ nữ có xu hướng có thể tích buồng thất trái nhỏ hơn và do đó nhiều khả năng cho EF thất trái lớn hơn so với nam giới.⁸² Dù đơn giản nhưng điều này có thể tăng EF 50%-55% ở một phụ nữ có thể thấp bất thường so với một nam giới, và xác định đáp ứng khác biệt có thể với các điều trị dựa trên tác động của hệ thống thần kinh thể dịch.

7.1.6. Tiếp cận với liều khởi đầu và tăng liều GDMT

Nếu không có chống chỉ định, tất cả bệnh nhân được chẩn đoán HFpEF nên được điều trị bằng SGLT2i, với mục tiêu giảm tỷ lệ tử vong do tim mạch/nhập viện do suy tim và cải thiện tình trạng sức khỏe. Việc khởi trị SGLT2i có thể được cân nhắc ở các bệnh nhân mắc HFpEF tại phòng khám hoặc các bệnh nhân mắc suy tim mất bù cấp.

Ở những bệnh nhân có mức EF <55%-60%, sử dụng MRA, ARNI hoặc ARB (khi ARNI là không có tác dụng dựa trên độ tin cậy của các bằng chứng và đồng thời cả các bằng chứng về ARNI với ARB đã mô tả trước đây) có thể được cân nhắc (Hình 9).

ARNIs và MRAs nên được tăng liều lên liều tối đa còn đáp ứng dựa trên triệu chứng, huyết áp, kali, và creatinine, như xác nhận trong nghiên cứu STRONG- HF (Safety, Tolerability, and Efficacy of Up-Titration of Guideline-Directed Medical Therapies for Acute Heart Failure).⁸³ Nghiên cứu này đã chọn ngẫu nhiên các bệnh nhân đang nhập viện mắc suy tim, bất kể EF, để chăm sóc thông thường hoặc đặc biệt, với liều khởi trị GDMT là một nửa so với liều mục tiêu ở thời điểm nhập viện với mục tiêu là tăng liều lên liều mục tiêu sau 2 tuần, với thăm khám thường xuyên trong vòng 2 tháng

Bảng 5 Các can thiệp không dùng thuốc với HFpEF

Nghiên cứu	Cỡ mẫu (HFpEF only)	Can thiệp	Outcome
Giảm cân và/hoặc tập luyện			
Edelmann <i>et al</i> ⁸⁴	64	3 tháng tập luyện	<ul style="list-style-type: none"> • Đỉnh VO_2 tăng 3.3 mL/kg/min • Cải thiện chất lượng cuộc sống • Cải thiện E/e' và tỉ lệ thể tích nhĩ trái
Mueller <i>et al</i> ⁸⁵	176	12 tuần tập cường độ cao và tiếp tục với cường độ vừa	<ul style="list-style-type: none"> • Cải thiện đỉnh VO_2 sau 3 tháng
Kitzman <i>et al</i> ⁸⁶	63	16 tuần tập luyện	<ul style="list-style-type: none"> • Đỉnh VO_2 tăng 2 mL/kg/min • Cải thiện chất lượng cuộc sống
Kitzman <i>et al</i> ⁸⁷	100	20 tuần hạn chế calo, tập thể dục hoặc cả hai	<ul style="list-style-type: none"> • Tăng đỉnh VO_2: • Tập luyện: 1.2 mL/kg/min • Chế độ ăn: 1.3 mL/kg/min • Cả hai: 2.5 mL/kg/min
Brubaker <i>et al</i> ⁸⁸	88	20 tuần (hạn chế calo và tập thể dục) +/- hạn chế tập luyện	<ul style="list-style-type: none"> • Kết hợp hạn chế vận động với hạn chế calo và tập luyện thể dục • tăng sức cơ chân và chất lượng cơ • không tăng VO_2 hoặc QOL
Mikhalkova <i>et al</i> ⁸⁹	12 (đều phụ nữ)	Cá t dậ dày	<ul style="list-style-type: none"> • Cải thiện theo thang điểm Minnesota Living with Heart Failure • Cải thiện độ giãn tâm trương trên siêu âm tim
Thiết bị điều trị			
Adamson <i>et al</i> ^{90,91}	119	Cấy thiết bị theo dõi nhịp mạch phổi	Giảm 50% nhập viện do suy tim với thời gian theo dõi trung bình là 17.6 tháng
Lindenfeld <i>et al</i> ⁹²	795	Cấy thiết bị theo dõi động mạch phổi	Không giảm tử vong do mọi nguyên nhân, nhập viện do suy tim, và tỉ lệ cấp cứu do suy tim.

HF: suy tim; HFpEF: suy tim phân suất tổng máu bảo tồn; VO_2 : mức tiêu thụ oxy

Sau khi xuất viện. Các bệnh nhân ở trong nhóm cường độ cao có nhiều khả năng đạt được lều mục tiêu của GDMT hơn, có sự cải thiện về tình trạng sức khỏe và giảm nồng độ peptide lợi niệu cũng như cho cải thiện về tiêu chí kết hợp tái nhập viện hoặc tử vong do suy tim tại thời điểm 180% là tốt hơn (15% ở nhóm cường độ cao vs 23% ở nhóm chăm sóc thông thường). Nghiên cứu STRONG-HF là bằng chứng chính về tầm quan trọng của khởi trị và tăng liều GDMT ở các bệnh nhân suy tim.

4.2. Các điều trị không dùng thuốc khác

Các điều trị không dùng thuốc khác của HFpEF bao gồm nhắm tới sinh bệnh học và các bệnh đồng mắc, như tập luyện và giảm cân, cũng như kế hoạch đề hướng dẫn và tăng liều điều trị bằng thuốc dựa trên máy theo dõi áp lực động mạch phổi (Bảng 5).

4.2.1. Tập luyện và giới hạn calo

Lí tưởng nhất, điều trị trực tiếp HFpEF sẽ làm giảm triệu chứng của suy tim, nguy cơ nhập viện và tử vong. Giới hạn vận động là triệu chứng chính của HFpEF; do đó, cải thiện khả năng này là một mục tiêu quan trọng. Để điều chỉnh nó, các hướng dẫn thực hành hiện có khuyến cáo điều trị tối ưu tình trạng thể tích và điều trị các bệnh đồng mắc liên quan¹⁴ (được ghi cụ thể ở Section 7.3).

Nói chung, ít hoạt động thể chất và béo phì là những yếu tố liên quan nhiều tới tình trạng sức khỏe xấu và làm tiên lượng với HFpEF xấu đi.⁹³⁻⁹⁶ Để làm rõ hơn mối liên quan này, các nghiên cứu đã chỉ ra rằng tác động có lợi của giảm cân (bất kể do giảm calo hay phẫu thuật dạ dày) lên tỉ lệ biến cố do suy tim và khả năng vận động.^{97,98} Vai trò của can thiệp giảm cân được bàn luận chi tiết trong Phần 7.3.2. Điều quan trọng là cần tuân thủ các khuyến cáo 2019 của ACC/AHA Guideline về Dự phòng tiên phát về bệnh lý tim mạch, bao gồm các can thiệp lối sống bao gồm chương trình có cấu trúc, như tự theo dõi thức ăn, hoạt động thể chất và cân nặng thường xuyên. Tăng cường hoạt động thể chất, tốt nhất là tập thể dục (đi bộ bước nhỏ) trong 150ph/tuần (khoảng 30ph/ngày trong hầu hết mọi ngày trong tuần), được khuyến cáo để bắt đầu giảm cân.^{98a}

Bất kể can thiệp thể lực nào, trong một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng với 100 người già béo phì và mắc HFpEF, đỉnh tiêu thụ oxy tăng 1.2mL/kg/phút ở những người tập thể dục 3 lần/tuần và/hoặc giới hạn calo ở mức 400 kcal mỗi ngày. Việc kết hợp tập luyện có giới hạn về thể dục và hạn chế calo làm cải thiện sức cơ, một hiệu quả quan trọng ở người già mắc HFpEF. Cùng nhau, các dữ liệu này chỉ ra rằng tập luyện có thể hiệu quả ở các bệnh nhân mắc HFpEF béo phì, đặc biệt là cải thiện khả năng vận động.⁹⁹ Dù cho hiệu

quả về cải thiện khả năng vận động có ý nghĩa về chất lượng cuộc sống và điều trị các bệnh đồng mắc với HFpEF, nhưng vẫn cần các dữ liệu từ nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng lớn để làm rõ và làm thêm về sức ảnh hưởng của nó lên tiên lượng.

Việc tham gia các chương trình phục hồi chức năng tim mạch hoặc tập luyện được xây dựng có thể cải thiện chất lượng cuộc sống và khả năng vận động ở các bệnh nhân mắc HFpEF, đặc biệt ở những người đã từng nhập viện.^{100,101} Không may là bảo hiểm cho cá nhân mắc HFpEF về phục hồi chức năng tim hay tập luyện được xây dựng chưa có tại Hoa Kỳ, đặc biệt bởi tập luyện được xây dựng có hiệu quả hơn tập luyện thụ động trong cải thiện khả năng vận động ở bệnh nhân HFpEF.⁸⁵ Thiếu sự chi trả cho phục hồi chức năng tim mạch ở nhóm bệnh nhân HFpEF này gây là một khoảng trống đáng kể trong chăm sóc ở nhóm đối tượng dễ bị tổn thương này.^{102,102a}

4.2.2. Theo dõi áp lực động mạch phổi

Vì điều trị thể tích là chiến lược điều trị chìa khóa trong HFpEF,⁴⁸ các thiết bị này được phát triển để theo dõi áp lực ổ đày và chỉ dẫn cho điều trị lợi tiểu. Vai trò của một cảm biến áp lực cấy trong động mạch phổi, CardioMEMS (Abbott, Abbott Park, Illinois) được đsanh giá trong nghiên cứu CHAMPION (CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III Heart Failure Patients). Trong nghiên cứu CHAMPION, chăm sóc được hướng dẫn bởi CardioMEMS làm giảm đáng kể nhập viện do suy tim,⁹⁰ bao gồm một dưới nhóm không đặc hiệu có LVEF $\geq 40\%$.⁹¹ Điều khiển theo dõi huyết động cũng có liên quan tới giảm số nhập viện do suy tim ở một nghiên cứu đã được chấp thuận trước đây.¹⁰³

Một vấn đề của nghiên cứu CHAMPION-HF đó là nó không mù, kèm nội dung khác nhau về thông tin cá nhân của các bệnh nhân trong quá trình điều trị, dấy lên mối lo về phương pháp nghiên cứu về nguy cơ sai số có thể ảnh hưởng đến kết quả. Nghiên cứu GUIDE-HF (Hemodynamic-GUIDed manage of Heart Failure) sau đó mù và bao gồm các bệnh nhân mắc suy tim có triệu chứng và đã từng nhập viện trước đó hoặc tăng peptide lợi niệu; 31% có EF $\geq 51\%$.⁹² Tuy nhiên, không giống như CHAMPION-HF, điều trị theo huyết động cho suy tim trong GUIDE-HF không làm giảm tiêu chí kết hợp về tỷ lệ tử vong và tổng các biến cố do suy tim so với nhóm chứng trong phân tích toàn bộ nghiên cứu, dù cho các dấu hiệu bị ảnh hưởng bởi đại dịch COVID-19. Trong một phân tích trước khi bị COVID-19 ảnh hưởng, số lượng nhập viện hoặc tới phòng cấp cứu do suy tim đã giảm đi 20% ở nhóm can thiệp. Sự khác biệt này gần như đã biến mất trong đại dịch COVID-19, với việc giảm nhóm chứng và hầu như nhóm bệnh không thay đổi dẫn tới không có sự khác biệt giữa hai nhóm.¹⁰⁴

Trong hướng dẫn năm 2022 của AHA/ACC/HFSA về suy tim, cảm biến áp lực động mạch phổi xếp ở khuyến cáo 2b trong việc theo dõi áp lực động mạch phổi.

¹⁴ Mức độ khuyến cáo này dựa trên sự khác biệt về kết cục giữa nghiên cứu CHAMPION-HF với GUIDE-HF và vấn đề về phương pháp của CHAMPION-HF như đã đề cập ở trên.

Tuy nhiên, bởi cấy thiết bị theo dõi huyết động đi kèm với giảm nhập viện do suy tim (mục tiêu hàng đầu trong điều trị HFpEF), nên liệu pháp này sẽ có ích nhất ở các nhóm mắc HFpEF mà: 1) đã ≥ 1 lần nhập viện do suy tim và hiện vẫn còn triệu chứng NYHA III dù đã điều trị GDMT tối ưu; 2) tình trạng dịch nhiều đáng kể dù cho đã khám theo dõi sát; 3) mắc hội chứng tim thận; hoặc 4) có bệnh đồng mắc như béo phì hoặc bệnh phổi mạn, những bệnh mà để phân biệt suy tim với các nguyên nhân khác gây khó thở là khó. Đặt thiết bị CardioMEMS nên được tiến hành ở trung tâm có khả năng theo dõi thông tin được chuyển tới từ thiết bị thường xuyên.

Các thiết bị can thiệp khác với HFpEF như đánh giá thể tích máu, các thiết bị shunt trong nhĩ, triệt dây thần kinh tạng, hoặc điều hòa cơ cơ tim vẫn đang được đánh giá; hiệu quả của chúng vẫn còn chưa rõ ràng.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Các thủ thuật trên chỉ nên được cân nhắc trong các thử nghiệm lâm sàng.

4.3. Điều trị bệnh đồng mắc

Như đã nói chi tiết ở các thảo luận trước đây đây là một tương tác phức tạp giữa các bệnh đồng mắc, thứ ảnh hưởng tới khởi điểm của HFpEF và kết cục của các bệnh nhân mắc HFpEF (Figure 10).

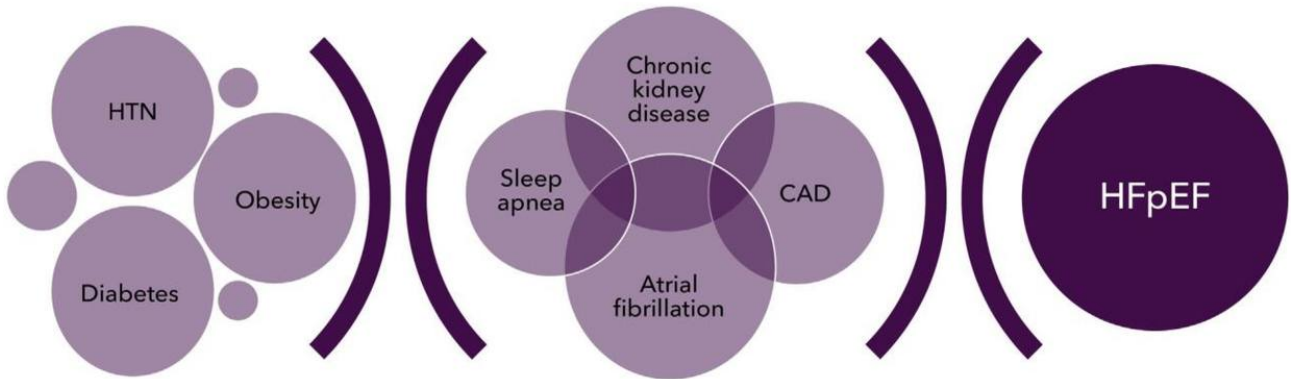
Điều trị phù hợp cho các bệnh đồng mắc liên quan tới HFpEF được ngoại suy từ các hướng dẫn có liên quan. Tổng hợp các hướng dẫn cụ thể được bàn luận sau và đưa ra ở Hình 11 và Bảng 6.

4.3.1. Tăng huyết áp

Vai trò của kiểm soát huyết áp là lớn trong dự phòng suy tim, và để giảm các biến cố tim mạch khác và tử vong ở các bệnh nhân không mắc suy tim.¹¹⁶⁻¹²¹ Tăng huyết áp là một trong những nguyên nhân quan trọng nhất đã được xác định gây HFpEF.^{25,108,122} Hơn nữa, các bất thường về chức năng và cấu trúc do tăng huyết áp như phì đại thất trái và rối loạn chức năng tâm trương, một dạng HFpEF hay gặp nhất ở người già, đặc biệt là phụ nữ. Dù cho giảm huyết áp không liên quan tới cải thiện kết cục trong các nghiên cứu với bệnh nhân mắc HFpEF,¹²³⁻¹²⁵ huyết áp không kiểm soát có thể tạo điều kiện cho suy tim mất bù cấp và các bệnh nhân mắc HFpEF có thể tình trạng tăng huyết áp phản ứng quá mức với tập luyện.^{126,127}

Khuyến cáo năm 2017 của ACC/AHA về điều trị huyết áp đưa ra khuyến cáo Ia cho việc người trưởng thành mắc HFpEF nên tăng liều thuốc hạ áp để đạt được huyết áp tâm thu $< 130\text{mmHg}$.

Hình 10 Mối liên quan lẫn nhau của các bệnh đồng mắc của HFpEF*

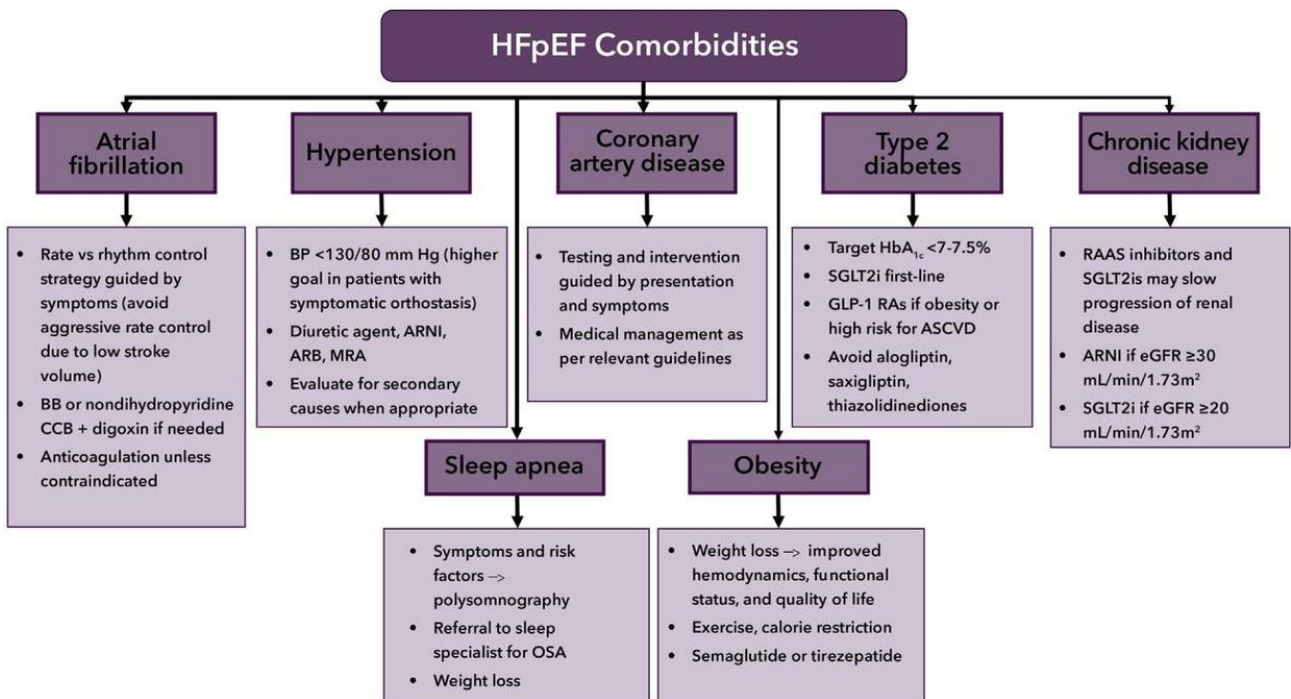


*Tăng huyết áp, đái tháo đường, và béo phì có thể gây ra bệnh mạch vành, rung nhĩ, khó thở khi ngủ, và bệnh thận mạn. Bệnh thận mạn và khó thở khi ngủ có thể, lần lượt, làm tăng huyết áp nặng thêm. Các yếu tố trên đều ảnh hưởng tới bệnh học và kết cục ở bệnh nhân mắc HFpEF. CAD:bệnh mạch vành; HFpEF: suy tim phân suất tổng máu bảo tồn; HTN: tăng huyết áp.

¹⁰⁸ Mục tiêu huyết áp này với HFpEF được ngoại suy từ các lợi ích được tìm ra trong điều trị tăng huyết áp nói chung, bởi vì kiểm soát huyết áp tích cực hơn đi kèm với giảm đáng

kể các tiêu chí tim mạch ở các bệnh nhân nguy cơ cao với bệnh lý tim mạch ^{108,119,128,129} Trong nghiên cứu SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial),

Hình 11 Điều trị các bệnh đồng mắc với HFpEF



ARB: thuốc ức chế thụ thể angiotensin; ARNI: thuốc ức chế thụ thể neprilysin của angiotensin; ASCVD: bệnh tim mạch do xơ vữa; BB: chẹn beta; BP: huyết áp; CCB: thuốc chẹn kênh canxi; CPAP:thở áp lực dương liên tục; eGFR: mức lọc cầu thận ước tính; GLP1-RA: đồng vận thụ thể glucagon-like peptide-1; HbA_{1c}: glycosylated hemoglobin; MRA: đối vận mineralocorticoid; OSA: khó thở khi ngủ; RAS: hệ renin-angiotensin; SGLT2i: ức chế kênh đồng vận sodium-glucose

Bảng 6 Các bệnh đồng mắc ở bệnh nhân mắc HFpEF

Bệnh đồng mắc	Mối liên quan tới kết cục của suy tim	Bảng chứng cứ của các thử nghiệm lâm sàng về điều hòa các bệnh đồng mắc	Gợi ý/hành động
Tăng huyết áp	Đảo ngược tỉ lệ tử vong và nhập viện do suy tim	Cần dự phòng (mức cao)	<ul style="list-style-type: none"> Điều trị theo hướng dẫn hiện hành của ACC/AHA về dự phòng, phát hiện, đánh giá, và điều trị tăng huyết áp ở người trưởng thành¹⁰⁸ Huyết áp tâm thu mục tiêu <130 mmHg, trừ khi có bằng chứng về hạ huyết áp có triệu chứng, tăng huyết áp không bền, hoặc thấy ảnh hưởng chức năng thận.
Béo phì	Tăng hoặc dang chữ U với tỷ lệ tử vong	Vừa	<ul style="list-style-type: none"> Hạn chế calo và tập thể dục để cải thiện chức năng vận động và chất lượng sống Cần nhắc điều trị béo phì, bao gồm thuốc hoặc phẫu thuật và/hoặc liên hệ với chuyên gia béo phì.
Đái tháo đường	Lớn	Phụ thuộc vào thuốc	<ul style="list-style-type: none"> Điều trị theo ACC ECDP với các liệu pháp mới để giảm nguy cơ CV ở bệnh nhân mắc T2DM¹⁰⁹ và các tiêu chuẩn hiện hành của ADA về chăm sóc y tế ở bệnh nhân đái tháo đường¹¹⁰ SGLT2is là điều trị đầu tay cho T2DM GLP1-RAs là một lựa chọn ở các bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao và/hoặc béo phì Finerenone trong bệnh thận do đái tháo đường Metformin an toàn, có thể sử dụng làm thuốc kết hợp Tránh thiazolidinediones, saxagliptin, alogliptin Cùng điều trị với bác sĩ nội tiết
Rung/cưỡng nhĩ	Lớn	Vừa	<ul style="list-style-type: none"> Điều trị theo hướng dẫn hiện hành của ACC/AHA/HRS về điều trị bệnh nhân rung nhĩ¹¹¹
CAD	Vừa	Yếu	<ul style="list-style-type: none"> Đánh giá CAD nếu có triệu chứng gợi ý và can thiệp mạch Điều trị theo hướng dẫn hiện hành của ACC/AHA/SCAI về can thiệp mạch vành,¹¹² và hướng dẫn của ACC/AHA/ASE/CHEST/SAEM/SCST/SCMR về đánh giá và chẩn đoán đau ngực¹¹³
Rối loạn hô hấp khi	Vừa với nhập viện do	Không	<ul style="list-style-type: none"> Kiểm tra khó thở nghi ngờ nếu nghi ngờ nhiều Liên hệ với chuyên gia giấc ngủ Điều trị OSA để cải thiện ngủ ngày, chất lượng giấc ngủ, và chất lượng cuộc sống Điều trị giảm oxy máu về đêm nặng Điều trị OSA ở bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị (>=3 thuốc) và cần nhắc ở bệnh nhân AF điều trị bằng thuốc chống loạn nhịp
Bệnh thận mạn	Lớn	Vừa	<ul style="list-style-type: none"> Điều trị theo hướng dẫn thực hành lâm sàng hiện hành của KDIGO về đánh giá và điều trị bệnh thận mạn,¹¹⁴ và hướng dẫn hiện hành về thực hành lâm sàng của KDIGO trong điều trị đái tháo đường ở bệnh thận mạn¹¹⁵ Ưu tiên thuốc ức chế hệ RAAS ở bệnh nhân có protein niệu và bệnh thận do đái tháo đường SGLT2is Chăm sóc phối hợp cùng chuyên gia thận, đặc biệt là với bệnh thận mạn từ vừa tới nặng

ACC: Hiệp hội tim mạch Hoa Kỳ; ADA: Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ; AF: rung nhĩ; AHA: Hiệp hội tim mạch Hoa Kỳ; ASE: Hội siêu âm tim Hoa Kỳ; BP: huyết áp; CAD: bệnh mạch vành; CHEST: Hội bác sĩ lồng ngực Hoa Kỳ; CV: tim mạch; ECDP: theo đồng thuận của chuyên gia; GLP1-RA: thuốc chủ vận thụ thể glucagon-like peptide 1; HF: suy tim; HRS: Hiệp hội nhịp tim; OSA: khó thở khi ngủ; RAAS: hệ renin-angiotensin-aldosterone; SAEM: Hiệp hội Y học cấp cứu học thuật; SCAI: Hiệp hội chụp mạch máu và can thiệp; SCCT: Hiệp hội chụp cộng CT tim; SCMR: Hiệp hội chụp cộng hưởng từ tim; SGLT2i: thuốc ức chế kênh đồng vận sodium-glucose; T2DM: đái tháo đường type 2.

nguyên cứu các bệnh nhân mắc tăng huyết áp không suy tim, can thiệp kiểm soát huyết áp quá mức với mục tiêu là huyết áp tâm thu < 120mmHg giảm đáng kể tỷ lệ suy tim, một phần của kết cục chính đi 38%^{129,130}

Đa phần các bệnh nhân mắc tăng huyết áp sẽ cần từ hai thuốc hạ áp trở lên để kiểm soát huyết áp và đánh giá các nguyên nhân thứ phát cho tăng huyết áp có thể được chỉ định ở một số bệnh nhân mắc tăng huyết áp kháng trị dù đã sử dụng 4 loại thuốc, bao gồm lợi tiểu. Lựa chọn điều trị hạ áp có thể theo khả năng dung nạp, giá thành, bệnh đồng mắc và các khuyến cáo “society”. Chọn beta thường nên được tránh dùng do tác động làm giảm nhịp tim có thể làm giảm khả năng dung nạp trong HFpEF. Nhiều thuốc hạ áp phối hợp sẵn có dưới dạng kết hợp và có thể cải thiện khả năng tuân thủ ở các bệnh nhân mắc HFpEF có nguy cơ quá tải thuốc và liên quan tới kết cục xấu đi.¹³¹

Với các bệnh nhân mắc HFpEF và tăng huyết áp, các chất ưu tiên sẽ bao gồm lợi tiểu bởi chúng thường cần để kiểm soát thể tích. Các chất bổ sung thêm có thể dựa trên các nghiên cứu lâm sàng trên các bệnh nhân mắc HFpEF, bao gồm ARNIs, ARBs, và MRAs (được đưa ra ở [Phần 7.1](#)).^{46,71,72,77,81}

4.3.2. Béo phì

Béo phì là một trong các yếu tố nguy cơ lớn nhất mắc HFpEF, bởi có tới 80% bệnh nhân mắc HFpEF là thừa cân hoặc béo phì.^{29,132,133} Nhiều mối liên quan bệnh học tồn tại giữa béo phì và HFpEF, thông qua cả các bệnh đồng mắc như đái tháo đường, bệnh thận mạn và tăng huyết áp, và qua các yếu tố độc lập liên quan tới béo phì. Tăng mô mỡ làm tiến triển tăng huyết áp, đề kháng insulin, rối loạn mỡ máu, khó thở khi ngủ, và viêm nhiễm, rối loạn chức năng tâm trương, tâm thu, động mạch, cơ xương khớp, và giới hạn vận động.¹³³

So với các bệnh nhân không mắc béo phì, những người mắc cả béo phì và HFpEF có thể tích huyết thanh tăng, tái cấu trúc cơ tâm thất, giãn thất phải, và rối loạn chức năng thất phải. Họ cũng lớp mỡ ở màng ngoài tim và tổng thể tích dịch ngoài tim dày hơn, dẫn tới các dấu hiệu huyết động phù hợp với giới hạn màng ngoài tim và phì đại thất không độc lập.³⁰ Ở các bệnh nhân mắc béo phì cùng HFpEF, sự tăng độc lớn áp lực mao mạch phổi bất liên quan trực tiếp tới lượng khối cơ thể tăng thêm.³⁰ Trong tập luyện gắng sức, các bệnh nhân mắc béo phì kèm HFpEF cho thấy khả năng vận động thấp hơn, áp lực ổ đầy thất trái và phải lớn hơn, và giảm khả năng giãn động mạch phổi.

Tăng đáng kể tình trạng béo phì liên quan tới tăng nguy cơ nhập viện do suy tim,^{134,135} mặc dù nghịch lý béo phì làm cải thiện tỷ lệ sống ở các bệnh nhân tăng BMI đã được thấy ở một số bệnh nhân mắc HFrEF cũng như HFpEF.^{134,136} Với HFpEF, có một mối quan hệ dạng chữ U giữa BMI với tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân, với tỷ lệ biến cố thấp nhất ở mức BMI từ 32-34 kg/m². Dù cho nghịch lý này thường được gán cho sự cân ngoài ý muốn ở các bệnh nhân mắc suy tim tiến triển hoặc đồng mắc ung thư, nhưng các yếu tố khác cũng góp phần gây ra, bao gồm sai số “collider” và sai số về thời gian.¹³⁷ Ví dụ, bệnh nhân mắc béo phì biểu hiện triệu chứng suy tim sớm hơn khoảng thời gian bệnh tiến triển. Ngoài ra, với những người mắc HFpEF liên quan tới béo phì xuất hiện suy tim trong độ tuổi sớm, ta thấy họ khỏe mạnh hơn và có thể cho rằng họ có kết cục tốt hơn so với những người già và có nhiều bệnh nhân yếu hơn ở cùng độ nặng của suy tim.¹³⁸ Cuối cùng, tác động lên tỷ lệ tử vong của béo phì giảm hoặc mất đi ở các bệnh nhân có tập luyện tốt hơn¹³⁹ hoặc khi số đo vòng bụng hoặc eo được sử dụng thay vì BMI.¹⁴⁰

Điều quan trọng là cần nhấn mạnh rằng giảm cân là hiệu quả ở các bệnh nhân mắc béo phì.¹⁴¹ Ở các bệnh nhân mắc béo phì không kèm suy tim rõ ràng, giảm cân đáng kể có liên quan tới giảm đáng kể nhịp tim, huyết áp động mạch trung bình, mức tiêu thụ oxy khi nghỉ ngơi, áp lực mao mạch phổi bất, và áp lực động mạch phổi trung bình, và trong một dưới nhóm tập luyện huyết động, có một sự giảm huyết áp động mạch phổi khi tập luyện.¹⁴²

Hiện nay, đã có nhiều đổi mới trong việc sử dụng các thuốc để tăng cường giảm cân. Trong nghiên cứu STEP-1 (Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity 1), việc kết hợp thuốc ức chế thụ thể GLP-1 với can thiệp lối sống làm giảm cân đáng kể đi 15kg trong vòng 68 tuần.¹⁴³ Trong nghiên cứu SURMOUNT-1 (Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants Without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight With Weight-Related Comorbidities), việc sử dụng thuốc ức chế thụ thể GLP-1 mới và polypeptide tăng cường sản xuất

Insulin phụ thuộc glucose tizepatide cho thấy giảm tới 20% cân nặng trong vòng 72 tuần.¹⁴⁴

Tuy nhiên, vẫn còn nhiều lo ngại trong việc khuyến khích những điều trên. Semaglutide và tirzepatide vẫn chưa được đánh giá kỹ lưỡng ở bệnh nhân mắc suy tim. Điều này quan trọng bởi vì thuốc ức chế thụ thể GLP-1 có thể gây mất đi khối cơ là mối lo ở bệnh nhân mắc suy tim, hàm ý giảm khối cơ đối với suy tim cần thêm thông tin; các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng SUMMIT (NCT04847557) và STEP-HFpEF (NCT04788511) có thể cung cấp các thông tin quan trọng về các lợi ích khả thi và an toàn của các thuốc giảm cân trong HFpEF.

Để cải thiện triệu chứng và giảm boeét các bệnh đồng mắc với béo phì trong HFpEF, những người BMI ≥ 35 kg/m² sẽ được hưởng lợi từ các nhóm đa khoa từ nội khoa, ngoại khoa và chuyên gia dinh dưỡng về béo phì nếu có thể.¹⁴⁵

4.3.3. Đái tháo đường

Đái tháo đường (DM) và suy tim thường cùng xuất hiện, và mỗi bệnh làm tăng độc lập các nguy cơ cho lẫn nhau.¹⁴⁶ Tỷ lệ mắc đái tháo đường ở bệnh nhân suy tim dao động từ 28-40%.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ Bệnh nhân đồng mắc HFpEF và đái tháo đường có xu hướng trẻ hơn những người không mắc đái tháo đường, có BMI cao hơn, thể tích dịch lớn hơn, chức năng vận động, chất lượng cuộc sống kém hơn, tăng huyết áp, bệnh mạch máu và bệnh thận mạn nhiều hơn.¹⁴⁹ Hơn nữa, việc mắc DM đi kèm với tăng nguy cơ nhập viện và tử vong, được báo cáo là tăng 70-100% nguy cơ liên quan tới tử vong do tim mạch hoặc nhập viện do suy tim và tăng từ 48-84% nguy cơ liên quan tới tử vong do mọi nguyên nhân.^{146,149} Ngoài ra, bệnh thận mạn và DM đều có xu hướng cùng xuất hiện ở bệnh nhân HFpEF, sự xuất hiện của cả hai làm tăng nguy cơ các kết cục tim mạch xấu.¹⁵⁰ Điều trị chính cho DM ở các bệnh nhân HFpEF dựa trên tiêu chuẩn về chăm sóc y tế cho DM của ADA năm 2023.^{130,151-153}

Ngoài việc giảm nguy cơ kết cục mạch máu nhỏ và giảm đáng kể nguy cơ nhồi máu cơ tim không tử vong, kiểm soát đường huyết tích cực và tiêu chuẩn ở bệnh nhân mắc DM tít 2 không cho thấy có lợi ích tim mạch nào thêm.^{154,155} Theo khuyến cáo của ADA, và tuyên bố năm 2019 của AHA/HSFA về đái tháo đường trong suy tim, mục tiêu kiểm soát đường huyết thường dựa trên các bệnh đồng mắc, các thuốc sử dụng, các rối loạn cơ quan, các cơn hạ đường huyết, và tiên lượng toàn diện. Mục tiêu (HbA_{1c}) là <7% tới 7.5% được khuyến cáo ở các bệnh nhân có ít bệnh đồng mắc hoặc mức độ suy tim thấp hơn, mục tiêu cao hơn HbA_{1c} <8% tới 8.5% được chấp nhận ở các bệnh nhân mà lớn tuổi hơn, có nhiều bệnh đồng

mắc hơn, dùng nhiều thuốc, nguy cơ hạ đường huyết hoặc suy tim tiến triển hơn.^{146,156}

Dựa trên những hiệu quả đã được thấy hiện giờ của SGLT2i trong việc cải thiện kết cục ở bệnh nhân HFpEF (bao gồm nhập viện do suy tim và tử vong do tim mạch), ngoài ra cải thiện khả năng hoạt động và chất lượng cuộc sống bất kể có mắc DM hay không^{59-61,69,157} nó nên được sử dụng đầu tay ở các bệnh nhân mắc HFpEF và DM týp 2 và thêm vào hoặc thay thế ở các bệnh nhân đã sử dụng các thuốc khác.^{151,152} Hơn nữa, việc sử dụng các thuốc hạ đường huyết đường uống không nên cản trở việc khởi trị SGLT2i. Các nhà lâm sàng nên cân nhắc dùng hoặc thay đổi liều dùng các thuốc hạ đường huyết khác để kết hợp với SGLT2i, dựa trên các tác động có lợi của nó với HFpEF.

Bất kể hiệu quả đã thấy của SGLT2i, metofrmin được khuyến cáo là điều trị đầu tay để kiểm soát đường huyết ở các bệnh nhân mắc DM týp 2 và suy tim, bao gồm HFpEF với mức lọc cầu thận ≥ 30 mL/min/1.73 m². Điều này dựa trên các kinh nghiệm đã thấy khi sử dụng thời gian dài, độ an toàn, giá thành thấp, ít tác dụng phụ, cũng như các dữ liệu quan sát (không phải nghiên cứu lâm sàng) gợi ý rằng giảm nguy cơ tử vong có liên quan ở các bệnh nhân suy tim, bao gồm HFpEF đi 20%.^{158,159}

Trong các nghiên cứu về kết cục tim mạch của đồng vận thụ thể glucagon-1 (GLP-1RAs), bao gồm 10-23% bệnh nhân mắc suy tim trong quần thể nghiên cứu, các thuốc này cho thấy hiệu quả lên kết cục bệnh tim mạch xơ vữa, với hiệu quả rõ rệt hơn lên số nhập viện do suy tim.^{160,161} Dựa trên sự giảm cân đáng kể được quan sát thấy của GLP1-RA semaglutide¹⁴³ và với GLP-1RA kèm đối vận peptide đường tiêu hóa tirazepatide,¹⁴⁴ thì các thuốc này có tiềm năng là các lựa chọn ở các bệnh nhân mắc DM týp 2 và béo phì. Hơn nữa, dựa trên hiệu quả của nhóm GLP-1RA lên nguy cơ bệnh tim mạch xơ vữa (ASCVD), các thuốc này nên được cân nhắc ở các bệnh nhân mắc HFpEF đồng mắc DM týp 2 và có nguy cơ cao với ASCVD hoặc đã mắc ASCVD từ trước.¹⁰⁹

Các thuốc nên tránh ở bệnh nhân mắc DM kèm HFpEF: So với giả dược, thuốc ức chế (DPP4) saxagliptin liên quan tới tăng nguy cơ nhập viện do suy tim (3.5% vs 2.8%; HR: 1.27; 95% CI: 1.07-1.51), dù cho hiệu quả của tiêu chí kết hợp chính như tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim, hoặc đột quỵ thiếu máu, là bằng với giả dược ở nhóm quần thể được chẩn đoán mắc bệnh tim mạch hoặc có các yếu tố nguy cơ với bệnh tim mạch.¹⁶² Một dấu hiệu cho thấy tăng các biến cố suy tim cũng được chú ý với alogliptin, nhưng không thấy với các thuốc DPP4 khác. FDA chống chỉ định dùng saxaglatin và alogliptin ở bệnh nhân mắc suy tim.¹⁶³ Thiazolidinediones (TZDs) có liên quan tới tăng tỷ lệ tích trữ dịch, tăng cân, và các biến cố tim mạch ở các bệnh nhân

có hoặc không có tiền sử suy tim từ trước, có thể do tăng tái hấp thu natri tại thận hơn là gây độc trực tiếp lên tim.¹⁶⁴⁻¹⁶⁷ Nguy cơ này còn tăng thêm khi TZDs kết hợp với liệu pháp insulin, do đó, sự kết hợp này cần được tránh.¹⁶⁸ Nói chung, TZDs có chống chỉ định tương đối ở các bệnh nhân mắc HFpEF.¹⁴

4.3.4. Rung nhĩ

Rung nhĩ và suy tim thường cùng xuất hiện, và cả hai đều gây nặng thêm lẫn nhau do cùng chia sẻ các yếu tố nguy cơ và các bất thường về tim mạch.¹⁶⁹⁻¹⁷¹ Tỷ lệ mắc rung nhĩ (AF) là cao hơn ở các bệnh nhân HFrEF so với HFpEF.¹⁷²⁻¹⁷⁴ Trong nghiên cứu thuần tập Framingham, so với HFrEF, tỷ lệ AF liên quan nhiều hơn tới tỷ lệ HFpEF và tỷ lệ suy tim có liên quan tới tăng 2 lần tỷ lệ mắc AF.¹⁷⁴ AF có liên quan tới tăng áp phổi, suy tim phải, và hở van ba lá, tất cả chúng có thể khiến cung lượng tim còn lại giảm đi.^{175,176} AF cũng là yếu tố góp phần khiến khả năng vận động giảm thêm và tăng nguy cơ nhập viện và tử vong ở bệnh nhân mắc suy tim, và tác động này có thể nhiều hơn ở bệnh nhân HFpEF so với HFrEF.^{173,177} Do đó, sự xuất hiện của AF nên được coi là một dạng kiểu hình HFpEF có nguy cơ cao mà có thể cần theo dõi thường xuyên và các chiến lược điều trị hợp lý, như cấy các thiết bị theo dõi huyết động và/hoặc thay van ba lá.

Do thiếu các dữ liệu nghiên cứu lâm sàng ở người mắc HFpEF, nên các điều trị toàn diện cho AF có thể được ngoại suy từ các khuyến cáo của ACC/AHA về AF.¹¹¹ Dù về tổng quan không có lợi ích đáng kể lên kết cục tim mạch được ghi nhận về nhịp với chiến lược điều trị thuốc rối loạn nhịp, bao gồm những người mắc HFrEF¹⁷⁸⁻¹⁸⁰ hoặc với một chiến lược kiểm soát nhịp chặt chẽ với thoi máu trong chăm sóc những người không mắc HF,¹⁸¹ có thể cần một cách tiếp cận với từng cá nhân có triệu chứng mắc HFpEF và AF. Ví dụ, những người mắc triệu chứng kéo dài sau kiểm soát nhịp hoặc những người không thể đạt mục tiêu nhịp phù hợp, một nghiên cứu về thuốc kiểm soát nhịp để đánh giá đáp ứng triệu chứng với nhịp xoang là hợp lý.¹⁸² Dronedarone có thể được sử dụng để kiểm soát nhịp vì nó đi kèm với giảm nguy cơ các biến cố tim mạch ở bệnh nhân AF kịch phát hoặc dai dẳng và suy tim với các mức độ EF trong một phân tích suy nghiên cứu ATHENA (A Trial With Dronedarone to Prevent Hospitalization or Death in Patients With Atrial Fibrillation).¹⁸³

Điều thú vị là một phân tích dưới nhóm ở các bệnh nhân suy tim tham gia nghiên cứu EAST (Early Treatment for Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial)¹⁸⁴ chỉ ra rằng hiệu quả của việc điều trị kiểm soát nhịp sớm, tích cực so với kiểm soát nhịp thông thường làm giảm nguy cơ các biến cố tim mạch.¹⁸⁵ So với các nghiên cứu trước đây về kiểm soát nhịp tim ở bệnh nhân HFpEF, dưới nhóm suy tim ở nghiên cứu này phù hợp

nhất là HFpEF (56%) và HFmrEF.^{178,185} Dù nghiên cứu CABANA (Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation) cho thấy tỷ lệ sống sót là như nhau dựa theo phân tích theo ý định điều trị, sự diễn giải là phức tạp trong bệnh cảnh nhiều nghiên cứu chống chéo và không nhận được sự đồng ý can thiệp.¹¹⁸ Tuy nhiên, các phân tích sau đó gợi ý rằng có nhiều hiệu quả hơn với các dưới nhóm của suy tim, chủ yếu là các bệnh nhân mắc HFpEF.¹⁸⁶

Chẹn beta và các thuốc chẹn kênh canxi nonDHP thường được cân nhắc như điều trị đầu tay để kiểm soát nhịp ở những bệnh nhân mắc HFpEF. Cần tránh kiểm soát nhịp tích cực, dựa trên giảm thể tích tâm thu khi nghỉ và giảm thể tích tâm thu khi gắng sức. Tuy nhiên, một nghiên cứu nhỏ hơn, nhãn mờ RATE-AF (Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation) ở bệnh nhân lớn tuổi mắc AF và suy tim có triệu chứng (phần lớn là HFpEF), đã so sánh việc sử dụng chẹn beta, bisoprolol với digoxin.¹⁸⁷ Sau 6 tháng, nhịp tim là tương tự ở hai nhóm, và tiêu chí chính về chất lượng cuộc sống là như nhau ở hai nhóm. Tuy nhiên, một số tiêu chí thứ yếu bao gồm khả năng vận động và giảm NT-proBNP, thì nhóm dùng digoxin sau 12 tháng, có tỷ lệ lơ mơ, lú lẫn, và hạ áp cao hơn so với nhóm dùng chẹn beta.¹⁸⁷ Đó đó, trong các trường hợp đặc biệt, việc sử dụng digoxin có thể được cân nhắc như một chiến lược thêm vào nếu chẹn beta hoặc chẹn canxi nonDHP là không phù hợp hoặc chống chỉ định ở các bệnh nhân mắc HFpEF. Các chất chống đông được khuyến cáo dựa trên thang điểm CHA2DS2-VASc để giảm nhẹ nguy cơ thuyên tắc do huyết khối.^{14,111} Gần như tất cả các bệnh nhân mắc HFpEF sẽ có chỉ định dùng chống đông theo thang điểm CHA2DS2-VASc dựa trên tỷ lệ tăng huyết áp và lớn tuổi, các chất chống đông do đó nên được cân nhắc ở hầu hết tất cả bệnh nhân mắc AF và HFpEF trừ khi có chống chỉ định.

4.3.5. Bệnh mạch vành

Bệnh mạch vành (CAD) thường thấy ở bệnh nhân mắc HFpEF, bao gồm bệnh mảng ngoài tim ở trên 50% bệnh nhân và rối loạn chức năng vi mạch lên tới 75%.¹⁸⁸⁻¹⁹⁰ CAD có thể góp phần gây ra triệu chứng của suy tim, dù cho sự tham gia của CAD với các biểu hiện lâm sàng thường có thể khó để làm rõ. Cần chú ý rằng, các bệnh nhân mắc HFpEF đã nhập viện do phù phổi cấp có thể mắc CAD đáng kể và cần được can thiệp mạch; sự biểu hiện của phù phổi cấp có thể là một dấu hiệu của hội chứng vành cấp ở các bệnh nhân này.

Không có nghiên cứu tiền cứu nào để xác định sự ảnh hưởng của can thiệp mạch lên triệu chứng hoặc kết cục cụ thể ở các bệnh nhân mắc HFpEF, dù cho các phân tích quan sát chỉ ra can thiệp mạch có thể liên quan tới cải thiện chức năng

tim mạch và cải thiện tỷ lệ sống ở các bệnh nhân mắc HFpEF và CAD.¹⁹¹

Tuy nhiên, ở các bệnh nhân mắc hội chứng vành cấp và HFpEF có triệu chứng suy tim hoặc đau thắt ngực kéo dài dù đã điều trị nội khoa dựa theo các hướng dẫn thực hành trên lâm sàng, can thiệp mạch có thể là một lựa chọn khả thi. Hướng dẫn chính cho can thiệp mạch và điều trị tăng cholesterol máu nên được hướng dẫn trong guidelines có liên quan của ACC/AHA.^{112,192}

Nghiên cứu COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) bao gồm các bệnh nhân mắc CAD mạn hoặc bệnh động mạch ngoại biên dùng rivaroxaban 2.5mg 2lần/ngày kèm aspirin 100mg/ngày; rivaroxaban 5mg 2lần/ngày hoặc chỉ aspirin 100mg/ngày và đánh giá các biến cố ở bệnh nhân có hoặc không có suy tim.¹⁹³ Cần chú ý rằng, những bệnh nhân mắc suy tim nhẹ tới vừa hoặc không mắc suy tim thì sự kết hợp rivaroxaban và aspirin so với aspirin đơn độc cho kết quả tương tự nhưng cho hiệu quả tuyệt đối lớn hơn đối với các kết cục kết hợp chính như tử vong do tim mạch, đột quỵ hoặc nhồi máu cơ tim. Tuy nhiên, có gia tăng nguy cơ chảy máu ở bệnh nhân dùng aspirin và rivaroxaban và do đó, vai trò của điều trị kết hợp ở các bệnh nhân mắc CAD và HFpEF là chưa rõ ràng.

Nitrates tác dụng kéo dài thường được kê để giảm thiểu đau ngực.⁵⁰ Tuy nhiên, sử dụng thường quy nitrates để điều trị HFpEF không được khuyến cáo, dựa trên kết quả của nghiên cứu NEAT-HFpEF (Nitrate's Effect on Activity Tolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). Khuyến cáo của AHA/ACC/HFSA về suy tim đặc biệt khuyến cáo phản đối sử dụng nitrates thường quy để cải thiện khả năng gắng sức ở bệnh nhân HFpEF ở mức 3.¹⁴ Vì thế, với những bệnh nhân mắc HFpEF và đau thắt ngực, các thuốc giảm đau thắt ngực khác có thể được ưu tiên. Thuốc chẹn canxi DHP sẽ cho hiệu quả nếu cần kết hợp điều trị hạ áp. Ranolazine có thể được sử dụng nếu nhịp tim hoặc huyết áp còn hạn chế.

4.3.6. Khó thở khi ngủ

Tỷ lệ mắc rối loạn hô hấp khi ngủ là 55-80% ở các bệnh nhân mắc HFpEF.¹⁹⁴⁻¹⁹⁷ Rối loạn hô hấp khi ngủ có ảnh hưởng tiêu cực lên chất lượng sống, tăng nguy cơ trầm cảm, các vấn đề liên quan tới công việc, và tai nạn xe moto.¹⁹⁸ Khó thở khi ngủ (OSA) là dạng phổ biến nhất của rối loạn hô hấp khi ngủ thấy ở các bệnh nhân mắc HFpEF.¹⁹⁹ Ngược lại, khó thở khi ngủ trung tâm được coi là một dấu hiệu về độ nặng của suy tim nhiều hơn, xảy ra như là một dấu hiệu của suy tim và được nghiên cứu nhiều hơn đối với HFpEF.^{200,201}

Các triệu chứng của OSA bao gồm ngủ ngày, đau đầu buổi

Sáng, suy giảm trí nhớ, dễ bị kích động, khó tập trung, tiểu đêm, giảm ham muốn và rối loạn cương dương, ngáy, cơn thở hỗn hển, nấc hoặc khó thở được nhìn thấy.²⁰² Thật không may, ngủ ngày, cũng như các công cụ tầm soát khác được sử dụng để tầm soát khó thở khi ngủ, có ít liên quan tới sự biểu hiện và độ nặng của rối loạn hô hấp khi thở ở những bệnh nhân mắc bệnh tim mạch, bao gồm suy tim, và có độ nhạy không tối ưu như một yếu tố kích hoạt để xét nghiệm.²⁰²

Dù các yếu tố nguy cơ với OSA bao gồm tăng cân²⁰³ và tăng huyết áp,¹⁰⁸ nhưng không có hiệu quả rõ ràng nào về việc điều trị OSA lên kết cục tim mạch.²⁰⁴ Các nghiên cứu nhỏ chỉ ra sự cải thiện về triệu chứng, chức năng tâm trương, độ xơ cứng động mạch, và thậm chí hiệu quả lên các tiêu chí tim mạch ở các bệnh nhân HFpEF²⁰⁵⁻²⁰⁷; tuy nhiên, các thử nghiệm lâm sàng lớn cho tới hiện nay ở các bệnh nhân suy tim, mà phần lớn trong đó là HFpEF không cho thấy sự cải thiện về kết cục lâm sàng khi điều trị OSA hoặc khó thở khi ngủ trung tâm.²⁰⁷⁻²⁰⁹ Tuy nhiên, các bệnh nhân điều trị tăng huyết áp kháng trị, được xác định khi đang dùng từ 3 thuốc hạ áp trở lên thì việc tầm soát OSA là quan trọng bởi điều trị OSA có thể cải thiện việc kiểm soát huyết áp.²¹⁰ Ngoài ra, việc đánh giá OSA nên được tiến hành ở các bệnh nhân mắc AF bởi điều trị bằng CPAP có thể giảm tỷ lệ tái phát AF, dù cho cần nhiều thêm các nghiên cứu lâm sàng chặt chẽ để khẳng định tác động này.²¹¹

Do đó, những người mắc HFpEF và nghi ngờ nhiều với khó thở khi ngủ cũng như những bệnh nhân béo phì nhiều, tăng áp lực mao mạch phổi, tăng huyết áp kháng trị, ghi nhận giảm oxy về đêm, hoặc rối loạn nhịp chậm về đêm có thể được cân nhắc đa kí giấc ngủ.¹⁴ Vì phù hợp đơn độc có thể gây OSA, lợi tiểu trước khi đa kí là hữu ích.²¹² Nếu bất thường, cần liên hệ với chuyên gia về giấc ngủ, và có thể cần một nghiên cứu về CPAP để giảm triệu chứng như ngủ ngày và cải thiện chất lượng giấc ngủ cũng như cuộc sống.¹⁴ Giảm cân cũng cải thiện mức độ OSA,²¹³ dù chiến lược này chưa được thử nghiệm ở bệnh nhân mắc HFpEF. Tuy nhiên, điều trị ở các bệnh nhân mắc HFpEF và khó thở khi ngủ, không có triệu chứng hoặc giảm oxy máu nặng khi ngủ và để mục đích duy nhất là giảm các biến cố tim mạch trong tương lai, không phải tại thời điểm này.²¹⁴

4.3.7. Bệnh thận mạn

Bệnh thận mạn (CKD) được xác định khi giảm chức năng thận trong ít nhất 3 tháng, và có bằng chứng với eGFR<60mL/kg/1.73m², albumin niệu (albumin/creatinine)≥30mg/g, hoặc các dấu ấn khác của tổn thương thận. CKD và HFpEF thường đồng mắc, và CKD là một yếu tố nguy cơ với HFpEF với tỷ lệ mắc khoảng 50% ở bệnh nhân mắc suy tim.²¹⁶

Bệnh nhân mắc HFpEF và CKD thường lớn tuổi, có nồng độ peptide lợi niệu cao hơn, và nhiều khả năng mắc DM và tăng huyết áp hơn, và có phân độ NYHA nặng hơn.²¹⁷ Những bệnh nhân này thường dễ bị quá tải dịch, đề kháng với thuốc lợi tiểu, và giảm tỷ số chức năng thận trên lợi niệu.²¹⁸ Hơn nữa, CKD có liên quan tới tăng nguy cơ nhập viện và tăng tới 3 lần tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân HFpEF, với làm tăng nguy cơ tổn thương thận.²¹⁹⁻²²² Nồng độ các peptides lợi niệu thường cao hơn ở bệnh nhân CKD so với những người không mắc, đưa ra điểm cutoffs thường ít đặc hiệu hơn để chẩn đoán suy tim.^{223,224}

Đánh giá CKD có thể là thách thức ở bệnh nhân mắc HFpEF. Creatinine huyết thanh có thể giảm giả do mất khối cơ hoặc tăng thể tích/hòa loãng máu, dẫn tới tăng giả eGFR. Trong bệnh cảnh này, có các marker hữu ích khác với CKD, bao gồm: 1) albumin niệu²²⁵; 2) bằng chứng của cường cận giáp thứ phát (giảm canxi, tăng phospho, tăng PTH, và giảm 25-OH vitamin D)²²⁶; và 3) tăng creatinine khi dùng lợi tiểu là do sự đông đặc máu giúp xác định đúng mức độ CKD. Việc điều trị CKD ở những bệnh nhân mắc HFpEF tuân theo các hướng dẫn về bệnh thận. Nên cân nhắc sự phối hợp và đồng điều trị của các nhà thận học và tim mạch, với các dữ liệu được ngoại suy từ các nghiên cứu lâm sàng lớn ở các bệnh nhân mắc bệnh thận đái tháo đường mà tăng albumin niệu. Các thuốc làm giảm nguy cơ tiến triển suy thận ở bệnh nhân mắc đái tháo đường bao gồm ACEIs,²²⁷ ARBs,^{228,229} SGLT2is,²³⁰⁻²³² và MRA chọn lọc nonsteroidal, finerenone.^{233,234} Những thử nghiệm trên gồm các bệnh nhân ở mức eGFR thấp hơn hoặc bằng 30 mL/min/1.73 m² với ACEIs và ARBs, 25 mL/min/1.73 m² với finerenone, và 20 mL/min/1.73 m² với SGLT2is.^{231,232}

Ở các bệnh nhân mắc HFpEF, nghiên cứu PARAGON-HF cho thấy chức năng thận giảm ít hơn khi so sánh giữa ARNI với ARB.²³⁵ EMPEROR-Preserved (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) cũng ghi nhận chức năng thận thận giảm ít hơn giữa SGLT2i emagliflozin với giả dược.⁶¹

Dựa trên các kết quả trên, việc sử dụng SGLT2i (eGFR ≥20 mL/min/1.73 m²) là có hiệu quả trong việc làm chậm quá trình suy giảm chức năng thận ở bệnh nhân mắc HFpEF và CKD hơn các liệu pháp khác, như các thuốc chẹn hệ angiotensin-aldosterone (RAAS). Khi sử dụng RAAS blockers và/hoặc SGLT2is, theo dõi chức năng thận và kali huyết thanh hữu ích trong 1 tới 2 tuần sau khi khởi trị. Tuy nhiên, vì một sự giảm nhỏ eGFR là được mong đợi khi sử dụng kết hợp cả hai nhóm bảo vệ nephron cho nên các nhà lâm sàng không nên gán cho sự thay đổi này là tổn thương thận cấp.