

DOI: 10.58490/ctump.2024i79.2601

## NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BẰNG DAPAGLIFLOZIN Ở BỆNH NHÂN SUY TIM PHÂN SUẤT TỔNG MÁU GIẢM KHÔNG ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Nguyễn Tuấn Thuận\*, Trần Kim Sơn

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

\*Email: tctt341@gmail.com

Ngày nhận bài: 12/5/2024

Ngày phản biện: 18/8/2024

Ngày duyệt đăng: 25/8/2024

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Suy tim là bệnh tim mạch phổ biến gây hậu quả nặng nề, gánh nặng chăm sóc y tế. Điều trị suy có nhiều cập nhật mới với sự xuất hiện của Dapagliflozin thêm vào phác đồ, dẫn đến thay đổi trong thực hành lâm sàng tại Việt Nam. **Mục tiêu nghiên cứu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị bằng Dapagliflozin ở bệnh nhân suy tim phân suất tổng máu giảm không đái tháo đường. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu ngẫu nhiên 102 bệnh nhân suy tim phân suất tổng máu giảm không đái tháo đường điều trị tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ và Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ. **Kết quả:** Tuổi trung bình bệnh nhân là  $66,9 \pm 13,5$ , nam chiếm 57,8%. Khó thở là triệu chứng phổ biến nhất (75,5%), phân độ NYHA III thường gặp nhất (60,8%). Phân suất tổng máu trung bình  $32 \pm 6,15\%$ . Trung vị của nồng độ NT-proBNP là 8749 pg/mL. Tỷ lệ tái nhập viện vì suy tim sau thời gian theo dõi 12 tuần ở nhóm bệnh nhân điều trị Dapagliflozin (9,1%) thấp hơn nhóm không điều trị Dapagliflozin (23,4%) khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,048$ ). **Kết luận:** Khó thở là triệu chứng phổ biến nhất, phân độ NYHA III thường gặp nhất ở bệnh nhân suy tim phân suất tổng máu giảm không đái tháo đường. Tỷ lệ tái nhập viện vì suy tim sau 12 tuần ở nhóm điều trị Dapagliflozin thấp hơn nhóm không điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

**Từ khóa:** Suy tim phân suất tổng máu giảm, Không đái tháo đường, Dapagliflozin.

### ABSTRACT

#### STUDY ON CLINICAL AND PARACLINICAL CHARACTERISTICS AND RESULTS OF TREATMENT WITH DAPAGLIFLOZIN IN PATIENTS WITH HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION WITHOUT DIABETES

Nguyễn Tuấn Thuận\*, Trần Kim Sơn

Can Tho University of Medicine and Pharmacy

**Background:** Heart failure is a common cardiovascular disease that causes serious consequences and burdens medical care. Treatment of failure has recently had many new updates with the appearance of Dapagliflozin added to the regimen, leading to changes in clinical practice in Vietnam. **Objectives:** To describe clinical and paraclinical characteristics and evaluate the results of treatment with Dapagliflozin in patients with heart failure with reduced ejection fraction without diabetes. **Materials and methods:** Randomized study of 102 patients with heart failure with reduced ejection fraction without diabetes admitted and treated at Can Tho University of Medicine and Pharmacy Hospital and Can Tho Central General Hospital. **Results:** The average age of the patients was  $66.9 \pm 13.5$  years, men accounted for 57.8%. Dyspnea was the most common symptom (75.5%), and NYHA class III was the most common (60.8%). The mean ejection fraction was  $32 \pm 6.15\%$ . The median NT-proBNP concentration was 8749 pg/mL. The rate of readmission for heart failure after a

12-week follow-up period in the group of patients treated with Dapagliflozin (9.1%) was lower than in the group not treated with Dapagliflozin (23.4%), the difference was statistically significant ( $p = 0.048$ ). **Conclusion:** Dyspnea is the most common symptom and NYHA class III is the most common in patients with heart failure with reduced ejection fraction without diabetes. The rate of rehospitalization for heart failure after 12 weeks in the Dapagliflozin treatment group was lower than the non-treatment group, the difference was statistically significant.

**Keywords:** Heart failure with reduced ejection fraction, Without diabetes, Dapagliflozin.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tim là bệnh lý tim mạch phổ biến, tỷ lệ mắc suy tim liên tục tăng ở các nước trên thế giới. Nếu không được điều trị tích cực sẽ làm suy tim nặng lên dẫn đến giảm rõ rệt chất lượng cuộc sống và có nguy cơ cao phải nhập viện tái phát thậm chí tử vong. Hiện nay dù đã tối ưu với nhiều loại thuốc và thiết bị cơ học hiện đại, nhưng suy tim phân suất tống máu giảm (STPSTMG) vẫn còn là một thách thức đối với các bác sĩ lâm sàng và người bệnh [1].

Dapagliflozin là thuốc thuộc nhóm ức chế kênh vận chuyển natri-glucose (SGLT2i) được nghiên cứu chứng minh có khả năng làm giảm nguy cơ tái nhập viện khẩn cấp vì suy tim và các biến cố tim mạch, trên thế giới đã có nhiều công trình thử nghiệm lớn chứng minh về vai trò điều trị của thuốc ở BN STPSTMG dù có hay không có đái tháo đường (ĐTĐ) [1]. Hiện nay, tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về tác dụng Dapagliflozin trên đối tượng BN STPSTMG, nhất là ở BN không ĐTĐ. Vì vậy, nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị bằng Dapagliflozin ở bệnh nhân suy tim phân suất tống máu giảm không đái tháo đường.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân STPSTMG không ĐTĐ điều trị tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ và Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ từ tháng 4 năm 2023 đến tháng 2 năm 2024.

- **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Bệnh nhân thỏa mãn tất cả các tiêu chí sau đây:

+ Tuổi >18 tuổi.

+ Thỏa chẩn đoán STPSTMG theo Hội Tim mạch Châu Âu 2021 [1].

+ Không thỏa chẩn đoán ĐTĐ theo Hiệp Hội Đái tháo đường Mỹ 2021 [2].

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Loại trừ nếu bệnh nhân có bất kỳ tiêu chí nào sau đây:

+ Đang sử dụng Dapagliflozin tại thời điểm tham gia nghiên cứu.

+ Huyết áp tâm thu < 90 mmHg.

+ eGFR <25 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup> da.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng.

- **Cỡ mẫu:** Nghiên cứu ở 102 BN (gồm 55 BN nhóm A và 47 BN nhóm B)

- **Phương pháp chọn mẫu:** Chọn mẫu thuận tiện những BN thỏa tiêu chí chọn mẫu và tiêu chí loại trừ, BN được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm:

+ Nhóm A: Sử dụng Dapagliflozin trong phác đồ điều trị.

+ Nhóm B: Không sử dụng Dapagliflozin trong phác đồ điều trị.

- **Nội dung nghiên cứu:**

+ Một số đặc điểm ở BN STPSTMG không ĐTĐ: Đặc điểm chung (tuổi, giới tính, tiền sử bệnh lý), đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng.

+ Kết quả điều trị bằng Dapagliflozin ở BN STPSTMG không ĐTĐ: Phác đồ điều

trị suy tim dựa trên hướng dẫn điều trị suy tim của Hội tim mạch Châu Âu năm 2021 [1]. Thuốc Dapagliflozin (biệt dược Forxiga) hàm lượng 10 mg, liều dùng 1 viên/ngày. So sánh và mô tả tỷ lệ tái nhập viện khẩn cấp vì suy tim ở 2 nhóm đối tượng có sử dụng Dapagliflozin và không sử dụng Dapagliflozin trong thời gian 12 tuần.

- **Phương pháp xử lý số liệu:** Xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0 bao gồm mã hóa các biến, phân tích các biến đã mã hóa và xử lý số liệu.

- **Đạo đức trong nghiên cứu:** Nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội Đồng Y Đức của Trường Đại Học Y Dược Cần Thơ, mã số chấp thuận 22.271.HV/PCT-HĐĐĐ.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Tần số	Tỷ lệ %
Giới		
Nam	59	57,8%
Nữ	43	42,2%
Nhóm tuổi		
< 60	25	24,5%
≥ 60	77	75,5%
Tuổi trung bình ± SD	66,9 ± 13,5	
Đặc điểm tiền sử bệnh lý		
Tăng huyết áp	71	69,6%
Bệnh mạch vành	43	42,2%
Bệnh van tim	25	24,5%
Bệnh cơ tim	18	17,6%
Rối loạn nhịp tim	13	12,7%

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi BN nam nhiều hơn BN nữ, giới nam chiếm 57,8% gấp 1,35 lần giới nữ. Nhóm BN ≥ 60 tuổi chiếm tỷ lệ nhiều nhất 75,5%. Tuổi nhỏ nhất là 29, tuổi cao nhất là 92, tuổi trung bình là 66,9 ± 13,5. Về đặc điểm tiền sử bệnh lý, tăng huyết áp chiếm tỷ lệ nhiều nhất 69,6% và thấp nhất là rối loạn nhịp tim (12,7%).

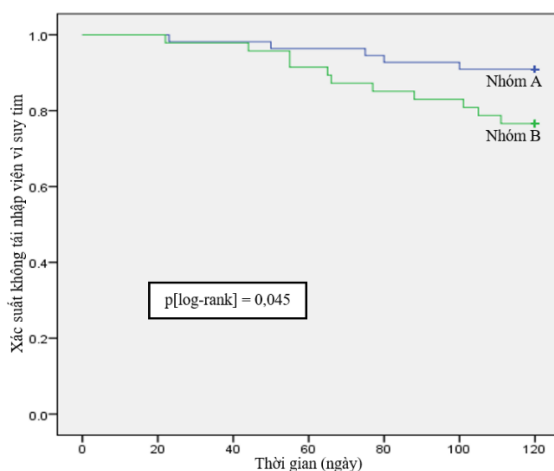
Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Tần số	Tỷ lệ %	
Đặc điểm lâm sàng			
Khó thở	77	75,5%	
Ho khan	29	28,4%	
Yếu mệt	38	37,3%	
Phù ngoại biên	63	61,8%	
Gan to	11	10,8%	
Tĩnh mạch cổ nổi	68	66,7%	
Ran phổi	56	54,9%	
Tiếng tim T3	2	2,0%	
Phân độ NYHA	NYHA I	0	0%
	NYHA II	10	9,8%
	NYHA III	62	60,8%
	NYHA IV	30	29,4%
Đặc điểm cận lâm sàng			

Đặc điểm	Tần số	Tỷ lệ %
Phân suất tổng máu (%)		
EF: 31-40%	36	35,3%
EF: ≤ 30%	66	64,7%
Trung bình ± SD	32 ± 6,1	
NT- pro BNP (pg/mL)		
Trung vị	8749	
Giá trị nhỏ nhất	505	
Giá trị lớn nhất	35000	

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi, BN STPSTMG không ĐTĐ có triệu chứng cơ năng thường gặp nhất là khó thở có tỷ lệ 75,5%, triệu chứng cơ năng ít gặp nhất là yếu mệt chỉ 37,3%. Về triệu chứng thực thể, triệu chứng phổ biến ở BN STPSTMG không ĐTĐ là tĩnh mạch cổ nổi gặp ở 66,7% BN, triệu chứng thực thể ít gặp nhất là tiếng tim T3 chiếm 2%. Phân độ NYHA III chiếm tỷ lệ cao nhất 60,8% và không có BN nào đạt được NYHA I cho thấy tất cả BN trong nghiên cứu đều ít nhiều có triệu chứng về suy tim. Về kết quả siêu âm Doppler tim phân suất tổng máu, 64,7% BN có EF giảm nặng ≤ 30%, trong khi chỉ 35,3% BN có EF giảm vừa (31-40%) và phân suất tổng máu trung bình là 32 ± 6,1%. Nồng độ NT-proBNP có giá trị nhỏ nhất là 505 pg/mL, lớn nhất là 35.000 pg/mL và giá trị trung vị là 8749 pg/mL.

### 3.2. Kết quả điều trị bằng Dapagliflozin



Hình 1. Tái nhập viện vì suy tim theo thời gian giữa hai nhóm A và B

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi biểu đồ Kaplan-Meier so sánh cho thấy nhóm A (có sử dụng Dapagliflozin) với xác suất tái nhập viện vì suy tim tích lũy thấp hơn nhóm B (không sử dụng Dapagliflozin), có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,045$ ).

Bảng 3. Tỷ lệ tái nhập viện vì suy tim trong 12 tuần điều trị ở hai nhóm

Tái nhập viện	Nhóm A		Nhóm B		p
	Tần số	Tỷ lệ (%)	Tần số	Tỷ lệ (%)	
Có	5	9,1%	11	23,4%	0,048
Không	50	90,9%	36	76,6%	
Tổng	55	100	47	100	

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ tái nhập viện vì suy tim sau 12 tuần ở nhóm A (có sử dụng Dapagliflozin) là 9,1% và nhóm B (không sử dụng Dapagliflozin) là 23,4%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,048$ ).

## IV. BÀN LUẬN

### 4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Qua nghiên cứu thấy rằng, BN ở nhóm tuổi  $\geq 60$  chiếm tỷ lệ cao hơn nhóm tuổi  $< 60$  với tỷ lệ lần lượt là 75,5% và 24,5% lớn hơn gấp 3 lần, tuổi trung bình ở BN STPSTMG không ĐTĐ là  $66,9 \pm 13,5$ . Kết quả này không khác biệt với nghiên cứu của Nguyễn Kim Ngân (2023), nhóm tuổi  $\geq 60$  tuổi chiếm đến 72,8%, tuổi trung bình là  $67,4 \pm 14,1$ , cho thấy cao tuổi là một yếu tố nguy cơ tim mạch [3]. Tỷ lệ nam giới là 57,8%, cao hơn tỷ lệ nữ giới 42,2% (lớn hơn gấp gần 1,4 lần) kết quả khá tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hoài (2023) tỷ lệ nam giới và nữ giới lần lượt là 67,3% và 32,7% [4]. Điều này chứng minh nam giới là yếu tố nguy cơ tim mạch do nữ giới có yếu tố estrogen bảo vệ nên nguy cơ khởi bệnh tim mạch thấp hơn, tất cả yếu tố về tuổi và giới góp phần đáng kể vào nguy cơ xuất hiện suy tim và ảnh hưởng đến kết quả điều trị [3]. Về lâm sàng, triệu chứng khó thở gặp hầu hết các BN với tỷ lệ 75,5% và tiếng tim T3 chiếm tỷ lệ ít nhất chỉ 2%. Kết quả này là phù hợp với kết quả của Nguyễn Phan Nguyên Dương và cộng sự với các tỷ lệ tương tự là 67,3% và 3% [5]. Phân độ NYHA của chúng tôi, NYHA III chiếm tỷ lệ cao nhất 60,8% và không có BN nào đạt được NYHA I, kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Kim Ngân NYHA III và NYHA I lần lượt là 61% và 0% [3].

Về đặc điểm cận lâm sàng, trên siêu âm Doppler tim phân suất tổng máu trung bình là  $32 \pm 6,1$ , nhóm BN có EF giảm nặng chiếm 64,7% so với 35,3% BN có EF giảm vừa, giá trị nồng độ NT-proBNP huyết thanh nhỏ nhất 505 pg/mL, lớn nhất 35.000 pg/mL và trung vị là 8749 pg/mL, các kết quả này không khác biệt khi so sánh với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thế Phi (2023) EF trung bình là  $26,1 \pm 6,8$ , nhóm BN EF giảm nặng chiếm 67,3% và 32,7% BN có EF giảm vừa, NT – pro BNP nhỏ nhất, lớn nhất và giá trị trung vị lần lượt là 74 pg/ml, 35000 pg/ml và 4436 pg/ml [6].

### 4.2. Kết quả điều trị bằng Dapagliflozin

Đánh giá kết quả điều trị Dapagliflozin sau thời gian 12 tuần điều trị, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy xác suất không tái nhập viện vì suy tim ở nhóm có sử dụng Dapagliflozin (nhóm A) cao hơn nhóm không sử dụng Dapagliflozin (nhóm B) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,045$ ) được thể hiện chi tiết qua biểu đồ Kaplan-Meier (hình 1), đồng thời tỷ lệ tái nhập viện khẩn cấp vì suy tim trong 12 tuần ở nhóm có sử dụng Dapagliflozin (nhóm A) thấp hơn nhóm không sử dụng Dapagliflozin (nhóm B) với tỷ lệ lần lượt là 9,1% so với 23,4%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,048$ ). Kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của tác giả Nassif và cộng sự khi nghiên cứu hiệu quả Dapagliflozin cho thấy khi BN có sử dụng Dapagliflozin tỷ lệ tái nhập viện vì suy tim là 11,2% trong khi ở nhóm BN không sử dụng là 19,8% [7]. Trong nghiên cứu nổi tiếng DAPA-HF (nghiên cứu ở 4744 BN và thời gian theo dõi hơn 18 tháng), khi phân tích nhóm BN không ĐTĐ ghi nhận trong số những BN dùng Dapagliflozin có 9,7% BN nhập viện vì suy tim, so với 13,4% BN nhóm giả dược, sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ) [8]. Sau cùng kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tác giả Nassif và cộng sự hay nghiên cứu DAPA-HF đều ghi nhận sự cải thiện tỷ lệ tái nhập viện vì suy tim ở nhóm BN có sử dụng Dapagliflozin so với nhóm không sử dụng.

## V. KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu, BN STPSTMG không ĐTĐ có tuổi trung bình là  $66,9 \pm 13,5$ , nam giới chiếm 57,8%. Khó thở là triệu chứng xuất hiện nhiều nhất (75,5%), phân độ NYHA III phổ biến nhất (60,8%). Phân suất tổng máu trung bình  $32 \pm 6,1$ . Nồng độ NT-

proBNP trung vị là 8749 pg/ml. Sau 12 tuần theo dõi, tỷ lệ tái nhập viện vì suy tim ở nhóm BN có điều trị Dapagliflozin (9,1%) thấp hơn nhóm không điều trị Dapagliflozin (23,4%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,048$ ).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Theresa McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, Roy Gardner, Andreas Baumbach, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021. 42(36), 3599-3726, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
  2. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. 2021. [https://diabetesjournals.org/care/article/44/Supplement\\_1/S15/30859/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes](https://diabetesjournals.org/care/article/44/Supplement_1/S15/30859/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes).
  3. Nguyễn Kim Ngân, Nguyễn Thị Diễm. 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. *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*. 2023. 61, 29-35, <https://doi.org/10.58490/ctump.2023i61.1232>.
  4. Nguyễn Thị Thu Hoài, Chăng Thành Chung. Giá trị tiên lượng tử vong và nhập viện của nghiệm pháp đi bộ 6 phút ở bệnh nhân suy tim có phân số tống máu giảm. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2023. 525(1B), DOI: <https://doi.org/10.51298/vmj.v525i1B.5101>.
  5. Nguyễn Phan Nguyên Dương. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và giá trị tiên lượng tử vong ngắn hạn của hạ natri máu ở bệnh nhân suy tim mạn phân suất tống máu giảm tại bệnh viện đa khoa trung ương Cần Thơ năm 2022-2023. *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*. 2023. 61, 42-49, DOI: <https://doi.org/10.58490/ctump.2023i61.1245>.
  6. Nguyễn Thế Phi. Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở các bệnh nhân suy tim phân suất tống máu thất trái giảm tại bệnh viện Trường Đại học y dược Cần Thơ năm 2022-2023. Luận văn thạc sĩ y học. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ. 2023. 69.
  7. Michael Nassif, Sheryl Windsor, Fengming Tang, Yevgeniy Khariton, Mansoor Husain, et al. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial. *Circulation*. 2019. 140(18), 1463-1476, DOI: 10.1161/circulationaha.119.042929.
  8. John McMurray, Scott Solomon, Silvio Inzucchi, Lars Kober, Mikhail Kosiborod, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*. 2019. 381(21), 1995-2008, DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
-