

Sử dụng Sildenafil trong điều trị tăng áp lực động mạch phổi ở bệnh nhân suy tim trái mạn tính

Trần Lâm

Bệnh viện Đa khoa Quảng Nam

TÓM TẮT

Nền tảng và cơ sở: Hiện nay, chưa có một chọn lựa điều trị đặc hiệu nào đối với biến chứng tăng áp phổi ở bệnh nhân suy tim trái mạn tính. Nhiều nghiên cứu cho thấy việc sử dụng kéo dài Sildenafil có thể làm giảm áp lực động mạch phổi ở quần thể bệnh nhân này. Đối tượng và phương pháp: 61 bệnh nhân suy tim trái mạn với tăng áp phổi, đang được điều trị nội khoa theo phát đồ chuẩn, được phân ngẫu nhiên thành 2 nhóm: nhóm sildenafil (được bổ sung sildenafil, liều trung bình 50 mg/ngày) và nhóm chứng (không bổ sung sildenafil).

Kết quả: Sau 4 tuần điều trị, tỷ lệ NYHA IV, điểm chất lượng cuộc sống Minnesota, khoảng cách đi bộ 6 phút và áp lực động mạch phổi trung bình của nhóm sildenafil cải thiện có ý nghĩa so với ban đầu (-15%, -19, +11 m, -9 mmHg, lần lượt, $p < 0,01$), và cải thiện có ý nghĩa so với nhóm chứng (-15% sv -9%, -19 sv -10, +11 m sv +7 m, -9 mmHg sv -2 mmHg, lần lượt, $p < 0,01$).

Kết luận: Sildenafil được dung nạp tốt, nó có thể là chọn lựa điều trị thích hợp cho những bệnh nhân suy tim trái đã phát triển tăng áp phổi thứ phát.

MỞ ĐẦU

Trên thế giới, tăng áp phổi (TAP) gặp ở 68-78% bệnh nhân (BN) rối loạn chức năng tâm thu thất trái nặng mạn tính. Ở Việt Nam, bệnh van 2 lá hậu thấp là nguyên nhân thường gặp nhất của TAP. Tuy nhiên, bệnh tăng huyết áp (THA) và bệnh tim thiếu máu cục bộ ngày càng gặp phổ biến cũng là nguyên nhân quan trọng của TAP. Sự xuất hiện TAP ở BN mắc bệnh tim trái liên quan với tiên lượng xấu. Tuy nhiên, hiện nay chưa có một chọn lựa điều trị đặc hiệu nào đối với biến chứng này. Những nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy các chất ức chế men phosphodiesterase typ 5 (PDE-5) có thể đảo ngược được quá trình tái cấu trúc bất lợi của tim, đồng thời cải thiện chức năng mạch máu, thận và thần kinh thể dịch. Và những nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh các thuốc ức chế PDE-5, mà đại diện là Sildenafil, giúp cải thiện khả năng gắng sức và tình trạng lâm sàng của

BN bị TAP thứ phát do bệnh tim trái với EF giảm. Chúng tôi nghĩ rằng sử dụng kéo dài Sildenafil có thể làm giảm áp lực động mạch phổi và tăng khả năng gắng sức ở BN suy tim trái mạn tính với TAP thứ phát.

Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: Đánh giá hiệu quả của Sildenafil uống trên tình trạng chức năng (NYHA), khả năng gắng sức, chất lượng cuộc sống, chức năng thất trái (EF) và áp lực động mạch phổi ở bệnh nhân suy tim trái mạn tính với tăng áp phổi thứ phát.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm những bệnh nhân suy tim trái nặng mạn tính, điều trị tại Khoa nội tim mạch Bệnh viện Đa khoa tỉnh Quảng Nam từ tháng 2 đến tháng 9 năm 2013.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

BN có tuổi ≥ 18 bị suy tim trái mạn tính, NYHA III- IV, EF < 40%, áp lực ĐMP trung bình (mPAP) lúc nghỉ > 25mmHg, đang được điều trị nội khoa theo phát đồ chuẩn.

Tiêu chuẩn loại trừ

Không nhận vào nghiên cứu nếu BN có một trong những vấn đề sau:

- Giới hạn khả năng gắng sức do nguyên nhân ngoài tim.
- Dễ khởi phát thiếu máu cục bộ cơ tim (phi đại thất trái đồng tâm, hẹp nặng van ĐMC,...)
- Huyết động không ổn định,
- Đang điều trị nitrate,
- Đang sử dụng lâu dài các thuốc gây ức chế cytochrome P450 3A4.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Tiến cứu, ngẫu nhiên, đối chứng, nhãn mở.

Quy trình nghiên cứu

Bao gồm các bước sau

- **Bước 1:** Khởi đầu nghiên cứu, BN được đánh giá các vấn đề sau:

+ Ghi nhận tiền sử, bệnh sử, khám lâm sàng, đo ECG

+ Siêu âm tim: tầm soát nguyên nhân, đánh giá EF thất trái, đo áp lực ĐMP trung bình (mPAP).

+ Chọn những BN có tăng mPAP đưa vào lộ nghiên cứu

+ Đánh giá chất lượng cuộc sống bằng bộ câu hỏi Minnesota Living With Heart Failure questionnaire (phụ lục 1).

+ Thực hiện trắc nghiệm đi bộ 6 phút (6-minute walk distance).

+ Sau đó, BN được phân ngẫu nhiên thành 2 nhóm: nhóm sildenafil (được bổ sung sildenafil vào điều trị chuẩn) và nhóm chứng (không bổ sung sildenafil).

+ Liều lượng: Sildenafil liều khởi đầu 25mg/lần x 2 lần / ngày; sau 3-4 ngày, nếu BN dung nạp tốt, tiếp tục tăng lên 25 mg x 3 lần / ngày

- **Bước 2:** Sau 4 tuần điều trị, BN được đánh giá lại các yếu tố như đã làm ở bước 1. So sánh kết quả trước và sau điều trị.

Công cụ nghiên cứu

bao gồm:

- Bộ câu hỏi đánh giá chất lượng cuộc sống Minnesota Living With Heart Failure questionnaire (phụ lục 1)
- Máy đếm khoảng cách đi bộ 6 phút,
- Máy đo ECG, máy siêu âm tim.

Xử lý số liệu

Bằng các thuật toán thống kê y học.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Đặc điểm ban đầu của nhóm nghiên cứu

Trong tổng số 78 BN suy tim nặng mạn tính nhập viện, chúng tôi phát hiện có 61 BN (78,2%) thỏa mãn tiêu chuẩn chẩn đoán tăng áp ĐMP. 61 BN này được phân ngẫu nhiên thành 2 nhóm: nhóm sử dụng sildenafil gồm 31 BN, và nhóm chứng (không dùng sildenafil) gồm 30 BN còn lại. Một số đặc điểm ban đầu của 2 nhóm được trình bày trong bảng 1:

- Tuổi, giới, tần suất, nguyên nhân: Ở các nước Âu Mỹ, tỷ lệ mới mắc của suy tim tăng theo tuổi, chỉ từ 0.02/%o mỗi năm ở nhóm tuổi 25-34 lên đến 11,6 %o ở tuổi 85 trở lên. Tuy nhiên, tỷ lệ hiện mắc thực sự của TAP liên quan bệnh tim trái là không rõ, nhưng những bằng chứng hiện nay cho thấy TAP xuất hiện với một tỷ lệ lớn ở BN suy tim. Tỷ lệ hiện mắc TAP ở nhóm BN suy tim với EF giảm thay đổi trong khoảng 16-63% phụ thuộc vào quần thể BN nghiên cứu và tiêu chuẩn sử dụng. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn TAP khi mPAP > 25mmHg, phát hiện có 61/78 BN (78,2%) suy tim trái mạn tính có tăng áp ĐMP, trong đó, nam giới chiếm 54,54%, tuổi thấp nhất 41, tuổi cao nhất 95, tuổi trung bình 64, nhóm tuổi ≥ 70 chiếm 56,35%.

Bảng 1. Một số đặc điểm ban đầu của quần thể nghiên cứu

Đặc điểm của bệnh nhân	Nhóm sildenafil	Nhóm chứng	Chung	p
Tuổi	65±3	63±5	64±5	>0,05
Nam giới (%)	53,67	55,21	54,54	>0,05
NYHA IV (%)	71,12%	73,05%	72,08%	>0,05
Khoảng cách đi bộ 6 phút (m)	32±05	33±02	33±03	>0,05
Nguyên nhân (%):				
Tăng huyết áp	14,04	14,41	14,23	
Bệnh van tim	45,22	43,35	44,28	
Rung nhĩ	26,28	25,67	25,49	>0,05
Bệnh ĐMV	08,05	07,44	07,24	
Nguyên nhân khác	06,41	09,13	08,76	
MLWHFQ	74±06	75±05	74±08	>0,05
EF thất trái (%)	33±3	32±4	32±5	>0,05
ALDMP trung bình (mmHg)	45±35	47±16	46±27	>0,05

- Theo y văn, trong các bệnh van tim bên trái, tỷ lệ TAP tăng theo mức độ nặng của tổn thương van và của triệu chứng. TAP có thể gặp ở 73%-100% BN có bệnh van 2 lá nặng, và tới 30-65% ở BN hẹp van động mạch chủ có triệu chứng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh lý van tim gặp ở 44,28% BN suy tim tăng áp phổi, rung nhĩ mạn 25,49%, tăng huyết áp 14,23%, bệnh mạch vành 07,24%, các nguyên nhân khác 08,76%; sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm BN (p>0,05).

Kết quả sau 1 tháng điều trị

Bảng 2. So sánh 2 nhóm BN sau 1 tháng điều trị

Đặc điểm	Nhóm sildenafil			Nhóm chứng			p
	Ban đầu	Kết thúc	P	Ban đầu	Kết thúc	p	
NYHA IV (%)	71,12	56,44 (-15)	<0,01	73,05%	64,32 (-9)	<0,05	<0,01
NYHA III (%)	28,88	20,73 (-8)	<0,01	26,95%	23,77 (-3)	>0,05	<0,01
Khoảng cách đi bộ 6 phút (m)	32±05	43±04 +11)	<0,01	33±02	37±05 (+4)	<0,05	<0,01
MLWHFQ	74±06	53±08 (-19)	<0,01	75±05	66±07 (-9)	<0,05	<0,01
EF thất trái (%)	33±3	35±2 (+2)	>0,05	32±4	34±3 (+2)	>0,05	>0,05
mPAP (mmHg)	45±15	36±08 (-9)	<0,01	47±16	45±10 (-2)	>0,05	<0,01

Tình trạng chức năng NYHA, điểm chất lượng cuộc sống Minnesota (MLWHFQ), khoảng cách đi bộ 6 phút và mPAP của nhóm sildenafil cải thiện có ý nghĩa sau 1 tháng điều trị ($p < 0,01$), và cải thiện có ý nghĩa so với nhóm chứng ($p < 0,01$). Tuy nhiên, EF của cả 2 nhóm đều không thay đổi có ý nghĩa ($p > 0,05$).

Tình trạng chức năng NYHA

Trong TAP do bệnh tim trái, có nhiều yếu tố tham gia đóng vai trò trong việc xuất hiện TAP. Tỷ lệ mắc TAP trong bệnh suy tim trái mạn tính tăng theo sự suy giảm tình trạng chức năng (NYHA) của BN. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số BN có tình trạng chức năng NYHA IV (72%), không có sự khác biệt giữa 2 nhóm ($p > 0,05$). Sau 4 tuần điều trị, NYHA trong nhóm sildenafil (với liều trung bình 50mg/ngày) cải thiện có ý nghĩa so với nhóm chứng, với tỷ lệ bệnh nhân NYHA IV từ 71% giảm xuống còn 56% (giảm 15%) so với chỉ 9% ở nhóm chứng ($P < 0,01$), và tỷ lệ bệnh nhân NYHA III từ 28,88% giảm xuống 20,73% (giảm 8%) so với chỉ 3% của nhóm chứng ($p < 0,01$). Một nghiên cứu của Lewis và cs [3] bao gồm 34 BN suy tim có triệu chứng với tăng áp ĐMP, được phân ngẫu nhiên điều trị bằng sildenafil (25 tới 75 mg x 3 lần/ngày) hay giả dược trong 12 tuần, cũng cho thấy tình trạng NYHA cải thiện ở 53% bệnh nhân nhóm sildenafil so với 7% ở nhóm chứng, và xấu hơn ở 13% của nhóm sildenafil so với 27% của nhóm chứng ($P = 0,045$).

Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân suy tim

Chất lượng cuộc sống (QL)

Có thể được định nghĩa là cách mà BN chấp nhận tình trạng bệnh tật của họ. Hiện nay, thế giới có 4 bộ câu hỏi được dùng để nghiên cứu chuyên biệt QL của Bn suy tim, đó là: (1) Chronic Heart Failure Questionnaire, (2) Quality of Life Questionnaire in Severe Heart Failure, (3) Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, và (4) Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ). 2 bộ câu hỏi (3) và (4) đầy đủ nhất và được sử dụng rộng rãi. Nghiên

cứu của Cèsar Morcillo và cs [8] cho thấy bộ câu hỏi Minnesota (MLWHFQ) là một công cụ có giá trị do chỉ số này tương quan tốt với NYHA và tiên lượng của BN. Do vậy, chúng tôi sử dụng chỉ số MLWHFQ (gọi tắt là chỉ số Minnesota) để đánh giá chất lượng cuộc sống của BN suy tim trong nghiên cứu này. Đây là bộ công cụ để BN suy tim tự đánh giá chất lượng cuộc sống của mình, bao gồm 21 câu hỏi, trong đó, có 8 câu về ảnh hưởng của suy tim đến tình trạng thực thể, 5 câu về tâm thần kinh, 8 câu về kinh tế xã hội, mỗi câu trả lời được cho điểm từ 0 đến 5. Chỉ số cuối cùng là tổng điểm từ 21 câu trả lời, có thể thay đổi từ 0 đến 105. Tổng điểm Minnesota càng cao có nghĩa là chất lượng cuộc sống càng kém, nó có giá trị dự báo kết cục. Theo một nghiên cứu của Behloul H và cs [9], tổng điểm Minnesota < 24 thể hiện BN có QL tốt, 24-45 là có QL trung bình, khi > 45 có nghĩa là BN có QL kém. Phân tích cho thấy, những giá trị cut-off này tương quan mạnh với tình trạng sống còn, phân loại NYHA, và khoảng cách đi bộ 6 phút của BN suy tim. Trong nghiên cứu của chúng tôi, với đa số là bệnh nhân suy tim NYHA IV (72,08%) nên có điểm minnesota trung bình rất cao 74 ± 08 , không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm sildenafil và nhóm chứng ($p > 0,05$). Khác với nghiên cứu của Lewis [3] mà phần lớn là BN suy tim NYHA II (53%) nên có điểm Minnesota nhỏ hơn, chỉ 52 điểm, tương ứng với chất lượng cuộc sống có khá hơn. Sau 4 tuần điều trị, có sự cải thiện rõ điểm Minnesota ở nhóm sildenafil so với ban đầu và so với nhóm chứng (- 19 so với ban đầu, và - 10 so với nhóm chứng, $P < 0,01$), có nghĩa là QL của BN tăng lên. Trong nghiên cứu của Lewis và cs [3], điểm Minnesota cũng cải thiện trong nhóm sildenafil (giảm 13 ± 5 và 16 ± 5 sau 6 tuần và 12 tuần, $P = 0,007$), và không thay đổi trong nhóm chứng (giảm 14 so với nhóm chứng, $P = 0,01$). Tác giả cho rằng, sự cải thiện chất lượng cuộc sống ở nhóm BN điều trị sildenafil có thể phản ánh qua tăng khả năng gắng sức, mặc dầu có những cơ chế khác liên quan với tác dụng trực tiếp của sildenafil trên hệ thần kinh trung ương.

Khoảng cách đi bộ 6 phút

Trắc nghiệm đi bộ trong 6 phút được dùng để đo khả năng dung nạp với gắng sức trong hoạt động hằng ngày ở BN suy tim. Trong trắc nghiệm này, BN được khuyến khích đi càng xa càng tốt trong thời gian 6 phút. Nếu trong khi đi bộ mà xuất hiện triệu chứng, BN được phép ngưng trắc nghiệm. Nghiên cứu của Gerald Roul và cs [4] bao gồm những BN suy tim NYHA II và III, nhận thấy những BN có khoảng cách đi bộ càng ngắn có tiên lượng càng xấu, và khoảng cách ≤ 300 mét có giá trị dự báo kết cục xấu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, với phần lớn là bệnh nhân NYHA IV nên có khoảng cách đi bộ 6 phút rất thấp, trung bình chỉ 33 mét (không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm, $p > 0,05$); con số này thể hiện tiên lượng của bệnh nhân không mấy sáng sủa. Sau 4 tuần điều trị, sự cải thiện khả năng gắng sức trong nhóm sildenafil thể hiện khá rõ, khoảng cách đi bộ 6 phút tăng lên có ý nghĩa (11 m so với ban đầu, và 7 m so với nhóm chứng, $P < 0,01$). Kết quả nghiên cứu của Lewis và cs [3] cũng cho thấy, nhóm sildenafil cải thiện khoảng cách đi bộ 6 phút (62 m so với ban đầu, $P < 0,004$, và 29 m so với giả dược, $P = 0,047$). Sự cải thiện khả năng gắng sức là do tăng cung lượng tim; có một vài cơ chế có thể giải thích cho sự thay đổi tích cực này. Đó là sự cải thiện chức năng tâm thu thất phải do giảm hậu gánh liên quan đến đề kháng mạch máu phổi đã bị giảm. Một cơ chế khác có thể là do tăng cung lượng tim nhờ tăng áp lực đổ đầy thất trái, mặc dầu không có sự thay đổi thể tích thất trái cuối tâm trương. Ngoài ra, có thể do giảm đề kháng mạch máu hệ thống, tăng co bóp thất phải? [7].

Áp lực động mạch phổi trung bình (mPAP)

Trong nghiên cứu của chúng tôi, mPAP của BN suy tim là 46 ± 27 mmHg, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm ($p > 0,05$). Sau 1 tháng điều trị, mPAP của nhóm sildenafil giảm có ý nghĩa so với ban đầu (-9 mmHg, $p < 0,01$) và so với nhóm chứng (-9 mmHg so với -2 mmHg, $p < 0,01$). Không như NO là chất có thời gian nửa đời rất ngắn và hoàn toàn khó sử dụng trong thực hành lâm sàng để điều trị

duy trì, sildenafil ổn định về mặt dược học hơn và có thể dùng trong nhiều tháng với những hiệu quả thiết thực cho BN tăng áp phổi. Điều thú vị là sildenafil chỉ ảnh hưởng đến những BN có tăng áp phổi chứ không ảnh hưởng đến những thông số huyết động của những BN không tăng áp phổi lúc nghỉ. Trong nghiên cứu của Guazzi M và cs [2], sau 3 và 6 tháng, áp lực ĐMP chỉ giảm ở nhóm sildenafil (từ $33,7$ xuống $25,2$ mm Hg và $23,9$ mm Hg, lần lượt) [2]. Cvelich RG và cs [6] thực hiện một phân tích gộp 4 nghiên cứu bao gồm những BN suy tim NYHA II-III, liều sildenafil từ $75-225$ mg/ngày, với thời gian sử dụng 4 tuần đến 1 năm, cũng nhận thấy liệu pháp sildenafil liên quan với sự cải thiện áp lực ĐMP.

Chức năng tâm thu thất trái (EF)

Trong nghiên cứu của chúng tôi, EF thất trái trung bình là 32%, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm ($p > 0,05$). Sau 1 tháng điều trị, EF của nhóm sildenafil không cải thiện có ý nghĩa so với ban đầu (từ 33% tăng lên 35%, $p > 0,05$), và không khác gì so với nhóm chứng. Lewis và cs [3] cũng kết luận sildenafil không ảnh hưởng đến EF thất trái cũng như thể tích thất trái cuối tâm trương lúc nghỉ hoặc gắng sức. Các nghiên cứu khác cũng nhận thấy sildenafil không ảnh hưởng đến chỉ số tim, áp lực phổi hít và EF thất trái, chỉ có tác dụng làm giảm áp lực ĐMP [7].

Tính an toàn và tác dụng phụ của sildenafil

Những tác dụng phụ của sildenafil thường là nhẹ hoặc vừa phải, chủ yếu liên quan với hiệu quả dẫn mạch (đau đầu, phù mắt, chảy máu cam, hạ huyết áp...). Trong nghiên cứu của Guazzi M và cs [2], không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm về tác dụng phụ, tuy nhiên, tỷ lệ đau đầu xảy ra ở nhóm sildenafil cao hơn so với nhóm chứng (41% so với 12%, $P = 0,047$), nhưng không có biến cố nặng nào xảy ra. Còn trong nghiên cứu của Lewis và cs [3], chỉ có 3 trường hợp phù mắt xảy ra [2]. Nghiên cứu của chúng tôi không phát hiện có tác dụng phụ nào xảy ra, có lẽ do liều sildenafil sử dụng thấp hơn, trung bình chỉ 50 mg/ngày.

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Kết luận

Qua nghiên cứu 78 BN suy tim trái mạn tính điều trị tại Khoa nội TM, chúng tôi nhận thấy:

Tỷ lệ bệnh nhân suy tim trái mạn tính có tăng áp phổi là 78,2%.

Tình trạng chức năng NYHA, điểm chất lượng cuộc sống Minnesota, khoảng cách đi bộ 6 phút và mPAP của nhóm sildenafil cải thiện có ý nghĩa sau 1 tháng điều trị ($p < 0,01$), và cải thiện có ý nghĩa so với nhóm chứng ($p < 0,01$). Tuy nhiên, EF của cả 2 nhóm đều không thay đổi có ý nghĩa ($p > 0,05$).

Kiến nghị

Qua nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy Sildenafil được dung nạp tốt, nó có thể là chọn lựa điều trị thích hợp cho những bệnh nhân suy tim đã phát triển tăng áp phổi thứ phát.

ABSTRACT: Use sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension in patients with chronic left heart failure

Background and basis: Currently, there is not any specific treatment option for pulmonary

hypertensive complication in patients with chronic left heart failure. Many studies have shown that prolonged use of sildenafil can reduce pulmonary artery pressure in this patient population.

Subjects and Methods: 61 patients with chronic left heart failure with pulmonary hypertension, were following medical treatment according to the standard therapy, were randomized into 2 groups: sildenafil group (sildenafil was added, the average dose of 50 mg / day) and control group (no sildenafil).

Results: After 4 weeks of treatment, the rate of NYHA IV, Minnesota quality of life score, 6-minute walk distance and mean pulmonary artery pressure (mPAP) of sildenafil group significantly improved from baseline (-15%, -19, +11 m, -9 mmHg, respectively, $p < 0.01$), and significantly improved compare to the control group (-15% vs -9%, -19 vs -10, +11 m vs +7 m, -9 mmHg vs -2 mmHg, respectively, $p < 0.01$).

Conclusions: Sildenafil was well tolerated, it may be appropriate treatment option for patients with left heart failure developed secondary pulmonary hypertension.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Butler J, Chomsky DB, Wilson JR. Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34: 1802-1806.
2. Guazzi M, Samaja M, Arena R. Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Nov 27;50(22):2136-44. Epub 2007 Nov 13.
3. Gregory D. Lewis, MD; Ravi Shah, MD. Sildenafil Improves Exercise Capacity and Quality of Life in Patients With Systolic Heart Failure and Secondary Pulmonary Hypertension. *Circulation.* 2007; 116: 1555-
4. Gerald Roul, MD, Philippe Germain, MD. Does the 6-minute walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II or III chronic heart failure? *Am Heart J* 1998; 136:449-57.)

5. Guazzi M, Tumminello G, Di Marco F. The effects of phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil on pulmonary hemodynamics and diffusion capacity, exercise ventilatory efficiency, and oxygen uptake kinetics in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Dec 21;44(12):2339-48.
6. Cvelich RG, Roberts SC, Brown JN. Phosphodiesterase type 5 inhibitors as adjunctive therapy in the management of systolic heart failure. *Ann Pharmacother.* 2011 Dec; 45 (12) : 1551-8.
7. Arnon Blum MD. Treating Heart Failure With Sildenafil. *Congestive Heart Failure.* Volume 15, Issue 4, 181-185, July/August 2009.
8. Cèsar Morcillo, Ofelia Aguado. Utility of the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire for Assessing Quality of Life in Heart Failure Patients. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60:1093-6.- Vol. 60 Num.10.
9. Behloul H, Feldman DE. Identifying relative cut-off scores with neural networks for interpretation of the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009;2009:6242-6.

Phụ lục 1: BẢNG ĐIỂM CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG MINESOTA
Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ)

TT	NỘI DUNG	ĐIỂM SỐ					
		Không	Rất ít		Rất nhiều		
		0	1	2	3	4	5
1	Bạn có phù ở cổ chân, cẳng chân...không?						
2	Bệnh làm cho bạn chi luanh quanh sân, nhà?						
3	Bệnh có gây khó khăn cho công việc của bạn hay gia đình không?						
4	Bạn có phải ngồi hoặc nằm nghỉ cả ngày không?						
5	Bạn có mệt lã, đuối sức không?						
6	Bạn có khó khăn trong việc kiếm sống hàng ngày không?						
7	Bạn có khó khăn khi đi lại hoặc leo cầu thang không?						
8	Bạn có khó thở không?						
9	bạn có khó ngủ về đêm không?						
10	Bạn có biếng ăn những thứ bạn thích không?						
11	Bạn có gặp khó khăn khi phải đi xa khỏi nhà không?						
12	Bạn có gặp khó khăn trong hoạt động tình dục không?						
13	Bạn có gặp khó khăn khi chơi thể thao không?						
14	Bạn có khó khăn khi phải tập trung để nhớ một việc nào đó không?						
15	Bạn có bị tác dụng phụ của thuốc không?						
16	Bạn có lo lắng không?						
17	Bạn có cảm thấy mình bị trầm cảm không?						
18	Bạn có tốn kém tiền bạc để điều trị bệnh không?						
19	Bạn có cảm thấy không thể tự kiểm soát cuộc sống của mình?						
20	Bạn có phải nằm viện không?						
21	Bạn có cảm thấy mình là gánh nặng của gia đình, bạn bè không?						