

Kyselina bempedoová – nový hráč na poli hypolipidemické léčby

Bempedoic acid – a new player in the field of hypolipidemic therapy

Kristýna Čillíková

✉ Mgr. Kristýna Čillíková | komunikace@athero.cz | www.athero.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 15. 8. 2024

Nová možnost v prevenci a léčbě kardiovaskulárních onemocnění

Zátěž české populace kardiovaskulárními (KV) onemocněními je enormní (KVO). Tato onemocnění jsou u nás nejčastější příčinou úmrtí a v mortalitě na KVO se mezi evropskými zeměmi Česko řadí na čelní pozice.

Je proto zcela zásadní morbiditu a mortalitu na nemoci srdce a cév snižovat všemi dostupnými prostředky.

Dobrou zprávou je, že léčebně-preventivní možnosti rozšířilo nové hypolipidemikum **kyselina bempedoová (KB)**, pro níž již existují důkazy o tom, že snižuje riziko KV-příhod u různých populací pacientů (schéma 1). Podle dostupných dat ovšem může také snižovat celkovou mortalitu u osob v primární kardiovaskulární prevenci (schéma 2).

Terapeutickým možností tohoto nového hypolipidemika bylo věnováno slavnostní launch-symposium společnosti Zentiva. Během něj zhodnotili všechny přínosy i možná úskalí přední odborníci na kardiovaskulární problematiku prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., z III. Interní kliniky 1. LF UK a VFN Praha, a předseda České společnosti pro aterosklerózu a prof. MUDr. Petr Ošťádal, Ph.D., přednosta Kardiologické kliniky 2. LF UK a FN Motol a předseda České kardiologické společnosti.

Mechanismus účinku KB, její klinické účinky a možné nežádoucí účinky, stejně jako indikační a úhradová kritéria popsal

prof. M. Vrablík, přičemž zdůraznil, že velkou výhodou KB je výskyt nežádoucích účinků srovnatelný s placebem, což je důležité zejména v kontextu toho, že KB se používá dominantně u pacientů s intolerancí jiných hypolipidemik. Na jeho sdělení navázal prof. P. Ošťádal zhodnocením robustní klinické studie CLEAR-Outcomes, jejíž závěry fakticky dokládají terapeutické účinky i četnost a závažnost nežádoucích účinků.

Kyselina bempedoová nemá nežádoucí účinky na sval.

Mechanismus účinku KB je unikátní a spočívá v tom, že KB inhibuje kyselou citrátlyázu, tedy enzym, který vystupuje v dráze endogenní biosyntézy cholesterolu, významné v hepatocyty, ale přítomné i ve všech dalších jaderných buňkách organismu. „Mechanismus účinku kyseliny bempedoové dobře známe, protože je velmi podobný mechanismu účinku statinů. Liší se ale v tom, že nastává o několik kroků výše v biosyntetické dráze. Prakticky asi nejdůležitější je, že kyselinu bempedoovou podáváme jako prolečivo, které je aktivováno exkluzivně v jaterní buňce. A to je značná výhoda, protože tak kyselina bempedoová nemůže vyvolat nežádoucí účinky na sval,“ vyzdvíhl prof. Vrablík (obr). K této skutečnosti ještě dodal s jistou humornou nadsázkou, že pokud si pacienti léčení KB přesto stěžují na svalové bolesti, může to být tím, že mnoho z nich trpí tzv. pseudointolerancí statinů, která se manifestuje jako svalové bolesti po jakýchkoli lécích (včetně placeba). „Doporučuji takovým pacientům důsledně vysvětlit mechanismus účinku kyseliny bempedoové a zdůraznit, že po tomto léčivu svaly opravdu bolet nemohou,“ poradil prof. M. Vrablík.

Je třeba připomenout, že KB má schopnost mírně inhibice určitých transportních proteinů, které se vyskytují i v renálních tubulech, tudíž KB mírně inhibuje exkreci kyseliny močové a kreatininu – což je důvodem, proč u pacientů léčených KB lze pozorovat vzestup kreatinémie. Podle slov prof. M. Vrablíka ale bude tento vzestup zcela nevýznamný a často laboratorně nedetekovatelný. Koncentrace kyseliny močové ovšem mohou vzrůst, což je významné zejména u pacientů, kteří mají hyperurikemii již před zahájením léčby KB.

Schéma 1 | Přehled léčebně-preventivních možností kyseliny bempedoové

velmi vysoké riziko a hodnoty LDL-C nad cílovou hodnotou

- manifestní ASKVO
- familiární hypercholesterolemie

maximální efekt u statin intolerantních

- redukce hodnot LDL-C až o 40 %
- vyšší účinnost v kombinaci s ezetimibem
- výhoda fixních kombinací

aditivní pokles hodnoty LDL-C o 22 % u pacientů léčených statinem

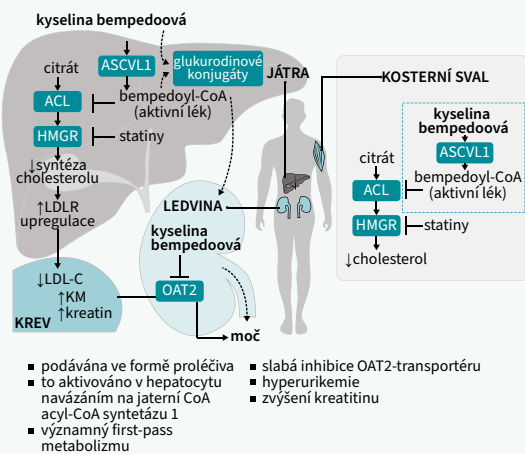
Ještě předtím, než byla k dispozici data z randomizovaných kontrolovaných studií, odvozovala se účinnost KB na KV-riziko z mendeliánské randomizační studie [1]. Ukázalo se, že nositelé „ztrátových“ variant v genu pro kyselou citrát lyázu (kterou KB inhibuje) mají nižší koncentrace LDL-cholesterolu (LDL-C) a především mají nižší výskyt koronárních a jiných KV-příhod. „Předem jsme už tedy věděli, že tento mechanismus účinku má dobrou šanci na to, aby skutečně plnil to, co potřebujeme – snižování kardiovaskulárního rizika,“ uvedl prof. Vrablík a doplnil, že KB ovšem vstupuje na trh podpořena robustní klinickou evidencí v podobě výzkumného programu CLEAR s celou škálou klinických scénářů (např. pacienti s prodělaným aterosklerózou podmíněným kardiovaskulárním onemocněním – ASKVO, s významnou hypercholesterolemií při familiární hypercholesterolemii atd) (schéma 3).

Ve zkratce, všechny studie demonstrovaly, že efekt KB na lipidové spektrum se projevuje jak při použití samotné KB, tak v její kombinaci s ezetimibem. Důležité je podle prof. M. Vrablíka to, že větší efekt je pozorován u pacientů, kteří neužívají statin. Blokáda biosyntetické dráhy na dvou různých místech totiž nepřináší synergický efekt – takto lze dosáhnout snížení hodnot LDL-C maximálně o 15 %, zatímco užíváním KB samotné je možné dosáhnout poklesu o 20 až 25 %. „Dobrého synergického efektu naopak dosahuje kombinování kyseliny bempedoové s ezetimibem. Koncentrace LDL-C takto mohou poklesnout až o 40 % výchozích hodnot,“ zdůraznil prof. Vrablík (graf 1). Připustil ale, že existuje výrazná interindividuální variabilita účinku KB – podle studií se redukce LDL-C pohybovala u různých pacientů mezi 23–43 %. Jinými slovy, někteří pacienti mohou na terapii KB v klinické praxi reagovat velice živě a někteří méně

výrazně. Ukazuje se také, že kyselina bempedoová o něco více snižuje LDL-C u žen a více funguje u pacientů s anamnézou diabetu (graf 2). „V zásadě přibližně 50 % pacientů léčených kyselinou bempedoovou můžeme slíbit, že jejich hladina LDL-C klesne aspoň o 30 %. U přibližně 10 % pacientů vidíme poklesy koncentrace LDL-C až o 50 %,“ uvedl prof. Vrablík.

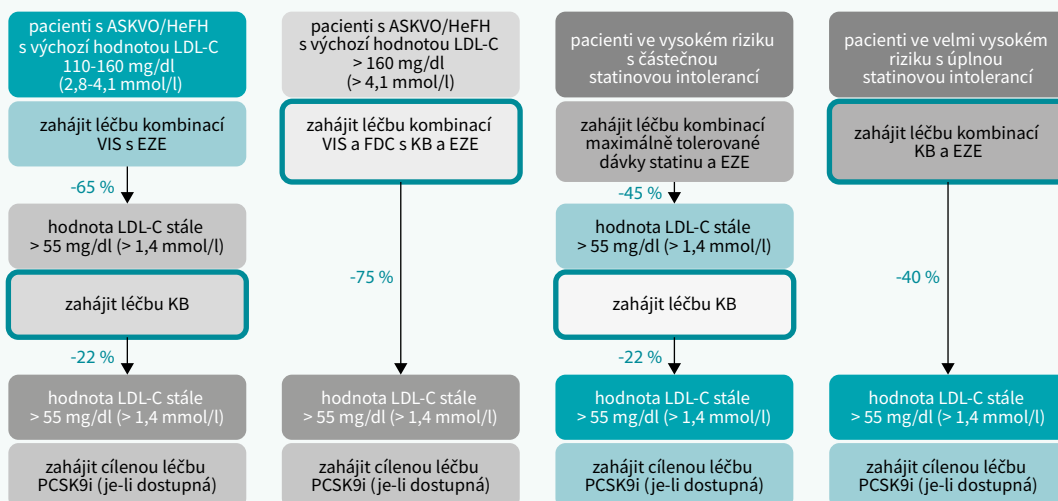
V Německu se KB používá v klinické praxi již o něco déle než v Česku. Díky tomu jsou k dispozici první, roční data z reálné klinické praxe (RWE). Studie MILOS německých

Obr | Mechanismus účinku kyseliny bempedoové v lidském těle. Upraveno podle [6]



ACL – adenosintrifosfát citrát lyázy ASCV1L – acyl-koenzym A syntéza mastných kyselin s dlouhým řetězcem HMGR – 3-hydroxy 3-metylglutarát reduk-táza KB – kyselina bempedoová LDL-C – LDL-cholesterol LDLR – LDL-receptor OAT2 – transportér 2 organických aniontů

Schéma 2 | Algoritmus léčby kyselinou bempedoovou v kontextu ostatních hypolipidemik



ASKVO – aterosklerózou podmíněné kardiovaskulární onemocnění EZE – ezetimib FDC – fixní kombinace léčiv/Fixed-Dose Combination HeFH – hereditární familiární hypercholesterolemie KB – kyselina bempedoová LDL-C – LDL-cholesterol PCSK9i – inhibitor proprotein konvertázy subtilizin/kexin typu 9 VIS – vysoce intenzivní statin

autorů na skupině přibližně 620 pacientů replikovala to, co prokázaly klinické studie – LDL-C poklesl průměrně o 25 % při monoterapii KB (graf 3).

Kyselina bempedoová nemá negativní vliv na metabolismus glukózy

Důležitou otázkou je jistě, jaký vliv ale má na metabolismus glukózy.

„Kupodivu řada pacientů odmítá užívat statiny, protože se obávají rizika vzniku diabetu. Kyselina bempedoová ale disponuje daty ukazujícími, že účinkuje bez negativního ovlivnění glukózového metabolismu,“ zdůraznil prof. M. Vrablík a dodal, že dosud zjištěná data ukazují dokonce na to, že u pacientů užívajících KB, kteří již mají diabetes nebo prediabetes, dochází ve srovnání s uživateli placeba k mírnému poklesu hodnot glykovaného hemoglobinu. U pacientů s normoglykemií se hodnota glykovaného hemoglobinu prakticky nemění. V případě glykemie nalačno u pacientů s diabetem nebo prediabetem při léčbě kyselinou bempedoovou narůstá tento parametr podstatně méně než u pacientů užívajících placebo. „Velká metaanalýza 4 studií provedených u 2 500 pacientů léčených kyselinou bempedoovou a u 1 200 osob užívajících placebo ukázala, že riziko nově vzniklého diabetu je při aktivní léčbě o třetinu nižší ve srovnání s podáváním placeba (graf 4).

Zdá se tedy, že zcela jistě můžeme vyloučit negativní efekt kyseliny bempedoové na metabolismus glukózy, a můžeme možná naopak přemýšlet o vlivu pozitivním,“ konstatoval prof. M. Vrablík.

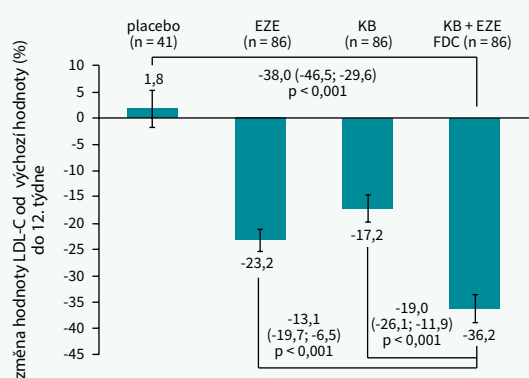
Úhradové podmínky jsou vázány na vyšší KV-rizika

Léčbu KB lze podle prof. M. Vrablíka zvažovat prakticky ve všech klinických situacích, při kterých je třeba dalšího snížení koncentrací LDL-C (schéma 4).

Pokud má být ovšem pacientovi léčba KB hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění, je třeba dodržet následující podmínky: preskribovat KB smí internista, kardiolog, diabetolog a geriatr a současně se musí jednat o pacienty, kteří netolerují žádnou, ani nepatrnou dávku statinu a současně jsou léčeni ezetimibem. Navíc tyto pacienti musejí mít v kontextu vysokého KV-rizika při léčbě ezetimibem hodnoty LDL-C > 2,6 mmol/l. Pokud mají velmi vysoké KV-riziko, musejí mít hodnoty > 1,8 mmol/l.

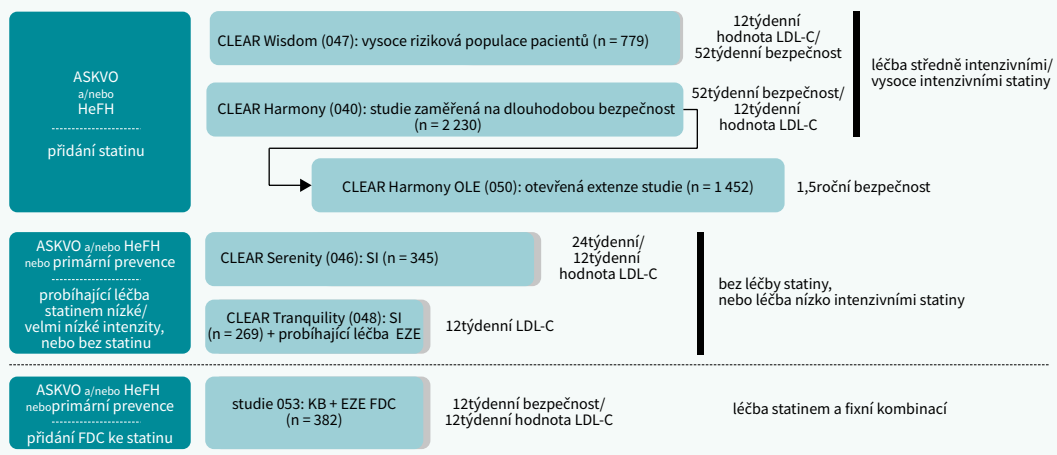
„Důležitá je i podmínka, že tyto pacienti současně nesmějí splňovat podmínky pro úhradu terapie PCSK9i, tedy monoklonálních protilátek a inkiliranu. Pokud je splňují, pak by měli dostat preferenčně tyto terapie, protože jsou ještě účinnější,“ upozornil prof. M. Vrablík, který považuje za dů-

Graf 1 | Příznivé výsledky kombinované léčby kyselinou bempedoovou a ezetimibem.
Upraveno podle [11]



EZE – ezetimib FDC – fixní kombinace léčiv/ Fixed-Dose Combination
KB – kyselina bempedoová LDL-C – LDL-cholesterol

Schéma 3 | Vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti léčby kyselinou bempedoovou (výsledky studie CLEAR Outcomes). Upraveno podle [7–11]



ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění KB – kyselina bempedoová EZE – ezetimib FDC – fixed-dose combination HeFH –heterozygous familial hypercholesterolemia LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol OLE – open-label extension SN – statin netolerující (pacienti)

ležitě, že úhradová kritéria KB reflektují KV-riziko a podmínkou úhrady nejsou manifestní KVO.

Prof. M. Vrablík rovněž připomněl často diskutovanou definici statinové intolerance. Podle konsenzu odborníků, SÚKL a plátců zdravotní péče se jedná o situaci, v níž pacient netoleruje 2 statiny, které vyvolají jasnou klinickou symptomatologii, nebo minimálně 4násobně vyšší vzestup kreatininkázy než je horní limit normy. Současně platí, že tyto symptomy nebo laboratorní nálezy jednoznačně ustoupí po vysazení statinů. Statinová intolerance musí být zapsána do lékařské dokumentace.

„Čistě z praktické zkušenosti doporučuji v lékovém záznamu pacienta ověřit, že si skutečně v lékárně vyzvedl statin a posléze uvádí, že jeho užívání netoleroval. Pokud si totiž stěžuje na potíže po statinu, který si vůbec nevyzvedl z lékárny, tak můžeme statinovou intoleranci prokázat jen těžko,“ dodal prof. M. Vrablík. Upozornil i na další zdánlivé drobnosti: pacient, který užívá i jen nepatrnou dávku statinu, která je hrazena pojišťovnou, nemůže dostat přípravky s KB také s úhradou zdravotní pojišťovny. KB rovněž není hrazena těm nemocným, kteří netolerují ezetimib.

„Na druhou stranu je třeba říci, že cena kyseliny bempedoové nebo její fixní kombinace s ezetimibem je příznivá nato-

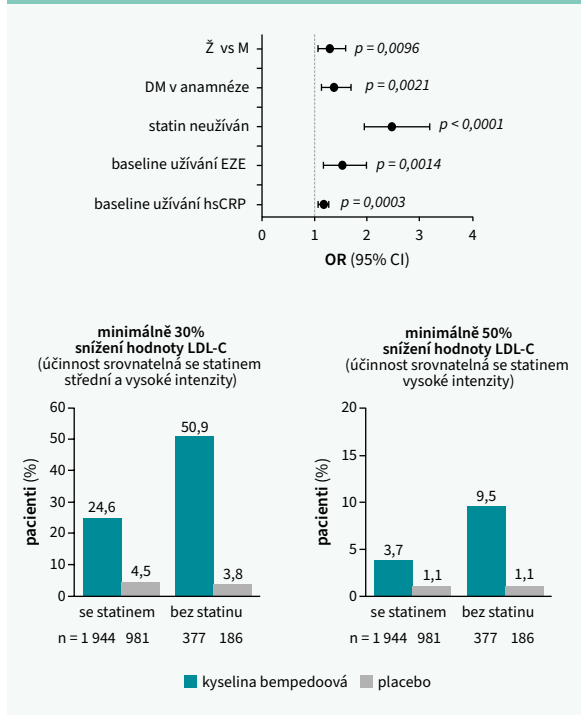
lik, že je přijatelná i pro samoplátce. Já sám mám takových pacientů v ordinaci poměrně hodně,“ podotkl prof. M. Vrablík a uzavřel, že KB je vhodnou léčebnou alternativou pro všechny, kteří netolerují statiny, potřebují dále snížit KV-riziko, ale nedosahují na léčbu PCSK9i.

Studie CLEAR -Outcomes: kyselina bempedoová a redukce kardiovaskulárních příhod

Prof. P. Ošťádal konstatoval, že situace v oblasti morbidity a mortality z KV-příčin není v České republice dobrá: v roce 2022 byla diagnóza KVO vykázána u téměř 2 900 000 pacientů. Celková zátěž české populace KVO je tedy extrémní a v čase stále narůstá. Přibližně 28 % obyvatel mělo vykázanou ambulantní léčbu KVO, 3 % byla hospitalizována pro KVO a další 2 % dokonce opakovaně.

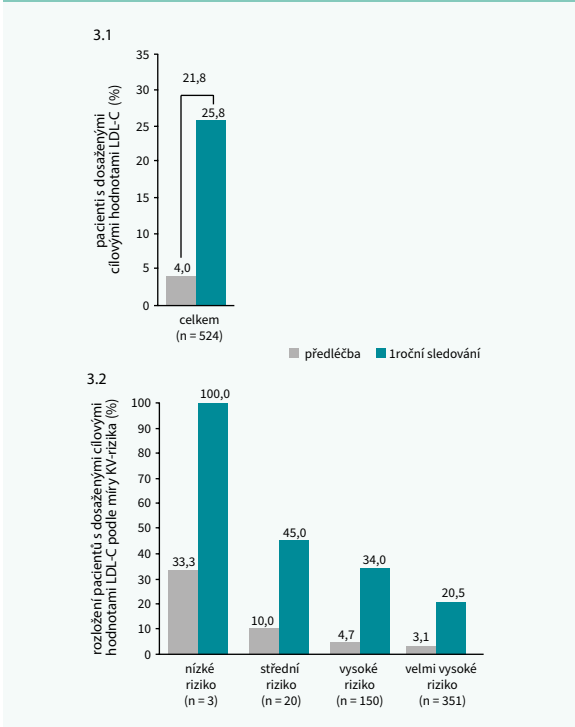
Celkem 33 % české populace je tedy léčeno pro KVO. Zátěž se zvyšuje s narůstajícím věkem pacientů, nejvíce případů KVO se vyskytuje mezi 70 a 74 lety. Počet úmrtí na choroby srdce a cév se sice během let postupně snižuje, ale přesto jsou čísla stále vysoká. KVO jsou nejčastější příčinou úmrtí, mají na svědomí 43 % všech zemřelých (podle dat z roku 2019). V evropském srovnání je Česko na 5. místě v počtu úmrtí na ICHS na 100 tisíc obyvatel. „V tomto kontextu jsem velmi rád, že máme důkazy pro další léčebný

Graf 2 | Míra snížení hodnot LDL-cholesterolu při léčbě kyselinou bempedoovou v monoterapii a v kombinaci se statinem ve srovnání s placebem. Upraveno podle [12]



EZE – ezetimib hsCRP – vysoce senzitivní C-reaktivní protein/high-sensitivity C-Reactive Protein KB – kyselina bempedoová LDL-C – LDL-cholesterol OR – poměr šancí/Odds Ratio

Graf 3 | Prokázaná míra snížení hodnot LDL-cholesterolu při 1roční léčbě kyselinou bempedoovou v RWE studii MILOS: všeobecně (graf 1.1) a podle míry KV-rizika pacientů (graf 1). Upraveno podle [14]



postup, který prokazatelně snižuje riziko KV-příhod, kyseliny bempedoovou,“ uvedl prof. P. Ošťádal.

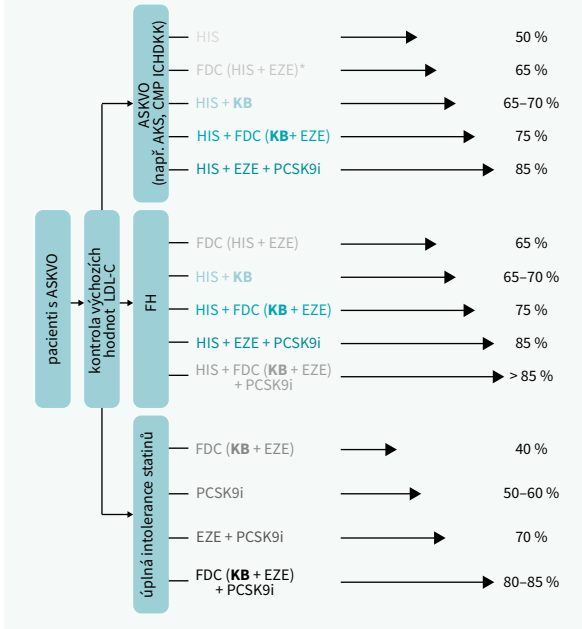
Klinická studie CLEAR-Outcomes [2] byla randomizovaná, placebem kontrolovaná a dvojitě zaslepená klinická studie, do níž bylo zařazeno na 14 000 pacientů s anamnézou ASKVO (ICHS, symptomatické onemocnění periferních tepen, cerebrovaskulární onemocnění) nebo s vysokým rizikem ASKVO (riziko dle SCORE > 7,5 %), s intolerancí statinu nebo s neochotou užívat statin.

Všichni účastníci studie dostávali první 4 týdny placebo, aby se vyloučilo riziko nežádoucích účinků a také aby se ověřila dostatečná adherence k léčbě. Ti jedinci, kteří prošli úvodní fází, byli randomizováni buď k léčbě 180 mg KB denně, nebo k užívání placeba.

Primární kombinovaný cíl studie zahrnoval úmrtí z KV-příčiny, nefatální infarkt myokardu (IM), nefatální cévní mozkovou příhodu (CMP) nebo koronární revaskularizaci.

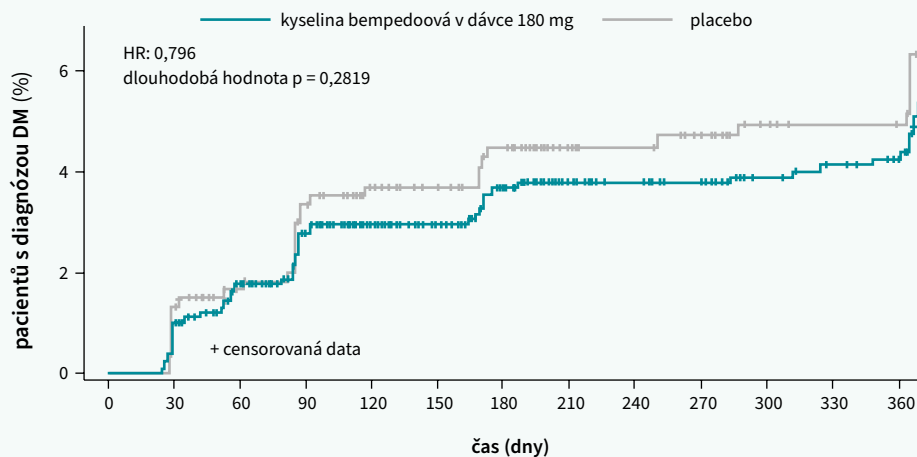
Studie měla být ukončena, jakmile dojde k alespoň 1 620 příhodám primárního cílového ukazatele, ale současně byli všichni pacienti sledováni aspoň po dobu 2 let. Populace studie byla průměrného věku 65 let, více než 48 % tvořily ženy, průměrný BMI byl 30, průměrný výchozí LDL-C 3,6 mmol/l a CRP 2,3. V primární prevenci bylo 30 % osob a 70 % již v prevenci sekundární, přičemž nejčastějším KVO v osobní anamnéze byla ICHS. Zhruba 45 % nemocných byli diabetici, celkem 22 % užívalo statin (mohli být zařazeni i pacienti užívající velmi nízké dávky, tj. < 5 mg rosuvastatinu nebo < 10 mg atorvastatinu denně). Necelých 12 % užívalo ezetimib.

Schéma 4 | Možné užití kyseliny bempedoové v hypolipidemických terapeutických schématech. Upraveno podle [15]



AKS – akutní koronární syndrom ASKVO – aterosklerózou podmíněné kardiovaskulární onemocnění CMP – cévní mozková příhoda EZE – ezetimib FDC – fixní kombinace léčiv/Fixed-Dose Combination ICHDKK – ischemická choroba dolních končetin KB – kyselina bempedoová PCSK9i – inhibitor proprotein konvertázy subtilizin/kexin typu 9 VIS – vysoce intenzivní léčba statinem

Graf 4 | Kyselina bempedoová nezvyšuje riziku vzniku nebo rozvoje diabetu (výsledky metaanalýzy 4 robustních studií srovnávajících podávání KB s placebem). Upraveno podle [13]



počet pacientů v riziku (n)

	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
placebo	609	603	585	571	515	498	488	433	428	420	412	408	407
KB	1259	1254	1187	1138	1013	967	941	831	818	813	795	789	783

počet pacientů s DM (n)

	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
placebo	0	8	9	19	21	21	25	25	25	26	27	27	27
KB	0	12	21	33	35	35	42	43	43	43	44	46	47

DM – diabetes mellitus KB – kyselina bempedoová HR – poměr rizik/Hazard Ratio

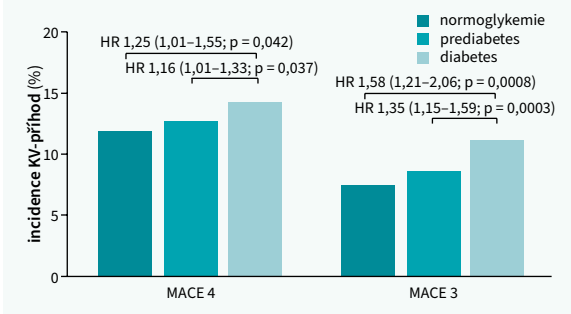
„Ukázalo se, že KB snižovala riziko primárního složeného cíle o 13 %. Riziko IM bylo sníženo o 23 % a riziko koronární revaskularizace o 19 %,“ uvedl prof. P. Ošťádal .

Výsledky se nelišily s ohledem na věk, rasu, pohlaví a region. „Byl ale zdokumentován nesignifikantní trend k vyšší účinnosti u podskupiny s BMI > 30. Významná interakce pak byla zjištěna podle toho, zda se jednalo o primární nebo sekundární prevenci – kyselina bempedoová sice snižovala riziko příhod v obou skupinách, ale účinek byl výraznější u osob v primární prevenci,“ dodal prof. P. Ošťádal.

Neméně zajímavé výsledky přinesly i následné analýzy studie CLEAR-Outcomes publikované recentně. Jedna z nich [3] hodnotila výskyt všech KV-příhod, tedy nejen prvních, ale i následných. Následné příhody tvořily zhruba 35 % všech příhod. Nejvíce příhod tvořily koronární revaskularizace (cca 45 %), CMP (10 %), IM (25 %) a úmrtí z KV-příčin (20 %). Pokud jde o první příhody, bylo mezi nimi zastoupeno méně revaskularizací a více IM a úmrtí z KV-příčin. Následné příhody byly ve velké většině tvořeny koronárními revaskularizacemi. „V této analýze léčba kyselinou bempedoovou snižovala riziko vzniku všech kardiovaskulárních příhod o 20 %. Podí-

váme-li se zvláště na incidenci infarktu myokardu, bylo riziko první příhody sníženo o 27 % a riziko všech příhod dokonce o 31 %. Podíváme-li se na revaskularizace, riziko první příhody kleslo o 19 %, riziko revaskularizací celkově, po zapo-

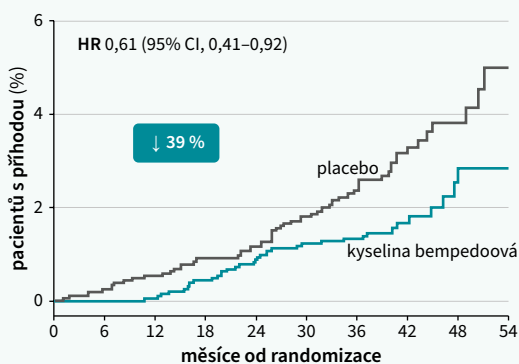
Graf 6 | Účinnost kyseliny bempedoové u prediabetiků a diabetiků (výsledky studie CLEAR Outcomes). Upraveno podle [5]



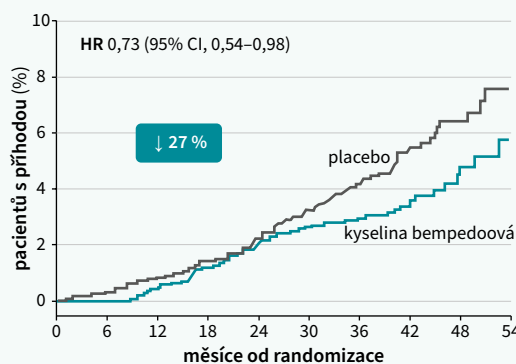
MACE 4 – úmrtí z KV-příčin, nefatální IM, nefatální CMP, koronární revaskularizace MACE 3 – úmrtí z KV-příčin, nefatální IM, nefatální CMP

Graf 5 | Snižení mortality z KV-příčin i (graf 5.1) celkové mortality (graf 5.2) u pacientů v primární prevenci při léčbě kyselinou bempedoovou (výsledky studie CLEAR Outcomes). Upraveno podle [5]

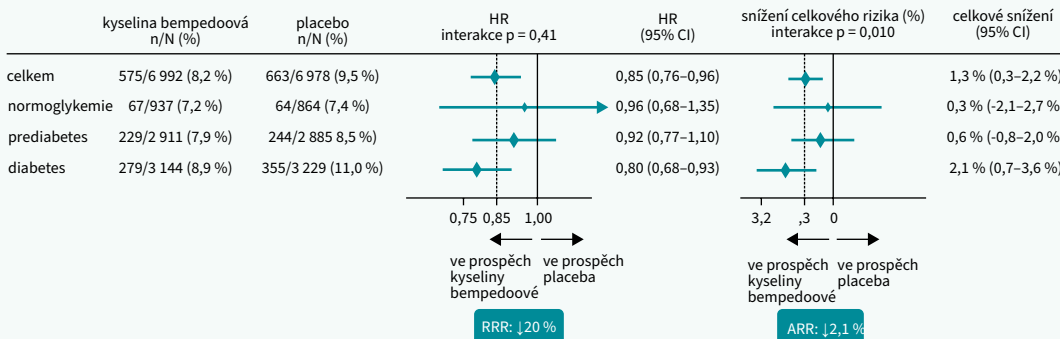
5.1 KV-mortalita



5.2 celková mortalita



Graf 7 | Redukce absolutního rizika (úmrtí z KV-příčin, nefatální IM, nefatální CMP) při léčbě kyselinou bempedoovou u a diabetiků (studie CLEAR Outcomes). Upraveno podle [5]



čítání i následných příhod bylo riziko sníženo o 22 %,“ konstatoval prof. P. Ošťádal a dodal: „Pokud bychom se podívali na vliv léčby kyselinou bempedoovou na jednotlivé příhody u jednoho pacienta, viděli bychom redukci rizika první příhody o 13 %, snížení rizika druhé příhody o 26 %, třetí o 31 % a čtvrté příhody dokonce o 48 %.“ Zajímavé výsledky přinesl také přepočítání počtu příhod na 1 000 léčených pacientů po dobu 5 let – KB zabránila 66 příhodám v primárním složeném cílovém ukazateli a 31 příhodám v sekundárním cílovém ukazateli, zabránila 25 případům IM, 7 případům CMP (nesignifikantní) a 23 revaskularizacím.

Kyselina bempedoová a snížení celkové mortality

Analýza populace pacientů v primární prevenci [4] ukázala, že léčba KB měla výraznější účinek než u pacientů v sekundární prevenci. Snížení primárního složeného ukazatele činilo v primární prevenci 30 %, léčba KB byla spojena s redukcí mortality z KV-příčin o 39 %, a dokonce snížila celkovou mortalitu o 27 % (graf 5). „Máme jen málo léků s důkazy o snížení celkové mortality u jedinců v primární prevenci, ale kyselina bempedoová mezi ně patří,“ komentoval výsledky analýzy prof. P. Ošťádal.

Další analýza [5] se věnovala účinku KB v závislosti na přítomnosti prediabetu a diabetu (graf 6). „Incidence primárního složeného cíle (úmrťi z KV-příčin, nefatální IM, nefatální CMP) byla nepřekvapivě nejvyšší u diabetiků. Současně byl ale u diabetiků účinek kyseliny bempedoové na KV-příhody nejvýraznější,“ uvedl prof. P. Ošťádal. Snížení relativního rizika (RR) bylo konzistentní ve všech skupinách, u diabetiků ale bylo numericky nejvýraznější (redukce RR o 20 %). Redukce absolutního rizika nastala u diabetiků o 2,1 %, což byl signifikantní výsledek (graf 7).

Lze konstatovat, že v kontextu enormní zátěže KVO u české populace představuje KB i její fixní kombinace s ezetimibem vítanou léčebnou modalitu, a to z řady důvodů – představuje řešení pro pacienty s intolerancí statinů, snižuje koncentrace LDL-C v rozmezí 23–43 %, má synergické účinky s ezetimibem, nezvyšuje riziko nově vzniklého diabetu, a především významně redukuje riziko KV-příhod a v primární prevenci také riziko celkové mortality.

Nové hypolipidemikum může být pro svou bezpečnost výhodnou volbou pro geriatrickou populaci a současně představuje terapii cenově dostupnou i pro pacienty, kteří nesplňují úhradová kritéria.

Literatura

1. 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. Dostupn. z DOI: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803917>>.

2. Nicholls SJ, Lincoff AM, Bays HE et al. Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: Evaluating the effect of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance. *Am Heart J* 2021; 235: 104–112. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.10.060>>.

3. Nicholls SJ, Nelson AJ, Lincoff AM et al. Impact of Bempedoic Acid on Total Cardiovascular Events: A Prespecified Analysis of the CLEAR Outcomes Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2024; 9(3): 245–253. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.5155>>.

4. Nissen SE, Menon V, Nicholls SJ et al. Bempedoic Acid for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Statin-Intolerant Patients. *JAMA* 2023; 330(2):131–140. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1001/jama.2023.9696>>.

5. Ray KK, Nicholls SJ, Li N et al. Efficacy and safety of bempedoic acid among patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR Outcomes randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024; 12: 19–28. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00316-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00316-9)>.

6. Ballantyne CM, Bays H, Catapano AL et al. Role of Bempedoic Acid in Clinical Practice. *Cardiovasc Drug Ther* 2021; 35(4): 853–864. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s10557-021-07147-5>>.

7. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG 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: <<https://doi.org/10.1001/jama.2019.16585>>.

8. Informace dostupné z WWW: <<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03067441>>.

9. 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: <<https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011662>>.

10. 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: <<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002>>.

11. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 27(6): 593–603. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1177/2047487319864671>>.

12. Ballantyne C, Bays HE, Louie MJ et al. Factors Associated With Enhanced Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Bempedoic Acid. *J Am Heart Assoc* 2022; 11:e024531. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024531>>.

13. 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: <<https://doi.org/10.1111/dom.14645>>.

14. Gouni-Berthold I, Koskinas K, Aversa M et al. Effectiveness and safety of bempedoic acid in routine clinical practice: 1-year follow-up snapshot of the MILOS German cohort. *Eur Heart J* 2023; 44(2): ehad655.2810. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.2810>>.

15. Banach M, Penson PE, Farnier M et al. Bempedoic acid on the management of lipid disorders and cardiovascular risk. 2023 position paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Prog Cardiovasc Dis* 2023; 79:2–11. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.pcard.2023.03.001>>.