

# Liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp: kéo dài bao lâu là đủ?

Tạ Mạnh Cường, Văn Đức Hạnh

Viện Tim mạch Việt Nam - Bệnh viện Bạch Mai

## LỊCH SỬ LIỆU PHÁP CHỐNG NGỪNG TẬP TIỂU CẦU KÉP

Trước kỷ nguyên can thiệp động mạch vành, vai trò “hòn đá tảng” của Aspirin đối với bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên được chứng minh thông qua thử nghiệm ISIS-2 (the second Internatinal Study of Infarct Survival) công bố vào năm 1988 [1]. Khái niệm liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép (DAPT – Dual Antiplatelet Therapy) lần đầu tiên được biết đến vào năm 2001 sau khi thử nghiệm CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) chứng minh sự kết hợp giữa hai thuốc chống ngưng tập tiểu cầu là Aspirin và Clopidogrel trên đối tượng bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp dùng kéo dài tới 12 tháng mang lại lợi ích lâm sàng tốt hơn hẳn so với những bệnh nhân chỉ dùng Aspirin đơn thuần, tuy nhiên nguy cơ chảy máu lớn ở những bệnh nhân dùng liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép cao hơn có ý nghĩa thống kê so với những bệnh nhân chỉ dùng đơn độc Aspirin [2]. Sau thử nghiệm CURE, liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép được coi là nền tảng và không thể thiếu được trong điều trị bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp. Theo thời gian, sự ra đời của các thuốc chống ngưng tập tiểu cầu đối kháng thụ thể receptor P2Y12 thế hệ mới được chứng minh mang lại hiệu quả lâm sàng thậm chí vượt trội hơn Clopidogrel như Prasugrel thông qua thử nghiệm

TRITON-TIMI 38 và Ticagrelor thông qua thử nghiệm PLATO, tuy nhiên đi song song với lợi ích làm giảm nguy cơ thiếu máu cục bộ cơ tim thì chúng ta phải đối mặt với nguy cơ chảy máu lớn cao hơn [3,4]. Vì vậy việc cá thể hoá điều trị để lựa chọn loại thuốc chống ngưng tập tiểu cầu “tối ưu” cho người bệnh tại thời điểm nhập viện là vô cùng quan trọng nhằm mang lại lợi ích lâm sàng và giảm nguy cơ chảy máu. Dựa vào đặc điểm cá nhân, trong một số trường hợp đặc biệt như những bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp kèm theo suy thận, nguy cơ cao phải phẫu thuật bắc cầu nối chủ vành, kháng Clopidogrel hoặc nguy cơ huyết khối trong Stent nên được chỉ định ngay từ đầu dùng Ticagrelor; những bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp có tiền sử đột quỵ, hen phế quản, COPD, nhịp chậm hoặc không có điều kiện kinh tế để sử dụng Ticagrelor được khuyên nên sử dụng Clopidogrel; trong khi đó những bệnh nhân có BMI thấp, tuổi cao, cần phẫu thuật ngoài tim có thể lựa chọn hoặc là Clopidogrel hoặc là Ticagrelor [5].

## LIỆU PHÁP CHỐNG NGỪNG TẬP TIỂU CẦU KÉP Ở NGƯỜI BỆNH ĐỘNG MẠCH VÀNH CẤP NÊN DÙNG BAO NHIÊU LÂU?

### Các thử nghiệm kéo dài < 12 tháng

Mốc 12 tháng được lấy từ thử nghiệm CURE, trong thử nghiệm này, nhóm bệnh nhân dùng Aspirin kết hợp với Clopidogrel (liều nạp 300 mg, sau đó 75 mg/mỗi ngày) trong vòng từ 3 đến 12

tháng (trung bình là 9 tháng) được chứng minh giảm tổng biến cố tim mạch có ý nghĩa thống kê so với nhóm dùng Aspirin đơn thuần [1]. Lợi ích lâm sàng của liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép một lần nữa được chứng minh rõ ràng thông qua thử nghiệm CREDO; theo đó nguy cơ tử vong, nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ ở nhóm bệnh nhân dùng liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép (Aspirin và Clopidogrel) sau 12 tháng điều trị giảm 26,9% so với nhóm chứng [6]. Thời gian dùng liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép tới 12 tháng sau đó được chấp thuận, khuyến cáo và là mốc điều trị trong các thử nghiệm đánh giá hiệu quả giảm các biến cố thiếu máu cơ tim của các thuốc chống ngưng tập tiểu cầu mới loại đối kháng receptor P2Y<sub>12</sub> [3, 4]. Hiện tại, chưa có thử nghiệm ngẫu nhiên nào được thiết kế nhằm mục đích đánh giá hiệu quả của liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép cho các bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp có thời gian theo dõi dưới 12 tháng (ví dụ so sánh 6 tháng với 12 tháng). Một số bằng chứng không trực tiếp từ các thử nghiệm PRODIGY, RESET, EXCELLENT cho thấy nhóm bệnh nhân dùng liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép kéo dài không cải thiện tốt hơn về biến cố huyết khối trong Stent nhưng lại làm tăng nguy cơ chảy máu so với nhóm dùng liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu ngắn hạn; tuy nhiên số lượng bệnh nhân trong ba thử nghiệm này ít (tổng số khoảng 5000 bệnh nhân) và cũng chỉ có lần lượt khoảng 75, 55 và 51% bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp, mặt khác số lượng biến cố nhỏ và không tạo đủ lực thống kê để đưa ra kết luận chính xác [7, 8, 9].

#### Các thử nghiệm kéo dài > 12 tháng

Các thử nghiệm lớn ở trên như CURE, TRITON-TIMI 38, PLATO cho thấy tại thời điểm 12 tháng, đường cong biến cố tim mạch có sự tách biệt khá rõ rệt, từ đó gợi ý liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép dùng hơn 12 tháng có thể mang lại lợi ích lâm sàng

tốt hơn. Thêm vào đó, phân tích dưới nhóm của thử nghiệm CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization Management and Avoidance) trên bệnh nhân có bệnh động mạch cấp (tiền sử nhồi máu cơ tim, nhồi máu não, bệnh động mạch ngoại vi có triệu chứng, n = 9478) và đặc biệt những bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim (n = 3846) khi dùng liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép là Aspirin kết hợp với Clopidogrel sẽ làm giảm tổng nguy cơ mắc biến cố tim mạch gồm tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim, nhồi máu não lần lượt ở 2 nhóm đó là 17% và 23% so với nhóm chỉ dùng Aspirin đơn độc khi theo dõi 30 tháng [10].

Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng DAPT đánh giá lợi ích và nguy cơ của việc dùng liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép (Aspirin kết hợp với Clopidogrel hoặc Prasugrel) sau 12 tháng và sau 30 tháng so với nhóm chứng. Kết quả cho thấy nhóm bệnh nhân dùng liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép kéo dài 30 tháng giảm nguy cơ mắc biến cố tim mạch chính và huyết khối trong Stent (HR 0,29. 95%CI 0,17 - 0,48), giảm nguy cơ tử vong, nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ (HR 0,71. 95%CI 0,59 - 0,85). Tuy vậy, việc sử dụng kéo dài các thuốc Thienopyridine làm tăng nguy cơ chảy máu lớn và chảy máu mức độ vừa (2,5% so với 1,6%, p = 0,001) [11].

Thử nghiệm lâm sàng lớn nhất đánh giá hiệu quả của liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép khi dùng kéo dài hơn 12 tháng ở bệnh nhân động mạch vành là PEGASUS-TIMI 54 [12]. Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên mù đôi có đối chứng này đánh giá hiệu quả và tính an toàn của Ticagrelor kết hợp với liều thấp Aspirin cho các bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim từ 1 đến 3 năm. Trong thử nghiệm, 21.162 bệnh nhân được chia làm ba nhóm ngẫu nhiên, một nhóm dùng Ticagrelor 90 mg hai lần một ngày, một nhóm dùng Ticagrelor 60 mg hai lần một ngày và một nhóm placebo, thời gian theo dõi trung vị là 33

tháng. Kết quả ghi nhận nhóm dùng Ticagrelor 90 mg giảm 15% nguy cơ tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim hoặc đột quy, trong khi nhóm dùng Ticagrelor 60 mg giảm 16% các nguy cơ trên khi so sánh với nhóm dùng placebo. Cả hai nhóm đều làm tăng nguy cơ chảy máu lớn theo thang điểm TIMI (2,6% và 2,3% so với 1,1%) nhưng tỷ lệ chảy máu ảnh hưởng tới tính mạng hoặc xuất huyết não không tử vong không khác biệt giữa 2 nhóm dùng Ticagrelor và cũng không khác biệt với nhóm dùng placebo. Tỷ lệ chảy máu và các tác dụng phụ khác như khó thở thấp hơn ở nhóm Ticagrelor 60 mg, chính vì vậy nhóm này có tỷ lệ ngừng thuốc, an toàn và dung nạp thuốc tốt hơn. Xem xét kỹ dữ liệu, ta thấy cứ điều trị Ticagrelor 60 mg cho 1.000 bệnh nhân trong vòng 3 năm, mỗi năm sẽ dự phòng được 13 biến cố liên quan tới thiếu máu cơ tim nhưng sẽ có 9 bệnh nhân gặp biến cố xuất huyết lớn theo tiêu chuẩn TIMI; nói cách khác, số lượng bệnh nhân cần thiết để điều trị trong 3 năm để dự phòng một biến cố thiếu máu cơ tim (NNT: number need to treat) là 79, nhưng số lượng bệnh nhân điều trị để gặp một biến cố chảy máu lớn (NNH: number need to harm) là 109.

Hai thử nghiệm lâm sàng khác gợi ý nên kéo dài thời gian liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép sau hội chứng động mạch vành cấp để làm giảm biến cố chảy máu là TRILOGY-ACS (TaRgeted platelet Inhibition to cLarify the Optimal strateGy to medicallY manage Acute Coronary Syndromes) và TRA2P-TIMI 50 (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events) [13, 14]. Trong thử nghiệm ngẫu nhiên mù đôi có đối chứng TRILOGY-ACS, bệnh nhân được dùng Prasugrel hoặc Clopidogrel theo dõi tới 30 tháng, kết quả của thử nghiệm cho thấy so với Clopidogrel, Prasugrel không làm giảm có ý nghĩa thống kê các biến cố thiếu máu cơ tim trong khi tỷ lệ chảy máu ở hai nhóm là tương đương. Tuy nhiên, sau 1 năm theo dõi, đường cong biểu diễn biến cố

thiếu máu của hai nhóm có xu hướng tách biệt có ý nghĩa, đặc biệt ở nhóm được can thiệp động mạch và nhóm có tổn thương động mạch vành nặng. Trong thử nghiệm TRA 2P-TIMI 50, vorapaxar (một thuốc ức chế receptor hoạt hoá protease 1) được chứng minh làm giảm nguy cơ tử vong, nhồi máu cơ tim hoặc đột quy ở những bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim so với nhóm dùng placebo khi theo dõi trong vòng 36 tháng.

Năm 2015, Udell JA và cộng sự tiến hành làm một nghiên cứu cộng gộp, số liệu được lấy từ các nghiên cứu CHARISMA, PRODIGY, ARCTIC- Interruption, DAPT, LATE và PEGASUS- TIMI 54, mục tiêu của nghiên cứu là so sánh lợi ích và nguy cơ của liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép khi dùng kéo dài hơn 12 tháng so với nhóm chỉ dùng Aspirin đơn độc. Kết quả cho thấy, dùng liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép kéo dài hơn 12 tháng giúp giảm 15% nguy cơ tử vong tim mạch; giảm 22% tổng biến cố tim mạch gồm tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong và đột quy không tử vong [15].

Như vậy, thông qua các số liệu lớn từ thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng và từ các thử nghiệm cộng gộp, sử dụng liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép cho các bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp giúp cải thiện các biến cố tim mạch. Tuy nhiên cần cân bằng lợi ích thiếu máu cơ tim và nguy cơ chảy máu chính khi dùng kết hợp 2 thuốc chống ngưng tập tiểu cầu kéo dài, trong nghiên cứu cộng gộp của Udell JA và cộng sự nói trên, bệnh nhân sử dụng liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép có nguy cơ bị xuất huyết lớn cao gấp 1,73 lần so với nhóm chỉ sử dụng Aspirin đơn thuần [15].

## **KHUYẾN CÁO SỬ DỤNG LIỆU PHÁP CHỐNG NGỪNG TẬP TIỂU CẦU KÉP CHO BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG ĐỘNG MẠCH VÀNH CẤP**

Dựa vào dữ liệu của các nghiên cứu, Hội Tim

mạch Hoa Kỳ và Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ (ACC/AHA) năm 2016 đã đưa ra một khuyến cáo riêng về thời gian sử dụng liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép cho từng đối tượng bệnh nhân cụ thể như sau [16]:

**Liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép cho bệnh nhân điều trị nội khoa đơn thuần (không tiêu sợi huyết hoặc không can thiệp động mạch vành)**

- Bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp được điều trị nội khoa đơn thuần được chỉ định dùng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu kép, các thuốc ức chế P2Y12 nên dùng ít nhất 12 tháng (khuyến cáo I, mức độ bằng chứng B-R). Ticagrelor được khuyến cáo thích hợp hơn Clopidogrel trong điều trị duy trì (khuyến cáo IIa, mức độ bằng chứng B-R).

- Bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp điều trị nội khoa mà dung nạp với liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép không bị các biến cố xuất huyết và không có nguy cơ xuất huyết cao (ví dụ tiền sử xuất huyết, dùng thuốc chống đông đường uống) có thể sử dụng liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép kéo dài hơn 12 tháng (khuyến cáo IIb, mức độ bằng chứng A).

**Bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên điều trị tiêu sợi huyết**

- Bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên điều trị với liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép và tiêu sợi huyết, thuốc ức chế P2Y12 (Clopidogrel) nên được kéo dài ít nhất 14 ngày (khuyến cáo I, mức độ bằng chứng A) và lý tưởng là ít nhất 12 tháng (khuyến cáo I, mức độ bằng chứng C – EO).

- Bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên điều trị tiêu sợi huyết và dung nạp với liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép, không có biến cố chảy máu và không có nguy cơ cao chảy máu (tiền sử chảy máu khi đang sử dụng 2 thuốc chống ngưng tập tiểu cầu, dùng thuốc chống đông đường uống), liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép nên được kéo dài hơn 12 tháng (khuyến cáo IIb, mức độ bằng chứng A).

**Bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp được can thiệp động mạch vành**

- Bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp được can thiệp Stent thường hoặc Stent phủ thuốc, thuốc ức chế P2Y12 được chỉ định dùng ít nhất 12 tháng (khuyến cáo I, mức độ bằng chứng B – R). Trong đó, Ticagrelor được khuyến cáo thích hợp hơn clopidogrel trong điều trị duy trì (khuyến cáo IIa, mức độ bằng chứng B – R).

- Bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp được can thiệp động mạch vành và dung nạp với liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép không có biến cố chảy máu và không có nguy cơ cao chảy máu (tiền sử chảy máu khi đang dùng thuốc ngưng tập tiểu cầu kép, dùng thuốc chống đông đường uống) có thể sử dụng liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép kéo dài hơn 12 tháng (khuyến cáo IIb, mức độ bằng chứng A).

- Bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp được can thiệp động mạch vành bằng Stent phủ thuốc và có nguy cơ cao chảy máu (dùng thuốc chống đông đường uống), có nguy cơ chảy máu cao (phẫu thuật chảy máu trong sọ) hoặc chảy máu tiến triển, thuốc ức chế P2Y12 có thể dùng sau 6 tháng (khuyến cáo IIb, mức độ bằng chứng C – LD).

**Bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp được điều trị phẫu thuật bắc cầu chủ vành**

Bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp được phẫu thuật bắc cầu nối chủ vành, liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép với thuốc ức chế P2Y12 nên được dùng lại và nên dùng đủ 12 tháng sau mổ (khuyến cáo I, mức độ bằng chứng C – LD).

**SỬ DỤNG LIỆU PHÁP CHỐNG NGỪNG TẬP TIỂU CẦU KÉP CHO BỆNH NHÂN NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP KHÔNG ST CHÊNH LÊN KÈM RUNG NHĨ KHÔNG DO BỆNH LÝ VAN TIM [17]**

- Bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp không ST chênh lên kèm rung nhĩ có điểm CHA2DS2-VASc bằng 1 (nam) hoặc 2 (nữ) sau khi được đặt Stent động mạch

vành, liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép sử dụng thuốc đối kháng thụ thể P2Y<sub>12</sub> mới nên được cân nhắc thay thế cho liệu pháp ba thuốc chống đông (khuyến cáo IIa, mức độ chứng cứ C).

- Bệnh nhân có nguy cơ chảy máu thấp (thang điểm HAS-BLED  $\leq 2$ ), liệu pháp ba thuốc gồm thuốc chống đông đường uống, Aspirin (75 - 100 mg/ngày) và Clopidogrel 75 mg/ngày nên được dùng trong 6 tháng, sau đó thuốc chống đông đường uống và Aspirin 75 - 100 mg/ngày dùng kéo dài tới 12 tháng (khuyến cáo IIa, mức độ bằng chứng C).

- Bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao (HAS-BLED  $\geq 3$ ), liệu pháp ba thuốc gồm thuốc chống đông đường uống, Aspirin (75 - 100 mg/ngày) và Clopidogrel 75 mg/ngày nên được dùng 1 tháng, sau đó thuốc chống đông đường uống và Aspirin 75 - 100 mg/ngày hoặc Clopidogrel 75 mg/ngày nên dùng kéo dài tới 12 tháng (khuyến cáo IIa, mức độ bằng chứng C).

- Liệu pháp hai thuốc gồm thuốc chống đông đường uống và Clopidogrel 75 mg/ngày nên được cân nhắc chỉ định thay thế cho liệu pháp ba thuốc ở một số bệnh nhân nhất định (HAS-BLED  $\geq 3$  và có nguy cơ huyết khối trong Stent thấp) (khuyến cáo IIb, mức độ bằng chứng C).

- Bệnh nhân điều trị nội khoa hoặc phẫu thuật bắc cầu nối chủ - vành nên dùng thuốc chống đông đường uống kết hợp với một thuốc ức chế ngưng tập tiểu cầu kéo dài tới 12 tháng (khuyến cáo IIa, mức độ bằng chứng C).

- Sau 12 tháng, bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp không ST chênh lên nên được điều trị lâu dài duy nhất bằng thuốc chống đông đường uống (thuốc chống đông đường uống thế hệ mới hoặc thuốc chống đông kháng vitamin K).

### **VAI TRÒ CỦA STENT PHỦ THUỐC**

Một số nghiên cứu đánh giá vai trò của liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép trên các bệnh nhân

đặt Stent phủ thuốc (bao gồm cả các bệnh nhân hội chứng vành cấp và đau ngực ổn định) đưa ra kết luận liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép sử dụng kéo dài hơn 12 tháng giúp giảm 42% nguy cơ nhồi máu cơ tim và 65% huyết khối trong Stent, không làm giảm nguy cơ tử vong do tim mạch và do tai biến mạch não nhưng lại làm tăng nguy cơ chảy máu lớn và nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân [18]. Riêng đối với bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp được đặt Stent phủ thuốc, sử dụng liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép ngắn (nhỏ hơn hoặc bằng 12 tháng) liên quan tới tăng nguy cơ huyết khối trong Stent, nhồi máu cơ tim, can thiệp động mạch thủ phạm; trong khi đó, nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân, tử vong do nguyên nhân tim mạch không khác biệt so với bệnh nhân dùng liệu pháp này kéo dài hơn 12 tháng [19]. Hiện tại chưa có nghiên cứu nào đánh giá vai trò của các thế hệ Stent phủ thuốc trên các bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp được sử dụng liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép kéo dài. Chúng ta cần nhiều dữ liệu và nghiên cứu để đưa ra các khuyến cáo điều trị về vấn đề này.

### **KẾT LUẬN**

Liệu pháp ức chế ngưng tập tiểu cầu kép là nền tảng điều trị bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp. Nhiều thử nghiệm lâm sàng chứng minh liệu pháp này giúp cải thiện biến cố tim mạch khi sử dụng kéo dài hơn 12 tháng cho các bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp, tuy nhiên cần lưu ý tới biến chứng xuất huyết. Nghệ thuật điều trị của người thầy thuốc là cân cân bằng giữa lợi ích thiếu máu cơ tim và nguy cơ xuất huyết. Những bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp có nguy cơ chảy máu cao như: có tiền sử chảy máu hoặc nguy cơ chảy máu cao dựa theo thang điểm CRUSADE, có tiền sử đột quỵ, sử dụng thuốc chống đông đường uống hoặc sử dụng các thuốc giảm đau chống viêm không Steroid kéo dài, suy thận mạn giai đoạn IV-V nên sử dụng liệu

pháp chống ngưng tập tiểu cầu kép ít hơn hoặc bằng 12 tháng. Ngược lại, những bệnh nhân có nguy cơ thiếu máu cơ tim cao như: có tiền sử tắc Stent, tái nhồi máu cơ tim, giải phẫu động mạch vành phức

tạp, tổn thương động mạch vành phức tạp, đái tháo đường, bệnh động mạch chi dưới, suy thận mạn (đặc biệt giai đoạn III) nên được sử dụng chống ngưng tập tiểu cầu kép kéo dài hơn 12 tháng [20].

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (second international study of infarct survival) collaborative group. *Lancet* 1988;2(8607): 349–60.
2. Yusuf S et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494–502.
3. Wiviott SD et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001–15.
4. Wallentin L et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045–57.
5. Wounter Jukema J et al. Antiplatelet therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing myocardial revascularisation: beyond clopidogrel. *Current Medical Research & Opinion* 2012; Vol. 28, No. 2, 203–211.
6. Steinhubl SR et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(19):2411-20.
7. Valgimigli M et al. Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study (PRODIGY) Investigators. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012;125:2015 – 2026.
8. Kim BK et al. RESET Investigators. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (Real Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1340 – 1348.
9. Gwon HC et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;125:505–513.
10. Bhatt DL et al. CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982–1988.
11. Mauri L et al. DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155 – 2166.
12. Bonaca MP et al. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791–1800.
13. Roe MT et al. TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012; 367:1297 – 1309.

- 14. Morrow DA et al.** TRA 2P–TIMI 50 Steering Committee and Investigators. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012;366:1404–1413.
- 15. Udell JA et al.** Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2016;37:390-9.
- 16. Levine GN et al.** 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 2016;133:000–000, DOI: 10.1161/CIR.0000000000000404.
- 17. Marco Roffi et al.** 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal.* Doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
- 18. Man-Fung Tsoi et al.** Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: Meta-analysis of large randomised controlled trials. *Scientific Reports* 2016; DOI: 10.1038/srep13204.
- 19. Abhishek Sharma et al.** Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Implantation in Patients With and Without Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(8):1084-1093.
- 20. Thomas W. Weiss et al.** Expert position paper on prolonged dual antiplatelet therapy in secondary prevention following myocardial infarction. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128:450–457. DOI 10.1007/s00508-016-1016-7.

**Phụ lục 1. Phân loại khuyến cáo và mức độ bằng chứng:**

<p><b>Phân loại khuyến cáo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Khuyến cáo I: lợi ích &gt;&gt;&gt; nguy cơ.</li> <li>- Khuyến cáo IIa: lợi ích &gt;&gt; nguy cơ.</li> <li>- Khuyến cáo IIb: lợi ích ≥ nguy cơ.</li> <li>- Khuyến cáo III: nguy cơ &gt; lợi ích.</li> </ul>
<p><b>Mức độ bằng chứng</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A: bằng chứng từ: (1) ít nhất 1 nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) hoặc (2) nghiên cứu meta-analysis từ các thử nghiệm RCT có chất lượng cao hoặc (3) một hoặc nhiều nghiên cứu RCT lấy số liệu từ các nghiên cứu số bộ chất lượng cao.</li> <li>- B – R (Randomized): bằng chứng từ (1) ít nhất một nghiên cứu RCT chất lượng trung bình hoặc (2) meta-analysis từ các nghiên cứu RCT chất lượng trung bình.</li> <li>- B – NR (nonrandomized): bằng chứng từ (1) ít nhất một nghiên cứu lâm sàng/ quan sát /số bộ không ngẫu nhiên.</li> <li>- C – LD (limited data): bằng chứng từ (1) các nghiên cứu quan sát ngẫu nhiên hoặc không ngẫu nhiên hoặc các nghiên cứu số bộ có hạn chế về thiết kế/ thực hiện (2) meta-analysis từ các nghiên cứu (3) các nghiên cứu sinh lý bệnh học trên người.</li> <li>- C – EO (expert opinion): sự đồng thuận của chuyên gia dựa trên kinh nghiệm lâm sàng.</li> </ul>