

PCSK9 inhibitors in acute coronary syndrome: Current status and clinical outlook

Truong Thanh Huong[✉]

Vietnam Atherosclerosis Society

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: mdrtrhuong@gmail.com

► Received: 24/7/2023

Accepted: 29/7/2023

Published online: 01/8/2023

To cite: Truong TH. *J Vietnam Cardiol* 2023;**106**:96-101

SUMMARY

Despite medical advancements, morbidity and mortality rates associated with acute coronary syndrome (ACS) remain high, particularly one year after the acute event. Recent studies have shown that PCSK9 inhibitors therapy can significantly reduce plasma low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels and major adverse cardiovascular events in post-ACS patients through plaque modification. This review describes the current clinical benefits of PCSK9 inhibitors therapy early after ACS in reducing LDL-C levels and the risk of major adverse cardiovascular events. Clinical trials such as EVOPACS, ODYSSEY OUTCOMES, PACMAN-AMI, and V-INCEPTION are discussed. In conclusion, early implementation of PCSK9 inhibitors in addition to high-intensity statins in ACS appears to be a safe and effective approach to achieving LDL-C treatment goals and reducing the burden of atherosclerotic disease.

Keywords: *Acute coronary syndrome; PCSK9 inhibitors; LDL-C; Major adverse cardiovascular events.*

Thuốc ức chế PCSK9 trong Hội chứng mạch vành cấp: Hiện trạng và triển vọng lâm sàng

Trương Thanh Hương[✉]

Viện Tim mạch Việt Nam, Bệnh viện Bạch Mai

► 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: mdrtrhuong@gmail.com

► Ngày nhận: 24/7/2023

Ngày chấp nhận: 29/7/2023

Ngày xuất bản online: 01/8/2023

Mẫu trích dẫn: Truong TH. *J Vietnam Cardiol* 2023;**106**:96-101

TÓM TẮT

Mặc dù y học đã có nhiều tiến bộ nhưng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong liên quan đến hội chứng mạch vành cấp tính (HCMVC) vẫn cao, đặc biệt là một năm sau biến cố cấp tính. Các nghiên cứu gần đây gợi ý liệu pháp ức chế PCSK9 có thể làm giảm đáng kể nồng độ cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C) trong huyết tương và biến cố tim mạch chính sau HCMVC nhờ tác động đến tiến triển mảng xơ vữa điều chỉnh mảng bám. Bài báo này trình bày các bằng chứng mới nhất của việc sử dụng sớm thuốc ức chế PCSK9 sau HCMVC cho tác dụng giảm mức LDL-C và biến cố tim mạch chính. Các thử nghiệm lâm sàng quan trọng như EVOPACS, ODYSSEY OUTCOMES, PACMAN-AMI và V-INCEPTION sẽ được thảo luận trong bài. Nói chung, chiến lược sử dụng sớm thuốc ức chế PCSK9 dưới dạng bổ sung cho liệu pháp statin cường độ cao trong HCMVC có vẻ là một cách tiếp cận an toàn và hiệu quả để đạt được mức LDL-C mục tiêu và giảm gánh nặng của bệnh xơ vữa động mạch.

Từ khóa: *Hội chứng vành cấp; Thuốc ức chế PCSK9; LDL-C; Biến cố tim mạch chính.*

Hội chứng mạch vành cấp (HCMVC) là tình trạng tắc nghẽn đột ngột động mạch vành, chủ yếu liên quan đến nứt vỡ mảng xơ vữa hình thành huyết khối. Nguy cơ cao biến cố tim mạch nghiêm trọng, đặc biệt trong thời gian đầu sau HCMVC, liên quan đến tiến triển của mảng xơ vữa và không đạt mức LDL-C (Low Density Lipoprotein Cholesterol) mục tiêu. Để cải thiện tình hình này, Hội Tim mạch Châu Âu, Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ và Hội Tim mạch Hoa Kỳ khuyến nghị điều trị nền tảng cho HCMVC là liệu pháp statin cường độ cao, và đạt LDL-C mục tiêu¹⁻⁴. Các vị trí động mạch vành có mảng xơ vữa dạng lõi lipid lớn và lớp mũ xơ mỏng rất dễ nứt vỡ, nên dễ xảy ra biến cố tim mạch. Liệu pháp statin cường độ cao làm chậm hoặc ngăn chặn sự tiến triển, thậm chí làm thoái triển mảng xơ vữa động mạch bằng cách giảm đáng kể mức LDL-C, giảm kích thước lõi lipid và làm dày lớp mũ xơ, kèm theo tác dụng giảm viêm, cải thiện chức năng nội mô-đông máu, từ đó giảm nguy cơ biến cố tim mạch chính (Major Adverse Cardiac Events, MACEs)⁵. Tuy nhiên, nếu chỉ dùng statin cường độ cao, nhiều bệnh nhân HCMVC vẫn xảy ra biến cố, nhất là trong những tháng đầu, có thể liên quan đến tác dụng hạ LDL-C của statin thường cần một khoảng thời gian mới ổn định, khác biệt đáng kể giữa các cá nhân về đáp ứng với statin để đạt LDL-C mục tiêu và khả năng dung nạp statin⁶. Trong nghiên cứu DAVINCI⁷ và EUROASPIRE-V⁸, chỉ khoảng 50% người mắc bệnh tim mạch do xơ vữa được điều trị bằng statin cường độ cao và phần lớn bệnh nhân không đạt mức LDL-C < 1,8 mmol/L. Để thay đổi tình trạng này, nhất là với bệnh nhân nguy cơ cao như sau HCMVC, phối hợp sớm các thuốc hạ lipid máu có thể được xem xét, với khả năng hạ LDL-C mạnh và sớm đạt mục tiêu, từ đó cải thiện hậu dư cho bệnh nhân. Như trong thử nghiệm IMPROVE-IT, việc thêm ezetimibe vào phác đồ simvastatin 40/80 mg cho bệnh nhân HCMVC làm giảm thêm 6% nguy cơ tương đối với MACEs so với giả dược⁹. Gần đây, có thêm một số thử nghiệm lâm sàng cũng theo hướng tiếp cận điều trị này cho bệnh nhân HCMVC, thông qua bổ sung thuốc

ức chế PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9) vào điều trị nền tảng là statin và/hoặc ezetimibe. Theo đó, PCSK9 tham gia thúc đẩy phân hủy thụ thể LDL, làm giảm tốc độ thanh thải LDL-C khỏi tuần hoàn, dẫn đến tăng LDL-C máu. Các thuốc làm giảm nồng độ PCSK9 thông qua cơ chế miễn dịch bất hoạt hoặc giảm sinh tổng hợp PCSK9 sẽ gián tiếp làm tăng số lượng thụ thể LDL trên bề mặt tế bào gan, từ đó làm tăng thanh thải LDL-C khỏi tuần hoàn, làm hạ LDL-C máu, cuối cùng sẽ làm giảm gánh nặng bệnh tim mạch do xơ vữa. Thực tế, nhóm thuốc ức chế PCSK9 đã được khuyến nghị chỉ định như liệu pháp bổ sung/thay thế statin trong dự phòng thứ phát/ tiên phát cho nhóm người có nguy cơ tim mạch cao^{3,4,10,11}. Một số thử nghiệm lâm sàng gần đây cũng ghi nhận kết quả khả quan về lợi ích lâm sàng nếu sử dụng sớm kháng thể đơn dòng PCSK9 như evolocumab với thử nghiệm EVOPACS (12) và alirocumab với thử nghiệm ODYSSEY OUTCOMES¹³, PACMAN-AMI¹⁴ cho bệnh nhân HCMVC. Gần đây, thế hệ mới của nhóm thuốc ức chế PCSK9 là inclisiran, bản chất là siRNA (small interfering Ribonucleic Acid), được hấp thu vào tế bào gan, xúc tác phân hủy trực tiếp mRNA (messenger Ribonucleic Acid) của PCSK9, làm giảm đáng kể số lượng PCSK9, qua đó tăng biểu hiện thụ thể LDL bề mặt tế bào gan, tăng hấp thu LDL-C và giảm đáng kể LDL-C máu, đã/đang được nghiên cứu trong chuỗi thử nghiệm lâm sàng ORION, gợi ý tiềm năng giảm MACEs ở nhóm nguy cơ tim mạch cao/rất cao¹⁵. Với nhóm bệnh nhân sau HCMVC, thử nghiệm V-INCEPTION (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04873934>) cho inclisiran cũng đang được thực hiện.

THỬ NGHIỆM EVOPACS

Đây là thử nghiệm lâm sàng pha III đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng so sánh evolocumab với giả dược về hiệu quả giảm LDL-C cho bệnh nhân HCMVC, gồm 113 nhồi máu cơ tim có ST chênh lên trong 24 giờ, 77 đau ngực không ổn định/nhồi máu cơ tim không ST chênh lên trong 24 giờ và 113 đau ngực không ổn định/nhồi

máu cơ tim không ST chênh lên trong 24-72 giờ. Các bệnh nhân được xác định có tăng cholesterol máu tại thời điểm tuyển chọn vào nghiên cứu nếu mức LDL-C $\geq 3,2$ mmol/L khi chưa dùng statin hoặc $\geq 2,3$ mmol/L khi đang dùng statin cường độ thấp/trung bình hoặc $\geq 1,8$ mmol/L khi đang dùng statin cường độ cao. Các bệnh nhân được ngẫu nhiên chia nhóm ghép cặp theo tỷ lệ 1:1, sau đó trong vòng 24 giờ được tiêm dưới da evolocumab 420 mg hoặc giả dược, nhắc lại mỗi 4 tuần. Bệnh nhân được chụp mạch vành theo chỉ định lâm sàng (có hoặc không có tái thông mạch vành), thuốc nghiên cứu được ưu tiên trước khi chụp mạch vành, nhưng tiêm thuốc sau khi chụp mạch vành cũng được chấp nhận. Bệnh nhân đều được duy trì atorvastatin 40 mg/ngày trong suốt quá trình nghiên cứu. Ngoại trừ những bệnh nhân khi tuyển vào nghiên cứu đã/đang điều trị statin cường độ mạnh hơn (atorvastatin >40 mg hoặc rosuvastatin >20 mg), điều trị duy trì trong thời gian nghiên cứu sẽ là atorvastatin 80 mg/ngày. Các bệnh nhân đều được điều trị nội khoa và/hoặc tái thông mạch vành theo đúng khuyến cáo hiện hành thời điểm nghiên cứu. Kết quả ghi nhận tại tuần thứ 8, ở nhóm evolocumab, mức LDL-C trung bình giảm từ 3,61 mmol/L xuống 0,79 mmol/L trong khi mức LDL-C trung bình của nhóm giả dược giảm từ 3,42 mmol/L xuống 2,06 mmol/L. Khi phân tích dưới nhóm, hiệu quả giảm LDL-C của evolocumab được ghi nhận nhất quán ở cả nhóm dùng và chưa dùng statin trước khi xảy ra HCMVC. Tại tuần thứ 8 sau HCMVC, cũng là thời điểm kết thúc thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ bệnh nhân đạt LDL-C mục tiêu $<1,8$ mmol/L ở nhóm evolocumab lên đến 95,7%, trong khi ở nhóm giả dược chỉ là 37,6%. Tuy nhiên, nghiên cứu không ghi nhận khác biệt giữa evolocumab và giả dược về giảm nồng độ yếu tố viêm như hs-CRP (high-sensitivity C-Reactive Protein), interleukin-1 β , interleukin-6 - là các dấu ấn sinh học quan trọng dự đoán nguy cơ MACEs sau HCMVC. Do trong toàn bộ thời gian nghiên cứu, tổng cộng chỉ có 2 ca tử vong và 3 ca nhồi máu cơ tim không tử vong, nên chưa thể kết luận được tác động của evolocumab

đến hậu dư ở bệnh nhân HCMVC¹². Tóm lại, dữ liệu từ thử nghiệm EVOPACS bước đầu gợi ý hiệu quả của việc dùng evolocumab sớm sau HCMVC như là biện pháp điều trị bổ sung cho statin cường độ cao để tăng mức giảm LDL-C và sớm đạt mức mục tiêu theo khuyến cáo.

THỬ NGHIỆM ODYSSEY OUTCOMES

Đây là thử nghiệm lâm sàng lớn đầu tiên cung cấp bằng chứng về hiệu quả giảm tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân của thuốc ức chế PCSK9 cho bệnh nhân HCMVC¹³. Nghiên cứu được thiết kế dạng thử nghiệm lâm sàng pha III đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược gồm 18.924 bệnh nhân mới xảy ra HCMVC cách 1-12 tháng (trung bình 2,6 tháng) mà mức LDL-C $\geq 1,8$ mmol/L và mức không-HDL-C (High Density Lipoprotein Cholesterol) $\geq 2,6$ mmol/L hoặc mức apolipoprotein B ≥ 80 mg/dL. Phần lớn bệnh nhân tuyển vào thử nghiệm là sau nhồi máu cơ tim có ST chênh lên và không có ST chênh lên. Hầu hết bệnh nhân khi tuyển vào được điều trị nội khoa kèm tái thông động mạch vành theo đúng khuyến cáo lâm sàng cùng thời điểm. Sau khi ổn định liều statin cường độ cao trong 2-16 tuần để đảm bảo điều trị nền bằng statin cường độ cao hoặc liều dung nạp tối đa. Tại thời điểm phân nhóm ngẫu nhiên, 88,8% bệnh nhân đang dùng atorvastatin liều 40-80 mg mỗi ngày hoặc rosuvastatin với liều 20-40 mg mỗi ngày. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm tiêm dưới da alirocumab 75 mg hoặc giả dược mỗi 2 tuần. Liều alirocumab được điều chỉnh trong điều kiện làm mù để đảm bảo đạt mục tiêu LDL-C 0,6-1,3 mmol/L. Các MACEs được thu thập trong thử nghiệm là tử vong do bệnh động mạch vành, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ thiếu máu não gây tử vong hoặc không gây tử vong, đau ngực không ổn định phải nhập viện. Kết quả nghiên cứu ghi nhận ở thời điểm phân nhóm ngẫu nhiên, mức LDL-C trung bình là 2,38 mmol/L ở nhóm alirocumab và nhóm giả dược. Tại thời điểm 4 tháng, 12 tháng và 48 tháng sau khi phân nhóm ngẫu nhiên, mức LDL-C

trung bình ở nhóm alirocumab giảm tương ứng còn 0,98 mmol/L, 1,1 mmol/L và 1,4 mmol/L, trong khi ở nhóm giả dược, mức LDL-C trung bình tương ứng còn 2,4 mmol/L, 2,5 mmol/L và 2,7 mmol/L. Chú ý, xu hướng tăng LDL-C trong quá trình theo dõi lâu dài trong thử nghiệm này không phải do sự hiện diện đáng kể của các kháng thể trung hòa thuốc mà là do thiết kế nghiên cứu sẽ giảm liều thuốc alirocumab khi mức LDL quá thấp. Tại tuần thứ 8, ở nhóm alirocumab, mức LDL-C giảm 74,16% so với ban đầu và 95,7% đạt mức LDL-C mục tiêu <1,8 mmol/L, trong khi ở nhóm giả dược, mức LDL-C chỉ giảm 36,06% so với ban đầu và 38,0% đạt mức LDL-C mục tiêu <1,8 mmol/L. Đáng chú ý, đây là một trong những thử nghiệm đầu tiên cho thấy lợi ích điều trị giảm lipoprotein(a) [Lp(a)] độc lập với giảm LDL-C trong HCMVC. Theo đó, mức Lp(a) ở nhóm alirocumab giảm 5,0 mg/dL, và ước tính giảm mỗi 5 mg/dL giúp giảm 2,5% nguy cơ tương đối cho MACEs, và độc lập với mức giảm LDL-C. Thử nghiệm ODYSSEY OUTCOMES cung cấp bằng chứng về sử dụng evolocumab sớm ở sau HCMVC có thể cải thiện hậu quả lâu dài cho bệnh nhân. Sau thời gian theo dõi trung bình 2,8 năm, so sánh nhóm alirocumab với nhóm giả dược, tỷ lệ MACEs tương ứng là 9,5% so với 11,1% ($p < 0,001$), nhồi máu cơ tim tương ứng là 6,6% so với 7,6% ($p = 0,006$), tử vong/nhồi máu cơ tim/đột quỵ thiếu máu não là 10,3% so với 11,9% ($p = 0,0003$), tử vong do mọi nguyên nhân là 3,5% so với 4,1% ($p = 0,026$), thiếu máu cơ tim được tái thông động mạch vành là 7,7% so với 8,8% ($p = 0,009$). Lưu ý, trong thử nghiệm này, phân bố bệnh nhân được tuyển vào thử nghiệm bao phủ khắp các vực, với 13,2% là bệnh nhân gốc Á/Châu Á, như Trung Quốc, Hồng Kông, Ấn Độ, Nhật Bản, Hàn Quốc, Malaysia, Philippine, Singapore, Thái Lan, Đài Loan nên có thể áp dụng kết quả nghiên cứu này cho bệnh nhân Việt Nam. Nói chung, kết quả của thử nghiệm ODYSSEY OUTCOMES củng cố thêm giả thuyết "LDL-C thấp hơn là tốt hơn"¹⁶ và ủng hộ chiến lược điều trị quan tâm đến mức độ giảm LDL-C thay vì dùng luôn đơn trị liệu với

statin cường độ cao. Đây là cơ sở cho hướng tiếp cận đa trị liệu nhằm giảm LDL-C sớm và mạnh cho bệnh nhân nguy cơ cao/rất cao như là sau HCMVC.

THỬ NGHIỆM V-INCEPTION

Gần đây, thử nghiệm V-INCEPTION (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04873934>) được thiết kế kiểu thử nghiệm lâm sàng pha III, đa trung tâm, ngẫu nhiên, nhãn mở, có đối chứng được triển khai nhằm đánh giá khả năng quản lý LDL-C bằng cách bổ sung hệ thống thuốc inclisiran cho bệnh nhân mới bị HCMVC và có mức LDL-C ≥ 70 mg/dL mặc dù đã được điều trị bằng statin. Thử nghiệm sẽ tuyển chọn 384 bệnh nhân và theo dõi trong 1 năm, dự kiến hoàn thành vào năm 2024. Inclisiran là thuốc ức chế PCSK9 theo cơ chế siRNA đã được chứng minh hiệu quả giảm vượt trội LDL-C so với statin trong chuỗi thử nghiệm lâm sàng ORION. Hơn nữa, inclisiran chỉ cần tiêm dưới da mỗi 3 tháng, nên có thể thuận tiện hơn trong sử dụng so với các kháng thể đơn dòng PCSK9 với tần số tiêm thường quy là 2 tuần hoặc 4 tuần.

THỬ NGHIỆM PACMAN-AMI

Thử nghiệm lâm sàng PACMAN-AMI là thử nghiệm lâm sàng pha III, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng bằng chứng đầu tiên cung cấp các dữ liệu quan trọng về tác động tích cực của dùng kháng thể đơn dòng PCSK9 là alirocumab trong 24 giờ sau can thiệp động mạch vành ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp đến tiến triển mảng xơ vữa bằng các thăm dò hình ảnh nội mạch¹⁴. Sau khi can thiệp thành công động mạch vành thủ phạm, bệnh nhân được đánh giá chi tiết tổn thương đoạn đầu của hai nhánh động mạch vành không phải thủ phạm bằng siêu âm nội mạch (Intravascular Ultrasound, IVUS), quang phổ ký cực gần (Near Infrared Spectroscopy, NIRS) và dựng hình đối kết quang học (Optical Coherence Tomography, OCT). Những trường hợp đoạn đầu của hai nhánh này chỉ hẹp 20-50%, và mức LDL-C ≥ 125 mg/dL khi chưa dùng statin trong 4 tuần hoặc ≥ 70 mg/dL khi dùng statin liều ổn định trong 4 tuần, được phân bố

ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 vào nhóm tiêm dưới da alirocumab 150 mg hoặc giả dược trong vòng 24 giờ sau can thiệp động mạch vành, và nhắc lại mỗi 2 tuần. Tất cả bệnh nhân được duy trì rosuvastatin 20 mg/ngày. Tại tuần 52 sau HCMVC, mức LDL-C giảm nhiều hơn khi ở nhóm alirocumab so với giả dược (85% so với 51%, $p < 0,001$). Đáng chú ý nhất, alirocumab có thể hiệu quả giảm gánh nặng và giảm tiến triển mảng xơ vữa ở các nhánh động mạch vành không phải thủ phạm so với giả dược với thay đổi tại thời điểm sau 52 tuần về thể tích mảng xơ vữa đo bằng IVUS (-2,13% so với -0,93%, $p < 0,001$), tổng thể tích mảng xơ vữa (-26,12 mm³ so với -14,97 mm³, $p < 0,001$), chỉ số tổng gánh nặng lõi lipid đo bằng NIRS (-29,3 so với -12,38, $p = 0,004$), trung bình độ dày mũ xơ mảng xơ vữa đo bằng OCT (+62,67 μm so với +33,19 μm, $p = 0,001$). Mảng xơ vữa có xu hướng chậm phát triển và ổn định hơn khi sử dụng sớm alirocumab. Tuy nhiên, khi phân tích về kết cục lâm sàng, khác biệt không đáng kể về tử vong do mọi nguyên nhân giữa nhóm alirocumab và giả dược (1,4% so với 0,7%) nhưng tỷ lệ tái thông mạch vành do thiếu máu cục bộ có xu hướng thấp hơn ở nhóm alirocumab so với giả dược (8,2% so với 18,5%). Mặc dù vậy, các kết quả tích cực của nghiên cứu này cần được cân nhắc vì cỡ mẫu 300 bệnh nhân còn tương đối ít, và 12% bệnh nhân không được đánh giá ở tuần 52. Hơn nữa, tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều được điều trị bằng rosuvastatin 20 mg. Mặc dù đây là liều statin cường độ cao nhưng trong thực tế lâm sàng, nhiều bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim cấp có thể phải cần dùng đến statin cường độ cao hơn, như là rosuvastatin 40 mg hoặc atorvastatin 80 mg để đạt được mục tiêu LDL-C, đặc biệt là trong những tháng đầu tiên sau biến cố cấp tính. Trên thực tế, trong thử nghiệm này, tại tuần 52, đa số bệnh nhân ở nhóm giả dược không đạt mức LDL-C mục tiêu <55 mg/dL. Do đó, liệu có phải cải thiện tình trạng xơ vữa nhiều hơn về tình trạng xơ vữa ở nhóm dùng alirocumab so với giả dược có thể là nhờ mức LDL-C giảm tốt hơn và tỷ lệ đạt mức mục tiêu cao hơn. Điều này gợi ý cần thêm các phân tích

về mối tương quan giữa thay đổi thể tích mảng xơ vữa với thay đổi mức LDL-C và tỷ lệ đạt LDL-C mục tiêu. Nói chung, thử nghiệm PACMAN-AMI cung cấp bằng chứng quan trọng cho phối hợp sớm kháng thể đơn dòng PCSK9 với statin cường độ cao để dự phòng tim mạch thứ phát cho bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp.

Tóm lại, bằng chứng từ các thử nghiệm lâm sàng gợi ý sử dụng sớm thuốc PCSK9 sau HCMVC bổ sung cho statin cường độ cao có vẻ là cách tiếp cận an toàn và hiệu quả cho mục tiêu dự phòng thứ phát cho nguy cơ xảy ra MACEs nhờ khả năng hạ LDL-C để đạt mục tiêu sớm và giảm gánh nặng xơ vữa xuất hiện sớm trong những tháng đầu sau HCMVC. Tuy nhiên, để cách tiếp cận này được chấp thuận trong các khuyến cáo, có lẽ cần thêm các thử nghiệm lâm sàng với bằng chứng rõ ràng về giảm MACEs ở bệnh nhân HCMVC trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
2. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14): 1289-367.
3. 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.
4. Grundy Scott M, Stone Neil J, Bailey Alison L, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(24):e285-350.
5. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, et al. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary

- syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006;166(17):1814-21.
6. Vedanthan R, Seligman B, Fuster V. Global perspective on acute coronary syndrome: a burden on the young and poor. *Circ Res.* 2014;114(12):1959-75.
 7. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(11):1279-89.
 8. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE survey in 27 countries. *Atherosclerosis.* 2019;285:135-46.
 9. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350(15):1495-504.
 10. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(14):1366-418.
 11. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-337.
 12. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, et al. Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(20):2452-62.
 13. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097-107.
 14. Räber L, Ueki Y, Otsuka T, et al. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2022;327(18):1771-81.
 15. Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J.* 2023;44(2):129-38.
 16. Penson PE, Pirro M, Banach M. LDL-C: lower is better for longer—even at low risk. *BMC Med.* 2020;18(1):320.