

NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN THEO LIỀU CỦA THUỐC ARNI (SACUBITRIL/VALSARTAN) Ở BỆNH NHÂN SUY TIM MẠN CÓ PHÂN SUẤT TỔNG MÁU THẤT TRÁI GIẢM

Nguyễn Tá Đông¹, Trần Thị Thu Hảo¹

¹Khoa Nội Tim mạch, Bệnh viện Trung ương Huế

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Trên thực hành lâm sàng tại Việt Nam, những nghiên cứu về hiệu quả của loại thuốc này vẫn còn hạn chế. Vì thế chúng tôi tiến hành đề tài với hai mục tiêu là khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân suy tim mạn tính LVEF giảm, được sử dụng ARNI và đánh giá hiệu quả, tính an toàn của ARNI ở nhóm bệnh nhân này.

Đối tượng, phương pháp: Gồm 69 bệnh nhân nhập viện vì suy tim và được chẩn đoán là suy tim mạn tính có phân suất tổng máu thất trái giảm. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang có theo dõi

Kết quả: Nam giới nhiều hơn nữ giới, tỷ lệ nam/nữ là 2,16. Tuổi trung bình là 60,69 ± 17,03 tuổi. Mức độ cải thiện của phân độ NYHA sau điều trị so với trước từ hai nhóm phân theo liều đều có ý nghĩa thống kê ($p = 0,004$). Sự thay đổi của nồng độ NT-proBNP có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ (4931 pg/mL so với 3638 pg/mL). Đường kính tâm trương - tâm thu thất trái và phân suất tổng máu thất trái có sự thay đổi theo xu hướng tốt có ý nghĩa ($p < 0,01$). Không có sự thay đổi của đường kính nhĩ trái và Nồng độ creatinin trước và sau điều trị không thấy có sự biến đổi có ý nghĩa.

Kết luận: ARNI có hiệu quả trong điều trị suy tim mạn tính có EF giảm: cải thiện phân độ NYHA, EF, LVDs, LVDd và giảm nồng độ NT-pro BNP theo liều và hầu như không có tác dụng phụ nào đáng kể.

Từ khóa: ARNI, suy tim mạn tính, suy tim EF giảm.

ABSTRACT

DOSAGE EFFICACY AND SAFETY OF ARNI (SACUBITRIL/VALSARTAN) IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND REDUCED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION

Nguyen Ta Dong¹, Tran Thi Thu Hao¹

Background: In Vietnamese clinical practice, studies on the effectiveness of ARNI (Sacubitril/Valsartan) are still limited. So, we conducted the study with two goals: Investigation of clinical and subclinical characteristics of patients with chronic HFrEF using ARNI and Evaluation of the dosage efficacy and safety of ARNI in these patients.

Methods: A cross - sectional description with follow - up was conducted on 69 patients hospitalized diagnosed: chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction.

Results: Male were more than female, the male/female ratio was 2.16. The mean age was 60.69 ± 17.03 years old. The level of improvement of the NYHA class after

Ngày nhận bài:

10/6/2023

Ngày chỉnh sửa:

03/7/2023

Chấp thuận đăng:

15/7/2023

Tác giả liên hệ:

Nguyễn Tá Đông

Email:

bsdonghue@gmail.com

SĐT: 0989682468

treatment compared to before from the two dosage groups was statistically significant ($p = 0.004$). Reduce of NT-proBNP concentration was statistically significant with $p < 0.01$ (4931 pg/mL versus 3638 pg/mL). The left ventricular diastolic - systolic diameter and EF changed significantly ($p < 0.01$). There was no change in left atrial diameter and Creatinine concentration before and after treatment showed no significant change.

Conclusion: ARNI was effective in the treatment of chronic HFrEF: improving NYHA class, EF, LVDs, LVDd and reducing NT-pro BNP levels according to dose and with almost no significant side effects.

Key words: ARNI, chronic heart failure, HF with reduced LVEF.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tim là một hội chứng lâm sàng rất thường gặp và là hậu quả của phần lớn các bệnh lý tim mạch và một số bệnh lý khác có ảnh hưởng đến tim. Trước đây sự cải thiện ở bệnh nhân suy tim chủ yếu tác động từ các thuốc nhắm vào hệ renin - angiotensin - aldosterone (RAAS) và hệ thần kinh giao cảm (SNS), cùng lúc đó người ta quan tâm đến sự thay đổi nồng độ ANP và BNP để đáp ứng với sự co giãn của tim và mạch máu [1, 2]. Từ những đích được nhắm đến trong điều trị suy tim, người ta đã tìm ra được neprilysin. Sau đó hàng loạt các nghiên cứu được thực hiện, hàng loạt các khuyến cáo điều trị lần lượt ra đời [3 - 5] như ESC 2021 và AHA/ACC 2022 đã đồng thuận đưa ARNI vào một trong tứ trụ điều trị bệnh nhân suy tim mạn tính có phân suất tống máu thất trái giảm và rong hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nhân suy tim của Bộ y tế Việt nam cũng đã đưa ARNI vào chỉ định này. Nhưng trên thực hành tại Việt Nam, những nghiên cứu về hiệu quả của loại thuốc mới này vẫn còn hạn chế. Vì thế chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu: (1) Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân suy tim mạn tính có phân suất tống máu thất trái giảm được sử dụng ARNI. (2) Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của ARNI ở bệnh nhân suy tim mạn tính có phân suất tống máu thất trái giảm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

69 bệnh nhân nhập viện vì suy tim và được chẩn đoán là suy tim mạn tính có phân suất tống máu thất trái giảm tại khoa Nội Tim mạch - trung tâm Tim mạch Bệnh viện Trung Ương Huế. Phương pháp lấy mẫu: thuận tiện.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Bệnh nhân nhập viện và được chẩn đoán: suy tim mạn tính có phân suất tống

máu thất trái giảm theo Hội tim mạch Việt Nam (có $EF \leq 40\%$) [4]. 69 bệnh nhân có chỉ định và đủ điều kiện điều trị suy tim với thuốc ARNI và có khả năng theo dõi trong thời gian dài.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân suy thận với MLCT < 30 mL/phút/1,73m² hoặc MLCT giảm $> 35\%$ trong giai đoạn điều trị với nhóm thuốc này. Kali máu $> 5,2$ mmol/L trước điều trị. Bệnh nhân hạ huyết áp có triệu chứng với huyết áp tâm thu < 90 mmHg.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu cắt ngang có theo dõi.

Các bước tiến hành nghiên cứu:

- Hồi bệnh, khám lâm sàng, phân nhóm liều: Bệnh nhân được chia làm 3 phân nhóm điều trị với liều ARNI khác nhau: Nhóm 1: dùng liều thấp cố định hoặc giảm liều (24/26mg uống 1 lần/ngày). Nhóm 2: tăng dần liều điều trị hoặc với một liều cố định $\leq 50\%$ liều mục tiêu. Nhóm 3: tăng liều điều trị (nhóm này được tăng liều lên và $\geq 50\%$ liều mục tiêu của điều trị), thời gian tăng liều từ 2 - 3 tuần.

Ghi nhận các xét nghiệm cần thiết để đánh giá và sàng lọc đối tượng, gồm: Các bệnh nhân được làm các xét nghiệm cơ bản: CTM, sinh hóa máu (ure, creatinin máu, glucose, lipid, NT-proBNP...), Điện tâm đồ, siêu âm tim. Tính mức lọc cầu thận theo công thức CKD - EPI Creatinine. Phân độ nặng suy tim dựa trên phân loại của Hội tim New York (NYHA) [5]. Bệnh nhân suy tim được điều trị theo phác đồ chuẩn, gồm ức chế men chuyển hoặc chẹn thụ thể angiotensine, lợi tiểu, spironolactone, chẹn beta và/hoặc digoxin, giãn mạch nếu cần. Điều trị được cá nhân hóa theo quyết định của bác sĩ điều trị. Thông tin điều trị ghi nhận dựa vào hồ sơ bệnh án. Theo dõi diễn tiến lâm sàng, những đợt tái khám (nội hay ngoại trú) và xét nghiệm (ure creatinin sau 3 ngày và NT-proBNP, siêu âm tim sau 3 tháng điều trị).

Nghiên cứu hiệu quả và tính an toàn theo liều của thuốc ARNI...

Các tiêu chí đánh giá đáp ứng điều trị: Về lâm sàng: đánh giá các triệu chứng lâm sàng theo phân độ NYHA, HATT. Về cận lâm sàng: Đánh giá qua siêu âm tim; xét nghiệm nồng độ NT-proBNP.

Đánh giá tác dụng phụ lên thận: ure, creatinin máu và mức lọc cầu thận ước tính.

Xử lý số liệu theo phần mềm SPSS 25.

III. KẾT QUẢ

Qua nghiên cứu trên 69 bệnh nhân suy tim được điều trị có sử dụng ARNI và theo dõi ngoại trú, chúng tôi ghi nhận được các kết quả:

3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nhân suy tim ef giảm

Bảng 1: Tỷ lệ bệnh nhân dùng ARNI ở các liều khác nhau và thời gian tối ưu

Liều Sacubitril/Valsartan	n	%
Nhóm 1 (50 mg/ngày)	14	20,29
Nhóm 2 (100 mg/ ngày)	40	57,97
Nhóm 3 (200 mg/ ngày)	15	21,74
Thời gian điều trị có ARNI [ngày, SD]	91	± 14

Bảng 2: Đặc điểm nhân trắc của ba nhóm điều trị với liều ARNI khác nhau

ARNI		Nhóm 1 (14) (n, %)	Nhóm 2 (40) (n, %)	Nhóm 3 (15) (n, %)	Chung (69) (n, %)
Lâm sàng					
Tổng	Nam	13 (92,86)	29 (72,50)	10 (66,67)	52 (75,36 %)
	Nữ	1 (7,14)	11 (27,50)	5 (33,33)	17 (24,64 %)
Trung bình ($\bar{x}$) ± SD					
BMI (kg/m ²)		20,42 ± 2,68	21,64 ± 2,93	20,56 ± 2,30	21,15 ± 2,78
Tuổi (năm)		65,43 ± 11,89	53,85 ± 15,93	58,33 ± 17,00	57,17 ± 15,90

Các đặc điểm nhân trắc giữa các nhóm dùng theo liều không có sự khác biệt có ý nghĩa ($p > 0,05$).

Bảng 3: Triệu chứng lâm sàng của ba nhóm điều trị ARNI liều khác nhau

ARNI	Nhóm 1 (n = 14) (n, %)	Nhóm 2 (n = 40) (n, %)	Nhóm 3 (n = 15) (n, %)	p (1 & 3)	Chung (n = 69) (n, %)
Lâm sàng					
Khó thở	11 (78,57)	28 (70,00)	9 (60,00)	0,555	48 (69,56)
Ho	0 (0,00)	7 (17,50)	8 (53,33)	0,001	15 (21,74)
Nhịp nhanh	2 (14,29)	4 (10,00)	1 (6,67)	0,747	7 (10,14)
Phù chân	0 (0,00)	10 (25,00)	4 (26,67)	0,083	14 (20,29)
Gan lớn	1 (7,14)	12 (30,00)	4 (26,67)	0,257	17 (24,64)
Tĩnh mạch cổ nổi	3 (21,43)	7 (17,50)	2 (13,33)	0,829	12 (17,39)
Ran phổi	3 (21,43)	14 (35,00)	7 (46,67)	0,35	24 (34,78)
Tiểu ít	0 (0,00)	5 (12,50)	1 (6,67)	0,606	6 (8,69)
HATT	100,04 ± 20,11	110,17 ± 25,22	133,33 ± 28,01	0,001	116,87 ± 22,54

Nghiên cứu hiệu quả và tính an toàn theo liều của thuốc ARNI...

ARNI		Nhóm 1 (n = 14) (n, %)	Nhóm 2 (n = 40) (n, %)	Nhóm 3 (n = 15) (n, %)	p (1 & 3)	Chung (n = 69) (n, %)
NYHA	II	2 (14,29)	9 (22,50)	6 (40,00)	0,149	17 (24,64)
	III	11 (78,57)	30 (75,00)	7 (46,67)		48 (69,56)
	IV	1 (7,14)	1 (2,50)	2 (13,33)		4 (5,79)

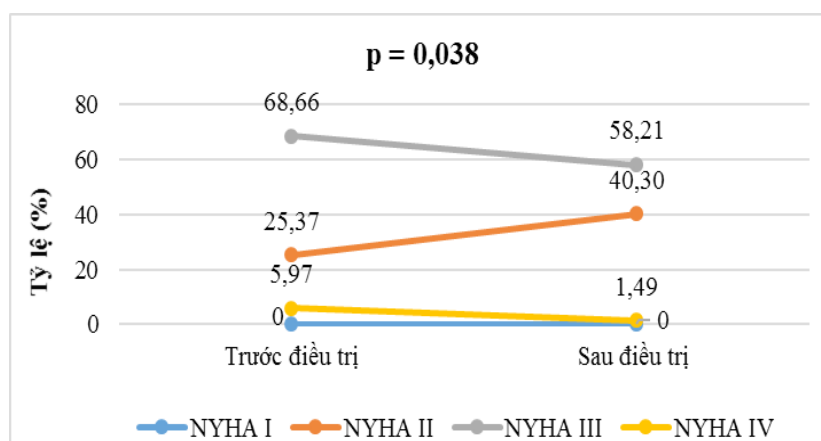
Triệu chứng ho và huyết áp tâm thu có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa ba nhóm điều trị với liều sacubitril/valsartan khác nhau. Các triệu chứng lâm sàng khác của suy tim và phân độ NYHA không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 4: Đặc điểm cận lâm sàng ở ba nhóm điều trị với liều ARNI khác nhau

Chỉ số	ARNI	Nhóm 1 (n = 14)	Nhóm 2 (n = 40)	Nhóm 3 (n = 15)	p	Chung (n = 69)
LVDd (mm)		60,01 ± 12,45	64,13 ± 9,71	62,73 ± 6,34	0,808	62,29 ± 11,50
LVDs (mm)		54,14 ± 11,51	56,50 ± 9,37	54,33 ± 7,29	0,424	54,99 ± 9,39
LA (mm)		43,21 ± 6,64	40,68 ± 8,20	40,27 ± 6,90	0,511	41,39 ± 7,25
EF (%)		27,50 ± 15,50	23,01 ± 7,50	27,80 ± 7,44	0,264	24,04 ± 15,32
Creatinin (μmol/L)		116,36 ± 25,09	99,62 ± 30,10	99,17 ± 31,88	0,171	102,92 ± 29,93
MLCT (mL/phút)		58,86 ± 17,49	74,64 ± 24,31	71,69 ± 23,99	0,095	70,80 ± 23,54
NT-proBNP (pg/mL)		6937 (15497,50)	4683 (6916,50)	4102 (5695,40)	0,091	4931 ± (6660)

Các thông số cận lâm sàng không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 3 nhóm điều trị ARNI liều khác nhau.

3.2. Hiệu quả và tính an toàn của arni điều trị liều khác nhau



Biểu đồ 1: Phân độ NYHA trước và sau điều trị ARNI.

Sự biến thiên phân độ NYHA có sự khác biệt có ý nghĩa (95%CI).

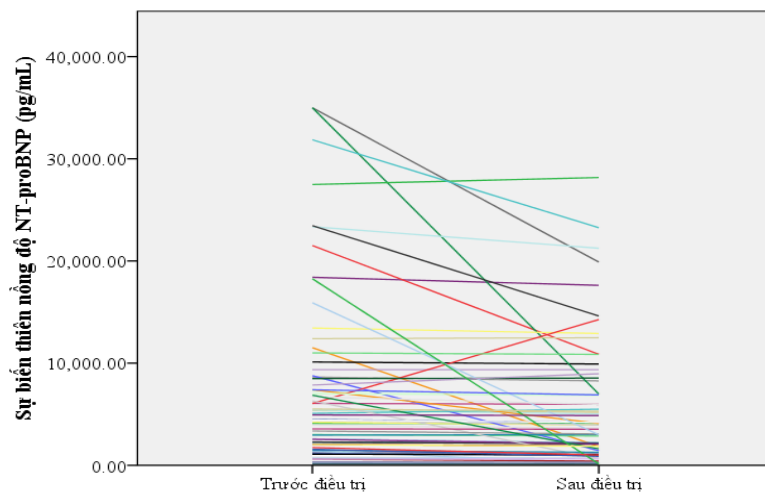
Bảng 5: Sự thay đổi phân độ NYHA sau điều trị sacubitril/valsartan

Thay đổi NYHA sau khi dùng ARNI	Số ca và tỷ lệ thay đổi NYHA	
	n	%
Giảm 2 độ NYHA	1	(1,49)
Giảm 1 độ NYHA	14	(20,90)
Không thay đổi	49	(73,14)
Tăng 1 độ NYHA	3	(4,48)

Sau điều trị hơn 50% không thấy sự thay đổi; 21% giảm 1 độ NYHA, và 1,5% cải thiện 2 phân độ NYHA và khoảng 4,5% bệnh nhân tăng độ NYHA.

Bảng 6: Sự biến thiên của chỉ số sinh hóa và miễn dịch sau điều trị ARNI

Chỉ số sinh hóa	Bắt đầu điều trị	Sau điều trị 3 tháng	p
NT-proBNP (pg/mL)	7572,35 (8426,36)	5484,33 (6090,61)	< 0,001*
Creatinin (μmol/L)	103,11 (30,29)	104,73 (28,01)	0,281*
	Trung bình ± SD	Trung bình ± SD	
MLCT (mL/phút/1,73m ²)	70,41 ± 23,64	68,72 ± 22,48	0,393**



Biểu đồ 2: Sự biến thiên nồng độ NT-proBNP sau điều trị

Sự giảm nồng độ NT-proBNP sau điều trị sacubitril/valsartan có ý nghĩa ($p < 0,01$). Creatinin (tăng) và mức lọc cầu thận (giảm) sau điều trị không có ý nghĩa ($p > 0,05$).

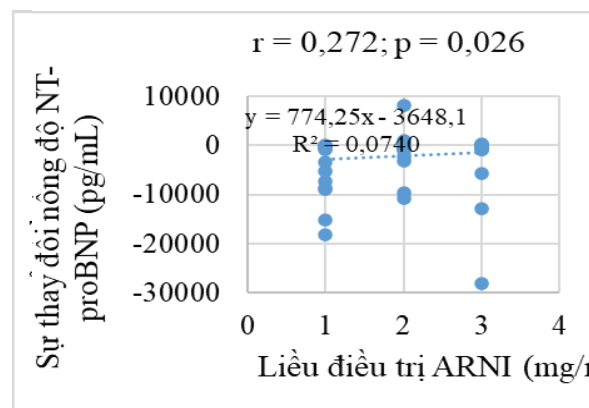
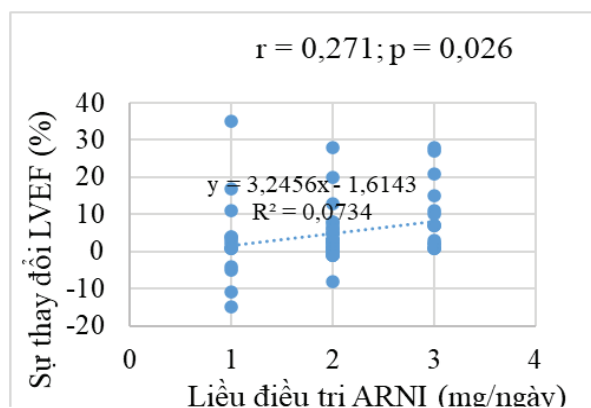
Bảng 7: Sự biến đổi các chỉ số trên siêu âm Doppler tim

Đặc điểm	Trước điều trị [Trung vị]	Sau 3 tháng [Trung vị]	p
LVDd (mm)	63,91 (8,82)	61,43 (9,72)	< 0,001*
LVDs (mm)	55,76 (9,33)	52,48 (10,99)	< 0,001*
LA (mm)	41,06 ± 7,75	40,82 ± 7,16	0,725**
EF (%)	25,48 (6,84)	30,40 (11,42)	< 0,001*

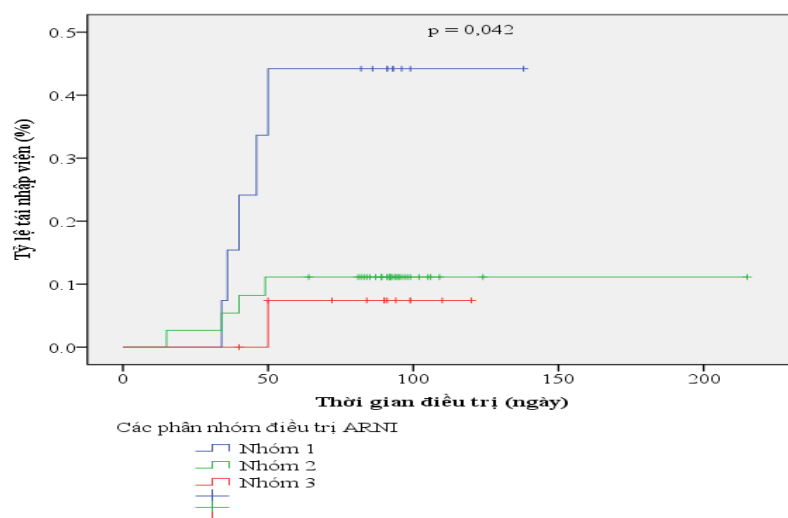
Nghiên cứu hiệu quả và tính an toàn theo liều của thuốc ARNI...

Sự thay đổi các chỉ số LVDd, LVDs và EF trên siêu âm Doppler tim sau điều trị sacubitril/valsartan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Sự thay đổi NT-pro BNP và LVEF trước và sau điều trị theo liều.



Biểu đồ 3: Sự thay đổi LVEF theo liều điều trị ARNI. **Biểu đồ 4:** Sự thay đổi NT-proBNP theo liều điều trị ARNI



Biểu đồ 5: Đường cong Kaplan - Meier liên quan đến liều điều trị ARNI

Với test Log - rank cho thấy kết quả ba phương pháp điều trị là khác nhau với $p < 0,05$. Sau khi hiệu chỉnh theo tuổi, giới, phân độ NYHA, HATT, EF, nồng độ NT-proBNP của bệnh nhân, kết quả điều trị của ba liều không có sự khác biệt với $p = 0,57$.

Bảng 8: Những tác dụng phụ sau điều trị ARNI

Đặc điểm	Bắt đầu điều trị	Sau 3 tháng	p
Lâm sàng			
HA tâm thu (mmHg)	116,87 ± 22,54	109,70 ± 16,90	< 0,001**
Chỉ số sinh hóa			
Creatinin (μmol/L)	103,11 (30,29)	104,73 (28,01)	0,281*
MLCT (mL/phút/1,73m²)	70,41 ± 23,64	68,72 ± 22,48	0,393**
Tỷ lệ tái nhập viện 30 ngày(n,%)	10 (14,49 %)		
Ngừng thuốc (n,%)	2 (2,90 %)		

Sự giảm của huyết áp tâm thu sau điều trị sacubitril/valsartan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Xét về nồng độ creatinin và mức lọc cầu thận không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tỷ lệ tái nhập viện trong 30 ngày gần 10%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nhân suy tim phân suất tống máu thất trái giảm

Nhóm đối tượng nghiên cứu của chúng tôi được chia làm ba nhóm với mỗi nhóm sử dụng mỗi liệu pháp tăng giảm liều sacubitril/valsartan khác nhau với các tỷ lệ lần lượt với các nhóm 1, nhóm 2 và nhóm 3 là 20,90 %; 57,97 % và 21,74 %. Trong đó chiếm đa số là nhóm bệnh sử dụng liều từ 50 mg/ngày tăng dần lên liều duy trì trung bình 100 mg/ngày.

Triệu chứng lâm sàng: Ho và huyết áp tâm thu có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa ba nhóm điều trị với liều sacubitril/valsartan khác nhau có ý nghĩa thống kê với ($p = 0,001$).

Các triệu chứng lâm sàng khác của suy tim như: khó thở, nhịp tim nhanh, phù chân, gan lớn, tĩnh mạch cổ nổi, ran ẩm ở phổi và tiểu ít không có sự khác biệt giữa ba nhóm.

Phân độ NYHA: không có sự khác biệt có ý nghĩa với $p = 0,149$ giữa ba nhóm dùng ARNI liều khác nhau.

Các thông số trên siêu âm Doppler tim và các chỉ số sinh hoá Creatinin, mức lọc cầu thận và NT-proBNP không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa ba nhóm điều trị với liều sacubitril/valsartan khác nhau với $p > 0,05$. Kết quả trung vị của nồng độ NT-proBNP và mức lọc cầu thận như sau 1309 (pg/mL); và $64,1 \pm 18,8$ (mL/phút/1,73m²) [6]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận giá trị trung vị của phân suất tống máu thất trái, huyết áp tâm thu và nhịp tim lần lượt là 24 (12,0); 110 (30); $89,86 \pm 17,16$ nhịp/phút. Thêm vào đó là kết quả trung bình/trung vị các chỉ số creatinin, NT-proBNP và mức lọc cầu thận ước tính của nghiên cứu chúng tôi có giá trị là $102,92 \pm 29,93$ ($\mu\text{mol/L}$); 4931 (6660) (pg/mL); $70,80 \pm 23,54$ (mL/phút/1,73m²)

4.2 Hiệu quả và tính an toàn của arni điều trị bệnh nhân suy tim phân suất tống máu thất trái giảm

Về mức độ cải thiện của phân độ NYHA sau điều trị: sự tăng lên của tỷ lệ NYHA II và giảm xuống của tỷ lệ NYHA III và IV điều có ý nghĩa

thống kê ($p = 0,038$). Cụ thể số lượng bệnh nhân suy tim NYHA II trước điều trị chiếm 25,37% sau đó tăng lên 40,3%, số bệnh nhân nhập viện được chẩn đoán suy tim NYHA III và NYHA IV lần lượt là 68,66% và 5,97% tỷ lệ này sau điều trị giảm dần lần lượt là 58,21% và 1,49%. Về phương diện giảm độ NYHA thì có 20,90 % đối tượng được giảm 1 phân độ, khoảng 1,49 % giảm được 2 phân độ suy tim theo NYHA, và tăng 1 phân độ NYHA chiếm 4,48% còn lại 73,14 % giữ nguyên phân độ theo NYHA như trước lúc điều trị. Những sự biến đổi trên có kết quả tương tự như nghiên cứu tại bệnh viện Chợ rẫy của tác giả Nguyễn Tri Thức và cộng sự trên 32 bệnh nhân sau 1 tháng theo dõi [7].

Nồng độ NT-proBNP: chúng tôi ghi nhận được sự giảm nồng độ chất này trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (7572,35 pg/mL so với 5484,33 pg/mL). Sự thay đổi này tương đồng với một nghiên cứu ngắn hạn PIONEER-HF ghi nhận ở các bệnh nhân suy tim có phân suất tống máu giảm và nhập viện do suy tim cấp, việc khởi trị với sacubitril/valsartan khi huyết động ổn định giúp giảm nhiều hơn có ý nghĩa về nồng độ NT-proBNP so với enalapril [8]. Tại Việt Nam năm 2019, Nguyễn Thanh Huân và cộng sự thực hiện trên 32 bệnh nhân cũng cho kết quả tương tự [7].

Nồng độ creatinin trước và sau điều trị không thấy có sự biến đổi có ý nghĩa thống kê $p = 0,281$ (trung vị nồng độ creatinin 103,11 $\mu\text{mol/L}$ so với 104,73 $\mu\text{mol/L}$), tương ứng với mức lọc cầu thận ước tính theo công thức CKD-EPI cũng không có biến thiên có ý nghĩa ($p = 0,393$). Ở nghiên cứu PARADIGM-HF ghi nhận tỷ lệ tăng creatinin máu ≥ 221 $\mu\text{mol/L}$ ở nhóm sacubitril/valsartan cao hơn có ý nghĩa so với nhóm enalapril trong thời gian theo dõi trung vị là 27 tháng [9]. Các biến cố bất lợi này được ghi nhận với tỷ lệ 2,9% ở nghiên cứu chúng tôi.

Khi so sánh các chỉ số trên siêu âm tim trước và sau điều trị, chúng tôi ghi được kết quả: các chỉ số đường kính tâm trương - tâm thu thất trái và phân suất tống máu thất trái có sự thay đổi tốt hơn có ý nghĩa với $p < 0,001$. Ngược lại không có sự khác biệt có ý nghĩa với sự thay đổi của đường kính nhĩ trái ($p = 0,725$). Sự cải thiện về chỉ số EF và LVDd sau khi điều trị có kết quả tương đồng với một nghiên cứu tại Hàn Quốc của tác giả Kim Hyue - Mee, cho thấy sự cải thiện rõ rệt có ý nghĩa của EF và LVDd [10].

Sau trung vị 91 ngày theo dõi điều trị tối ưu các đối tượng tham gia nghiên cứu cho thấy các tác dụng phụ của điều trị sacubitril/valsartan được ghi nhận rõ ràng như sau:

Có sự giảm nhẹ huyết áp tâm thu trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$. Từ huyết áp với giá trị trung bình 116,87 giảm còn 109,70 mmHg. Nhưng không ghi nhận trường hợp nào giảm quá mức huyết áp quy định hoặc có triệu chứng của giảm huyết áp [11]. Tác dụng phụ gây ho được ghi nhận không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,607$).

Các chỉ số creatinin và mức lọc cầu thận ước tính trước và sau điều trị có sự biến thiên nhưng không có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,281 và 0,393.

Trong đó có 2 trường hợp ghi nhận xuất hiện tăng nồng độ creatinin sau 3 ngày điều trị sacubitril/valsartan chiếm 2,9% và trở lại về mức ổn định vài ngày sau khi ngừng thuốc.

Tỷ lệ tái nhập viện trong 30 ngày đầu được ghi nhận 10 trường hợp chiếm 14,93%, trong đó chiếm chủ yếu là những đối tượng còn khó thở và phần nhỏ những đối tượng lo lắng về bệnh tật làm tăng tỷ lệ tái nhập viện lên như kết quả chúng tôi vừa nêu trên.

Thật ra qua các nghiên cứu trên thế giới đều ghi nhận một số tác dụng phụ không đáng kể như ho, phù mạch... chỉ có huyết áp thấp sau điều trị là có ý nghĩa, tuy nhiên nếu tuân thủ chỉ định và tăng liều thuốc thì hầu như các huyết áp thấp bệnh nhân đều có thể dung nạp được [12].

V. KẾT LUẬN

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở các bệnh nhân suy tim mạn tính có phân suất tống máu thất trái giảm: Tỷ lệ nam/nữ là 2,16. Tuổi trung bình là $60,69 \pm 17,03$ tuổi. Triệu chứng hay gặp là khó thở chiếm 69,39%, rale ẩm ở phổi (34,69%), ho (28,57%) và ứ dịch ngoại vi như phù, gan lớn và phản hồi gan - tĩnh mạch cổ nổi, phân độ NYHA chiếm tỷ lệ cao nhất là NYHA III với 65,31%, giai đoạn C là 73,47%. Cận lâm sàng: chỉ có 3,06 % điện tâm đồ trong giới hạn bình thường. Siêu âm tim: phân suất tống máu thất trái thấp là 25 ± 13 %, đường kính tâm trương và tâm thu thất trái lần lượt 62 ± 9 mm và 55 ± 11 mm. Nồng độ NT-proBNP: là $4436 \pm 5734,75$ (pg/mL).

Hiệu quả điều trị của sacubitril/valsartan trên bệnh nhân suy tim mạn tính có phân suất tống máu thất trái giảm: Mức độ cải thiện của phân độ NYHA

sau điều trị: sự giảm xuống của tỷ lệ NYHA III và IV và chuyển sang tăng tỷ lệ nhóm suy tim NYHA II từ ba nhóm trên đều có ý nghĩa thống kê ($p = 0,004$). Sự thay đổi của nồng độ NT-proBNP: có giảm nồng độ chất này trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ (4931 pg/mL so với 3638 pg/mL). Đường kính tâm trương – tâm thu thất trái và phân suất tống máu thất trái có sự thay đổi theo xu hướng tốt có ý nghĩa ($p < 0,01$). Không có sự thay đổi của đường kính nhĩ trái. Nồng độ creatinin trước và sau điều trị không thấy có sự biến đổi có ý nghĩa ($p = 0,27$), tương ứng với mức lọc cầu thận ước tính cũng không có sự biến thiên có ý nghĩa. Tác dụng phụ: có 2 trường hợp ghi nhận xuất hiện sự tăng nồng độ creatinin sau 3 ngày điều trị sacubitril/valsartan chiếm 2,9%, các tác dụng phụ khác không có ý nghĩa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chang HY, Feng AN, Fong MC, et al. Sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients: Real world experience on advanced chronic kidney disease, hypotension, and dose escalation. J Cardiol. 2019;74(4):372-380.
2. Jaffuel D, Nogue E, Berdague P, et al. Sacubitril-valsartan initiation in chronic heart failure patients impacts sleep apnea: the ENTRESTO-SAS study. ESC Heart Fail. 2021;8(4):2513-2526.
3. Bộ Yt. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị suy tim mạn tính. 2020.
4. Hội TimqgVN. Khuyến cáo của Hội Tim mạch quốc gia Việt Nam về chẩn đoán và điều trị suy tim: Cập nhật 2022. 2022.
5. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145(18):e895-e1032.
6. Kaluzna - Oleksy M, Kolasa J, Migaj J, et al. Initial clinical experience with the first drug (sacubitril/valsartan) in a new class - angiotensin receptor neprilysin inhibitors in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction in Poland. Kardiologia Pol. 2018;76(2):381-387.
7. Nguyễn Thanh Huân, Lê Quốc Hưng, Trần Thị Mỹ Liên, et al. Bước đầu đánh giá hiệu quả và an toàn của sacubitril/valsartan ở các bệnh nhân suy tim có phân suất tống máu giảm. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh - Phụ bản tập 23, số 3. 2019:169-173.

Nghiên cứu hiệu quả và tính an toàn theo liều của thuốc ARNI...

8. DeVore A. D., Braunwald E., Morrow D. A., et al. Initiation of Angiotensin - Neprilysin Inhibition After Acute Decompensated Heart Failure: Secondary Analysis of the Open-label Extension of the PIONEER-HF Trial. JAMA Cardiol. 2020;5(2):202-207.
9. McMurray John J.V., Packer Milton, Desai Akshay S., et al. Angiotensin - Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. New England Journal of Medicine. 2014;371(11):993-1004.
10. Kim HM, Kim KH, Park JS, et al. Beneficial Effect of Left Ventricular Remodeling after Early Change of Sacubitril/Valsartan in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. Medicina (Kaunas). 2021;57(5).
11. Nguyễn Tri Thức, Kiều Ngọc Dũng, Lý Văn Chiêu. Nghiên cứu tính an toàn và hiệu quả của sacubitril/valsartan trong điều trị suy tim trên thực tiễn lâm sàng. Hội nghị Tim mạch học Việt Nam. 2018.
12. Pascual - Figal D, Wachter R, Senni M, et al. NT-proBNP Response to Sacubitril/Valsartan in Hospitalized Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction: TRANSITION Study. JACC Heart Fail. 2020;8(10):822-833.