

Использование бемпедоевой кислоты в клинической практике

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0002

© Н.С. Курочкина¹, М.Ю. Зубарева¹, Р.А. Артыкова², И.В. Сергиенко¹

¹ ФГБУ НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова Минздрава России, Москва

² Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Для цитирования: Курочкина Наталья Сергеевна – ORCID 000-0001-8126-1330, Зубарева Марина Юрьевна – ORCID 0000-0002-2980-9167, Артыкова Регина Анваровна – ORCID 0009-0000-4949-7183, Сергиенко Игорь Владимирович – ORCID 0000-0003-1534-3965. Использование бемпедоевой кислоты в клинической практике. Атеросклероз и дислипидемии. 2024;3(56):14–20. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0002.

Абстракт

Данный обзор литературы представляет информацию о новом и в настоящий момент не зарегистрированном в Российской Федерации пероральном гиполипидемическом препарате – бемпедоевая кислота. В этой обзорной статье представлены данные по механизму действия, эффективности и безопасности, влиянию на риск развития сахарного диабета, описаны результаты основных клинических исследований. Представлены данные, свидетельствующие о том, что скорее всего использование бемпедоевой кислоты как в комбинации с другими гиполипидемическими препаратами, так и во вторичной и первичной профилактике атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний.

Ключевые слова: бемпедоевая кислота, гиполипидемическая терапия, атеросклероз, целевой уровень ХС ЛНП

The bempedoic acid in clinical practice

N.S. Kurochkina¹, M.Yu. Zubareva¹, R.A. Artykova², I.V. Sergienko¹

¹ Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

For citation: Kurochkina Natalya Sergeevna – ORCID 000-0001-8126-1330, Zubareva Marina Yuryevna – ORCID 0000-0002-2980-9167, Artykova Regina Anvarovna – ORCID 0009-0000-4949-7183, Sergienko Igor Vladimirovich – ORCID 0000-0003-1534-3965. The bempedoic acid in clinical practice. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2024;3(56):14–20. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.02.0002.

Abstract

This literature review provides information about a new and currently not registered oral lipid-lowering drug in the Russian Federation - Bempedoic acid. This review article presents data on the mechanism of action, efficacy and safety, the effect on the risk of developing diabetes mellitus, and describes the results of basic clinical studies. The data are presented that the use of bempedoic

acid, both in combination with other lipid-lowering drugs and as monotherapy, will take its place as a secondary and primary prevention of atherosclerosis and associated diseases.

Keywords: bempedoic acid, lipid-lowering therapy, atherosclerosis, target LDL cholesterol level

Поступила /Received: 25.06.2024

Рецензия получена /Review received: 29.06.2024

Принята в печать /Accepted: 01.07.2024

Введение

Проблема достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) остаётся крайне актуальной во всех странах, в том числе в Российской Федерации. По данным регистра РЕНЕССАНС, достижение целевого уровня ХС ЛНП у пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) составляет около 2% [1]. В регистре АНИЧКОВ достижение целевого уровня ХС ЛНП у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска составляет около 4% [2]. По данным исследования УНИСОН, достижение целевого уровня ХС ЛНП в отношении как первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний под наблюдением кардиолога на фоне комбинированной гиполипидемической пероральной терапии составляет 26% [3]. Причин тому несколько – это неназначение максимально переносимых доз статинов, отсутствие комбинированной терапии с эзетимибом, крайне редкое назначение ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), неосведомленность врачей и пациентов о необходимости достижения целевого уровня ХС ЛНП. Большой вклад в проблему вносит статинофобия, кроме того, действительно встречаются в практике ситуации, когда невозможно назначить максимально переносимые дозы статинов. Как известно, гиполипидемические препараты условно можно разделить на две группы. Группа препаратов для снижения ХС ЛНП, в которую входят ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (статины), которые блокируют синтез холестерина путем предотвращения превращения ацетата в мевалоновую кислоту, блокаторы всасывания холестерина в тонкой кишке, а также препараты, блокирующие PCSK9. Вторая группа препаратов используется для снижения уровня триглицеридов, к которым относятся фенофибрат, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Однако имеется ещё одна возможность заблокировать синтез холестерина – это использование бемпедоевой кислоты. Бемпедоевая кислота ингибирует фермент аденозинтрифосфат-цитратлиазу (АТФ-цитратлиазу), которая производит субстрат

для синтеза ацетил-кофермента А – основного исходного вещества биосинтеза жирных кислот и холестерина, подавляет биосинтез холестерина и снижает уровень ХС ЛНП в крови посредством стимуляции ЛНП-рецептора. Эта реакция находится «выше» по каскаду, чем процесс, катализируемый ГМГ-КоА-редуктазой, который блокируют статины. Данный препарат пока не зарегистрирован в Российской Федерации, но его регистрация планируется и, возможно, будет выполнена в 2024–2025 годах. Данный препарат был изучен в многочисленных клинических исследованиях. Хотя его гиполипидемический эффект довольно слабый – снижение ХС ЛНП примерно на 20%, он может быть использован в большом количестве клинических ситуаций, прежде всего при непереносимости статинов, а также для достижения целевых значений липидного профиля у пациентов высокого и очень высокого риска в комбинации со статинами и эзетимибом. Кроме того, возможно назначение у лиц со статинофобией, а такая ситуация встречается достаточно часто и, несмотря на разъяснение врача, иногда не решается. Использование препарата бемпедоевой кислоты в Российской Федерации наряду с использованием других гиполипидемических препаратов может значительно увеличить количество пациентов, у которых будет достигнут целевой уровень ХС ЛНП. Назначение данного препарата безусловно является целесообразным для использования в кардиологии.

Актуальность использования бемпедоевой кислоты

Гиполипидемическая терапия, в первую очередь терапия статинами, существенно снизила развитие сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений за последние три десятилетия. Однако только монотерапии статинами во многих случаях недостаточно для достижения целевого уровня ХС ЛНП [1–3]. Существует клиническая потребность в разработке дополнительных методов лечения, которые были бы одновременно безопасными и эффективными в снижении уровня ХС ЛНП.

Механизм действия

Бемпедоевая кислота (8-гидрокси-2,2,14,14-тетраметилпентадекандиовая кислота) является пролекарством и требует превращения в активную форму, активация происходит в печени путем ингибирования АТФ-цитратлиазы, ключевого фермента в пути биосинтеза холестерина. Образуется бемпеидил коэнзим А – активная форма бемпедоевой кислоты, которая ингибирует АТФ-цитратлиазу, следовательно, нарушается вся последующая каскадная реакция превращений цитрата в холестерин, внутриклеточное содержание холестерина в гепатоцитах уменьшается. С целью восполнить нехватку внутриклеточного холестерина увеличивается количество рецепторов к ЛНП, которые направляются к поверхности гепатоцита и захватывают из кровотока ХС ЛНП, за счет чего содержание ХС ЛНП в крови снижается [4]. Бемпедоевая кислота обладает высокой биодоступностью благодаря своему небольшому размеру (молярная масса – 344,492 г/моль) и быстрой абсорбции в кишечнике. Статины и бемпедоевая кислота осуществляют свой механизм действия в печени, но рецепторы, используемые двумя препаратами для проникновения в печень, различны. Это свойство бемпедоевой кислоты гарантирует, что она не будет конкурентно прерывать поглощение статинов в печени [5, 6]. Биосинтетическое свойство бемпедоевой кислоты делает ее уникальной по сравнению со статинами, а специфическая для печени природа механизма действия может быть причиной отсутствия побочных эффектов, связанных с мышцами, наблюдаемых при ее использовании [7].

Период полувыведения бемпедоевой кислоты составляет 21 час. При метаболизме бемпедоевой кислоты и её активной формы происходит превращение в глюкоронидные конъюкаты под воздействием уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы. Бемпедоевая кислота, ее активная форма и глюкуронидные конъюкаты не метаболизируются посредством системы цитохрома р450, а также не оказывают ингибирующего и индуцирующего влияния на данный цитохром. Около 70% бемпедоевой кислоты и ее метаболитов выводится почками и около 30% выводится кишечником.

Применение бемпедоевой кислоты снижает уровень ХС ЛНП, холестерина, не связанного с липопротеидами высокой плотности (ХС нЛВП), аполипопротеина В (apo В), общего холестерина (ОХС). У пациентов с гиперлипидемией при приеме бемпедоевой кислоты в качестве монотерапии снижение уровня ХС ЛНП составляет от 15% до 25%, а в комбинации с эзетимибом снижение составляет до 38%. АТФ-цитратлиаза, способствующая превращению бемпедоевой кислоты в активную форму, инактивирована в скелетных мышцах, что делает бемпедоевую кислоту перспективной альтернативой статинам для пациентов со статин-ассоциированными мышечными симптомами [6].

Бемпедоевая кислота в клинической практике

Агентство Министерства здравоохранения США (FDA) в феврале 2020 года одобрило использование бемпедоевой кислоты в дополнение к диете и максимальной переносимой терапии статинами для лечения взрослых пациентов с СГХС и пациентов с установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (АССЗ), которые не достигли целевого уровня ХС ЛНП [8]. Европейское агентство лекарственных средств (EMA) одобрило бемпедоевую кислоту по следующим показаниям: у взрослых пациентов с первичной гиперхолестеринемией, СГХС и со смешанной дислипидемией в дополнение к диете в качестве монотерапии либо в комбинации со статином в максимально переносимой дозировке и/или эзетимибом, в том числе у пациентов непереносимостью статинов или с противопоказанием к приему статинов.

Бемпедоевая кислота может применяться как в монотерапии, так и в комбинации со статином, а также в комбинации с эзетимибом. Следует избегать назначения бемпедоевой кислоты с симвастатином в дозировке более 20 мг и правастатином в дозировке более 40 мг.

Безопасность бемпедоевой кислоты

Наиболее частыми побочными эффектами от приема бемпедоевой кислоты являются инфекции верхних дыхательных путей (4,5%), мышечные спазмы (3,6%), гиперурикемия (3,5%), боль в спине (3,3%), боль или дискомфорт в животе (3,1%), бронхит (3%), боли в конечностях (3%), анемия (2,8%), повышение уровня печеночных ферментов (2,1%) [9]. Прием бемпедоевой кислоты может приводить к повышению уровня мочевой кислоты, гиперурикемии и развитию подагры. Повышение уровня мочевой кислоты обычно происходит в течение первых четырех недель лечения и персистирует на протяжении всего лечения. Редким (0,5% случаев), но серьезным нежелательным явлением является разрыв или повреждение сухожилий, которые могут развиваться в течение первых недель после начала терапии, наиболее часто данный побочный эффект возникает у пациентов старше 60 лет при сочетании бемпедоевой кислоты с глюкокортикостероидами, фторхинолонами, при наличии хронической болезни почек и с предшествующими нарушениями со стороны сухожилий. Все случаи разрыва сухожилия были связаны с одновременным приемом высоких доз статинов, при этом не было зарегистрировано ни одного случая разрыва сухожилия у пациентов с непереносимостью статинов. Кроме того, другие исследования показали, что риск разрыва сухожилий увеличивается у лиц с гиперхолестеринемией независимо от методов лечения [10, 11].

Бемпедоевая кислота связана с низкой частотой легких, бессимптомных и, как правило, транзиторных повышений печеночных трансаминаз. В предлицензионных контролируемых исследованиях повышение уровня АЛТ или АСТ наблюдалось у 2% пациентов, получавших лечение, по сравнению с менее чем 1% пациентов в группе плацебо. Повышение АЛТ, превышающее верхнюю границу нормы в 3 раза, возникает менее чем у 1% пациентов, получавших бемпедоевую кислоту, и эта частота аналогична таковой в группе плацебо, в том числе большинство участников принимали другие средства, снижающие уровень холестерина, такие как статины или эзетимиб. В ходе предлицензионных исследований не было случаев повышения АЛТ в сыворотке крови, связанного с симптомами повреждения печени или желтухой. С момента одобрения и более широкого использования бемпедоевой кислоты не было опубликованных сообщений о клинически выраженном повреждении печени, связанном с ее применением [12].

Прием бемпедоевой кислоты не приводит к возникновению сахарного диабета и ухудшению его течения, напротив, в исследовании CLEAR риск возникновения сахарного диабета или ухудшения его течения, был ниже в группе бемпедоевой кислоты по сравнению с группой плацебо.

Клинические исследования с бемпедоевой кислотой

Серия исследований CLEAR (Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen) представляет собой рандомизированные клинические исследования III фазы, направленные на оценку эффективности бемпедоевой кислоты. Первые четыре исследования (CLEAR Tranquillity, CLEAR Serenity, CLEAR Wisdom и CLEAR Harmony) оценивали эффективность препарата в снижении уровня ХС ЛНП, в то время как исследование CLEAR OUTCOME является продолжающимся исследованием, направленным на оценку сердечно-сосудистых исходов при применении препарата.

Безопасность и эффективность бемпедоевой кислоты в дозе 180 мг/сут в качестве дополнительной терапии к эзетимибу в дозе 10 мг/сут у пациентов с непереносимостью статинов и у пациентов с недостижением целевого уровня ХС ЛНП, составляющего $\geq 2,59$ ммоль/л на проводимой гиполипидемической терапии, изучались в исследовании CLEAR Tranquillity [13]. Участники исследования были рандомизированы для приема пероральной бемпедоевой кислоты в дозе 180 мг или плацебо 1 раз в день в течение 12 недель. Бемпедоевая кислота дала дополнительное снижение ХС ЛНП на 28,5% по сравнению с плацебо, в том числе отмечалось снижение ХС неЛВП, ОХС и apoB, а также снижение С-реактивного белка (СРБ) на 33% на 12 неделе. Нежелательные явления

препарата включали повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке (7,7% в группе бемпедоевой кислоты по сравнению с 2,3% в группе плацебо) и головную боль (4,4% в группе бемпедоевой кислоты и 3,4% в группе плацебо). Нежелательные явления, связанные с мышечными симптомами, включая мышечную слабость, миалгии и рабдомиолиз, были схожи в исследуемой группе и группе плацебо (3,3 и 3,4% соответственно). Самым важным ограничением исследования была короткая продолжительность – 12 недель, в течение которых оценивались результаты.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CLEAR Harmony проводилась оценка эффективности бемпедоевой кислоты в дозировке 180 мг 1 раз в день в сравнении с плацебо у пациентов с АССЗ, СГХС, которые на фоне максимально переносимой монотерапии статинами или в сочетании с другими гиполипидемическими препаратами не достигли целевых значений ХС ЛНП [14, 15]. В исследовании приняли участие 2230 пациентов, из которых 1488 получали бемпедоевую кислоту, а 742 – плацебо. На 12 неделе бемпедоевая кислота снизила средний уровень ХС ЛНП на 0,50 ммоль/л. Лечение бемпедоевой кислотой привело к более значительному снижению уровня ХС ЛНП, чем наблюдалось в группе плацебо, как на 12 неделе ($p < 0,001$), так и на 24 неделе ($p < 0,001$). В том числе на 12 неделе отмечалось снижение ХС неЛВП, ОХС, apo-B и СРБ ($p < 0,001$ для всех сравнений). Из побочных явлений отмечалось повышение мочевой кислоты: предполагаемым механизмом является конкуренция между метаболитом глюкуроида бемпедоевой кислоты и мочевой кислоты, у которых одинаковые почечные переносчики, участвующие в выведении этих соединений. Наблюдаемое снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации также потенциально связано с конкуренцией почечных транспортеров. Частота возникновения впервые возникшего сахарного диабета или ухудшения течения сахарного диабета была ниже в группе бемпедоевой кислоты, чем в группе плацебо, хотя число событий было низким, что затрудняет получение конкретных выводов в ходе данного исследовательского анализа. В заключение, в 52-недельном исследовании лечение бемпедоевой кислотой в сочетании с максимально переносимой терапией статинами не привело к более высокой общей частоте нежелательных явлений, чем плацебо, и привело к значительному снижению уровня ХС ЛНП.

В то время как два вышеупомянутых исследования оценивали эффективность бемпедоевой кислоты в качестве дополнительной гиполипидемической терапии у пациентов, находящихся на максимальной терапии статинами, в исследование CLEAR Serenity были включены 345 пациентов с гиперхолестеринемией и анамнезом непереносимости как минимум 2 статинов (1 в самой низкой

доступной дозе), которые были рандомизированы 2:1 к бемпедоевой кислоте 180 мг или плацебо 1 раз в день в течение 24 недель [16]. Лечение бемпедоевой кислотой значительно снизило уровень ХС ЛНП от исходного уровня к 12-й неделе (разница с поправкой на плацебо, $-21,4\%$ [95% ДИ: $-25,1\%$; $-17,7\%$]; $p < 0,001$). Значительное снижение при применении бемпедоевой кислоты по сравнению с плацебо также наблюдалось в отношении ХС нЛВП ($-17,9\%$), ОХС ($-14,8\%$), аров ($-15,0\%$) и СРБ ($-24,3\%$); ($p < 0,001$ для всех сравнений). Бемпедоевая кислота хорошо переносилась пациентами и была безопасной. Наиболее распространенным нежелательным явлением, связанным с мышцами, была миалгия, которая наблюдалась у 4,7% и 7,2% пациентов, получавших бемпедоевую кислоту или плацебо соответственно. Это исследование расширило доказательства относительно использования бемпедоевой кислоты у пациентов с непереносимостью статинов в долгосрочной перспективе.

В исследовании CLEAR Wisdom, включавшем 779 пациентов с АССЗ, СГХС, принимавших максимально переносимую гиполипидемическую терапию, исключая симвастатин в средней суточной дозе 40 мг или выше, мипомерсен, ломитапид, аферез липопротеидов или гемфиброзил, были рандомизированы 2:1 на лечение бемпедоевой кислотой (180 мг) ($n=522$) или плацебо ($n=257$) 1 раз в день в течение 52 недель [17]. Бемпедоевая кислота снизила уровень ХС ЛНП на 12 неделе на 17,4%, ХС нЛВП – на 13,0%, ОХС – на 11,2%, аров – на 9,9% и СРБ – на 8,7%. Большинство нежелательных явлений были легкими или умеренными по интенсивности, и основная часть была классифицирована исследователями как не связанные или маловероятно связанные с лечением исследуемым препаратом. Частые нежелательные явления включали назофарингит, инфекцию мочевыводящих путей и гиперурикемию.

Наиболее крупным рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием было CLEAR Outcomes [18]. В него были включены 13 970 пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями (вторичная профилактика) или с высоким сердечно-сосудистым риском (первичная профилактика), из которых 6373 (45,6%) – с сахарным диабетом, 5796 (41,5%) – с предиабетом и 1801 (12,9%) – с нормогликемией, не принимающие статины в виду непереносимости либо статинофобии. Медиана периода наблюдения составляла 3,4 года. Исследование продемонстрировало, что прием бемпедоевой кислоты снижает уровень ХС ЛНП до 26%, ХС нЛВП – на 19–21% и СРБ в среднем на 25%, существенных изменений в уровне триглицеридов или ХС ЛВП не отмечалось. Также отмечалось снижение риска сердечно-сосудистых событий: нефатального инфаркта миокарда – на 27%, коронарной реваскуляризации – на 19%

и комбинированной конечной точки – на 23% [12]. Таким образом, среди пациентов с сахарным диабетом, которые не могут или не хотят принимать рекомендуемые дозы статинов, бемпедоевая кислота, используемая в качестве монотерапии, обеспечивает значительное, клинически значимое снижение сердечно-сосудистых событий. Более того, бемпедоевая кислота не увеличивает риск впервые возникшего диабета и не ухудшает показатели гликемии у людей без сахарного диабета [19–22]. Профиль эффективности и кардиометаболической безопасности бемпедоевой кислоты делает ее вариантом применения в клинической практике для пациентов с сахарным диабетом и без него, которые не хотят или не могут принимать рекомендуемые дозы статинов.

Проводилась оценка в отношении использования бемпедоевой кислоты в первичной профилактике в рамках исследования CLEAR Outcomes. Среди 13 970 пациентов, включенных в исследование, 4206 пациентов (30%) соответствовали критериям первичной профилактики ССЗ, 2100 были рандомизированы в группу лечения бемпедоевой кислотой и 2106 в группу плацебо [23]. Бемпедоевая кислота по сравнению с плацебо снижала уровень ХС ЛНП на 21,3% через 6 месяцев лечения, а через 12 месяцев лечения снижала уровень СРБ на 21,5%. В подгруппе пациентов с высоким риском ССЗ использование бемпедоевой кислоты для первичной профилактики ССЗ было связано со снижением частоты серьезных сердечно-сосудистых событий.

Vanach и др. провели метаанализ 4 исследований CLEAR (Tranquillity, Serenity, Wisdom, Harmony), включавших 3623 пациента. Прием бемпедоевой кислоты снижал ХС ЛНП на 18% по сравнению с плацебо при добавлении к максимально переносимой терапии статинами у пациентов с АССЗ и/или СГХС и на 24% по сравнению с плацебо у пациентов с анамнезом непереносимости статинов. Повышение уровня мочевой кислоты и подагра наблюдались чаще среди пациентов, получавших бемпедоевую кислоту, чем при приеме плацебо [24]. Аналогичные результаты были подтверждены в другом метаанализе, при этом не было отмечено значительного увеличения побочных эффектов при приеме бемпедоевой кислоты в сравнении с плацебо [19, 22].

Исследования показали эффективность в снижении ХС ЛНП как у пациентов с непереносимостью статинов, так и у пациентов, принимающих максимально переносимые дозы статинов. Фиксированная комбинация препаратов бемпедоевой кислоты и эзетимиба в недавней фазе III показала значительное снижение ХС ЛНП по сравнению с плацебо, что может быть многообещающим будущим для снижения ХС ЛНП среди пациентов с непереносимостью статинов.

Заключение

В течение многих десятилетий статины были единственными гиполипидемическими препаратами с доказанным преимуществом в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Однако многие пациенты либо не могли достичь оптимальных липидных целей при максимально переносимых дозах статинов, либо испытывали непереносимость статинов. За последние 5 лет наблюдался значительный прогресс в разработке и доказательной базе новых методов лечения гиперлипидемии и сердечно-сосудистых заболеваний, при этом многие новые молекулы получили одобрение как в Северной Америке, так и в Европе.

Таким образом, имеются убедительные доказательства того, что терапия бемпедоевой кислотой в качестве дополнения к схемам лечения статинами и/или эзетимибом, а также в монотерапии эффективно снижает уровень ОХС, ХС ЛНП, ХС нЛВП, СРБ, имеет приемлемый профиль безопасности, а также снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Данный препарат потенциально

должен позволить достигать целевого уровня ХС ЛНП в большинстве случаев, что, вероятно, окажет влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования

Financing

The authors declare no funding

Список литературы / References

1. Chubykina UV, Ezbov MV, Rozhkova TA, Tamaeva BM, Sokolov AA, Ershova AI, et al. A five-year follow-up period in homoand heterozygous familial hypercholesterolemia patients of the RENAISSANCE registry. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2023;1(50):5-18. In Russian. (Чубыкина У.В., Ежов М.В., Рожкова Т.А., Тамаева Б.М., Соколов А.А., Ершова А.И. и др. Пятилетний период наблюдения за пациентами с гомо- и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в регистре РЕНЕССАНС. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2023;1(50):5-18). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0001.
2. Sergienko IV, Zubareva MYu, Gornyakova NB, Ansheles AA, Drapkina OM, Shepel RN, et al. Efficacy, safety and tolerability of long-term therapy with rosuvastatin and its fixed combination with lisinopril and amlodipine in patients with high and very high cardiovascular risk according to an observational study of ANICHKOV. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2019;2(35):22-32. In Russian. (Сергиенко И.В., Зубарева М.Ю., Горнякова Н.Б., Аншиелес А.А., Драпкина О.М., Шенель Р.Н. и др. Эффективность, безопасность и переносимость длительной терапии розувастатином и его фиксированной комбинации с лизиноприлом и амлодипином у больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска по результатам наблюдательного исследования АНИЧКОВ. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2019;2(35):22-32).
3. Sergienko IV, Ezbov MV, Gurevich VS, Zafiraki VK, Barov PA, Tsygankova OV, et al. Comparative efficacy and safety of statins monotherapy and their combination with ezetimibe Results of the Russian retrospective observational study UNISON. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2022;4(49):25-38. In Russian. (Сергиенко И.В., Ежов М.В., Гуревич В.С., Зафираки В.К., Баров П.А., Цыганкова О.В. и др. Сравнительная эффективность и безопасность монотерапии статинами и их комбинации с эзетимибом. Результаты российского ретроспективного наблюдательного исследования УНИСОН. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2022;4(49):25-38). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0003.
4. Tummala R, Gupta M, Devanabanda AR, Bandyopadhyay D, Aronow WS, Ray KK, et al. Bempedoic acid and its role in contemporary management of hyperlipidemia in atherosclerosis. *Ann Med*. 2022;54(1):1287-1296. doi: 10.1080/07853890.2022.2059559.
5. Bilén O, Ballantyne CM. Bempedoic acid (ETC-1002): an investigational inhibitor of ATP citrate lyase. *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18(10):61. doi: 10.1007/s11883-016-0611-4.
6. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, Austin RC, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nature Commun*. 2016;7:13457. doi: 10.1038/ncomms13457.
7. Cicero AF, Fogacci F, Cincione I. Evaluating pharmacokinetics of bempedoic acid in the treatment of hypercholesterolemia. *Exp Opin Drug Metabol Toxicol*. 2021;17(9):1031-1038. doi: 10.1080/17425255.2021.1951222.

8. Hoofnagle JH, Serrano J, Knoblen JE, Navarro VJ. *LiverTox: a website on drug-induced liver injury*. *Hepatology*. 2013;57(3):873-874. doi: 10.1002/hep.26175.
9. Chandramabanti S, Farzam K. *Bempedoic Acid*. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2023.
10. Wang X, Zhang Y, Tan H, Wang P, Zha X, Chong W, et al. *Efficacy and safety of bempedoic acid for prevention of cardiovascular events and diabetes: a systematic review and meta-analysis*. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):128. doi: 10.1186/s12933-020-01101-9.
11. Yang Y, Lu H, Qu J. *Tendon pathology in hypercholesterolaemia patients: Epidemiology, pathogenesis and management*. *J Orthop Translat*. 2018;16:14-22. doi: 10.1016/j.jot.2018.07.003.
12. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJ, et al. *Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients*. *N Engl J Med*. 2023;388(15):1353-1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024.
13. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, 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. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002.
14. Ballantyne CM, Banach M, Bays HE, Catapano AL, Laufs U, Stroes ES, Ray KK. *Long-term safety and efficacy of bempedoic acid in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and/or heterozygous familial hypercholesterolemia (from the CLEAR Harmony Open-Label Extension Study)*. *Am J Cardiol*. 2022;174:1-11. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.03.020.
15. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. *Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol*. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1022-1032. doi: 10.1056/NEJMoa1803917.
16. Laufs U, Banach M, Mancini GJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, et al. *Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance*. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(7):e011662. doi: 10.1161/JAHA.118.011662.
17. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ES, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, 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. doi: 10.1001/jama.2019.16585.
18. Ray KK, Nicholls SJ, Li N, Louie MJ, Brennan D, Lincoff AM, 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(1):19-28. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00316-9.
19. Leiter LA, Banach M, Catapano AL, Duell PB, Gotto AM Jr, Laufs U, 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. doi: 10.1111/dom.14645.
20. Masson W, Lobo M, Lavallo-Cobo A, Masson G, Molinero G. *Effect of bempedoic acid on new onset or worsening diabetes: A meta-analysis*. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;168:108369. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108369.
21. Bays HE, Banach M, Catapano AL, Duell PB, Gotto AM Jr, Laufs U et al. *Bempedoic acid safety analysis: Pooled data from four phase 3 clinical trials*. *J Clin Lipidol*. 2020;14(5):649-659.e6. doi: 10.1016/j.jacl.2020.08.009.
22. Bays HE, Baum SJ, Brinton EA, Plutzky J, Hanselman JC, Teng R, 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;4:8:100278. doi: 10.1016/j.ajpc.2021.100278.
23. Nissen SE, Menon V, Nicholls SJ, Brennan D, Laffin L, Ridker P, et al. *Bempedoic Acid for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Statin-Intolerant Patients*. *JAMA*. 2023;330(2):131-140. doi: 10.1001/jama.2023.9696.
24. Banach M, Duell PB, Gotto AM Jr, Laufs U, Leiter LA, Mancini GBJ, et al. *Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia*. *JAMA Cardiol*. 2020;1;5(10):1124-1135. doi: 10.1001/jamacardio.2020.2314.