

УДК 615:065:615.272.4

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-292-302>

Обзорная статья | Review



Эффективность и безопасность бемпедоевой кислоты как нового гиполипидемического средства

И.А. Мазеркина[✉], Т.М. Букатина, Т.В. Александрова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Мазеркина Ирина Анатольевна mazerkina@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Применение статинов для снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) является общепринятым стандартом терапии дислипидемий. Но развитие нежелательных реакций и непереносимости статинов стимулировало поиск липидомодифицирующих средств с альтернативными механизмами действия, одним из которых является бемпедоевая кислота.

Цель. Обзор данных литературы по механизму действия, фармакокинетики, фармакодинамике, эффективности и безопасности бемпедоевой кислоты как гиполипидемического средства.

Обсуждение. Бемпедоевая кислота является лекарственным средством, которое аналогично статинам подавляет синтез холестерина из ацетил-коэнзима А. Выявлено, что главным отличием механизма действия бемпедоевой кислоты является образование ее активного метаболита только в печени, поэтому она не вызывает мышечных нежелательных реакций. Основные данные по эффективности и безопасности бемпедоевой кислоты получены в клинических исследованиях III фазы CLEAR: бемпедоевая кислота в комбинации с максимально переносимыми дозами статинов дополнительно снижала уровень ХС-ЛПНП на 18%, а при монотерапии у пациентов с непереносимостью статинов – на 25% по сравнению с плацебо. Длительное применение бемпедоевой кислоты у пациентов с непереносимостью статинов в исследовании CLEAR Outcomes ($n=13970$) показало снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений на 13%. Применение бемпедоевой кислоты было ассоциировано с небольшим повышением частоты приступов подагры, как правило, у пациентов с гиперурикемией.

Выводы. Применение бемпедоевой кислоты является эффективным и безопасным вариантом лечения дислипидемии у пациентов с высоким риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний как в комбинации с липидоснижающей терапией статинами, так и в качестве монотерапии или в комбинации с эзетимибом при непереносимости статинов.

Ключевые слова: бемпедоевая кислота; дислипидемия; атеросклероз; гиполипидемическая терапия; непереносимость статинов; эзетимиб; холестерин липопротеидов низкой плотности; безопасность лекарственных средств

Для цитирования: Мазеркина И.А., Букатина Т.М., Александрова Т.В. Эффективность и безопасность бемпедоевой кислоты как нового гиполипидемического средства. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(3):292–302. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-292-302>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

© И.А. Мазеркина, Т.М. Букатина, Т.В. Александрова, 2023

Bempedoic Acid: Safety and Efficacy of a New Lipid-Lowering Agent

Irina A. Mazerkina[✉], Tatiana M. Bukatina, Tatiana V. Alexandrova

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Corresponding author: Irina A. Mazerkina mazerkina@expmed.ru

ABSTRACT

Scientific relevance. Lowering low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels with statins is a generally accepted standard treatment for dyslipidaemia. However, adverse reactions and intolerance to statins have motivated the search for lipid-modifying agents with alternative mechanisms of action. Bempedoic acid is one of these alternative agents.

Aim. The study aimed to review published data on the mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and efficacy of bempedoic acid used as a lipid-lowering agent.

Discussion. Similar to statins, bempedoic acid inhibits cholesterol synthesis from acetyl-CoA. Statins and bempedoic acid differ in their mechanisms of action mainly because the conversion of bempedoic acid into its active metabolite takes place only in the liver. As a result, bempedoic acid does not cause adverse drug reactions in muscles. The main safety and efficacy data on bempedoic acid were obtained in phase III CLEAR trials. Compared to placebo, bempedoic acid reduced LDL-C levels by an additional 18% in combination with maximum tolerated doses of statins and by 25% in monotherapy in patients with statin intolerance. In the CLEAR Outcomes trial, long-term treatment with bempedoic acid reduced the risk of major adverse cardiovascular events in patients with statin intolerance ($n=13970$) by 13%. A slight increase in gout attack frequency was observed, primarily in patients with pre-existing hyperuricaemia.

Conclusions. Therefore, bempedoic acid is a safe and effective treatment option for patients with dyslipidaemia at high risk of atherosclerotic cardiovascular disease. It can be used either in combination with statins or, in the case of statin intolerance, as monotherapy and with ezetimibe.

Key words: bempedoic acid; dyslipidaemia; atherosclerosis; lipid-lowering therapy; statin intolerance; ezetimibe; low density lipoprotein cholesterol; safety of medicinal products

For citation: Mazerkina I.A., Bukatina T.M., Alexandrova T.V. Bempedoic acid: safety and efficacy of a new lipid-lowering agent. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(3):292–302. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-292-302>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00052-23-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Оценка специалистов Глобального бремени болезней (Global Burden of Disease) за 20 лет с 1990 по 2019 годы показала, что уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) стабильно входил в 10 основных факторов риска, влияющих на продолжительность жизни и потерю трудоспособности у людей старше 25 лет [1]. Исследования показали, что модификация уровня холестерина крови и, в частности, ХС-ЛПНП, может оказать влияние на снижение количества повторных инфарктов миокарда, инсультов и других сердечно-сосуди-

стых осложнений, а также служить инструментом первичной профилактики этих явлений [2–5].

Сообщества кардиологов и специалистов по исследованию атеросклероза, вдохновленные полученными результатами, стали рекомендовать все более агрессивные подходы к лечению дислипидемий: в группах очень высокого риска – применение максимально переносимых доз статинов и снижение уровня ХС-ЛПНП до <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) согласно российским и европейским рекомендациям [6, 7] и <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) согласно американским и канадским рекомендациям [8, 9].

Статины являются «эталонным» средством снижения уровня холестерина во всех рекомендациях, механизм их действия основан на ингибировании гидроксиметилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), катализирующей синтез эндогенного холестерина в печени.

Широкое применение статинов сопровождалось выявлением значительного количества нежелательных реакций (НР), к основным из которых относят статин-ассоциированные мышечные симптомы (САМС) [10–14] и сахарный диабет 2 типа [15–16]. Несмотря на то что развитие САМС обусловлено механизмом действия статинов, в последнее время появился ряд исследований и анализов, в которых САМС представляются как эффект, на 90% обусловленный ожиданием этих симптомов – ноцебо/друцебо [17–22]. Стоит отметить, что некоторые двойные слепые исследования включали небольшое количество анкетированных, например SAMSON ($n=60$) [17] или StatinWISE ($n=200$) [18]. В масштабном исследовании ASCOT-LLA ($n=10180$), не выявившем различий мышечных НР у пациентов, принимавших статин или плацебо, была использована низкая доза аторвастатина (10 мг) [19], в ретроспективном исследовании J. Мооп и соавт. ($n=10180$) все субъективные мышечные проявления (миалгия, мышечная слабость, боли в конечностях) рассматривались как эффект ноцебо [20]. В любом случае основной проблемой профилактического применения статинов является недостаточная приверженность лечению статинами, не позволяющая достичь рекомендуемого уровня ХС-ЛПНП [23–26]. Например, по данным опроса, проведенного N.D. Wong и соавт., статины принимали от 27,2 до 63,7% пациентов, имеющих показания, из них целевых значений ХС-ЛПНП не достигали от 42,3 до 98,0% [24]. Также следует отметить, что у части пациентов существует генетически обусловленная невосприимчивость к лечению статинами [27].

Низкая приверженность к лечению статинами в популяции и порой их недостаточная эффективность стимулировали разработку гиполипидемических лекарственных средств с альтернативными механизмами действия: секвестрантов желчных кислот, эзетимиба, ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9). В действующих рекомендациях по снижению гиперхолестеринемии эти препараты рекомендованы как дополнительная терапия к максимально переносимой дозе статинов – для усиления их

действия с целью достижения целевых значений ХС-ЛПНП или для снижения дозы статинов при их плохой переносимости [6–9].

Одним из таких лекарственных средств является бемпедоевая кислота (БК), которая была одобрена в 2020 г. Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA)¹ и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA)² для снижения уровня ХС-ЛПНП либо дополнительно к диете и максимально переносимым дозам статинов, либо в виде монотерапии, либо в комбинации с другими гиполипидемическими средствами при непереносимости статинов.

Цель работы – обзор данных литературы по механизму действия, фармакокинетике, фармакодинамике, эффективности и безопасности бемпедоевой кислоты как гиполипидемического средства.

Механизм действия

Бемпедоевая кислота (ETC-1002) является ингибитором АТФ-цитратлиазы (ACL), фермента, катализирующего синтез ацетил-КоА. БК – пролекарство, которое метаболизируется в активный метаболит бемпедоил-КоА (ETC-1002-CoA) ферментом ацетил-КоА-синтетазой 1 с очень длинной цепью (ACSVL1), экспрессированным преимущественно в печени. ETC-1002-CoA ингибирует цитоплазматический фермент ACL, расщепляющий произведенный в митохондриях цитрат на оксалоацетат и ацетил-КоА. Ацетил-КоА играет главную роль в энергообразовании, ацетилировании белков и гистонов, синтезе жирных кислот, стероидных гормонов и холестерина. ACL действует на две ступени выше ГМГ-КоА-редуктазы [28]. Ингибирование в печени ACL вызывает снижение активности синтеза липидов из ацетил-КоА. Снижение синтеза холестерина приводит к увеличению количества рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на гепатоцитах, повышению захвата ЛПНП из крови и, как следствие, к снижению уровня липидов крови [29, 30]. Таким образом, холестеринснижающий механизм действия БК осуществляется по тому же пути, что и у статинов, при этом отсутствие в скелетной мускулатуре активирующего БК фермента ACSVL1 предполагает отсутствие или минимальное проявление мышечных нежелательных явлений (НЯ). Также было показано, что БК активирует АМФ-активируемую

¹ <https://esperion.gcs-web.com/news-releases/news-release-details/esperion-announces-fda-approval-nexletolm-bempedoic-acid-tablet>

² <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nilemdo>

протеинкиназу, играющую важную роль в липогенезе и глюконеогенезе [31].

Фармакокинетика³

При пероральном приеме БК время достижения максимальной концентрации C_{max} составляет 3,5 ч. Прием пищи не оказывает влияния на биодоступность. Равновесное состояние достигается за 7 сут. В равновесном состоянии C_{max} в плазме и площадь под кривой «концентрация–время» AUC составляют для БК $20,6 \pm 6,1$ мкг/мл и $289,0 \pm 964$ мкг×ч/мл соответственно, для активного метаболита ЕТС-1002-СоА – $2,8 \pm 0,9$ мкг/мл и $51,2 \pm 17,2$ мкг×ч/мл. Кажущийся объем распределения БК равен 18 л. Связывание с белками плазмы БК, глюкуроида БК и активного метаболита составляет 99,3, 98,8 и 99,2% соответственно. БК и бемпедоил-КоА инактивируются путем глюкуронирования и выводятся почками (70%) и с фекалиями (30%). В неизменном виде выводится менее 5% БК. Период полувыведения БК в равновесном состоянии равен 21 ± 11 ч.

Взаимодействие с метаболизирующими ферментами и транспортерами⁴

БК взаимодействует с ферментами и транспортерами, способными оказать влияние на межлекарственное взаимодействие и некоторые биохимические показатели организма, следующим образом:

- БК и бемпедоил-КоА инактивируются путем глюкуронирования с участием УДФ-глюкуронилтрансферазы (UGT2B7);
- БК в клинически релевантных концентрациях является слабым ингибитором транспортных полипептидов органических анионов ОАТР1В1 и ОАТР1В3;
- глюкуронид БК является субстратом транспортера органических анионов ОАТ3;
- БК является слабым ингибитором транспортера органических анионов ОАТ2;
- БК, бемпедоил-КоА и их глюкуроиды не метаболизируются ферментами цитохрома Р450, что исключает межлекарственное взаимодействие на этом уровне биотрансформации.

Применение ингибитора ОАТ пробенецида в равновесном состоянии приводило к увеличению AUC БК и бемпедоил-КоА в 1,7 и 1,9 раза соответственно, что подтверждает участие ОАТ в их выведении.

Клинические значения этих свойств будут рассмотрены ниже при описании межлекарственных взаимодействий и НР на фоне применения БК.

Эффективность и безопасность

Основной объем информации по эффективности и безопасности БК, представленный ниже, был получен в клинических исследованиях III фазы CLEAR. Последнее из исследований CLEAR, в котором оценивали влияние длительного приема БК на риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), закончилось в апреле 2023 г. [32].

Было проведено 5 исследований БК III фазы: CLEAR Harmony (NCT02666664)⁵, CLEAR Wisdom (NCT02991118)⁶, CLEAR Serenity (NCT02988115)⁷, CLEAR Tranquility (NCT03001076)⁸ и CLEAR Outcomes (NCT02993406)⁹. В исследованиях участвовали лица с высоким риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) – пациенты, которым была рекомендована гиполипидемическая терапия для первичной или вторичной профилактики, в том числе с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией (геСГХС). Во всех исследованиях проводилось сравнение БК в дозе 180 мг и плацебо, соотношение пациентов в группах лечения и контроля составляло примерно 2:1, кроме CLEAR Outcomes (1:1). Количество пациентов, длительность, основные цели, краткая характеристика и другие исходные данные 5 исследований CLEAR представлены в *таблице 1* «Краткое описание и исходные данные по клиническим исследованиям III фазы CLEAR» (опубликована на сайте журнала)¹⁰.

В двух исследованиях, CLEAR Harmony [33] и CLEAR Wisdom [34], БК назначалась дополнительно к максимально переносимым дозам статинов. Основным различием групп было более низкое значение ЛПНП при скрининге в CLEAR

³ <https://www.drugs.com/nexletol.html>

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nilemdo>

⁴ Там же.

⁵ <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02666664>

⁶ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02991118>

⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02988115>

⁸ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03001076>

⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406>

¹⁰ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-292-302-table1>

Harmony. В исследованиях CLEAR Serenity [35], CLEAR Tranquility [36] и CLEAR Outcomes [32] изучали эффективность и безопасность БК у пациентов с непереносимостью статинов. К пациентам с непереносимостью статинов были отнесены лица с предшествующим опытом лечения хотя бы двумя разными статинами, которые не могли или не желали принимать рекомендуемую высокоинтенсивную терапию из-за развития НЯ во время лечения, клинические проявления которых разрешились или уменьшились после отмены статинов. Допускался прием низких доз статинов. В исследовании CLEAR Tranquility изучалась фиксированная комбинация БК 180 мг + эзетимиб 10 мг.

Исходный уровень ЛПНП у пациентов в исследованиях CLEAR был в диапазоне от 103,2 до 157,6 мг/дл (2,7–4,1 ммоль/л) [32–36]. Эффективность гиполипидемического действия БК анализировали по динамике концентрации ЛПНП в крови. Также оценивали динамику других показателей: концентрации общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ). Безопасность и переносимость терапии оценивали по частоте НЯ, возникших во время лечения. В исследовании CLEAR Outcomes оценивали влияние длительного применения БК на основные ССО у пациентов с непереносимостью статинов.

Эффективность

Влияние на основные сердечно-сосудистые осложнения. Оценка влияния БК на риск развития основных ССО в исследовании CLEAR Outcomes проводилась по 4-компонентной первичной конечной точке: смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или коронарная реваскуляризация. Было продемонстрировано снижение частоты основных ССО первичной конечной точки: в группе БК ($n=819$) осложнения произошли у 11,7% пациентов, в группе плацебо ($n=927$) – у 13,3% (отношение рисков (ОР) 0,87; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,79–0,96; уровень значимости $p=0,004$). Также у пациентов, получавших БК, снизилась частота сердечно-сосудистых событий дополнительной 3-компонентной конечной точки по сравнению (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инсульт и нефатальный инфаркт миокарда) с группой плацебо – 8,2 и 9,5% соответственно ($p=0,006$), фатального и нефатального инфаркта миокарда – 3,7 и 4,8% соответственно ($p=0,002$)

и коронарной реваскуляризации – 6,2 и 7,6% соответственно ($p=0,001$). Прием БК не оказывал значимого влияния на частоту фатального или нефатального инсульта, смерть от сердечно-сосудистых или других причин [32].

Влияние на уровень липопротеидов. Во всех исследованиях отмечалось снижение уровня ЛПНП на фоне приема БК. По данным 4 исследований CLEAR ($n=3623$) назначение БК пациентам с непереносимостью статинов привело к снижению среднего значения ЛПНП на 24,5% по сравнению с плацебо, а в группе пациентов, получавших максимально переносимые дозы статинов, – на 17,8%. Такое улучшение сохранялось до 52 недель наблюдения [37]. При исследовании фиксированной комбинации БК с эзетимибом снижение уровня ЛПНП, скорректированное по плацебо, было более выражено у пациентов, не получавших статинов, по сравнению с пациентами, получавшими низкие дозы статинов: –34,7 и –20,5% соответственно. Сравнительный анализ показал также более выраженное, скорректированное по плацебо, снижение уровня ЛПНП у пациентов с геСГХС ($n=112$) по сравнению с пациентами без геСГХС ($n=2897$): –22,3 и –18,3% соответственно [38].

Сходный характер снижения других липидных показателей отмечался при сравнении данных пациентов, получавших максимально переносимые дозы статинов, с данными пациентов с непереносимостью статинов: снижение уровня липопротеидов невысокой плотности (нелПВП) –13,1 и –20,4%, ТГ –11,1 и –16,2% и аполипротеина В –12,1 и –16,9% соответственно [37].

Влияние на уровень высокочувствительного СРБ. Применение БК ассоциировалось со стойким статистически значимым снижением уровня высокочувствительного СРБ во всех исследованиях CLEAR от 14 до 32% [32, 39], что указывает на возможное противовоспалительное действие БК. Клиническая значимость данного эффекта нуждается в подтверждении.

Безопасность

Анализ безопасности БК по данным 4 исследований CLEAR ($n=3621$), выполненный Н.Е. Vays и соавт. [40], показал, что частота НЯ, выявленных во время лечения этим препаратом, скорректированная по экспозиции, составила 87,1 и 82,9 случая на 100 пациенто-лет для БК и плацебо соответственно. При этом не было определено ни одного конкретного НЯ, повлиявшего на различие между группами. Наиболее

частой причиной отмены лечения была миалгия, которая наблюдалась реже у пациентов, получавших БК, чем у пациентов, получавших плацебо: 1,5 и 2,0 случая на 100 пациенто-лет соответственно. Наиболее частым серьезным НЯ, возникшем во время лечения, была нестабильная стенокардия: 1,5 и 1,7 случая на 100 пациенто-лет у пациентов, принимавших БК и плацебо соответственно.

Мышечные проявления. Сравнение мышечных симптомов показало, что применение БК не было ассоциировано с клинически значимым повышением частоты возникновения САМС [40]. Частота возникновения мышечных симптомов у пациентов при приеме БК составила 15,4 случая на 100 пациенто-лет по сравнению с 11,9 случая на 100 пациенто-лет на плацебо. Частота возникновения миалгии и мышечной слабости была сопоставима в группах БК и плацебо (5,8 vs 6,0 и 0,6 vs 0,7 на 100 пациенто-лет соответственно) [40]. В исследовании CLEAR Outcomes сообщалось о 2 пациентах (по одному из групп БК и плацебо), у которых клинические проявления НЯ соответствовали критериям рабдомиолиза согласно рекомендациям Согласительной группы Европейского общества по изучению атеросклероза (European Atherosclerosis Society Consensus Panel) [41]; эти события после анализа были расценены как не связанные с приемом БК [32].

Влияние на уровень мочевой кислоты и обострение подагры. Анализ влияния БК на уровень мочевой кислоты в крови по данным исследований CLEAR ($n=3621$) показал, что прием БК ассоциировался с небольшим повышением среднего значения уровня мочевой кислоты крови: на 0,82 мг/дл (14,5%) по сравнению с -0,02 мг/дл (-0,67%) у пациентов, получавших плацебо [40, 42]. Изменения развивались в течение 4 недель, были стабильны во времени и обратимы после отмены БК. Приступ подагры развился у 1,4% пациентов, принимавших БК, и у 0,4% пациентов, получавших плацебо, сообщалось о гиперурикемии у 1,7% пациентов, получавших БК, и у 0,6% пациентов, получавших плацебо. Частота острых приступов была выше у пациентов с подагрой в анамнезе и среди тех из них, у кого был повышен исходный уровень мочевой кислоты по сравнению с пациентами с его нормальным значением (БК 23,1 vs 5,7%; плацебо 9,5 vs 0%). 7 из 20 пациентов, у которых развился острый приступ подагры при лечении БК, получали противподагрическое лечение еще на этапе скрининга [40]. Анализ других исследований показал,

что у пациентов с исходным отсутствием в анамнезе подагры и повышения уровня мочевой кислоты частота развития приступов подагры на фоне лечения БК сопоставима с плацебо [43]. Предполагается, что причиной повышения концентрации мочевой кислоты и его последствий является ингибирование транспортеров, участвующих в экскреции мочевой кислоты: БК является слабым ингибитором OAT2, глюкуронид БК – OAT3 [44].

Влияние на активность печеночных ферментов. Частота повышения уровня печеночных ферментов в группах пациентов, получавших БК и плацебо, была 3,3 и 1,4 случая на 100 пациенто-лет соответственно. Независимо от продолжения или отмены приема БК активность трансаминаз возвращалась к <3 верхним границам нормы. Ни у одного из пациентов не отмечалось повышения уровня билирубина >2 верхних границ нормы, и ни один пациент не подходил под критерии возможного развития идиосинкратической гепатотоксичности (закона Хая) [40].

Влияние на уровень азота мочевины крови. Сообщалось о небольшом повышении у пациентов, получавших БК, среднего значения азота мочевины крови (1,7 vs 0,14 мг/дл для плацебо) и креатинина (0,048 vs 0,002 мг/дл для плацебо), которое развивалось в первые 4 недели лечения, было стабильным в период приема препарата и обратимым после окончания лечения [40]. Такая динамика указывает, что механизм повышения азота мочевины крови, вероятно, связан с ингибированием БК OAT2 [45].

Влияние на уровень гемоглобина крови. Сообщалось о снижении уровня гемоглобина в крови у некоторых пациентов, получавших БК. В группах пациентов с АССЗ и/или геСГХС, получавших максимально переносимые дозы статинов, у 4,9% было снижение уровня гемоглобина ≥ 2 г/дл и ниже нижней границы нормы у пациентов, получавших БК, по сравнению с 2,2% пациентов, получавших плацебо. В группе пациентов с непереносимостью статинов сходное снижение уровня гемоглобина произошло у 5,0% пациентов, получавших БК, тогда как прием плацебо не повлиял на этот показатель. Снижение уровня гемоглобина у пациентов на БК проявилось в первые 4 недели лечения, было стабильным во времени и обратимым после отмены БК [40]. Механизм данного изменения неясен.

Разрыв сухожилий. Разрыв или повреждение сухожилий отмечался у 10 пациентов (из них 9 мужчин), получавших БК. Все пациенты были из пула получавших максимально

переносимые дозы статинов и дополнительно имели от 1 до 3 других факторов риска: разрыв или повреждение сухожилия в анамнезе, травма, сахарный диабет, нарушение функции почек [40].

Холецистолитиаз. По результатам исследования CLEAR Outcomes при длительном приеме БК (40,6 мес.) отмечалось небольшое увеличение частоты случаев развития холецистолитиаза: у 2,2% пациентов, получавших БК, по сравнению с 1,2% у пациентов, получавших плацебо [32]. В менее продолжительных исследованиях такая тенденция не регистрировалась [33–36]. Данный вопрос требует проведения дополнительного мониторинга.

Другие НЯ. Наиболее часто встречающиеся НЯ при лечении БК независимо от наличия причинно-следственной связи (по сообщениям из 4 клинических исследований III фазы): назофарингит, инфекции мочевых путей и артралгия. Все эти НЯ возникали с более низкой частотой у пациентов в группе БК по сравнению с группой плацебо [40].

Межлекарственное взаимодействие: БК и статины. У пациентов, получавших максимально переносимые дозы статинов, дополнительный прием БК не приводил к увеличению частоты НЯ, характерных для САМС (миалгии возникли у 5,2% пациентов, получавших БК, vs 5,3% для плацебо, мышечная слабость – 0,5 vs 0,5% соответственно) [39]. Также не отмечалось связи частоты мышечных НЯ с интенсивностью фоновой терапии статинами [33]. Отсутствие усиления мышечных проявлений при комбинации статинов с БК объясняется отсутствием в мышечной ткани активного метаболита БК [31].

В инструкции по медицинскому применению препаратов БК¹¹ указано слабое взаимодействие БК с аторвастатином, правастатином и розувастатином: на фоне равновесной концентрации 180 мг БК после применения разовых доз отмечалось повышение AUC этих лекарственных средств и/или их метаболитов, кратное 1,4–1,7. Более значимо было увеличение AUC разовой дозы 40 и 80 мг симвастатина – в 2 раза. Поэтому рекомендовано соблюдать осторожность и избегать одновременного назначения высоких доз симвастатина с БК для предупреждения САМС. Причиной данного взаимодействия считается ингибирование БК и ее глюкуронидом транспортеров OATP1B1 или OATP1B3,

которые обеспечивают захват статинов из крови в гепатоциты [46, 47].

Использование комбинации БК со статинами может дать благоприятный результат. Исследовательской группой S.V. Jadhav и соавт. были построены модели «доза–ответ» для монотерапии БК и комбинации БК + статинов на данных 14 клинических исследований I–III фазы. На основании результатов, полученных с помощью этих моделей, был сделан вывод, что применение комбинации БК с самыми низкими клинически значимыми дозами статинов приведет к достижению липидоснижающего эффекта, соответствующего эффекту при 4-кратном увеличении дозы статина. Например, прогнозируемое снижение ХС-ЛПНП при дозе аторвастатина 80 мг – 54%, при комбинации аторвастатина 20 мг + БК 180 мг – также 54% [48].

Межлекарственное взаимодействие: БК и эзетимиб. В исследовании CLEAR Tranquility ($n=269$) пациенты, принимавшие эзетимиб в дозе 10 мг/сут не менее 4 недель, были рандомизированы в группы для приема БК 180 мг или плацебо. Было показано, что комбинация БК и эзетимиба снижала уровень ХС-ЛПНП на 28,5% по сравнению с его повышением на 1,8% у пациентов, получавших плацебо. Отмечалось более выраженное снижение уровня ЛПНП у пациентов, не получавших фоновой терапии статинами или другими липидоснижающими средствами, по сравнению с пациентами, получавшими низкие или очень низкие дозы статинов: –34,7 и –20,5% соответственно. Кроме того, применение комбинации БК с эзетимибом приводило к снижению уровня не-ЛПНП на 23,6%, ОХ на 18%, апополипротеина В на 19,3% и высокочувствительного СРБ на 31% [36].

Другие возможные межлекарственные взаимодействия, опосредованные транспортерами. Ингибирование БК и ее глюкуронидом в терапевтических концентрациях OATP1B1 и OATP1B3 может привести к взаимодействию не только со статинами, но и с другими лекарственными средствами, являющимися субстратами этих транспортеров: бозентан, фимасартан, глекапревир и др. [46], однако на данный момент описание случаев таких клинически значимых взаимодействий в литературе отсутствует.

БК и сахарный диабет. Пациенты, нуждающиеся в гиполипидемической терапии, часто являются группой риска развития сахарного диабета. Также подтвержден повышенный риск развития сахарного диабета у пациентов,

¹¹ <https://www.drugs.com/nexletol.html>

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nilemdo>

принимающих статины, в частности розувастатин, симвастатин и аторвастатин [49, 50]. Во всех исследованиях частота впервые выявленного диабета или ухудшения его течения была ниже у пациентов, принимавших БК, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо: 4,0 vs 5,6% [37] и 4,7 vs 6,4 случаев на 100 пациенто-лет [40]. Более того, такая же тенденция отмечалась в исследованиях комбинации БК с максимально переносимыми дозами статинов: в исследовании CLEAR Harmony ($n=2230$) частота вновь выявленного сахарного диабета через 52 недели лечения БК составила 3,3% по сравнению с 5,4% в группе плацебо [33]. Механизм этого явления, возможно, обусловлен свойством БК активировать АМФ-активируемую протеинкиназу [28, 31], которая подавляет глюконеогенез (аналогичным механизмом действия обладает метформин [51]).

Проведено несколько метаанализов эффективности и безопасности БК [52–56], в некоторые из них помимо исследований CLEAR были включены другие исследования, менее продолжительные и с меньшим количеством пациентов [57, 58]. Результаты этих метаанализов в целом подтверждают вышеуказанные данные.

Заключение

На основании проведенного анализа данных литературы установлено, что механизм действия БК, как и статинов, обусловлен снижением синтеза ацетил-КоА. Однако, будучи пролекарством, БК образует активную форму только в печени, поэтому ее прием не вызывает развития НР со стороны мышечной системы. Результаты, полученные в клинических исследованиях III фазы CLEAR, свидетельствуют о том, что применение БК способствовало снижению уровней ХС-ЛПНП,

ТГ, аполипопротеина В, а также высокочувствительного СРБ, который является дополнительным маркером системного воспаления, ассоциированного с АССЗ. Длительный прием БК приводил к уменьшению на 13% риска развития основных ССО: смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатальных инфаркта миокарда и инсульта или коронарной реваскуляризации. Анализ данных клинических исследований показал, что применение БК в комбинации со статинами позволило дополнительно снизить уровень ХС-ЛПНП и уменьшить дозу статинов при их плохой переносимости и/или снизить риск развития НР. Была также показана эффективность комбинации БК с эзетимибом для снижения уровня ХС-ЛПНП.

При анализе рисков применения БК по данным литературы выявлено, что у пациентов с повышенным уровнем мочевой кислоты в крови или подагрой в анамнезе применение этого препарата может вызвать приступ подагры. Таким пациентам следует проводить мониторинг уровня мочевой кислоты крови и при необходимости назначать уратснижающую терапию. В то же время применение БК не повышало риск развития сахарного диабета, а, напротив, показало снижение случаев впервые выявленного диабета по сравнению с плацебо, в том числе у пациентов, получавших высокоинтенсивную терапию статинами.

Таким образом, БК является эффективным и безопасным вариантом фармакотерапии дислипидемии у пациентов с высоким риском АССЗ как в комбинации со стандартной липидснижающей терапией, так и в качестве монотерапии или комбинации с эзетимибом при непереносимости статинов.

Литература / References

1. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223–49. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2)
2. Kjekshus J, Pedersen TR. Reducing the risk of coronary events: evidence from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol*. 1995;76(9):64C–8C. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)80473-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)80473-1)
3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67394-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67394-1)
4. Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, Virani SS, Lin S, Heidenreich PA. Association between intensity of statin therapy and mortality in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol*. 2017;2(1):47–54. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.4052>
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
6. Ежов МВ, Кухарчук ВВ, Сергиенко ИВ, Алиева АС, Анциферов МБ, Аншелес АА и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекоменда-

- ции 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471.
Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, Alieva AS, Antsiferov MB, Ansheles AA, et al Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471 (In Russ.).
<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>
7. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, 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.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
 8. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3168–209.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.002>
 9. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in adults. *Can J Cardiol*. 2021;37(8):1129–50.
<https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.016>
 10. Buettner C, Davis RB, Leveille SG, Mittleman MA, Mukamal KJ. Prevalence of musculoskeletal pain and statin use. *J Gen Intern Med*. 2008;23(8):1182–6.
<https://doi.org/10.1007/s11606-008-0636-7>
 11. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-associated side effects. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(20):2395–410.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.071>
 12. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dose statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19(6):403–14.
<https://doi.org/10.1007/s10557-005-5686-z>
 13. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding statin use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol*. 2012;6(3):208–15.
<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2012.03.003>
 14. Tournadre A. Statins, myalgia, and rhabdomyolysis. *Joint Bone Spine*. 2020;87(1):37–42.
<https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.01.018>
 15. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009;32(10):1924–9.
<https://doi.org/10.2337/dc09-0738>
 16. Ma T, Tien L, Fang CL, Liou YS, Jong GP. Statins and new-onset diabetes: a retrospective longitudinal cohort study. *Clin Ther*. 2012;34(9):1977–83.
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.08.004>
 17. Howard JP, Wood FA, Finegold JA, Nowbar AN, Thompson DM, Arnold AD, et al. Side effect patterns in a crossover trial of statin, placebo, and no treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(12):1210–22.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.022>
 18. Herrett E, Williamson E, Brack K, Beaumont D, Perkins A, Thayne A, et al.; StatinWISE Trial Group. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials. *BMJ*. 2021;372:n135.
<https://doi.org/10.1136/bmj.n135>
 19. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, et al. ASCOT Investigators. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet*. 2017;389(10088):2473–81.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31075-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31075-9)
 20. Moon J, Cohen Sedgh R, Jackevicius CA. Examining the nocebo effect of statins through statin adverse events reported in the food and drug administration adverse event reporting system. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2021;14(1):e007480.
<https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007480>
 21. Penson PE, Mancini GBJ, Toth PP, Martin SS, Watts GF, Sahebkar A, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group & International Lipid Expert Panel (ILEP). Introducing the 'Drucebo' effect in statin therapy: a systematic review of studies comparing reported rates of statin-associated muscle symptoms, under blinded and open-label conditions. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(6):1023–33.
<https://doi.org/10.1002/jcsm.12344>
 22. Леонова М.В. Эффекты ноцебо и друцебо в определении статин-индуцированных мышечных симптомов. *Медицинский Совет*. 2022;(17):136–42.
Leonova MV. Effects of nocebo and drucebo in determining statin-induced muscle symptoms. *Medical Council*. 2022;(17):136–42 (In Russ.).
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-136-142>
 23. Talic S, Marquina C, Ofori-Asenso R, Petrova M, Liew D, Owen AJ, et al. Persistence and adherence to statin therapy: a retrospective cohort study using the Australian national pharmacy data. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022;36(5):867–77.
<https://doi.org/10.1007/s10557-021-07199-7>
 24. Wong ND, Young D, Zhao Y, Nguyen H, Caballes J, Khan I, Sanchez RJ. Prevalence of the American College of Cardiology/American Heart Association statin eligibility groups, statin use, and low-density lipoprotein cholesterol control in US adults using the National Health and Nutrition Examination Survey 2011–2012. *J Clin Lipidol*. 2016;10(5):1109–18.
<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.06.011>
 25. Rezende Macedo do Nascimento RC, Mueller T, Godman B, MacBride Stewart S, Hurding S, de Assis Acurcio F, et al. Real-world evaluation of the impact of statin intensity on adherence and persistence to therapy: a Scottish population-based study. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(12):2349–61.
<https://doi.org/10.1111/bcp.14333>

26. Hagen AN, Ariansen I, Hanssen TA, Lappegård KT, Eggen AE, Løchen ML, et al. Achievements of primary prevention targets in individuals with high risk of cardiovascular disease: an 8-year follow-up of the Tromsø study. *Eur Heart J Open*. 2022;2(5):oeac061. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeac061>
27. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(10):1057–66. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.05.009>
28. Pinkosky SL, Groot PHE, Lalwani ND, Steinberg GR. Targeting ATP-citrate lyase in hyperlipidemia and metabolic disorders. *Trends Mol Med*. 2017;23(11):1047–63. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.09.001>
29. Pearce NJ, Yates JW, Berkhout TA, Jackson B, Tew D, Boyd H, et al. The role of ATP citrate-lyase in the metabolic regulation of plasma lipids. Hypolipidaemic effects of SB-204990, a lactone prodrug of the potent ATP citrate-lyase inhibitor SB-201076. *Biochem J*. 1998;334(Pt 1):113–9. <https://doi.org/10.1042/bj3340113>
30. Burke AC, Telford DE, Huff MW. Bempedoic acid: effects on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2019;30(1):1–9. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000565>
31. Pinkosky SL, Filippov S, Srivastava RA, Hanselman JC, Bradshaw CD, Hurley TR, 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. <https://doi.org/10.1194/jlr.M030528>
32. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med*. 2023;388(15):1353–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>
33. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1022–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803917>
34. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: the CLEAR wisdom randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(18):1780–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.16585>
35. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(7):e011662. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011662>
36. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis*. 2018;277:195–203. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002>
37. Banach M, Duell PB, Gotto AM, Laufs U, Leiter LA, Mancini GBJ, et al. Association of bempedoic acid administration with atherogenic lipid levels in phase 3 randomized clinical trials of patients with hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol*. 2020;5(10):1124–35. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2314>
38. Agarwala A, Quispe R, Goldberg AC, Michos ED. Bempedoic acid for heterozygous familial hypercholesterolemia: from bench to bedside. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:1955–63. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S251865>
39. Ballantyne CM, Bays H, Catapano AL, Goldberg A, Ray KK, Saseen JJ. Role of bempedoic acid in clinical practice. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(4):853–64. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07147-5>
40. Bays HE, Banach M, Catapano AL, Duell PB, Gotto AM, Laufs U, et al. Bempedoic acid safety analysis: pooled data from four phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol*. 2020;14(5):649–59.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.08.009>
41. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36(17):1012–22. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043>
42. Ray K, Bakris G, Banach M, Catapano A, Duell P, Mancini G, et al. Effect of bempedoic acid on uric acid and gout in 3621 patients with hypercholesterolemia: pooled analyses from phase 3 trials. *Eur Heart J*. 2020;41(Suppl 2):ehaa946.3001. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.3001>
43. Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA*. 2016;316(19):2008–24. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.15629>
44. Sun H, Wu Y, Bian H, Yang H, Wang H, Meng X, et al. Function of uric acid transporters and their inhibitors in hyperuricaemia. *Front Pharmacol*. 2021;12:667753. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.667753>
45. Ruscica M, Sirtori CR, Carugo S, Banach M, Corsini A. Bempedoic acid: for whom and when. *Curr Atheroscler Rep*. 2022;24(10):791–801. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01054-2>
46. Elsbey R, Hilgendorf C, Fenner K. Understanding the critical disposition pathways of statins to assess drug-drug interaction risk during drug development: it's not just about OATP1B1. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(5):584–98. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.163>
47. Shitara Y. Clinical importance of OATP1B1 and OATP1B3 in drug-drug interactions. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2011;26(3):220–7. <https://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-10-RV-094>
48. Jadhav SB, Crass RL, Chapel S, Kerschnitzki M, Sasiela WJ, Emery MG, et al. Pharmacodynamic effect of bempedoic acid and statin combinations: predictions from a dose-response model. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;8(6):578–86. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab064>

49. Laakso M, Kuusisto J. Diabetes secondary to treatment with statins. *Curr Diab Rep*. 2017;17(2):10. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0837-8>
50. Шпагина ОВ, Бондаренко ИЗ, Колесникова ГС. Терапия статинами ассоциирована с повышением уровня ИРФ-1 у больных ИБС без сахарного диабета. *Проблемы эндокринологии*. 2018;64(4):200–7. Shpagina OV, Bondarenko IZ, Kolesnikova GS. Statin administration is associated with higher IGF-1 levels in patients without diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(4):200–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl8759>
51. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577–85. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z>
52. Zhao X, Ma X, Luo X, Shi Z, Deng Z, Jin Y, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid alone or combining with other lipid-lowering therapies in hypercholesterolemic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2020;21(1):86. <https://doi.org/10.1186/s40360-020-00463-w>
53. Lin Y, Parco C, Karathanos A, Krieger T, Schulze V, Chernyak N, et al. Clinical efficacy and safety outcomes of bempedoic acid for LDL-C lowering therapy in patients at high cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *BMI Open*. 2022;12(2):e048893. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-048893>
54. Sayed A, Shazly O, Slipczuk L, Krittanawong C, Ba-loch F, Virani SS. 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*. 2023 Jun 1. <https://doi.org/10.1007/s10557-023-07474-9>
55. Khan MU, Khan MZ, Munir MB, Balla S, Khan SU. Meta-analysis of the safety and efficacy of bempedoic acid. *Am J Cardiol*. 2020;131:130–2. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.06.028>
56. Di Minno A, Lupoli R, Calcaterra I, Poggio P, Forte F, Spadarella G, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(15):e016262. <https://doi.org/10.1161/jaha.119.016262>
57. Thompson PD, MacDougall DE, Newton RS, Margulies JR, Hanselman JC, Orloff DG, et al. Treatment with ETC-1002 alone and in combination with ezetimibe lowers LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients with or without statin intolerance. *J Clin Lipidol*. 2016;10(3):556–67. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.12.025>
58. Gutierrez MJ, Rosenberg NL, Macdougall DE, Hanselman JC, Margulies JR, Strange P, et al. Efficacy and safety of ETC-1002, a novel investigational low-density lipoprotein-cholesterol-lowering therapy for the treatment of patients with hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(3):676–83. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.113.302677>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: И.А. Мазеркина – анализ литературы, написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов; Т.М. Букатина и Т.В. Александрова – критический пересмотр текста рукописи, обсуждение результатов, участие в формулировке выводов.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Irina A. Mazerkina analysed literature, drafted and edited the manuscript, and formulated the conclusions. Tatiana M. Bukatina and Tatiana V. Alexandrova critically revised the manuscript, discussed the study results, and contributed to formulating the conclusions.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Мазеркина Ирина Анатольевна, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>
mazerkina@expmed.ru

Букатина Татьяна Михайловна, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7597-2926>
bukatina@expmed.ru

Александрова Татьяна Владимировна, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3855-5899>
aleksandrova@expmed.ru

Irina A. Mazerkina, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>
mazerkina@expmed.ru

Tatiana M. Bukatina, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7597-2926>
bukatina@expmed.ru

Tatiana V. Alexandrova, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3855-5899>
aleksandrova@expmed.ru

Поступила 26.06.2023

После доработки 28.08.2023

Принята к публикации 30.09.2023

Received 26 June 2023

Revised 28 August 2023

Accepted 30 August 2023