

KHẢO SÁT ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN SUY TIM TẠI BỆNH VIỆN NHÂN DÂN GIA ĐÌNH THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGUYỄN NGỌC THANH VÂN, TRƯƠNG MINH CHÂU,
NGUYỄN HOÀNG HẢI, CHÂU NGỌC HOA
Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh
Khoa Tim mạch, Bệnh viện Nhân Dân Gia Định

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Suy tim là giai đoạn cuối cùng của các bệnh lý tim mạch, với tỷ lệ hiện mắc ngày càng gia tăng. Các tiến bộ trong khoa học kỹ thuật và sự thay đổi trong lối sống dẫn đến các thay đổi và đa dạng hoá trong biểu hiện lâm sàng của dân số suy tim. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu đánh giá đặc điểm bệnh nhân suy tim đương đại, cũng như tình hình thuốc điều trị theo các khuyến cáo hiện hành.

Mục tiêu nghiên cứu: Khảo sát đặc điểm bệnh nhân và điều trị thuốc trên bệnh nhân suy tim, so sánh các biểu hiện lâm sàng và bệnh đi kèm giữa bệnh nhân suy tim phân suất tống máu giảm và phân suất tống máu bảo tồn.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu quan sát tiến cứu, trên bệnh nhân suy tim đang điều trị tại phòng khám hoặc khoa Tim mạch, Bệnh viện Nhân Dân Gia Định từ tháng 2 đến tháng 12 năm 2019.

Kết quả: Có 219 bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu. Tuổi trung bình là $65,9 \pm 10,5$. 65,8% là nữ. Thời gian suy tim trung bình là 2,5 năm. 22,4% bệnh nhân béo phì. 23,7% hút thuốc lá. 66,7% bệnh nhân giảm khả năng gắng sức nặng (NYHA III-IV). Tỷ lệ sung huyết là giảm tưới máu là 46,1% và 2,7%. Bệnh đi kèm thường gặp nhất là tăng huyết áp (75,8%) và rối loạn lipid máu (75,8%). 65,3% có bệnh thận mạn. Nguyên nhân gây suy tim thường gặp nhất là bệnh mạch vành (56,2%). EF trung vị và NT pro BNP trung vị là 36% và 9070,4 pg/ml. Tỷ lệ sử dụng thuốc ức chế men chuyển/chen thụ thể, chen Beta và lợi tiểu kháng Aldosterone lần lượt là 75,3%, 85,4% và 58,9%. Tỷ lệ sử dụng lợi tiểu quai là 67,1%. So với nhóm suy tim phân suất tống máu

giảm, nhóm phân suất tống máu bảo tồn lớn tuổi hơn (70,6 so với 63,0), đa số là nữ (62,5% so với 39,1%), thường kèm bệnh thận mạn (73,2% so với 57,8%), rung nhĩ (44,6% so với 21,1%), và đột quỵ (21,4% so với 8,6%).

Kết luận: Các bệnh đi kèm ngày càng gia tăng ở bệnh nhân suy tim, đặc biệt các yếu tố liên quan tim mạch chuyển hoá thận. Các nhóm phân suất tống máu khác nhau có biểu hiện lâm sàng riêng biệt, nhưng có điểm chung là còn nhiều triệu chứng. Tỷ lệ điều trị thuốc theo khuyến cáo ở bệnh nhân suy tim phân suất tống máu giảm khá cao. Với nhóm phân suất tống máu bảo tồn, tỷ lệ cao bệnh nhân lớn tuổi và bệnh thận mạn là các yếu tố cần lưu ý khi điều trị.

Từ khoá: Suy tim, suy tim phân suất tống máu giảm, suy tim phân suất tống máu bảo tồn, điều trị theo y học chứng cứ.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF HEART FAILURE PATIENTS IN NHAN DAN GIA DINH HOSPITAL

Background: Heart failure is the end stage cardiovascular syndrome, which has witnessed a soaring prevalence in recent years. Cutting-edge medical advances and lifestyle changes further modify and diversify the clinical presentation of heart failure. Therefore, we conduct this study to describe the contemporary characteristic of heart failure patients, as well as prescription pattern as outlined in modern guidelines.

Objectives: To describe the patients' characteristics and treatment patterns in heart failure patient; and to compare the difference in clinical presentation and comorbidity burden between heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction.

Methods: A prospective observational study on heart failure patients at Nhan Dan Gia Dinh hospital from January 2019 to December 2019.

Results 219 patients were included in the

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Ngọc Thanh Vân
Email: vanntnguyen.md@ump.edu.vn
Ngày nhận: 06/01/2021
Ngày phản biện: 16/02/2021
Ngày duyệt bài: 23/02/2021

study. Mean age was 65.9±10.5. 65.8% of patients were females. Median duration of heart failure was 2.5 years. 22.4% of patients were obese. 23.7% were smokers. Functional capacity was severely reduced (NYHA III-IV) in 66.7% of patients. Congestion and hypoperfusion were noted in 46.1% and 2.7% respectively. The two most common comorbidity were dyslipidemia (75.8%) and hypertension (75.8%). 65.3% of patients got chronic kidney disease. The most common cause of heart failure was coronary artery disease (56.2%). Median ejection fraction (EF) and NTproBNP were 36.0% and 9070.4 pg/ml. Treatment rate for Renin-Angiotensin-Aldosterone system inhibitors, Beta blockers and Mineralocorticoid receptor antagonists were 75.3%, 85.4% and 58.9% respectively. Loop diuretics was noted in 67.1%. Compared to subgroup with reduced EF, patients with preserved EF were more likely to be older (70.6 vs 63.0), female (62.5% vs 39.1%), having chronic kidney disease (73.2% vs 57.8%), atrial fibrillation (44.6% vs 21.1%), and stroke (21.4% vs 8.6%).

Conclusions: The burden of comorbidity in heart failure patients was on the rise, mostly cardio-renal-metabolic. Diverse clinical presentation was observed across different EF, yet all patients exhibited multiple symptoms. Guideline directed medical therapy was initiated in most patients with reduced EF. In patients with preserved EF, increasing age and chronic kidney disease should be taken into account in patient management.

Keywords: Heart failure, heart failure with reduced ejection fraction, heart failure with preserved ejection fraction, guideline-directed medical therapy.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tim là giai đoạn cuối của các bệnh lý tim mạch, với tỷ lệ hiện mắc ngày càng gia tăng, trong khi tỷ lệ tử vong 5 năm vẫn hơn 50%. Điều trị suy tim liên tục được cập nhật, trong đó có sự thay đổi về cách phân loại và chẩn đoán vào năm 2016 theo khuyến cáo của Hội Tim châu Âu. Theo đó, suy tim được chia thành 3 nhóm tương ứng với các mức phân suất tống máu khác nhau: giảm (<40%), trung gian (40-49%) và bảo tồn (≥50%). Sự phân chia này chỉ tính tương đối: phân suất tống máu có thể cải thiện, hoặc giảm đi. Nói cách khác, quản lý suy tim là một quá trình phức tạp, cần sự theo dõi lâu dài và cá thể hoá.

Việc cá thể hoá này đặc biệt khó khăn trên

dân số châu Á, do đa số các nghiên cứu bản lề về suy tim dựa trên dân số phương Tây. Bệnh nhân suy tim châu Á có các đặc điểm riêng, như tuổi khởi phát trẻ hơn, tỷ lệ đái tháo đường cao và sử dụng chẹn beta thấp [8]. Các nghiên cứu suy tim châu Á cho thấy sự đa dạng trong biểu hiện, nguyên nhân và tiên lượng bệnh giữa các quốc gia, vùng lãnh thổ và chủng tộc [6], [7]. Bên cạnh đó, với sự gia tăng tuổi thọ, gia tăng các yếu tố nguy cơ tim mạch và bệnh đi kèm, gánh nặng suy tim tại châu Á được dự đoán sẽ tăng nhanh trong thập kỷ tới.

Một thách thức khác trong quản lý suy tim là sự thay đổi trong đặc điểm bệnh nhân. Với sự thay đổi lối sống và tích lũy yếu tố nguy cơ, suy tim ngày càng thường gặp hơn trên dân số trẻ tuổi [3]. Ngược lại, các tiến bộ trong kỹ thuật hình ảnh giúp tăng tỷ lệ phát hiện suy tim ở người cao tuổi, đặc biệt là suy tim phân suất tống máu bảo tồn [4]. Tương tự, các nhóm bệnh tim mạch chuyển hoá ngày càng gia tăng, trong khi các bệnh lý liên quan nhiễm trùng như bệnh van hậu thấp có khuynh hướng giảm [7].

Với những khó khăn trên, cần có nghiên cứu trên dân số suy tim đương đại, mô tả về đặc điểm dân số và thuốc kê toa để cung cấp các bằng chứng mới, phản ánh tình trạng thực tại về quản lý suy tim. Tại Việt Nam, ít có nghiên cứu đa trung tâm đánh giá toàn bộ các phân nhóm suy tim. Nghiên cứu dịch tễ học suy tim do Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh phối hợp với 7 bệnh viện tại miền Nam thực hiện năm 2019. Báo cáo này phân tích dân số suy tim tại Bệnh viện Nhân Dân Gia Định, với 3 mục tiêu chính:

1. Khảo sát đặc điểm dân số bệnh nhân suy tim
2. So sánh đặc điểm lâm sàng bệnh nhân suy tim phân suất tống máu giảm và bảo tồn
3. Tỷ lệ điều trị theo y học chứng cứ trên nhóm bệnh nhân suy tim phân suất tống máu giảm.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu
- Quan sát tiến cứu

2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- + Thời gian chọn mẫu: Từ tháng 1/2019 đến tháng 12/2019
- + Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Nhân Dân Gia Định.

3. Đối tượng nghiên cứu

- + Dân số mục tiêu.
- + Bệnh nhân trên 18 tuổi được chẩn đoán suy tim.

+ Dân số chọn mẫu
 Bệnh nhân trên 18 tuổi được chẩn đoán suy tim, khám tại Bệnh viện Nhân Dân Gia Định trong thời gian từ tháng 1/2019 đến tháng 12/2019.

Cỡ mẫu: Cỡ mẫu được ước lượng theo công thức

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \times P \times (1 - P)}{d^2}$$

Trong đó, n là cỡ mẫu tối thiểu

$Z_{1-\alpha/2}$ là hệ số tương ứng với khoảng tin cậy (1- α)

d là độ chính xác mong muốn

P là tỷ lệ bệnh nhân suy tim trên dân số châu Á, tỷ lệ này dao động từ 1,5%-6,7% trong các nghiên cứu [2], [6], [7]. Chúng tôi chọn $p=0,067$, $\alpha = 0,05$, $d=0,05$.

Tính được $n=101$

- Phương pháp chọn mẫu

+ Tiêu chuẩn chọn bệnh: Bệnh nhân trên 18 tuổi được chẩn đoán suy tim, khám tại Bệnh viện Nhân Dân Gia Định trong thời gian từ tháng 1 đến tháng 12 năm 2019, và đồng ý tham gia nghiên cứu.

+ Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu, không trả lời đủ các câu hỏi, có xơ gan child C, bệnh thận mạn giai đoạn cuối/đang điều trị thay thế thận, có thai hoặc cho con bú.

4. Quy trình nghiên cứu

Bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh, không có tiêu chuẩn loại trừ, và tự nguyện đồng thuận tham gia nghiên cứu sẽ được mời tham gia.

Các thông số về mạch, huyết áp, cân nặng và triệu chứng sung huyết/giảm tưới máu được đánh giá bởi bác sĩ nghiên cứu. Các cận lâm sàng gồm NT-proBNP, creatinin và siêu âm tim nếu đã được thực hiện trong 3-6 tháng gần nhất thì không phải thực hiện lại, trừ khi có thay đổi về lâm sàng.

5. Phương pháp xử lý số liệu

Dữ liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0. Với các biến số định lượng có phân phối chuẩn, dữ liệu được trình bày ở dạng trung bình và độ lệch chuẩn. Với các biến số không có phân phối chuẩn, nghiên cứu trình bày ở dạng trung vị và khoảng tứ phân vị. Các biến số định

tính được thể hiện dưới dạng phần trăm.

Các phép kiểm được sử dụng bao gồm ANOVA một chiều, chi bình phương, hoặc Fisher tùy đặc điểm của biến số và biến cố cần khảo sát. Các phép kiểm để so sánh 2 biến định lượng độc lập gồm t-test hay Mann-Whitney. Các phép kiểm đạt ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

6. Vấn đề đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được Hội đồng Y đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh chấp thuận.

KẾT QUẢ

Trong thời gian từ tháng 1 năm 2019 đến tháng 12 năm 2019, chúng tôi thu nhận 219 bệnh nhân vào nghiên cứu. Đặc điểm dân số được tóm tắt trong bảng 1. Tuổi trung bình là $65,9 \pm 10,5$. 65,8% là nữ. Thời gian suy tim trung vị là 2,5 (1,5) năm. 66,7% bệnh nhân NYHA III-IV. Tỷ lệ sung huyết là giảm tưới máu là 46,1% và 2,7%. 74% bệnh nhân có ít nhất 2 bệnh đi kèm. Nguyên nhân gây suy tim thường gặp nhất là bệnh mạch vành (56,2%). EF trung vị và NT pro BNP trung vị lần lượt là 36% và 9070,4 pg/ml.

So sánh đặc điểm về nhân trắc học, bệnh đi kèm, và nguyên nhân gây suy tim giữa 2 nhóm phân suất tổng máu giảm và bảo tồn được trình bày trong bảng 2. Biểu đồ 1 so sánh tỷ lệ sử dụng các nhóm thuốc ức chế men chuyển/chẹn thụ thể, chẹn Beta, lợi tiểu kháng Aldosterone, và lợi tiểu quai giữa 2 nhóm suy tim phân suất tổng máu giảm và bảo tồn.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng dân số suy tim

Biến số	% (n) hoặc trung bình (độ lệch chuẩn), hoặc trung vị (khoảng tứ phân vị)
Tuổi (năm)	65,9 (10,5)
Nữ (%)	65,8 (144)
Béo phì	22,4 (49)
Hút thuốc lá (%)	23,7 (52)
EF (%)	31 (6)
NYHA III-IV	66,7 (146)
Sung huyết	46,1 (101)
Giảm tưới máu	2,7 (6)
Tăng huyết áp	75,8 (166)
Rối loạn lipid máu	75,8 (166)
Bệnh thận mạn	65,3 (143)

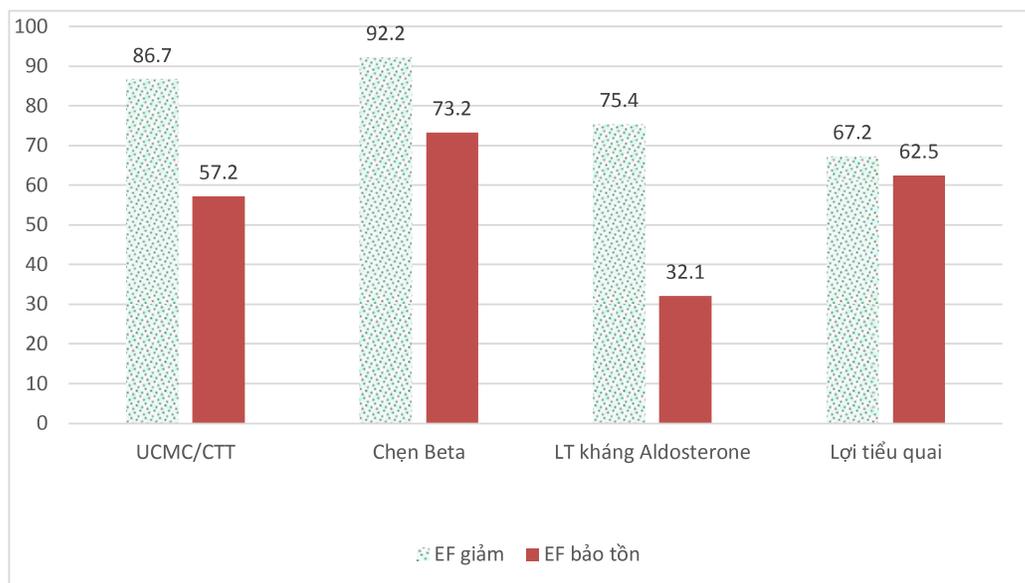
Bảng 2. So sánh đặc điểm nhân trắc học và bệnh đi kèm của bệnh nhân suy tim phân suất tổng máu giảm và bảo tồn

Biến số	Suy tim EF giảm (128)	Suy tim EF bảo tồn (56)	p
Tuổi trung bình (năm)	63,0 (15,7)	70,6 (12,0)	0,002*
Nữ (%)	39,1 (50)	62,5 (35)	0,003*
Béo phì (%)	24,2 (31)	19,6 (11)	0,496

Hút thuốc lá (%)	29,7 (38)	14,3 (8)	0,026*
EF (%)	31 (6)	61 (6)	<0,001*
Rối loạn lipid máu	75,8 (97)	66,1 (37)	0.173
Tăng huyết áp	70,3 (90)	86,7 (47)	0.051
Đái tháo đường	23,4 (30)	28,6 (16)	0.459
Bệnh mạch vành	65,6 (84)	58,9 (33)	0.385
Bệnh thận mạn	57,8 (74)	73,2 (41)	0.047*
Rung nhĩ	21,1 (27)	44,6 (25)	0.001*
Đột quỵ	8,6 (11)	21,4 (12)	0.015*
Hen/COPD	10,2 (13)	1,8 (1)	0.049*

*: Có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Nhận xét: Bệnh nhân suy tim phân suất tổng máu bảo tồn lớn tuổi hơn, thường là nữ, tăng huyết áp, bệnh thận mạn, rung nhĩ.



Biểu đồ 1: Tỷ lệ điều trị thuốc theo khuyến cáo trên bệnh nhân suy tim phân suất tổng máu giảm so với nhóm bảo tồn

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân điều trị thuốc theo khuyến cáo cao ở nhóm suy tim phân suất tổng máu giảm, đặc biệt là thuốc chẹn Beta. Tỷ lệ sử dụng lợi tiểu ở cả 2 nhóm dao động khoảng 65%.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu chúng tôi thực hiện trên 219 bệnh nhân suy tim khám tại Bệnh viện Nhân Dân Gia Định. Trong đó có 58,4% là phân suất tổng máu giảm, 25,6% phân suất tổng máu bảo tồn, 16,0% phân suất tổng máu trung gian. Kết quả về đặc điểm dân số, điều trị có những điểm nổi bật như sau:

1. Đặc điểm dân số

Tuổi trung bình là 65,9, gần tương tự nghiên cứu số bộ CHAM-HF tại Hoa Kỳ (66 tuổi). Các nghiên cứu về suy tim thường có độ tuổi trung

binh >60, cao hơn ở một số quốc gia có dân số già như Nhật Bản (77 tuổi), Hong Kong (78,2) [9]. Dân số nghiên cứu có tuổi lớn hơn (65,9 và 61,6), giảm khả năng gắng sức (66,7% và 29,4% NYHA III-IV), và NT pro BNP cao hơn (9070,4 và 2709 pg/ml) so với các quốc gia trong khu vực [6], [10]. Bệnh đi kèm phổ biến nhất là tăng huyết áp và rối loạn lipid máu. Tỷ lệ tăng huyết áp trong nghiên cứu là 75,8%, tương tự các nghiên cứu tại Đông Nam Á, Nhật Bản (67,0 đến 89,0%) [6], [9]. Tỷ lệ cao bệnh thận mạn (65,1%), bệnh mạch vành (56,4%) trong nghiên cứu là đặc điểm nổi bật, ảnh hưởng điều trị. Tỷ lệ này ở trong nghiên cứu đa trung tâm tại châu Á là 35,7% và 45,9% [6].

2. Điều trị

Nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ điều trị thuốc ức

ché men chuyển/chẹn thụ thể, chẹn beta, lợi tiểu kháng Aldosterone lần lượt là 75,3%, 85,4% và 58,9%. Các nghiên cứu tại Đông Á thường có tỷ lệ sử dụng chẹn beta thấp và lợi tiểu kháng Aldosterone cao hơn các nước phương Tây [7]. Tỷ lệ chẹn beta cao trong nghiên cứu (85,4% so với 72,3%) có thể liên quan tỷ lệ cao bệnh mạch vành (56,4% so với 45,9%). Đặc biệt, dù tỷ lệ bệnh thận mạn khá cao, gần gấp đôi nghiên cứu ASIAN-HF (65,3% so với 35,7%), chúng tôi vẫn ghi nhận tỷ lệ sử dụng thuốc ức chế Angiotensin và lợi tiểu kháng Aldosterone cao hơn (75,3% so với 70,4%, và 58,9% so với 49,7%) [6]. Nếu chỉ xét ở nhóm phân suất tổng máu giảm, tỷ lệ điều trị thuốc theo khuyến cáo là 86,7%, 92,2% và 75,4%, cao hơn các nghiên cứu khác ở châu Á (73,3%, 75,3% và 56,8%), châu Âu (84%, 81% và 56%) và nghiên cứu năm 2016 tại Bệnh viện Nhân Dân Gia Định (81,9%, 50,4% và 71,7%) [1], [5], [6]. Tỷ lệ bệnh nhân được điều trị cả 3 thuốc là 61,7%. Điều này cho thấy sự tích cực trong điều trị theo khuyến cáo trên nhóm suy tim phân suất tổng máu giảm tại bệnh viện.

3. Khác biệt giữa nhóm phân suất tổng máu giảm và bảo tồn

Bệnh nhân phân suất tổng máu bảo tồn thường là nữ, lớn tuổi, có bệnh thận mạn, rung nhĩ và đột quỵ đi kèm, ít bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Ở cả 2 nhóm, bệnh mạch vành đều là nguyên nhân hàng đầu gây suy tim. Tỷ lệ này cao hơn ở nhóm phân suất tổng máu giảm (57,0% so với 39,3%, $p=0,027$). Ở nhóm phân suất tổng máu bảo tồn, tăng huyết áp là nguyên nhân hàng thứ 2 gây suy tim (26,6%). Ở nhóm phân suất tổng máu giảm là bệnh cơ tim (25,0%). Tỷ lệ kê toa thuốc ức chế men chuyển/chẹn thụ thể, chẹn beta, và lợi tiểu kháng Aldosterone cao hơn ở nhóm phân suất tổng máu giảm. Sự khác biệt này do y học chứng cứ trên hiệu quả bảo vệ tim mạch của 3 nhóm thuốc này ở bệnh nhân suy tim phân suất tổng máu giảm. Trong khi đó, chỉ có phối hợp Sacubitril/Valsartan được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ phê duyệt chỉ định trên bệnh nhân suy tim phân suất tổng máu bảo tồn, nhờ thành công của phân nhóm nghiên cứu PARAGON-HF. Tỷ lệ điều trị lợi tiểu gần tương tự ở 2 nhóm (67,2% và 62,5%).

KẾT LUẬN

Nghiên cứu chúng tôi cung cấp các đặc điểm dân số suy tim hiện tại, cho thấy gánh nặng triệu chứng và bệnh đi kèm, nhất là bệnh thận mạn và bệnh mạch vành. Có sự khác biệt giữa các nhóm phân suất tổng máu khác nhau về đặc

điểm nhân trắc, bệnh đi kèm và thuốc điều trị. Nhóm suy tim phân suất tổng máu giảm thường là nữ, lớn tuổi, có bệnh thận mạn, rung nhĩ, đột quỵ. Tỷ lệ điều trị thuốc ức chế men chuyển/chẹn thụ thể, chẹn beta và lợi tiểu kháng Aldosterone cao ở nhóm suy tim phân suất tổng máu giảm, phản ánh điều trị theo khuyến cáo trong thực hành lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Brunner-La Rocca HP, Linszen GC, Smeele FJ, et al (2019). Contemporary Drug Treatment of Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHECK-HF Registry. *JACC. Heart failure*;7(1): 13-21.
2. Chong AY, Rajaratnam R, Hussein NR, et al (2003). Heart failure in a multiethnic population in Kuala Lumpur, Malaysia. *Eur J Heart Fail*;5(4): 569-74.
3. Christiansen MN, Køber L, Weeke P, et al (2017). Age-Specific Trends in Incidence, Mortality, and Comorbidities of Heart Failure in Denmark, 1995 to 2012. *Circulation*;135(13): 1214-23.
4. Department of Statistics Singapore (2014). *Yearbook of Statistics Singapore*.
5. Lê Ngọc Lan Thanh, Châu Ngọc Hoa (2016). Khảo sát tình hình điều trị suy tim tâm thu theo khuyến cáo ACC 2013. Luận văn Thạc sĩ Y học. Trường Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh.
6. MacDonald MR, Tay WT, Teng THK, et al (2020). Regional Variation of Mortality in Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction Across Asia: Outcomes in the ASIAN-HF Registry. *Journal of the American Heart Association*;9(1):e012199.
7. Martinez-Amezcuca P, Haque W, Khera R, et al (2020). The Upcoming Epidemic of Heart Failure in South Asia. *Circ Heart Fail*;13(10):e007218.
8. Mentz RJ, Roessig L, Greenberg BH, et al (2016). Heart Failure Clinical Trials in East and Southeast Asia: Understanding the Importance and Defining the Next Steps. *JACC. Heart failure*;4(6):419-27.
9. Shiga, T., Suzuki, A., Haruta, S., et al (2019). Clinical characteristics of hospitalized heart failure patients with preserved, mid-range, and reduced ejection fractions in Japan. *ESC Heart Fail*;6(3):475-86.
10. Tromp J, Richards, AM, Tay WT, et al (2018). N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and prognosis in Caucasian vs. Asian patients with heart failure. *ESC Heart Failure*;5(2):279-87