

ĐIỀU TRỊ NGOẠI TRÚ SUY TIM

BS Nguyễn Hữu Trâm Em và CS

Dẫn Nhập

Theo thống kê tại Mỹ, suy tim ảnh hưởng cuộc sống gần 5,2 triệu người và hơn 550.000 trường hợp suy tim mới phát hiện mỗi năm¹. Mặc dù có những chứng cứ rõ rệt của những phương thức điều trị suy tim không dùng thuốc nhưng điều trị nội khoa suy tim vẫn là nền tảng chủ yếu làm giảm tỉ lệ tử vong, tái nhập viện và cải thiện triệu chứng²⁻⁶.

Nếu như trong điều trị suy tim mất bù cấp, mục tiêu chính là phải cải thiện nhanh chóng triệu chứng suy tim, giảm nguy cơ tử vong ngắn hạn - thì mục tiêu của điều trị ngoại trú suy tim ở giai đoạn ổn định là cải thiện chất lượng sống, giảm tái nhập viện và tử vong lâu dài bởi vì chỉ trong điều trị ngoại trú, các thuốc ích lợi mới được sử dụng đầy đủ.

Ngoài các yếu tố thúc đẩy gây gia tăng tái nhập viện (nhiễm trùng, loạn nhịp, cơn cao huyết áp...), thì sung huyết (quá tải thể tích) là yếu tố quyết định hầu hết tái nhập viện, ảnh hưởng quan trọng đến chất lượng sống và tử vong. Các yếu tố thúc đẩy quá tải thể tích lại phụ thuộc chủ yếu vào giáo dục bệnh nhân, tuân thủ chế độ điều trị của bệnh nhân và vai trò của người thầy thuốc điều trị...⁷. Do đó, phát hiện sớm sung huyết có thể ngăn ngừa được tái nhập viện. Đây cũng là nhiệm vụ khó khăn với thăm khám lâm sàng và xét nghiệm cơ bản trong điều trị ngoại trú suy tim. Điều đó thể hiện qua tái nhập viện khá cao do suy tim mất bù cấp ở nhiều nghiên cứu^{8,9}.

Theo Dõi Ngoại Trú

Mục tiêu của điều trị ngoại trú suy tim là nhằm hướng đến việc cải thiện chất lượng sống của bệnh nhân (hết khó thở, gia tăng khả năng gắng sức), giảm tái nhập viện và tử vong.

Việc phát hiện sớm các thay đổi huyết động là rất cần thiết nếu chúng ta muốn cải thiện tình trạng sung huyết và ngăn ngừa suy tim mất bù cấp (acute decompensated heart failure -ADHF)¹⁰. Khi áp lực đổ đầy gia tăng, áp lực thủy tĩnh gia tăng, gây ra thoát dịch khỏi khoang mạch máu và tích lũy dịch ở khoảng kẽ sau đó được dẫn lưu qua hệ thống bạch huyết. Tuy nhiên, trong suy tim mất bù cấp, tích lũy dịch trong khoảng kẽ vượt quá khả năng dẫn lưu của hệ bạch huyết sẽ gây ra tình trạng phù phổi cấp. Suy tim mất bù cấp vẫn có thể xảy ra khi không có tụt tụt chức năng thất mà từ các yếu tố khác như không tuân thủ điều trị thuốc, chế độ ăn, các bệnh kèm thúc đẩy...¹¹ Do đó, nếu như chúng ta theo dõi được mức độ gia tăng áp lực đổ đầy thất trái và điều chỉnh chúng để tránh suy tim sung huyết, nếu như chúng ta kiểm soát tốt các yếu tố thúc đẩy thì khả năng tái nhập viện sẽ giảm.

Theo dõi lâm sàng thường là cách thức thông dụng trong điều trị ngoại trú suy tim. Tuy nhiên, việc đánh giá tình trạng sung huyết và sử dụng thuốc lại phụ thuộc khá nhiều kinh nghiệm của bác sĩ lâm sàng. Ngoài ra các dấu hiệu khi thăm khám thực thể và X quang tim phổi thường không đủ nhạy cảm để phát hiện sớm thay đổi huyết động trước khi triệu chứng lâm sàng suy tim mất bù cấp xảy ra. Do đó gần đây người ta đã phát triển một số kỹ thuật xâm lấn tối thiểu để theo dõi huyết động ngoại trú. Đó là theo dõi điện trở trong lòng ngực, theo dõi huyết động cấy đặt...

Đánh giá tình trạng sung huyết (quá tải thể tích) ở bệnh nhân suy tim^{12,13, 14}:

Đánh giá lâm sàng:

- Khó thở, rale ở phổi, tĩnh mạch cổ nổi, phù ngoại biên, phản hồi gan- tĩnh mạch cổ.
- Đáp ứng huyết áp với nghiệm pháp Valsava, đánh giá huyết áp khi thay đổi tư thế.
- Cân nặng hàng ngày...

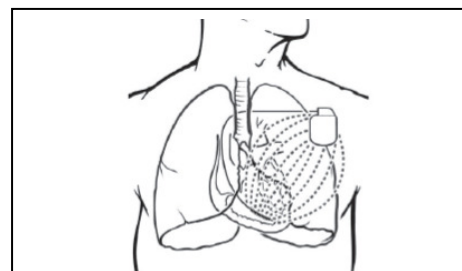
Đánh giá cận lâm sàng:

- X quang tim phổi thẳng: bóng tim lớn, tái phân bố mạch máu, phù mô kẽ và phế nang, tăng đậm độ các mạch máu ở rốn phổi...
- Siêu âm tim Doppler: Ngoài việc hỗ trợ xác định nguyên nhân suy tim, siêu âm tim giúp xác định phân suất tống máu, đường kính thất trái cuối tâm trương, đường kính nhĩ trái, áp lực động mạch phổi, kích thước tĩnh mạch chủ dưới...
- BNP: Mặc dù nồng độ BNP (type **B** Natriuretic **P**eptide) không thể sử dụng để theo dõi động học của tình trạng sung huyết bởi vì việc sản xuất và phóng thích quá chậm để phản ánh chính

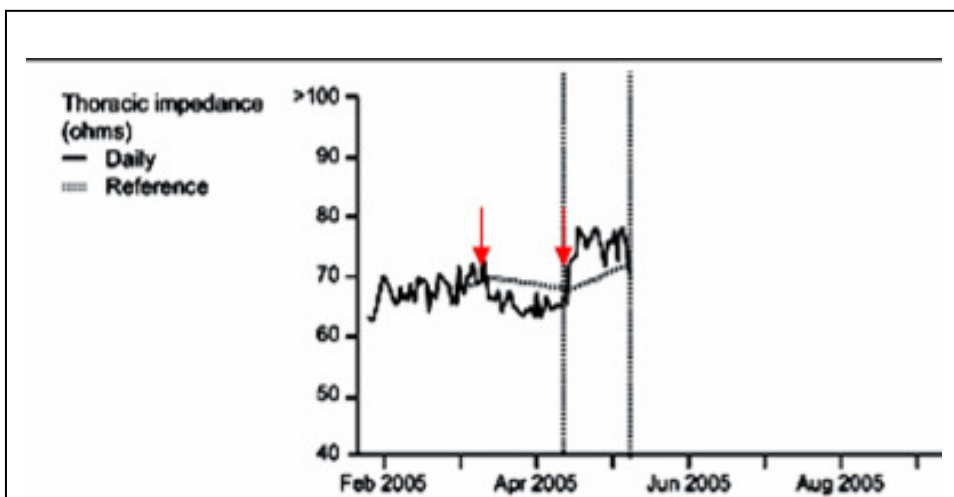
xác sự thay đổi huyết động nhưng đo nồng độ BNP có ích lợi để xác định nồng độ tốt nhất và tối ưu hoá chế độ điều trị.

Đánh giá huyết động: Tình trạng quá tải thể tích (sung huyết) sẽ tạo ra gia tăng áp lực đổ đầy thất trái (LV filling pressure) và sẽ gây ra triệu chứng lâm sàng. Gia tăng áp lực đổ đầy thất trái có thể xuất hiện nhiều ngày trước khi tiến triển triệu chứng lâm sàng. Bởi vì hầu hết nguyên nhân tái nhập viện là do quá tải thể tích do đó nếu biết trước tình trạng sung huyết thì bác sĩ lâm sàng sẽ điều chỉnh lợi tiểu hợp lý cho bệnh nhân và có thể tránh được tái nhập viện. Mặc dù đo áp lực mao mạch phổi bít có ích lợi trong đánh giá quá tải thể tích nhưng là kỹ thuật xâm nhập do đó đã giới hạn việc sử dụng, đặc biệt trong ở những bệnh nhân suy tim theo dõi ngoại trú. Sau đây là một số kỹ thuật mới đang phát triển nhằm đánh giá huyết động trong điều kiện ngoại trú:

- **Theo dõi điện trở trong lồng ngực**^{15,16,17} : Phương pháp này được sử dụng nhằm phát hiện ứ dịch ở phổi. Phương pháp này dựa theo nguyên lý dòng điện đi qua nước dễ hơn đi qua không khí. Một dòng điện nhỏ sẽ đi qua phổi “ướt” (ứ dịch do suy tim sung huyết), do đó điện trở sẽ nhỏ hơn so với phổi “khô” chứa đầy không khí. Tình trạng sụt giảm điện trở trong lồng ngực khi có ứ dịch có thể đo được nhiều lần và được so sánh với giá trị cơ bản của bệnh nhân suy tim. Điện trở trong lồng ngực liên quan nghịch với áp lực tĩnh mạch phổi bít và cân bằng dịch. Phương tiện này cảnh báo sớm cho bác sĩ lâm sàng về tình trạng sung huyết nhằm tăng liều lợi tiểu, hạn chế muối trong chế độ ăn... Hiện nay các dụng cụ điều trị suy tim như máy khử rung cấy đặt (ICDs) hay tái đồng bộ tim đều có thể kết hợp theo dõi ứ dịch qua dụng cụ OptiVol. Với dụng cụ này, điện trở có thể được đo giữa cuộn dây xoắn ở đầu điện cực thất phải và hộp đựng dụng cụ. Mỗi ngày máy sẽ đo điện trở 2 lần (12PM và 5 PM) sau đó tính trung bình mỗi ngày. (Hình 1) . Tư liệu điện trở lưu trữ có thể thu được qua kiểm tra trực tiếp dụng cụ hoặc tải xuống ở nhà và truyền tải qua đường điện thoại để đến địa chỉ web có bảo mật mà bác sĩ có thể xem xét. Tư liệu điện trở trung bình hàng ngày và trị số tham khảo sẽ biểu hiện qua thời gian để đánh giá sự thay đổi tình trạng ứ dịch trong lồng ngực.



Hình 1: Phát hiện ứ dịch bằng dụng cụ đo điện trở trong lồng ngực.



Số ngày trước nhập viện

Hình 2: Khi tình trạng sung huyết (quá tải thể tích) gia tăng, đường biểu diễn điện trở trong lồng ngực(thoracic impedance) sẽ xuống thấp nhiều ngày trước nhập viện (đường biểu diễn đậm được giới hạn bởi 2 mũi tên).

sàng xuất hiện chỉ 2-3 ngày trước sự cô nhập viện. Do đó, theo dõi điện trở trong lồng ngực là chỉ điểm sớm suy tim mất bù cấp sắp xảy ra.

Nghiên cứu MID-HeFT với 33 bệnh nhân phân loại suy tim NYHA III-IV, qua thời gian theo dõi 21 tháng cho thấy 10 BN có 25 lần nhập viện và giảm điện trở xuất hiện 2 tuần trước nhập viện vì suy tim tồi tệ so với triệu chứng và dấu hiệu lâm

- **Theo dõi huyết động ngoại trú cấy đặt** (Implantable-Hemodynamic Monitoring)^{18,19}: Đây là phương pháp theo dõi áp lực trong buồng tim (thất phải và động mạch phổi) mà kỹ thuật đặt điện cực khảo sát áp lực tương tự như đặt máy tạo nhịp. Nghiên cứu COMPASS-HF khảo sát hiệu quả của điều trị có theo dõi huyết động ngoại trú cấy đặt (IHM) (n=134) so với điều trị không theo dõi huyết động (n=140) ở bệnh nhân suy tim NYHA III-IV. Kết quả cho thấy rằng điều trị có theo dõi huyết động ngoại trú cấy đặt giúp làm giảm 22% sự cố liên quan với suy tim và giảm tình trạng suy tim tồi tệ 33% so với điều trị nội khoa không theo dõi huyết động. Đối với nhóm suy tim độ III của NYHA, điều trị có theo dõi huyết động làm giảm đến 41% sự cố liên quan với suy tim.

Những xét nghiệm sử dụng trong theo dõi ngoại trú suy tim

Vẫn chưa có những hướng dẫn thực hiện xét nghiệm theo chứng cứ trong điều trị ngoại trú suy tim. Theo đề nghị của một số tác giả¹²:

- Điện giải đồ và chức năng thận nên thực hiện mỗi 3-6 tháng và thực hiện dày hơn khi có tồi tệ lâm sàng, thay đổi thuốc, khi có suy thận, khi sử dụng lợi tiểu liều cao, hoặc phối hợp hơn hai thuốc gây giữ kali (như UCMC, UCTTA, đối kháng aldosterone...), hoặc khi thêm vào thuốc kháng viêm non-steroids. Hiệp Hội Tim Châu Âu đề nghị thử creatinin và kali máu mỗi 5 ngày sau điều trị với kháng aldosterone cho đến khi giá trị các xét nghiệm đó ổn định thì thử lại sau 3-6 tháng. Nồng độ magnesium cần được đo khi có vấn đề loạn nhịp.
- X-quang tim phổi thẳng không cần thực hiện thường qui mà chỉ thực hiện khi nghi ngờ suy tim nặng hơn hoặc suy tim nặng hơn không giải thích được. Tuy nhiên trong thực hành, chụp X-quang tim phổi thẳng sau đợt điều trị lợi tiểu tích cực có thể giúp chúng ta chỉnh liều hợp lý hơn.
- ECG nhiều lần liên tiếp có khi không cần thiết. Đo ECG nên đặt ra cho những tình huống sau: nghi vấn có loạn nhịp, bệnh cơ tim thiếu máu, suy tim không giải thích được.
- Siêu âm tim không phải là xét nghiệm thường qui theo dõi ở các nước phương Tây nhưng ở Việt Nam do giá thành rẻ và dễ dàng thực hiện ở nhiều cơ sở y tế cho nên sẽ rất ích lợi khi không chắc chắn về tình trạng van tim (mức độ hẹp hở, hở chức năng hay thực thể), tình trạng huyết khối trong tim, giúp theo dõi thay đổi áp lực động mạch phổi theo nguyên nhân, hoặc ;khi có tồi tệ lâm sàng.
- BNP và NT-proBNP là những xét nghiệm có thể thực hiện nhằm theo dõi điều trị và chỉnh liều thuốc trong điều trị ngoại trú. Đã có 3 thử nghiệm lâm sàng^{20,21,22} cho thấy điều trị có hướng dẫn của Natriuretic peptide làm giảm được sự cố tim mạch hơn so với điều trị theo đánh giá lâm sàng.

Điều trị ngoại trú suy tim

Lợi tiểu: Cho đến nay, lợi tiểu vẫn là nền tảng điều trị suy tim sung huyết và được sử dụng nhằm làm giảm tình trạng ứ dịch (phù, tĩnh mạch cổ nổi...) và cải thiện triệu chứng và tình trạng chức năng. Mặc dù vậy, thuốc lợi tiểu vẫn chưa được thử nghiệm nhiều để xác lập vai trò trong tiến triển bệnh cũng như tác động lên sống còn ở bệnh nhân suy tim. Điều trị với lợi tiểu có thể kiểm soát được tình trạng ứ dịch và triệu chứng của bệnh nhân nhưng sử dụng lợi tiểu đơn độc không thể duy trì tình trạng ổn định lâu dài ở bệnh nhân suy tim.

Một số nghiên cứu gần đây cho thấy rằng sử dụng lợi tiểu không giữ kali (LTKGK) gia tăng tái nhập viện và tử vong^{23,24,25}. Đây là những nghiên cứu hồi cứu với những hạn chế vốn có như bệnh nhân lợi tiểu thường bệnh nặng hơn, chức năng thận xấu hơn, phân loại NYHA cao hơn, kích thước tim lớn hơn... Ngày nay, việc tiến hành một thử nghiệm ngẫu nhiên nhằm so sánh LTKGK với giả dược khó được chấp nhận với lý do y đức bởi vì người trong nhóm đối chứng không sử dụng lợi tiểu sẽ có nhiều nguy cơ có hại (mệt mỏi và khó thở, tiến triển phù phổi cấp, thậm chí tử vong...). Nếu một thiết kế nghiên cứu nhằm so sánh giữa hai nhóm lợi tiểu (không giữ và giữ kali) thì lại không hợp lý bởi vì nhóm thuốc lợi tiểu giữ kali không phải là thuốc lợi tiểu đơn thuần và chỉ là lợi tiểu yếu. Do đó chỉ có thể so sánh thuốc lợi tiểu không giữ kali với các nhóm thuốc lợi tiểu mới hơn (nesiritide, urodilatin hoặc đối kháng adenosine, đối kháng vasopressin...) ²⁶.

Trong một nghiên cứu²⁷ người ta ngưng lợi tiểu ở bệnh nhân có tiền sử suy tim, lợi tiểu phải khởi trị lại trong vòng 15 ngày ở 71% bệnh nhân vì suy tim sung huyết nặng thêm. Tiền sử cao huyết áp, liều furosemide >40mg/ngày, EF<27% là yếu tố dự đoán độc lập về khả năng tái khởi trị lợi tiểu.

Lợi tiểu thiazide thường được sử dụng trong suy tim mức độ nhẹ. Lợi tiểu quai thường được sử dụng ở suy tim mức độ nặng hơn. Lợi tiểu đường uống thường sử dụng trong điều trị ngoại trú.

Không có hướng dẫn cụ thể về liều lợi tiểu mà hầu như điều trị theo kinh nghiệm. Liều furosemide TM thông thường từ 20-160mg, có thể hơn nếu có suy thận trong điều trị nội trú. Việc chỉnh liều lợi tiểu phụ thuộc vào đáp ứng lâm sàng và lượng nước tiểu và cần thận trọng ở người già. Cần duy trì lợi

tiểu để tạo sụt giảm cân nặng 0,5-1kg/ngày trong những ngày đầu cho đến khi hết ứ dịch và duy trì liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngoại trú²⁸.

Lợi tiêu quái có thể gây tăng BUN, tụt huyết áp, gây hoạt hoá hệ thống RAA gây nặng thêm tình trạng suy tim một cách nghịch lý. Hạ kali và magnesium máu cần được lưu ý ở người già vì gia tăng nguy cơ ngộ độc digoxin và loạn nhịp.

Với sử dụng liều thấp của các thuốc đối kháng aldosterone như spironolactone 25mg/ngày hoặc eplerenone 50mg/ngày cho thấy giảm tỉ lệ tử vong và tái nhập viện do suy tim. Đối với người già có thể kèm suy thận tiềm tàng do đó cần tính tốc độ lọc cầu thận nhằm tránh sử dụng khi suy thận rõ rệt vì gia tăng khả năng tăng kali máu nguy hiểm. Trong thời gian sử dụng các nhóm thuốc lợi tiểu cần theo dõi chức năng thận và điện giải đồ định kỳ.

Ức chế men chuyển²⁹:

Cùng với lợi tiểu, ức chế men chuyển là thuốc khởi trị ngay khi được chẩn đoán suy tim. Ở người huyết áp cao, thuốc ức chế men chuyển sử dụng khá dễ dàng để đạt liều đích. Đối với BN có huyết áp tâm thu trước điều trị chừng 90-100mmHg, hay creatinine máu 1,6-2,0mg/dl hoặc sử dụng lợi tiểu quá mức, khởi trị ức chế men chuyển phải bắt đầu với liều thấp và tăng dần trong 1-4 tuần để đạt liều đích nếu dung nạp tốt. Tốt nhất là phải đạt liều đích bởi vì trong nghiên cứu ATLAS, liều cao đem đến hiệu quả giảm tái nhập viện và tử vong hơn khi so với liều thấp. Nếu BN tiến triển tụt huyết áp (5-10%) kèm xâm xoàng, chóng mặt hoặc huyết áp <80-90mmHg, cần xem xét giảm liều các thuốc khác có thể tụt HA như nitrates, ức chế α , ức chế can-xi...

Ức chế thụ thể angiotensin (UCTTA):

Mặc dù có một số khác biệt về kết quả của các thử nghiệm lâm sàng, cho đến nay các tư liệu đều cho thấy UCTTA có hiệu quả giảm tỉ lệ tử vong và tái nhập viện tương tự như UCMC trong điều trị suy tim. Do đó, UCTTA có thể xem xét thay thế khi BN bất dung nạp với UCMC (ho khan, phù mạch). Ngoài ra, việc phối hợp UCTTA với UCMC trong suy tim có thêm hiệu quả nhưng cần lưu ý đến những tác dụng bất lợi kèm theo như rối loạn chức năng thận và tăng kali máu.

Vai trò của UCTTA trong suy tim với chức năng thất trái bảo tồn vẫn chưa được xác định. Nghiên cứu The CHARM-Preserved không cho thấy hiệu quả giảm tử vong rõ rệt của UCTTA trong suy tim với chức năng thất trái bảo tồn³⁰. Nghiên cứu Preserved Systolic Function (I-PRESERVE)³¹ với Irbesartan có thể đem đến cho chúng ta câu trả lời của nhóm thuốc này vào cuối năm 2007.

Chẹn beta:

Đã 20 năm kể từ khi đưa chẹn beta vào điều trị suy tim nhưng các thầy thuốc lâm sàng vẫn còn e ngại khi sử dụng thuốc này. Những vấn đề chính khi sử dụng chẹn beta là³²⁻³⁴:

1. Chỉ sử dụng khi suy tim đã ổn định và hết sung huyết qua đánh giá lâm sàng. Chẹn beta thường được bắt đầu trong điều trị ngoại trú, mặc dù có những nghiên cứu có thể sử dụng sớm-trước khi xuất viện. Điều này phụ thuộc vào kinh nghiệm đánh giá sung huyết của thầy thuốc lâm sàng.
2. Các chống chỉ định bao gồm bloc AV tiến triển hay nhịp tim chậm <55-60, huyết áp thấp <90mmHg hoặc sốc tim, co thắt phế quản nặng. Nhịp chậm: ECG lúc nghỉ đôi khi có nhịp chậm thoáng qua mà không phải do tần số tim chậm thật sự. Có thể xem xét Holter ECG trước hoặc trong khi bắt đầu chẹn beta khi cần biết tần số tim chậm nhất và loại trừ bloc AV độ II-III.
3. Thực hiện nguyên tắc liều thấp tăng dần. Mặc dù UCMC vẫn còn là nền tảng chính của điều trị nhưng không thể đợi đến khi đạt liều đích mới bắt đầu chẹn beta. Do đó gia tăng liều xen kẽ giữa 2 nhóm thuốc này.
4. Các biện pháp giải quyết khi có tác dụng bất lợi:
 - a. Nếu BN tụt huyết áp kèm xâm xoàng: Hướng dẫn BN sử dụng liều thuốc chẹn beta và UCMC ở những thời điểm khác nhau, dùng cùng thức ăn, giảm liều hoặc ngưng các thuốc dẫn mạch khác không là UCMC, xem xét cả giảm liều lợi tiểu khi BN đạt trọng lượng cơ bản, giảm liều tạm thời UCMC.
 - b. Nếu BN có triệu chứng sung huyết tiến triển: Đánh giá lại tuân thủ, xem xét các tình trạng thúc đẩy, tăng liều lợi tiểu. Khi những biện pháp trên không hiệu quả thì phải giảm liều tạm thời chẹn beta.
 - c. Nhịp chậm: Ngưng hoặc giảm liều digoxin (hoặc chẹn kênh can-xi có tác dụng lên tần số tim, amiodarone), giảm liều chẹn beta, xem xét đặt máy tạo nhịp nếu các biện pháp trước không hiệu quả.

Digoxin:

Digoxin có vai trò quan trọng trong cải thiện triệu chứng và tái nhập viện. Do khoảng cách giữa liều điều trị và liều độc khá hẹp, do đó chỉ sử dụng digoxin khi suy tim nặng và suy tim không cải thiện với các thuốc nêu trên. Các thử nghiệm cho thấy, digoxin không có vai trò gì trong cải thiện sống còn ở bệnh nhân suy tim³⁵. Digoxin có thể ích lợi trong rung nhĩ có suy tim. Theo ý kiến của một số tác giả³⁶, nồng độ digoxin máu ở bệnh nhân suy tim nên ở trong khoảng 0,5-1,2ng/ml và lý tưởng là 0,5-1,0ng/ml nhưng không được vượt quá 1,3ng/ml. Ở hầu hết các bệnh nhân có thể bắt đầu với liều 0,25mg/ngày bằng đường uống và nên đo lại nồng độ digoxin máu vào cuối ngày thứ 5. Độ thanh thải creatinine được tính theo công thức của Crockroft-Gault :

$$CL_{cr} = \frac{(140 - \text{tuổi}) \times (\text{cân nặng theo Kg})}{72 \times \text{nồng độ creatinine máu (mg/ml)}} ; (\text{nhân } 0,85 \text{ đối với Nữ})$$

- $CL_{cr} \geq 90$, có thể bắt đầu digoxin đường uống với 0,25mg/ngày;
- CL_{cr} trong khoảng 60-89: 0,125mg/ngày;
- CL_{cr} trong khoảng 30-59: 0,125 mg cách ngày.
- Khi $CL_{cr} \leq 29$: cực kỳ cẩn thận sử dụng digoxin.

Trong nghiên cứu gần đây của một số tác giả³⁷⁻³⁹, liều thấp digoxin(0.5 to 0.9 ng/ml) và duy trì lâu dài có hiệu quả làm giảm tái nhập viện và tử vong ở BN suy tim được điều trị ngoại trú. Điều này cần được kiểm chứng trong nhiều thử nghiệm hơn nữa.

Nitrate:

Nitrate đường uống thường được sử dụng trong điều trị suy tim ngoại trú nhờ vào tác dụng giảm áp lực làm đầy thất trái và thất phải, gia tăng cung lượng tim nhờ tác dụng giảm hậu tải, giảm sức cản mạch máu và huyết áp tuần hoàn hệ thống, cải thiện thiếu máu cơ tim và giảm mức độ hở van hai lá³². Tuy nhiên, sử dụng nitrate trong điều trị suy tim ngoại trú vẫn chưa có được bằng chứng giảm tử vong và tái nhập viện. Do đó, nitrate chỉ có ích lợi trong giai đoạn đầu điều trị suy tim và BN có bệnh cơ tim thiếu máu. Trong giai đoạn điều chỉnh thuốc, nitrate không phải là thuốc ưu tiên và có thể tạm ngưng nếu huyết áp thấp. Trái lại, có những bằng chứng cho thấy nitrate kết hợp với hydralazine cải thiện tử vong và tái nhập viện.

Isosorbide Dinitrate kết hợp với hydralazine⁴⁰⁻⁴²:

Những chứng cứ từ thử nghiệm V-HeFT I và sau này là A-HeFT, người ta nhận thấy rằng phối hợp liều cố định isosorbide dinitrate(20mg) và hydralazine(37,5mg) thêm vào trong điều trị chuẩn suy tim làm giảm tử vong ở bệnh nhân suy tim ở người Mỹ gốc Phi (bất kể giới tính và huyết áp hơi thấp (~126mmHg)).

Statin trong suy tim

Một số tổng phân tích gần đây⁴³⁻⁴⁵ cho thấy rằng điều trị statin có tác dụng làm giảm tử vong và tái nhập viện ở BN suy tim. Người ta cũng nhận thấy rằng hiệu quả cũng xảy ra ở những BN suy tim không do bệnh cơ tim thiếu máu. Một số cơ chế có thể giải thích hiện tượng này là do các statin có tác dụng trong tiến trình cải thiện suy tim như sau⁴⁶:

- Tác dụng giảm lipid máu giúp ngăn chặn tình trạng xơ vữa, giúp thay đổi cấu trúc cơ tim và suy tim.
- Ức chế sự hoạt hoá của Rho và Ras giúp ngăn chặn phì đại cơ tim.
- Tác động lên oxit nitric và chức năng nội mạc làm cải thiện chức năng nội mạc và tình trạng co mạch.
- Tác động lên quá trình viêm và các phân tử kết dính (TNFa, ILs và CRP) mà những yếu tố này có thể thúc đẩy suy tim.
- Statin làm giảm vong bào, giảm tái cấu trúc cơ tim...
- Điều hoà hệ thống renin-angiotensin-aldosterone...
- Giảm sinh huyết khối.

Hiện nay vẫn chưa có hướng dẫn cụ thể nào từ các hiệp hội tim mạch về sử dụng statin trong suy tim. Mặc dù đã có nhiều nghiên cứu cho thấy hiệu quả của statin trong suy tim thể nhưng những chứng cứ này có được từ những nghiên cứu quan sát, hồi cứu, không đối chứng- hy vọng rằng kết quả từ các nghiên cứu đang tiến hành sẽ giúp chúng ta có những bằng chứng xác thực hơn trong điều trị statin ở BN suy tim.

Kháng đông và kháng tiểu cầu^{32,47}:

- Cho đến nay vẫn chưa có chứng cứ ủng hộ việc sử dụng thường qui các thuốc kháng đông ở các BN suy tim. Do đó việc sử dụng nhóm thuốc này chỉ sử dụng ở những BN có rung nhĩ, huyết khối tiểu nhĩ, suy giảm chức năng thất trái nặng.
- Hiện nay, thuốc kháng tiểu cầu cũng không có đủ bằng chứng làm giảm đột quỵ và giảm huyết khối ở BN suy tim. Aspirin chỉ nên sử dụng ngăn ngừa thứ phát ở những BN suy tim có bệnh mạch vành, đột quỵ. Nhóm thuốc này không ích lợi ở BN suy tim không do bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc nguy cơ thấp sự cố mạch máu.

Điều trị bệnh phối hợp

Rung nhĩ: Loạn nhịp tim đặc biệt là rung nhĩ thường gặp ở bệnh nhân suy tim. Rung nhĩ và suy tim gia tăng tỉ lệ theo tuổi. Đối với bệnh nhân suy tim lớn tuổi có rung nhĩ thì việc quyết định điều trị kháng đông phụ thuộc vào cân nhắc giữa nguy cơ (đột quỵ) và biến chứng (xuất huyết). Ngoài ra, chọn lựa chiến lược chuyên nhịp hay kiểm soát nhịp cũng ảnh hưởng đến sử dụng thuốc:

- Đối với bệnh nhân cần kháng đông mạn tính (warfarin, dicoumarol): Cho đến nay, amiodarone là thuốc hiệu quả và an toàn nhất trong duy trì nhịp xoang và kiểm soát tần số thất ở bệnh nhân rung nhĩ có suy tim. Cần theo dõi thận trọng INR khi phối hợp amiodarone và warfarin. Khi cần thiết có thể giảm liều warfarin 25-50% khi thực hiện phối hợp này⁴⁸.
- Đối với rung nhĩ đáp ứng thất nhanh khó kiểm soát: digoxin và ức chế beta là chọn lựa đầu tiên⁴⁹ có thể kết hợp digoxin với ức chế beta hoặc ức chế kênh can-xi dạng nondihydropyridine nhưng kết hợp digoxin và ức chế kênh can-xi cần thận trọng khi có suy giảm chức năng thất trái⁵⁰. Amiodarone là thuốc khá hiệu quả cần xem xét.

Bệnh phổi mạn tính tức nghẽn(COPD):

- Chẹn beta đem đến hiệu quả giảm sự cố tim mạch và tử vong, nhưng trong nhiều năm, các bài báo khoa học và hướng dẫn thực hành luôn liệt kê chẹn beta như là một chống chỉ định trong COPD do tác dụng co thắt phế quản của thuốc này. Theo kết quả từ nhiều tổng phân tích gần đây, sử dụng ức chế beta chọn lọc ở bệnh nhân COPD vẫn không cho thấy gia tăng tỉ lệ đợt cấp COPD và cũng không làm thay đổi chức năng hô hấp ở những bệnh nhân COPD. Điều này có thể lý giải là do các công bố trước đây chỉ sử dụng chẹn beta không chọn lọc và liều điều trị khá cao⁵¹⁻⁵².
- Các thuốc kích thích beta khi sử dụng liều đơn gây gia tăng nhịp tim (9 lần/phút) và giảm nồng độ kali (0,4mmol/L). Các thử nghiệm cũng cho thấy rằng kích thích beta gia tăng sự cố tim mạch hơn gấp 2 lần.⁵²

Suy thận:

- Suy thận vừa là nguyên nhân (quá tải thể tích) vừa là hậu quả (giảm tưới máu thận và giảm tốc độ lọc cầu thận) của suy tim. Điều trị tốt suy thận có thể ngăn ngừa suy tim⁵³.
- Nhóm thuốc ức chế men chuyển và ức chế thụ thể angiotensin đã được chứng minh làm chậm tiến trình suy thận, giảm đạm niệu^{54,55}. UCMC và UTTA nên bắt đầu liều thấp tăng dần và nồng độ creatinine và kali máu nên theo dõi 3-5 ngày sau khởi trị. Nếu nồng độ creatinine máu gia tăng <30% so với ban đầu, thì tiếp tục điều trị và kiểm tra lại nồng độ sau 2-3 ngày. Nếu nồng độ creatinine máu gia tăng >30% hoặc kali máu >5,6mmol/L thì các thuốc này nên ngưng.
- Trong các thuốc điều trị tiểu đường, điều trị với pioglitazone và rosiglitazone đều cho thấy gia tăng nguy cơ suy tim nặng 41% đối với pioglitazone (HR, 1.41; 95% CI, 1.14-1.76; P = .002)] và gia tăng gấp đôi đối với rosiglitazone (RR, 2.09; 95% CI, 1.52-2.88; P < .001)]^{56,57}. Mặc dù không phải là chống chỉ định, nhưng ở BN có suy thận cần cảnh giác khả năng tiến triển suy tim khi sử dụng nhóm thuốc này.
- Ở người già, đánh giá chức năng thận nên dựa vào tốc độ lọc cầu thận hơn là nồng độ creatinin máu. Ở người có suy thận kèm suy tim, liều lợi tiểu quai thường cao hơn người suy tim đơn thuần. Ở bệnh nhân suy thận nặng thường kèm cao huyết áp khó kiểm soát, do đó phối hợp hơn 2 thuốc với liều đủ thường được chỉ định. Các nhóm thuốc phối hợp bao gồm :

lợi tiểu quai, ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể angiotensin, ức chế beta, ức chế can xi và có thể cả ức chế an-pha.

- Điều chỉnh thiếu máu, sử dụng erythropoietin có thể giúp cải thiện sống còn và chất lượng sống ở bệnh nhân phổi hợp suy thận-suy tim.

Cường giáp:

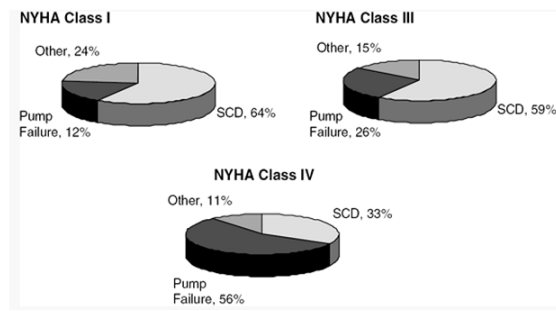
Cường giáp gây suy tim là bệnh khá hiếm ở các nước phát triển nhưng tương đối dễ gặp trong thực hành của chúng ta^{58,59}. Cường giáp cũng là nguyên nhân gây rung nhĩ, tăng áp động mạch phổi và suy tim. Có khi cường giáp cũng là biến chứng do sử dụng amiodarone kéo dài ở bệnh nhân rung nhĩ có suy tim. Đôi khi khó kiểm soát tần số thất của rung nhĩ trong giai đoạn mới nhập viện bởi vì: Digoxin thường ít hiệu quả, amiodarone không nên sử dụng và ức chế beta không thể chỉ định vì sung huyết phổi và ứ dịch. Trong một nghiên cứu, suy tim xuất hiện ở 6% những bệnh nhân cường giáp, 47% bệnh nhân suy tim do cường giáp có rối loạn chức năng tâm thu thất trái. Điều trị cường giáp và kiểm soát tốt ứ dịch, loạn nhịp sẽ cải thiện triệu chứng và mức độ suy tim theo NYHA, LVEF sau 3 tháng khi bình giáp đạt được. Tuy nhiên 1/3 bệnh nhân tiến triển bệnh cơ tim do cường giáp vĩnh viễn⁶⁰.

Bệnh khớp:

Các thuốc chống viêm non-steroid dùng để điều trị bệnh khớp ở người già là những thuốc thúc đẩy suy thận, suy giảm hiệu lực điều trị hạ áp và suy tim.

Rối loạn nhịp thở khi ngủ^{61,62}:

Cho đến gần đây, rối loạn nhịp thở khi ngủ thường ít được lưu ý trong thực hành lâm sàng và trong y văn. Có hai dạng phổ biến trong lâm sàng là ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn thanh quản và ngưng thở khi ngủ do suy giảm hoạt động trung tâm hô hấp. Mặc dù cơ chế sinh bệnh trong suy tim khác nhau nhưng cả 2 đều thúc đẩy suy tim và tác động đến tiên lượng ở BN suy tim. Chẩn đoán xác định rối loạn nhịp thở khi ngủ thường dựa vào kết quả của khảo sát sinh lý giấc ngủ đa thông số (polysomnography). Đây là kỹ thuật theo dõi giấc ngủ bao gồm EEG, ECG, EMG, EOG (điện nhãn đồ), nhịp thở và huyết áp... Điều trị rối loạn nhịp thở khi ngủ với thông khí áp lực dương liên tục ban đêm cho thấy cải thiện phân suất tổng máu thất trái và phân loại chức năng, thuyên giảm hoạt hoá giao cảm.



Hình 3. Tỷ lệ tử vong tim mạch theo phân loại NYHA từ thử nghiệm the MERIT-HF. Mặc dù tỉ lệ tử vong chung thấp hơn ở những BN ít triệu chứng, nhưng tỉ lệ tử vong do đột tử vẫn còn khá cao.

(Trích từ Colm JN. The management of chronic heart failure. N Engl J Med. 1996; 335: 490-498.

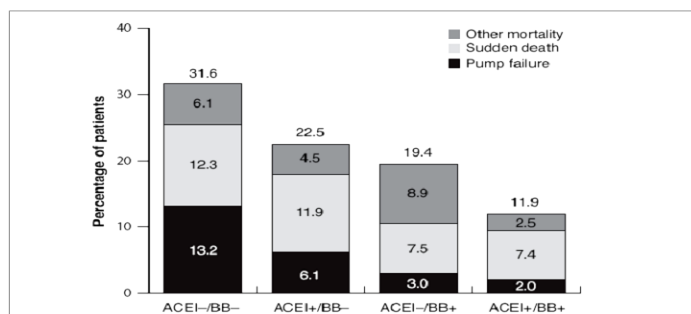
Chú thích: Other: nguyên nhân khác, Pump Failure: suy sức bóp, SCD: đột tử

Trầm cảm và sa sút trí tuệ⁶²

Đây là những bệnh kèm thường gặp ở người già, có ảnh hưởng quan trọng đến tuân thủ điều trị, tương tác thuốc ở BN suy tim, gia tăng tái nhập viện và tử vong. Điều trị suy tim ở những BN này cần sự phối hợp giữa bác sĩ tim mạch với chuyên gia tâm thần kinh, giáo dục thân nhân BN, cần sự hỗ trợ của các nhân viên xã hội nhằm săn sóc BN tốt hơn trong điều trị ngoại trú.

Tử vong trong suy tim

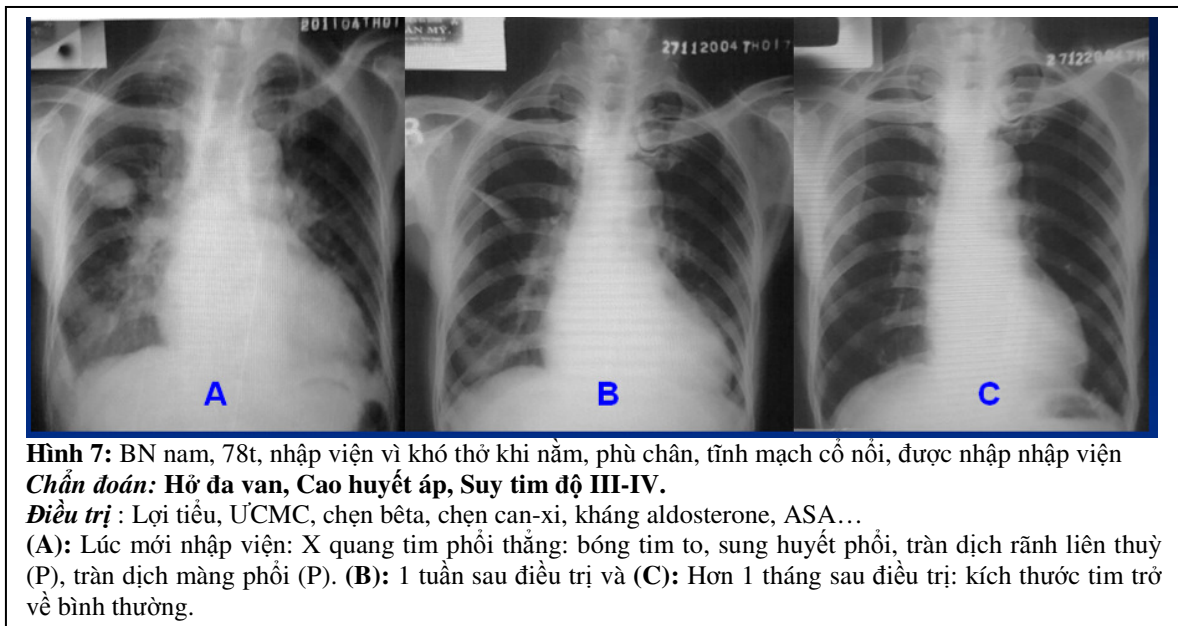
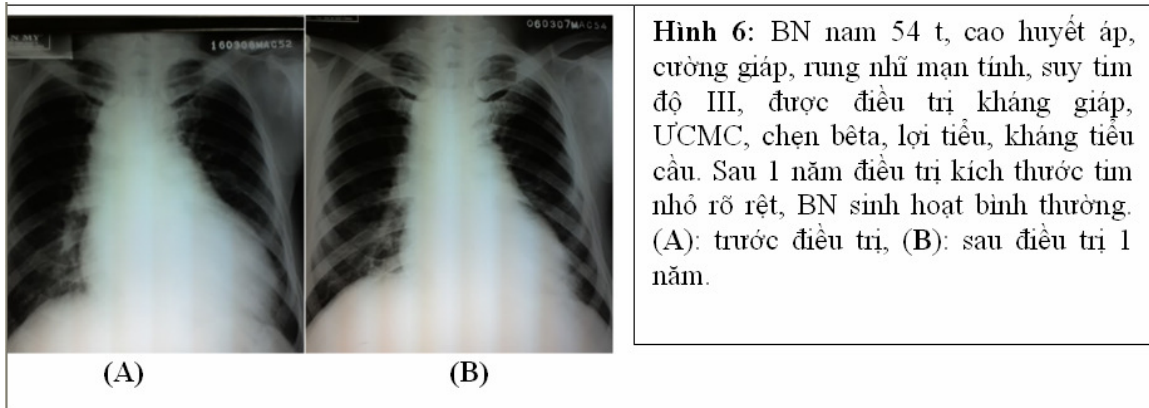
Các nghiên cứu đã cho thấy rằng hình thức tử vong liên quan đến chức năng theo phân loại NYHA. Chức năng NYHA I-III thì tử vong do đột tử sẽ cao (59-64%), trái lại, chức năng NYHA IV thì bệnh nhân có khả năng cao tử vong do suy sức bóp (56%)⁶³ (Hình 3). Ngoài ra cách thức điều trị với UCMC không hoặc kèm chẹn beta cũng làm khác biệt tỉ lệ tử vong và thay đổi tỉ lệ hình thức tử vong⁶⁴ (Hình 4).



Hình 4. Tỷ lệ và Hình thức tử vong khác nhau giữa không điều trị (UCMC và chẹn BT), hoặc chỉ điều trị đơn độc (UCMC hoặc chẹn BT) hoặc phối hợp cả 2 từ thử nghiệm Val-HeFT).

- Tử vong do suy sức bóp
- Tử vong do nguyên nhân khác (Nhiễm trùng, suy thận...)
- Đột tử

Những hình ảnh minh họa



Tóm lại

Điều trị ngoại trú suy tim có vai trò quan trọng trong giảm tái nhập viện, cải thiện chất lượng sống và giảm tử vong. Theo dõi ngoại trú suy tim phải bao gồm đánh giá thận trọng quá tải thể tích, phối hợp thuốc hợp lý theo chứng cứ, kiểm soát tốt bệnh kèm. Ngoài ra giáo dục bệnh nhân cũng là nhiệm vụ quan trọng để bệnh nhân tuân thủ điều trị và tự phát hiện các bất thường để gặp bác sĩ sớm hơn. Với thăm khám định kỳ, triệu chứng và dấu hiệu suy tim không đủ nhạy để phát hiện sớm tình trạng mất bù cấp sắp xảy ra, do đó hy vọng rằng các kỹ thuật hỗ trợ (điện trở trong lồng ngực, theo dõi huyết động cấy đặt) sẽ góp phần hơn nữa làm giảm tái nhập viện trong tương lai.

Tham Khảo:

1. Wayne Rosamond, Katherine Flegal, Gary Friday et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2007 Update A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2007;115:e69-e171.
2. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316:1429-1435.
3. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:293-302.
4. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9-13

5. Metoprolol CR/XL. Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. *Lancet*. 1999;353:2001-2007.
6. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, et al., Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *JAMA*. 2003;289:712-718.
7. Francesc Formig, David Chivite, Nicolas Manito, Susana Casas, Ferran Llopis, Ramon Pujol. Hospitalization due to acute heart failure. Role of the precipitating factors. *Int J Cardiol*. 2007 Aug 21;120(2):237-41.
8. Krumholz HM, Parent EM, Tu N, et al. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med* 1997;157:99-104.
9. Cowie MR, Fox KF, Wood DA, et al. Hospitalisation of patients with heart failure. A population based study. *Eur Heart J* 2002;23:877-85.
10. Jonathan P. Piccini, MD, and Patrick Hranitzky, MD Durham, NC. Diagnostic monitoring strategies in heart failure management. *Am Heart J* 2007;153:S1227.
11. Anekwe Onwuanyi, MD, Malcolm Taylor. Acute Decompensated Heart Failure: Pathophysiology and Treatment. *Am J Cardiol* 2007;99[suppl]:25D-30D
12. M Gary Nicholls, A Mark Richards, Christchurch. Disease Monitoring of patients with Chronic Heart Failure. *Heart* 2007;93:519-523.
13. Luis Beck-da-Silva, Luis E. Rohde, Livia Goldraich, Nadine Clausell. Clinical Findings, Natriuretic Peptides, and Echocardiography: Integrating Tools to Optimize Heart Failure Management. *CHF*. 2007;13:158-163.
14. Graham C. Wong and Najib T. Ayas. Clinical approaches to the diagnosis of acute heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2007; 22:207-213.
15. William T. Abraham, Clyde W. Yancy. Intrathoracic Impedance Monitoring for Early Detection of Impending Heart Failure Decompensation. *CHF*. 2007;13:113-115.
16. Frieder Braunschweig. Therapeutic and diagnostic role of electrical devices in acute heart failure. *Heart Fail Rev*. 2007 Jun;12(2):157-66
17. Jonathan P. Piccini, and Patrick Hranitzky. Diagnostic monitoring strategies in heart failure management. *Am Heart J* 2007;153:S1227.
18. W. H. Wilson Tang, Gary S. Francis. The Year in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46:2125-2133
19. Salpy V. Pamboukian, Melissa C. Smallfield, Robert C. Bourge. Implantable Hemodynamic Monitoring Devices in Heart Failure. *Current Cardiol Reports* 2006, 8:187-190
20. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126-30.
21. Jourdain P, Funck F, Gueffet P, et al. Benefit of BNP plasma levels for optimizing therapy: The Systolic Heart Failure Treatment Supported by BNP Multicenter and Randomised Trial (STARS-BNP). *J Am Coll Cardiol* 2005;45(Suppl A):3A.
22. Roberto Valle, Nadia Aspromonte, Emanuele Carbonieri et al. Fall readmission rate for heart failure after implementation of B type natriuretic peptide testing for discharge decision: A prospective study. *Int J Cardiol*. 2007 Sep 3; [Epub ahead of print]
23. Ali Ahmed, Ahsan Husain, Thomas E. Love et al. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods *European Heart Journal* (2006) 27, 1431-1439.
24. Domanski M, Tian X, Haigney M, Pitt B. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the DIG study. *J Card Failure* 2006;12:327-32
25. Shervin Eshaghian, Tamara B. Horwich, and Gregg C. Fonarow. Relation of Loop Diuretic Dose to Mortality in Advanced Heart Failure. *Am J Cardiol* 2006;97:1759-1764.
26. HENRY KRUM AND PETER CAMERON. Diuretics in the Treatment of Heart Failure: Mainstay of Therapy or Potential Hazard? *Journal of Cardiac Failure* 2006; 12:333-335
27. S. Gupta, L. Neyses. Diuretic usage in heart failure: a continuing conundrum in 2005. *European Heart Journal* (2005) 26, 644-649
28. Jigar Patel, Michael Smith, J. Thomas Heywood. Optimal Use of Diuretics in Patients with Heart Failure. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 2007, 9:332-342
29. Inna F. Bukharovich, Marrick Kukin. Optimal Medical Therapy for Heart Failure. *Prog Cardiovasc Diseases* Vol. 48, No. 5 (March/April), 2006: 372-385.

30. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):777-81.
31. Carson P, Massie BM, McKelvie R, McMurray J, Komajda M, Zile M, Ptaszynska A, Frangin G; for the I-PRESERVE Investigators. The irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial: rationale and design. *J Card Fail*. 2005 Oct;11(8):576-85.
32. Jeffrey D. Hosenpud, Barry H. Greenberg. *Congestive Heart Failure, 3rd Edition*. Copyright 2007, Lippincott Williams & Wilkins, p418-520.
33. Cannon, Christopher P.; O'Gara, Patrick T. *Critical Pathways in Cardiovascular Medicine, 2nd Edition*. Copyright 2007, Lippincott Williams & Wilkins
34. Steve Tsai, MD, and Marc Klapholz, MD. Tips and Tricks on Outpatient Initiation and Uptitration of Beta-Blockade in Heart Failure. *Current Heart Failure Reports* 2007, 4:110–116.
35. Chun J, Chodosh J. Controversy in heart failure management: Digoxin use in the elderly. *J Am Med Dir Assoc*. 2006 Nov;7(9):581-6.
36. Robert A. Ruelaz, Shahbudin H. Rahimtoola. Was it digoxin toxicity? ...Very Likely. *J Cardiac failure* 2005; 11:87-90.
37. Ahmed A, Gambassi G, Weaver MT, Young JB, Wehrmacher WH, Rich MW. . Effects of discontinuation of digoxin versus continuation at low serum digoxin concentrations in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2007 Jul 15;100(2):280-4.
38. Ahmed A. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in geriatric heart failure: importance of low doses and low serum concentrations. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007 Mar;62(3):323-9.
39. Ahmed A, Pitt B, Rahimtoola SH, Waagstein F, White M, Love TE, Braunwald E. Effects of digoxin at low serum concentrations on mortality and hospitalization in heart failure: A propensity-matched study of the DIG trial. *Int J Cardiol*. 2007 Mar 23; [Epub ahead of print]
40. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351:2049–2057.
41. Taylor AL, Lindefeld J, Ziesche S, et al. Outcomes by gender in the African- American Heart Failure Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48:2263–2267.
42. Anand IS, Tam SW, Rector TS, et al. Influence of blood pressure on the effectiveness of a fixed-dose combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in the African-American Heart Failure Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49:32–39.
43. Statin Use and Survival in Patients with Ischemic and Non-Ischemic Heart Failure: Results of a Meta-Analysis. Kumudha Ramasubbu¹, Donna L. White², Douglas L. Mann¹, Anita Deswal. Statin Use and Survival in Patients with Ischemic and Non-Ischemic Heart Failure: Results of a Meta-Analysis *Journal of Cardiac Failure*, Volume 13, Issue 6, Supplement 2, August 2007, Page S78.
44. Amresh Raina, Thomas Pickering, and Daichi Shimbo. Statin use in heart failure: A cause for concern? *Am Heart J* 2006;152:39-49.
45. Benjamin M. Scirica, David A. Morrow, Christopher P. Cannon, Kausik K. Ray, Marc S. Sabatine, Petr Jarolim, Amy Shui, Carolyn H. McCabe, Eugene Braunwald. Intensive Statin Therapy and the Risk of Hospitalization for Heart Failure After an Acute Coronary Syndrome in the PROVE IT–TIMI 22 Study. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47:2326-2331.
46. Tsouli SG, Liberopoulos EN, Goudevenos JA, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Should a statin be prescribed to every patient with heart failure? *Heart Fail Rev*. 2007 Aug 12; [Epub ahead of print]
47. I. CHUNG, G. Y. H. LIP. Antithrombotic therapy for congestive heart failure. *Int J Clin Pract*, January 2006, 60: 36–47
48. William G. Stevenson, Usha Tedrow. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Heart Rhythm* 2007;4:S28 –S30.
49. Peter Zimetbaum. Amiodarone for Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2007;356:935-41.
50. E. Kevin Heist and Jeremy N. Ruskin. Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure: Risk Factors, Mechanisms, and Treatment. *Prog in Cardiovasc Diseases*, Vol. 48, No. 4 (January/February), 256 2006: pp 256-269.

51. Housman Ashrafian, Andonis G. Violaris. Beta-blocker therapy of cardiovascular diseases in patients with bronchial asthma or COPD: The pro viewpoint. *Primary Care Respiratory Journal* (2005) 14, 236—241.
52. SR. Salpeter, NS. Buckley. Use of β - blockers and β -agonists in COPD: A review of clinical outcomes. *Respiratory Medicine* (2007) 2, 133-139.
53. Donald Silverberg, Dov Wexler, Miriam Blum, Doron Schwartz and Adrian Iaina. The association between congestive heart failure and chronic renal disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2004, 13:163–170.
54. Kambiz Zandi-Nejad, Barry M. Brenner. Strategies to Retard the Progression of Chronic Kidney Disease. *Med Clin N Am* 89 (2005) 489–509.
55. Paolo Ferrari. Prescribing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in chronic kidney disease. *NEPHROLOGY* 2007; 12, 81–89.
56. Michael Lincoff; Kathy Wolski; Stephen J. Nicholls; Steven E. Nissen. Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA*. 2007;298:1180-1188.
57. Sonal Singh; Yoon K. Loke; Curt D. Furberg. Long-term Risk of Cardiovascular Events With Rosiglitazone: A Meta-analysis. *JAMA*. 2007;298:1189-1195.
58. Nguyễn Hữu Trâm Em và Cs. Đặc điểm lâm sàng và hậu quả ở bệnh nhân suy tim có chức năng thất trái bảo tồn và suy giảm. *Thời Sự Tim Mạch Học* 2/2007; 108: 24-28.
59. Hồ Thượng Dũng và Cs. Khảo sát các biểu hiện tim mạch ở bệnh nhân cường giáp điều trị nội trú. *Tim Mạch Học Việt Nam* 05/2007; 46:14-24.
60. Chung Wah Siu, Chun Yip Yeung, Chu-Pak Lau, Annie Kung and Hung Fat Tse. Incidence, Clinical Characteristics and Outcome of Congestive Heart Failure as the Initial Presentation in Patients with Primary Hyperthyroidism. *Heart*. 2007 Apr;93(4):483-7.
61. Lyle J. Olson, and Virend K. Somers. Sleep Apnea: Implications for Heart Failure. *Current Heart Failure Reports* 2007, 4:63–69.
62. Chim C Lang, Donna M Mancini. Non-cardiac comorbidities in chronic heart failure. *Heart* 2007;93:665–671.
63. Cohn J. Management of chronic heart failure. *N Engl Med* 1996; 335: 490-498.
64. Jay N. Cohn, Peter E. Carson, Christopher O'Connor, et al. Prognosis and Mechanism of Death in Treated Heart Failure: Data From the Placebo Arm of Val-HeFT. *CHF*. 2006;12:127–131