

Review

EFFICACY AND SAFETY OF BEMPEDOIC ACID IN LIPID DISORDER THERAPY: A REVIEW OF CLINICAL TRIALS

Paulina Dąbrowska^{1*}, Michał Żuber², Michał Dacka³

¹ Stefan Cardinal Wyszyński Province Specialist Hospital in Lublin al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin, Poland.

² Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin ul. Kazimierza Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, Poland.

³ 1 Military Clinical Hospital in Lublin, al. Ractawickie 23, 20-049 Lublin, Poland

* Correspondence, e-mail: paulina.dabrowska98@gmail.com

Received: 02.04.2024 / Accepted: 21.06.2024 / Published: 18.08.2024

ABSTRACT

LDL level is a key risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease. Bempedoic acid is an innovative hypolipemic drug, particularly useful for patients with statin intolerance. The article focuses on analyzing the results of clinical trials on the mechanisms of action, efficacy and safety of bempedoic acid used both as monotherapy and in combination with other hypolipemic drugs. Scientific evidence based on the CLEAR: Tranquility, Harmony, Serenity, Wisdom, Outcomes study, among others, is presented. Its significant effects on lowering LDL-C, non-HDL-C, and hsCRP levels are highlighted, with important implications for the prevention and treatment of cardiovascular disease. It also outlines how bempedoic acid is included in current Polish guidelines for the treatment of lipid disorders. The paper also points to new areas of research, including potential applications of bempedoic acid in specific patient groups, such as pregnant women. In addition, the article addresses issues related to the long-term use and safety of bempedoic acid, particularly in the context of reducing cardiovascular risk and lowering blood lipid levels, which is crucial for patients with statin intolerance.

KEYWORDS: bempedoic acid, nonstatin therapy, statin intolerance, atherosclerotic cardiovascular disease, hypercholesterolemia.

Article is published under the CC BY license.

1. Wprowadzenie

Choroby układu krążenia są wiodącą przyczyną zgonów na świecie, odpowiadając za 32% wszystkich zgonów w 2019 r., z czego 85% wynikało z zawałów serca i udarów mózgu [1]. Ta statystyka podkreśla wagę wczesnego rozpoznawania i leczenia tych chorób. Podwyższony poziom lipoprotein niskiej gęstości (LDL), jednego z trzech głównych typów lipoprotein przenoszących cholesterol w surowicy krwi obok lipoprotein bardzo niskiej gęstości (VLDL) i lipoprotein wysokiej gęstości (HDL), jest uważany za kluczowy czynnik ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD), z licznych badań wynika, że to właśnie LDL ma największe znaczenie w rozwoju miażdżycy [2]. Rozpoczęcie procesu miażdżycy składa się zasadniczo z trzech kluczowych procesów: odkładania się lipidów o charakterze aterogennym, stanów prozapalnych oraz dysfunkcji śródbłonna [3]. Cząsteczka LDL, bogata w cholesterol lipoproteina zawierająca apolipoproteiny B, przyczynia się do rozwoju miażdżycy poprzez dostarczanie cholesterolu do wewnętrznej warstwy tętnic, a następnie ulega procesom metabolicznym, co prowadzi do formowania blaszek miażdżycowych i w konsekwencji może powodować choroby układu sercowo-naczyniowego [4].

Celem terapii hipolipemizującej jest zmniejszenie ryzyka wystąpienia ASCVD [5]. Zaobserwowano, że zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego w stosunku do bezwzględnego zmniejszenia stężenia cholesterolu lipoprotein o małej gęstości (LDL-C) ma charakter liniowy i nie obserwuje się oznak osłabienia lub wzrostu ryzyka przy niskich stężeniach LDL-C [6], co przemawia za korzyściami zdrowotnymi z utrzymywania terapii hipolipemizującej przy uzyskaniu niskich wartości lipoprotein. Najważniejszą grupą substancji czynnych, której nie można pominąć, są statyny. Statyny skutecznie obniżają poziom lipidów w krwi i są lekami bezpiecznymi, ale nie są pozbawione efektów niepożądanych. Szczególnie warto zwrócić uwagę na dolegliwości mięśniowe obserwowane przy okazji stosowania tej terapii [7] oraz potencjalne działania diabetogenne [8], przez które możliwość ich wykorzystania jest ograniczona. W związku z powyższym istnieje potrzeba szukania nowych substancji leczniczych, których profil działania i skuteczność byłby podobne do statyn, lecz istniałaby możliwość uniknięcia przynajmniej niektórych skutków ubocznych. W tym przeglądzie skupimy się na stosunkowo nowym leku obniżającym stężenie lipidów we krwi - kwasie bempediowym.

2. Materiał i metody

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie i usystematyzowanie dostępnych informacji na temat skuteczności, bezpieczeństwa i możliwości zastosowania kwasu bempediowego w leczeniu zaburzeń lipidowych. W oparciu o źródła dostępne w Internecie dokonaliśmy przeglądu piśmiennictwa, w którym poruszane były tematy związane z kwasem bempediowym. Pod uwagę wzięto wyniki wyszukiwania w medycznych bazach naukowych PubMed oraz Google Scholar, gdzie używano słów kluczowych w tytule bądź w treści: „bempedoic acid”, „nonstatin therapy”, „statin intolerance”, „atherosclerotic cardiovascular disease”, „hypercholesterolemia”. Skupiliśmy się na pełnotekstowych artykułach, które swoją tematyką obejmowały zagadnienia związane z kwasem bempediowym i jego zastosowaniem.

3. Kwas bempediowy

W lutym 2020 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zaakceptowała kwas bempediowy jako uzupełnienie diety i maksymalnie tolerowanej terapii statyną w leczeniu osób dorosłych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub ustaloną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, które wymagają dodatkowego obniżenia stężenia LDL-C, pod nazwą handlową NEXLETOL [9]. Jest on dostępny w postaci tabletki 180 mg. Zalecana dawka w skojarzeniu z maksymalnie tolerowaną statyną wynosi 180 mg podawane doustnie raz na dobę. Po rozpoczęciu stosowania leku należy skontrolować poziom lipidów we krwi w ciągu 8 do 12 tygodni. Europejska Agencja Leków (EMA) wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu kwasu bempediowego w kwietniu 2020 roku pod nazwą handlową Nilemdo [10]. Jest on jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) albo dyslipidemią mieszaną w uzupełnieniu do diety w dwóch sytuacjach. Po pierwsze w skojarzeniu ze statyną lub statyną z innymi terapiami obniżającymi stężenie lipidów w przypadku pacjentów, u których nie osiągnięto docelowego obniżenia LDL-C przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny, a po drugie w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami obniżającymi stężenie lipidów u pacjentów, którzy nie tolerują statyny lub u których istnieją przeciwwskazania do jej stosowania [10].

Niemal jednocześnie w lutym 2020 przez FDA zaakceptowany został preparat złożony zawierający kwas bempediowy z ezetymibem o nazwie handlowej NEXLIZET. Dostępny preparat to tabletki zawierające 180 mg kwasu bempediowego i 10 mg ezetymibu przyjmowane doustnie [11]. W Europie EMA zaakceptowała ten preparat złożony w marcu 2020 roku pod nazwą handlową Nustendi [12]. Lek ten jest wskazany do stosowania u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią albo dyslipidemią mieszaną w uzupełnieniu do diety: w skojarzeniu ze statyną u pacjentów, u których nie osiągnięto docelowego obniżenia LDL-C przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny, dodatkowo do ezetymibu; w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują statyny lub u których istnieją przeciwwskazania do jej stosowania i u których nie osiągnięto docelowego obniżenia LDL-C, stosując ezetymib w monoterapii; u pacjentów leczonych wcześniej skojarzeniem kwasu bempediowego oraz ezetymibu w postaci tabletek zawierających tylko jedną

substancję czynną, także w skojarzeniu ze statyną [12].

3.1. Mechanizm działania

Kwas bempediowy to kwas alfa, omega-dikarboksylowy, będący pochodną kwasu pentadekanodiowego, z grupami metylowymi w pozycjach 2 i 14 oraz grupą hydroksylową w pozycji 8 [13]. Na podstawie badań przeprowadzanych na modelu mysim cukrzycy i otyłości zaobserwowano, że łagodzi stłuszczenie wątroby, obniża poziom cholesterolu lipoprotein o gęstości innej niż wysoka (nie-HDL-C), trójglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych, a także obniża poziom glukozy i jej nietolerancję [14, 15]. Jest to lek obniżający u ludzi poziom lipoprotein o niskiej gęstości poprzez hamowanie syntezy cholesterolu w wątrobie, w której ETC-1002 jest aktywowany do ETC-1002-CoA przez syntetazę długołańcuchowych acylo-CoA 1 (ACSVL1), a następnie hamuje wiązań adenozyntrójfosforanowo-cytrynianową (ACL) [16]. Mechanizm działania polega na hamowaniu ACL - enzymu, który poprzedza reduktazę 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-CoA (HMG-CoA), będącego celem działania statyn [17], a więc działają one na poziomie tego samego szlaku biochemicznego. Zahamowanie ACL przez metabolity kwasu bempediowego powoduje zmniejszenie syntezy cholesterolu w wątrobie i obniżenie stężenia LDL-C we krwi poprzez regulację w górę receptorów lipoprotein o niskiej gęstości [9, 18]. Kwas bempediowy jest podawany w formie proleku, a następnie pod wpływem enzymu specyficznego dla wątroby przekształcany do aktywnej postaci [19], a co za tym idzie, miotoksyczne powikłania obserwowane przy leczeniu statynami są zniwelowane [20, 21]. Ponadto kwas bempediowy nie powoduje ryzyka wystąpienia nowej cukrzycy i w stopniu umiarkowanym poprawia profil glikemiczny [22], dzięki czemu cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa u diabetyków lub osób ze stanami przedcukrzycowymi.

3.2. Wchłanianie

Po podaniu kwasu bempediowego w formie doustnej w postaci tabletki średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w organizmie wynosi 3,5 godziny. Jednoczesne spożywanie pokarmów nie wpływa na biodostępność doustnie podawanego kwasu bempediowego [9].

3.3. Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji kwasu bempediowego (V/F) wynosiła 18 l. Wiązanie z białkami osocza kwasu bempediowego, jego glukuronidu i aktywnego metabolitu - ESP15228 - wynosiło odpowiednio 99,3%, 98,8% i 99,2% [9].

3.4. Wydalanie

Po jednorazowym podaniu doustnym 240 mg kwasu bempediowego (1,3-krotność zatwierdzonej zalecanej dawki), około 70% całkowitej dawki (kwas bempediowy i jego metabolity) zostało wydalone z moczem, głównie w postaci koniugatu acylo-glukuronidowego kwasu bempediowego, a około 30% zostało wydalone z kałem. Mniej niż 5% podanej dawki zostało wydalone w postaci niezmiennego kwasu bempediowego łącznie z kałem i moczem [9].

4. Działania niepożądane

Działania niepożądane kwasu bempediowego obejmują łagodne do umiarkowanych objawy ze strony

układu mięśniowego, takie jak ból mięśni i skurcze, które mogą być podobne do tych obserwowanych przy stosowaniu statyn, jednakże, jak wcześniej wspomniano, w przeciwieństwie do statyn, kwas bempediowy działa specyficznie w wątrobie, co zmniejsza ryzyko miopatii [16]. Warto zaznaczyć, że kwas bempediowy zwiększa stężenie statyn w osoczu, dlatego ich łączne stosowanie jest przeciwwskazane. Ponadto wśród działań niepożądanych można wskazać między innymi: podwyższenie poziomu kwasu moczowego we krwi, co może prowadzić do rozwoju dny moczanowej, zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych (ustępującą w trakcie trwania terapii lub po jej zaprzestaniu) [10].

5. Badania kliniczne

Na podstawie przeprowadzanych w ostatnich latach badań klinicznych stwierdzono, że hamowanie ACL kwasem bempediowym jest bezpieczną i skuteczną terapią u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej, którzy wymagają dalszego obniżenia stężenia LDL-C [23], zwłaszcza u pacjentów z nietolerancją statyn w wywiadzie [17, 24-28].

Wszystkie poniżej wymienione to badania kliniczne trzeciej fazy, randomizowane, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo. W analizie post hoc na podstawie zacytowanych niżej badań zaobserwowano, że kwas bempediowy pozwolił u 50,9% pacjentów, którzy nie mogli przyjmować żadnej statyny, osiągnąć co najmniej 30% redukcję cholesterolu LDL-C [29].

5.1. CLEAR Tranquility

Pierwsze opublikowane badanie to badanie CLEAR Tranquility, które dotyczyło 269 pacjentów (181 z kwasem bempediowym, 88 z placebo) z nietolerancją statyn w wywiadzie, którzy wymagają dodatkowego obniżenia stężenia LDL-C. Pierwszorzędowym punktem końcowym była procentowa zmiana poziomu LDL-C od wartości początkowej do 12. tygodnia, drugorzędowymi: procentowe zmiany od wartości początkowej do 12. tygodnia w zakresie nie-HDL-C, cholesterolu całkowitego, apolipoproteiny B (apoB), białka C-reaktywnego wysokiej czułości (hsCRP), trójglicerydów i cholesterolu o dużej gęstości (HDL-C). Kwas bempediowy był dodany do podstawowego leczenia modyfikującego stężenie lipidów, którym był ezetymib. Wyniki badania wskazują, że kwas bempediowy w porównaniu do placebo skutecznie zmniejszał stężenie LDL-C, a efekt ten utrzymywał się przez cały okres obserwacji. Zdarzenia niepożądane ze szczególnym uwzględnieniem tych ze strony układu mięśniowego były porównywalne w grupie kwasu bempediowego i placebo, a lek był dobrze tolerowany [30].

5.2. CLEAR Harmony

W badaniu CLEAR Harmony brało udział 1488 pacjentów z poziomem cholesterolu LDL wynoszącym co najmniej 70 mg na decylitr podczas otrzymywania maksymalnie tolerowanej terapii statynami z dodatkową terapią hipolipemizującą lub bez niej, których podzielono na dwie grupy (w stosunku 2:1) otrzymujące kwas bempediowy lub placebo. Pierwszorzędowym punktem końcowym było bezpieczeństwo, a głównym punktem końcowym skuteczności była procentowa zmiana poziomu cholesterolu LDL w 12. tygodniu z 52 tygodni. Ponadto oceniono również procentowe zmiany w poziomach: nie-HDL, cholesterolu

całkowitego, apo B oraz hsCRP od wartości początkowej do 12. tygodnia. Na podstawie tego badania stwierdzono, że kwas bempediowy dodany do maksymalnie tolerowanej terapii statynami nie powodował większej częstości występowania ogólnych działań niepożądanych niż placebo i prowadził do istotnie niższego stężenia cholesterolu LDL. Efekt terapeutyczny utrzymywały się przez 52 tygodnie obserwacji, przy minimalnym osłabieniu efektu w analizach przebiegu leczenia w okresie 52 tygodni [31]. Podczas przedłużonego badania o otwartym charakterze (OLE), będącego kontynuacją badania CLEAR Harmony i trwającego 78 tygodni, średnia ekspozycja na kwas bempediowy wynosiła $1,4 \pm 0,3$ roku. W badaniu zauważono, że profil bezpieczeństwa kwasu bempediowego był zgodny z obserwacjami z pierwotnego badania, nie odnotowano nowych zagrożeń. Skuteczne obniżenie LDL-C oraz innych wskaźników lipidowych i hsCRP utrzymywało się przez 130 tygodni, co świadczy o długotrwałej skuteczności tego leku [32].

5.3. CLEAR Serenity

W badaniu CLEAR Serenity wzięło udział 345 pacjentów z hipercholesterolemią i nietolerancją w wywiadzie co najmniej 2 statyn. Pierwszorzędowym punktem końcowym było określenie procentowej zmiany poziomu LDL-C od wartości wyjściowej do 12. tygodnia. Wśród drugorzędowych punktów końcowych znalazły się: procentowa zmiana LDL-C od wartości początkowej do 24. tygodnia, procentowa zmiana nie-HDL-C, cholesterolu całkowitego, apoB oraz hsCRP od wartości początkowej do 12. tygodnia, a także bezwzględna zmiana poziomu LDL-C od wartości wyjściowej do 12. i 24. tygodnia. Badania wykazały, że kwas bempediowy efektywnie redukuje poziomy LDL-C i hsCRP u pacjentów nietolerujących statyn, bez względu na ich początkowy poziom LDL-C lub równoczesne leczenie obniżające lipidy. Ten lek okazał się bezpieczny i dobrze tolerowany. Nie odnotowano zwiększenia objawów mięśniowych w porównaniu z grupą placebo, co dotyczy również pacjentów przyjmujących niskie dawki statyn jako leczenie podstawowe [33].

5.4. CLEAR Wisdom

Do badania CLEAR Wisdom włączono 779 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Pierwszorzędowym punktem końcowym była procentowa zmiana poziomu LDL-C od wartości początkowej do 12. tygodnia, oceniano również między innymi procentową zmianę LDL-C od wartości początkowej do 24. tygodnia oraz zmianę poziomów nie-HDL-C, cholesterolu całkowitego, apoB i hsCRP po 12 tygodniach obserwacji. Badanie polegało na dodaniu dodatkowego leku do maksymalnie tolerowanej terapii hipolipemizującej u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, u których nie udało się osiągnąć wystarczającego obniżenia stężenia LDL-C. Na jego podstawie wyciągnięto wniosek, że dodanie u tych pacjentów kwasu bempediowego powodowało istotne obniżenie stężenia LDL-C w ciągu 12 tygodni w porównaniu z placebo [34].

5.5. CLEAR Outcomes

Badanie CLEAR Outcomes było przeprowadzone z udziałem 13 970 pacjentów, którzy nie mogli lub nie chcieli przyjmować statyn ze względu na niedopuszczalne

Tabela 1. Porównanie punktów końcowych w 4 głównych badaniach klinicznych po 12 tygodniach leczenia.

Badanie	Zmiana poziomu LDL-C	Zmiana poziomu cholesterolu lipoprotein o gęstości innej niż wysoka	Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego	Zmiana poziomu apolipoproteiny B	Zmiana poziomu białka C-reaktywnego o wysokiej czułości
CLEAR Tranquility	-28,5% (95% przedział ufności [CI], -34,4% do -22,5%); p < 0,001 - średnia zmiana skorygowana względem placebo od wartości wyjściowej	-23,6% (95% CI, -29,0% do -18,1%); p < 0,001 ^a	-18,0% (95% CI, -21,9% do -14,0%); p < 0,001 ^a	-19,3% (95% CI, -23,9% do -14,7%); p < 0,001 ^a	-31,0% (95% CI, -44,8% do -17,4%); p < 0,001 ^a
CLEAR Harmony	-18,1 punktu procentowego; (95% CI, -20,0 do -16,1); p < 0,001	-13,3 punktu procentowego (95% CI, -15,1 do -11,6); p < 0,001	-11,1 punktów procentowych (95% CI, -12,5 do -9,8); p < 0,001	-11,9 punktów procentowych (95% CI, -13,6 do -10,2); p < 0,001	-21,5 punktów procentowych (95% CI, -27,0 do -16,0); p < 0,001
CLEAR Serenity	Różnica skorygowana względem placebo, -21,4% (95% CI, -25,1% do -17,7%); p < 0,001	-17,9% (95% CI, -21,1% do -14,8%) ^b	-14,8% (95% CI, -17,3% do -12,2%) ^b	-15,0% (95% CI, -18,1% do -11,9%) ^b	-24,3% (asymptotyczne granice ufności, -35,9% do -12,7%) ^b
CLEAR Wisdom	-15,1% w porównaniu z 2,4% (placebo); różnica -17,4% (95% CI, -21,0% do -13,9%); p < 0,001	-10,8% w porównaniu z 2,3% (placebo); różnica -13,0% (95% CI, -16,3% do -9,8%); p < 0,001	-9,9% vs 1,3% (placebo); różnica -11,2% (95% CI, -13,6% do -8,8%); p < 0,001	-9,3% vs 3,7% (placebo); różnica -13,0% (95% CI, -16,1% do -9,9%); p < 0,001	mediana -18,7% vs -9,4%; różnica, -8,7% (asymptotyczne granice ufności, -17,2% do -0,4%); p = 0,04

^a [39]

^bZmiana w stosunku do wartości wyjściowych, (p < 0,001)

działania niepożądane, czyli tak zwani pacjenci z nietolerancją statyn, i chorowali na chorobę sercowo-naczyniową lub byli obciążeni wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej. Pacjenci byli obserwowani średnio przez 40,6 miesiąca. Leczenie kwasem bempediowym znacząco obniżyło ryzyko poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub rewaskularyzacja wieńcowa) [35]. W związku z tym, że częstość doniesień o działaniach niepożądanych związanych z mięśniami w grupie otrzymującej kwas bempediowy i w grupie placebo była podobna, odkrycia potwierdzają stosowanie kwasu bempediowego jako alternatywnej terapii obniżającej cholesterol LDL u pacjentów, którzy nie mogą lub nie chcą przyjmować statyny [35]. Leczenie skutkowało znacznym zmniejszeniem częstości zawałów serca, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelności ogólnej [36,37]. W przypadku osób cierpiących na cukrzycę i jednocześnie mających przeciwwskazania do stosowania statyn, monoterapia kwasem bempediowym okazała się skuteczna w zmniejszaniu ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Badania wskazują również, że stosowanie tego leku nie prowadzi do wzrostu ryzyka wystąpienia cukrzycy ani nie pogarsza poziomów glikemii we krwi u osób bez cukrzycy [38], a jest to ważna i obiecująca obserwacja ze względu na potencjalne diabetogenne działanie statyn.

W analizie powyższych badań klinicznych nie można pominąć wpływu na inne parametry lipidogramu oraz szczególnie na poziom białka C-reaktywnego wysokiej czułości. We wszystkich przytoczonych badaniach poziom tego parametru uległ zmniejszeniu. Stan zapalny oceniany

za pomocą hsCRP przewiduje przyszłe ryzyko sercowo-naczyniowe w co najmniej tak samo istotnym stopniu jak LDL-C, a kwas bempediowy stanowi potencjalny wybór w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej u pacjentów z ryzykiem zapalenia, którzy nie tolerują leczenia statynami [40].

5.6. Ballantyne i współpracownicy

W badaniu Ballantyne i współpracowników, które również jest badaniem klinicznym III fazy, przeprowadzonym z podwójnie ślepą próbą, przebadano 821 pacjentów. Analizowano połączenie kwasu bempediowego z ezetymibem. W 12. tygodniu leczenia skojarzone w ustalonych dawkach obniżyło poziom cholesterolu lipoprotein o małej gęstości (-36,2%) znacznie bardziej niż placebo (1,8% (różnica skorygowana względem placebo -38,0%); p < 0,001), sam ezetymib (-23,2%; p < 0,001) lub sam kwas bempediowy (-17,2%; p < 0,001). Połączenie ustalonych dawek obniżyło poziom cholesterolu lipoprotein o małej gęstości podobnie we wszystkich podgrupach, w tym u pacjentów otrzymujących terapię statynami o wysokiej intensywności, o innej intensywności lub nie otrzymujących statyn [41].

6. Aktualne polskie wytyczne diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych

Najistotniejszym parametrem profilu lipidowego jest cholesterol LDL, a jego obniżanie jest pierwszorzędnym celem leczenia hipoglikemizującego [42]. W polskich wytycznych diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych z 2021 roku kwas bempediowy jest wymieniony w terapii skojarzonej w grupie bardzo dużego oraz umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego w skojarzeniu

z ezetymibem oraz w pierwszym wymienionym powyżej przypadku również ze statyną. W przypadku pacjentów z małym ryzykiem sercowo-naczyniowym zalecono jako jedną z opcji terapeutycznych stosowanie kwasu bempediowego w monoterapii [42]. Preparat złożony jest zalecony również do leczenia hipercholesterolemii u pacjentów z nietolerancją statyn.

7. Nowe badania kliniczne dotyczące kwasu bempediowego

Aktualnie prowadzonych jest kilka badań klinicznych nad zastosowaniem kwasu bempediowego w monoterapii oraz preparatu złożonego. Jednym z takich projektów rozpoczętych w marcu 2024 jest NCT06280976, którego celem jest ocena skuteczności różnych terapii hipolipemizujących, w tym kwasu bempediowego, w kontekście zmian w naczyniach wieńcowych w czasie 18 miesięcy [43]. Następnym ciekawym badaniem jest to o numerze identyfikacyjnym NCT06035874. Zaobserwowano, że kwas bempediowy zmniejsza zawartość tłuszczu w wątrobie u myszy w modelu niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby, w związku z czym postanowiono ocenić czy u ludzi również występuje ten mechanizm działania leku. Głównym celem badania jest ocena wpływu kwasu bempediowego w porównaniu ze standardowym leczeniem na zawartość tłuszczu w wątrobie i trzustce u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby [44]. Obecnie prowadzone są również 2 badania kliniczne, w których grupą badaną są kobiety ciężarne. Pierwsze z nich - NCT05103254 - ma na celu ocenę ryzyka w ciąży i powikłań u matki oraz niekorzystnego wpływu na rozwijający się płód, noworodka i niemowlę wśród kobiet narażonych na działanie kwasu bempediowego lub kwasu bempediowego/ezetymibu [45]. Drugie - NCT06021951, którego celem jest ocena wydalania kwasu bempediowego lub połączenia kwasu bempediowego i ezetymibu do dojrzałego mleka kobiecego zdrowych kobiet karmiących piersią oraz ocena narażenia niemowlęcia karmionego piersią poprzez oszacowanie dziennej dawki dla niemowlęcia i względnej dawki dla niemowlęcia kwasu bempediowego lub kwasu bempediowego i ezetymibu w mleku kobiecym po 6 kolejnych dziennych dawkach kwasu bempediowego lub kwasu bempediowego/ezetymibu [46]. Wyniki tych badań będą cennym źródłem wiedzy na temat po pierwsze długoterminowych korzyści ze stosowania tego preparatu, a po drugie bezpieczeństwa stosowania go u ciężarnych, jednak na wyniki musimy jeszcze poczekać.

8. Dyskusja

Zwiększony poziom lipidów we krwi pozostaje jednym z najważniejszych modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Działania w kierunku jego zmniejszania są wielopoziomowe i zawierają modyfikację stylu życia poprzez stosowanie odpowiedniej diety i zwiększenia aktywności fizycznej jak i wykorzystanie farmakoterapii. Na rynku mamy dostęp do wielu preparatów o różnym mechanizmie działania, które poprawiają profil lipidowy pacjenta, są to: statyny, ezetymib, Inhibitory PCSK9//inklisiran, fibraty, kwasy omega-3 (ikozapent etylowy) oraz kwas bempediowy. Główną grupą leków stosowanych w zaburzeniach lipidowych są statyny. Jak pokazują badania i metaanalizy, są to leki skuteczne i bezpieczne. Mogą jednak powodować

uciążliwe dla pacjentów powikłania, dlatego mimo bezsprzecznych dowodów przemawiających za korzyściami z ich stosowania dopuszczono stosunkowo nową terapię jaką jest kwas bempediowy. Jak dowiodły badania kliniczne, jest on skuteczny w leczeniu zaburzeń lipidowych, przy jednoczesnym porównywalnym do placebo ryzykiem powikłań ze strony układu mięśniowego. Kwas bempediowy jest efektywną i dobrze tolerowaną terapią alternatywną szczególnie w przypadku pacjentów, którzy nie mogą lub nie chcą stosować statyn. Ponadto warto zwrócić uwagę na aktualnie prowadzone badania kliniczne skierowane na poszukiwanie nowych zastosowań dla tego leku oraz na szczególnej grupie chorych, jaką są kobiety ciężarne.

Author Contributions: Conceptualization, P.D., M.Ż and M.D.; methodology, P.D.; validation, M.Ż., M.D. and P.D.; investigation, M.Ż.; resources, M.Ż.; data curation, P.D.; writing—original draft preparation, P.D.; writing—review and editing, M.Ż. and M.D.; visualization, M.D.; supervision, P.D.; project administration, M.Ż.; funding acquisition, M.D. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Bibliografia

1. World Health Organization (WHO), Cardiovascular diseases (CVDs). Available online: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (accessed on 10.03.2024).
2. Stone, N. J.; Grundy, S. M. The 2018 AHA/ACC/Multi-Society Cholesterol guidelines: Looking at past, present and future. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **2019**, *62* (5), 375-383. DOI: 10.1016/j.pcad.2019.11.005
3. Naylor, M.; Brown, K. J.; Vasan, R. S. The Molecular Basis of Predicting Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Circ. Res.* **2021**, *128* (2), 287-303. DOI: 10.1161/circresaha.120.315890
4. Doi, T.; Langsted, A.; Nordestgaard, B. G. Lipoproteins, Cholesterol, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease in East Asians and Europeans. *J. Atheroscler. Thromb.* **2023**, *30* (11), 1525-1546. DOI: 10.5551/jat.rv22013
5. Wilkins, J. T.; Lloyd-Jones, D. M. Novel Lipid-Lowering Therapies to Reduce Cardiovascular Risk. *JAMA* **2021**, *326* (3), 266-267. DOI: 10.1001/jama.2021.2244
6. Graham, I.; Shear, C.; De Graeff, P.; Boulton, C.; Catapano, A. L.; Stough, W. G.; Carlsson, S. C.; De Backer, G.; Emmerich, J.; Greenfeder, S.; i in. New strategies for the development of lipid-lowering therapies to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J. - Cardiovasc. Pharmacother.* **2017**, *4* (2), 119-127. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvx031
7. Parker, B. A.; Capizzi, J. A.; Grimaldi, A. S.; Clarkson, P. M.; Cole, S. M.; Keadle, J.; Chipkin, S.; Pescatello, L. S.; Simpson, K.; White, C. M.; i in. Effect of Statins on Skeletal Muscle Function. *Circulation* **2013**, *127* (1), 96-103. DOI: 10.1161/circulationaha.112.136101
8. Galicia-Garcia, U.; Jebari, S.; Larrea-Sebal, A.; Uribe,

- K. B.; Siddiqi, H.; Ostolaza, H.; Benito-Vicente, A.; Martín, C. Statin Treatment-Induced Development of Type 2 Diabetes: From Clinical Evidence to Mechanistic Insights. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21* (13), Art. No: 4725. DOI: 10.3390/ijms21134725
9. U.S. Food and Drug Administration, NEXLETOL. Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/211616s015lbl.pdf (accessed on 19.03.2024).
 10. European Medicines Agency, Nilemdo. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nilemdo> (accessed on 21.03.2024).
 11. U.S. Food and Drug Administration, NEXLIZET. Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/211617s019lbl.pdf (accessed on 20.03.2024).
 12. European Medicines Agency, Nustendi. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nustendi> (accessed on 21.03.2024).
 13. PubChem, Bempedoic Acid. Available online: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10472693> (accessed on 16.03.2024).
 14. Bilen, O.; Ballantyne, C. M. Bempedoic Acid (ETC-1002): An Investigational Inhibitor of ATP Citrate Lyase. *Curr. Atheroscler. Rep.* **2016**, *18* (10), Art. No: 61. DOI: 10.1007/s11883-016-0611-4
 15. Filippov, S.; Pinkosky, S. L.; Lister, R. J.; Pawloski, C.; Hanselman, J. C.; Cramer, C. T.; Srivastava, R. A. K.; Hurley, T. R.; Bradshaw, C. D.; Spahr, M. A.; et al. ETC-1002 regulates immune response, leukocyte homing, and adipose tissue inflammation via LKB1-dependent activation of macrophage AMPK. *J. Lipid Res.* **2013**, *54* (8), 2095-2108. DOI: 10.1194/jlr.m035212
 16. Pinkosky, S. L.; Newton, R. S.; Day, E. A.; Ford, R. J.; Lhotak, S.; Austin, R. C.; Birch, C. M.; Smith, B. K.; Filippov, S.; Groot, P. H. E.; et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat. Commun.* **2016**, *7* (1), Art. No: 13457. DOI: 10.1038/ncomms13457
 17. Nguyen, H.; Akamnonu, I.; Yang, T. Bempedoic Acid: a cholesterol lowering agent with a novel mechanism of action. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* **2021**, *14* (5), 545-551. DOI: 10.1080/17512433.2021.1901579
 18. Burke, A. C.; Huff, M. W. ATP-citrate lyase. *Curr. Opin. Lipidol.* **2017**, *28* (2), 193-200. DOI: 10.1097/mol.0000000000000390
 19. Cicero, A. F. G.; Fogacci, F.; Cincione, I. Evaluating pharmacokinetics of bempedoic acid in the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin. Drug Metab. & Toxicol.* **2021**, *17* (9), 1031-1038. DOI: 10.1080/17425255.2021.1951222
 20. Zagelbaum, N. K.; Yandrapalli, S.; Nabors, C.; Frishman, W. H. Bempedoic Acid (ETC-1002). *Cardiol. Rev.* **2019**, *27* (1), 49-56. DOI: 10.1097/crd.0000000000000218
 21. Masana Marín, L.; Plana Gil, N. Ácido bempedoico. Mecanismo de acción y propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. *Clin. Investig. En Arterioscler.* **2021**, *33*, 53-57. DOI: 10.1016/j.arteri.2021.02.012
 22. Ruscica, M.; Sirtori, C. R.; Carugo, S.; Banach, M.; Corsini, A. Bempedoic Acid: for Whom and When. *Curr. Atheroscler. Rep.* **2022**, *24*(10), 791-801. DOI: 10.1007/s11883-022-01054-2
 23. Cicero, A. F. G.; Fogacci, F.; Hernandez, A. V.; Banach, M. Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Med.* **2020**, *17* (7), Art. No: e1003121. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003121
 24. Markham, A. Bempedoic Acid: First Approval. *Drugs* **2020**, *80* (7), 747-753. DOI: 10.1007/s40265-020-01308-w
 25. Duarte Lau, F.; Giugliano, R. P. Adenosine Triphosphate Citrate Lyase and Fatty Acid Synthesis Inhibition. *JAMA Cardiol.* **2023**, *8*(9), 879-887. DOI: 10.1001/jamacardio.2023.2402
 26. Ruscica, M.; Banach, M.; Sahebkar, A.; Corsini, A.; Sirtori, C. R. ETC-1002 (Bempedoic acid) for the management of hyperlipidemia: from preclinical studies to phase 3 trials. *Expert Opin. Pharmacother.* **2019**, *20* (7), 791-803. DOI: 10.1080/14656566.2019.1583209
 27. Marrs, J. C.; Anderson, S. L. Bempedoic acid for the treatment of dyslipidemia. *Drugs Context* **2020**, *9*, 1-9. DOI: 10.7573/dic.2020-6-5
 28. Nguyen, D.; Du, N.; Sulaica, E. M.; Wanat, M. A. Bempedoic Acid: A New Drug for an Old Problem. *Ann. Pharmacother.* **2020**, *55* (2), 246-251. DOI: 10.1177/1060028020941083
 29. Ballantyne, C. M.; Bays, H. E.; Louie, M. J.; Smart, J.; Zhang, Y.; Ray, K. K. Factors Associated With Enhanced Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Bempedoic Acid. *J. Am. Heart Assoc.* **2022**, *11* (15), Art. No: e024531. DOI: 10.1161/jaha.121.024531
 30. Ballantyne, C. M.; Banach, M.; Mancini, G. B. J.; Lepor, N. E.; Hanselman, J. C.; Zhao, X.; Leiter, L. A. 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
 31. Ray, K. K.; Bays, H. E.; Catapano, A. L.; Lalwani, N. D.; Bloedon, L. T.; Sterling, L. R.; Robinson, P. L.; Ballantyne, C. M. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *New Engl. J. Med.* **2019**, *380* (11), 1022-1032. DOI: 10.1056/nejmoa1803917
 32. Ballantyne, C. M.; Banach, M.; Bays, H. E.; Catapano, A. L.; Laufs, U.; Stroes, E. S. G.; Robinson, P.; Lei, L.; Ray, K. K. 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
 33. Laufs, U.; Banach, M.; Mancini, G. B.J.; Gaudet, D.; Bloedon, L.T.; Sterling, L.R.; Kelly, S.; Stroes, E.S.G. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance.

- J. Am. Heart Assoc.* **2019**, *8* (7), Art. No: e011662. DOI: 10.1161/jaha.118.011662
34. Goldberg, A. C.; Leiter, L. A.; Stroes, E. S. G.; Baum, S. J.; Hanselman, J. C.; Bloedon, L. T.; Lalwani, N. D.; Patel, P. M.; Zhao, X.; Duell, P. B. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease. *JAMA* **2019**, *322* (18), 1780-1788. DOI: 10.1001/jama.2019.16585
35. Nissen, S. E.; Lincoff, A. M.; Brennan, D.; Ray, K. K.; Mason, D.; Kastelein, J. J. P.; Thompson, P. D.; Libby, P.; Cho, L.; Plutzky, J.; i in. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *New Engl. J. Med.* **2023**, *388* (15), 1353-1364. DOI: 10.1056/nejmoa2215024
36. Nissen, S. E.; Menon, V.; Nicholls, S. J.; Brennan, D.; Laffin, L.; Ridker, P.; Ray, K. K.; Mason, D.; Kastelein, J. J. P.; Cho, L.; i in. Bempedoic Acid for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Statin-Intolerant Patients. *JAMA* **2023**, *330* (2), 131-140. DOI: 10.1001/jama.2023.9696
37. Nicholls, S. J.; Nelson, A. J.; Lincoff, A. M.; Brennan, D.; Ray, K. K.; Cho, L.; Menon, V.; Li, N.; Bloedon, L.; Nissen, S. E. Impact of Bempedoic Acid on Total Cardiovascular Events. *JAMA Cardiol.* **2024**, *9* (3), 245-253. DOI: 10.1001/jamacardio.2023.5155
38. Ray, K. K.; Nicholls, S. J.; Li, N.; Louie, M. J.; Brennan, D.; Lincoff, A. M.; Nissen, S. E. Efficacy and safety of bempedoic acid among patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR Outcomes randomised trial. *Lancet Diabetes & Endocrinol.* **2023**, *12* (1), 19-28. DOI: 10.1016/s2213-8587(23)00316-9
39. ClinicalTrials.gov, Evaluation of the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients With Elevated LDL-C (CLEAR Tranquility). Available online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03001076?tab=results#outcome-measures> (accessed on 11.04.2024).
40. Ridker, P. M.; Lei, L.; Louie, M. J.; Haddad, T.; Nicholls, S. J.; Lincoff, A. M.; Libby, P.; Nissen, S. E. Inflammation and Cholesterol as Predictors of Cardiovascular Events Among 13970 Contemporary High-Risk Patients With Statin Intolerance. *Circulation* **2023**, *149* (1), 28-35. DOI: 10.1161/circulationaha.123.066213
41. Ballantyne, C. M.; Laufs, U.; Ray, K. K.; Leiter, L. A.; Bays, H. E.; Goldberg, A. C.; Stroes, E. S.; MacDougall, D.; Zhao, X.; Catapano, A. L. 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.* **2019**, *27* (6), 593-603. DOI: 10.1177/2047487319864671
42. Banach, M., Burchardt, P., Chlebus, K., Dobrowolski, P., Dudek, D., Dyrbuś, K., Gąsior, M., Jankowski, P., Józwiak, J., Kłosiewicz-Latoszek, L., Kowalska, I., Matecki, M., Prejbisz, A., Rakowski, M., Rysz, J., Solnica, B., Sitkiewicz, D., Sygitowicz, G., Sypniewska, G. et al. (2021). PoLA/CFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021. *Arch. Med. Sci.*, **2021**, *17*(6), 1447-1547. DOI:10.5114/aoms/141941
43. ClinicalTrials.gov, Aggressive Risk-Prevention Therapies for Coronary Atherosclerotic Plaque (ART-CAP) (ARTCAP). Available online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06280976?intr=BempBempe%20Acid%20/%20Ezetimibe&page=2&rank=12> (accessed on 17.03.2024)
44. ClinicalTrials.gov, Effect of Bempedoic Acid on Liver Fat in Individuals With Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes (B-LIFT). Available online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06035874?intr=BempBempe%20acid%20&rank=3> (accessed on 17.03.2024)
45. ClinicalTrials.gov, Bempedoic Acid Pregnancy Surveillance Program. Available online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05103254?intr=BempBempe%20Acid%20/%20Ezetimibe&page=1&rank=1> (accessed on 18.03.2024)
46. ClinicalTrials.gov, Milk-Only Lactation Study to Evaluate the Concentration of Bempedoic Acid and Bempedoic Acid/Ezetimibe Fixed Combination Drug Product (FCDP) in the Breast Milk of Healthy Lactating Women. Available online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06021951?intr=BempBempe%20Acid%20/%20Ezetimibe&page=1&rank=4> (accessed on 18.03.2024)