

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG, VÀ ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ SUY TIM PHÂN SUẤT TỔNG MÁU GIẢM BẰNG THUỐC SACUBITRIL /VALSARTAN

*Nguyễn Kim Ngân**, *Nguyễn Thị Diễm*

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

**Email: nganyg2902@gmail.com*

Ngày nhận bài: 24/5/2023

Ngày phản biện: 30/6/2023

Ngày duyệt đăng: 07/7/2023

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Suy tim là một trong những bệnh lý tim mạch có gánh nặng bệnh tật cao. Bệnh nhân thường xuyên phải nhập viện vì đợt cấp suy tim, tỷ lệ tái nhập viện khoảng 30-50%, chi phí chăm sóc cao cho cả điều trị dùng thuốc và không dùng thuốc và tỷ lệ tử vong cao 48-57%. **Mục tiêu nghiên cứu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị suy tim phân suất tổng máu giảm bằng thuốc Sacubitril/ Valsartan tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ và Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu ngẫu nhiên 98 bệnh nhân suy tim phân suất tổng máu giảm nhập viện và điều trị tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ và Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ. **Kết quả:** Tuổi trung bình của bệnh nhân là $67,0 \pm 13,7$, nam giới chiếm 63,3%. Khó thở là triệu chứng gặp thường gặp nhất (82,7%), các triệu chứng khác cũng thường gặp như tĩnh mạch cổ nổi, phù ngoại biên, ran ở phổi. Phân suất tổng máu trung bình $30,76 \pm 7,03\%$. Trung vị của nồng độ NT-proBNP là 6745 pg/mL. Sau thời gian theo dõi 2 tháng, chưa ghi nhận sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tái nhập viện vì suy tim ở nhóm bệnh nhân có sử dụng và không sử dụng Sacubitril/Valsartan, tỷ lệ lần lượt là 9,1%, 25,9% ($p=0,524$). **Kết luận:** Khó thở là triệu chứng thường gặp nhất ở bệnh nhân suy tim phân suất tổng máu giảm. Tỷ lệ tái nhập viện vì suy tim sau 2 tháng điều trị ở nhóm bệnh nhân có sử dụng Sacubitril/Valsartan thấp hơn nhóm không sử dụng Sacubitril/Valsartan, tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê.

Từ khóa: Suy tim phân suất tổng máu giảm, Sacubitril, Valsartan.

ABSTRACT

STUDY ON CLINICAL AND PARACLINICAL CHARACTERISTICS, AND EVALUATE THE RESULTS OF TREATMENT HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION WITH SACUBITRIL /VALSARTAN

*Nguyen Kim Ngan**, *Nguyen Thi Diem*

Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Background: Heart failure is one of the cardiovascular diseases with a high burden of disease. Patients are frequently hospitalized for acute heart failure, the re-hospitalization rate is about 30-50%, the cost of care is high for both drug and non-drug treatment, and the mortality rate is high 48-57%. **Objectives:** To describe clinical and paraclinical characteristics and evaluate the results of treatment of heart failure with reduced ejection fraction with Sacubitril/Valsartan at Can Tho Central General Hospital and Can Tho University of Medicine and Pharmacy Hospital. **Subjects and methods:** Randomized study of 98 patients with heart failure with reduced ejection fraction hospitalized and treated at Can Tho Central General Hospital and Can Tho University of Medicine and Pharmacy Hospital. **Results:** The mean age of the patients was 67.0 ± 13.7 , men accounted for 63.3%. Shortness of breath is the most common symptom (82.7%), other symptoms are also common such as distended neck veins, peripheral edema, rales in the lungs. The mean ejection fraction was $30.76 \pm 7.03\%$. The median of NT-proBNP concentrations was 6745 pg/ml.

After a 2-month follow-up period, there was no significant difference in the rate of re-hospitalization for heart failure in the group of patients who used and did not use Sacubitril/Valsartan, the rates are 9.1%, 25.9% respectively ($p = 0.524$). **Conclusions:** Shortness of breath is the most common symptom in patients with heart failure with reduced ejection fraction. The rate of re-hospitalization for heart failure after 2 month of treatment was lower in the group of patients who used Sacubitril/Valsartan than in the group who did not use Sacubitril/Valsartan, but this difference was not statistically significant.

Keywords: Heart failure with reduced ejection fraction, Sacubitril, Valsartan.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tim là một vấn đề sức khỏe toàn cầu, tỷ lệ mắc suy tim liên tục tăng ở cả nước phát triển và đang phát triển [6]. Trong số các phân nhóm khác nhau của suy tim, suy tim phân suất tống máu giảm (STPSTMG) chiếm tỷ lệ 45-70% [2]. Hiện nay mặc dù điều trị tích cực với nhiều loại thuốc, nhưng suy tim vẫn là một trong những bệnh lý tim mạch có gánh nặng bệnh tật cao. Bệnh nhân (BN) thường xuyên phải nhập viện vì đợt cấp suy tim, tỷ lệ tái nhập viện khoảng 30-50% [12], BN không có khả năng làm việc trong giai đoạn mất bù, chi phí chăm sóc cao cho cả điều trị dùng thuốc và không dùng thuốc, và tỷ lệ tử vong cao 48-57% [11].

Sacubitril/Valsartan là nhóm thuốc mới kết hợp chất ức chế neprilysin (Sacubitril) với ức chế thụ thể angiotensin (Valsartan), trên thế giới đã có nhiều công trình nghiên cứu chứng minh về hiệu quả điều trị của thuốc ở BN STPSTMG trong việc giảm tỷ lệ tái nhập viện vì suy tim và tử vong do tim mạch [5]. Tuy nhiên, trong thực hành lâm sàng, vẫn còn sự khác biệt trong điều trị BN STPSTMG theo khuyến cáo và thực tế, cũng như hiệu quả của thuốc Sacubitril /Valsartan trên đối tượng người Việt Nam. Nghiên cứu “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị suy tim phân suất tống máu giảm bằng thuốc Sacubitril/ Valsartan” được thực hiện với 2 mục tiêu: (1) Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của BN STPSTMG; (2) Đánh giá kết quả điều trị STPSTMG bằng thuốc Sacubitril /Valsartan.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân STPSTMG điều trị nội trú tại Trung tâm Tim mạch Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ và khoa Tim mạch can thiệp – Thần kinh Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ.

- **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Chẩn đoán STPSTMG theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội Tim mạch Châu Âu 2016 [6]: Triệu chứng ± dấu hiệu của suy tim; siêu âm Doppler tim có phân suất tống máu thất trái (EF) $\leq 40\%$.

+ Triệu chứng suy tim: khó thở khi gắng sức hoặc kịch phát về đêm, yếu mệt, phù mắt cá chân, ho về đêm, hồi hộp đánh trống ngực.

+ Dấu hiệu suy tim: tĩnh mạch cổ nổi, phản hồi gan – tĩnh mạch cổ dương tính, tiếng tim T3, tăng diện đập của mỏm tim, phù ngoại vi, nhịp tim nhanh, ran ở phổi, gan to.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân có tiền sử phù mạch cố hoặc không liên quan đến thuốc ức chế men chuyển (UCMC) hoặc ức chế thụ thể (UCTT). BN không dung nạp hoặc dị ứng với thuốc Sacubitril/Valsartan. BN có eGFR < 30 mL/1.73 m² da tính theo công thức Cockcroft – Gault hoặc K⁺ $> 5,2$ mmol/L. BN suy gan mức độ trung bình (phân loại Child-Pugh B) hoặc có giá trị AST/ALT cao gấp 2 lần giới hạn trên của mức bình thường. BN có

tiền căn bệnh phổi nặng hoặc đã được chẩn đoán và điều trị ung thư trước đó. BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng.

- **Cỡ mẫu:**

Công thức tính cỡ mẫu:

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha} \cdot \sqrt{2q \cdot (1-q)} + Z_{1-\beta} \cdot \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)})^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Trong đó:

n là cỡ mẫu tối thiểu ở mỗi nhóm.

α : xác suất mắc sai lầm loại I, $\alpha = 0,05$ nên $Z_{1-\alpha} = 1,6$.

β : xác suất mắc sai lầm loại II, $\beta = 0,05$ nên $1 - \beta = 0,8$ nên $Z_{1-\beta} = 0,84$.

p_1 : tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân ở nhóm sử dụng thuốc Sacubitril /Valsartan là 13,4%; p_2 : tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân ở nhóm sử dụng thuốc UCMC hoặc UCTT là 36,1 % [5]; $q: (p_1 + p_2)/2 = 0,2475$.

Thay vào công thức ta được cỡ mẫu tối thiểu cho mỗi nhóm là $n = 44$. Thực tế chúng tôi thu nhận được 44 mẫu (nhóm A), 54 mẫu (nhóm B).

- **Phương pháp chọn mẫu:** Chọn mẫu thuận tiện những BN thỏa tiêu chí chọn mẫu và tiêu chí loại trừ, thứ tự thu thập mẫu được ghi nhận vào danh sách thu thập số liệu. BN được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm:

+ Nhóm A: điều trị có sử dụng thuốc Sacubitril /Valsartan – biệt dược Uperio.

+ Nhóm B: không có sử dụng thuốc Sacubitril/Valsartan trong điều trị.

- **Nội dung nghiên cứu:**

+ Đặc điểm chung ở BN STPSTMG: tuổi, giới tính.

+ Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở BN STPSTMG

+ Đánh giá kết quả điều trị STPSTMG bằng thuốc Sacubitril/ Valsartan: Phác đồ điều trị cho đối tượng nghiên cứu dựa trên khuyến cáo điều trị suy tim của Bộ Y tế 2020 [1]. Các nhóm thuốc, chỉ định và liều lượng dựa trên khuyến cáo. Thuốc Sacubitril /Valsartan – biệt dược Uperio có 3 hàm lượng 50 mg, 100 mg và 200 mg. Nếu trước đó BN sử dụng thuốc UCMC, ngưng UCMC 36 giờ trước khởi trị Sacubitril/ Valsartan. Nếu BN sử dụng liều cao UCMC hoặc UCTT, cân nhắc khởi đầu Sacubitril/Valsartan 100 mg 2 lần mỗi ngày; nếu BN sử dụng thuốc UCMC hoặc UCTT liều thấp, cân nhắc khởi đầu liều Sacubitril/Valsartan 50 mg 2 lần mỗi ngày. Nếu BN không đang dùng UCMC hoặc UCTT khởi đầu liều Sacubitril/Valsartan 50 mg 2 lần mỗi ngày. Lưu ý: nếu BN dung nạp được, liều của Sacubitril/Valsartan nên được nhân đôi sau 2-4 tuần; liều mục tiêu 200 mg x 2 lần mỗi ngày [3].

So sánh tỷ lệ tái nhập viện vì suy tim ở 2 nhóm trong thời gian 2 tháng. Tái nhập viện vì suy tim là biến định tính, ghi nhận là có khi: BN có triệu chứng ± dấu hiệu của suy tim mới xuất hiện hoặc nặng lên. Ghi nhận thông qua phỏng vấn BN, người thân hoặc giấy xuất viện của BN.

- **Phương pháp xử lý số liệu:** Số liệu được xử lý và phân tích bằng phần mềm SPSS 22.0. Các biến định tính được trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ phần trăm, các biến định lượng được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn nếu biến số có phân phối chuẩn hoặc trung vị, giá trị lớn nhất, giá trị nhỏ nhất nếu biến số có phân phối không chuẩn. Đánh giá sự khác biệt bằng kiểm định thống kê p hai phía với mức có ý nghĩa $< 0,05$, so sánh tỷ

lệ dùng test Chi-square. Sử dụng phương pháp Kaplan- Meier để ước tính biến cố tích lũy tại các mốc thời gian khác nhau.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung ở bệnh nhân suy tim phân suất tống máu giảm

Bảng 1. Đặc điểm về giới tính ở BN STPSTMG

Đặc điểm	Tần số	Tỷ lệ %
Nam	62	63,3%
Nữ	36	36,7%
Tổng	98	100%

Nhận xét: BN nam chiếm tỷ lệ cao hơn BN nữ, giới nam chiếm 63,3%.

Bảng 2. Đặc điểm về tuổi ở BN STPSTMG

Đặc điểm	Tần số	Tỷ lệ %
Nhóm tuổi	< 60	26 26,5%
	≥ 60	72 73,5%
Tuổi trung bình ± SD	67,0 ± 13,7	

Nhận xét: BN trong nhóm ≥ 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất, 73,5%. Tuổi trung bình là 67 tuổi nhỏ nhất là 34, tuổi cao nhất là 98.

3.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân suy tim phân suất tống máu giảm

- Đặc điểm lâm sàng

Bảng 3. Một số đặc điểm lâm sàng của BN STPSTMG

Triệu chứng	Tần số	Tỷ lệ %
Khó thở	81	82,7%
Ho khan	42	42,9%
Yếu mệt	36	36,7%
Phù ngoại biên	60	61,2%
Gan to	6	6,1%
Tĩnh mạch cổ nổi	79	80,6%
Ran phổi	58	59,2%
Tiếng tim T3	21	21,4%

Nhận xét: BN STPSTMG nhập viện thường có triệu chứng khó thở, ho khan, yếu mệt, trong đó khó thở là triệu chứng thường gặp nhất (82,7%). Về triệu chứng thực thể, triệu chứng phổ biến ở BN STPSTMG là tĩnh mạch cổ nổi gặp ở 80,6% BN, 61,2% BN có phù ngoại biên, ran phổi gặp ở 59,2% BN. Các triệu chứng thực thể khác như tiếng tim T3 gặp ở 21,4% BN, 6,1% BN có gan to.

- Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 4. Đặc điểm phân suất tống máu

EF (%)	Tần số	Tỷ lệ
35-40% (giảm vừa)	37	37,8%
<35% (giảm nặng)	61	62,2%
Trung bình ± SD	30,76 ± 7,02	

Nhận xét: 62,3% BN có EF giảm nặng, 37,7% BN có EF giảm vừa. EF trung bình là 30,76 ± 7,02.

Bảng 5. Nồng độ NT- pro BNP huyết thanh

Thông số	NT- pro BNP (pg/mL)
Trung vị	6.745
Giá trị nhỏ nhất	924
Giá trị lớn nhất	35.000

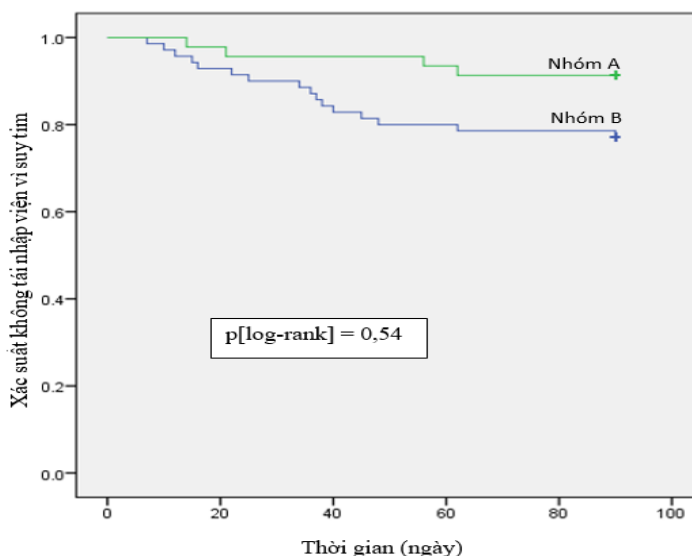
Nhận xét: Trung vị của nồng độ NT-proBNP là 6.745 pg/mL (nhỏ nhất là 924 pg/mL và lớn nhất là 35.000 pg/mL).

3.3. Đánh giá kết quả điều trị STPSTMG bằng thuốc Sacubitril/ Valsartan

Bảng 6. Tỷ lệ tái nhập viện vì suy tim trong 2 tháng điều trị ở hai nhóm

Tái nhập viện	Nhóm A		Nhóm B		p
	Tần số	Tỷ lệ (%)	Tần số	Tỷ lệ (%)	
Có	4	9,1%	14	25,9%	0,524
Không	40	90,9%	40	74,1%	
Tổng	44	100	54	100	

Nhận xét: Tỷ lệ tái nhập viện vì suy tim sau 2 tháng ở nhóm A và nhóm B lần lượt là 9,1%, 25,9%, sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ($p = 0,524$).



Biểu đồ 1. xác suất không tái nhập viện vì suy tim giữa hai nhóm A và B

Nhận xét: Biểu đồ Kaplan-Meier thể hiện xác suất không tái nhập viện vì suy tim cho thấy nhóm A có xác suất không tái nhập viện vì suy tim tích lũy cao hơn nhóm B, nhưng chưa có ý nghĩa thống kê ($p = 0,54$).

IV. BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu chúng tôi nhận thấy rằng, BN ở nhóm tuổi ≥ 60 chiếm tỷ lệ cao hơn nhóm tuổi < 60 với tỷ lệ lần lượt là 73,5% và 26,5%, tuổi trung bình ở BN STPSTMG là $67,0 \pm 13,7$. Kết quả này không khác biệt với nghiên cứu của Nguyễn Hải Nguyên (2014), nhóm tuổi ≥ 60 tuổi chiếm đến 75%, tuổi trung bình ở BN suy tim mạn nhập viện là $69,3 \pm 16,1$ [4]. Tỷ lệ nam giới trong nghiên cứu của chúng tôi là 63,3%, cao gần gấp đôi tỷ lệ nữ giới 36,7% và tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Duy Toàn (2018) tỷ lệ nam giới và nữ giới lần lượt là 72,0% và 28% [8]. Nam giới tuổi trung niên và cao tuổi thường đi kèm

hiều yếu tố nguy cơ như hút thuốc lá, uống rượu bia, ăn nhiều đạm... tất cả yếu tố trên hình thành đa yếu tố, góp phần đáng kể vào nguyên nhân xuất hiện suy tim và ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

Về lâm sàng, triệu chứng khó thở gặp hầu hết các BN với tỷ lệ 82,7%, các triệu chứng thường gặp khác như tĩnh mạch cổ nổi 80,6%, phù ngoại biên 61,2% và 59,2% BN có ran ở phổi. Kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thùy Trang với các tỷ lệ tương tự là 100%, 78,45%, 62,09%, 52,59% [7]. Về cận lâm sàng, phân suất tổng máu trung bình là $30,76 \pm 7,02$, không khác biệt với nghiên cứu của Nguyễn Văn Thử (2018) là $31,16 \pm 6,05$ [9]. Nồng độ NT- proBNP huyết thanh trong nghiên cứu của chúng tôi rất cao, trung vị là 6.745 pg/mL (nhỏ nhất là 924 pg/mL, lớn nhất là 35.000 pg/mL), kết quả này tương tự nghiên cứu của tác giả Tsutsui H và cộng sự (2021) tại Nhật Bản [10].

Về điều trị, tỷ lệ tái nhập viện vì suy tim trong 2 tháng điều trị ở nhóm A thấp hơn nhóm B (9,1% so với 25,9%), xác suất không tái nhập viện vì suy tim ở nhóm A cao hơn nhóm B thông qua biểu đồ Kaplan-Meier (hình 1), tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ($p = 0,524$; plog-rank = 0,54). Kết quả này không khác biệt với nghiên cứu của tác giả Tsutsui H và cộng sự tại Nhật Bản kết quả lần lượt là 17,9% so với 22,5%, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p = 0,785$) [10]. Trong nghiên cứu PARADIGM-HF trên 8442 BN, thời gian theo dõi trung bình 27 tháng, ghi nhận trong số những BN dùng Sacubitril/Valsartan có 12,8% BN nhập viện vì suy tim, so với 15,6% BN dùng enalapril, sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) [3]. Nghiên cứu của chúng tôi và tác giả Tsutsui H và cộng sự, ghi nhận sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm. Tuy nhiên trong thời gian theo dõi, đều ghi nhận tỷ lệ tái nhập viện vì suy tim ở nhóm bệnh nhân sử dụng Sacubitril/Valsartan thấp hơn nhóm không sử dụng Sacubitril/Valsartan. Lý giải cho sự khác biệt giữa nghiên cứu của chúng tôi với nghiên cứu PARADIGM-HF là do hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi liên quan đến kích thước cỡ mẫu nhỏ và thời gian theo dõi ngắn, đã hạn chế rút ra những suy luận về hiệu quả của thuốc Sacubitril/Valsartan có ý nghĩa thống kê.

V.KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình ở BN STPSTMG là $67,0 \pm 13,7$, nam giới chiếm 63,3%. Khó thở là triệu chứng gặp hầu hết các BN (82,7%), các triệu chứng thường gặp khác cũng thường gặp như tĩnh mạch cổ nổi, phù ngoại biên, ran ở phổi. Phân suất tổng máu trung bình $30,76 \pm 7,03\%$. Nồng độ NT- proBNP trung vị là 6.745 pg/ml. Tỷ lệ tái nhập viện sau 2 tháng điều trị ở nhóm BN có sử dụng Sacubitril/Valsartan thấp hơn nhóm không sử dụng Sacubitril/Valsartan, tỷ lệ lần lượt là 9,1%, 25,9%, tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị suy tim mạn tính. 2020.
2. Maddox T.M., Januzzi J.L.Jr., Allen L.A., Breathett K., Butler J., et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021.77(6), 772–810, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.022>.
3. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M.p., et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England journal of medicine*. 2014. 371(11), 993–1004, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>.

4. Nguyễn Hải Nguyên. Nghiên cứu rối loạn nhịp tim bằng Holter điện tâm đồ 24 giờ ở bệnh nhân suy tim mạn có phân suất tống máu giảm. *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*. 2015. 2, 54-59.
5. Pathadka S., Yan V.K.C., Li X., Tse G., Wan E.Y.F., et al. Hospitalization and Mortality in Patients with Heart Failure Treated with Sacubitril / Valsartan vs. Enalapril: A Real-World, Population-Based Study. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021. 7(602363), <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.602363>.
6. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., et al. 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. *European heart journal*. 2016.32(27), 2129-2200, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.
7. Nguyễn Văn Thử. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân suy tim mạn bằng Ivabradine tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ. 2018. 92.
8. Nguyễn Duy Toàn. Nghiên cứu rối loạn nhịp tim và rối loạn dẫn truyền trong thất ở bệnh nhân suy tim mạn tính giảm phân suất tống máu thất trái. Học viện Quân y. 2017.139.
9. Nguyễn Thị Thùy Trang. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị nội khoa suy tim phân suất tống máu giảm tại Bệnh viện Đa khoa Trung Ương Cần Thơ. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ. 2018. 69.
10. Tsutsui H., Momomura S.I., Saito Y., Ito H., Yamamoto K., et al. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan in Japanese Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction - Results From the PARALLEL-HF Study. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. 2021. 85(5), 584-594, <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0854>.
11. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr., et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. 62(16), 147-239, doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
12. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E.Jr., et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017.136(6), 137-161, <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000509>.