

Các biện pháp điều trị trong suy tim tiến triển

Nguyễn Thị Thu Hoài, Phạm Mạnh Hùng

Tạ Mạnh Cường, Trần Bá Hiếu

Viện Tim mạch Việt Nam

GIỚI THIỆU

Trong những thập kỷ qua, mặc dù có những tiến bộ lớn về các thuốc điều trị suy tim với chức năng tâm thu thất trái giảm, suy tim vẫn là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến tái nhập viện và tử vong ở các bệnh nhân tim mạch. Suy tim là một bệnh mạn tính, tiến triển và cuối cùng gây tình trạng suy yếu, ở giai đoạn nặng có tỷ lệ tử vong hàng năm trên 50%. Thêm nữa, có sự gia tăng tỷ lệ hiện mắc ở các nước phát triển [1, 2]. Một nhóm nhỏ các bệnh nhân suy tim sẽ tiến triển với các triệu chứng của suy tim nặng hoặc “giai đoạn cuối”, có thể được phân loại là giai đoạn D theo khuyến cáo của ACC/AHA. Ước tính khoảng 5% tất cả các bệnh nhân suy tim có thể phân loại vào nhóm suy tim độ cao [3]. Bệnh nhân suy tim giai đoạn D thường có các triệu chứng nặng tiến triển và dai dẳng, tái phát các đợt cấp mất bù mặc dù đã được điều trị thuốc tối ưu theo khuyến cáo, điều trị phẫu thuật và/hoặc thiết bị hỗ trợ. Tuổi, tình trạng già yếu và các vấn đề tâm lý thường ảnh hưởng tiêu cực đến cả kết cục và việc lựa chọn biện pháp điều trị ở các bệnh nhân này [4].

Nhìn chung, việc điều trị bệnh nhân suy tim giai đoạn cuối (giai đoạn D) nên được quản lý bởi các cơ sở chuyên khoa tim mạch và phối hợp chăm sóc liên ngành, lấy bệnh nhân làm trung tâm. Lựa chọn điều trị bao gồm các thuốc vận mạch ngắn hạn hoặc dài hạn, ghép tim, các thiết bị hỗ trợ tuần hoàn hoặc

chăm sóc giảm nhẹ. Mặc dù ghép tim là lựa chọn tốt nhất nhưng việc số người hiến tạng giới hạn làm hạn chế tác động tổng thể của nó. Cơ quan liên ngành về hỗ trợ tuần hoàn cơ học (The Interagency Registry for mechanically Assisted Circulation Support – INTERMACS) đã đề xuất bảy mô hình cho phép phân tầng hơn nữa nhóm bệnh nhân suy tim tiến triển khi lựa chọn biện pháp điều trị tối ưu [5].

LÂM SÀNG

Ở các bệnh nhân suy tim giai đoạn cuối, suy giảm chức năng tâm thất và giảm cung lượng tim dẫn đến các triệu chứng giảm tưới máu ngoại vi và ứ trệ tuần hoàn tiến triển và dai dẳng. Chính vì những cơ chế này, suy tim được xác định là một hội chứng lâm sàng. Tình trạng ứ trệ thường biểu hiện bằng khó thở, giảm khả năng gắng sức và phù ngoại vi, có thể biểu hiện phù phổi kèm theo hoặc không kèm theo suy hô hấp. Mạch nãy kém, nhịp tim nhanh, đầu chi lạnh, thay đổi tình trạng tinh thần là dấu hiệu của giảm tưới máu ngoại vi. Các bệnh nhân này thường có biểu hiện cả các dấu hiệu của suy giảm chức năng cơ quan đích như suy thận cấp hoặc mạn tính hoặc các dấu hiệu tổn thương gan. Hạ huyết áp và/hoặc suy giảm tưới máu ruột có thể dẫn đến các triệu chứng bụng như buồn nôn, nôn và đau bụng. Hơn nữa, giảm tưới máu ruột và suy giảm chức năng gan thận có thể dẫn đến những bất thường nghiêm

trọng về dược động học của thuốc, đặc biệt các thuốc dùng đường uống [6].

Trên lâm sàng, phân loại gồm 4 nhóm thường được sử dụng để mô tả tình trạng huyết động bệnh nhân, từ đó hướng dẫn các bác sĩ trong tiếp cận điều trị. Bệnh nhân được phân loại dựa vào sự có mặt hay không của tình trạng sung huyết (“khô” hay “ướt”) và tưới máu (“ấm” hay “lạnh”) [7].

Tiếp cận chẩn đoán

Nền tảng trong chẩn đoán suy tim là việc tìm nguyên nhân một cách tỉ mỉ, hoặc loại trừ tình trạng tiến triển của bệnh lý nền (ví dụ: bệnh động mạch vành). Cần phát hiện và loại trừ các tình trạng có thể làm cho suy tim nặng lên như bệnh van tim, suy giáp hoặc cường giáp, thiếu máu, rối loạn nhịp tim). Các hệ thống hướng dẫn điều trị khuyến cáo thực hiện các xét nghiệm cơ bản bao gồm natriuretic peptide, điện giải đồ, chức năng gan thận. Bên cạnh đó, X- quang ngực, điện tâm đồ 12 chuyển đạo và siêu âm tim 2D nên được thực hiện. Nên đo đường kính tĩnh mạch chủ dưới để đánh giá tình trạng dịch trong lòng mạch. Nếu có thể, nên thực hiện các test gắng sức (test đi bộ 6 phút, VO₂ max), đặc biệt ở các bệnh nhân là ứng viên ghép tim hoặc cần thiết bị hỗ trợ tuần hoàn cơ học.

Thông tim phải với catheter động mạch phổi được khuyến cáo ở tất cả các bệnh nhân trong quá trình đánh giá cho ghép tim hoặc hỗ trợ tuần hoàn cơ học. Thăm dò này nên được cân nhắc ở các bệnh nhân có suy hô hấp hoặc giảm tưới máu hệ thống khi việc đánh giá lâm sàng chưa đem lại đầy đủ thông tin [6, 8, 9].

CÁC THUỐC TĂNG CO BÓP CƠ TIM

Vai trò của các thuốc tăng co bóp cơ tim trong suy tim tiến triển vẫn còn gây tranh cãi do thiếu các thử nghiệm lâm sàng lớn và ngẫu nhiên, đặc biệt là đối với nhóm bệnh nhân có rối loạn chức năng cơ

quan đích không thể dung nạp các thuốc điều trị suy tim theo khuyến cáo. Lưu ý rằng, không có thử nghiệm nào cho thấy sự cải thiện tiên lượng với bất kì thuốc tăng co bóp cơ tim nào. Mặt khác, một vài nghiên cứu hồi cứu và phân tích gộp lại gợi ý là sử dụng các thuốc tăng co bóp làm tăng tử vong so với giả dược [10].

Dobutamin

Dobutamine là một chất chủ vận β 1-adrenoceptor phụ thuộc vào cAMP và thường được sử dụng để cải thiện sự tưới máu cơ quan ở những bệnh nhân có cung lượng tim thấp. Một số thử nghiệm đã được thực hiện trong những thập kỷ qua để đánh giá kết quả ở bệnh nhân suy tim tiến triển và/hoặc suy tim cấp với một phân tích gộp được công bố vào năm 2012 bao gồm 673 bệnh nhân. Mặc dù nhiều thử nghiệm với phương pháp thiết kế chưa chuẩn mực và chỉ có một số ít đáp ứng các tiêu chuẩn của phân tích gộp, kết quả phân tích cho thấy tỷ lệ tử vong chung có xu hướng tăng lên ở những bệnh nhân được điều trị bằng dobutamine [11].

Milrinone

Milrinone là một chất ức chế PDE-3 dẫn đến tăng nồng độ cAMP nội bào. Có hai thử nghiệm lớn và đáng chú ý đánh giá lợi ích của milrinone ở bệnh nhân suy tim độ cao. Đầu tiên, thử nghiệm OPTIME-CHF bao gồm 951 bệnh nhân dùng milrinone so với giả dược trong 48 giờ cho thấy không có sự khác biệt đối với bệnh nhân bị bệnh cơ tim không do thiếu máu, trong khi bệnh nhân bị bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ cho thấy tăng tỷ lệ tử vong trong 60 ngày [12].

Thứ hai, thử nghiệm PROMISE gồm 1088 bệnh nhân suy tim có triệu chứng dù đã điều trị đúng các thuốc theo khuyến cáo, điều trị bằng milrinone đường uống và giả dược. Tại thời điểm 6 tháng, nhóm có sử dụng milrinone có tỷ lệ tử vong và tái nhập viện cao hơn [13].

Levosimendan

Levosimendan là chất nhạy cảm canxi độc lập với cAMP và chất hoạt hóa kênh kali nhạy cảm ATP. Một phân tích gộp được công bố gần đây gợi ý sử dụng levosimendan ngắt quãng trong suy tim độ cao giúp giảm đáng kể tỷ lệ tử vong, mặc dù cần lưu ý rằng các thử nghiệm đưa vào phân tích gộp không đồng nhất [14]. Trong số những thử nghiệm này, thử nghiệm LION-HEART, một thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, nhằm đánh giá hiệu quả và sự an toàn của tiêm tĩnh mạch ngắt quãng levosimendan ở bệnh nhân suy tim độ cao điều trị ngoại trú. Sau 180 ngày, nhóm levosimendan cho thấy nồng độ natriuretic peptide và tỷ lệ tái nhập viện vì suy tim thấp hơn đáng kể [15].

Các hướng dẫn hiện tại khuyến cáo sử dụng các thuốc tăng co bóp đường tĩnh mạch liên tục ở bệnh nhân rối loạn chức năng tâm thu có cung lượng tim thấp và bằng chứng của giảm tưới máu hệ thống và/hoặc ứ trệ dịch. Để giảm thiểu tác dụng phụ, nên sử dụng liều thấp nhất có thể và thường xuyên đánh giá khả năng ngừng thuốc. Sử dụng lâu dài có thể được xem xét trong trường hợp điều trị giảm nhẹ [8,9].

TIÊU CHUẨN VÀ ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ THIẾT BỊ HỖ TRỢ THẤT TRÁI

Hỗ trợ tuần hoàn cơ học được chỉ định ở các bệnh nhân đã điều trị nội khoa tối ưu nhưng vẫn tiến triển các triệu chứng, giảm khả năng gắng sức và tái nhập viện do suy tim nhiều lần. Mục tiêu của hỗ trợ tuần hoàn cơ học loại bỏ áp lực của tâm thất bị suy và duy trì tưới máu cơ quan đích.

Hỗ trợ tuần hoàn cơ học trong suy tim cấp

Bệnh nhân sốc tim cấp tính và ở nhóm INTERMACS 1 (Bảng 1) [8] có thể có lợi khi điều trị bằng tuần hoàn cơ học ngắn hạn như các thiết bị hỗ trợ tim qua da, trao đổi oxy qua màng ngoài cơ thể (extracorporeal membrane oxygenation - ECMO) để hỗ trợ cả thất trái và thất phải cho đến khi tim và chức năng các cơ quan khác như gan, thận được phục hồi. Thông thường, việc sử dụng các thiết bị hỗ trợ giới hạn trong vài ngày đến vài tuần. Tuy nhiên, chỉ có các bằng chứng hạn chế về lợi ích của tuần hoàn cơ học hỗ trợ tạm thời ở những bệnh nhân kháng trị với liệu pháp điều trị tiêu chuẩn, bao gồm các thuốc tăng co bóp.

Bảng 1. Chỉ định của tuần hoàn cơ học hỗ trợ

Liệu pháp điều trị bắc cầu trong khi chờ quyết định	Sử dụng tuần hoàn cơ học hỗ trợ trong thời gian ngắn (ví dụ ECMO) ở những bệnh nhân shock tim đến khi huyết động và tưới máu cơ quan ổn định. Các chống chỉ định đã được loại trừ (tổn thương não sau cấp cứu ngừng tuần hoàn) và các lựa chọn điều trị khác bao gồm dụng cụ hỗ trợ thất trái hoặc ghép tim có thể cân nhắc
Liệu pháp điều trị bắc cầu để trở thành ứng viên ghép tim	Sử dụng tuần hoàn cơ học hỗ trợ (thường là thiết bị hỗ trợ thất trái) để cải thiện chức năng cơ quan đích để biến bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn thành đủ tiêu chuẩn ghép tim
Liệu pháp điều trị bắc cầu để chờ ghép tim	Sử dụng tuần hoàn cơ học hỗ trợ (thiết bị hỗ trợ thất trái hoặc hai thất) để giữ bệnh nhân có nguy cơ tử vong cao trước ghép tim sống đến khi có người hiến tạng.
Liệu pháp điều trị bắc cầu để hồi phục	Sử dụng tuần hoàn cơ học (thiết bị hỗ trợ thất trái) để giữ bệnh nhân sống đến khi chức năng tim hồi phục đủ để bỏ hỗ trợ tuần hoàn cơ học
Biện pháp điều trị cuối cùng	Sử dụng tuần hoàn cơ học lâu dài (thiết bị hỗ trợ thất trái) như một biện pháp thay thế cho ghép tim ở bệnh nhân suy tim giai đoạn cuối không đủ điều kiện để ghép tim hoặc thời gian chờ ghép tim kéo dài

Một vài thử nghiệm ngẫu nhiên như thử nghiệm PROTECT II trên những bệnh nhân can thiệp mạch vành nguy cơ cao, có chức năng thất trái bị suy giảm cho thấy tỷ lệ xảy ra các biến cố chính trong 30 ngày không có sự khác biệt ở với bệnh nhân đặt bóng đối xung hoặc thiết bị hỗ trợ huyết động [17].

Hỗ trợ tuần hoàn cơ học được phân tích trong một nghiên cứu phân tích gộp gồm 3 thử nghiệm lâm sàng so sánh với bóng đối xung động mạch chủ trong tổng số 100 bệnh nhân sốc tim. Cho thấy, hỗ trợ tuần hoàn cơ học là an toàn và đem lại hiệu quả huyết động tốt hơn nhưng không cải thiện tỷ lệ tử vong trong 30 ngày và liên quan với biến cố chảy máu nhiều hơn [18]. Vì vậy, bằng chứng cho việc sử dụng tuần hoàn cơ học hỗ trợ qua da tạm thời như một phương pháp điều trị hiệu quả cho các trường hợp sốc tim cấp tính là khá yếu. Mặc dù quyết định rút tuần hoàn cơ học hỗ trợ sau khi bệnh nhân bắt đầu ổn định là một thách thức. Tuy nhiên, điều đó nên thực hiện khi tim không có tiềm năng phục hồi và bệnh nhân không đủ điều kiện để hỗ trợ tuần hoàn cơ học vĩnh viễn hoặc ghép tim.

Hỗ trợ tuần hoàn cơ học trong suy tim mạn tính giai đoạn cuối

Do số lượng người hiến tạng ngày càng giảm đồng thời tăng số lượng bệnh nhân suy tim mạn tính, kháng trị ngày càng tăng, thời gian chờ đợi của bệnh nhân trong danh sách chờ ghép tim ngày càng dài hơn [19]. Ngay cả trong tình trạng khẩn cấp theo các quy tắc EUROTRANSPLANT, thời gian chờ ghép của bệnh nhân vẫn lên tới 12 tháng. Số lượng bệnh nhân trong danh sách chờ ghép tim hàng năm gấp ba lần so với thực tế được cấy ghép, và tỷ lệ tử vong trên danh sách chờ ghép EUROTRANSPLANT năm 2013 là 21,7% [19].

Gần đây, sự ra đời của các chiến lược hỗ trợ cơ học dài hạn đã làm tăng tỷ lệ sống còn của bệnh nhân sau khi cấy ghép thiết bị hỗ trợ tâm thất. Đáng chú ý, tỷ lệ sống ngắn hạn (tới 3 năm) của bệnh

nhân sử dụng dụng cụ hỗ trợ thất trái với bơm ly tâm cho thấy có thể so sánh với những người sau ghép tim [20–22]. Các nghiên cứu về kết quả dài hạn vẫn còn ít. Sử dụng tuần hoàn cơ học hỗ trợ lâu dài chỉ nên thực hiện ở những trung tâm được đào tạo chuyên sâu (Bảng 2) [30].

Phần lớn cấy ghép thiết bị hỗ trợ thất được thực hiện ở những bệnh nhân ở phân độ INTERMACS 1-3. Tuy nhiên, những dữ liệu gần đây cho thấy rằng việc cấy thiết bị hỗ trợ thất trái sớm ở những bệnh nhân ít triệu chứng hơn với ít tổn thương cơ quan hơn đem lại tiên lượng tốt hơn so với bệnh nhân giai đoạn cấp tính nặng, cũng như so sánh với bệnh nhân chỉ tiếp tục điều trị nội khoa [25]. Nghiên cứu INTERMACS cho thấy kết quả tốt hơn ở bệnh nhân cấy thiết bị hỗ trợ thất với phân độ INTERMACS cao hơn [5, 29].

Các biến chứng chính của tuần hoàn cơ học vĩnh viễn hoặc dài hạn là chảy máu, huyết khối tắc mạch (cả hai đều có thể gây đột quỵ), huyết khối trong bơm, nhiễm trùng đường vào và thiết bị hồng [23-26]. Sự xuất hiện của rối loạn chức năng gan và thận, các rối loạn về huyết, đông máu và nồng độ albumin huyết thanh thấp có liên quan đến kết cục tồi tệ hơn [27, 28].

Suy thất phải sau phẫu thuật là một trong những thách thức trước và sau cấy thiết bị hỗ trợ thất trái, làm tăng tỷ lệ tử vong xung quanh phẫu thuật. Do đó, đánh giá chi tiết về chức năng thất phải trước khi cấy thiết bị hỗ trợ thất là bắt buộc. Trong những trường hợp nặng không đáp ứng với điều trị nội khoa đơn thuần, có thể xem xét cấy thiết bị hỗ trợ tâm thất phải tạm thời (vài ngày đến vài tuần) bên cạnh cấy ghép LVAD [8]. Ở những bệnh nhân suy cả thất phải và thất trái mạn tính hoặc có nguy cơ cao suy thất phải vĩnh viễn sau khi cấy ghép thiết bị hỗ trợ thất trái, cấy ghép sớm thiết bị hỗ trợ hai thất có thể là cần thiết. Tuy nhiên, bệnh nhân cần hỗ trợ hai thất dài hạn phải đủ điều kiện ghép tim,

vì thiết bị hỗ trợ hai thất không phải liệu pháp đích phù hợp. Kết quả của thiết bị hỗ trợ hai thất kém hơn so với điều trị thiết bị hỗ trợ thất trái, và do đó, điều trị hỗ trợ thất nên được xem xét chỉ định trước khi chức năng thất phải giảm xuống [8].

Một lựa chọn khác ở những bệnh nhân suy chức

năng hai thất là cấy tim nhân tạo hoàn toàn và loại bỏ trái tim tự nhiên. Tuy nhiên, điều này chỉ giới hạn ở những bệnh nhân không thể điều trị bằng thiết bị hỗ trợ thất trái (thông liên thất sửa chữa thất bại, vỡ tim), lựa chọn ghép tim và chức năng nội tạng ổn định (Bảng 3) [8].

Bảng 2. Phân loại INTERMACS ở bệnh nhân suy tim độ cao

INTEMACS	NYHA	Đặc điểm	Thiết bị	Tỷ lệ sống hàng năm với thiết bị hỗ trợ thất trái
Shock tim	IV	Tình trạng huyết động không ổn định mặc dù đã tăng liều các catecholamine và/hoặc sử dụng các thiết bị tuần hoàn cơ học hỗ trợ với tình trạng giảm tưới máu cơ quan đích (sốc tim nặng)	ECMO, thiết bị hỗ trợ qua da	52.6 ± 5.6%
Tình trạng suy sụp tiến triển với thuốc vận mạch hỗ trợ	IV	Dùng thuốc vận mạch hỗ trợ với huyết áp chấp nhận được nhưng nhanh chóng suy giảm chức năng thận, tình trạng dinh dưỡng hoặc các dấu hiệu ứ trệ dịch	ECMO, thiết bị hỗ trợ thất trái	63.1 ± 3.1%
Ổn định nhưng phụ thuộc thuốc vận mạch	IV	Tình trạng huyết động ổn định với thuốc vận mạch liều thấp hoặc trung bình, nhưng cần thiết do huyết áp thấp	Thiết bị hỗ trợ thất trái	78.4 ± 2.5%
Có triệu chứng khi nghỉ	IV	Có thể ngừng tạm thời các thuốc vận mạch, nhưng bệnh nhân thường xuyên tái phát các triệu chứng quá tải dịch	Thiết bị hỗ trợ thất trái	78.7 ± 3.0%
Không dung nạp với gắng sức	IV	Hoàn toàn tránh các hoạt động thể lực, ổn định khi nghỉ nhưng thường có các triệu chứng ứ trệ dịch mức độ trung bình và suy thận	Thiết bị hỗ trợ thất trái	93.0 ± 3.9%
Hạn chế gắng sức	III	Hạn chế các hoạt động thể lực và không có triệu chứng khi nghỉ. Dễ dàng mệt mỏi khi hoạt động thể lực nhẹ	Thiết bị hỗ trợ thất trái/Thảo luận lựa chọn thiết bị hỗ trợ thất trái	
Ổn định	III	Bệnh nhân khó thở NYHA III, hiện tại hoặc gần đây không có tình trạng mất cân bằng dịch	Thảo luận lựa chọn thiết bị hỗ trợ thất trái	

Bảng 3. Bệnh nhân đủ điều kiện để cấy thiết bị hỗ trợ thất trái

Bệnh nhân với triệu chứng nặng > 2 tháng, mặc dù đã điều trị nội khoa và các thiết bị tối ưu, ≥ 1 trong các tiêu chuẩn sau:
 LVEF < 25%, và $VO_2 \text{ max} < 12 \text{ ml/kg/ph}$ nếu đo được
 ≥ 3 lần nhập viện vì suy tim trong 12 tháng vừa qua mà không có yếu tố khởi phát
 Phụ thuộc vào các thuốc tăng co bóp
 Suy chức năng cơ quan tiến triển (suy thận và/hoặc suy gan) do giảm tưới máu và không đủ áp lực đổ đầy tâm thất (áp lực mao mạch phổi $\geq 20 \text{ mmHg}$ và huyết áp tâm thu $\leq 80 - 90 \text{ mmHg}$ hoặc cung lượng tim $\leq 2 \text{ L/ph/m}^2$
 Không có suy thất phải nặng đi kèm với hở ba lá nặng

GHÉP TIM

Mặc dù không có các thử nghiệm ngẫu nhiên, ghép tim được đồng thuận là làm tăng tỷ lệ sống còn, khả năng gắng sức và chất lượng cuộc sống so với điều trị nội khoa dùng thiết bị hỗ trợ [31, 32]. Ghép tim là biện pháp điều trị nguyên nhân suy nhất trong suy tim, với tỷ lệ sống 10 năm là 50%. Thách thức chính của ghép tim là các biến chứng liên quan với miễn dịch bao gồm thải ghép, bệnh mạch máu mô ghép và biến chứng của liệu pháp ức chế miễn dịch gồm bệnh ác tính, suy thận, tăng huyết áp và nhiễm trùng. Thành công của ghép tim bị hạn chế do số lượng người hiến tạng ít.

Chỉ định và chống chỉ định của ghép tim được cập nhật và tổng kết trong bảng 4. Điều quan trọng cần lưu ý là bệnh nhân nhiễm HIV, bệnh lao, viêm gan hoặc bệnh Chagas, đang được điều trị ổn định và nghiêm ngặt, vẫn có thể được coi là ứng cử viên cho ghép tim.

Việc sử dụng tuần hoàn cơ học hỗ trợ thay cho ghép tim, đặc biệt là cấy ghép thiết bị hỗ trợ thất trái, nên được xem xét ở những bệnh nhân có khả năng hồi phục hoặc có bệnh đồng mắc điều trị được, như ung thư, béo phì, suy thận, sử dụng thuốc lá và tăng áp động mạch phổi có đáp ứng với thuốc.

Bảng 4. Chỉ định và chống chỉ định ghép tim

Cần nhắc	Suy tim giai đoạn cuối với triệu chứng nặng, tiên lượng tối, và không còn lựa chọn điều trị khác Có khả năng tuân thủ điều trị chuyên sâu sau phẫu thuật $VO_2 \text{ max} < 14 \text{ ml/ph/kg}$ (hoặc 12 ml/ph/kg ở bệnh nhân đang điều trị chuẩn) Bằng chứng giảm tưới máu ngoại biên và tổn thương cơ quan
Chống chỉ định	Nhiễm trùng đang hoạt động. Bệnh động mạch ngoại biên và mạch máu não mức độ nặng. Tăng áp phổi không thể đảo ngược (thiết bị hỗ trợ thất trái nên được xem xét, sau đó đánh giá lại để lựa chọn ứng viên chờ ghép tim). Ung thư (nên phối hợp với các chuyên gia ung thư để phân tầng từng bệnh nhân về nguy cơ tái phát khối u), Suy thận không thể đảo ngược được (mức lọc cầu thận $< 30 \text{ ml/ph}$). Bệnh hệ thống ảnh hưởng tới nhiều cơ quan; Bệnh phổi hợp nặng khác với tiên lượng xấu BMI trước ghép tim $> 35 \text{ kg/m}^2$ (giảm cân được khuyến cáo để đạt được $\text{BMI} < 35 \text{ kg/m}^2$) Hiện tại còn nghiện rượu và ma túy.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGFC, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR (2016) 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37:2129–2220.
2. Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, Moore AG, Bansal M, He XY, Zhang HP, Donnellan M, Mahler S, Pryor K, Walsh BJ, Nicholson RC, Fairlie WD, Por SB, Robbins JM, Breit SN (1997) MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:11514–11519.
3. Kempf T, Wollert KC (2009) Growth-differentiation factor-15 in heart failure. *Heart Fail Clin* 5:537–547. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2009.04.006>.
4. Wallentin L, Zethelius B, Berglund L, Eggers KM, Lind L, Lindahl B, Wollert KC, Siegbahn A (2013) GDF-15 for prognostication of cardiovascular and cancer morbidity and mortality in men. *PLoS One* 8:e78797. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078797>.
5. Wollert KC, Kempf T (2012) GDF-15 in heart failure: providing insight into end-organ dysfunction and its recovery? *Eur J Heart Fail* 14:1191–1193. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs158>
6. Kempf T, Eden M, Strelau J, Naguib M, Willenbockel C, Tongers J, Heineke J, Kotlarz D, Xu J, Molkentin JD, Niessen HW, Drexler H, Wollert KC (2006) The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circ Res* 98:351–360. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000202805.73038.48>.
7. Kempf T, Horn-Wichmann R, Brabant G, Peter T, Allhoff T, Klein G, Drexler H, Johnston N, Wallentin L, Wollert KC (2007) Circulating concentrations of growth-differentiation factor 15 in apparently healthy elderly individuals and patients with chronic heart failure as assessed by a new immunoradiometric sandwich assay. *Clin Chem* 53:284–291. <https://doi.org/10.1373/clinc hem.2006.076828>.
8. Kempf T, Zarbock A, Widera C, Butz S, Stadtmann A, Rossaint J, Bolomini-Vittori M, Korf-Klingebiel M, Napp LC, Hansen B, Kanwischer A, Bavendiek U, Beutel G, Hapke M, Sauer MG, Laudanna C, Hogg N, Vestweber D, Wollert KC (2011) GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice. *Nat Med* 17:581–588. <https://doi.org/10.1038/nm.2354>.
9. Rosenberg M, Zugck C, Nelles M, Juenger C, Frank D, Rempis A, Giannitsis E, Katus HA, Frey N (2008) Osteopontin, a new prognostic biomarker in patients with chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 1:43–49. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.107.746172>
10. Roderburg C, Benz F, Cardenas DV, Lutz M, Hippe HJ, Luedde T, Trautwein C, Frey N, Koch A, Tacke F, Luedde M (2015) Persistently elevated osteopontin serum levels predict mortality in critically ill patients. *Crit Care* 19:271. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0988-4>
11. Edelmann F, Holzendorf V, Wachter R, Nolte K, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Duvinage A, Unkelbach I, Dungen HD, Tschöpe C, Herrmann-Lingen C, Halle M, Hasenfuss G, Gelbrich G, Stough WG, Pieske BM (2015) Galectin-3 in patients with heart failure with preserved ejection fraction:

results from the Aldo-DHF trial. *Eur J Heart Fail* 17:214–223. <https://doi.org/10.1002/ejhf.203>.

12. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Lehrke S, Wiegand U, Tolg R, Weidtmann B, Hartmann F, Richardt G, Katus HA (2001) Admission troponin T level predicts clinical outcomes, TIMI flow, and myocardial tissue perfusion after primary percutaneous intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 104:630–635

13. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, Katus HA (1992) The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 327:146–150. <https://doi.org/10.1056/NEJM199207163270302>

14. Frankenstein L, Remppis A, Giannitis E, Frankenstein J, Hess G, Zdunek D, Doesch A, Zugck C, Katus HA (2011) Biological variation of high sensitive Troponin T in stable heart failure patients with ischemic or dilated cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol* 100:633–640. <https://doi.org/10.1007/s00392-011-0285-4>

15. Seliger SL, Hong SN, Christenson RH, Kronmal R, Daniels LB, Lima JAC, de Lemos JA, Bertoni A, deFilippi CR (2017) High-sensitive cardiac troponin T as an early biochemical signature for clinical and subclinical heart failure: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circulation* 135:1494–1505. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025505>

16. Haas J, Frese KS, Peil B, Kloos W, Keller A, Nietsch R, Feng Z, Muller S, Kayvanpour E, Vogel B, Sedaghat-Hamedani F, Lim WK, Zhao X, Fradkin D, Kohler D, Fischer S, Franke J, Marquart S, Barb I, Li DT, Amr A, Ehlermann P, Mereles D, Weis T, Hassel S, Kremer A, King V, Wirsz E, Isnard R, Komajda M, Serio A, Grasso M, Syrris P, Wicks E, Plagnol V, Lopes L, Gadgaard T, Eiskjaer H, Jorgensen M, Garcia-Giustiniani D, Ortiz-Genga M, Crespo-Leiro MG, Deprez RH, Christiaans I, van Rijsingen IA, Wilde AA, Waldenstrom A, Bolognesi M, Bellazzi R, Morner S, Bermejo JL, Monserrat L, Villard E, Mogensen J, Pinto YM, Charron P, Elliott P, Arbustini E, Katus HA, Meder B (2015) Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 36:1123–1135. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu301>

17. Meder B, Haas J, Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Frese K, Lai A, Nietsch R, Scheiner C, Mester S, Bordalo DM, Amr A, Dietrich C, Pils D, Siede D, Hund H, Bauer A, Holzer DB, Ruhparwar A, Mueller-Hennessen M, Weichenhan D, Plass C, Weis T, Backs J, Wuerstle M, Keller A, Katus HA, Posch AE (2017) Epigenome-Wide Association Study identifies cardiac gene patterning and a novel class of biomarkers for heart failure. *Circulation* 136:1528–1544. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027355>.

18. Pang L, Hu J, Zhang G, Li X, Zhang X, Yu F, Lan Y, Xu J, Pang B, Han D, Xiao Y, Li X (2016) Dysregulated long intergenic non-coding RNA modules contribute to heart failure. *Oncotarget* 7:59676–59690. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10834>

19. McMurray JJ (2015) Improving outcomes in heart failure: a personal perspective. *Eur Heart J* 36:3467–3470. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv565>

20. Bohm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L, Investigators S (2010) Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 376:886–894. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61000-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61000-0)

doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61259-7.

21. Bavendiek U, Aguirre Davila L, Schwab SA, Phillip SA, West- enfeld R, Maier LS, Stoerk S, Weber K, Koch A, Bauersachs J, Group D-Hs (2017) P6168 Digitoxin serum concentrations affecting patient safety and potential outcome in patients with HF_rEF-analyses of the ongoing DIGIT-HF-trial. *Eur Heart J* 38(suppl_1):P6168.

22. Digitalis Investigation G (1997) The effect of digoxin on mortal- ity and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 336:525–533. <https://doi.org/10.1056/NEJM199702203360801>

23. Ahmed A, Aronow WS, Fleg JL (2006) Predictors of mortality and hospitalization in women with heart failure in the Digitalis Investigation Group trial. *Am J Ther* 13:325–331

24. Tschope C, Birner C, Bohm M, Bruder O, Frantz S, Luchner A, Maier L, Stork S, Kherad B, Laufs U (2018) Heart failure with preserved ejection fraction: current management and future strate- gies: expert opinion on the behalf of the Nucleus of the “Heart Failure Working Group” of the German Society of Cardiology (DKG). *Clin Res Cardiol* 107:1–19. <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1170-6>

25. Ferrari R, Bohm M, Cleland JG, Paulus WJ, Pieske B, Rapezzi C, Tavazzi L (2015) Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas. *Eur J Heart Fail* 17:665–671. <https://doi.org/10.1002/ejhf.304>

26. Bohm M, Perez AC, Jhund PS, Reil JC, Komajda M, Zile MR, McKelvie RS, Anand IS, Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Committees IP, Investigators (2014) Relationship between heart rate and mortality and morbidity in the irbesartan patients with heart failure and preserved systolic function trial (I-Preserve). *Eur J Heart Fail* 16:778–787. <https://doi.org/10.1002/ejhf.85>

27. Westermann D, Kasner M, Steendijk P, Spillmann F, Riad A, Weitmann K, Hoffmann W, Poller W, Pauschinger M, Schultheiss HP, Tschope C (2008) Role of left ventricular stiff- ness in heart failure with normal ejection fraction. *Circula- tion* 117:2051–2060. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIO NAHA.107.716886>

28. Westermann D, Lindner D, Kasner M, Zietsch C, Savvatis K, Escher F, von Schlippenbach J, Skurk C, Steendijk P, Riad A, Poller W, Schultheiss HP, Tschope C (2011) Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail* 4:44– 52. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451>

29. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M, Anker SD, Baba- lis D, Roughton M, Coats AJ, Poole-Wilson PA, Flather MD, Investigators S (2009) Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricu- lar ejection fraction: data from SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 53:2150–2158. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.046>

30. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Col- antonio C, Kamke W, Duvinage A, Stahrenberg R, Durstewitz K, Loffler M, Dungen HD, Tschope C, Herrmann-Lingen C, Halle M, Hasenfuss G, Gelbrich G, Pieske B, Aldo DHFI (2013) Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA* 309:781–791. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.905>

31. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz

- R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM, Investigators T (2014)** Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 370:1383–1392. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313731>.
- 32. Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R, Gelbrich G, Dungen HD, Duvinage A, Hoischen N, von Oehsen K, Schwarz S, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B, Edelman F (2015)** Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial. *Eur J Prev Cardiol* 22:582–593. <https://doi.org/10.1177/2047487314526071>.
- 33. Hasenfuss G, Hayward C, Burkhoff D, Silvestry FE, McKenzie S, Gustafsson F, Malek F, Van der Heyden J, Lang I, Petrie MC, Cleland JG, Leon M, Kaye DM, Investigators RL-Hs (2016)** A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 trial. *Lancet* 387:1298–1304. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00704-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00704-2).
- 34. Sondergaard L, Reddy V, Kaye D, Malek F, Walton A, Mates M, Franzen O, Neuzil P, Ihlemann N, Gustafsson F (2014)** Transcatheter treatment of heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction using a novel interatrial implant to lower left atrial pressure. *Eur J Heart Fail* 16:796–801. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1111>
- 35. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM, Group ESCSD (2016)** 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 37:2768–2801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>.