

Бемпедоевая кислота в лечении гиперлипидемий: от механизма действия к спектру терапевтических возможностей. Обзор литературы

Новохатская Е. А., Ершова А. И., Драпкина О. М.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.
Москва, Россия

Цель работы — представить обзор современных данных о механизме действия, клинической эффективности и безопасности бемпедоевой кислоты (БК) как гиполипидемического лекарственного средства.

Методологические подходы включали поиск литературы, проведенный в базах данных PubMed, Web of Science, Scopus по исследованиям, опубликованным до 19 декабря 2025 г. В обзор включены рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), оценивающие эффективность и безопасность БК по сравнению с плацебо у пациентов с гиперхолестеринемией, включая серию исследований CLEAR (Cholesterol Lowering via bEmpedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen). Дополнительно учитывались данные мета-анализов и других клинических испытаний.

Полученные результаты показывают, что БК — первый пероральный ингибитор аденозинтрифосфат-цитратлиазы, который играет важную роль в лечении гиперхолестеринемии. Благодаря тканеспецифичному механизму активации, БК может применяться у пациентов с непереносимостью статинов. Данные РКИ продемонстрировали, что при добавлении к максимально переносимым дозам статинов, БК обеспечивает дополнительное снижение уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) на 15-23%. В режиме монотерапии у пациентов с непереносимостью статинов, снижение ХС ЛНП достигает 23-27%. При комбинации БК и эзетимиба продемонстрировано снижение уровня ХС ЛНП на 38-45%, а при назначении высоких доз статинов, БК и эзетимиба — на 68%. Терапия БК также способствует снижению уровня С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом, на 19-32%. Длительное применение БК ассоциировано со снижением риска сердечно-сосудистых событий на 13% по

сравнению с плацебо при благоприятном профиле безопасности. Субанализ исследований CLEAR показал, что БК не увеличивает частоту развития сахарного диабета 2 типа.

Таким образом, БК является эффективным и безопасным гиполипидемическим лекарственным средством, которое снижает риск развития крупных сердечно-сосудистых событий и может применяться как в монотерапии, так и в комбинации с другими гиполипидемическими препаратами.

Ключевые слова: бемпедоевая кислота, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза, гиполипидемическая терапия, непереносимость статинов, холестерин липопротеинов низкой плотности, сердечно-сосудистый риск.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 30/12-2025

Рецензия получена 16/01-2026

Принята к публикации 25/01-2026



Для цитирования: Новохатская Е. А., Ершова А. И., Драпкина О. М. Бемпедоевая кислота в лечении гиперлипидемий: от механизма действия к спектру терапевтических возможностей. Обзор литературы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(2):4742. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4742. EDN: BPSTTM

Bempedoic acid in the treatment of hyperlipidemia: from mechanism of action to therapeutic potential. A literature review

Novokhatskaya E. A., Ershova A. I., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The study aim was to provide an overview of current data on the mechanism of action, clinical efficacy, and safety of bempedoic acid (BA) as a lipid-lowering drug.

The methodological approaches included a literature search of PubMed, Web of Science, and Scopus for studies published before December 19, 2025. The review included randomized controlled trials (RCTs) evaluating

the efficacy and safety of BA compared to placebo in patients with hypercholesterolemia, including the Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen (CLEAR) series of studies. Data from meta-analyses and other clinical trials were also considered.

The obtained results demonstrate that BA is the first oral adenosine triphosphate citrate lyase inhibitor, which plays an important role in the

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: lisabet244@gmail.com

[Новохатская Е. А. — лаборант-исследователь, лаборатория клиники, ORCID: 0000-0002-9354-3383, Ершова А. И. — д.м.н., лаборатория клиники, руководитель, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Адреса организаций авторов: ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3, Москва, 101990, Россия.
Addresses of the authors' institutions: National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Petroverigsky Lane, 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia.

treatment of hypercholesterolemia. Due to tissue-specific activation mechanism, BA can be used in patients with statin intolerance. RCT data have demonstrated that when added to maximum-tolerated doses of statins, BA provides an additional reduction in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) by 15-23%. In monotherapy, in patients with statin intolerance, LDL-C reduction reaches 23-27%. The combination of BA and ezetimibe demonstrated a reduction in LDL-C by 38-45%, and with high doses of statins, BA, and ezetimibe, a reduction of 68%. BA therapy also helps reduce high-sensitivity C-reactive protein levels by 19-32%. Long-term BA use is associated with a 13% reduction in the risk of cardiovascular events compared to placebo, with a favorable safety profile. A subanalysis of the CLEAR studies showed that BA does not increase the incidence of type 2 diabetes.

Thus, BA is an effective and safe lipid-lowering agent that reduces the risk of major cardiovascular events and can be used both as monotherapy and in combination with other lipid-lowering agents.

Keywords: bempedoic acid, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, atherosclerosis, atherosclerotic cardiovascular disease, lipid-lowering therapy, statin intolerance, low-density lipoprotein cholesterol, cardiovascular risk.

Relationships and Activities: none.

Novokhatskaya E. A.* ORCID: 0000-0002-9354-3383, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
lisabet244@gmail.com

Received: 30/12-2025

Revision Received: 16/01-2026

Accepted: 25/01-2026

For citation: Novokhatskaya E. A., Ershova A. I., Drapkina O. M. Bempedoic acid in the treatment of hyperlipidemia: from mechanism of action to therapeutic potential. A literature review. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(2):4742. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4742. EDN: BPSTTM

АБА — аневризма брюшного отдела аорты, АКК — ацетил-КоА-карбоксилаза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АМФ — аденозинмонофосфат, АМФК — АМФ-активируемая протеинкиназа, апоВ — аполипопротеин В, АСБ — атеросклеротическая бляшка, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, АСТ — аспаргатаминотрансфераза, ацетил-КоА — ацетил коэнзим А, БК — бемпедоевая кислота, ВГН — верхняя граница нормы, вСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ГХС — гиперхолестеринемия, ДИ — доверительный интервал, ЖК — жирные кислоты, ИМ — инфаркт миокарда, иРСК9 — ингибиторы PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9), КТ — конечная точка, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МАЖБП — метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени, НЯ — нежелательные явления, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС — холестерин, ХС нелВП — ХС, не входящий в состав ЛВП, АСЛV — аденозинтрифосфат-цитратлиаза (АТФ-цитратлиаза), АСЛV1 — Acyl-CoA Synthetase Very Long Chain 1 (ацетил-КоА-синтетаза 1), CLEAR — Cholesterol Lowering via bEmpedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen, СУР — cytochrome P450 (цитохром P450), EAS — European Atherosclerosis Society (Европейское общество атеросклероза), ESC — European Cardiology Society (Европейское общество кардиологов), HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, HR — hazard ratio (отношение рисков), MACE-4 — Major Adverse Cardiovascular Events (серьезные нежелательные сердечно-сосудистые события), OAT — транспортер органических анионов, OR — odds ratio (отношение шансов), PPAR α — The Peroxisome Proliferator Activated Receptor alpha (рецептор α , активируемый пролифератором пероксисом), RR — relative risk (относительный риск).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Бемпедоевая кислота (БК) — первый пероральный ингибитор аденозинтрифосфат-цитратлиазы с тканеспецифичным механизмом действия.
- Препарат обеспечивает значимое снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом.
- Терапия БК ассоциирована со снижением риска основных сердечно-сосудистых событий на 13%.

Что добавляют результаты исследования?

- Структурированы современные данные о клинической эффективности БК в режимах монотерапии и различных комбинациях.
- Проведён анализ профиля безопасности БК.
- Обобщены актуальные сведения о плейотропных эффектах БК и её месте в современных международных и национальных клинических рекомендациях.

Key messages

What is already known about the subject?

- Bempedoic acid (BA) is the first oral adenosine triphosphate-citrate lyase inhibitor with a tissue-specific mechanism of action.
- The drug provides a significant reduction in low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein levels.
- BA therapy is associated with a 13% reduction in the risk of major cardiovascular events.

What might this study add?

- Current data on the clinical efficacy of BA in monotherapy and various combinations are summarized.
- The safety profile of BA is analyzed.
- Current information on the pleiotropic effects of BA and its place in current international and national clinical guidelines is summarized.

Введение

Гиперхолестеринемия (ГХС) по-прежнему остается ведущим модифицируемым фактором риска развития атеросклеротических (АССЗ) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — ведущей причиной смерти во всем мире [1]. На долю ССЗ приходится ~1/3 всех случаев смерти в мире, при этом почти 2/3 всех случаев ССЗ связаны с атеросклерозом [2].

Клинические исследования и рекомендации Европейского общества атеросклероза (EAS) и Европейского общества кардиологов (ESC) [1], а также отечественные клинические рекомендации¹ подчеркивают необходимость достижения целевых уровней

¹ Клинические рекомендации — Нарушения липидного обмена — 2023-2024-2025 (15.02.2023) — Утверждены Минздрава РФ.

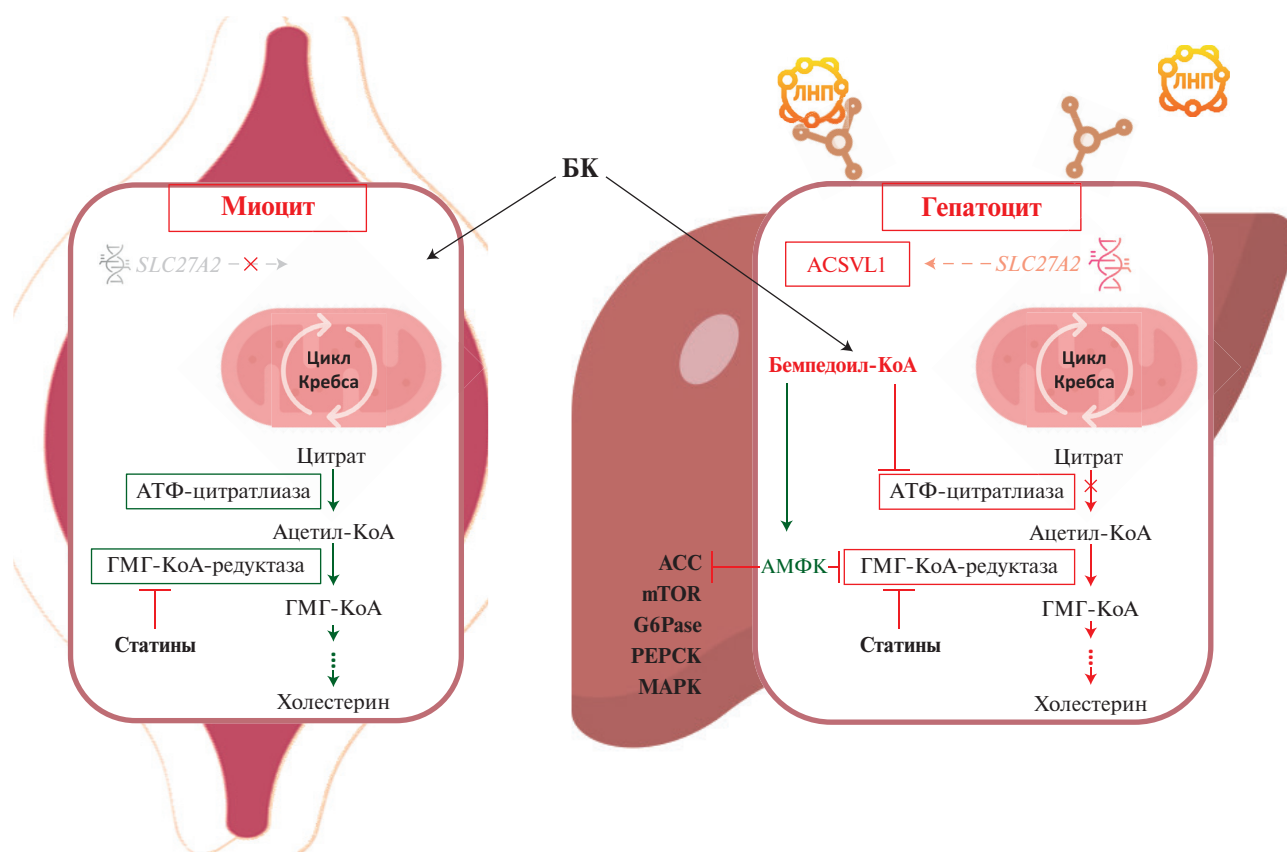


Рис. 1 Фармакодинамика БК.

Примечание: АМФ — аденозинмонофосфат, АМФК — АМФ-активируемая протеинкиназа, АТФ-цитратлиаза — аденозинтрифосфат-цитратлиаза, БК — бемпедоевая кислота, ГМГ-КоА-редуктаза — гидрокси-метил-глутарил-коэнзим А-редуктаза, ЛНП — липопротеины низкой плотности, АСС — acetyl-CoA-carboxylase (ацетил-КоА-карбоксилаза), ACSVL1 — Acyl-CoA Synthetase Very Long Chain 1 (ацетил-КоА-синтетаза 1), G6Pase — glucose 6-phosphatase (глюкозо-6-фосфатаза), MAPK — Mitogen-activated protein kinase (активируемая митогеном протеинкиназа), mTOR — киназа, мишень рапамицина у млекопитающих, PEPCK — Phosphoenolpyruvate carboxylase (фосфоенолпируват карбоксикиназа). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в профилактике АССЗ, что делает гиполипидемическую терапию (ГЛТ) основным направлением их профилактики и лечения. Анализ данных нескольких рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показал, что снижение уровня ХС ЛНП на каждый ммоль/л на фоне терапии статинами приводит к относительному снижению частоты основных сердечно-сосудистых событий на ~21% [3].

Несмотря на доказанную эффективность статинов как препаратов первой линии ГЛТ, их применение имеет ряд ограничений. Так, сохраняется проблема непереносимости статинов. Метаанализ 176 исследований (n=4143517) демонстрирует, что распространенность непереносимости статинов составляет 9,1% [4]. Недостижение целевых уровней ХС ЛНП остается серьезной проблемой в рутинной клинической практике. Данные общеевропейского обсервационного исследования DA VINCI (EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care) (n=5888) показали, что лишь 33% пациентов, преимуще-

ственно находившихся на монотерапии статинами, достигли целевых значений ХС ЛНП, согласно критериям, изложенным в рекомендациях ESC/EAS 2019г [5]. Это особенно актуально для пациентов с генетически обусловленными нарушениями липидного обмена, такими как семейная ГХС (СГХС). Даже на фоне интенсивной комбинированной терапии, включающей статины, эзетимиб и ингибиторы PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9) (иPCSK9), значительная часть пациентов с СГХС не достигает целевых значений ХС ЛНП, что подтверждается данными российского регистра [6]. Согласно результатам международного исследования INTERASPIRE (International Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events) (n=4061), ключевыми причинами низкой эффективности лечения являются неоптимальное ведение пациентов: отсутствие назначения ГЛТ (12,7% случаев), редкое использование комбинированных схем лечения (лишь у 12,2%) и отсутствие титрования доз препаратов до достижения целевых уровней ХС в составе атерогенных липопротеинов [7].

В этом контексте новые возможности в липид-снижающей терапии открывает недавно появившийся в России лекарственный препарат бемпедоевая кислота (БК). В настоящем обзоре представлены актуальные данные о механизме действия, клинической эффективности,плейотропных эффектах и безопасности БК, а также ее месте в современных клинических рекомендациях.

Цель — представить обзор современных данных о механизме действия, клинической эффективности и безопасности БК как гипополипдемического лекарственного средства.

Методологические подходы

Поиск литературы проведён в базах данных PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar и eLIBRARY по исследованиям, опубликованным до 19 декабря 2025г. Поиск литературных источников включал запросы по заголовкам, аннотациям и ключевым словам: "bempedoic acid" ("бемпедоевая кислота"), "ETC-1002", "ATP-citrate lyase" ("ACLY", "АТФ-цитратлиаза"), "hypercholesterolemia" ("гиперхолестеринемия", "дислипидемия"), "statin intolerance" ("непереносимость статинов"), "LDL cholesterol" ("ХС ЛНП"), "CLEAR outcomes", а также их комбинации. В обзор включены РКИ, в которых оценивали эффективность и безопасность БК по сравнению с плацебо у пациентов с ГХС, включая серию исследований CLEAR. Дополнительно учитывались данные метаанализов и других клинических испытаний.

Результаты

Механизм действия

БК — первый ингибитор фермента аденозинтрифосфат-цитратлиазы (АТФ-цитратлиаза, ACLY), расположенного выше по пути синтеза ХС, чем мишень статинов ГМГ-КоА- (гидрокси-метил-глутарил-коэнзим А) редуктаза. Блокируя синтез ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА), БК снижает внутрипеченочный синтез ХС, что ведёт к компенсаторному увеличению количества рецепторов ЛНП на гепатоцитах и снижению уровня ХС липопротеинов низких плотностей [8, 9].

БК (ETC-1002) — это пролекарство, принимаемое перорально в дозе 180 мг/сут. Его преобразование в фармакологически активный метаболит бемпедоил-КоА происходит преимущественно в гепатоцитах путём конъюгации с КоА под действием фермента ацетил-КоА-синтетазы 1 (Acyl-CoA Synthetase Very Long Chain 1, ACSVL1), кодируемого геном *SLC27A2* [9]. Отсутствие экспрессии этого гена в скелетных мышцах объясняет низкий риск развития миалгий, характерных для статинов (рисунок 1).

Причинно-следственная связь между ингибированием ACLY, снижением уровня ХС ЛНП и уменьшением сердечно-сосудистого риска (ССР) подтверждена в крупном исследовании с менделевской

рандомизацией (n=654783). Было показано, что на каждый дополнительный аллель в шкале генетического риска, связанный со снижением активности *ACLY*, уровень ХС ЛНП уменьшался на 0,03 ммоль/л (95% доверительный интервал (ДИ): 0,02-0,04; p<0,001), а снижение уровня ХС ЛНП на каждые 0,26 ммоль/л было ассоциировано с достоверным снижением риска серьёзных сердечно-сосудистых событий на 17,7% и риска инфаркта миокарда (ИМ) на 19,4% [10].

Благодаря структурному сходству с эндогенными жирными кислотами (ЖК), БК также влияет на ряд регуляторных сигнальных путей, несвязанных напрямую с ингибированием *ACLY*. Так, показано, что БК активирует аденозинмонофосфат (АМФ)-активируемую протеинкиназу (АМФК), ингибирует ацетил-КоА-карбоксилазу (АКК) и способствует активации рецептора α (The Peroxisome Proliferator Activated Receptor alpha, PPAR α) [8, 11]. Эти механизмы лежат в основе способности БК снижать системное воспаление и потенциально воздействовать на компоненты метаболического синдрома.

Фармакокинетический профиль БК хорошо изучен. При пероральном приеме препарат достигает максимальной концентрации в плазме крови (С_{max}) через 3,5±1,8 ч. Прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на биодоступность препарата. Равновесная концентрация достигается в течение 7 сут. регулярного приема². Основной путь метаболизма БК — конъюгация с глюкуроновой кислотой в печени ферментом УДФ (уридин-5-дифосфат)-глюкуронозилтрансферазой-2В7 (UGT2В7) с образованием неактивных метаболитов (ETC-1002-глюкуронид, М11). Выведение происходит преимущественно почками (~70%), а также гепатобилиарным путем (~25%), при этом <5% препарата экскретируется в неизменном виде [12]. Профиль элиминации определяет особенности применения у пациентов с сопутствующей патологией.

Возраст и раса на фармакокинетику БК не влияют [12].

Межлекарственное взаимодействие

В целом БК обладает низким потенциалом межлекарственных взаимодействий, что делает безопасным её применение в комбинации с другими препаратами. В отличие от статинов, БК и ее метаболиты не метаболизируются системой цитохрома Р450 (СУР) [13], хотя недавно опубликованная работа продемонстрировала, что БК является слабым индуктором фермента СУР2С19, не влияя на активность СУР3А и СУР2D6 [14]. Кроме того, БК и ее глюкуронид являются слабыми ингибиторами

² US Food and Drug Administration. Integrated Review — Nexletol (bempedoic acid) Tablets. Application number: 211616; 2020. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/211616Orig1s000IntegratedR.pdf.



Рис. 2 Характеристика серии исследований CLEAR.

Примечание: ACC3 — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, БК — бемпедоевая кислота, геСГХС — гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, КТ — конечная точка, НЯ — нежелательные явления, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

органических анионов 2, 3 (OAT2, OAT3) и полипептидов, транспортирующих органические анионы, 1В1 (OATP1В1) и 1В3 (OATP1В3). Таким образом, с одной стороны, БК может ингибировать печеночный захват препаратов, являющихся субстратами OATP1В1/3, и почечную элиминацию субстратов OAT2 и OAT3, а с другой — может снижаться почечная элиминация БК на фоне ингибиторов OAT3 [13].

Совместимость БК с другими гиполипидемическими средствами изучалась в серии клинических исследований. Наиболее значимые фармакокинетические изменения наблюдались при комбинации БК с симвастатином в дозе >20 мг/сут. или правастатином >40 мг/сут. Совместное применение приводило к существенному увеличению как площади под кривой (AUC), так и максимальной концентрации (C_{max}) этих статинов, что увеличивает риск развития миопатии [13]. При совместном применении БК с аторвастатином, розувастатином, эзетимибом или иPCSK9 коррекция дозы не требуется [13, 15].

Незначительное увеличение частоты возникновения желчнокаменной болезни, наблюдавшееся в результатах клинического исследования CLEAR фазы 3 у пациентов, получавших лечение БК, может усиливаться при совместном применении препаратов со схожими эффектами, такими как фенофибрат [16]. Отдельных РКИ по комбинации БК с фибратами не проводилось, что требует осторожности при совместном назначении данных групп препаратов.

Кроме того, молекулы, которые ингибируют или являются субстратом ACSVL1, могут нарушать

активацию БК. Например, ACLY ингибируется гидроксимонной кислотой, присутствующей в Гарцинии камбоджийской (*Garcinia gummi-gutta*) — биодобавке, используемой в популяции для снижения аппетита и нормализации уровня ХС [13].

Следует отметить, что БК представляется оптимальным гиполипидемическим препаратом для лечения больных с вирусом иммунодефицита человека ввиду того, что лопинавир/ритонавир, подавляя СYP3A4 и OATP1В1/В3, повышает токсичность статинов, но не влияет на фармакокинетику БК [13].

Программа клинических исследований CLEAR

Основной объем информации об эффективности и безопасности БК получен в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях III фазы CLEAR: CLEAR Serenity [17], CLEAR Harmony [18], CLEAR Wisdom [19], CLEAR Tranquility [20] и CLEAR Outcomes [16] (рисунок 2).

В 24-нед. исследовании CLEAR Serenity (n=345) и 12-нед. исследовании CLEAR Tranquility (n=269) оценивали эффективность БК у лиц с ГХС и непереносимостью статинов, которым требуется дополнительное снижение уровня ХС ЛНП. В исследовании CLEAR Serenity ~60% пациентов не получали фоновой ГЛТ, остальные могли получать переносимые низкие дозы статинов, а также фибраты, эзетимиб или иPCSK9. CLEAR Tranquility оценивало эффективность добавления БК к фоновой терапии эзетимибом [17, 20].

В 52-нед. исследованиях CLEAR Harmony (n=2230) и CLEAR Wisdom (n=779) оценивали пере-

Таблица 1

Эффективность БК в снижении уровней ХС ЛНП и вчСРБ

Исследование	Терапия	Количество пациентов	Снижение уровня ХС ЛНП	Снижение других липидных показателей	Снижение уровня вчСРБ
Ballantyne CM, et al., 2018 CLEAR Tranquility [20]	БК 180 мг + эзетимиб 10 мг по сравнению с плацебо + эзетимиб 10 мг в дополнение к ГЛТ, включая низкие или очень низкие дозы статинов (у лиц с непереносимостью статинов)	269	-23,5 vs +5%	ХС-нелВП -23,6% Общий ХС -18,0% апоВ -19,3%	-32 vs +2,1%
Laufs U, et al., 2019 CLEAR Serenity [17]	БК 180 мг по сравнению с плацебо в дополнение к ГЛТ, включая низкие или очень низкие дозы статинов (у лиц с непереносимостью статинов)	345	-21,4 vs -1,3%	ХС-нелВП -17,9% Общий ХС -14,8% апоВ -15,0%	-25,4 vs +2,7%
Ray KK, et al., 2019 CLEAR Harmony [18]	БК 180 мг по сравнению с плацебо в дополнение к максимально переносимой терапии статинами с дополнительной ГЛТ или без нее	2230	-16,5 vs +1,6%	ХС-нелВП -13,3% Общий ХС -11,1% апоВ -11,9%	-21,5 vs +2,6%
Goldberg AC, et al., 2019 CLEAR Wisdom [19]	БК 180 мг по сравнению с плацебо в дополнение к переносимой терапии статинами с дополнительной ГЛТ или без нее	779	-15,1 vs +2,4%	ХС-нелВП -10,8% Общий ХС -9,9% апоВ -9,3%	-18,7 vs -9,4%
Nissen SE, et al., 2023 CLEAR Outcomes [16]	БК 180 мг по сравнению с плацебо в дополнение к стабильной ГЛТ, включая очень низкие дозы статинов	13970	-21,1 vs -0,6% (на 6 мес.)	ХС-нелВП -23,6% Общий ХС -18,0% апоВ -19,3%	-1,6 vs +2,4% (на 6 мес.)

Примечание: БК — бемпедоевая кислота, вчСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным способом, ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС — холестерин, ХС-не-ЛВП — холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности.

носимость, безопасность и гиполипидемический эффект БК у больных с АССЗ и/или гетерозиготной СГХС при добавлении к максимально переносимой дозе статина (как в монотерапии, так и в комбинации с другой ГЛТ, за исключением иРСК9) или максимально переносимой ГЛТ (в т.ч. без статина) [18, 19]. Первичной конечной точкой (КТ) в CLEAR Harmony была частота нежелательных явлений (НЯ) за 52 нед., а ключевой вторичной — процентное снижение уровня ХС ЛНП. В остальных перечисленных исследованиях первичной КТ был уровень ХС ЛНП, а в качестве вторичных КТ оценивалась динамика таких показателей, как общий ХС, ХС, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности (ХС нелВП), аполипопротеин В (апоВ) и С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом (вчСРБ) [16-20].

Важной особенностью исследований CLEAR является включение в них лиц от молодого (18-30 лет) до старческого возраста (85-91 года).

Влияние БК на сердечно-сосудистые исходы оценивалось в исследовании CLEAR Outcomes (NCT02993406). В исследование включили 13970 пациентов с непереносимостью статинов возрастом от 18 до 85 лет, с исходным уровнем ХС ЛНП не <100 мг/дл (2,59 ммоль/л), с высоким ССР (в т.ч. с гетерозиготной СГХС), которым была рекомендована ГЛТ для первичной или вторичной профилактики. Пациентов классифицировали как лиц с высоким ССР при наличии одного из следующих кри-

териев: индекс коронарного кальция >400 единиц по Агатстону, наличие сахарного диабета (СД) 1 или 2 типов у женщин >65 лет или мужчин >60 лет, индекс риска Рейнольдса >30% или SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) >7,5%. Первичной комбинационной КТ (МАСЕ-4 — Major Adverse Cardiovascular Events, серьезные нежелательные сердечно-сосудистые события) считали наступление одного из сердечно-сосудистых событий: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или коронарная реваскуляризация [16].

Гиполипидемический эффект

У пациентов с непереносимостью статинов применение БК привело к значимому снижению уровня ХС ЛНП (таблица 1). Эффект варьировал в зависимости от режима терапии: -21,4% при монотерапии БК (CLEAR Serenity) и дополнительно -23,5% при добавлении БК к эзетимибу (CLEAR Tranquility). Также наблюдалось значимое уменьшение уровня ХС нелВП (до -23,6%), апоВ (до -19,3%) и общего ХС (до -18,0%), которые использовались как вторичные КТ [17, 20].

У пациентов высокого и очень высокого риска на фоне максимально переносимой терапии статинами добавление БК обеспечивало дополнительное снижение уровня ХС ЛНП в диапазоне от -15,1% (CLEAR Wisdom) до -16,5% (CLEAR Harmony) через 12 нед., с сохранением эффекта к 52 нед. Уровни общего ХС, ХС нелВП, и апоВ также статистически значимо снижались на 9,9, 13,3 и 11,9%, соответственно.

Данные отдельных РКИ нашли подтверждение в крупном метаанализе 11 исследований (n=18315). По сравнению с плацебо терапия БК ассоциировалась со значимым и устойчивым снижением лабораторных параметров: средняя разница (MD) в изменении уровня ХС ЛНП составила -22,42%, общего ХС -16,5%, ХС нЛВП -20,3%, апоВ -19,5% [21]. Эффективность препарата была подтверждена у пациентов с ГХС и АССЗ как на фоне статинотерапии, так и у пациентов с непереносимостью статинов.

Единственное на сегодняшний день РКИ, в котором оценивали эффективность БК на фоне терапии иPCSK9, показало, что добавление БК обеспечивает устойчивое снижение уровня ХС ЛНП по сравнению с плацебо (MD -30,3%, p<0,001) спустя 2 мес. терапии [15].

Эффективность БК в составе тройной комбинированной ГЛТ изучалась в другом РКИ, по данным которого назначение комбинации БК 180 мг, эзетимиба 10 мг и аторвастатина 20 мг обеспечило снижение уровня ХС ЛНП на 63,6% (95% ДИ: от -68,0 до -53,0%; p<0,001). Наблюдалось и снижение уровня таких показателей, как ХС нЛВП, общий ХС и апоВ на 58,7, 46,0 и 54,1%, соответственно [22].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что БК может использоваться как в качестве монотерапии, так и в составе двойной, тройной или квадратной терапии.

БК в монотерапии демонстрирует выраженный гиполипидемический эффект, снижая уровень ХС ЛНП, в среднем, на 21-23% у пациентов, не получающих статины [16, 17].

При комбинации со статинами вклад БК в общее снижение уровня ХС ЛНП несколько снижается, что объясняется воздействием обоих препаратов на единый путь синтеза ХС через ингибирование последовательных этапов (ACLY и ГМГ-КоА-редуктазы, соответственно) [12, 18, 19]. Наибольшая клиническая эффективность БК в отношении снижения уровня ХС ЛНП достигается при сочетании с препаратами, воздействующими на альтернативные звенья метаболизма липидов, такими как ингибиторы абсорбции ХС (эзетимиб) или усиливающими клиренс ЛНП (иPCSK9). Данные о гиполипидемическом эффекте БК при различных режимах терапии, представленные в клинических рекомендациях ESC/EAS 2025г, отражены в таблице 2 [23].

Что касается влияния БК на уровень триглицеридов, в многоцентровых исследованиях CLEAR (Harmony, Wisdom, Outcomes) продемонстрировано отсутствие клинически значимого эффекта у пациентов с гипертриглицеридемией [16, 18, 19].

По результатам вторичного анализа биомаркеров РКИ CLEAR Harmony, БК не оказывала клинически значимого влияния на уровень липопротеина(а) [24].

Таблица 2

Эффективность БК при различных схемах гиполипидемической терапии

Терапия	Снижение ХС ЛНП, %
Монотерапия БК	23
Эзетимиб + БК	38
Статин ВИ + БК	58
Статин ВИ + эзетимиб + БК	68
иPCSK9 + эзетимиб + БК	75
Статин ВИ + эзетимиб + БК + иPCSK9	86

Примечание: БК — бемпедовая кислота, ВИ — высокой интенсивности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, иPCSK9 — ингибиторы PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9, пропротеиновая конвертаза субтилизин/кесин типа 9).

Влияние на маркеры воспаления

Результаты РКИ и метаанализов демонстрируют снижение уровня вЧСРБ, в среднем, на 20-30% на фоне терапии БК продолжительностью от 4 до 52 нед., независимо от наличия фоновой терапии статинами и степени снижения уровня ХС ЛНП [16-20].

Согласно объединённому анализу исследований CLEAR, через 12 нед. лечения БК достоверно снижала уровень вЧСРБ как у пациентов, получавших статины, так и у пациентов с их непереносимостью. Среди лиц с исходным вЧСРБ ≥ 2 мг/л целевого уровня (<2 мг/л) достигли 38,7 и 40,7% пациентов, соответственно. Более того, достижение комбинированной КТ (снижение вЧСРБ <2 мг/л и достижение целевого уровня ХС ЛНП) на фоне комбинации БК со статинами зарегистрировано у 20,8% пациентов vs 4,3% на плацебо, а при монотерапии БК — у 32,0 vs 5,3% на плацебо [24]. Независимый характер противовоспалительного действия препарата подтверждается отсутствием значимой корреляции между снижением уровня ХС ЛНП и вЧСРБ на фоне терапии БК [24]. Добавление эзетимиба к БК обеспечивало аддитивное снижение уровня ХС ЛНП, однако снижение уровня вЧСРБ было обусловлено преимущественно действием БК [20].

Метаанализ Cicero AFG, et al. (2020), включивший данные 10 РКИ II и III фаз также показал, что применение БК значимо снижает уровень вЧСРБ на 27% по сравнению с плацебо [25].

Также было исследовано влияние БК и на другие воспалительные маркеры. По результатам вторичного анализа биомаркеров РКИ CLEAR Harmony, БК не оказывала клинически значимого влияния на уровень фибриногена и интерлейкина-6 [24].

Влияние на сердечно-сосудистые события

Влияние БК на сердечно-сосудистые исходы оценивалось в исследовании CLEAR Outcomes (NCT02993406). Риск развития первичной комби-

нированной КТ MACE-4 (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или коронарная реваскуляризация) был на 13% ниже при приеме БК, чем при приеме плацебо (отношение рисков (HR — hazard ratio) 0,87; 95% ДИ: 0,79-0,96; $p=0,004$) в среднем через 40,6 мес. наблюдения. Статистически значимое снижение риска также было продемонстрировано для ключевых вторичных КТ: фатального или нефатального ИМ (на 23%) и коронарной реваскуляризации (на 19%). БК не оказывала существенного влияния на фатальный или нефатальный инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин и смерть от любой причины [16].

Метаанализ 6 РКИ ($n=17511$) продемонстрировал, что применение БК ассоциировалось со снижением риска основных сердечно-сосудистых событий (MACE) по сравнению с плацебо (отношение шансов (OR — odds ratio) 0,86; 95% ДИ: 0,79-0,95), что соответствует относительному снижению риска на 14% [21]. Также было показано значимое снижение риска отдельных компонентов MACE: ИМ на 24%, нестабильной стенокардии на 31% и необходимости коронарной реваскуляризации на 18%. Существенной разницы в отношении риска инсульта, сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин не наблюдалось [21].

Результаты других метаанализов, сфокусированных на популяции пациентов высокого ССР, подтверждают и дополняют эти выводы. Так, в метаанализе, включившем 7 РКИ ($n=17816$), БК снижала риск MACE на 13% (RR — relative risk (относительный риск) 0,87; 95% ДИ: 0,80-0,94), риск нефатального ИМ на 27% (RR 0,73; 95% ДИ: 0,62-0,85), госпитализации по поводу нестабильной стенокардии на 31% (RR 0,69; 95% ДИ: 0,54-0,88), а также коронарной и некоронарной реваскуляризации на 18 и 59%, соответственно [26]. Аналогичный метаанализ 11 РКИ ($n=18496$) также показал снижение риска MACE (RR 0,87; 95% ДИ: 0,80-0,95), ИМ (RR 0,76; 95% ДИ: 0,66-0,89) и миалгии (RR 0,85; 95% ДИ: 0,75-0,95) [27].

Современный обзорный метаанализ, критически оценивший 18 предыдущих метаанализов, подтвердил устойчивое снижение риска MACE и его компонентов при терапии БК, одновременно отметив сохраняющуюся противоречивость данных в отношении её влияния на сердечно-сосудистую смертность [28].

Данные о применении БК в качестве первичной профилактики остаются ограниченными. В исследовании CLEAR Outcomes среди 13970 пациентов ~30% ($n=4206$) не имели ССЗ на момент включения [16]. Вторичный анализ подгруппы показал потенциальную пользу в качестве первичной профилактики: снижение 4-компонентного MACE на 30% (HR 0,70; 95% ДИ: 0,55-0,89; $p=0,002$), а число пациентов, которых необходимо пролечить для

предотвращения 1 комбинированной КТ, составило 43 [29].

Влияние БК на атеросклеротическую бляшку

Основные доказанные клинические эффекты БК связаны со снижением уровня ХС ЛНП и вЧСРБ, что позволяет воздействовать на ключевые звенья патогенеза атеросклероза. Однако прямые эффекты БК на размер и морфологию атеросклеротической бляшки (АСБ), а также функциональное состояние артериальной стенки у человека, в отличие от статинов, эзетимиба и иPCSK9 [30], в клинических исследованиях пока не подтверждены.

Доклинические исследования подтверждают потенциальные антиатерогенные эффекты БК. Так, в исследовании Pinkosky SL, et al. (2016) на генетически модифицированных мышцах (*APOE*^{-/-}) [9] было показано, что на фоне терапии БК площадь атеросклеротического поражения в аортальном синусе была на 21% меньше, чем в контрольной группе. Гистологическое исследование АСБ в исследовании Samsundar JP, et al. (2017) выявило, что у мышей с дефицитом рецептора ЛНП (*LDLR*^{-/-}) на фоне приема БК наблюдалось увеличение доли макрофагов противовоспалительного М2-фенотипа (при сохранении общего количества), тенденция к уменьшению содержания гладкомышечных клеток и коллагена и снижение числа апоптотических клеток, что в совокупности привело к торможению развития атеросклероза: площадь атеросклеротических поражений в аортальном синусе на фоне лечения была на 44% меньше, чем без БК [31]. В исследовании Burke AC, et al. (2018) продемонстрировано замедление прогрессирования атеросклероза аорты и левой передней нисходящей артерии у Юкатанских мини-атюрных свиней как *LDLR*^{+/-}, так и у *LDLR*^{-/-} на фоне терапии БК [32].

Плейотропные эффекты

Постепенно накапливаются данные о других плейотропных эффектах БК. Одним из активно изучаемых является влияние ингибирования ACLY на функцию ключевых клеток атерогенеза, в частности макрофагов. Доклинические данные свидетельствуют, что подавление ACLY способствует модуляции функциональной активности макрофагов *in vitro*, их поляризации в противовоспалительный фенотип М2 [31, 33]. Дефицит ACLY в миелоидных клетках нарушает биосинтез ЖК и ХС, снижает активацию рецепторов LXR в макрофагах, обеспечивая более стабильный фенотип АСБ за счет увеличения содержания коллагенового матрикса, утолщения фиброзной покрышки и уменьшения некротического ядра [34].

Помимо этого, БК активирует АМФК в печени, опосредуя дополнительные эффекты, не связанные с ингибированием ACLY: подавление синтеза ЖК, усиление их окисления, снижение инсулинорезистентности и экспрессии провоспалительных цито-

Липлесс® МФ Липлесс® Плюс

первые в РФ
гиполипидемические
препараты нового класса



Бемпедоевая кислота 180 мг

ЛП-№(007155)-(РГ-РУ)-240325



Бемпедоевая кислота 180 мг +
эзетимиб 10 мг

ЛП-№(012523)-(РГ-РУ)-201125

Бемпедоевая кислота ингибитор АТФ-цитратлиазы

- **Снижает** уровень **ХС-ЛНП, ХС-нелВП, апо-В, ОХС, вчСРБ** как в монотерапии, так и в сочетании с другими гиполипидемическими препаратами^{1,2,3}
- Снижает **МАСЕ-4 на 13%**, потребность в коронарной реваскуляризации **на 19%**, риск развития инфаркта миокарда **на 23%**⁴
- Уникальный механизм действия способствует **улучшению контроля гликемии**⁵ и хорошей переносимости¹
- Эффективность и безопасность изучены **в 6-ти** клинических исследованиях, с участием **более 17 тыс.** пациентов в возрасте **от 18 до 85 лет**¹



www.bempedoic.ru

ООО «САЛЮТФАРМА»

279033, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Горького, 4, п. 115

1. Future Pharmacol. 2023, 3(2), 392-406; <https://doi.org/10.3390/futurepharmacol3020024> 2. ЛП-№(007155)-(РГ-РУ)-240325
3. ЛП-№(012523)-(РГ-РУ)-201125 4. Nissen SE, Lincoff DB, Ray KK, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. N Engl J Med. 2023;388:1353-1364.
5. 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. doi:10.1111/dom.14645
ХС – холестерин; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ЛВП – липопротеины высокой плотности; СД – сахарный диабет; апо-В – аполипопротеин В; ОХС – общий холестерин; СРБ – С-реактивный белок; п/п/о – покрытые пленочной оболочкой; МАСЕ-4 – первичная 4-х компонентная конечная точка.

реклама

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

кинов, хемокинов и молекул адгезии [8, 35]. В совокупности указанные механизмы могут способствовать снижению системного воспаления.

БК также ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток артерий и гиперплазию интимы, индуцированные тромбоцитарным фактором роста (PDGF-BB — Platelet-derived growth factor), вероятно, посредством снижения экспрессии *ACLY* и активации сигнального пути АМФК/АКК [8, 35, 36].

Многообещающие плейотропные эффекты БК, продемонстрированные в доклинических исследованиях, открывают перспективу для изучения новых терапевтических возможностей таргетного воздействия на атеросклероз в клинических исследованиях.

Применение БК у отдельных групп пациентов

Применение у пациентов с непереносимостью статинов

По данным метаанализа, включившего 5 РКИ ($n=18848$), терапия БК у пациентов с непереносимостью статинов приводила к достоверному снижению уровня ХС ЛНП по сравнению с плацебо: разница в процентном изменении от исходного уровня (least-squares mean difference) составила $-25,24\%$ (95% ДИ: от $-30,79$ до $-19,69$; $p<0,001$), а также к снижению уровня общего ХС, ХС нЛВП, апоВ и *vcCPB*. Лечение БК у данной категории пациентов также ассоциировалось со снижением RR ИМ (на 24%), коронарной реваскуляризации (на 19%) и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии (на 33%). Риск развития миалгии в группе БК был достоверно ниже (RR 0,80; $p=0,002$), тогда как риски развития подагры (RR 1,46; $p<0,001$) и гиперурикемии (RR 1,93; $p<0,001$) — повышены. Риски других НЯ были сопоставимы с плацебо [37].

Другой метаанализ 6 РКИ ($n=17844$) подтвердил, что БК снижает риск комбинированной КТ МАСЕ у лиц с непереносимостью статинов (RR 0,86; 95% ДИ: 0,79-0,94; $p=0,001$). Данное снижение было обусловлено достоверным уменьшением частоты ИМ (RR 0,76; 95% ДИ: 0,66-0,89; $p=0,0005$), тогда как влияние на другие компоненты МАСЕ не достигло статистической значимости. Общая частота НЯ была выше в группе БК (RR 1,02; 95% ДИ: 1,00-1,03; $p=0,01$), однако частота серьёзных НЯ была сопоставима с плацебо, а частота миалгии снижена в группе БК [38].

Применение у пациентов с СД

В исследовании CLEAR Outcomes ($n=13970$), включившем пациентов с СД 2 типа (45,6%, $n=6373$), преддиабетом (41,5%, $n=5796$) и нормогликемией (12,9%, $n=1801$), было показано, что на фоне терапии БК у пациентов с СД число событий МАСЕ-4 и МАСЕ-3 снижалось на 17 и 20%, соответственно, по сравнению с плацебо. Снижение уровня ХС ЛНП было независимо от исходного гликемического статуса. Среди пациентов без СД терапия БК (медиана

длительности наблюдения — 3,4 года) не ассоциировалась с повышением уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) или глюкозы и не приводила к увеличению риска развития СД: частота новых случаев в группе БК составила 11,1% (429 из 3848) vs 11,5% (433 из 3749) в группе плацебо (HR 0,95; 95% ДИ: 0,83-1,09) [39]. Результаты ретроспективного анализа объединённых данных исследований CLEAR ($n=3621$) также указывают на отсутствие негативного влияния БК на углеводный обмен [40]. У пациентов с СД терапия БК не ухудшала показатели гликемии; более того, доля пациентов, достигших уровня $HbA_{1c} < 6,5\%$, была в этой группе статистически значимо выше, чем в группе плацебо. У пациентов с преддиабетом также отмечалось небольшое, но значимое снижение HbA_{1c} . Применение БК не увеличивало риск развития СД: ежегодная частота впервые выявленного СД 2 типа у пациентов с исходной нормогликемией составила 0,3% на фоне БК vs 0,8% в группе плацебо, у лиц с преддиабетом — соответственно 4,7 и 5,9%. В данном анализе также было подтверждено, что БК значимо снижает уровень *vcCPB* у пациентов вне зависимости от их гликемического статуса [40].

Несмотря на доклинические данные, указывающие на потенциал БК модулировать метаболизм глюкозы и повышать чувствительность к инсулину через активацию АМФК [8, 35], крупные РКИ данного эффекта не подтвердили. Важно отметить, что в рамках данных исследований эти механизмы прицельно не изучались.

Применение у пациентов с ожирением

У пациентов с высоким ССР, имеющих ожирение и ГХС, оценивалась эффективность БК в рамках отдельного субанализа исследования CLEAR Outcomes. В него были включены 6179 (44,2% от общей когорты) пациентов с индексом массы тела ≥ 30 кг/м². Терапия БК продемонстрировала сопоставимый профиль безопасности у пациентов с ожирением и всей популяции исследования. Через 6 мес. лечения БК снижала уровень ХС ЛНП на 22,5% и *vcCPB* на 23,2% по сравнению с плацебо. В группе БК было зарегистрировано достоверное снижение риска наступления первичной комбинированной КТ МАСЕ-4 на 23% по сравнению с плацебо. При этом статистически значимого влияния БК на массу тела отмечено не было [41].

Применение у пациентов с метаболически-ассоциированной жировой болезнью печени (МАЗБП)

Ряд доклинических исследований демонстрирует эффективность БК в отношении стеатоза печени [31, 32]. Установлено, что БК подавляет печеночный липогенез *de novo* (за счёт ингибирования кетогексокиназы), усиливает экспорт триглицеридов из гепатоцитов (повышая экспрессию белка PNPLA3) и активирует агонист рецептора PPAR α , увеличивая β -окисление ЖК [11].

Кроме того, БК способна восстанавливать физиологический уровень цитопротекторного сероводорода (H_2S) в печени, модулируя активность фареиноидного X-рецептора (Farnesoid X Receptor, FXR) и ферментов его синтеза (CBS, CSE) [42]. Также БК подавляет провоспалительную ось PXR-SLC13A5, активность которой компенсаторно усиливается в ответ на ингибирование ACLY [43].

В исследовании на крысиных моделях с МАЖБП терапия БК улучшала функцию печени, снижая уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), улучшала липидный профиль, уменьшала окислительный стресс (снижая уровень малонового диальдегида и повышая уровень супероксиддисмутазы) и воспаление (подавляя ядерный фактор-каппа В и фактор некроза опухоли- α). Механизм включал подавление липогенеза через снижение экспрессии белка Iс, связывающего регуляторный элемент стерола (Sterol regulatory element-binding protein 1, Sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP-1c), синтетазы ЖК (Fatty acid synthase, FAS), АКК и ACLY, а также усиление окисления ЖК через активацию АМФК и карнитин-пальмитоил-трансферазы 1 (СРТ-1) [44].

Первое РКИ по оценке влияния БК на стеатоз у пациентов с МАЖБП и СД 2 типа (NCT06035874)³ завершилось в 2025г; полагают, что его результаты позволят оценить клиническую значимость описанных механизмов.

Применение у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты

Продемонстрирована роль ACLY в патогенезе аневризмы брюшного отдела аорты (АБА), что определяет её как потенциальную терапевтическую мишень. В исследовании Puertas-Umbert L, et al. (2025) уровень активной (фосфорилированной) формы ACLY был достоверно повышен как в образцах аорты человека, полученных при хирургическом лечении АБА, так и в ткани аорты мышей с дефицитом аполиппротеина Е (АроЕ-/-) с аневризмой, индуцированной ангиотензином II. Терапия БК у мышей оказывала выраженный защитный эффект: предотвращала формирование АБА, ограничивала расширение аорты и снижала риск смерти от разрыва аневризмы. БК ослабляла сосудистое ремоделирование и дезорганизацию и разрыв эластичных волокон, вызванные ангиотензином II. Противовоспалительное действие проявлялось уменьшением инфильтрации стенки аорты макрофагами ($CD68^+$) и нейтрофилами ($Ly-6G^+$), а также смещением поляризации селезеночных моноцитов в противовоспалительную сторону и увеличением доли активированных $CD4^+CD69^+$ Т-клеток [33].

Применение у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП)

В РКИ CLEAR Outcomes 20,6% включенных пациентов имели скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 30-60 мл/мин/1,73 м² [16]. В настоящее время применение БК при ХБП одобрено без коррекции дозы при СКФ >30 мл/мин/1,73 м². Несмотря на увеличение АУС при снижении функции почек в 1,5-2,2 раза, клинически значимого накопления препарата не происходит благодаря компенсаторному усилению гепатобилиарного пути элиминации². Данных для рекомендаций при более тяжелой ХБП недостаточно, т.к. пациенты с СКФ <30 мл/мин/1,73 м², а также с нефритическим или нефротическим синдромом, в ключевые клинические исследования не включались [12, 16-20]. В связи с этим, несмотря на благоприятный фармакокинетический профиль, при иницировании терапии БК рекомендовано оценивать функцию почек и проводить мониторинг уровня креатинина в первые 3 мес. терапии у пациентов с исходным нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²).

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

В ходе клинических исследований CLEAR у пациентов, получавших БК, были зафиксированы случаи повышения уровня печеночных трансаминаз — АЛТ и АСТ в >3 раза выше верхней границы нормы (ВГН), однако частота превышения уровня в 5×ВГН не отличалась от группы плацебо [45]. Эти изменения носили бессимптомный характер и не сопровождались клинически значимым повышением уровня билирубина ($\geq 2 \times$ ВГН) или признаками холестаза и, как правило, нормализовались как на фоне продолжения терапии, так и после её отмены [45]. Данный профиль гепатотоксичности сопоставим с таковым у статинов и считается предсказуемым и контролируемым [1]. В связи с этим перед началом лечения рекомендуется мониторинг уровня печеночных трансаминаз, а при развитии стойкого повышения АЛТ/АСТ >3×ВГН следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии. Согласно рекомендациям Европейского медицинского агентства (ЕМА, 2020), у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью (класс А и В по Чайлд-Пью) коррекции дозы БК не требуется, поскольку сохранена резервная способность печени к глюкуронизации. При тяжелой печеночной недостаточности (класс С по Чайлд-Пью) применение препарата противопоказано ввиду недостаточности данных о безопасности и потенциальных рисках кумуляции².

Применение у пожилых пациентов

Анализ подгруппы пациентов ≥ 75 лет (n=2107) в исследовании CLEAR Outcomes показал, что БК приводит к значимому снижению уровней ХС ЛНП и вчСРБ, сопоставимому с таковым у более молодых пациентов. Эффект БК в отношении МАСЕ-4

³ ClinicalTrials.gov. NCT06035874. A Study of Bempedoic Acid Treatment in Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease (BAM). 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06035874>.

у пациентов ≥ 75 лет был сопоставимым с таковым у более молодых пациентов (HR 0,95; 95% ДИ: 0,77–1,16). Профиль безопасности также был сопоставим: частота НЯ со стороны опорно-двигательного аппарата в группе БК была аналогична плацебо (16,0 vs 18,4%)⁴.

Безопасность применения БК

БК в целом демонстрирует благоприятный профиль безопасности. Наиболее частыми НЯ в клинических исследованиях были повышение уровней печеночных трансаминаз и сывороточного креатинина (без клинически значимого ухудшения функции почек), а также рост частоты случаев подагры, холелитиаза и повреждений сухожилий. Также отмечались назофарингит, инфекции мочевыводящих путей, миалгии, артралгии, умеренное снижение уровня гемоглобина и лейкоцитов, а также увеличение количества тромбоцитов [45].

В 2025г с целью оценки профиля безопасности БК был проведен ретроспективный анализ данных Системы отчетности о НЯ Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA Administration Adverse Event Reporting System, FAERS) за период с 2020 по 2023гг, включавший 1091 сообщение о НЯ. Наиболее часто регистрировались нарушения со стороны опорно-двигательной системы, нарушения гепатобилиарной функции и изменения лабораторных показателей. Следует отметить, что в этом анализе были описаны потенциально новые НЯ (спазм пищевода, стенокардия, апатия), однако его методологические ограничения (отсутствие контрольной группы, риск недостоверности данных) не позволяют установить причинно-следственную связь, а клиническая значимость этих сигналов требует дальнейшего изучения [46].

Мышечные проявления

В рамках проведенных РКИ выявлено, что частота миалгий, болей в конечностях, мышечных спазмов и повышения активности креатинкиназы в группах БК и плацебо была сопоставимой. Случаев миопатии или рабдомиолиза не было зарегистрировано ни в одной из групп лечения. Повышение активности креатинкиназы > 5 ВГН отмечалось у 0,1% пациентов в обеих группах, а частота отмены препарата из-за мышечных симптомов была ниже в группе БК (2,9%) vs 3,2% в группе плацебо [16, 45].

Повышение уровня мочевой кислоты

Терапия БК ассоциировалась с умеренным дозозависимым и обратимым повышением уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. В исследовании CLEAR Outcomes частота новых случаев подагры в группе БК была больше в 2,5 раза, чем в группе

плацебо (1,2 vs 0,5%) [16]. Патогенетической основой данного эффекта служит конкурентное взаимодействие между мочевой кислотой и глюкуроонидным метаболитом БК за общий почечный транспортер (OAT2/OAT3), что приводит к снижению экскреции уратов [13, 17]. Важно отметить, что риск развития подагры повышен у пациентов с исходной гиперурикемией или с подагрой в анамнезе и не зависит от исходной функции почек [16, 45]. Мониторинг и своевременная медикаментозная коррекция уровня мочевой кислоты могут снизить потенциальный риск развития подагры у пациентов, принимающих БК².

Место БК в современных клинических рекомендациях

В настоящее время БК включена в алгоритмы лечения ряда международных рекомендаций, а также нескольких экспертных документов.

В соответствии с рекомендациями ESC по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (2024) [47] (здесь и далее в скобках приводится класс рекомендаций и уровень доказательности) БК может быть рекомендована к приему пациентам с непереносимостью статинов и недостижением целевых уровней ХС ЛНП (IB), или при недостижении целевых уровней ХС ЛНП на фоне приема максимальных доз статинов в комбинации с эзетимибом (IIaC).

Согласно клиническим рекомендациям ESC по лечению заболеваний периферических артерий и аорты (2024), пациентам с атеросклеротическим заболеванием аорты и периферических артерий, высоким ССР и непереносимостью статинов, не достигшим целевого уровня ХС ЛНП на фоне приема эзетимиба, рекомендовано добавить к терапии БК, в т.ч. в комбинации с иPCSK9 (IB) [48].

В рекомендациях Международной группы экспертов по липидам (ILEP) 2024г также были представлены схемы применения комбинированной ГЛТ. Отдельно предусмотрены алгоритмы лечения для лиц с экстремальным ССР, доказанной непереносимостью статинов и СД 2 типа/метаболическими нарушениями. Назначение БК рекомендовано во всех группах пациентов в качестве терапии второй линии, а также может быть рассмотрено у пациентов с экстремальным ССР в качестве комбинированной терапии первой линии [49].

Руководство ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI⁵ (2025) по лечению пациентов с острыми коронарными синдромами [50] предусматривает следующее: высокоинтенсивная терапия статинами рекомендуется всем пациентам с острыми коронарными синдромами с возможностью одновременного назначения эзетимиба. Нестатиновые гиполипиде-

⁴ Mukherjee D, Nicholls S, Lincoff A, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients ≥ 75 years: analysis of clear outcomes. J Am Coll Cardiol. 2025;85(12_Supplement):2631. doi: 10.1016/S0735-1097(25)03115-8.

⁵ ACC — American College of Cardiology; AHA — American Heart Association; ACEP — American College of Emergency Physicians; NAEMSP — National Association of EMS Physicians (EMS — Emergency Medical Services); SCAI — Society for Cardiovascular Angiography and Interventions.

мические препараты, включая эзетимиб, и PCSK9, БК, рекомендованы, если на фоне максимально переносимой терапии статинами уровень ХС ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л (IA). В группе пациентов высокого ССР при уровне ХС ЛНП от 1,4 до $< 1,8$ ммоль/л на фоне приема максимально переносимых доз статина целесообразно усиление ГЛТ другими классами препаратов, в т.ч. БК (IIa).

Американская ассоциация клинической эндокринологии (American Association of Clinical Endocrinology, AACE) в рекомендациях 2025г предлагает применять БК в дополнение к стандартному лечению у лиц, непереносящих статины и имеющих АССЗ или повышенный риск их развития, и не рекомендует назначение БК при отсутствии АССЗ и возможности применения других гиполипидемических препаратов [51].

В обновленных рекомендациях Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) 2025г отдельное внимание уделяется лицам с СД и непереносимостью статинов, которым БК рекомендована для первичной и вторичной профилактики ССЗ с рекомендацией уровня А [52].

В новом дополнении рекомендаций ESC/EAS по лечению дислипидемий (2025) БК показана пациентам с непереносимостью статинов (IB) Кроме того, у пациентов высокого и очень высокого ССР её можно применять в комбинации со статинами (вне зависимости от приема эзетимиба) для достижения целевого уровня ХС ЛНП (IIaC). При этом выбор конкретного класса нестатиновых препаратов при непереносимости статинов должен основываться на необходимой степени снижения ХС ЛНП (IA) [23].

В 2025г вышли новые клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена, в которых БК рекомендована пациентам с непереносимостью статинов, и/или не достигающим целевых уровней ХС ЛНП на фоне максимально переносимых доз статинов и эзетимиба (IB) [53].

Важно отметить, что высокоинтенсивная терапия статинами остается терапией первой линии [1]. Однако накопленные данные последних лет демонстрируют преимущества раннего назначения комбинированной ГЛТ. Преимущество такого подхода заключается в синергическом эффекте препаратов, действующих на различные точки приложения в метаболизме ХС ЛНП и в СРБ, благодаря чему мы можем эффективнее достигать достижения целевого уровня ХС ЛНП и снижать ССР. Это повышает переносимость лечения и приверженность пациентов. В 2025г было опубликовано "Экспертное мнение об интеграции комбинированной терапии в алгоритм лечения дислипидемии", в котором ком-

бинированная ГЛТ рассматривается в качестве первой линии для пациентов высокого и очень высокого ССР, в т.ч. с частичной или полной непереносимостью статинов. Тройная комбинация (статины, эзетимиб и БК) может быть сразу рекомендована пациентам с очень высоким ССР и исходным уровнем ХС ЛНП > 160 мг/дл ($\sim 4,1$ ммоль/л), а также пациентам с частичной непереносимостью статинов с высоким или очень высоким ССР. При полной непереносимости статинов первой линией рекомендована комбинация эзетимиба и БК [54].

Таким образом, БК может применяться как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированных схем лечения. В России препарат зарегистрирован в 2024г и доступен под торговым названием "Липлесс® МФ"⁶ (Обнинская химико-фармацевтическая компания) и ожидается его включение в новые национальные клинические рекомендации. Также в ноябре 2025г в России зарегистрирована фиксированная комбинация бемпедоевой кислоты и эзетимиба под торговым наименованием "Липлесс® Плюс".

Заключение

БК является эффективным гиполипидемическим препаратом с доказанным снижением частоты сердечно-сосудистых событий за счет воздействия на ключевые звенья атерогенеза — снижения атерогенных фракций липидов и уменьшения воспаления. Ее благоприятный профиль безопасности, включая отсутствие риска миопатии и хорошую переносимость у пожилых пациентов, делает БК достойной альтернативой у лиц с непереносимостью статинов, а также важной частью многокомпонентной ГЛТ как в первичной, так и вторичной профилактике. Активные исследования фокусируются на изучении плеiotропных эффектов БК и её роли у пациентов особых групп, таких как лица с аневризмой аорты, неалкогольной жировой болезнью печени или СД 2 типа, что может расширить терапевтические показания в будущем.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

⁶ Регистрация препарата проведена по результатам исследования биоэквивалентности: "Открытое, рандомизированное, перекрёстное исследование по изучению сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Бемпедоевая кислота, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 180 мг (ЗАО "Обнинская химико-фармацевтическая компания", Россия) и Nilemdo, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 180 мг ("Daiichi Sankyo Europe GmbH", Германия)". Протокол № ВРА-10-22 (завершено 01.11.2023). Государственный реестр лекарственных средств (GRLS). 2023. URL: <https://grlsbase.ru/clinicaltrails/clintrail/12882>.

Литература/References

- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(25):2350-473. doi:10.1016/j.jacc.2023.11.007.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78. doi:10.1016/S0140-6736(05)67394-1.
- Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(34):3213-23. doi:10.1093/eurheartj/ehac015.
- Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(11):1279-89. doi:10.1093/eurjpc/zwaa047.
- Chubykina UV, Ezhov MV, Rozhkova TA, 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 Russ.) Чубыкина У.В., Ежов М.В., Рожкова Т.А. 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.
- Brandts J, Barkas F, De Bacquer D, et al. International patterns in lipid management and implications for patients with coronary heart disease: results from the INTERASPIRE study. *Eur J Prev Cardiol*. 2025;zwaf388. doi:10.1093/eurjpc/zwaf388.
- Pinkosky SL, Filippov S, Srivastava RA, et al. AMP-activated protein kinase and ATP-citrate lyase are two distinct molecular targets for ETC-1002, a novel small molecule regulator of lipid and carbohydrate metabolism. *J Lipid Res*. 2013;54(1):134-51. doi:10.1194/jlr.M030528.
- Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun*. 2016;7:13457. doi:10.1038/ncomms13457.
- Ference BA, Ray KK, Catapano AL, et al. Mendelian Randomization Study of ACLY and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1033-42. doi:10.1056/NEJMoa1806747.
- Bentanachs R, Velázquez AM, Sánchez RM, et al. Bempedoic acid as a PPAR α activator: new perspectives for hepatic steatosis treatment in a female rat experimental model. *Clin Investig Arterioscler*. 2022;34(2):57-67. doi:10.1016/j.arteri.2021.09.004.
- Jadhav SB, Amore BM, Bockbrader H, et al. Population pharmacokinetic and pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of bempedoic acid and low-density lipoprotein cholesterol in healthy subjects and patients with dyslipidemia. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2023;50(5):351-64. doi:10.1007/s10928-023-09864-w.
- Ferri N, Colombo E, Corsini A, et al. Bempedoic Acid, the First-in-Class Oral ATP Citrate Lyase Inhibitor with Hypocholesterolemic Activity: Clinical Pharmacology and Drug-Drug Interactions. *Pharmaceutics*. 2024;16(11):1371. doi:10.3390/pharmaceutics16111371.
- Stoll F, Amato S, Burhenne J, et al. In vivo effects of bempedoic acid on microdosed CYP probe drugs. *Front Pharmacol*. 2025;16:1544956. doi:10.3389/fphar.2025.1544956.
- Rubino J, MacDougall DE, Sterling LR, et al. Lipid lowering with bempedoic acid added to a proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor therapy: A randomized, controlled trial. *J Clin Lipidol*. 2021;15(4):593-601. doi:10.1016/j.jacl.2021.05.002.
- Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*. 2023;388(15):1353-64. doi:10.1056/NEJMoa2215024.
- 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. doi:10.1161/JAHA.118.011662.
- 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):1022-32. doi:10.1056/NEJMoa1803917.
- 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):1780-8. doi:10.1001/jama.2019.16585.
- 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. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002.
- De Filippo O, D'Ascenzo F, Iannaccone M, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):324. doi:10.1186/s12933-023-02022-z.
- Rubino J, MacDougall DE, Sterling LR, et al. Combination of bempedoic acid, ezetimibe, and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: A randomized clinical trial. *Atherosclerosis*. 2021;320:122-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.12.023.
- Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2025;46(42):4359-78. doi:10.1093/eurheartj/ehaf190.
- Ridker PM, Lei L, Ray KK, et al. Effects of bempedoic acid on CRP, IL-6, fibrinogen and lipoprotein(a) in patients with residual inflammatory risk: A secondary analysis of the CLEAR harmony trial. *J Clin Lipidol*. 2023;17(2):297-302. doi:10.1016/j.jacl.2023.02.002.
- Cicero AFG, Fogacci F, Hernandez AV, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2020;17(7):e1003121. doi:10.1371/journal.pmed.1003121.
- Uddin N, Syed AA, Ismail SM, et al. Clinical Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in High Cardiovascular Risk Patients: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(12):102003. doi:10.1016/j.cpcardiol.2023.102003.
- Sayed A, Shazly O, Slipczuk L, et al. The Clinical Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients at Elevated Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2024;38(6):1415-20. doi:10.1007/s10557-023-07474-9.
- Ali A, Bhimani S, Karmani VK, et al. Evaluating the effects of bempedoic acid on lipid profiles and cardiovascular risk: An umbrella review of meta-analyses. *Qatar Med J*. 2025;2025(2):51. doi:10.5339/qmj.2025.51.
- Nissen SE, Menon V, Nicholls SJ, et al. Bempedoic Acid for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Statin-Intolerant Patients. *JAMA*. 2023;330(2):131-40. doi:10.1001/jama.2023.9696.

30. Di Costanzo A, Indolfi C, Sorrentino S, et al. The Effects of Statins, Ezetimibe, PCSK9-Inhibitors, Inclisiran, and Icosapent Ethyl on Platelet Function. *Int J Mol Sci.* 2023;24(14):11739. doi:10.3390/ijms241411739.
31. Samsouandar JP, Burke AC, Sutherland BG, et al. Prevention of Diet-Induced Metabolic Dysregulation, Inflammation, and Atherosclerosis in Ldlr-/- Mice by Treatment With the ATP-Citrate Lyase Inhibitor Bempedoic Acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(4):647-56. doi:10.1161/ATVBAHA.116.308963.
32. Burke AC, Telford DE, Sutherland BG, et al. Bempedoic Acid Lowers Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Attenuates Atherosclerosis in Low-Density Lipoprotein Receptor-Deficient (LDLR+/- and LDLR-/-) Yucatan Miniature Pigs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(5):1178-90. doi:10.1161/ATVBAHA.117.310676.
33. Puertas-Umbert L, Alonso J, Blanco-Casoliva L, et al. Inhibition of ATP-citrate lyase by bempedoic acid protects against abdominal aortic aneurysm formation in mice. *Biomed Pharmacother.* 2025;184:117876. doi:10.1016/j.biopha.2025.117876.
34. Baardman J, Verberk SGS, van der Velden S, et al. Macrophage ATP citrate lyase deficiency stabilizes atherosclerotic plaques. *Nat Commun.* 2020;11(1):6296. doi:10.1038/s41467-020-20141-z.
35. Filippov S, Pinkosky SL, Lister RJ, 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):2095-108. doi:10.1194/jlr.M035212.
36. Liu W, Liu M, Xiong H, et al. Bempedoic acid, an ATP citrate lyase inhibitor, reduces intimal hyperplasia via activation of AMPK α signaling pathway. *Int Immunopharmacol.* 2022;113(Pt A):109392. doi:10.1016/j.intimp.2022.109392.
37. Goyal A, Changez MIK, Tariq MD, et al. Efficacy and outcomes of Bempedoic acid versus placebo in patients with statin-intolerance: A pilot systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Probl Cardiol.* 2024;49(2):102236. doi:10.1016/j.cpcardiol.2023.102236.
38. Hamayal M, Shahid W, Akhtar CH, et al. Risk of cardiovascular outcomes with bempedoic acid in high-risk statin intolerant patients: a systematic review and meta-analysis. *Future Cardiol.* 2024;20(11-12):639-50. doi:10.1080/14796678.2024.2388478.
39. 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(1):19-28. doi:10.1016/S2213-8587(23)00316-9.
40. 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):868-80. doi:10.1111/dom.14645.
41. Bays HE, Bloedon L, Brennan D, et al. Bempedoic Acid for Prevention of Cardiovascular Events in People With Obesity: A CLEAR Outcomes Subset Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2025;14(4):e037898. doi:10.1161/JAHA.124.037898.
42. Roglans N, Fauste E, Bentanachs R, et al. Bempedoic Acid Restores Liver H2S Production in a Female Sprague-Dawley Rat Dietary Model of Non-Alcoholic Fatty Liver. *Int J Mol Sci.* 2022;24(1):473. doi:10.3390/ijms24010473.
43. Sun Q, Guo Y, Hu W, et al. Bempedoic Acid Unveils Therapeutic Potential in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Suppression of the Hepatic PXR-SLC13A5/ACLY Signaling Axis. *Drug Metab Dispos.* 2023;51(12):1628-41. doi:10.1124/dmd.123.001449.
44. Mosaad M, El-Sayed EK, El Morsy EM, et al. Protective potential of bempedoic acid as an AMPK activator in tamoxifen-induced steatohepatitis in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2025;398(9):12661-72. doi:10.1007/s00210-025-04047-5.
45. Bays HE, Banach M, Catapano AL, et al. Bempedoic acid safety analysis: Pooled data from four phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol.* 2020;14(5):649-59.e6. doi:10.1016/j.jacl.2020.08.009.
46. Wang X, Liu Y, Han H, et al. Novel insights into post-marketing AEs associated with bempedoic acid: a comprehensive analysis utilizing the FAERS database. *Expert Opin Drug Saf.* 2025:1-8. doi:10.1080/14740338.2025.2468868.
47. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2024;45(36):3415-37. doi:10.1093/eurheartj/ehae177.
48. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J.* 2024;45(36):3538-700. doi:10.1093/eurheartj/ehae179.
49. Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance — an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci.* 2015;11(1):1-23. doi:10.5114/aoms.2015.49807.
50. Rao SV, O'Donoghue ML, Ruel M, et al. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2025;151(13):e771-e862. doi:10.1161/CIR.0000000000001309.
51. Patel SB, Wyne KL, Afreen S, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline on Pharmacologic Management of Adults With Dyslipidemia. *Endocr Pract.* 2025;31(2):236-62. doi:10.1016/j.eprac.2024.09.016.
52. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care.* 2025;48(Supplement_1):S207-38. doi:10.2337/dc25-S010.
53. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Balakhonova TV, et al. Eurasian Association of Cardiology (EAC)/Russian National Atherosclerosis Society (RNAS) Guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis (2025). *Eurasian heart journal.* 2025;(2):6-34. (In Russ.) Езов М.В., Кухарчук В.В., Балахонова Т.В. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2025). *Евразийский кардиологический журнал.* 2025;(2):6-34. doi:10.38109/2225-1685-2025-2-6-34.
54. Parhofer KG, Aguiar C, Banach M, et al. Expert opinion on the integration of combination therapy into the treatment algorithm for the management of dyslipidaemia: the integration of ezetimibe and bempedoic acid may enhance goal attainment. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2025;11(4):367-79. doi:10.1093/ehjcvp/pvaf007.