Chiến lược điều trị rung nhĩ ở người suy tim do bệnh mạch vành: Chẹn bêta hay thuốc hạ nhịp tim khác

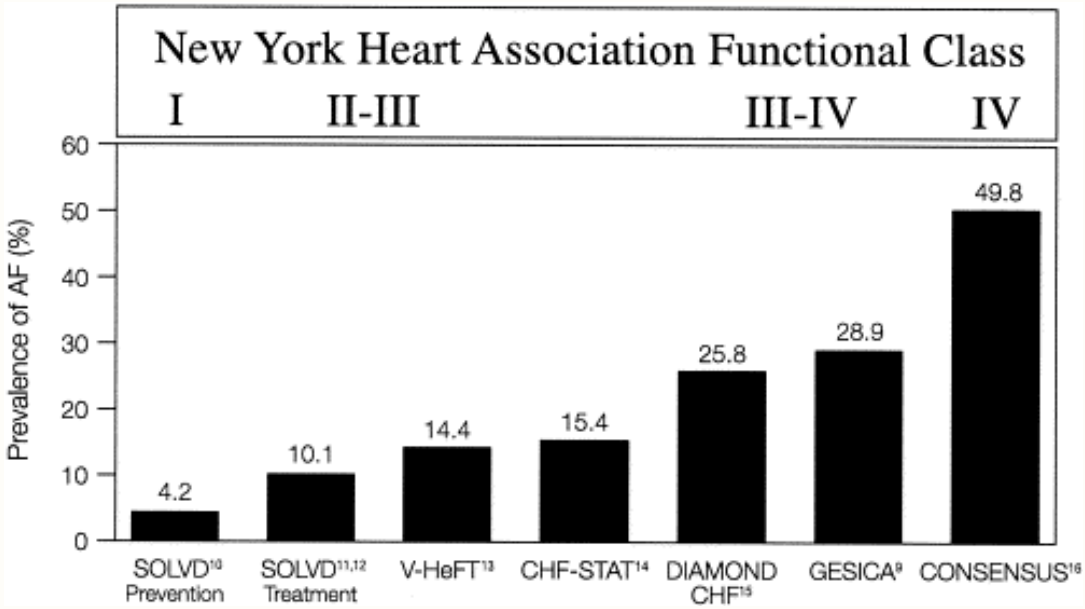
BS.Đỗ Văn Bửu Đan, FHRS

Trưởng khoa Điện sinh lý và Loạn nhịp tim

BV Tim Tâm Đức

TỈ LỆ RUNG NHĨ TRÊN BỆNH NHÂN SUY TIM

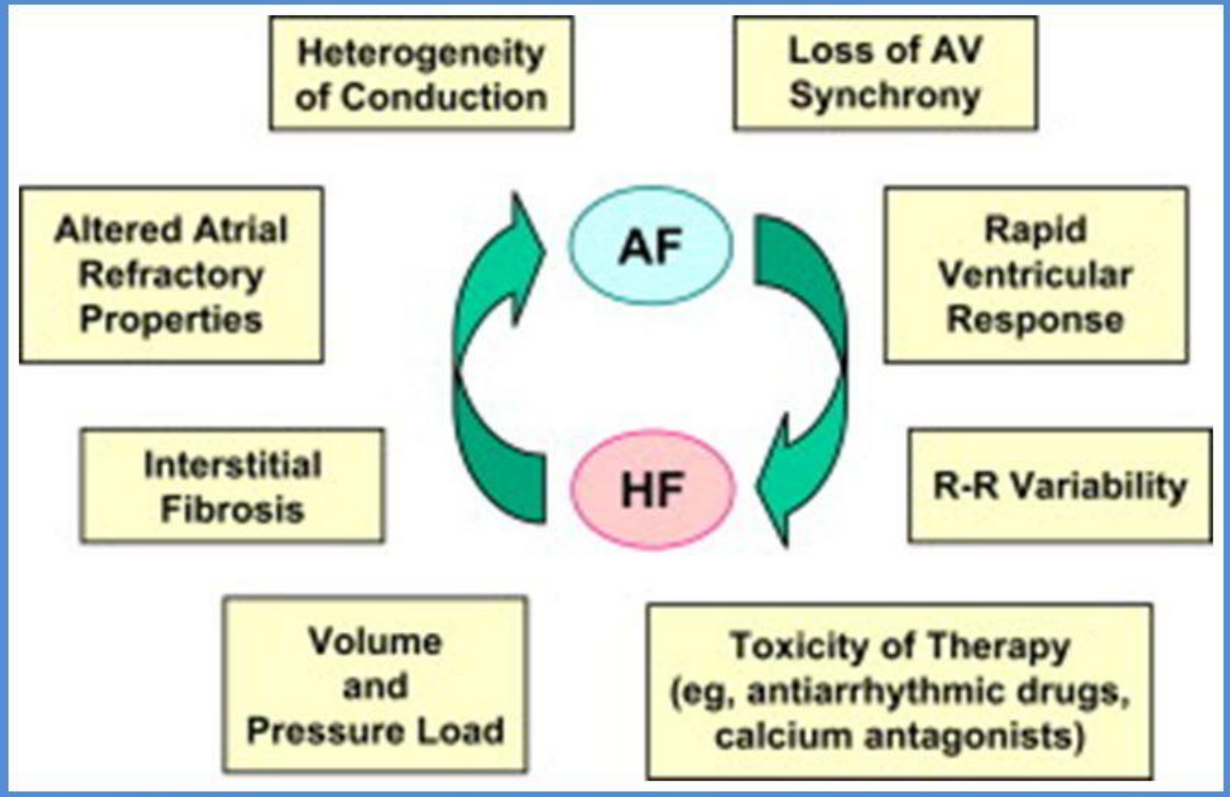
Rung nhĩ và suy tim thường phối hợp trên cùng bệnh nhân, không những do cùng nguyên nhân gây bệnh mà còn do nó có tác dụng hỗ tương



Prevalence of atrial fibrillation (AF) in several major heart failure trials. CHF-STAT = Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy; CONSENSUS = Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study; DIAMOND CHF = Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Congestive Heart Failure study; GESICA = Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina; SOLVD = Studies of Left Ventricular Dysfunction; V-HeFT = Vasodilator in Heart Failure Trial. (Adapted from Lancet,9J Am Coll Cardiol,10N Engl J Med,11,12,15,16 and Circulation.13,14)

Costantini M, Ranieri AT, Fachechi C, Tritto C, Sticchi G. Atrail.(2006): Fibrillation and heart failure: a complex relationship. G Ital Cardiol (Rome) Jan; 7 (1): 40-9.

Heart Failure and AF



M. Shenasa 2010

Cardiology Clinics 2009; 27:79-93

Rung nhĩ và bệnh mạch vành

Published in final edited form as:
Am J Cardiol. 2013 November 1; 112(9): 1390–1395. doi:10.1016/j.amjcard.2013.07.006.

New-Onset Atrial Fibrillation after Acute Myocardial Infarction and its Relationship to Admission Biomarkers [From the TRIUMPH Registry]

Susmita Parashar, MD, MPH, MS[a], Danesh Kella, MD[a], Kimberly J Reid, MS[b], John A Spertus, MD, MPH[b], Fengming Tang, MS[b], Jonathan Langberg[a], Viola Vaccarino, MD, PhD[a,c], Michael C. Kontos, MD[d], Renato D. Lopes, MD, PhD, MHS[e], and Michael S Lloyd, MD[a]

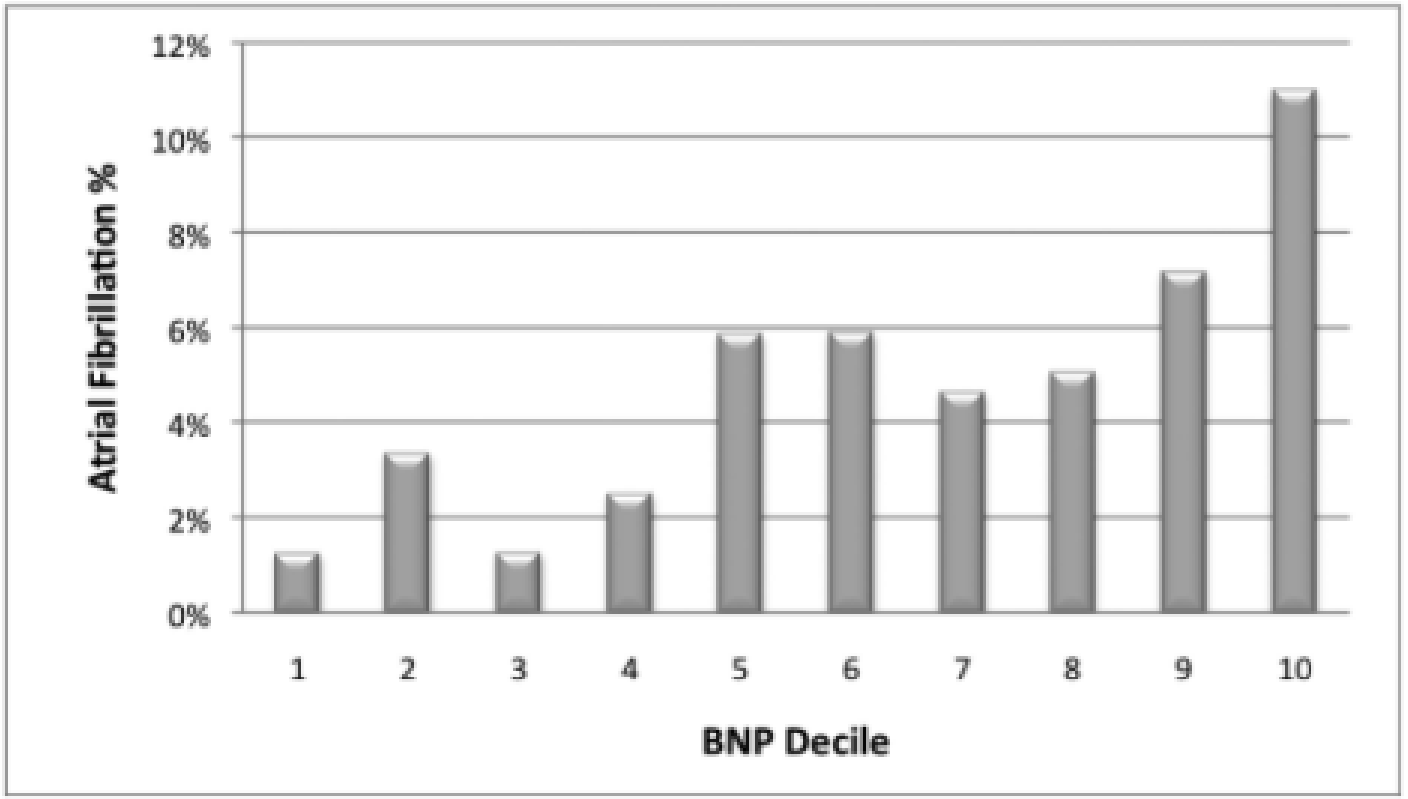
Abstract

Atrial fibrillation (AF) is an independent predictor of mortality after acute myocardial infarction (AMI). We analyzed the relationship between biomarkers linked to myocardial stretch [NT-pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP)], myocardial damage [Troponin-T (TnT)] and inflammation [high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP)] and new-onset AF during AMI to

biomarkers with new-onset AF, after adjusting for other covariates. New-onset AF was documented in 114 AMI patients (4.8%; mean age 58 years; 32% women). For each 2-fold increase in NT-proBNP, there was an 18% increase in the rate of AF (OR 1.18 95% CI 1.03-1.35;

(OR 1.15 95% CI 1.02-1.30; p=0.02). TnT was not independently associated with new-onset AF (OR 0.96 95% CI 0.85-1.07; p=0.3). NT-proBNP and hs-CRP were independently associated with new in-hospital AF after MI, in both men and women, irrespective of race. Our study suggests that markers of myocardial stretch and inflammation, but not the amount of myocardial necrosis, are important determinants of AF in the setting of AMI.

Rate of atrial fibrillation for deciles of NT-proBNP



Am J Cardiol 2013

Rung nhĩ và bệnh mạch vành

European Heart Journal
Acute Cardiovascular Care

ESC European Society of Cardiology

Original Scientific Paper

Impact of known or new-onset atrial fibrillation on 2-year cardiovascular event rate in patients with acute coronary syndromes: results from the prospective EPICOR Registry

Uwe Zeymer[1], Lieven Annemans[2], Nicolas Danchin[3], Stuart Pocock[4], Simon Newsome[4], Frans Van de Werf[5], Jesús Medina[6] and Héctor Bueno[7,8,9]

European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care
1–9
© The European Society of Cardiology 2018
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/2048872618769057
journals.sagepub.com/home/acc
SAGE

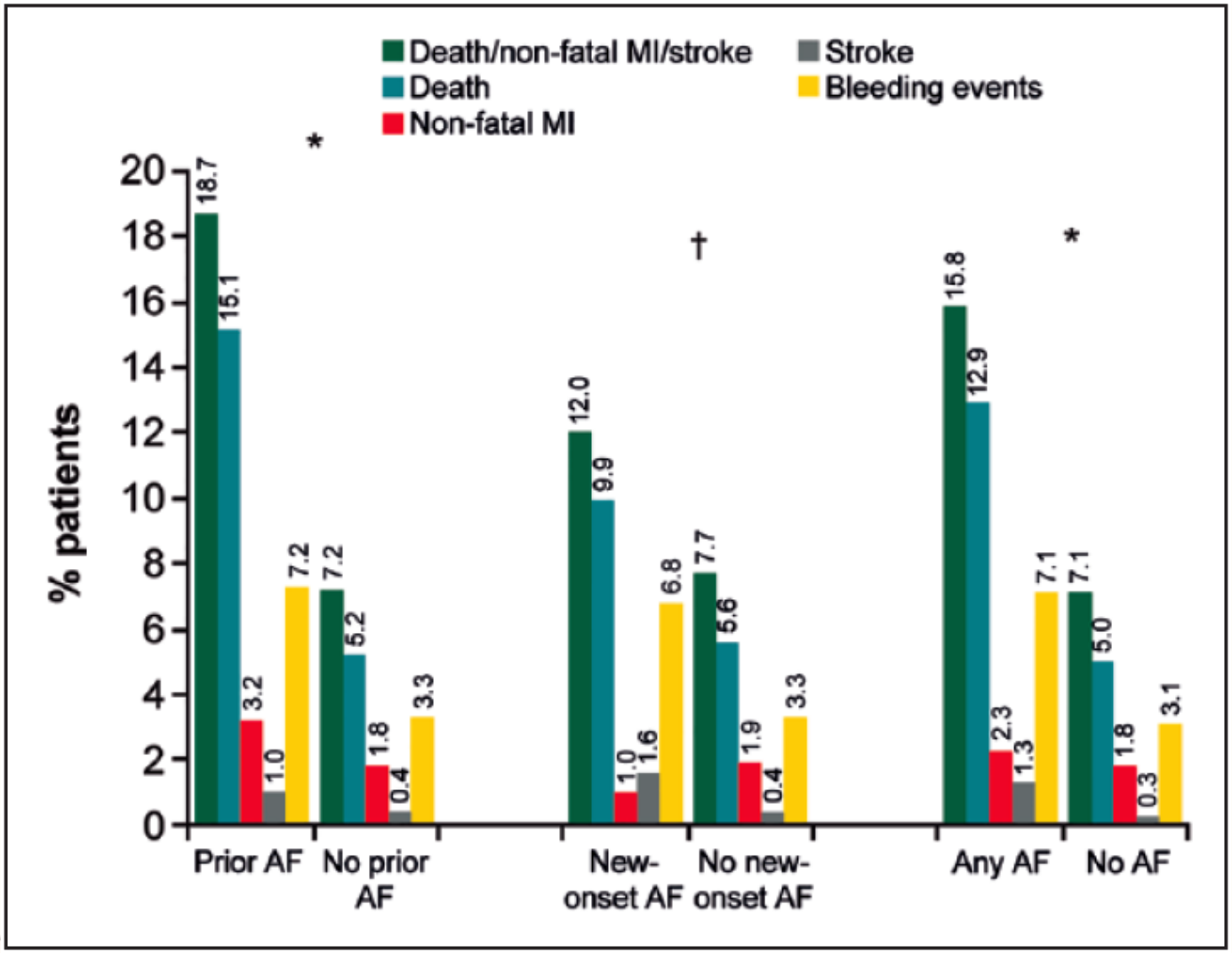
Abstract

Background: Atrial fibrillation (AF) is associated with increased morbidity in acute coronary syndrome patients, but impact on outcomes beyond 1 year is unclear.

Methods: This was a post-hoc analysis from the long-tErm follow-uP of antithrombotic management patterns In acute CORonary syndrome patients (EPICOR) registry (NCT01171404), a prospective, observational study conducted in Europe and Latin America, which enrolled acute coronary syndrome survivors at discharge. Antithrombotic management patterns, mortality, a composite endpoint of death/new non-fatal myocardial infarction/stroke and bleeding events were assessed after 2 years of follow-up in patients with or without AF.

Results: Of 10,568 patients enrolled, 397 (4.7%) had prior AF and 382 (3.6%) new-onset AF during index hospitalisation. Fewer patients with AF underwent percutaneous coronary intervention (52.1% vs. 66.6%; *P*<0.0001). At discharge, fewer AF patients received dual antiplatelet therapy (71.6% vs. 89.5%; *P*<0.0001); oral anticoagulant use was higher in AF patients but was still infrequent (35.0% vs. 2.5%; *P*<0.0001). Use of dual antiplatelet therapy and oral anticoagulants declined over follow-up with over 50% of all AF/no AF patients remaining on dual antiplatelet therapy (55.6% vs. 60.6%), and 23.3% (new-onset AF) to 42.1% (prior AF) on oral anticoagulants at 2 years. At 2 years, mortality, composite endpoint and bleeding rates were higher in AF patients (all *P*<0.0001) compared to patients without AF. On multivariable analysis, the risk of mortality or the composite endpoint was significant for prior AF (*P*=0.003, *P*=0.001) but not new-onset AF (*P*=0.88, *P*=0.92).

Conclusions: Acute coronary syndrome patients with AF represent a high-risk group with increased event rates during long-term follow-up. Prior AF is an independent predictor of mortality and/or ischaemic events at 2 years. Use of anticoagulants in AF after acute coronary syndrome is still suboptimal.

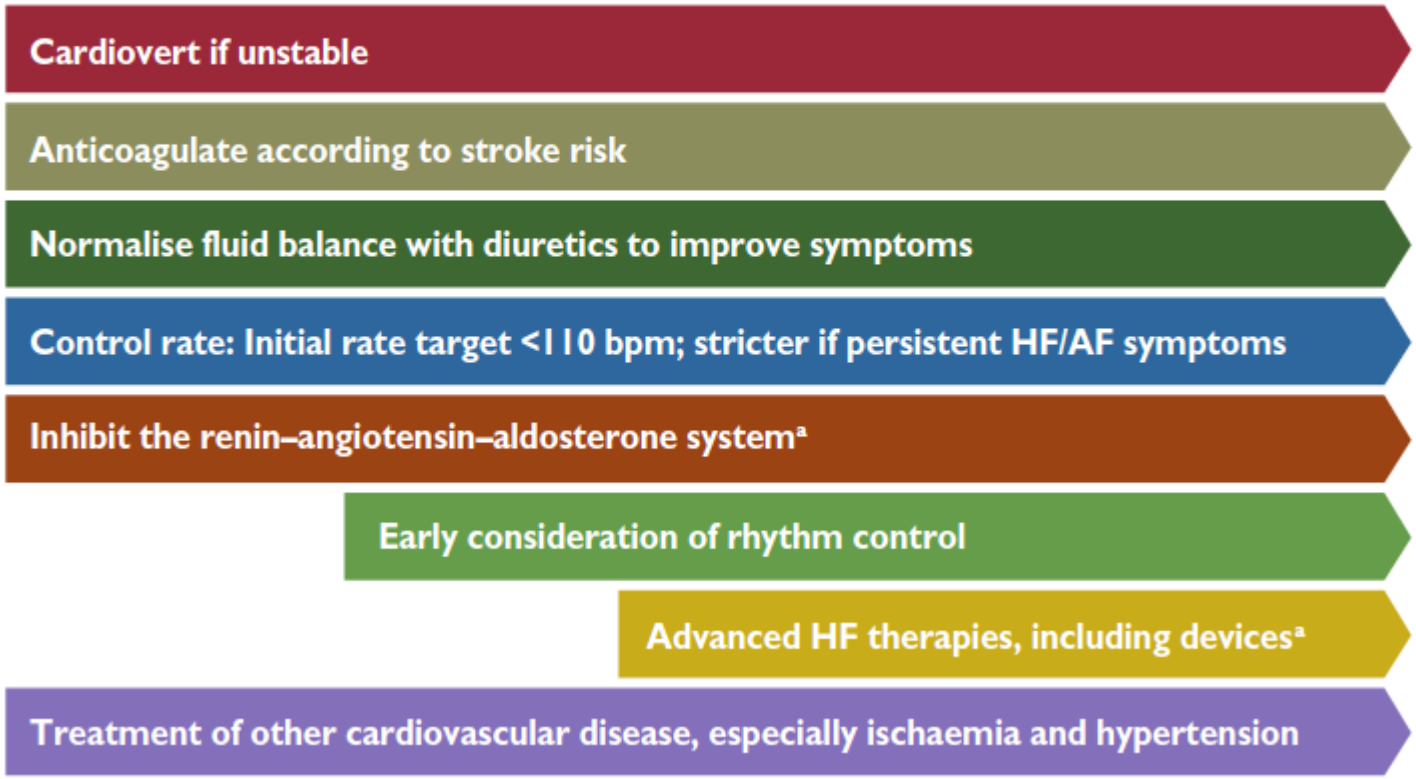

Death/non-fatal MI/stroke
Death
Non-fatal MI
Stroke
Bleeding events
% patients
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
*
†
*
18.7
15.1
3.2
1.0
7.2
7.2
5.2
1.8
0.4
3.3
12.0
9.9
1.0
1.6
6.8
7.7
5.6
1.9
0.4
3.3
15.8
12.9
2.3
1.3
7.1
7.1
5.0
1.8
0.3
3.1
Prior AF
No prior AF
New-onset AF
No new-onset AF
Any AF
No AF

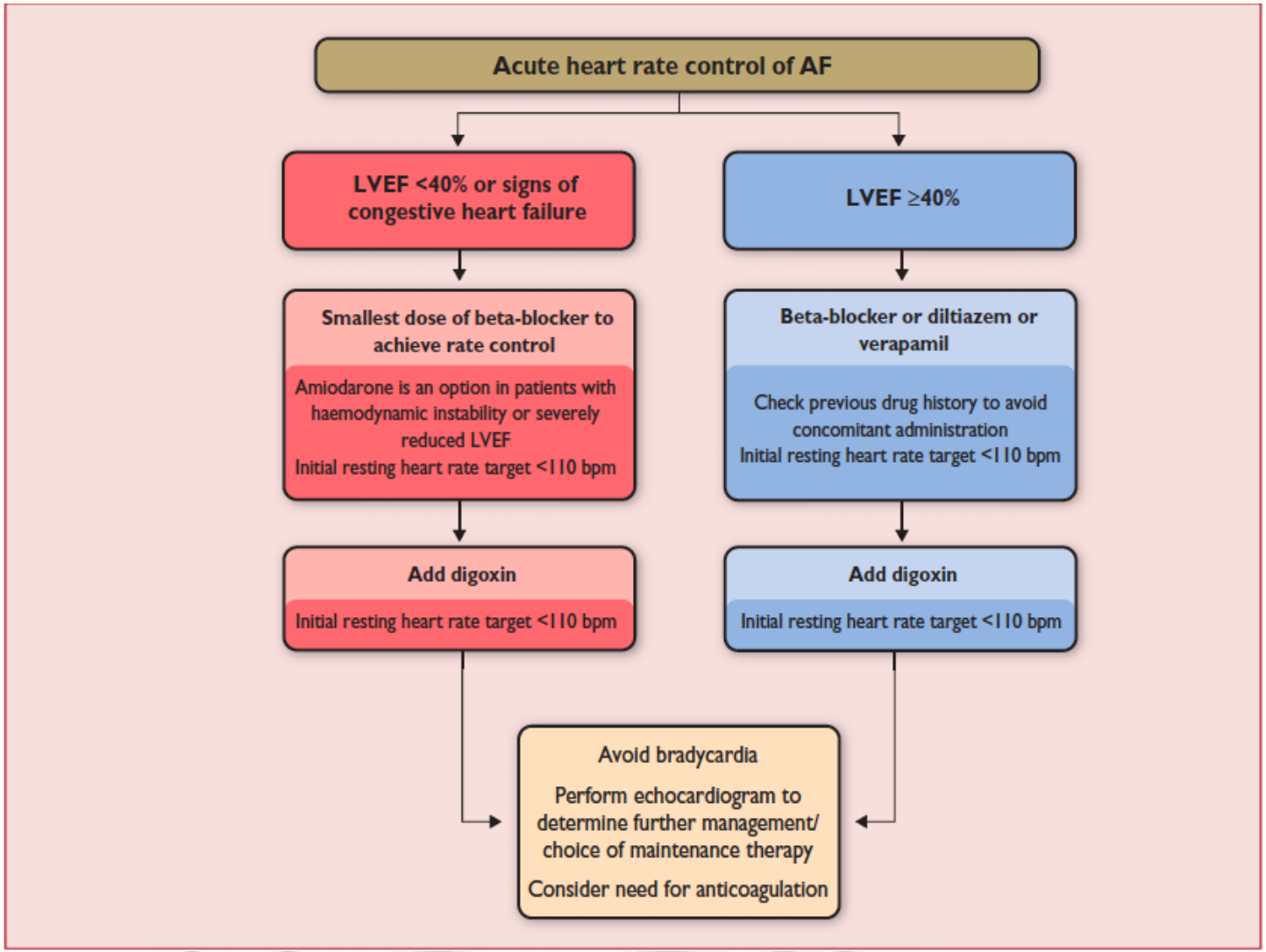
Chiến lược điều trị

- Điều trị giai đoạn cấp
- Điều trị lâu dài
  - Kiểm soát nhịp
  - Kiểm soát tần số

Management of patients presenting acutely with AF and heart failure

Acute management *Chronic management*




Acute heart rate control of AF
LVEF <40% or signs of congestive heart failure
LVEF ≥40%
Smallest dose of beta-blocker to achieve rate control
Amiodarone is an option in patients with haemodynamic instability or severely reduced LVEF
Initial resting heart rate target <110 bpm
Beta-blocker or diltiazem or verapamil
Check previous drug history to avoid concomitant administration
Initial resting heart rate target <110 bpm
Add digoxin
Initial resting heart rate target <110 bpm
Add digoxin
Initial resting heart rate target <110 bpm
Avoid bradycardia
Perform echocardiogram to determine further management/ choice of maintenance therapy
Consider need for anticoagulation

ESC 2016

ĐIỀU TRỊ GIAI ĐOẠN CẤP

- Điều trị bệnh nhân suy tim cấp có kèm rung nhĩ đáp ứng thất nhanh là một thử thách lâm sàng
- Chiến lược điều trị
  - Điều trị suy tim = lợi tiểu, dãn mạch
  - Kiểm soát tần số thất = digoxin, amiodarone TM
  - Ức chế beta chỉ cho khi đã ổn định suy tim
  - Tránh dùng thuốc ức chế calci do tác dụng inotropes âm tính
  - Sốc điện chuyển nhịp nếu có rối loạn huyết động

ĐIỀU TRỊ LÂU DÀI

Kiểm soát nhịp hay kiểm soát tần số ở bệnh nhân rung nhĩ kèm suy tim?

Nghiên cứu AF-CHF

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

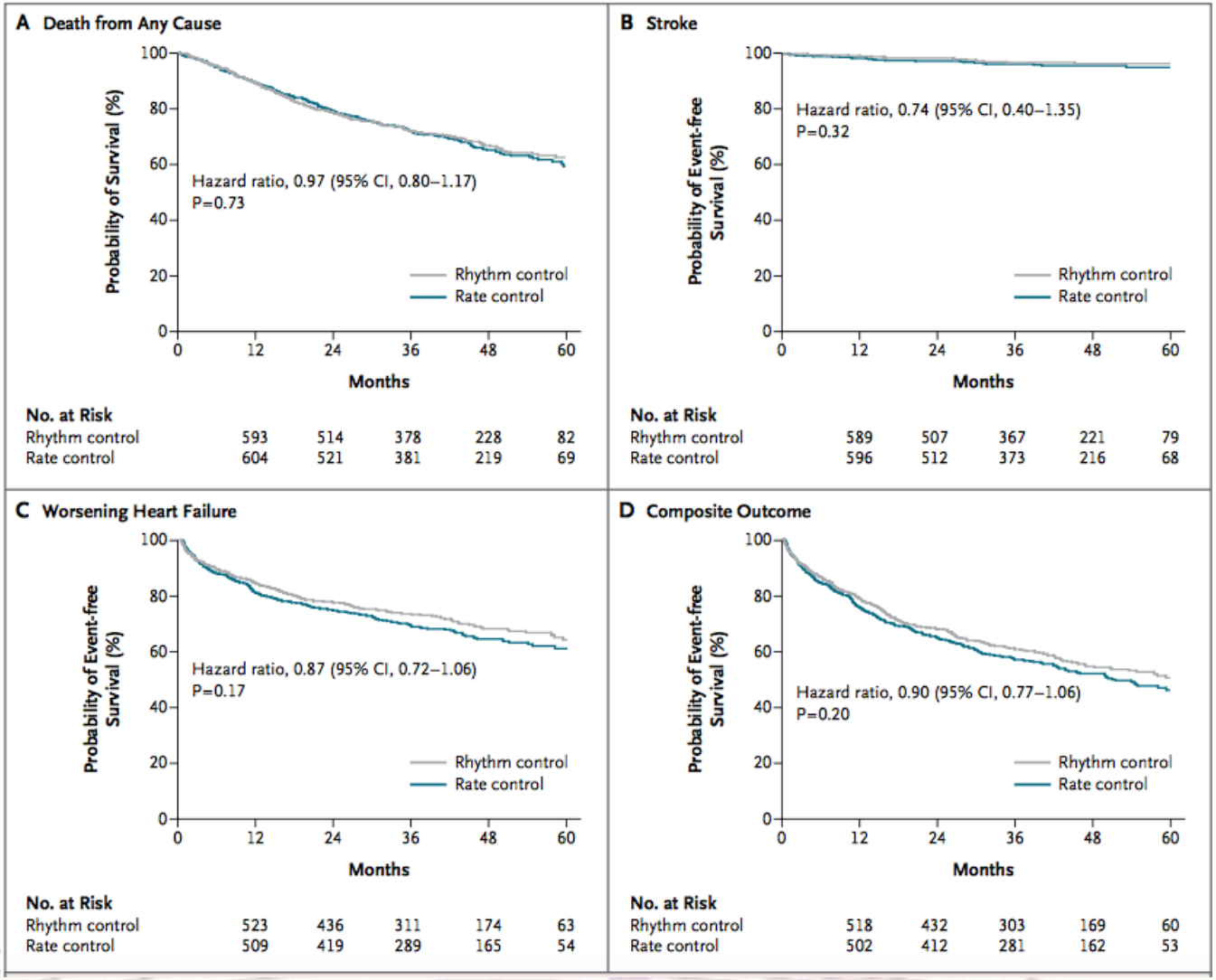
ESTABLISHED IN 1812 JUNE 19, 2008 VOL. 358 NO. 25

Rhythm Control versus Rate Control for Atrial Fibrillation and Heart Failure

Denis Roy, M.D., Mario Talajic, M.D., Stanley Nattel, M.D., D. George Wyse, M.D., Ph.D., Paul Dorian, M.D., Kerry L. Lee, Ph.D., Martial G. Bourassa, M.D., J. Malcolm O. Arnold, M.D., Alfred E. Buxton, M.D., A. John Camm, M.D., Stuart J. Connolly, M.D., Marc Dubuc, M.D., Anique Ducharme, M.D., M.Sc., Peter G. Guerra, M.D., Stefan H. Hohnloser, M.D., Jean Lambert, Ph.D., Jean-Yves Le Heuzey, M.D., Gilles O'Hara, M.D., Ole Dyg Pedersen, M.D., Jean-Lucien Rouleau, M.D., Bramah N. Singh, M.D., D.Sc., Lynne Warner Stevenson, M.D., William G. Stevenson, M.D., Bernard Thibault, M.D., and Albert L. Waldo, M.D., for the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators*

Nghiên cứu AF-CHF

- 1376 bn có LVEF< 35%, triệu chứng suy tim, tiền sử rung nhĩ cơn hay rung nhĩ bền bỉ
- Được phân 2 nhóm điều trị kiểm soát nhịp (amiodarone, sotalol, hay dofetilide) hay kiểm soát tần số (với ức chế bêta).
- Tiêu chí chính: tử vong do nguyên nhân tim mạch


A Death from Any Cause
Probability of Survival (%)
100
80
60
40
20
0
Hazard ratio, 0.97 (95% CI, 0.80–1.17)
P=0.73
Rhythm control
Rate control
0
12
24
36
48
60
Months
No. at Risk
Rhythm control 593 514 378 228 82
Rate control 604 521 381 219 69
B Stroke
Probability of Event-free Survival (%)
Hazard ratio, 0.74 (95% CI, 0.40–1.35)
P=0.32
Rhythm control
Rate control
Months
No. at Risk
Rhythm control 589 507 367 221 79
Rate control 596 512 373 216 68
C Worsening Heart Failure
Probability of Event-free Survival (%)
Hazard ratio, 0.87 (95% CI, 0.72–1.06)
P=0.17
Rhythm control
Rate control
Months
No. at Risk
Rhythm control 523 436 311 174 63
Rate control 509 419 289 165 54
D Composite Outcome
Probability of Event-free Survival (%)
Hazard ratio, 0.90 (95% CI, 0.77–1.06)
P=0.20
Rhythm control
Rate control
Months
No. at Risk
Rhythm control 518 432 303 169 60
Rate control 502 412 281 162 53

Kiểm soát nhịp so với kiểm soát tần số

- Kiểm soát nhịp và kiểm soát tần số hiệu quả tương đương nhau đối với bn rung nhĩ kèm suy tim.
- Tuy nhiên, kiểm soát nhịp là liệu pháp lựa chọn ở
  - Bn suy tim có huyết động không ổn định,
  - Bn có triệu chứng nặng dù đã được kiểm soát tần số
  - BN rung nhĩ mới xuất hiện và làm nặng lên tình trạng suy tim, dù đã được kiểm soát tần số

Kiểm soát nhịp

- Sốc điện chuyển nhịp
- Thuốc chống loạn nhịp
- Cắt đốt điện sinh lý

Sốc điện chuyển nhịp

- Đối với cơn rung nhĩ lần đầu, sốc điện không cần dùng thuốc chống loạn nhịp trước đó
- Đối với bn rung nhĩ tái đi tái lại, cần dùng thuốc chống loạn nhịp trước để tăng tỉ lệ thành công và duy trì nhịp xoang sau sốc điện
- Sốc điện chuyển nhịp có vai trò hạn chế trong điều trị ban đầu ở bn suy tim mất bù cấp (chủ yếu là ổn định suy tim)

Kiểm soát nhịp

- Một số thuốc chống loạn nhịp làm tăng tử vong ở bệnh nhân suy tim: propafenone, flecainide, dronedarone
- Thuốc có thể sử dụng trong suy tim: amiodarone, sotalol, dofetilide
- Tránh dùng sotalol ở bn suy tim nặng (EF<30%), suy tim giai đoạn cấp
- Amiodarone vừa có tác dụng chuyển nhịp vừa có tác dụng làm chậm tần số thất.

Kiểm soát nhịp và vai trò chẹn beta

- Chẹn beta giảm nguy cơ rung nhĩ ở bệnh nhân suy tim
- Phân tích tổng hợp 7 RCTs với 11,952 bn, theo dõi 6 tháng – 2 năm
- Tỉ lệ rung nhĩ mới phát hiện thấp một cách có ý nghĩa ở nhóm sử dụng chẹn bê ta so với giả dược (28 vs 39/1000 bn-năm)

Eur Heart J. 2007;28(4):457.

Cơ chế của chẹn beta trên bệnh nhân suy tim

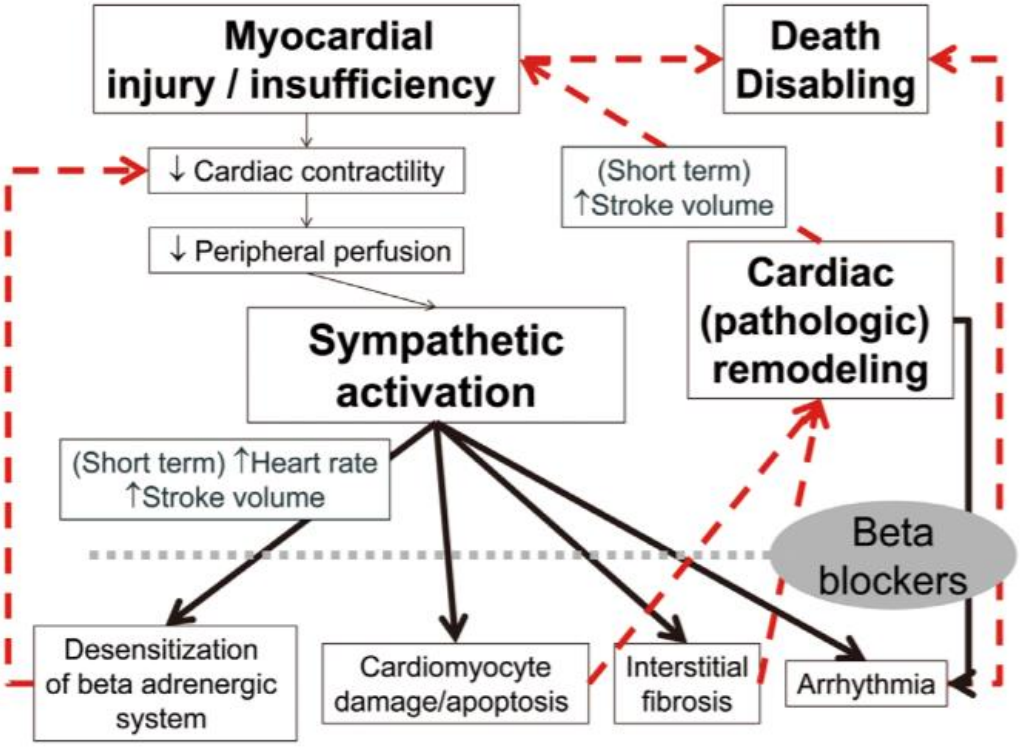


Figure 1. Mechanism of β-blockers in heart failure.

Circulation Journal Vol.80, March 2016

PHÒNG NGỪA RUNG NHĨ TRÊN BỆNH NHÂN SUY TIM: Vai trò chẹn bêta

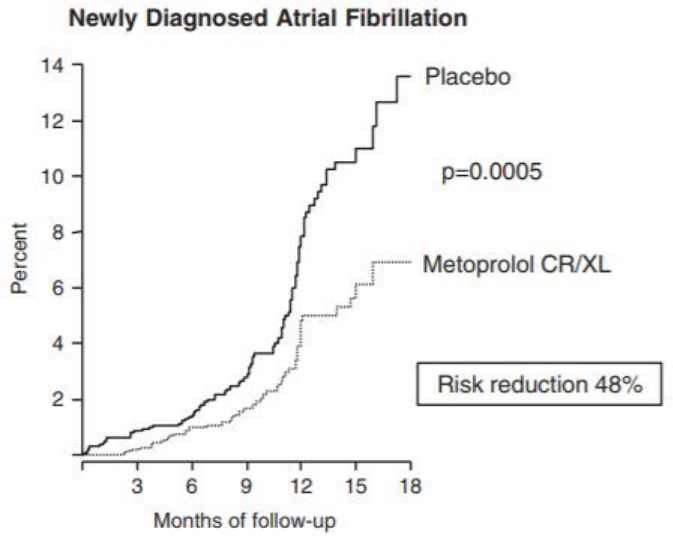
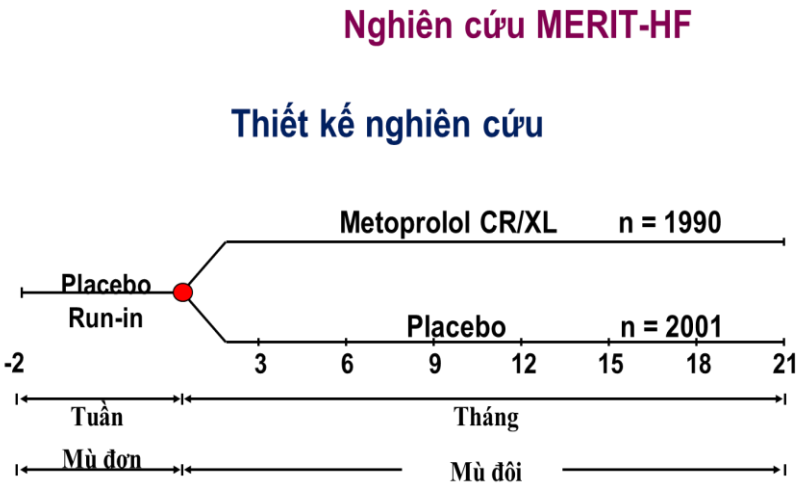


Fig. 4. Kaplan–Meyer estimates of newly diagnosed atrial fibrillation during follow-up in patients in sinus rhythm at baseline. Baseline rhythm defined from baseline ECG. Atrial fibrillation during follow-up was reported as an adverse event and/or defined from the follow-up ECG (time to first event, see text for comments). Atrial fibrillation is only counted once in each patient.



* Chỉnh liều từ 12.5 mg/25 mg đến 200 mg od trong khoảng 6 tuần tới 8 tuần liều khởi đầu là 12,5mg của thuốc ở những bệnh nhân suy tim NYHA độ III-IV và 25 mg suy tim NYHA độ II

D.J. van Veldhuisen et al. / European Journal of Heart Failure 8 (2006) 539 – 546

Table 1. Entry Characteristics in the Two Randomization Subgroups With Severe Heart Failure: Data Are Also Given for All Other Patients Randomized

Characteristics	Metoprolol CR/XL (n = 399)	Placebo (n = 396)	All Other (n = 3,196)
Mean age (yrs)	64.7	64.6	63.6
Gender, (%) women	24	22	22
Caucasian (%)	91	91	95
Ischemic etiology of heart failure (%)	64	65	66
NYHA functional class (%)			
II	0	0	51
III	90	91	47
IV	10	9	2
Ejection fraction (mean)	0.19	0.19	0.30
Systolic blood pressure (mean)	125	124	131
Diastolic blood pressure (mean)	77	77	79
Heart rate (mean)	85	85	82
Medical history			
Previous MI (%)	47	49	48
Time since last MI <1 year (%)	6	6	8
Hypertension (%)	40	41	45
Diabetes mellitus (%)	23	27	25

Liều dùng Metoprolol CR/XL trong MERIT-HF

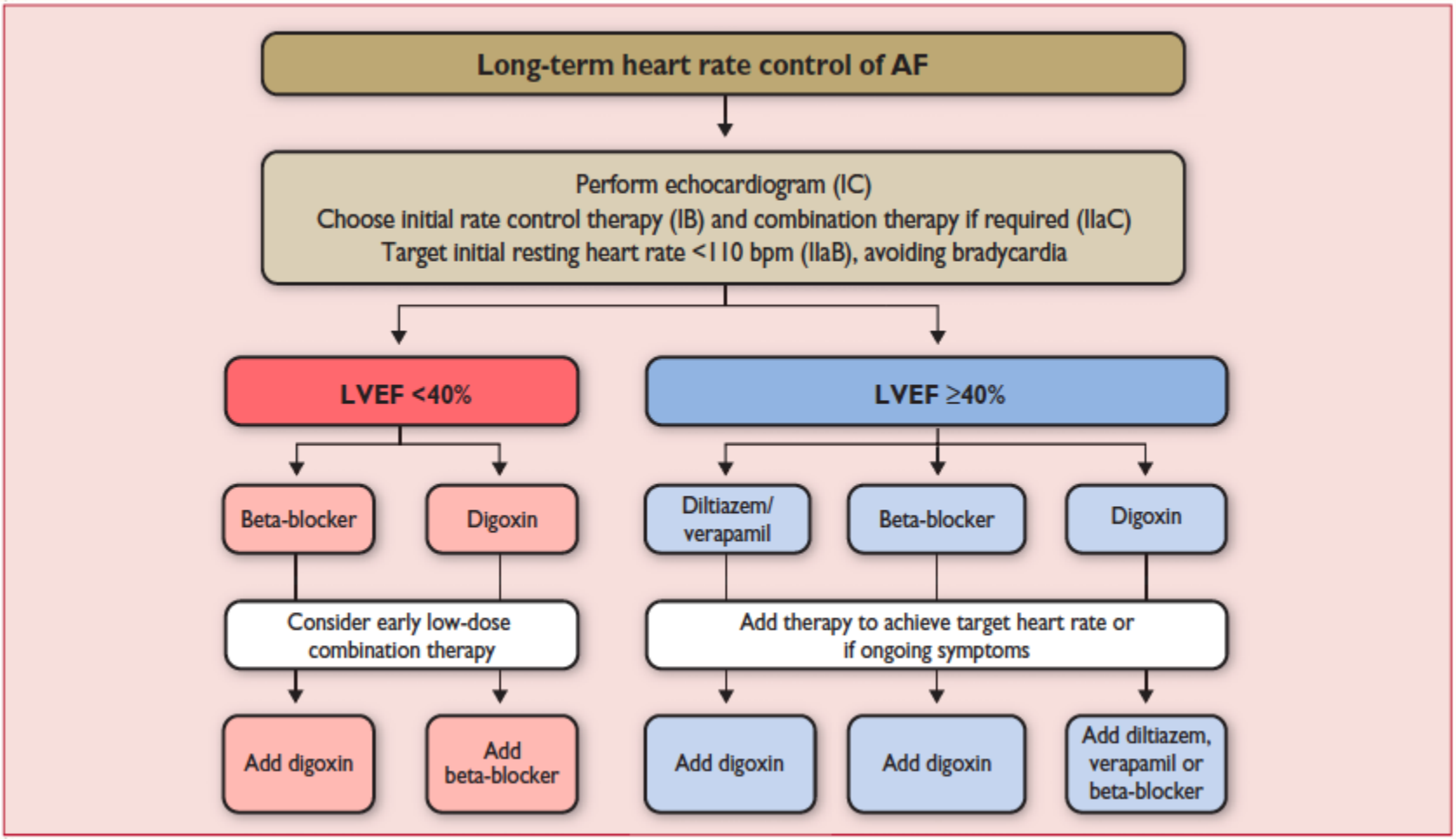
Liều	Placebo (n=2.001)	Metoprolol CR/XL (n=1.990)
Trung bình	179mg	159mg
>100mg	93%	87%
ĐẠT 200MG	82%	64%

Lancet 1999;353:2001-7

Kiểm soát tần số

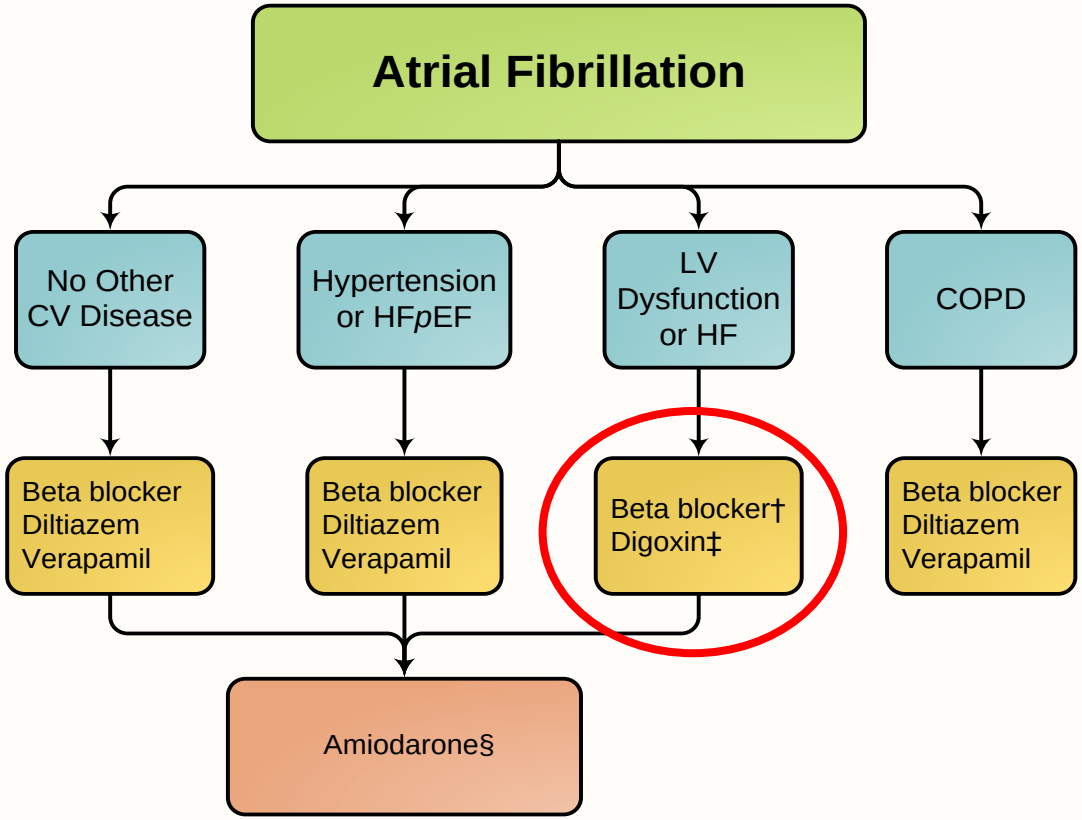
- Giúp cải thiện triệu chứng ở bệnh suy tim
- Cải thiện chức năng thất trái [1,2,3]
- Cải thiện tỉ lệ tử vong?

1. Am Heart J. 2001;142(3):498.
2. Eur Heart J. 1992;13(9):1290.
3. Mayo Clin Proc. 2000;75(8):790.


Long-term heart rate control of AF
Perform echocardiogram (IC)
Choose initial rate control therapy (IB) and combination therapy if required (IIaC)
Target initial resting heart rate <110 bpm (IIaB), avoiding bradycardia
LVEF <40%
LVEF ≥40%
Beta-blocker
Digoxin
Diltiazem/ verapamil
Beta-blocker
Digoxin
Consider early low-dose combination therapy
Add therapy to achieve target heart rate or if ongoing symptoms
Add digoxin
Add beta-blocker
Add digoxin
Add digoxin
Add diltiazem, verapamil or beta-blocker

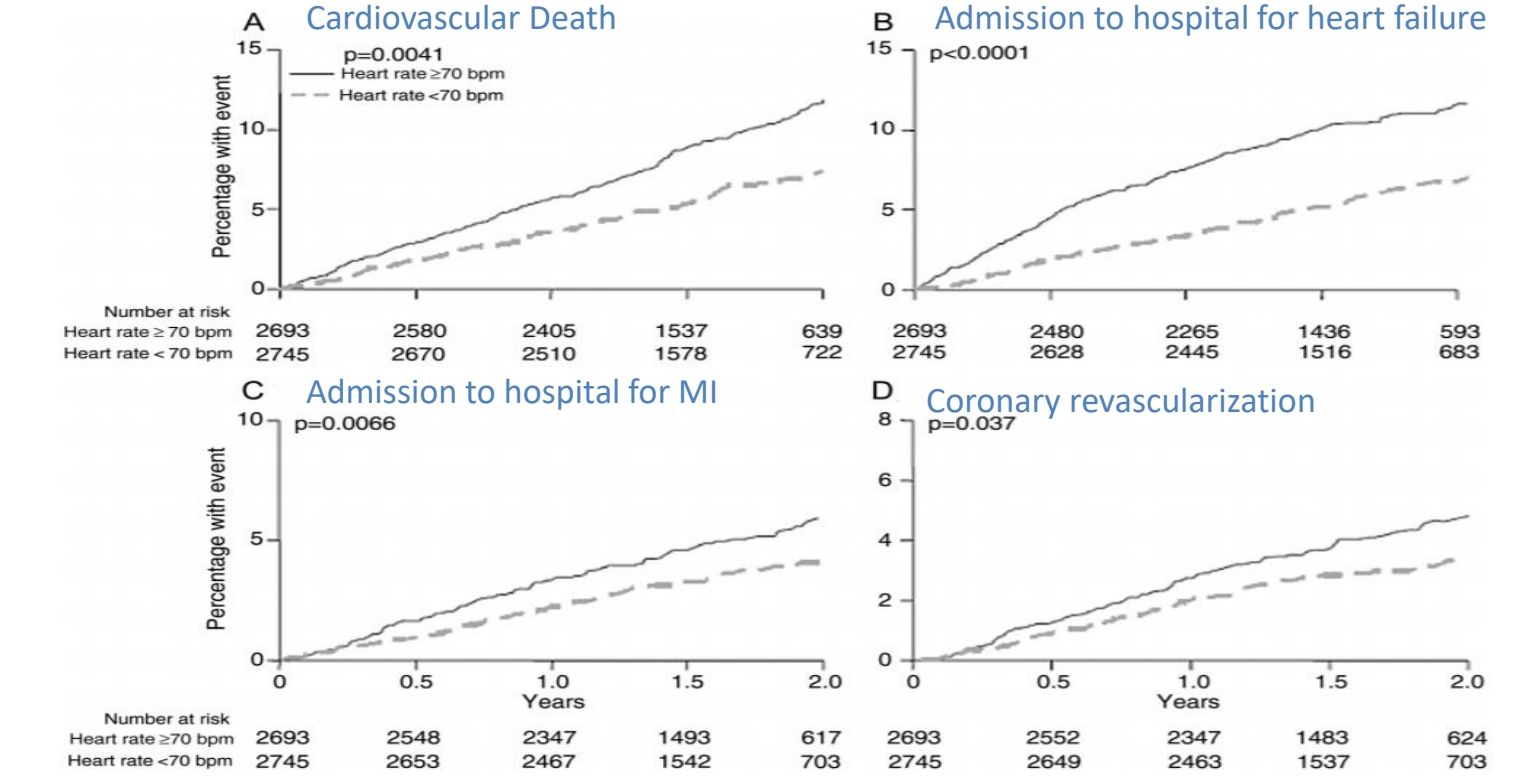
ESC 2016

TIẾP CẬN CHỌN LỰA THUỐC KIỂM SOÁT TẦN SỐ THẤT Ở BỆNH NHÂN RUNG NHĨ



ACC/AHA/HRS 2014

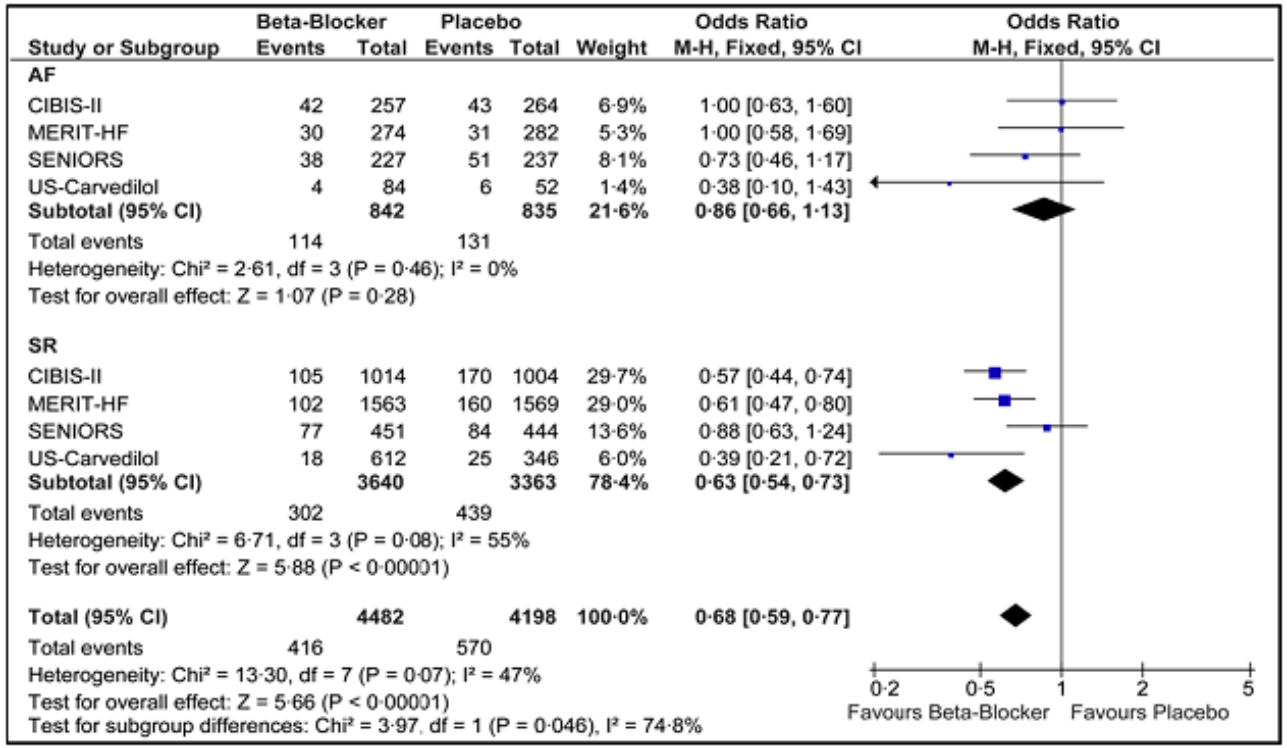
Tần số tim và biến cố ở bệnh nhân suy tim



Patients with CAD and LV systolic dysfunction in sinus rhythm included in the placebo group of the BEAUTIfUL trial.

European Journal of Heart Failure (2014) 16, 76–85

Tác dụng của chẹn bêta lên tử vong chung ở BN suy tim nhịp xoang vs suy tim rung nhĩ



Rienstra M, Damman K, Mulder BA, et al. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation: a meta-analysis. JACC: Heart Failure 2013;1:21–8

Tác dụng của chẹn bêta lên tử vong chung ở BN suy tim nhịp xoang vs suy tim rung nhĩ

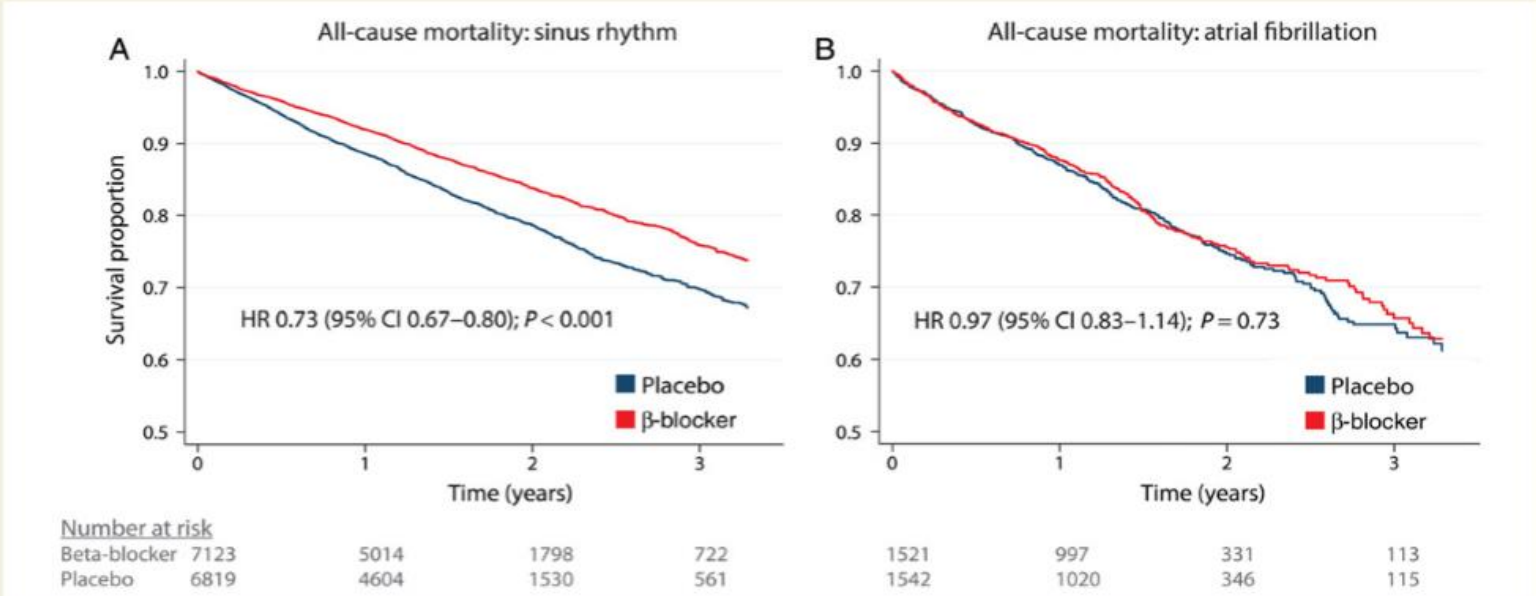


Figure 4 β-Blockers in heart failure and reduced ejection fraction with sinus rhythm and atrial fibrillation. Kaplan–Meier survival curves for β-blocker vs. placebo in heart failure patients with (*A*) sinus rhythm and (*B*) atrial fibrillation. Data are unadjusted survival curves for all reported deaths. Hazard ratios are derived from an adjusted one-stage Cox regression model, stratified by study and censored at 1200 days (3.3 years). Reproduced from Kotecha *et al.*[14]

Kotecha D, et al. J Am Coll Cardiol 2017

Các nghiên cứu cho kq đối lập…

TABLE 1 Main Studies Assessing the Effect of BB Therapy on Mortality in HFrEF Patients

First Author, Year (Ref. #)	Study Type	No. of Patients	AF	Beta-Blocker Effect in SR	Beta-Blocker Effect in AF	Interaction p Value
Rienstra et al., 2013 (9)	Meta-analysis	8,680	1,677 (19)	**0.63 (0.54-0.73)**	0.86 (0.66-1.13)	0.048
Kotecha et al., 2014 (3)	Meta-analysis	18,254	3,066 (17)	**0.73 (0.67-0.80)**	0.97 (0.83-1.14)	0.002
Li et al., 2015 (10)	HF registry	18,858	7,392 (39)	**0.77 (0.63-0.94)**	**0.71 (0.61-0.84)**	0.637
Nielsen et al., 2016 (12)	AF registry, PS matching	39,741	39,741 (100)	–	**0.75 (0.71-0.79)**	–
Cadrin-Tourigny et al., 2017 (11)	RCT subanalysis, PS matching	1,376	1,376 (100)	–	**0.72 (0.55-0.95)**	–

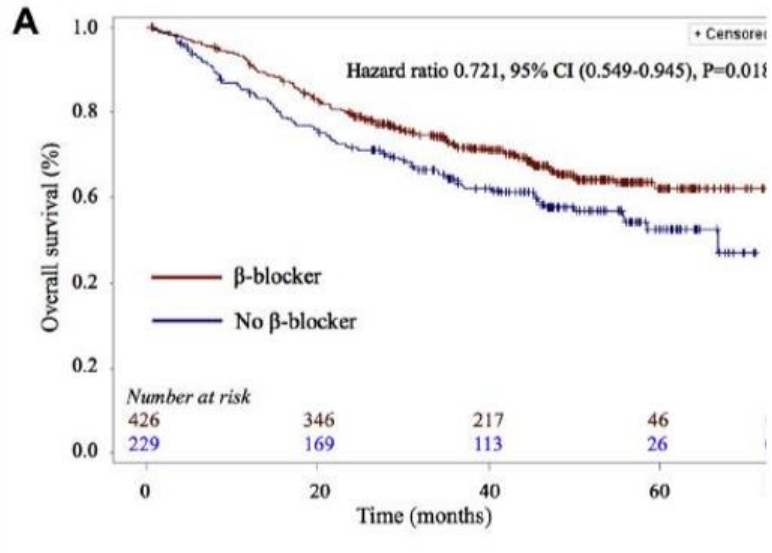
Values are n, n (%), or hazard ratios (95% confidence intervals). **Bold** indicates statistically significant result.

AF = atrial fibrillation; BB = beta-blockers; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; PS = propensity score; RCT = randomized controlled trial; SR = sinus rhythm.

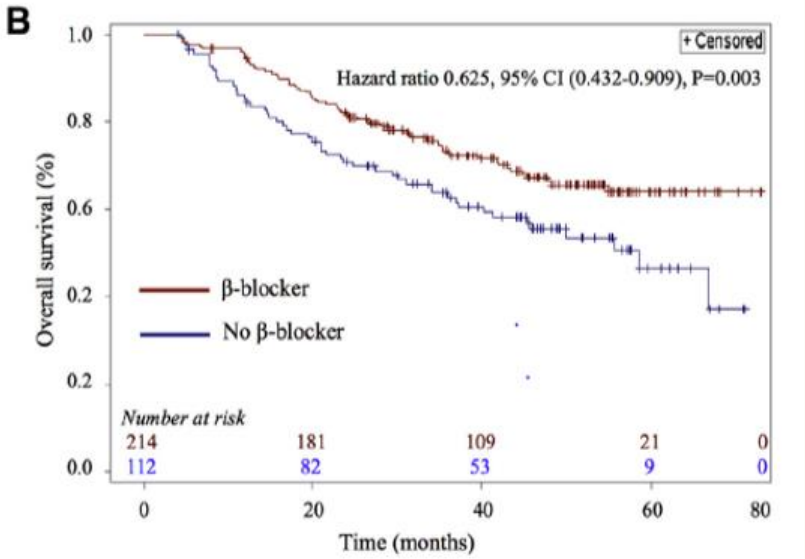
Filippatos. JACC 20 June vol . 69 , no 24 , 2017

Decreased Mortality With Beta-Blockers in Patients With Heart Failure and Coexisting Atrial Fibrillation

Without AF



With AF



Kaplan-Meier survival curves for all-cause mortality in patients with and without betablockers at baseline in the (A) matched cohort and in the (B) subgroup of matched patients with a high atrial fibrillation burden. CI: confidence interval

Cadrin T et al J Am Coll Cardiol HF 2017;5:99–106

KẾT LUẬN

- Rung nhĩ là triệu chứng rất phổ biến trên bệnh nhân suy tim, đặc biệt ở bệnh nhân suy tim do bệnh động mạch vành
- Dự phòng rung nhĩ trên bệnh nhân suy tim do bệnh mạch vành là hoàn toàn khả thi.
- Các khuyến cáo cho đến hiện nay vẫn đề nghị sử dụng chẹn bêta như điều trị hàng đầu cho bệnh nhân suy tim và suy tim kèm rung nhĩ
- Tần số mục tiêu ban đầu là <110 pbm
- Cần lưu ý sử dụng đủ liều để đạt mục tiêu điều trị.

XIN CẢM ƠN