

## Cập nhật chẩn đoán và điều trị suy tim phân suất tống máu bảo tồn

Phạm Hữu Trường<sup>1</sup>, Đỗ Đăng Khoa<sup>1</sup>, Võ Huỳnh Xuân Khánh<sup>2</sup>, Nguyễn Hoàng Anh<sup>3</sup>, Nguyễn Hoàng Hải<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

<sup>2</sup>Bộ môn Nội tổng quát, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

<sup>3</sup>Bệnh viện Nhân dân Gia Định

### Tóm tắt

Suy tim ảnh hưởng đến hơn 64 triệu người trên toàn thế giới gây tăng tỉ lệ bệnh tật và tỉ lệ tử vong, dẫn đến gánh nặng khổng lồ về kinh tế y tế cho xã hội. Trong cộng đồng, khoảng 50% dân số suy tim được chẩn đoán là suy tim phân suất tống máu bảo tồn; nếu như đối với suy tim phân suất tống máu thất trái (STPSTMTT) giảm đã có nhiều phương thức điều trị thì cách tiếp cận chẩn đoán cũng như điều trị bệnh nhân suy tim phân suất tống máu bảo tồn (STPSTMBT) vẫn còn nhiều thách thức và hạn chế. Năm 2021, empagliflozin (nhóm thuốc ức chế thụ thể SGLT-2: Sodium - glucose cotransporter 2 inhibitor) được xem như ánh sáng cuối đường hầm với nghiên cứu EMPEROR - preserved (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) là tiền đề khởi đầu một kỷ nguyên mới của thuốc điều trị cải thiện tiên lượng sống còn cho nhóm suy tim phân suất tống máu bảo tồn. Hướng dẫn mới năm 2023 được đồng thuận của các chuyên gia tại Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ (American College of Cardiology) đã đưa ra một lộ trình chẩn đoán để phát hiện sớm cũng như không bỏ sót bệnh nhân suy tim phân suất tống máu bảo tồn, từ đó góp phần can thiệp điều trị nhanh chóng và tối ưu giúp cải thiện chất lượng sống và tuổi thọ cho bệnh nhân.

**Từ khóa:** Suy tim phân suất tống máu bảo tồn, chẩn đoán, điều trị.

### Abstract

#### Focused update of diagnosis and treatment of heart failure with preserved ejection fraction

Heart failure has been probably affected 64 million people worldwide, leading to rising rates of hospitalization, readmission and mortality that impose a significant economic strain on healthcare systems. In the community, approximately 50% of patients with the clinical syndrome of heart failure have a preserved ejection fraction, and the survival rate of these patients has not significantly changed over different periods. Beside challenges of diagnosing of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), treatment of HFpEF lacks of specific methods. In 2021, empagliflozin, a sodium - glucose cotransporter-2 inhibitor (SGLT2-i), emerged as a potential breakthrough with the EMPEROR - preserved study (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction), initiating a new era in treating HFpEF with enhancing life expectancy. The Expert Consensus released in 2023 by the American College of Cardiology

**Ngày nhận bài:**

20/11/2023

**Ngày phản biện:**

12/12/2023

**Ngày đăng bài:**

20/01/2024

**Tác giả liên hệ:**

Phạm Hữu Trường

**Email:** phamhuutruong2501

@gmail.com

**ĐT:** 0348824816

(American College of Cardiology) provide a diagnostic algorithm and treatment for early detection and comprehensive intervention for HFpEF, aiming to facilitate prompt and optimal treatments that improve the quality of life and longevity for patients.

**Keyword:** Heart failure with preserved ejection fraction, diagnosis, treatment.

### 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

STPSTMBT đang là thể bệnh suy tim phổ biến nhất [1]. Với độ tuổi dân số già đi, bệnh đồng mắc nhiều hơn thì STPSTMBT trong hiện tại và tương lai sẽ là một gánh nặng y tế rất lớn. Trong các nghiên cứu ESC-HF-LT, SwedeHF tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân ở bệnh nhân (BN) suy tim là tương đương bất kể phân suất tống máu thất trái (PSTMTT) [2,3]. Các nghiên cứu dịch tễ cho thấy tỉ lệ tử vong 5 năm ở bệnh nhân STPSTMBT từng nhập viện tương đương STPSTMTT giảm, dao động từ 53% đến 74% và không thay đổi sau nhiều thập kỉ [4-6]. Song việc chẩn đoán STPSTMBT rất khó khăn do biểu hiện lâm sàng không đặc hiệu và chưa có sự thống nhất về tiêu chuẩn chẩn đoán giữa các tổ chức tim mạch trên thế giới. Gần đây, hai sơ đồ hướng dẫn chẩn đoán dựa trên việc cho điểm (H2FPEF và HFA-PEFF) được khuyến áp dụng trong thực hành lâm sàng giúp cho bác sĩ có một định hướng tiếp cận bệnh nhân chuẩn hóa và toàn diện. Nếu như đối với STPSTMTT giảm đã có nhiều phương thức điều trị thì cách tiếp cận bệnh nhân STPSTMBT vẫn còn nhiều thách thức và hạn chế. Trước năm 2020, điều trị STPSTMBT chủ yếu là giảm triệu chứng và quản lý các bệnh đồng mắc. Thế nhưng hiện nay với nhiều nghiên cứu chứng minh lợi ích của thuốc SGLT2i và những phương pháp điều

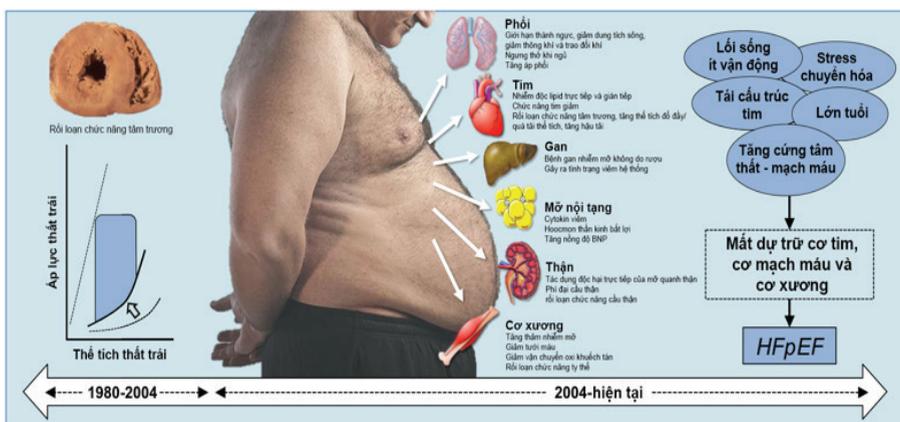
trị mới đã mở ra nhiều hi vọng giúp cải thiện tỷ lệ tử vong và nhập viện do suy tim.

### 2. ĐỊNH NGHĨA

Suy tim là một hội chứng lâm sàng do biến đổi cấu trúc và/hoặc chức năng của tim do nhiều nguyên nhân bệnh học khác nhau, hậu quả là làm tăng áp lực trong buồng tim và/hoặc giảm cung lượng tim khi gắng sức hoặc khi nghỉ [7-9]. Thuật ngữ STPSTMBT dùng để chỉ những BN suy tim có PSTMTT  $\geq 50\%$  [9].

### 3. CƠ CHẾ BỆNH SINH

Dưới góc nhìn huyết động, STPSTMBT là tình trạng tăng áp lực cuối tâm trương thất trái (tăng áp lực đổ đầy [10]) dẫn đến tăng áp lực nhĩ trái khi nghỉ ngơi hoặc gắng sức [11,12]. Hiện tại, các cơ chế để giải thích cho tình trạng rối loạn chức năng cơ tim ở BN STPSTMBT vẫn chưa rõ ràng. Rối loạn chức năng tâm trương thất trái (giảm độ thư giãn và tăng độ cứng) [11] được cho là sinh bệnh học chính đã được nghiên cứu từ những thập kỉ trước. Ngày nay, với những hiểu biết mới và sâu sắc hơn về cơ chế bệnh sinh nhờ thu thập mẫu mô cơ tim từ những BN STPSTMBT [13] đã cho thấy STPSTMBT là một hội chứng toàn thân với nhiều cơ chế tại tim (rối loạn cả chức năng tâm thu và tâm trương) và ngoài tim [12].



**Hình 1.** Thay đổi quan niệm về cơ chế bệnh sinh của STPSTMBT. Trước năm 2000, STPSTMBT được xem là suy tim tâm trương với hình ảnh phì đại thất trái đáng kể và rối loạn chức năng tâm trương là sinh bệnh học chính. Tuy nhiên, sau năm 2000, STPSTMBT được quan tâm nhiều hơn

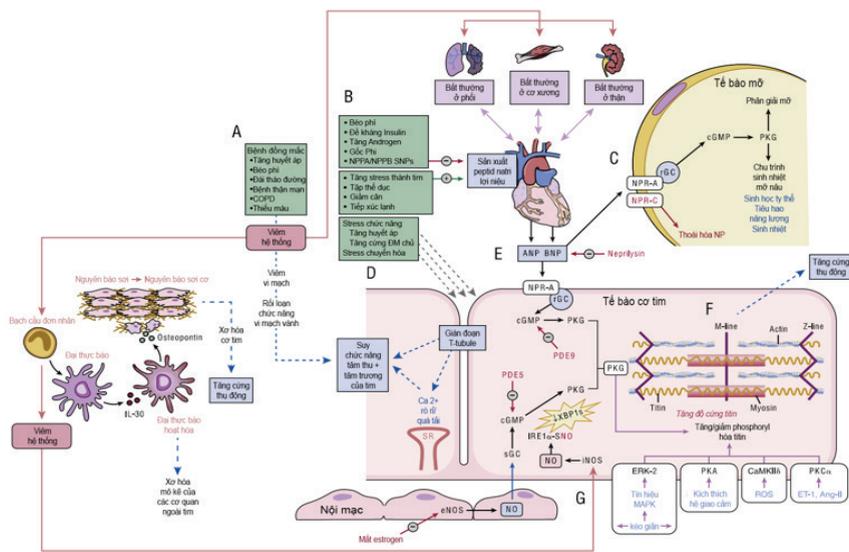


và PKG. Kết cục của việc giảm PKG là tăng phì đại tế bào cơ tim, tăng độ cứng tế bào cơ tim (do thay đổi quá trình phosphoryl hóa titin - sợi cơ protein sarcomeric đàn hồi, hoạt động như lò xo hai chiều [11,17]), co mạch máu phổi, suy giảm chức năng thận và cơ xương và tăng mô mỡ [12].

Hiện tượng viêm cũng làm tăng các phân tử bám dính tại tế bào nội mạc làm thu hút bạch cầu xâm nhập tiết ra yếu tố chuyển đổi tăng trưởng  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) làm chuyển đổi nguyên bào sợi thành nguyên bào sợi cơ gây tăng lắng đọng collagen mô kẽ và tăng mức độ liên kết ngang của collagen [12,18] (do TGF- $\beta$  làm giảm mức độ biểu hiện gen MMP - 1 trong khi tăng mức độ TIMP [17,18]) và thúc đẩy quá trình xơ hóa mô kẽ cơ tim. Viêm hệ thống cũng dẫn đến kích hoạt bạch cầu đơn nhân và đại thực bào, giải phóng các cytokine tiền xơ hóa bao gồm interleukin- 10 và TGF- $\beta$ , do đó thúc đẩy quá trình xơ hóa mô kẽ ở nhiều cơ quan, bao gồm cả tim [12,17].

Ở BN STPSTMBT có nhiều cơ chế có thể dẫn đến sự cứng lại của titin, do đó dẫn đến tăng độ cứng thụ động của tế bào cơ tim (dẫn đến tăng độ cứng buồng thất trái) là một tính chất đặc trưng của STPSTMBT [17]. Như đã nêu trước đó, con đường NO - sGC - cGMP - PKG trong tế bào cơ tim bị dừng lại [17] dẫn đến sự phosphoryl hóa bất thường ở các vị trí quan trọng trong titin (vùng dải I tại các vị trí serin và threonine [17]) và tăng độ cứng của titin [11,13]. Các cơ chế khác bao gồm sự kéo dài tế bào cơ tim gây ra tín hiệu ERK-2, kích thích PKA qua trung gian giao cảm, các bất thường CaMKII do ROS gây ra và tăng PKC $\alpha$  qua trung gian nội mạc và angiotensin-II [12].

Mất cân bằng canxi trong tế bào cơ tim từ lâu đã được biết là có liên quan đến những bất thường về chức năng tâm thu và tâm trương. Bất kỳ sự gián đoạn nào trong protein hoặc mRNA điều chỉnh lưu lượng canxi đều làm giảm lực co bóp [17]. Sự phá vỡ ống T, tăng lượng canxi xâm nhập vào tế bào cơ tim do dòng natri vào muôn tăng lên, chức năng thụ thể ryanodine bị khiếm khuyết, hoạt động SERCA2a giảm và việc rối loạn canxi sợi cơ đều là những cơ chế tiềm ẩn gây ra khiếm khuyết trong cân bằng nội môi canxi của tế bào cơ tim. [12]



**Hình 3.** Cơ chế bệnh sinh của suy tim phân suất tổng máu bảo tồn.  
(Nguồn: Braunwald's Heart Disease 12th Edition. 2021) [12]

#### 4. KIỂU HÌNH LÂM SÀNG

Như đã đề cập STPSTMBT có tính chất không đồng nhất với nhiều cơ chế sinh bệnh phức tạp ảnh hưởng lên nhiều cơ quan với nhiều mức độ nghiêm trọng khác nhau, việc tạo ra một hệ thống phân loại thống nhất cho STPSTMBT đang gặp nhiều thách thức. Tuy nhiên, dựa trên một số đặc điểm sau đây ta có phân loại theo các kiểu hình lâm sàng: (1) phân nhóm lâm sàng dựa trên đặc

điểm bệnh nguyên và siêu âm tim; (2) cơ chế bệnh sinh nổi bật; (3) biểu hiện lâm sàng (tăng áp lực nhĩ trái do gắng sức, quá tải thể tích tuần hoàn, tăng áp phổi hoặc suy thất phải); (4) liên quan tại tim hoặc ngoài tim. [12]

Theo nghiên cứu TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist Trial) có thể chia thành 3 kiểu hình lâm sàng thường gặp.

- Kiểu hình 1: BN trẻ tuổi, tỉ lệ hút thuốc lá cao, nhóm chức năng tim bảo tồn và ít bằng chứng nhất về phì đại thất trái và cứng động mạch.

- Kiểu hình 2: BN lớn tuổi với tái cấu trúc thất trái đồng tâm không phì đại kèm rung nhĩ, lớn nhĩ trái, cứng động mạch lớn và tăng nồng độ các dấu ấn sinh học miễn dịch bẩm sinh; đồng thời vôi hóa mạch máu.

- Kiểu hình 3: BN có các bệnh đồng mắc như béo phì, đái tháo đường, bệnh thận mạn; biểu hiện suy giảm chức năng tim nhiều hơn, có phì đại thất trái đồng tâm, nồng độ renin cao và dấu ấn sinh học của viêm qua trung gian yếu tố hoại tử khối u alpha (TNF- $\alpha$ ), có xơ hoá gan và tái cấu trúc mô [19].

**Bảng 1.** Tóm tắt sự khác biệt về dấu ấn sinh học, siêu âm tim, hình ảnh mạch máu và biểu hiện lâm sàng của 3 kiểu hình.

(Nguồn: JACC Heart Fail. 2020) [19]

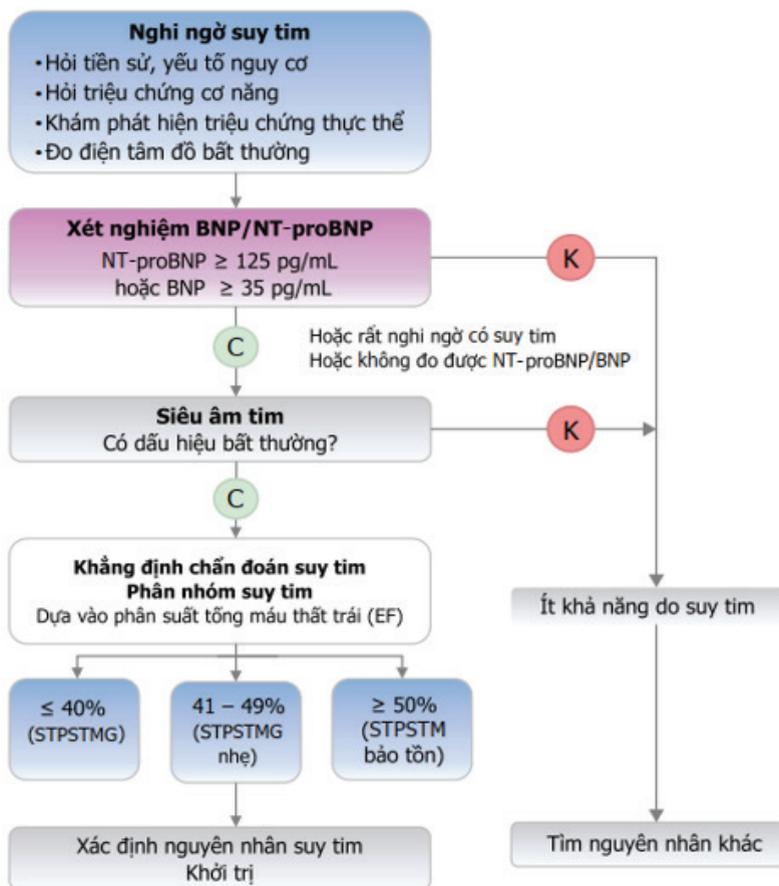
**FIGURE 5** Summary of Biomarker, Echocardiographic, Vascular, and Clinical Differences Across the 3 Identified Phenogroups

	Hình thái thất trái	Độ cứng động mạch/nhịp động mạch	Trở kháng động mạch	Doppler E/e' van 2 lá	Peptid natri lợi niệu	Đặc điểm dấu ấn sinh học khác	Đặc điểm lâm sàng khác
<b>P1</b>	Bình thường	↔	↔	↔	↔	<ul style="list-style-type: none"> <li>MMP-9 tăng</li> <li>Syndecan 4 tăng</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Triệu chứng nhẹ</li> <li>Hút thuốc lá</li> <li>Đồng mắc bệnh phổi</li> </ul>
<b>P2</b>	Tái cấu trúc đồng tâm	↑↑	↑↑	↑	↑↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chất tạo xương (sự canxi hóa)</li> <li>Dấu ấn sinh học của miễn dịch bẩm sinh/ viêm</li> <li>TIMP-4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bệnh thận mạn</li> <li>Lớn nhĩ trái</li> <li>Rung nhĩ</li> </ul>
<b>P3</b>	Phì đại đồng tâm	↑	↔	↑↑	↑↔	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bất thường chuyển hóa trung gian</li> <li>Tổn thương/rối loạn chức năng thận</li> <li>Viêm (con đường TNF-<math>\alpha</math>)</li> <li>Xơ hóa gan (NAFLD?)</li> <li>Renin và FAB4 cao</li> <li>Tăng sinh mạch</li> <li>Chuyển hóa khoáng chất</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Phản ứng thuận lợi với spironolactone</li> <li>Bệnh thận mạn</li> <li>Tăng phản loại NYHA</li> <li>Trầm cảm</li> </ul>

Phenogroups were identified using LCA based on age, sex, race, diabetes status, history of AF, obesity, severe heart failure symptoms, and CKD status. AF = atrial fibrillation; CKD = chronic kidney disease; LCA = latent class analysis

## 5. LƯU ĐỒ CHẨN ĐOÁN STPSTMBT

Để chẩn đoán xác định suy tim cần dựa vào 2 tiêu chí quan trọng là triệu chứng lâm sàng bao gồm cả triệu chứng cơ năng và/hoặc triệu chứng thực thể và bằng chứng khách quan có rối loạn chức năng và/hoặc bất thường cấu trúc cơ tim. Cần chú ý khai thác toàn diện và đầy đủ các yếu tố nguy cơ của suy tim như tăng huyết áp, đái tháo đường, nhồi máu cơ tim, tiền sử điều trị thuốc có thể gây độc cơ tim, tiền sử gia đình có bệnh lý cơ tim hoặc đột tử. Hội Tim Châu Âu 2023 và Hội Tim mạch Quốc gia Việt Nam 2022 đưa ra quy trình chẩn đoán suy tim mạn như sau [9,20]:



**Sơ đồ 1.** Quy trình chẩn đoán suy tim. (Nguồn: 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure) [21]

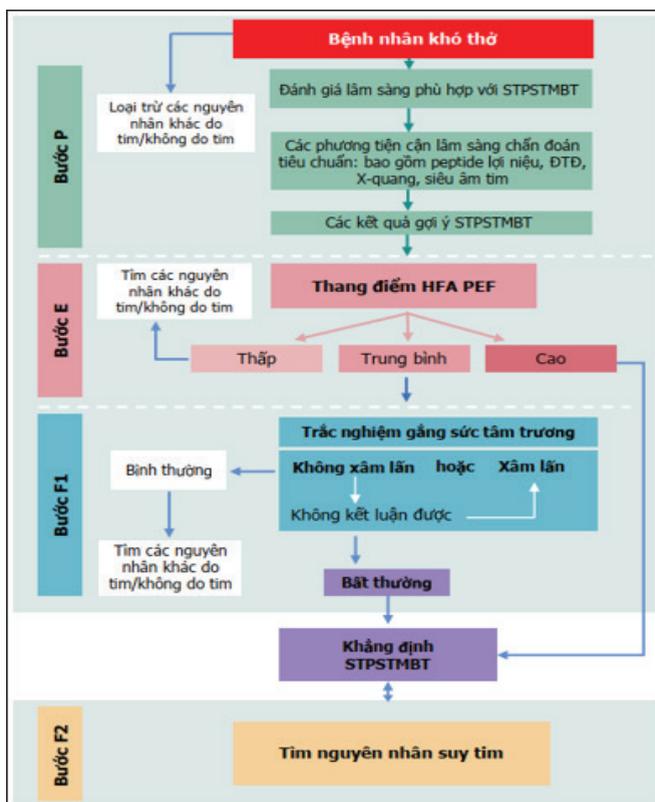
Đối với việc chẩn đoán STPSTMBT, hai thang điểm được khuyến cáo áp dụng trong thực hành lâm sàng là thang điểm H2FPEF và thang điểm HFA-PEFF.

**Bảng 2.** Thang điểm HFA-PEFF

	Chức năng	Hình thái học	Chi điểm sinh học (NX)	Chi điểm sinh học (RN)
<b>Chính</b>	e'vách < 7 cm/s hoặc e'ben < 10 cm/s hoặc E'/e' trung bình ≥ 15 hoặc VT dòng hở 3 lá > 2.8 m/s (ALĐMPTT > 35 mmHg)	CSNT > 34 ml/m <sup>2</sup> hoặc CSKTT ≥ 149/122 g/m <sup>2</sup> (m/w) và Bề dày thành tim tương đối > 0,42*	NT-proBNP > 220 pg/ml hoặc BNP > 80 pg/ml	NT-proBNP > 660 pg/ml hoặc BNP > 240 pg/ml
<b>Phụ</b>	E'/e' trung bình 9-14 hoặc Biến dạng toàn bộ theo chiều dọc < 16%	CSNT 29-34 ml/m <sup>2</sup> hoặc CSKTT > 115/95 g/m <sup>2</sup> (m/w) hoặc Bề dày thành tim tương đối > 0,42 hoặc Bề dày thành TT ≥ 12 mm	NT-proBNP 125 - 220 g/ml hoặc BNP 35 - 80 pg/ml	NT-proBNP 365 - 660 g/ml hoặc BNP 105 - 240 pg/ml
	Tiêu chuẩn chính: 2 điểm	≥ 5 điểm: STPSTM bảo tồn		
	Tiêu chuẩn phụ: 1 điểm	2-4 điểm: Trắc nghiệm gắng sức tâm tương hoặc đo huyết động xâm lấn		

CSNT: chỉ số nhĩ trái; CSKTT: chỉ số khối thất trái; VT: vận tốc; TT: thất trái; ALĐMPTT: áp lực động mạch phổi tâm thu; NX: nhịp xoang; RN: rung nhĩ.

(Nguồn: How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC)) [22]



**Sơ đồ 2.** Quy trình chẩn đoán STPSTMBT dựa vào thang điểm HFA-PEFF  
ĐTĐ: điện tâm đồ, STPSTMBT: STPSTMBT

Nguồn: *How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) [22]*

**Bảng 3.** Thang điểm H2FPEF

<b>H<sub>2</sub></b>	Béo phì (BMI >30 kg/m <sup>2</sup> )	2
	Tăng huyết áp (đang điều trị nhiều hơn 2 thuốc hạ áp)	1
<b>F</b>	Rung nhĩ	3
<b>P</b>	Tăng áp phổi (áp lực động mạch phổi tâm thu ước đoán > 35 mmHg trên siêu âm Doppler)	1
<b>E</b>	Lớn tuổi (>60 tuổi)	1
<b>F</b>	Tăng áp lực đổ đầy (E/e' > 9 trên siêu âm Doppler)	1

Nguồn: *ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. 2023 [23]*

Tuy nhiên trong nhiều trường hợp các bác sĩ không thể thực hiện đầy đủ các đánh giá như đã đề cập trong sơ đồ trên. Vì thế để đơn giản hóa việc chẩn đoán STPSTMBT, Hội Tim mạch Quốc gia Việt Nam 2022 khuyến cáo STPSTMBT được chẩn đoán khi có:

- Triệu chứng lâm sàng suy tim.
- PSTMTT  $\geq 50\%$ .

- Bằng chứng bất thường cấu trúc và/hoặc chức năng tim đi kèm với rối loạn chức năng tâm trương thất trái/ áp lực đổ đầy thất trái tăng, kể cả tăng peptides lợi niệu. Trong trường hợp không có các thông số xâm lấn, càng nhiều thông số không xâm lấn liên quan đến tăng áp lực đổ đầy thất trái càng tăng khả năng chẩn đoán STPSTMBT.

**Bảng 4.** Bảng chứng khách quan của bất thường cấu trúc, chức năng và huyết thanh của rối loạn chức năng tâm trương thất trái/ áp lực đổ đầy thất trái tăng.

Thông số	Ngưỡng	Bàn luận
Chỉ số khối thất trái Bề dày thành tim tương đối	$\geq 95$ g/m <sup>2</sup> (Nữ), 115 g/m <sup>2</sup> (Nam) >0,42	Mặc dù thất trái tái cấu trúc đồng tâm hoặc phì đại ung hộ chẩn đoán nhưng thất trái không phì đại, không loại trừ chẩn đoán STPSTMBT bảo tồn
Chỉ số thể tích nhĩ trái <sup>a</sup>	>34 ml/m <sup>2</sup> (NX)	Khi không có rung nhĩ hay bệnh van tim, lớn nhĩ trái phản ánh áp lực đổ đầy thất trái tăng (khi có rung nhĩ, ngưỡng là >40 ml/m <sup>2</sup> ).
Tỷ lệ E/e' lúc nghỉ	>9	Chẩn đoán STPSTMBT bảo tồn có độ nhạy 78%, độ chuyên biệt 59% với trắc nghiệm gắng sức bằng hoạt động thể lực xâm lấn.
NT-proBNP BNP	>125 (NX) hoặc >365 (RN) pg/ml >35 (NX) hoặc >105 (RN) pg/ml	Lên đến 20% bệnh nhân được chẩn đoán bằng phương pháp xâm lấn có NP dưới ngưỡng chẩn đoán, đặc biệt khi bệnh nhân có béo phì.
Áp lực ĐMP cuối tâm thu Vận tốc dòng hở van 3 lá lúc nghỉ	>35 mmHg >2,8 m/s	Chẩn đoán STPSTMBT bảo tồn có độ nhạy 54%, độ chuyên biệt 85% với trắc nghiệm gắng sức bằng hoạt động thể lực xâm lấn.

BNP: B-type natriuretic peptide; E/e': vận tốc đổ đầy sớm trên phổ Doppler qua van hai lá/ vận tốc thu giãn sớm trên Doppler mô; STPSTMBT: STPSTMBT; NP: natriuretic peptide; NT-proBNP: N-terminal B-type natriuretic peptide; ĐMP: động mạch phổi; NX: nhịp xoang; RN: rung nhĩ.

*Nguồn: Khuyến cáo về điều trị và chẩn đoán suy tim cấp và suy tim mạn tính.*

*Hội Tim mạch học Quốc gia Việt Nam. 2022*

## 6. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

BN có triệu chứng suy tim với phân suất tổng máu thất trái bình thường hoặc gần bình thường có thể do những nhóm nguyên nhân khác cần phương pháp tiếp cận và điều trị đặc hiệu. Chẩn đoán phân biệt trong những trường hợp này rất đa dạng từ bệnh lý màng ngoài tim (ví dụ: viêm màng ngoài tim co thắt), bệnh lý cơ tim (ví dụ: bệnh cơ tim phì đại), bệnh lý cơ tim thâm nhiễm (ví dụ: amyloidosis tim, bệnh ứ sắt hoặc sarcoidosis tim), bệnh van tim (ví dụ: hẹp van động mạch chủ, van tim hậu thấp), tăng áp phổi, suy tim cung lượng cao hoặc các nguyên nhân ngoài tim (cụ thể như BN suy thận, xơ gan biểu hiện phù). Do đó, bước đầu tiên trong chẩn đoán STPSTMBT là loại trừ những bệnh lý “giả mạo” có biểu hiện tương tự nhưng cần phương pháp điều trị riêng biệt. Bác sĩ cần nghĩ đến những chẩn đoán phân biệt kể trên ở tất cả BN, đặc biệt khi lâm sàng STPSTMBT không đặc hiệu như khởi phát ở BN trẻ tuổi không có yếu tố nguy cơ như tăng huyết áp, đái tháo đường hoặc béo phì. Việc hỏi bệnh sử và thăm khám lâm sàng kỹ lưỡng có thể cung cấp nhiều thông tin về căn nguyên khác của suy tim. Cụ thể như amyloidosis nên được nghĩ đến ở BN có tiền căn hội chứng ống cổ tay hai bên hoặc đứt gân cơ nhị đầu, rối loạn thần kinh thực vật, hạ huyết áp tư thế, hoặc phì đại lưỡi; mặt khác bệnh cơ tim phì đại có thể gặp ở BN mới xạ trị vùng trung thất hoặc có bệnh mô liên kết như viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống và xơ cứng bì.

**Bảng 5.** Dấu hiệu gợi ý và xét nghiệm chẩn đoán bệnh lý “giả mạo” STPSTMBT.

Bệnh “giả mạo” HFpEF	Dấu hiệu lâm sàng gợi ý	Xét nghiệm chẩn đoán
Amyloidosis tim	Dày thành thất trái Bệnh cơ xương khớp (hội chứng ống cổ tay, đứt gân cơ nhị đầu) Bệnh thần kinh (cảm giác, vận động)	Tầm soát protein đơn dòng (điện di cố định miễn dịch huyết thanh nước tiểu và chuỗi nhẹ tự do huyết thanh) Technetiumpyrophosphate scan (nếu nghi ngờ tầm soát protein đơn dòng âm tính)
Bệnh cơ tim phì đại	Phì đại thất trái không rõ nguyên nhân Tắc nghẽn buồng tổng thất trái Tiền sử gia đình	MRI tim nếu chẩn đoán trên điện tâm đồ không rõ ràng
Sarcoidosis tim	Liên quan ngoài tim (mắt, da, phổi) Block nhĩ thất cao độ (đặc biệt <60 tuổi) Rối loạn nhịp thất nổi trội	MRI tim FDG-PET scan Sinh thiết mô (cơ tim hoặc ngoài tim)
Bệnh ứ sắt	Tiền sử gia đình hoặc truyền máu thường xuyên Đái tháo đường Rối loạn cương dương	Ferritin và transferrin Xét nghiệm gen HFE MRI tim
Suy tim cung lượng cao	Dãn 4 buồng tim và/hoặc tăng VTI buồng tổng thất trái	Phát hiện và điều trị nguyên nhân như thiếu máu, dị dạng động tĩnh mạch, xơ gan, thiếu hụt thiamine
Viêm cơ tim	Nhiễm virus gần đây Tăng troponin không do bệnh lý mạch vành Block dẫn truyền và/hoặc rối loạn nhịp thất	MRI tim Sinh thiết cơ tim
Bệnh màng ngoài tim	Phẫu thuật tim gần đây, xạ trị vùng ngực, viêm màng ngoài tim Triệu chứng suy tim phải	MRI tim Thông tim phải và trái đánh giá bất tương xứng áp lực thất trái và thất phải trong thời kỳ hít vào

*Nguồn: ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. 2023 [23]*

## 7. ĐIỀU TRỊ STPSTMBT

### 7.1. Nguyên tắc điều trị STPSTMBT bao gồm

- Đánh giá nguy cơ và quản lý bệnh đồng mắc như tăng huyết áp, đái tháo đường, béo phì, rung nhĩ, bệnh mạch vành, bệnh thận mạn và ngưng thở khi ngủ.
- Điều trị không dùng thuốc như tập thể dục và giảm cân.
- Điều trị thuốc với lợi tiểu, ức chế thụ thể SGLT2 (SGLT2i), kháng aldosterone (MRAs), ức chế thụ thể angiotensin - neprilysin (ARNI), và chẹn thụ thể angiotensin (ARB) cũng như thuốc ức chế men chuyển (ACEi)

### 7.2. Tối ưu hóa thể tích dịch/ điều trị sung huyết

Dù không phải BN STPSTMBT nào cũng có tình trạng sung huyết khi nghỉ nhưng triệu chứng quá tải dịch thường gặp và liên quan đến giảm khả năng gắng sức cũng như nguy cơ tái nhập viện và tử vong do suy tim [24]. Lợi tiểu quai vẫn là thuốc điều trị nền tảng sung huyết ở BN suy tim, khoảng 80 - 90% BN được sử dụng lợi tiểu trong các nghiên cứu dù nguy cơ làm trầm trọng hơn tình trạng kích hoạt thần kinh thể dịch, rối loạn điện giải hoặc suy thận đặc biệt khi dùng liều cao [25]. Trong nghiên cứu CHAMPION (CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III Heart Failure patients) và GUIDE-HF (Hemodynamic-GUIDEd Management of Heart Failure), nhóm tác giả dùng thiết bị với đầu dò cảm ứng đo áp lực động mạch phổi và nhận xét rằng điều trị suy tim dựa trên mô hình huyết động học có thể là phương pháp tiếp cận rất hiệu quả nhằm giảm nguy cơ nhập viện ở BN STPSTMBT [26,27]. Vì đa số trường hợp đổi thuốc của bác sĩ lâm sàng dựa trên mô hình huyết động học, dữ liệu từ hai nghiên cứu trên một lần nữa khẳng định rằng điều trị lợi tiểu có mục tiêu cải thiện chứ không làm nặng hơn dự hậu lâu dài [28]. Để so sánh hiệu quả các thuốc trong nhóm lợi tiểu quai, nghiên cứu

TRANSFORM-HF (ToRsemide comparison With furoSemide FORManagement of Heart Failure) được thực hiện [29]. Tuy vậy kết luận của tác giả rằng không có sự khác biệt giữa furosemide và torsemide trong việc làm giảm tử vong cũng như nhập viện do mọi nguyên nhân ở BN STPSTMBT.

Hiện nay nhiều các nhóm thuốc được điều trị cho STPSTMBT như ARNI, MRA, và SGLT2i đều có tác dụng lợi tiểu. Dữ liệu từ các nghiên cứu trên ARB, ARNI và SGLT2i cho thấy các thuốc trên có thể giảm nhu cầu dùng lợi tiểu quai kéo dài, thế nhưng hiệu quả này của ARNI kém hơn ở BN có phân suất tống máu cao hơn [30-32].

### **7.3. Thuốc ức chế thụ thể SGLT2 (SGLT2i)**

Không chỉ dừng lại ở mục đích ban đầu là kiểm soát đường huyết ở BN đái tháo đường típ 2, mà thuốc SGLT2i còn chứng minh được vai trò đáng kể trong việc điều trị bệnh lý tim mạch. Lợi ích của thuốc SGLT2i thấy rõ nhất ở BN suy tim khi làm giảm cả tỉ lệ nhập viện và tử vong do tim mạch bất kể phân suất tống máu [33]. Do đó, thuốc SGLT2i nên được điều trị ở tất cả BN STPSTMBT nếu không có chống chỉ định.

Gần đây, nghiên cứu DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients With PReserved Ejection Fraction Heart Failure) và EMPEROR - Preserved (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) nhằm đánh giá hiệu quả của dapagliflozin và empagliflozin đặc biệt là kết cục lâm sàng ở nhóm suy tim phân suất tống máu  $\geq 40\%$  [34,35]. Kết luận của một phân tích tổng hợp từ cả hai nghiên cứu đều cho thấy có sự giảm tỉ lệ nhập viện do suy tim (HR: 0.74; 95% CI: 0.67-0.83) cũng như sự giảm tỉ lệ tử vong ở nhóm STPSTMBT được điều trị với thuốc SGLT2i (HR: 0.88; 95% CI: 0.77-1.00) [33]. Bằng chứng lợi ích của SGLT2i giúp cải thiện triệu chứng suy tim và chất lượng cuộc sống ở BN STPSTMBT còn được nhìn thấy qua nghiên cứu PRESERVED-HF (Dapagliflozin in PRESERVED Ejection Fraction Heart Failure) [36]. Ngoài ra, việc sử dụng empagliflozin cũng làm giảm tỉ lệ ngưng thuốc MRA do giảm nguy cơ tăng kali máu [37].

Nghiên cứu SOLOIST-WHF (Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Participants With Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure) trên nhóm đối tượng đái tháo đường típ 2 nhập viện bất kể phân suất tống máu thất trái nhận thấy sotagliflozin (thuốc ức chế cả thụ thể SGLT1 và SGLT2; hiện vẫn chưa được Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ chấp thuận) làm giảm một cách có ý nghĩa số ca tử vong, nhập viện lần nhập cấp cứu do suy tim hơn so với giả dược (21% với nhóm phân suất tống máu  $\geq 50\%$ ) [38].

### **7.4. Thuốc kháng thụ thể aldosterone**

Kích thích thụ thể aldosterone thúc đẩy quá trình xơ hóa cơ tim, phì đại thất trái, và rối loạn chức năng nội mạc, từ đó dẫn đến tái cấu trúc và xơ cứng cơ tim. Hậu quả làm rối loạn chức năng tâm trương ở BN suy tim. Từ đó các nghiên cứu đã chứng minh thuốc kháng thụ thể aldosterone (MRA) có vai trò giảm xơ hóa cơ tim [39], cải thiện chức năng tâm trương [40].

Nghiên cứu TOPCAT trên 3,445 BN suy tim với phân suất tống máu thất trái  $\geq 45\%$  được phân nhóm ngẫu nhiên điều trị spironolactone (15-45 mg) và giả dược [41]. Kết quả công bố ban đầu không cho thấy lợi ích của spironolactone trong cải thiện các biến cố chính (HR: 0.89; 95% CI: 0.77-1.04) dù có làm giảm đáng kể nguy cơ nhập viện do suy tim (HR:0.83; 95% CI:0.69-0.99).

Mối quan ngại lớn nhất khi sử dụng nhóm thuốc kháng thụ thể aldosterone (MRA) là nguy cơ tăng kali máu và suy giảm chức năng thận đặc biệt ở BN đã được chẩn đoán bệnh thận mạn. Tuy nguy cơ tác dụng phụ của spironolactone có thể thấy ở tất cả các giai đoạn bệnh thận mạn nhưng từ dữ liệu của nghiên cứu TOPCAT cho thấy khả năng xảy ra những biến cố không mong muốn càng cao ở nhóm eGFR càng thấp [41]. Thế nên việc sử dụng spironolactone ở nhóm eGFR thấp (ví dụ eGFR  $< 45$  ml/phút/1.73m<sup>2</sup>) cần hết sức thận trọng và theo dõi sát. Đồng thời, khuyến cáo tránh sử dụng spironolactone ở nhóm suy thận nặng (eGFR  $< 30$  ml/phút/1.73m<sup>2</sup>).

### **7.5. Thuốc ức chế thụ thể Angiotensin/Nepriylisin**

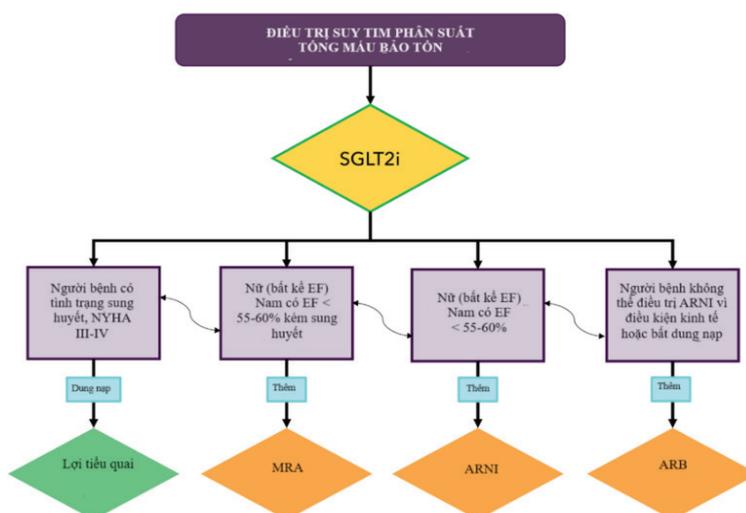
Sacubitril/valsartan là một hợp chất bao gồm thuốc ức chế thụ thể angiotensin (valsartan) và tiền chất chất ức chế nepriylisin. Nepriylisin phá hủy nhiều peptide như ANP, BNP và CNP,

adrenomedullin, endothelin và angiotensin II. Vai trò của thuốc ức chế thụ thể angiotensin/neprilysin (ARNI) trong điều trị BN STPSTMBT đã được chứng minh trong nghiên cứu PARADIGM-HF khi làm giảm tỉ lệ nhập viện do suy tim, tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân nói chung hoặc do tim mạch nói riêng ở 8,399 BN STPSTMNB [42]. Từ kết quả trên, nghiên cứu PARAGON-HF (Prospective Comparison of ARNI With ARB Global Outcomes in HF With Preserved Ejection Fraction) được thực hiện bao gồm 4,822 BN PSTMTT  $\geq 45\%$  được phân nhóm ngẫu nhiên điều trị với sacubitril/valsartan (liều đích 97/103 mg 2 lần/ngày) hoặc valsartan (liều đích 160 mg 2 lần/ngày) [43]. Biến cố chính nhóm tác giả quan tâm là nhập viện do suy tim và tử vong do tim mạch thấp hơn ở nhóm điều trị với sacubitril/valsartan. Tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê (HR: 0.87; 95% CI: 0.75-1.01). Lợi ích giảm biến cố chính được nhìn thấy rõ nhất ở nhóm phân suất tổng máu thất trái từ 45% đến 57% (HR: 0.78; 95% CI: 0.64-0.95). Dựa trên những dữ kiện trên, vào tháng 2 năm 2021, FDA đã chấp thuận sacubitril/valsartan là một liệu pháp điều trị suy tim với mục đích giảm nguy cơ tử vong tim mạch và nhập viện do suy tim ở BN suy tim mạn, lợi ích thấy rõ nhất ở nhóm có PSTMTT giảm hoặc giảm nhẹ.

### 7.6. Thuốc ức chế men chuyển và chặn thụ thể Angiotensin

Tuy các thuốc ức chế hệ Renin-Angiotensin-Aldosterone (RAAS) đang là nền tảng trong điều trị suy tim phân suất tổng máu giảm nhưng các nghiên cứu về nhóm thuốc này chưa cho thấy kết quả khả quan trong việc giảm biến cố tử vong tim mạch và nhập viện do suy tim trên BN STPSTMBT. Tác dụng của thuốc ức chế hệ RAAS bao gồm kiểm soát huyết áp, cải thiện chức năng tâm trương, và giảm xơ hóa cơ tim. Trong nghiên cứu PEP-CHF ở BN lớn tuổi có triệu chứng suy tim, EF > 40% kèm bằng chứng rối loạn chức năng tâm trương, perindopril không giảm biến cố tim mạch chính (HR: 0.92; 95% CI: 0.7-1.21) mặc dù có cải thiện phân độ NYHA và khoảng cách đi bộ 6 phút so với giả dược [44].

Hai nghiên cứu chính về hiệu quả của thuốc ức chế thụ thể angiotensin (ARB) là nghiên cứu CHARM-Preserved và I-PRESERVE. Nghiên cứu CHARM-Preserved ở BN suy tim có triệu chứng và EF > 40% cho thấy candesartan có thể làm giảm tỉ lệ nhập viện (HR: 0.84; 95% CI: 0.7-1.00). Ngược lại, trong nghiên cứu I-PRESERVE không cho thấy ưu điểm của irbersartan so với giả dược ở nhóm suy tim PSTMTT > 45%. Biến cố chính là tử vong do mọi nguyên nhân hoặc nhập viện do nguyên nhân tim mạch không có sự khác biệt giữa 2 nhóm (HR:0.95; 95% CI:0.86-1.05). Từ đó trong khuyến cáo điều trị suy tim của ACC/AHA 2022 ủng hộ cân nhắc điều trị ARB ở BN STPSTMBT nhằm giảm nguy cơ nhập viện (mức khuyến cáo IIb), ARB là lựa chọn thứ hai thay thế cho ARNI khi BN không dung nạp ARNI.



Sơ đồ 3. Sơ đồ điều trị STPSTMBT

Nguồn: ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. 2023 [23]

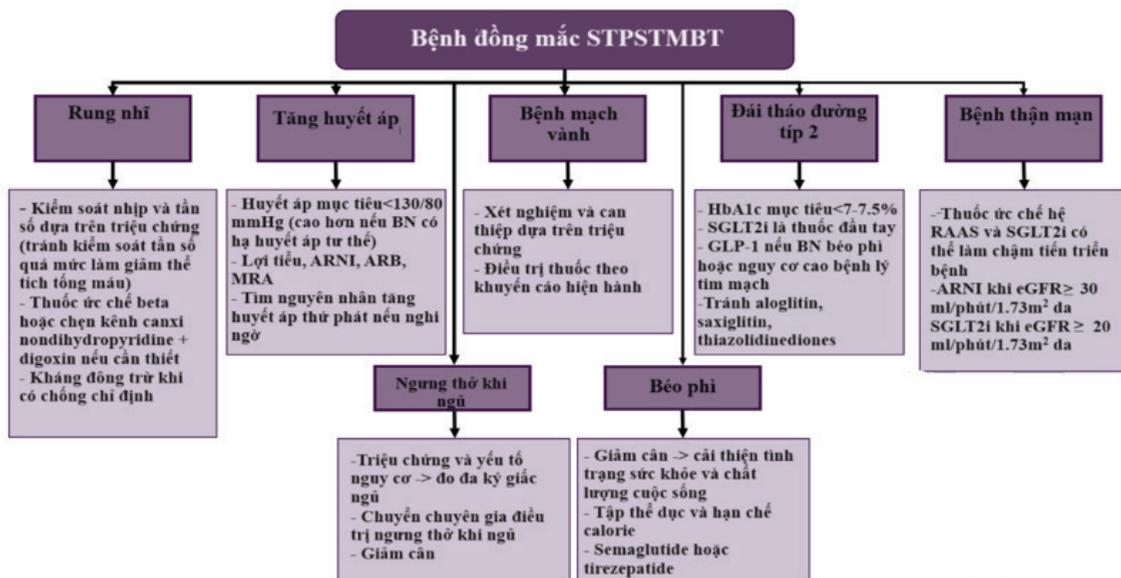
**Bảng 6.** Chống chỉ định và lưu ý của thuốc điều trị STPSTMBT

Thuốc	Chống chỉ định	Lưu ý
SGLT2i	Đái tháo đường típ 1 Cho con bú Chạy thận nhân tạo	Tồn thương thận cấp: - Với dapagliflozin, eGFR<25mL/phút/1.73 m2 - Với empagliflozin, eGFR<30mL/phút/1.73 m2  Phụ nữ có thai Tăng nguy cơ nhiễm khuẩn tiết niệu Có thể làm nặng hơn tình trạng thiếu dịch hoặc tụt huyết áp Nhiễm toan ceton (kể cả thể đường huyết bình thường) ở người bệnh đái tháo đường kiểm soát kém, thiếu dịch hoặc nhện đối Viêm cân mạc hoại tử vùng đáy chậu hiểm gặp nhưng có thể nặng nề và dẫn đến tử vong
MRA	Kali máu ≥5 mmol/L Bệnh Addison Phụ nữ có thai	Tồn thương thận cấp: - Không dùng khi eGFR<30 mL/phút/1.73m hoặc creatinine huyết thanh ≥2.5 mg/dL - Giảm nửa liều khi eGFR 30-50 mL/phút/1.73m <sup>2</sup> Cần nhắc khi sử dụng chung với các thuốc tăng kali máu như: thực phẩm bổ sung kali ACEI, ARB hoặc ARNI, NSAIDS, Trimethoprim Nữ hóa tuyến vú (cần nhắc sử dụng eplerenone) Cho con bú
ARNI	Tiền sử phù mạch với ACEI Phụ nữ mang thai/ cho con bú Xơ gan nặng (Child-Pugh C) Đang điều trị aliskiren ở BN đái tháo đường	Giảm nửa liều khởi đầu nếu: Đang không điều trị ACEi hoặc ARB hoặc đang dùng liều thấp ACEi hoặc ARB Xơ gan trung bình (Child-Pugh B) Hẹp động mạch thận Tụt huyết áp
ARB	Tránh dùng chung với ACEi, aliskiren, hoặc ARNI Hẹp động mạch thận	Tiền sử phù mạch Tăng kali máu Tụt huyết áp Tồn thương thận cấp

Nguồn: ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. 2023 [23]

### 8. QUẢN LÝ BỆNH ĐỒNG MẮC

Như đã đề cập ở trên, cơ chế sinh lý bệnh của STPSTMBT là một hội chứng toàn thân có sự tương tác giữa nhiều bệnh đồng mắc. Quản lý những bệnh đồng mắc này nên theo các khuyến cáo hiện hành.



**Sơ đồ 4.** Quản lý bệnh đồng mắc STPSTMBT

Nguồn: ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. 2023 [23]

## 9. KẾT LUẬN

STPSTMBT là một bệnh lý có tính chất không đồng nhất với các cơ chế bệnh sinh phức tạp chưa rõ ràng dẫn đến những thách thức trong việc chẩn đoán và điều trị. Những thang điểm chẩn đoán mới HFA-PEFF và H2FPEF giúp bác sĩ lâm sàng chẩn đoán xác định chính xác và tránh bỏ sót bệnh. Ngoài ra, phân loại STPSTMBT dựa theo kiểu hình lâm sàng hỗ trợ cho việc điều trị tối ưu hơn, đặc biệt là các bệnh lý đồng mắc. Đồng thời, nhóm thuốc ức chế thụ thể SGLT-2 đã mở ra một thời đại mới cho việc điều trị đặc hiệu STPSTMBT nhằm cải thiện tỉ lệ tử vong do tim mạch và tỉ lệ nhập viện do suy tim.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. K. Teramoto, Teng T. K., Chandramouli C., Tromp J., Sakata Y., Lam C. S. Epidemiology and Clinical Features of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Cardiac failure review*. Jan 2022;8:e27. doi:10.15420/cfr.2022.06
2. M. G. Crespo-Leiro, Anker S. D., Maggioni A. P., et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*. Jun 2016;18(6):613-25. doi:10.1002/ejhf.566
3. G. Savarese, Vasko P., Jonsson Å, Edner M., Dahlström U., Lund L. H. The Swedish Heart Failure Registry: a living, ongoing quality assurance and research in heart failure. *Upsala journal of medical sciences*. Jan 2019;124(1):65-69. doi:10.1080/03009734.2018.1490831
4. T. E. Owan, Hodge D. O., Herges R. M., Jacobsen S. J., Roger V. L., Redfield M. M. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. Jul 20 2006;355(3):251-9. doi:10.1056/NEJMoa052256
5. R. S. Bhatia, Tu J. V., Lee D. S., et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. Jul 20 2006;355(3):260-9. doi:10.1056/NEJMoa051530
6. Y. Gerber, Weston S. A., Redfield M. M., et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA internal medicine*. Jun 2015;175(6):996-1004. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0924
7. A. Krishnaswami, Maurer M. S., Alexander K. P. Contextualizing Myocardial Infarction: Comorbidities and Priorities in Older Adults. *The American journal of medicine*. Oct 2017;130(10):1144-1147. doi:10.1016/j.amjmed.2017.05.043
8. B. Bozkurt, Coats A. J. S., Tsutsui H., et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail*. Mar 2021;23(3):352-380. doi:10.1002/ejhf.2115
9. Phạm Nguyễn Vinh, Phạm Mạnh Hùng, Đặng Vạn Phước và cộng sự. Khuyến cáo về điều trị và chẩn đoán suy tim cấp và suy tim mạn tính. Hội Tim mạch học Quốc gia Việt Nam. 2022;
10. Marc A. Pfeffer, Shah Amil M., Borlaug Barry A. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circulation Research*. 2019;124(11):1598-1617. doi:10.1161/circresaha.119.313572
11. K. Omote, Verbrugge F. H., Borlaug B. A. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Mechanisms and Treatment Strategies. *Annu Rev Med*. Jan 27 2022;73:321-337. doi:10.1146/annurev-med-042220-022745
12. MD Peter Libby, PhD, Robert O. Bonow, MD, MS, Douglas L. Mann, MD, Gordon F. Tomaselli, MD, Deepak L. Bhatt, MD, MPH, FACC, FAHA, FSCAI, FESC, Scott D. Solomon, MD and Eugene Braunwald, MD, MD(Hon), ScD(Hon), FRCP. Braunwald's Heart Disease 12th Edition. 12 ed. vol 2. Elsevier; 2021.

13. L. van Heerebeek, Paulus W. J. Understanding heart failure with preserved ejection fraction: where are we today? *Neth Heart J.* Apr 2016;24(4):227-36. doi:10.1007/s12471-016-0810-1
14. S. J. Shah. Precision Medicine for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: An Overview. *J Cardiovasc Transl Res.* Jun 2017;10(3):233-244. doi:10.1007/s12265-017-9756-y
15. B. A. Borlaug, Sharma K., Shah S. J., Ho J. E. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: JACC Scientific Statement. *J Am Coll Cardiol.* May 9 2023;81(18):1810-1834. doi:10.1016/j.jacc.2023.01.049
16. S. D. Anker, Usman M. S., Anker M. S., et al. Patient phenotype profiling in heart failure with preserved ejection fraction to guide therapeutic decision making. A scientific statement of the Heart Failure Association, the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology, and the European Society of Hypertension. *Eur J Heart Fail.* Jul 2023;25(7):936-955. doi:10.1002/ejhf.2894
17. F. Ahmed, Kahlon T., Mohamed T. M. A., Ghafghazi S., Settles D. Literature Review: Pathophysiology of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Curr Probl Cardiol.* Sep 2023;48(9):101745. doi:10.1016/j.cpcardiol.2023.101745
18. N. Nair. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Cardiovasc Med.* Dec 30 2020;21(4):531-540. doi:10.31083/j.rcm.2020.04.154
19. J. B. Cohen, Schrauben S. J., Zhao L., et al. Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Detailed Phenotypes, Prognosis, and Response to Spironolactone. *JACC Heart Fail.* Mar 2020;8(3):172-184. doi:10.1016/j.jchf.2019.09.009
20. Theresa A McDonagh, Metra Marco, Adamo Marianna, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal.* 2023;44(37):3627-3639. doi:10.1093/eurheartj/ehad195 %J European Heart Journal
21. T. A. McDonagh, Metra M., Adamo M., et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* Oct 1 2023;44(37):3627-3639. doi:10.1093/eurheartj/ehad195
22. B. Pieske, Tschope C., de Boer R. A., et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* Oct 21 2019;40(40):3297-3317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641
23. Michelle M. Kittleson, Panjra Gurusher S., Amancherla Kaushik, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. 2023;81(18):1835-1878. doi:doi:10.1016/j.jacc.2023.03.393
24. K. Jering, Claggett B., Redfield M. M., et al. Burden of Heart Failure Signs and Symptoms, Prognosis, and Response to Therapy: The PARAGON-HF Trial. *JACC Heart failure.* May 2021;9(5):386-397. doi:10.1016/j.jchf.2021.01.011
25. S. D. Solomon, Rizkala A. R., Lefkowitz M. P., et al. Baseline Characteristics of Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction in the PARAGON-HF Trial. *Circulation Heart failure.* Jul 2018;11(7):e004962. doi:10.1161/circheartfailure.118.004962
26. P. B. Adamson, Abraham W. T., Aaron M., et al. CHAMPION trial rationale and design: the long-term safety and clinical efficacy of a wireless pulmonary artery pressure monitoring system. *Journal of cardiac failure.* Jan 2011;17(1):3-10. doi:10.1016/j.cardfail.2010.08.002
27. J. Lindenfeld, Zile M. R., Desai A. S., et al. Haemodynamic-guided management of heart failure (GUIDE-HF): a randomised

- controlled trial. *Lancet* (London, England). Sep 11 2021;398(10304):991-1001. doi:10.1016/s0140-6736(21)01754-2
- 28.M. R. Costanzo, Stevenson L. W., Adamson P. B., et al. Interventions Linked to Decreased Heart Failure Hospitalizations During Ambulatory Pulmonary Artery Pressure Monitoring. *JACC Heart failure*. May 2016;4(5):333-44. doi:10.1016/j.jchf.2015.11.011
- 29.R. J. Mentz, Anstrom K. J., Eisenstein E. L., et al. Effect of Torsemide vs Furosemide After Discharge on All-Cause Mortality in Patients Hospitalized With Heart Failure: The TRANSFORM-HF Randomized Clinical Trial. *Jama*. Jan 17 2023;329(3):214-223. doi:10.1001/jama.2022.23924
- 30.O. Vardeny, Claggett B., Kachadourian J., et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *European journal of heart failure*. Mar 2019;21(3):337-341. doi:10.1002/ejhf.1402
- 31.A. M. Jackson, Dewan P., Anand I. S., et al. Dapagliflozin and Diuretic Use in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in DAPA-HF. *Circulation*. Sep 15 2020;142(11):1040-1054. doi:10.1161/circulationaha.120.047077
- 32.S. Chatur, Claggett B. L., Vardeny O., et al. Sacubitril/valsartan and loop diuretic requirement in heart failure with preserved ejection fraction in the PARAGON-HF trial. *European journal of heart failure*. Jan 2023;25(1):87-94. doi:10.1002/ejhf.2703
- 33.M. Vaduganathan, Docherty K. F., Claggett B. L., et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* (London, England). Sep 3 2022;400(10354):757-767. doi:10.1016/s0140-6736(22)01429-5
- 34.S. D. Solomon, de Boer R. A., DeMets D., et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *European journal of heart failure*. Jul 2021;23(7):1217-1225. doi:10.1002/ejhf.2249
- 35.S. D. Anker, Butler J., Filippatos G., et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. Oct 14 2021;385(16):1451-1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038
- 36.M. E. Nassif, Windsor S. L., Borlaug B. A., et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nature medicine*. Nov 2021;27(11):1954-1960. doi:10.1038/s41591-021-01536-x
- 37.J. P. Ferreira, Zannad F., Pocock S. J., et al. Interplay of Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Heart Failure: EMPEROR-Reduced. *Journal of the American College of Cardiology*. Mar 23 2021;77(11):1397-1407. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.044
- 38.D. L. Bhatt, Szarek M., Steg P. G., et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *The New England journal of medicine*. Jan 14 2021;384(2):117-128. doi:10.1056/NEJMoa2030183
- 39.G. Suzuki, Morita H., Mishima T., et al. Effects of long-term monotherapy with eplerenone, a novel aldosterone blocker, on progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *Circulation*. Dec 3 2002;106(23):2967-72. doi:10.1161/01.cir.0000039104.56479.42
- 40.J. Bauersachs, Heck M., Fraccarollo D., et al. Addition of spironolactone to angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure improves endothelial vasomotor dysfunction: role of vascular superoxide anion formation and endothelial nitric oxide synthase expression. *J Am Coll Cardiol*. Jan 16 2002;39(2):351-8. doi:10.1016/s0735-1097(01)01729-6
- 41.Bertram Pitt, Pfeffer Marc A., Assmann Susan F., et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. 2014;370(15):1383-1392. doi:10.1056/NEJMoa1313731
- 42.J. J. McMurray, Packer M., Desai A. S., et al. Angiotensin-nepriylsin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. Sep 11 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/

NEJMoa1409077  
 43.Scott D. Solomon, McMurray John J.V., AnandInder S., et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. 2019;381(17):1609-1620. doi:10.1056/NEJMoa1908655

44.J. G. Cleland, Tendera M., Adamus J., et al. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. The PEP investigators. European journal of heart failure. Aug 1999;1(3):211-7. doi:10.1016/s1388-9842(99)00039-2

**PHỤ LỤC: BẢNG VIẾT TẮT**

<b>TỪ VIẾT TẮT</b>	<b>TIẾNG ANH</b>	<b>TIẾNG VIỆT</b>
STPSTMBT HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction	Suy tim phân suất tổng máu bảo tồn
cGMP	Cyclic guanosine monophosphate	
PKG	protein kinase G	
ROS	Reactive oxygen species	Các phân tử phản ứng hóa học có oxy
NO	nitric oxide	
TGF- $\beta$	Transforming growth factor beta	Yếu tố chuyển đổi tăng trưởng $\beta$
MMP-1	Matrix metalloproteinase-1	
TIMP	Tissue inhibitors of metalloproteinases	
ERK-2	Extracellular signal - regulated kinase 2	
PKA	protein kinase G	
CaMKII	calmodulin - dependent protein kinase II	
PKC $\alpha$	protein kinase C $\alpha$	
SERCA2a	sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca <sup>2+</sup> ATPase 2a	
TOPCAT	Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist Trial	
TNF- $\alpha$	tumor necrosis factor alpha	yếu tố hoại tử khối u alpha
BNP	B-type natriuretic peptide	
NT-proBNP	N-terminal B-type natriuretic peptide	
PSTMTT EF	Ejection fraction	Phân suất tổng máu thất trái
STPSTMTT		Suy tim phân suất tổng máu thất trái
NPs	Natriuretic peptides	Peptide lợi niệu
BN		Bệnh nhân
CPET	Cardiopulmonary Exercise Testing	Đánh giá chức năng tim phổi gắng sức

<b>TỪ VIẾT TẮT</b>	<b>TIẾNG ANH</b>	<b>TIẾNG VIỆT</b>
ARNI	Angiotensin receptor - neprilysin inhibition	Ức chế thụ thể angiotensin / neprilysin
SGLT2i	Sodium - glucose cotransporter 2 inhibitors	Ức chế thụ thể SGLT2
MRA	mineralocorticoid receptor antagonist	Đối kháng thụ thể Mineralocorticoid
FDA	Food & Drug Administration	Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ
eGFR	estimated Glomerular filtration rate	Độ lọc cầu thận ước tính
RAAS	renin-angiotensin-aldosterone system	Hệ thống renin-angiotensin-aldosterone
NYHA	New York Heart Association	Hiệp hội Tim mạch New York
ARB	Angiotensin II receptor blocker	Thuốc ức chế thụ thể angiotensin II
ACEi	Angiotensin - converting enzyme inhibitor	Thuốc ức chế men chuyển angiotensin