

Kyselina bempedová – nový lék ke snižování hladiny LDL-cholesterolu

Bempedoic acid – a new drug to lower LDL-cholesterol level

Vladimír Soška^{1,2}, Ondřej Kyselák^{1,3}

¹Oddělení klinické biochemie FN u sv. Anny v Brně

²II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

³Katedra laboratorních metod LF MU, Brno

✉ prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc. | vladimir.soska@fnusa.cz | www.fnusa.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 8. 9. 2022

Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 21. 9. 2022

Abstrakt

Snižování hladiny LDL-cholesterolu je klíčovým krokem pro redukcí rizika aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění. Základními léky v terapii jsou statiny, ke kterým lze do kombinace přidávat ezetimib a u některých pacientů, splňujících indikační kritéria, také inhibitory PCSK9. V nejbližší budoucnosti se může portfolio hypolipidemik rozšířit o kyselinu bempedovou. Kyselina bempedová tlumí syntézu cholesterolu inhibicí enzymatické aktivity ATP-citrát lyázy, která katalyzuje úvodní krok syntézy cholesterolu. Klinické studie fáze III prokázaly bezpečnost tohoto léku a jeho účinnost na snižování hladiny LDL-cholesterolu u pacientů s intolerancí statinů, pacientů na maximálně tolerovaných dávkách statinu a také její velmi dobrou účinnost při kombinaci s ezetimibem. Vliv terapie kyselinou bempedovou na frekvenci aterosklerotických kardiovaskulárních příhod má prokázat klinická studie CLEAR Outcome.

Klíčová slova: cholesterol – klinická studie CLEAR Outcome – kyselina bempedová – LDL-cholesterol – metabolismus

Abstract

Lowering LDL-cholesterol is a key step in reducing the risk of atherosclerotic cardiovascular diseases. Statins are the mainstay of therapy, to which ezetimibe may be added in combination, and PCSK9 inhibitors may also be used in some patients meeting the indication criteria. In the near future, the portfolio of hypolipidemics may be expanded to include bempedoic acid. Bempedoic acid suppresses cholesterol synthesis by inhibiting the enzymatic activity of ATP-citrate lyase, which catalyses the initial step of cholesterol synthesis. Phase III clinical trials have demonstrated the safety of this drug and its efficacy in lowering LDL-cholesterol in statin-intolerant patients, patients on maximally tolerated statin doses, as well as its very good efficacy when combined with ezetimibe. The effect of bempedoic acid therapy on the frequency of atherosclerotic cardiovascular events is to be demonstrated in the CLEAR Outcome clinical trial.

Key words: bempedoic acid – CLEAR Outcome clinical trial – cholesterol – LDL-cholesterol – metabolism

Úvod

Zvýšená koncentrace cholesterolu neseného v nízkodenzitních lipoproteinech (LDL) je hlavním rizikovým faktorem pro rozvoj aterosklerózy a aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO) [1,2].

Intervenční klinické studie s hypolipidemiky prokázaly, že snížením koncentrace LDL-cholesterolu (LDL-C) o 1 mmol/l se snižuje riziko ASKVO o 20–25 % [3]. V návaznosti na výsledky intervenčních studií s hypolipidemiky dochází ke snižování cílových hodnot LDL-C s cílem dále zlepšit prognózu

pacientů s hypercholesterolemií. Základními léky pro snižování LDL-C, a tím i pro prevenci ASKVO jsou statiny, jejichž maximálními dávkami lze snížit hodnoty LDL-C až o 50–55 %. Pokud není monoterapie statiny dostačující, má být přidán ezetimib, který vede k aditivnímu poklesu LDL-C o dalších asi 20–25 %. Pokud k dosažení cílového LDL-C nestačí kombinace statin + ezetimib, má být zváženo přidání PCSK9-inhibitorů (PCSK9i) [4]. Řada pacientů ale statiny netoleruje nebo netoleruje jejich maximální dávky, takže intenzivní terapie statiny není možná. Terapie PCSK9i není běžně dostupná a je li-

mitována poměrně přísnými indikačními omezeními. Možnost dosahování cílových hodnot LDL-C je tak limitována především u pacientů s velmi vysokými vstupními hodnotami LDL-C, u nichž je redukce současně dostupnou terapií nedostatečná, dále u pacientů ve velmi vysokém riziku, pro které je třeba dosáhnout velmi nízkých koncentrací LDL-C, a pro pacienty netolerující statiny, kteří nespĺňují kritéria pro podání PCSK9i. Pro tyto pacienty může být významným přínosem v léčbě schválení nového hypolipidemika snižujícího LDL-C – kyseliny bempedové.

Mechanismus účinku kyseliny bempedové na snížení hladiny LDL-cholesterolu

Kyselina bempedová je hypolipidemikum, jehož mechanismus účinku je principiálně podobný statinům, protože tlumí syntézu cholesterolu v jaterní buňce. Na rozdíl od statinů, které inhibují enzym 3-hydroxy-3-metylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reduktázu, inhibuje kyselina bempedová syntézu cholesterolu na jiném stupni, a to inhibicí aktivity enzymu adenosintrifosfát citrát lyázy (ACL), [schéma](#). Inhibicí ACL dochází k útlumu syntézy cholesterolu o dva kroky dříve, než do řetězce reakcí vstupuje HMG-CoA-reduktáza, jejíž aktivitu inhibují statiny [\[5\]](#).

Důležitou vlastností kyseliny bempedové je skutečnost, že se jedná o proléčivo, které musí být nejprve konvertováno na aktivní účinnou formu – bempedoyl-CoA. Tuto konverzi zprostředkuje specifický jaterní enzym acyl-koenzym A syntáza mastných kyselin s dlouhým řetězcem (ACSVL1). Protože se tento aktivační enzym vyskytuje pouze v hepatocytech, je účinek kyseliny bempedové omezen výlučně na jaterní buňky a nezasahuje do syntézy cholesterolu v jiných tkáních včetně svalových buněk, takže při jejím podávání nehrozí mytoxické účinky [\[6\]](#). Snížením syntézy cholesterolu v játrech inhibicí ACL se následně snižuje hladina LDL-C v krvi prostřednictvím up-regulace receptorů pro LDL na povrchu

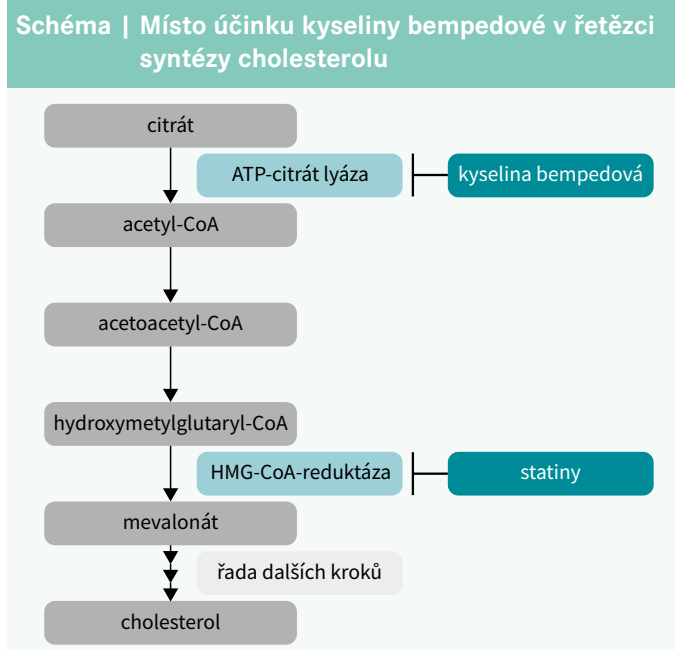
hepatocytů. Inhibice ACL vede navíc i k souběžné supresi biosyntézy mastných kyselin v játrech [\[7\]](#).

Metabolismus kyseliny bempedové

Kyselina bempedová se dobře resorbuje a je výborně tolerována gastrointestinálním traktem. Díky malé velikosti molekuly má vysokou biologickou dostupnost a rychlou střevní absorpci. V krvi je vázána na bílkoviny, její biologický poločas je 21 hodin [\[8\]](#). Kyselina bempedová ani její aktivní forma bempedoyl-CoA nejsou metabolizovány cestou cytochromu P450 a nejsou aktivátory ani inhibitory tohoto cytochromu. Při jejím podávání proto nehrozí interakce s jinými léčivými metabolizovanými CyP450 tak, jako je tomu u statinů. Primární cestou degradace kyseliny bempedové je její glukuronidace, přičemž glukuronidy jsou částečně zpětně konvertovány na aktivní metabolit. Eliminace z těla probíhá ledvinami a játry [\[9\]](#).

Účinek kyseliny bempedové na snížení hladiny LDL-cholesterolu

Monoterapie kyselinou bempedovou snižuje LDL-C asi o 25 %. Kyselinu bempedovou lze kombinovat se statiny, jejím přidáním ke statinu ale nelze očekávat zdvojnásobení účinku na snížení hodnot LDL-C. Je to logické, protože když je již syntéza cholesterolu inhibována statiny, tak další inhibice jeho syntézy (byť na jiné úrovni) vede k menšímu celkovému efektu [\[10\]](#). Přidání kyseliny bempedové k již probíhající terapii statiny tak vede k dalšímu snížení hodnot LDL-C o asi 18 % [\[11\]](#). Toto aditivní snížení LDL-C je ale větší, než je snížení LDL-C po zdvojnásobení dávky statinu. Velmi účinná je její kombinace s ezetimibem, která snižuje LDL-C až o 38 % [\[12,13\]](#). Fixní kombinace kyselina bempedová + ezetimib má tedy podobný hypolipidemický potenciál jako intenzivní terapie statiny a blíží se i účinku PCSK9i v monoterapii. Účinek kyseliny bempedové na krevní lipidy a apolipoprotein B je uveden souhrnně v tabulce [\(tab\)](#).



Pozitiva a nežádoucí účinky kyseliny bempedové

Mechanismus účinku kyseliny bempedové a její vysoká specifita pro jaterní tkáň (aktivace na účinnou látku až v jāt-

Tab | Vliv kyseliny bempedové v dávce 180 mg/den na krevní lipidy. Výsledek metaanalýzy klinických studií. Upravené podle [\[28\]](#)

	změna (%)	statistická významnost
celkový cholesterol	-12,4	p < 0,01
LDL-cholesterol	-19,9	p < 0,01
non-HDL-cholesterol	-15,3	p < 0,01
HDL-cholesterol	-7,5	p < 0,01
apolipoprotein B	-13,2	p < 0,01
triglyceridy	+3,3	p = 0,20

rech účinkem ACSVL1) může být důvodem, proč nemá prakticky žádné, nebo jen minimální nežádoucí účinky v oblasti svalové toxicity a rizika myopatie [6,7,11]. Podávání kyseliny bempedové nemá ani prodiabetogenní účinky, a dokonce může ve srovnání s placebem snižovat incidenci nového diabetu nebo zabraňovat, resp. oddalovat zhoršení dosavadního onemocnění diabetem [14–16]. Snižuje také hladinu CRP a má protizánětlivé účinky [13]. Z hlediska nežádoucích účinků může mírně zvyšovat koncentraci kyseliny močové a kreatininu, protože dochází ke kompetici jejího renálního transportu na úrovni buněčných transportních systémů OATP. Ze stejného důvodu zvyšuje kyselina bempedová mírně hladinu statinů v krvi [17,18].

Klinické studie fáze III s kyselinou bempedovou

Jedná se o 4 studie CLEAR (CLEAR Tranquillity, CLEAR Serenity, CLEAR Wisdom a CLEAR Harmony) zaměřené na bezpečnost a účinnost podávání kyseliny bempedové při snížení hodnot LDL-C u různých skupin pacientů.

Studie CLEAR Tranquillity a studie CLEAR Serenity hodnotily účinnost kyseliny bempedové u statin-intolerantních pacientů, ve studiích CLEAR Harmony a CLEAR Wisdom byla kyselina bempedová podána jako přídatná terapie u pacientů s maximální statinovou léčbou. Nejnovější, ještě probíhající klinická studie CLEAR OUTCOME je cílena na vliv dlouhodobé terapie na frekvenci aterosklerotických kardiovaskulárních příhod.

Studie CLEAR Tranquillity, trvající 12 týdnů, byla zaměřena na posouzení bezpečnosti a účinnosti podávání kyseliny bempedové v dávce 180 mg denně jako přídatné léčby k terapii ezetimibem (v dávce 10 mg/den) u statin-intolerantních pacientů se zvýšenou hodnotou LDL-C ($> 2,6$ mmol/l). Přidání kyseliny bempedové vedlo k aditivnímu snížení hodnot LDL-C o dalších 28,5 % ve srovnání s placebem ($p < 0,001$; $-23,5$ % kyselina bempedová a $+5,0$ % placebo). Významně se snížila hodnota non-HDL-cholesterolu, celkového cholesterolu i apolipoproteinu B. Hladina CRP se snížila o 33 % ($p < 0,001$). Kyselina bempedová byla velmi dobře tolerována, nežádoucím účinkem bylo především zvýšení hladiny kyseliny močové v séru (7,7 % u kyseliny bempedové vs 3,4 % u placebo) [12].

Do studie CLEAR Serenity bylo zařazeno 345 pacientů s hypercholesterolemií, kteří netolerovali statiny ani v nejnižší dostupné dávce. Bylo jim podáváno 180 mg kyseliny bempedové, nebo placebo po dobu 24 týdnů. Kyselina bempedová významně snížila hladinu LDL-C, snížil se významně i CRP. Nežádoucí účinky týkající se svalů a pojivové tkáně byly u 22,2 % pacientů léčených placebem a u 25,2 % pacientů ve skupině léčené kyselinou bempedovou [13].

Do studie CLEAR Harmony, která trvala 24 týdnů, bylo zařazeno 2 230 pacientů s ASKVO nebo s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (FH) nebo splňujících obě kritéria, kteří měli výchozí koncentraci LDL-C $2,7 \pm 0,8$ mmol/l. Pacienti užívali statiny dle odborných doporučení, přidána byla buď kyselina bempedová, nebo placebo. Ve srovnání s placebem snížila kyselina bempedová hladinu LDL-C o 18,1 % v týdnu 12 ($p < 0,001$) a o 16 % v týdnu 24 ($p < 0,001$). Výskyt

závažných nežádoucích účinků byl srovnatelný v obou skupinách. Ve skupině, v níž byla podávána kyselina bempedová, byl zaznamenán nižší výskyt diabetu. Výskyt myalgie byl stejný v obou skupinách, dna se vyskytovala častěji ve skupině s kyselinou bempedovou (1,2 %) ve srovnání se skupinou, v níž bylo podáváno placebo (0,3 %) [19].

Ve studii CLEAR Wisdom, trvající 52 týdnů, bylo sledováno 779 pacientů s ASKVO nebo heterozygotní FH na maximální tolerované statinové terapii s výchozí průměrnou hodnotou LDL-C 3,1 mmol/l. Jednalo se o randomizovanou placebo kontrolovanou studii, ke statinům byla přidána buď kyselina bempedová 180 mg/den, nebo placebo podávané 1krát denně. Ve skupině léčené kyselinou bempedovou došlo ke snížení hodnoty LDL-C o 15,4 % a v placebo skupině o 2,4 %. Pro hodnocení klinických parametrů (kardiovaskulární příhody) neměla studie dostatečnou sílu [20].

Následná metaanalýza výše uvedených 4 studií prokázala, že kyselina bempedová snižuje signifikantně LDL-C o 24,5 % ve srovnání s placebem (1,5 %) [21]. Podobné výsledky potvrdila i další metaanalýza, která také prokázala, že kyselina bempedová nezvyšuje významně výskyt nežádoucích účinků [22,23]. Dvě nedávno publikované analýzy prokázaly, že podávání kyseliny bempedové snižuje ve srovnání s placebem incidenci nového diabetu nebo zhoršení již probíhajícího onemocnění diabetem [14–16]. Jiná metaanalýza prokázala, že kyselina bempedová snižuje CRP o 23,4 % ($p < 0,05$) [24].

Rozhodující pro využití kyseliny bempedové v klinické praxi budou nepochybně výsledky studie CLEAR Outcome. Jedná se o rozsáhlou klinickou studii, do které bylo zařazeno 14 014 pacientů s prokázaným ASKVO nebo s vysokým rizikem rozvoje AS KVO, s dokumentovanou intolerancí statinů a s hodnotou LDL-C $\geq 2,59$ mmol/l při maximálně tolerované lipidy snižující terapii. Pacienti byli randomizováni k terapii kyselinou bempedovou nebo k podávání placebo. Trvání této léčby se pohybovalo mezi 36 a 42 měsíci. Primárním cílem jsou závažné kardiovaskulární příhody: kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální mrtvice nebo koronární revaskularizace. Tato studie skončí v roce 2022 a v relativně krátké době lze očekávat publikaci výsledků [25].

Preparáty, indikace a dávkování kyseliny bempedové

Kyselina bempedová je v současné době schválena ke klinickému použití Americký úřad pro kontrolu potravy a léčiv (US FDA), i Evropskou lékovou agenturou (EMA). Schválena je do kombinace k maximálně tolerované dávce statinů u pacientů s ASKVO, u pacientů s heterozygotní formou FH, dále u pacientů, kteří netolerují statiny, nebo u kterých jsou statiny kontraindikovány. Kyselina bempedová má jediné doporučené (a na trhu dostupné) dávkování, a to 180 mg v potahované tabletě 1krát denně. Dávku není nutné redukovat u pacientů s lehkou až střední poruchou renálních funkcí, ani u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater. Tablety lze podávat nezávisle na jídle [26]. K dispozici jsou dva preparáty ve formě potahovaných tablet: preparát Nilemdo[®], obsahující

180 mg kyseliny bempedové, a dále kombinovaný preparát Nustendi[®], obsahující 180 mg kyseliny bempedové a 10 mg ezetimibu. Výrobce je firma Daiichi Sankyo Europe GmbH.

Závěr

V průběhu desetiletí se snižují cílové hodnoty LDL-C s cílem účinné prevence ASKVO. Základními léky jsou zůstávají statiny, které lze v případě potřeby kombinovat s ezetimibem a s PCSK9-inhibitory. Nevýhodou PCSK9i je jejich relativně obtížná dostupnost (indikační omezení, cena). U řady pacientů je obtížné cílových hodnot LDL-C dosáhnout, zvláště pokud nesplňují indikační kritéria pro nasazení PCSK9i. Vstup kyseliny bempedové na trh proto může být významným přínosem (nejen) pro tyto pacienty, ale pro kombinační terapii hypolipidemiky vůbec. U řady pacientů, kteří nesplňují indikační kritéria po PCSK9i, by mohla kombinace kyseliny bempedové s ezetimibem postačovat k dosažení cílového LDL-C. Příznivý terapeutický profil kyseliny bempedové, její bezpečnost z hlediska absence svalových a nežádoucích diabetogenních účinků, a zvláště možnost perorální terapie v 1 tabletě 1krát denně by mohla činit tuto léčbu velmi atraktivní. Jejím největším současným omezením je absence údajů o dopadu této terapie na ASKVO. Nicméně tyto údaje by měla v relativně krátké době přinést končící studie CLEAR Outcome. Optimismus z tohoto pohledu přináší i skutečnost, že snížená aktivita ACL snižuje výskyt aterosklerotických kardiovaskulárních příhod [27]. Potvrzuje to mendelovsky randomizovaná studie, ve které byl zkoumán vliv genetických variant ACL, napodobující účinky inhibitorů ACL (tedy i kyseliny bempedové). Genetické varianty (alely) ACL snižující její aktivitu byly asociovány se snížením hodnot LDL-C a snížením rizika ASKVO o 17,7 % a rizika infarktu myokardu o 19 % na každých 0,3 mmol/l snížení hodnot LDL-C [23].

Literatura

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38(32): 2459–2472. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>>.
2. Boren J, Chapman MJ, Krauss RM et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2020; 41(24): 2313–2330. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>>.
3. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016; 252: 207–274. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037>>.
4. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42(34): 3227–3337. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>>.
5. Pinkosky SL, Filippov S, Srivastava RA et al. AMP-activated protein kinase and ATP-citrate lyase are two distinct molecular targets for ETC-

- 1002, a novel small molecule regulator of lipid and carbohydrate metabolism. *J Lipid Res* 2013; 54(1): 134–151. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1194/jlr.M030528>>.
6. Cicero AF, Fogacci F, Cincione I. Evaluating pharmacokinetics of bempedoic acid in the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2021; 17(9): 1031–1038. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2021.1951222>>.
7. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun* 2016; 7: 13457. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ncomms13457>>.
8. Bilen O, Ballantyne CM. Bempedoic Acid (ETC-1002): an Investigational Inhibitor of ATP Citrate Lyase. *Curr Atheroscler Rep* 2016; 18(10): 61. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11883-016-0611-4>>.
9. Ballantyne CM, Bays H, Catapano AL et al. Role of Bempedoic Acid in Clinical Practice. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021; 35(4): 853–864. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10557-021-07147-5>>.
10. Pirillo A, Catapano AL. New insights into the role of bempedoic acid and ezetimibe in the treatment of hypercholesterolemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2022; 29(2): 161–166. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MED.0000000000000706>>.
11. Jadhav SB, Crass RL, Chapel S et al. Pharmacodynamic effect of bempedoic acid and statin combinations: predictions from a dose-response model. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022; 8(6): 578–586. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab064>>.
12. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2018; 277: 195–203. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002>>.
13. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *J Am Heart Assoc* 2019; 8(7): e011662. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.118.011662>>.
14. Leiter LA, Banach M, Catapano AL et al. Bempedoic acid in patients with type 2 diabetes mellitus, prediabetes, and normoglycaemia: A post hoc analysis of efficacy and glycaemic control using pooled data from phase 3 clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24(5): 868–880. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.14645>>.
15. Bays HE, Baum SJ, Brinton EA et al. Effect of bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination vs ezetimibe or placebo on low-density lipoprotein cholesterol in patients with type 2 diabetes and hypercholesterolemia not treated with statins. *Am J Prev Cardiol* 2021; 8: 100278. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpc.2021.100278>>.
16. Masson W, Lobo M, Lavallo-Cobo A et al. Effect of bempedoic acid on new onset or worsening diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 168: 108369. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108369>>.
17. Sato M, Mamada H, Anzai N et al. Renal secretion of uric acid by organic anion transporter 2 (OAT2/SLC22A7) in human. *Biol Pharm Bull* 2010; 33(3): 498–503. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1248/bpb.33.498>>.
18. Bardolia C, Amin NS, Turgeon J. Emerging Non-statin Treatment Options for Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 789931. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2021.789931>>.
19. Ray KK, Bays HE, Catapano AL et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2019; 380(11): 1022–1032. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1803917>>.
20. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ES et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322(18): 1780–1788. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.16585>>.
21. Banach M, Duell PB, Gotto AM, Jr et al. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol* 2020; 5(10): 1124–1135. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2314>>.
22. Dai L, Zuo Y, You Q et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis of

randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2021; 28(8): 825–833. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/2047487320930585>>.

23. Bays HE, Banach M, Catapano AL et al. Bempedoic acid safety analysis: Pooled data from four phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol* 2020; 14(5): 649–659 e646. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2020.08.009>>.

24. Masson W, Lobo M, Lavalle-Cobo A et al. Effect of Bempedoic Acid on atherogenic lipids and inflammation: A meta-analysis. *Clin Investig Arterioscler* 2021; 33(3): 117–126. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2020.09.002>>.

25. Nicholls S, Lincoff AM, Bays HE et al. Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: Evaluating the effect of bempedoic acid on cardio-

vascular events in patients with statin intolerance. *Am Heart J* 2021; 235: 104–112. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2020.10.060>>.

26. Nilmedo. SPC. SÚKL. Dostupné z WWW. <<https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0238919&tab=texts>>.

27. Blaum C, Brunner FJ, Gossling A et al. Target Populations and Treatment Cost for Bempedoic Acid and PCSK9 Inhibitors: A Simulation Study in a Contemporary CAD Cohort. *Clin Ther* 2021; 43(9): 1583–1600. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.07.019>>.

28. Lin Y, Parco C, Karathanos A et al. Clinical efficacy and safety outcomes of bempedoic acid for LDL-C lowering therapy in patients at high cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2022; 12(2): e048893. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-048893>>.