

Elevated Lipoprotein(a) as a causal risk factor in atherosclerosis cardiovascular disease: From pathophysiology to clinical practice

Truong Thanh Huong✉

Vietnam National Heart Institute, Bach Mai Hospital

► Correspondence to

A/Prof. Truong Thanh Huong
Vietnam Atherosclerosis Society
Vietnam National Heart Institute,
Bach Mai Hospital, Hanoi, Vietnam
Email: mdrtrthuong@gmail.com

► Received: 16/6/2023

Accepted: 23/7/2023

Published online: 01/8/2023

To cite: Truong TH. *J Vietnam Cardiol* 2023;**106**:16-23

SUMMARY

Elevated lipoprotein(a) [Lp(a)] is a causal risk factor for atherosclerosis and is hereditary, requiring attention because there is currently no approved medication for lowering Lp(a) in clinical practice. Even statins, which are the first-line lipid-lowering therapy, do not lower Lp(a). After 50 years of research on Lp(a), it has been confirmed that elevated Lp(a), defined as >125 nmol/L, is common, affecting about 20% of the population. The European Atherosclerosis Society and the European Society of Cardiology recommend Lp(a) testing for individuals at risk of inherited elevated Lp(a) or those with a moderate/high-risk according to cardiovascular assessment models. Lp(a)-lowering therapies are currently being developed, with the HORIZON trial being notable for investigating the impact of Lp(a) lowering with pelacarsen, which reduces Lp(a) synthesis through messenger RNA inhibition. While awaiting formal approval decisions, individuals with elevated Lp(a) should closely control traditional cardiovascular risk factors.

Keywords: *Lipoprotein(a); Atherosclerosis; Cardiovascular disease.*

Tăng Lipoprotein(a) máu, yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch do xơ vữa: Từ bệnh sinh đến thực hành lâm sàng

► Tác giả liên hệ

PGS.TS. Trương Thanh Hương
Phân Hội Xơ vữa Động mạch Việt Nam
Viện Tim mạch Việt Nam, Bệnh viện
Bạch Mai, Hà Nội, Việt Nam
Email: mdrtrthuong@gmail.com

► Ngày nhận: 16/6/2023

Ngày chấp nhận: 23/7/2023

Ngày xuất bản online: 01/8/2023

Mẫu trích dẫn: Truong TH. *J Vietnam Cardiol* 2023;**106**:16-23

Trương Thanh Hương✉

Viện Tim mạch Việt Nam, Bệnh viện Bạch Mai

TÓM TẮT

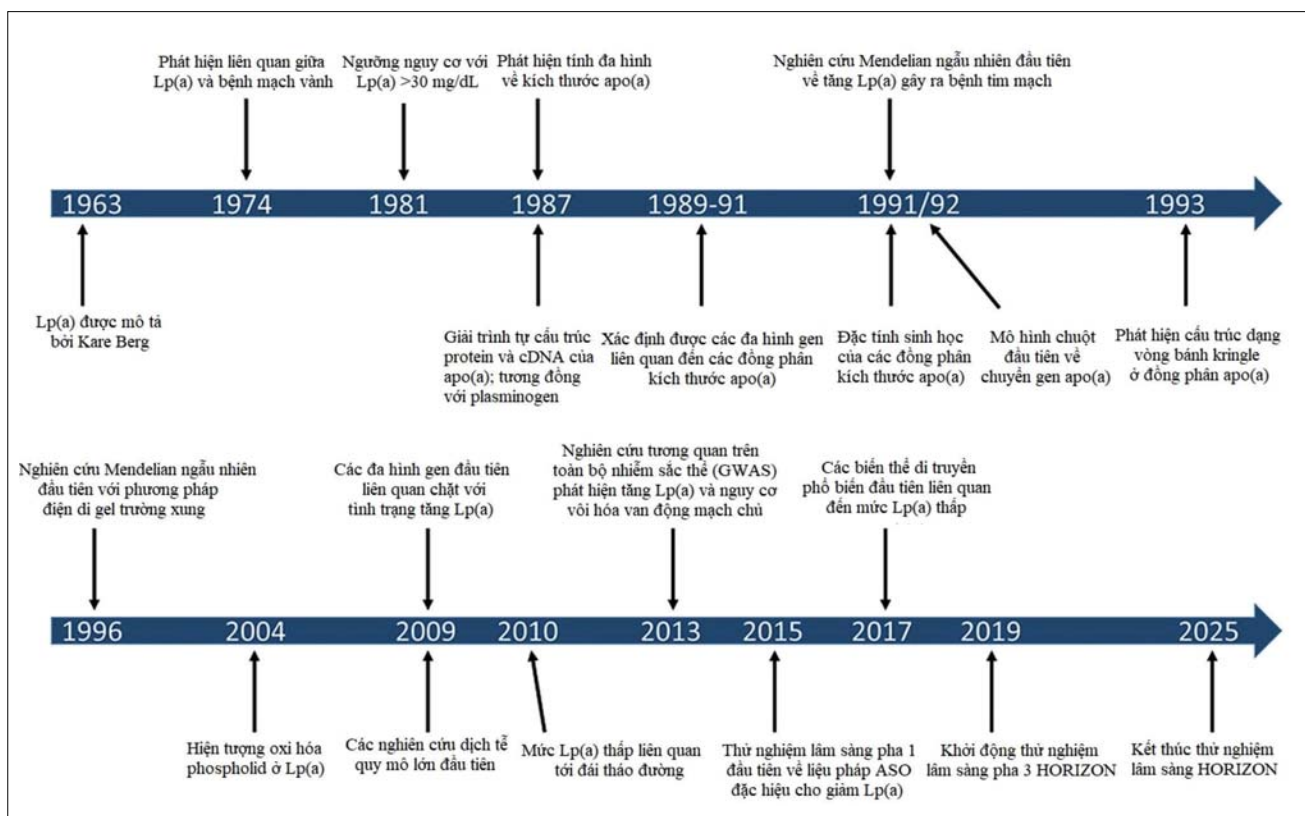
Tăng lipoprotein(a) [Lp(a)] máu là yếu tố nguy cơ quan trọng gây xơ vữa động mạch và có tính di truyền, rất cần được quan tâm nghiên cứu, bởi vì ngay cả statin là thuốc hạ cholesterol máu nền tảng nhưng không giúp hạ Lp(a), và chưa có thuốc đặc trị cho tình trạng này được chính thức chỉ định trong thực hành lâm sàng. Trải qua hơn 50 năm nghiên cứu về Lp(a), bên cạnh bằng chứng mạnh về khả năng sinh xơ vữa, tăng Lp(a) được khẳng định là rất phổ biến trong cộng đồng, chiếm 20% dân chúng, với mức tăng được định nghĩa là >125 nmol/L. Hội Xơ vữa Động mạch Châu Âu và Hội Tim mạch Châu

Ấu khuyến nghị xét nghiệm Lp(a) máu cho những người có nguy cơ tăng Lp(a) di truyền và những người có nguy cơ tim mạch trung bình/cao theo các thang điểm nguy cơ. Các thuốc hạ Lp(a) đang được tập trung nghiên cứu, nổi bật nhất là thử nghiệm HORIZON đánh giá hiệu quả điều trị của pelacarsen, chất giảm tổng hợp Lp(a) thông qua ức chế RNA thông tin. Trong khi chờ đợi chỉ định chính thức của các thuốc này, người có tăng Lp(a) cần được điều chỉnh yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống một cách chặt chẽ.

Từ khóa: Lipoprotein(a); Xơ vữa động mạch; Bệnh tim mạch.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Lịch sử nghiên cứu lipoprotein(a) [Lp(a)] đã trải qua hơn 50 năm, khởi đầu là khám phá cấu trúc và thành phần, quá trình sinh tổng hợp, sinh lý bệnh cho đến bằng chứng tăng Lp(a) là yếu tố nguy cơ tim mạch độc lập, và gần đây là tiến bộ trong chẩn đoán và các phương pháp điều trị tăng Lp(a), dự phòng bệnh tim mạch do xơ vữa (Hình 1)^{1,2}. Bài tổng quan này sẽ trình bày các kiến thức cập nhật về Lp(a) trong nghiên cứu cơ bản cũng như thực hành lâm sàng hiện nay trong chẩn đoán điều trị tăng Lp(a), hướng đến cải thiện sức khỏe tim mạch cộng đồng.



Hình 1. Lược đồ nghiên cứu Lp(a) từ khám phá ban đầu đến điều trị đích

NỘI DUNG

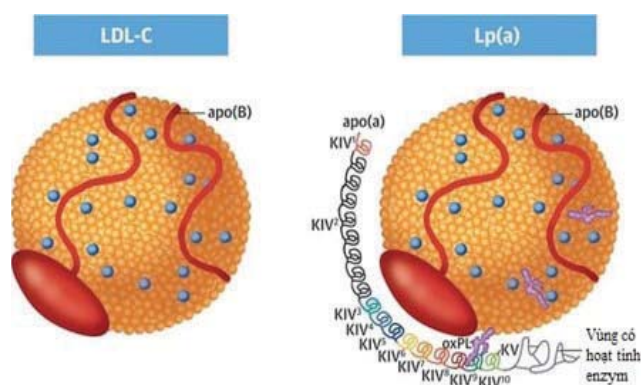
Cấu trúc, sinh tổng hợp và chuyển hóa Lp(a)

Cấu trúc Lp(a)

Lp(a) là lipoprotein máu có cấu trúc dạng hình cầu với lõi lipid tương đồng lipoprotein tỷ trọng thấp (low density lipoprotein, LDL) được quấn quanh bởi 1 apolipoprotein B100 (apoB100) có gắn với 1 glycoprotein đa hình trọng lượng phân tử cao, gọi là

apolipoprotein (a) [apo(a)] theo tỷ lệ 1:1 nhờ tương tác không cộng hóa trị và 1 liên kết disulphide giữa cys4057 của apo(a) và cys4326 của apoB100. Apo(a) có khối lượng 300-800 kDa, có cấu trúc tương đồng plasminogen – dạng zymogen của plasmin tham gia quá trình ly giải cục máu đông, gồm miền hoạt động serine protease và đầu tận -N có khoảng 10-50 vòng lặp dài dạng 3 xoắn dài 80 acid amin gọi là 'kringles, K'

vì giống hình bánh quy xoắn kiểu Đan Mạch, được phát hiện vào năm 1993 (**Hình 2**). Miền serine protease của plasminogen và apo(a) có khác biệt trong hoạt động. Miền này hoạt động ở plasminogen, giúp tan cục máu đông, nhưng không hoạt động ở apo(a). Các vòng lặp giúp duy trì hình dạng riêng biệt của apo(a) nhờ 3 liên kết disulphide nội phân tử. Nếu như plasminogen có 5 loại vòng lặp (KI-II-III-IV-V), thì apo(a) chỉ chứa 2 loại vòng lặp (KIV-V). Vòng lặp KIV của apo(a) chứa 10 dưới nhóm kí hiệu KIV1-10. Mỗi dưới nhóm của vòng lặp KIV có duy nhất 1 bản sao, ngoại trừ dưới nhóm KIV2 có >40 bản sao, tạo nên tính đa hình cao của apo(a), với hơn 30 đồng phân đã được phát hiện. Tính đa hình của cấu trúc vòng lặp KIV đóng góp 30–70% khối lượng Lp(a). Các đồng phân apo(a) nhỏ chỉ có 10-22 bản sao KIV (3). Cũng chính đặc điểm đa hình này khiến phân bố nồng độ Lp(a) ở các chủng tộc là khác nhau, dao động trong ngưỡng 0,1-300 mg/dL (0,2-750 nmol/L). Trong đó, tỷ lệ tăng Lp(a) >30 mg/dL (75 nmol/L) khoảng 20% dân số (2).



Hình 2. Cấu trúc hạt Lp(a) và LDL

Sinh tổng hợp và chuyển hóa Lp(a)

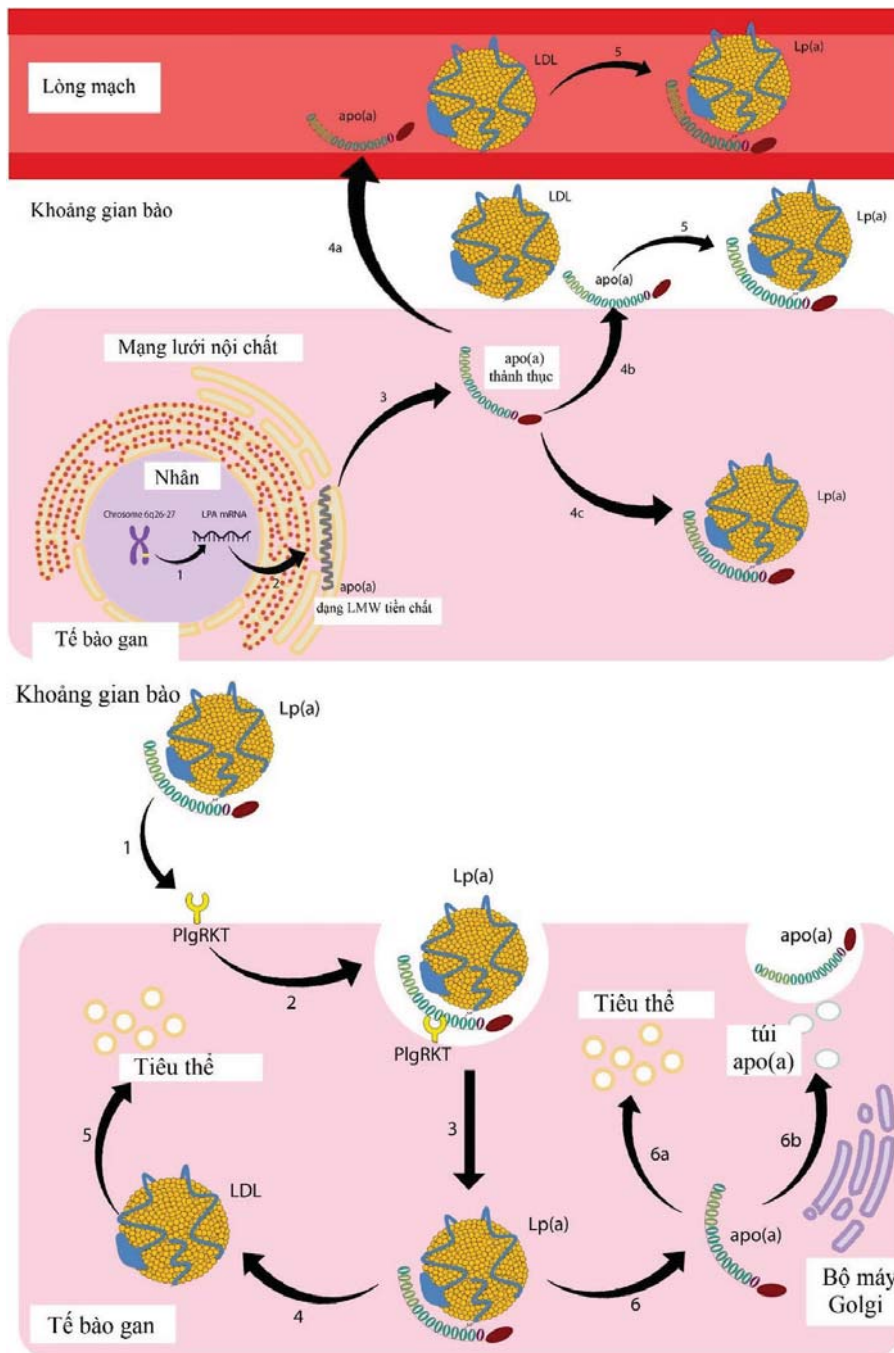
Quá trình sinh tổng hợp và chuyển hóa Lp(a) diễn ra ở gan (**Hình 3**). Trong đó, phiên mã và dịch mã gen *LPA* ở vị trí nhiễm sắc thể 6q26-27 tạo ra tiền chất apo(a) có trọng lượng phân tử thấp, sau đó sẽ vận chuyển đến lưới nội chất để glycosyl hóa thành dạng trưởng thành có thể liên kết với hạt LDL tự do trong máu hoặc trên bề mặt tế bào gan hoặc trong nội bào. Việc lắp ráp Lp(a) diễn ra theo 2 bước: đầu tiên các vòng lặp KIV5-8 của apo(a) gắn cộng hóa trị vào đầu tận N- của apoB100; sau đó, gốc cysteine (cys) không

ghép cặp tại KIV9 của apo(a) (cys1567) tạo cầu nối disulfide với cys4326 thuộc phân tử apoB100 của hạt LDL. Các nghiên cứu cho thấy có tương quan nghịch giữa nồng độ Lp(a) trong máu và kích thước đồng phân apo(a). Thật vậy, mức Lp(a) trong máu cao hơn khi các đồng phân apo(a) kích thước nhỏ, do các đồng phân kích thước nhỏ mất ít thời gian để trưởng thành và được tiết ra nhanh hơn, nên tốc độ tạo Lp(a) diễn ra nhanh hơn, và dẫn đến nồng độ Lp(a) trong máu cao hơn so với các đồng phân apo(a) kích thước lớn³.

Quá trình dị hóa Lp(a) cũng được thực hiện chính ở gan, giống như LDL, cũng thông qua con đường thụ thể LDL (LDL receptor, LDLR), tức là phụ thuộc vào số lượng-chức năng LDLR trên bề mặt tế bào gan. Thật vậy, các nghiên cứu in-vivo ở những cá thể có cùng dạng đồng phân apo(a) nhưng khác nhau về nồng độ Lp(a) trong máu cho thấy sự khác biệt về nồng độ Lp(a) chủ yếu là do sự khác biệt về tốc độ sản xuất Lp(a). Tuy nhiên, vai trò chính chi phối nồng độ Lp(a) trong máu là bởi quá trình sản xuất Lp(a), trong khi dị hóa Lp(a) ở gan thông qua LDLR tác động ít đến nồng độ Lp(a) trong máu. Các nghiên cứu sử dụng tế bào gan nguyên phát ở người cho thấy rằng còn có cơ chế khác hấp thu Lp(a) vào tế bào độc lập với LDLR. Trong các nghiên cứu về tăng cholesterol máu gia đình, một số trường hợp có ít/không có hoạt động của LDLR có thể giảm dị hóa Lp(a), nhưng thực tế nồng độ L(a) không tăng đáng kể, gợi ý sự hấp thu Lp(a) vào trong tế bào của Lp(a) có thể xảy ra thông qua các thụ thể khác như PlgRKT. Nói chung, nồng độ Lp(a) máu được duy trì ổn định nhờ cân bằng quá trình sinh tổng hợp và dị hóa, chủ yếu được xác định bởi đặc điểm di truyền của gen *LPA*, biểu hiện đầy đủ sau 2 tuổi và đạt mức ổn định sau 5 tuổi, nhưng có thể tăng lên cho đến khi trưởng thành. Tính đa hình của cấu trúc vòng lặp KIV đóng góp 30-70% nồng độ Lp(a). Trong đó, nồng độ Lp(a) máu ở người có đồng phân apo(a) kích thước nhỏ cao gấp nhiều lần so với người mang đồng phân apo(a) kích thước lớn. Tuy nhiên, mức độ apo(a) kích thước nhỏ phụ thuộc vào đặc điểm di truyền. Hiện có hơn 500 biến thể di truyền của gen *LPA* được xác định. Một số biến thể di truyền làm tăng tỷ lệ đồng phân apo(a) kích thước

nhỏ và có nồng độ Lp(a) cao hơn đáng kể, trong khi một số biến thể di truyền tạo ra đồng phân apo(a) kích thước lớn, nên khối lượng trong máu có thể vẫn lớn nhưng số lượng hạt Lp(a) trong máu thì ít. Ngoài gen *LPA*, các gen *APOE*, *CETP* và *APOH* cũng có liên quan đến nồng độ Lp(a). Khác với các lipoprotein máu khác, nồng độ Lp(a) máu ổn định và chịu ảnh hưởng chủ yếu bởi yếu tố di truyền cũng ảnh hưởng

một ít đến nồng độ Lp(a) như hormone chuyển hóa lipoprotein, suy giảm chức năng thận có thể làm tăng Lp(a) máu theo cơ chế tăng tổng hợp Lp(a) ở gan do mất protein trong nước tiểu (hội chứng thận hư) hoặc thẩm phân phúc mạc hoặc thông qua giảm dị hóa. Vì quá trình sản xuất Lp(a) diễn ra ở gan nên suy gan có thể làm giảm mức Lp(a). Nồng độ Lp(a) máu cũng có thể tăng trong viêm cấp.



Hình 3. Quá trình sinh tổng hợp và dị hóa Lp(a) ở tế bào gan

Tăng Lp(a) máu và xơ vữa động mạch

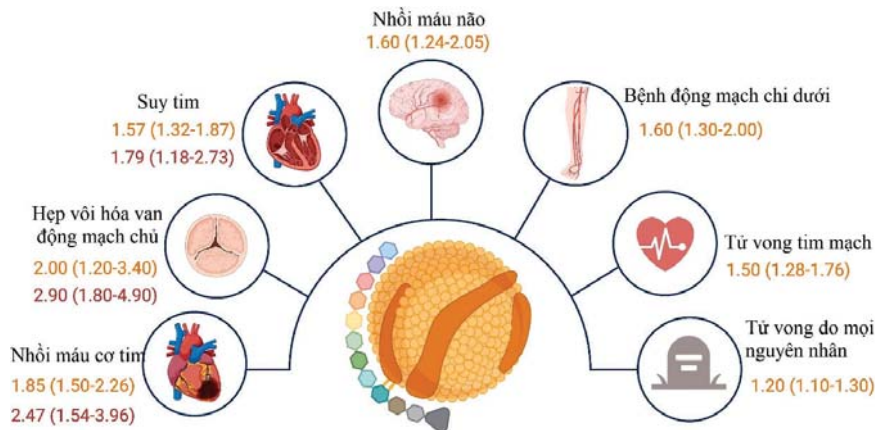
Cơ chế sinh xơ vữa của Lp(a)

Lp(a) tham gia vào quá trình chữa lành vết thương, thúc đẩy sửa chữa mô và tái cấu trúc mạch máu⁴. Tuy nhiên, các hạt Lp(a) đường kính dưới 70 nm có thể di chuyển tự do qua hàng rào nội mô tương tự như LDL, nên có thể bị giữ lại trong thành động mạch, từ đó khởi phát quá trình cơ hình thành mảng xơ vữa. Lp(a) gây viêm mạch thông qua kích thích phân tử kết dính tế bào mạch máu loại 1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1, VCAM-1) và E-selectin trong các tế bào nội mô động mạch vành của con người. Các mô xơ vữa, nhất là trong mảng xơ vữa bị nứt vỡ, có rất nhiều Lp(a), tập trung cùng vị trí với đại thực bào, hiện rõ khi nhuộm hóa epitope. Lp(a) gây xơ vữa rất mạnh, là vì ngoài có tất cả các đặc tính gây xơ vữa của LDL, thì do tình trạng oxy hóa phospholipid (Oxidized Phospholipids, OxPL) xảy ra ở nhiều vị trí như lõi lipid, apoB100 và vị trí KIV-10 của apo(a), kích thích hoạt động của bạch cầu đơn nhân, đại thực bào, tế bào nội mô, tế bào cơ trơn, tế bào tại tổ chức van tim, thúc đẩy phản ứng viêm, hình thành mảng xơ vữa. OxPL đóng vai trò phối tử cho các thụ thể trên bề mặt tế bào như TLR2 (Toll-like receptor 2), CD36 và LPAR (LysoPA receptor) kích thích các con đường truyền tín hiệu nội bào dẫn đến thay đổi biểu hiện gen và kiểu hình⁵. Qua đó, tế bào nội mô có hiện tượng tăng biểu hiện của các gen tiền-viêm, gen tiền-dính, và thay đổi trong chuyển hóa đường và giảm chức năng hàng rào bảo vệ, lôi kéo các bạch cầu đơn nhân từ trong lòng mạch xâm nhập vào thành mạch. OxPL còn thúc đẩy tế bào

cơ trơn thành mạch tăng sinh và chuyển hóa thành đại thực bào. Bạch cầu đơn nhân/đại thực bào tăng biểu hiện gen tiền viêm và chết theo chương trình, khởi phát viêm, hình thành xơ vữa.

Tăng Lp(a) là yếu tố nguy cơ độc lập của bệnh tim mạch do xơ vữa

Tăng Lp(a) trong máu là yếu tố nguy cơ độc lập đối với bệnh tim mạch do xơ vữa như bệnh động mạch vành, đột quy, bệnh động mạch chi dưới và hẹp động mạch chủ, làm gia tăng tỷ lệ tử vong do tim mạch và tử vong chung (**Hình 4**)⁶. Các phân tích dữ liệu tổng hợp của 69.764 người dân được theo dõi lâu dài tại Copenhagen, Đan Mạch, bao gồm nghiên cứu Copenhagen City Heart Study, CCHS) và Copenhagen General Population (CGPS), xác nhận mức Lp(a) cao hơn rõ rệt ở nhóm dân số tử vong do tim mạch và tử vong do mọi nguyên nhân⁷. Theo đó, tỷ số nguy cơ (hazard ratio, HR) tử vong do tim mạch ở nhóm tăng Lp(a) với mức bách phân vị thứ 91-95 (70-93 mg/dL) và thứ 96-100 (>93 mg/dL) lần lượt là 1,32 [khoảng tin cậy [KTC] 95%, 1,12– 1,56] và 1,50 [KTC 95%, 1,28–1,76], so với dưới mức thứ 90 (<70 mg/dL). Hơn nữa, nhóm tăng Lp(a) trên bách phân vị thứ 95 (>93 mg/dL) có nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân cao hơn (HR = 1,20 [KTC 95%, 1,10–1,30]). Đáng lưu ý, tăng Lp(a) không liên quan đến tử vong do nguyên nhân ngoài tim mạch, mà ảnh hưởng rõ rệt của tăng Lp(a) đối với tuổi thọ gần như hoàn toàn là do bệnh tim mạch. Thêm nữa, thử nghiệm lâm sàng JUPITER ghi nhận ảnh hưởng của tăng Lp(a) làm tăng đáng kể nguy cơ tim mạch, độc lập với mức LDL-C đạt được⁸.



Hình 4. Tăng Lp(a) máu là yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch

Hiện tại và tương lai quản lý tăng Lp(a) máu Chẩn đoán tăng Lp(a) máu và ứng dụng trong phân tầng nguy cơ tim mạch

Vào năm 2016, Hội Tim mạch Châu Âu đã bắt đầu khuyến nghị về sàng lọc tăng Lp(a) ở những người có nguy cơ cao, bao gồm cả những người mắc bệnh tim mạch sớm, để phân tầng nguy cơ và mô tả đặc điểm của rối loạn lipid máu⁹. Khuyến cáo quản lý cholesterol máu 2018 của Hội Tim mạch Hoa Kỳ/Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ chỉ định xét nghiệm Lp(a) khi có tiền sử gia đình mắc bệnh tim mạch do xơ vữa sớm hoặc tiền sử bản thân mắc bệnh tim mạch do xơ vữa mà không được giải thích bởi các yếu tố nguy cơ chính, và tăng Lp(a) cao nên được coi là yếu tố nguy cơ tim mạch quan trọng¹⁰. Dựa trên các bằng chứng về tác động của tăng Lp(a) đến bệnh tim mạch, Hội Tim mạch Châu Âu và Hội Xơ vữa Động mạch Châu Âu khuyến nghị đo Lp(a) ít nhất 1 lần trong đời cho tất cả mọi người để sàng lọc, phát hiện sớm những người tăng Lp(a) di truyền ở mức >180 mg/dL (430 nmol/L) với nguy cơ rất cao bệnh tim mạch do xơ vữa, tương đương với người mắc tăng cholesterol máu gia đình thể di hợp tử. Xét nghiệm Lp(a) cũng nên được thực hiện nếu có tiền sử gia đình mắc bệnh tim mạch sớm, và dùng để phân tầng chính xác hơn cho những cá nhân ở ranh giới nguy cơ tim mạch trung bình và cao khi dùng các thang điểm nguy cơ¹¹. Ngưỡng chẩn đoán xác định tăng Lp(a) là 125 nmol/L (\approx 50 mg/dL). Việc chẩn đoán tăng Lp(a) nên dựa trên đơn vị nmol/L hơn là đơn vị mg/dL. Tác động gây xơ vữa động mạch phụ thuộc nhiều vào số lượng hạt Lp(a) trong máu hơn số tổng khối lượng Lp(a). Giá trị Lp(a) máu khi bổ sung trong các bộ công cụ ước tính nguy cơ bệnh tim mạch do xơ vữa, ví dụ như thang điểm SCORE có thể cải thiện khả năng dự báo bệnh tim mạch, từ đó đề ra cách tiếp cận điều trị và dự phòng phù hợp².

Điều trị tăng Lp(a)

Điều trị giảm Lp(a) có thể là cần thiết để dự phòng tiên phát, dự phòng thứ phát bệnh tim mạch. Kết quả thử nghiệm lâm sàng HPS2-THRIVE (Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence

of Vascular Events) cho thấy giảm mức Lp(a) ít nhất 80 nmol/L (\approx 40% mức nền) có thể giảm có ý nghĩa nguy cơ biến cố bệnh tim mạch do xơ vữa¹². Tuy nhiên, hiện chưa có khuyến cáo chính thức về thời điểm bắt đầu sử dụng các liệu pháp hạ Lp(a) máu, cũng như mức Lp(a) cần đạt. Gần đây, qua phân tích dữ liệu từ nghiên cứu quần thể CGPS (Copenhagen General Population Study) giai đoạn 2003–2015, CCHS (Copenhagen City Heart Study) giai đoạn 1991–1994 và CIHDS (Copenhagen Ischemic Heart Disease Study) giai đoạn 1991–1993, để dự phòng thứ phát bệnh tim mạch, đích Lp(a) nên xem xét ở mức <50 mg/dL (105 nmol/L)¹³. Trong khi đó, trong tương lai sẽ cần tiến hành các nghiên cứu xác định mức Lp(a) mục tiêu trong dự phòng nguyên phát bệnh tim mạch.

Hiện nay, chưa có loại thuốc đặc biệt giảm Lp(a) được chấp thuận cho sử dụng lâm sàng. Do đó, những người tăng Lp(a) cần được kiểm soát nghiêm ngặt các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống: bỏ thuốc lá, tránh vận động tĩnh tại, chế độ ăn kiêng hợp lý, kiểm soát cân nặng, đường máu, tăng huyết áp, LDL-C đạt mục tiêu^{2,6}. **Bảng 1** tổng hợp tác dụng của một số liệu pháp hạ lipid máu đến khả năng giảm Lp(a) máu^{14,15}. Đáng lưu ý, nhóm statin là thuốc nền tảng trong hạ LDL-C máu nhưng không có tác dụng đối với kiểm soát Lp(a)^{16,17}. Thậm chí, điều trị bằng statin có thể làm tăng nồng độ Lp(a) trong huyết tương. Trong phân tích gộp của Sotirios Tsimikas và cộng sự gồm 5256 bệnh nhân (1371 dùng giả dược và 3885 dùng statin) từ 6 thử nghiệm ngẫu nhiên với statin (atorvastatin 10 mg/ngày và 80 mg/ngày, pravastatin 40 mg/ngày, rosuvastatin 40 mg/ngày và pitavastatin 2 mg/ngày), so với trước điều trị, mức Lp(a) máu thay đổi +8,5% tới +19,6% ở nhóm statin và -0,4% tới -2,3% ở nhóm giả dược¹⁶.

Gần đây, thuốc ức chế RNA, làm giảm sinh tổng hợp Lp(a) như pelacarsen [APO(a)-LRx] (chất đối kháng oligonucleotid liên hợp GalNAc3), olpasiran (RNA can thiệp nhỏ) và SLN 360 (ARN can thiệp nhỏ) hứa hẹn hiệu quả điều trị đích tăng Lp(a). Trong thử nghiệm lâm sàng pha 2 gần đây trên người trưởng

thành, pelacarsen [APO(a)-LRx] có hiệu quả giảm đáng kể mức Lp(a) phụ thuộc liều sử dụng: -35% ở liều 20 mg mỗi 4 tuần, -56% ở liều 40 mg mỗi 4 tuần, -58% ở liều 20 mg mỗi 2 tuần, -72% ở liều 60 mg mỗi 4 tuần và -80% ở liều 20 mg mỗi tuần, trong khi đó không có sự khác biệt đáng kể giữa bất kỳ liều pelacarsen [APO(a)-LRx] so với giả dược về số lượng

tiểu cầu, chức năng gan và thận¹⁸. Thử nghiệm lâm sàng pha III Lp(a)-HORIZON đánh giá hiệu quả điều trị của pelacarsen cho 7680 người mắc bệnh tim mạch do xơ vữa cũng đang được tiến hành (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04023552>). Nếu các thử nghiệm này thành công, thuốc này có thể sẽ được xem xét sử dụng để dự phòng thứ phát.

Bảng 1. Các thuốc triển vọng trong điều trị tăng Lp(a) máu

Thuốc	Tác động đến mức Lp(a) máu
Statin	Không đồng nhất, thậm chí làm tăng 8-24%, có thể do tăng tiết apo(a) thông qua PCSK9
Ezetimibe	Không ảnh hưởng
Fibrate	Không ảnh hưởng
Gắn acid mật	Không ảnh hưởng
Bempedoic acid	Không ảnh hưởng
Niacin	Giảm 20-30%, có thể nhờ ức chế vùng khởi động LPA thông qua AMP vòng
Kháng thể đơn dòng PCSK9	Giảm 26,9% với evolocumab (FOURIER); Giảm 25,6% với alirocumab (ODYSSEY)
Inclisiran	Giảm 18,6% (ORION-11)
Mipomersen	Giảm 20-40%
Lomitapide	Giảm 17%
Lọc lipid máu	Giảm 35%
Pelacarsen	Giảm 80%
Olpasiran	Giảm 90%
SLN360	Giảm 98%

KẾT LUẬN

Tăng Lp(a) máu là yếu tố nguy cơ quan trọng của bệnh tim mạch, tác động nhân quả mạnh đến sự khởi phát và phát triển của xơ vữa động mạch. Hiện nay, các liệu pháp hạ lipid cơ bản như statin có hiệu quả rất hạn chế trong hạ Lp(a) máu, nên rất cần phát triển các phương pháp điều trị mới. Trong đó, dựa trên các thử nghiệm gần đây, hiệu quả giảm Lp(a) máu của thuốc ức chế RNA với thử nghiệm HORIZON là hứa hẹn nhưng cần thêm bằng chứng về tính an toàn và hiệu quả trước khi áp dụng cho thực hành lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Koschinsky ML, Kronenberg F. The long journey of lipoprotein(a) from cardiovascular curiosity to therapeutic target. *Atherosclerosis*. 2022;349:1-6.
2. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement *European Heart Journal*. 2022;43(39):3925-46.
3. Rawther T, Tabet F. Biology, pathophysiology and current therapies that affect lipoprotein (a) levels. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2019;131:1-11.

4. Orsó E, Schmitz G. Lipoprotein(a) and its role in inflammation, atherosclerosis and malignancies. *Clinical Research in Cardiology Supplements*. 2017;12(1):31-7.
5. Koschinsky ML, Boffa MB. Oxidized phospholipid modification of lipoprotein(a): Epidemiology, biochemistry and pathophysiology. *Atherosclerosis*. 2022;349:92-100.
6. Arsenault BJ, Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and cardiovascular and valvular diseases: A genetic epidemiological perspective. *Atherosclerosis*. 2022;349:7-16.
7. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) and high risk of mortality. *European Heart Journal*. 2019;40(33):2760-70.
8. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, et al. Lipoprotein(a) Concentrations, Rosuvastatin Therapy, and Residual Vascular Risk. *Circulation*. 2014; 129(6): 635-42.
9. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058.
10. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. 2019; 139(25):e1082-143.
11. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
12. Parish S, Hopewell JC, Hill MR, et al. Impact of Apolipoprotein(a) Isoform Size on Lipoprotein(a) Lowering in the HPS2-THRIVE Study. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2018;11(2):e001696.
13. Madsen CM, Kamstrup PR, Langsted A, et al. Lipoprotein(a)-Lowering by 50 mg/dL (105 nmol/L) May Be Needed to Reduce Cardiovascular Disease 20% in Secondary Prevention. 2020;40(1):255-66.
14. Tsimikas S, Moriarty PM, Stroes ES. Emerging RNA Therapeutics to Lower Blood Levels of Lp(a): JACC Focus Seminar 2/4. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(12):1576-89.
15. Nurmohamed NS, Kraaijenhof JM, Stroes ESG. Lp(a): a New Pathway to Target? *Current Atherosclerosis Reports*. 2022;24(11):831-8.
16. Tsimikas S, Gordts P, Nora C, et al. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2275-84.
17. de Boer LM, Oorthuys AOJ, Wiegman A, et al. Statin therapy and lipoprotein(a) levels: a systematic review and meta-analysis. *European journal of preventive cardiology*. 2022;29(5):779-92.
18. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine*. 2020;382(3):244-55.