

Kyselina bempedoová – praktický pohled

Barbora Nussbaumerová

Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika LF a FN v Plzni, UK v Praze

Aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění (ASKVO) jsou i přes možnosti kardiovaskulární (KV) prevence a snahu ji implementovat nejčastější příčinou morbiditu a mortality v rozvinutých zemích. Dyslipidemie, resp. hypercholesterolemie, patří spolu s arteriální hypertenzí, diabetem a nikotinismem k hlavním ovlivnitelným rizikovým faktorům v rámci primární a sekundární prevence ASKVO. I přes významný pokrok ve farmakoterapii těchto chorob, včetně hypercholesterolemie, není dosaženo doporučovaných cílových hladin sérových lipidů až u dvou třetin pacientů. Relativní novinkou mezi hypolipidemiky je kyselina bempedoová, inhibitor ATP-citrát lyázy. Omezuje endogenní syntézu cholesterolu, a tím snižuje hladinu LDL-cholesterolu, a následně incidenci KV příhod. Tato nová léčba získala příznivé výsledky v klinických studiích, zejm. ve studii CLEAR Outcomes. Kyselina bempedoová má perspektivu zejm. v kombinaci s ezetimibem u statinových intolerantů. Na závěr článku je uveden praktický návod současné možnosti indikace a kritérií úhrady.

Klíčová slova: kyselina bempedoová, účinnost, bezpečnost, studie CLEAR Outcomes, kritéria úhrady.

Bempedoic acid – a practical review

Atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD) remain the most common cause of morbidity and mortality in developed countries, despite the availability of cardiovascular (CV) prevention strategies and efforts to implement them. Dyslipidemia, particularly hypercholesterolemia, along with arterial hypertension, diabetes, and nicotine dependence, are among the main modifiable risk factors in both primary and secondary prevention of ASCVD. Despite significant progress in the pharmacotherapy of these conditions, including hypercholesterolemia, the recommended target serum lipid levels are not achieved in up to two-thirds of patients. A relatively new addition to the lipid-lowering medications is bempedoic acid, an ATP-citrate lyase inhibitor. It limits the endogenous synthesis of cholesterol, thereby reducing LDL-cholesterol levels and subsequently the incidence of CV events. This new treatment has shown favorable results in clinical trials, particularly in the CLEAR Outcomes study. Bempedoic acid holds promise, especially in combination with ezetimibe in statin-intolerant patients. The article concludes with a practical guide on current indications and reimbursement criteria.

Key words: bempedoic acid, efficacy, safety, CLEAR Outcomes study, reimbursement criteria.

Úvod

Snižování LDL-cholesterolu s cílem snížit morbiditu a mortalitu je paradigmatickým preventivním kardiologickým (1). Aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění jsou stále i přes možnosti KV prevence a snahu ji implementovat nejčastější příčinou morbiditu a mortality v rozvinutých zemích (2). V současné době máme k dispozici kromě zdůraznění implementace režimových opatření, účinnou farmakoterapii jako statiny, ezetimib, monoklonální protilátky nebo inkisiran ovlivňující enzym PCSK9, méně užívané fibráty a nově také kyselinu bempedoovou. Kyselina bempedoová (bempedoic acid, do češtiny někdy přepisováno

i jako kyselina bempedová) je nová léčivá látka používaná především k léčbě dyslipidemie, zejm. hypercholesterolemie. Tato látka patří do skupiny inhibitorů ATP (adenozin trifosfát)-citrát lyázy, které působí na související metabolismus lipidů ovlivněním a snížením endogenní syntézy LDL-chol v játrech (3). Tento proces vede ke zvýšení exprese LDL receptorů na povrchu jaterních buněk a zvýšenému vychytávání LDL-cholesterolu z krve. Obě tyto cesty vedou ke snížení celkové hladiny LDL-cholesterolu v oběhu. To je klíčové pro prevenci KV onemocnění. Kyselina bempedoová i statiny účinkují v totožné kaskádě, ale statiny mají své místo působení až o dva kroky níže než kyselina bempedo-

MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.
Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika LF a FN v Plzni, UK v Praze
nussbaumerova@fnplzen.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2025;71(2):119-123
Článek přijat redakcí: 17. 1. 2025
Článek přijat po recenzích: 25. 2. 2025

vá. Klíčovou zprávou pro statinové (pseudo)intoleranty je, že kyselina bempedoová na rozdíl od statinů působí pouze v játrech, a ne ve svalu, a proto její užívání nevede u léčených pacientů k rozvoji myalgií. Kyselina bempedoová je podávána ve formě proléčiva. Proléčivo je aktivováno po navázání na koenzym A katalyzovaný jaterní acyl-CoA syntetázou 1 (ASCV1L). Tím vznikne účinná forma bempedoyl-CoA. Expozice aktivní látky v systémové cirkulaci je limitovaná díky významnému first-pass efektu v játrech (4). To je jedním z důvodů velmi dobré tolerance léčby s nízkým výskytem nežádoucích účinků (5).

Klinické studie s kyselinou bempedoovou

Standardní dávkou kyseliny bempedoové, která byla podávána v klinických studiích a je předepisována i v klinické praxi, je 180 mg ve formě tablety. Metaanalýza 10 menších klinických studií, které zahrnovaly celkem 3 788 pacientů, byla první vlaštovkou přinášející důležité informace a data o ovlivnění různých rizikových faktorů ASKVO při léčbě kyselinou bempedoovou (6). Ovlivnění lipidogramu ukazuje tabulka 1 (6). Další metaanalýza přinesla podobné výsledky (7). Statisticky významně též poklesla hladina hsCRP (C-reaktivního proteinu stanoveného ultrasenzitivní metodou). Byl přítomen i pokles incidence nově diagnostikovaného diabetu mellitu (DM) a zhoršení jeho kompenzace (OR 0,59; 95% CI 0,39–0,9; $p = 0,01$). Tato informace je velice přínosná v kontextu prokázaného vzestupu incidence, resp. dřívější manifestace DM u rizikových osob léčených vysokými dávkami statinů, i když časnější rozvoj DM nepřevyšoval prospěch z terapie statinem (8). Ve studiích s kyselinou bempedoovou byl sledován výskyt nežádoucích účinků. Při léčbě kyselinou bempedoovou došlo ke statisticky významnému zvýšení hodnot jaterních transamináz ($p = 0,014$), hladiny kyseliny močové ($p = 0,045$) i kreatinkinázy (CK) ($p = 0,04$). Svalové obtíže, které jsou uváděny v souvislosti s léčbou statiny, byly při sledování bezpečnosti léčby podobné u aktivně léčených pacientů i u osob v placebové větvi i přes vzestup hladiny CK v aktivně léčené větvi (léčebná 1,5/100 paciento-roků vs. placebová 2,0/100 paciento-roků) (9). Vyšší incidence dnových záchvatů v souvislosti s léčbou kyselinou bempedoovou se většinou objevuje u osob s anamnézou dny a jak příznaky, tak zvýšené koncentrace kyseliny močové jsou po ukončení léčby reverzibilní (9). Tento nežádoucí účinek je s největší pravděpodobností způsoben inhibicí transportéru OATC2 v ledvinách. Jedná se o plně reverzibilní efekt, nejde o toxický vliv léčby. Obecně se v pozorováních neliší výskyt dalších nežádoucích účinků u aktivně léčených pacientů a u placeba, terapie je bezpečná a velmi dobře tolerovaná. Pozorované vedlejší účinky jsou mírné a reverzibilní.

Klíčovou studií s kyselinou bempedoovou je studie CLEAR Outcomes. Tato třífázová, dvojitě zaslepená, multicentrická randomizovaná kontrolovaná studie srovnávala účinek 180 mg kyseliny bempedoové a placeba na incidenci KV příhod u statinových intolerantů, kteří měli vysoké KV riziko a měli zvýšený LDL-cholesterolu (9). Do studie bylo zařazeno celkem 13 970 pacientů. Z nich bylo 6 992 randomizováno k léčbě kyselinou bempedoovou a 6 978 k užívání placeba. Průměrný věk ve studii byl 65,5 let; 48,1 % z léčebné větve a 48,4 % z placebové větve tvořily ženy. Průzkumu se zúčastnilo více než 1 200 center ve 32 zemích. Studie měla pokračovat do naplnění primárního endpointu u 1 620

účastníků, z nichž minimálně 810 mělo splňovat kritéria ischemické příhody (úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda). Minimální doba léčby byla stanovena na 36 měsíců, medián léčby na 42 měsíců (10).

Již v prosinci 2022 sponzor studie oznámil dosažení primárního endpointu, tedy statisticky signifikantního poklesu rizika 4bodového MACE u léčebné větve. Medián sledování účastníků studie byl 40,6 měsíců. Průměrná počáteční koncentrace LDL-cholesterolu u všech zařazených pacientů byla 3,6 mmol/l. Po 6 měsících podávání studijní medikace/placeba bylo v terapeutické větvi dosaženo většího absolutního poklesu LDL-cholesterolu o 0,756 mmol/l, což je snížení koncentrace LDL-cholesterolu o 21,1 % ve srovnání s placebovou větvi (10, 11). Incidence primárního cíle byla signifikantně nižší u jedinců užívajících kyselinu bempedoovou, a to o 13 % ve srovnání s pacienty užívajícími placebo: 819 příhod (11,7 %) vs. 927 příhod (13,3 %); HR 0,87; 95 % CI 0,79–0,96; $p = 0,004$. Absolutní rozdíl mezi větvemi v incidenci MACE byl 1,6 %, number needed to treat (NNT) bylo 62. Incidence složeného cíle (úmrtí z KV-příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda) byla také významně nižší při podávání kyseliny bempedoové, a to o 15 %: 575 (8,2 %) vs. 663 (9,5 %); HR 0,85; 95% CI, 0,76–0,96; $p = 0,006$. Výskyt fatálního i nefatálního infarktu myokardu byl snížen o 23 %: 261 (3,7 %) vs. 334 (4,8 %); HR 0,77; 95% CI 0,6–0,91; $p = 0,002$. Nutnost provedení koronární revaskularizace klesla o 19 %: 435 (6,2 %) vs. 529 (7,6 %); HR 0,81; 95% CI 0,72–0,92; $p = 0,001$. V terapeutické větvi nebyl pozorován žádný účinek na incidenci fatální či nefatální cévní mozkové příhody (HR 0,85; 0,67–1,07), úmrtí z KV příčin (HR 1,04; 0,88–1,24) a úmrtí z jakýchkoli příčin (HR 1,03; 0,90–1,18). Podávání kyseliny bempedoové vedlo k poklesu sekundárního endpointu, což byla hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris, a to o celých 34 % (HR 0,66; 0,50–0,86) (11, 12). Studie CLEAR Outcomes prokázala účinnost kyseliny bempedoové při snižování hladin LDL-cholesterolu u pacientů, kteří mají hypercholesterolemii a vysoké KV riziko a otevřela dveře tomuto léku zejm. pacientům, kteří nemohou užívat statiny pro jejich intolerance nebo kontraindikaci.

Praktický pohled – aktuální možnosti preskripce a úhrady

Stejně jako u dalších léků nejsou kritéria indikace totožná s kritériem úhrady (13, 14). Souhrnně lze říci, že indikací je hypercholesterolemie nebo smíšená dyslipidemie u pacientů v primární i sekundární prevenci ASKVO, kteří nedosahují cílových hladin LDL-cholesterolu. Kyselina bempedoová může být u těchto pacientů podána v kombinaci s dostupnými hypolipidemiky nebo bez nich.

Přípravek s preskripčním omezením je oprávněně předepsat k úhradě zdravotní pojišťovnou pouze lékař se specializovanou způsobilostí s označením odbornosti uvedené v preskripčním omezení, který má pro tuto specializovanou způsobilost uzavřenu se zdravotní pojišťovnou smlouvu o poskytování předmětné zdravotní služby, nebo jím písemně pověřený jiný lékař (delegovaná preskripce). Kyselinu bempedoovou může předepsat specializace vnitřní lékařství, kardiologie, angiologie, diabetologie a geriatric. Pacient musí adherovat k dietě a užívané farmakoterapii. O adherenci je žádoucí provést zápis do zdravotnické dokumentace. Pro úhradu léčby kyselinou bempedoovou je nutné

Inzerce

nejdříve prokázat statinovou intoleranci. Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Měl by být testován atorvastatin- a rosuvastatin a testovány by měly být i nízké dávky. Intolerance obou statinů musí být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení totožného nebo jiného statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující 4násobek horních mezí bez klinické symptomatologie.

Kyselina bempedoová je hrazena jako add-on terapie k samotnému ezetimibu u nemocných, kteří mají intoleranci nebo kontraindikaci statinu a zároveň nesplňují úhradové podmínky pro užívání PCSK9 inhibitorů (PCSK9i) ani inkisiranu nebo tyto přípravky nemohou užívat z důvodu jejich intolerance (vč. neschopnosti pacienta tolerovat injekční léčbu) či kontraindikace. Dávka ezetimibu není definována. V primární prevenci ASKVO uvažujeme o léčbě PCSK9i/inkisiranem v rámci kritéria úhrady pouze u pacientů s familiární hypercholesterolemií. S příchodem kyseliny bempedoové mohou nyní i statinová intoleranti v primární prevenci ASKVO s vysokým/velmi vysokým KV rizikem bez familiární hypercholesterolemie získat do léčby účinné hypolipidemikum ke snížení jejich KV rizika. Kyselina bempedoová je hrazena při stávající léčbě ezetimibem, která nevedla k poklesu hodnoty LDL-C alespoň na 2,6 mmol/l u pacientů ve vysokém KV riziku nebo alespoň na 1,8 mmol/l u pacientů ve velmi vysokém KV riziku. KV riziko stanovíme dle tabulek SCORE2, nebo pohodlně na webové stránce www.heartscore.org.

Účinek terapie je třeba zhodnotit v 16. týdnu (+/- 4 týdny) léčby, a pokud nedojde k alespoň 10% poklesu LDL-cholesterolu v porovnání s hodnotou před zahájením léčby kyselinou bempedoovou, léčba není dále hrazena. Zjištěná hodnota LDL-cholesterolu musí být zaznamenána v klinické dokumentaci. Úhrada kyseliny bempedoové je ukončena při prokazatelné nespolečnosti pacienta. V případě deklarované účinnosti a dobré tolerance léčby je možno pokračovat fixní kombinací kyseliny bempedoové s ezetimibem. Samotná kyselina bempedoová se jmenuje Nilemdo a fixní kombinace s 10 mg ezetimibu nese jméno Nustendi.

Jak je uvedeno výše, kyselina bempedoová nemá frekventní a závažné nežádoucí účinky. Nejčastěji nežádoucími účinky během pilotních studií hlášenými v souvislosti s kyselinou bempedoovou byly kromě zmíněné hyperurikémie (3,8 %) bolest v končetinách (3,1 %)

a anémie (2,5 %). Více pacientů užívajících kyselinu bempedoovou oproti těm užívajícím placebo ukončilo léčbu z důvodů svalových křečí (0,7 % oproti 0,3 %), průjmů (0,5 % oproti < 0,1 %), bolesti končetin (0,4 % oproti 0) a nevolnosti (0,3 % oproti 0,2 %), třebaže rozdíly mezi kyselinou bempedoovou a placebem nebyly významné (9–11).

Dávku kyseliny bempedoové není třeba upravovat u starších osob a u osob s lehkou až střední poruchou funkce ledvin. Co se týče pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (definovanou jako odhadovaná míra glomerulární filtrace (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m²), jsou k dispozici jen omezené údaje. U pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin na dialýze nebyla léčba zkoumána a nelze zde vyloučit vyšší frekvenci nežádoucích účinků. I tak není striktní kontraindikace podání. Přípravek nesmí být podán těhotným a kojícím. Ženy ve fertilním věku mají mít zabezpečenou účinnou antikoncepci. Při plánování mateřství je třeba nejdříve přerušit hypolipidemika, a teprve poté antikoncepci. Pokud dojde při léčbě kyselinou bempedoovou k dnavému záchvatu, je třeba léčbu ukončit. Před léčbou je doporučeno vyšetřit hodnoty jaterních aminotransferáz. Při přetrvávání hodnoty hladiny aminotransferáz > 3 × ULN v průběhu léčby by měla být léčba kyselinou bempedoovou též ukončena (13, 14).

Praktický pohled – jak velké snížení LDL-cholesterolu lze dosáhnout kyselinou bempedoovou/kombinacemi

Vzhledem k úhradovým podmínkám je kyselina bempedoová primárně určena do kombinace s ezetimibem pro pacienty s vysokým a velmi vysokým KV rizikem v primární prevenci ASKVO, kteří netolerují statin a nesplní úhradová kritéria PCSK9i/inkisiranu. V kombinaci s ostatními hypolipidemiky kromě ezetimibu kyselina bempedoová hrazena není. Existují pacienti, kteří jsou ochotni kyselinu bempedoovou hradit sami při nesplnění kritéria úhrady. Může se jednat o primární odmítače statinů nebo o pacienty se středním KV rizikem, kde je indikovaná hypolipidemická léčba, ale statin není tolerován, nebo o pacienty, kteří netolerují ezetimib nutný do kombinace. Existují pacienti, kteří netolerují statin a splní kritéria úhrady pro PCSK9i nebo inkisiran (familiární hypercholesterolemie nebo pacienti s ASKVO), ale současně nedosáhnou cílové hladiny LDL-cholesterolu. Při této nákladné léčbě PCSK9i nebo inkisira-

Tab. 2. Účinnost kyseliny bempedoové v kombinační léčbě (1, 12)

Léčba	Pokles LDL-cho. v %
Kyselina bempedoová v monoterapii	17–27
Kyselina bempedoová + ezetimib	38
Kyselina bempedoová + nízká dávka statinu	40–45
Kyselina bempedoová + nízká dávka statinu + ezetimib	55–60
Kyselina bempedoová + střední dávka statinu	50–55
Kyselina bempedoová + střední dávka statinu + ezetimib	64
Kyselina bempedoová + vysoká dávka statinu	65
Kyselina bempedoová + vysoká dávka statinu + ezetimib	70–75
Kyselina bempedoová + ezetimib + PCSK9i	80–85
Kyselina bempedoová + vysoká dávka statinu + ezetimib + PCSK9i	> 85

PCSK9i – PCSK9 inhibitor; LDL-cho – LDL-cholesterol

Tab. 1. Vliv monoterapie kyselinou bempedoovou na lipidogram (upraveno dle 6, 7)

Rizikový faktor	Účinek kyseliny bempedoové		p
	Mean deviation (%)	95% CI (%)	
Celkový cholesterol (mmol/l)	-14,94	-17,31; -12,57	< 0,001
LDL cholesterol	-22,94	-26,63; -19,25	< 0,001
HDL cholesterol (mmol/l)	-5,83	-6,14; -5,52	< 0,001
nonHDL cholesterol (mmol/l)	-18,17	-21,14; -15,19	< 0,001
Triglyceridy (mmol/l)	-1,51	-3,75; 0,74	0,189
Apo A	-1,83	-5,25; 1,56	0,29
Apo B	15,18	-17,41; -12,95	< 0,001

nem už do kombinace kyselina bempedoová nezávisle na užití ezetimibu hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění není. Tito pacienti si pak mohou kyselinu bempedoovou sami hradit, pokud je třeba, aby kombinační léčbou dosáhli cílové hladiny LDL-cholesterolu (konkrétně v naší lipidové poradně máme takové dva muže po srdečním infarktu, kteří jsou absolutními intoleranty statinů i ezetimibu a přidáním kyseliny bempedoové jako samoplátci k užívání PCSK9i dosáhli cílové hladiny LDL-cholesterolu pro velmi vysoké KV riziko). Tabulka 2 shrnuje potenciál kombinační léčby kyseliny bempedoové s dalšími hypolipidemiky.

Závěr

Snížování LDL-cholesterolu s cílem snížení KV rizika a s ním spojené snížení morbidit a mortality je paradigmatickým preventivním kardiologickým. Kyselina bempedoová je účinné hypolipidemikum s nízkým potenciálem nežádoucích účinků, ověřené zejm. v klinické studii CLEAR Outcomes. Ideální účinnost vykazuje v kombinační léčbě a z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena v kombinaci s ezetimibem u pacientů s velmi vysokým a vysokým KV rizikem a hypercholesterolemii, kteří netolerují nebo nemohou užívat statin.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno programem Cooperatio. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. [ESC Scientific Document Group]. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-188. Available from DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>>.
2. P Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. [GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group]. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. J Am Coll Cardiol. 2020;76(25):2982-3021. Available from DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>>.
3. Penson P, McGowan M, Banach M. Evaluating bempedoic acid for the treatment of hyperlipidaemia. Expert Opin Investig Drugs. 2017;26(2):251-259. Available from DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/13543784.2017.1280458>>.
4. 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. Available from DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ncomms13457>>.
5. Ballantyne CM, Davidson MH, Macdougall DE, et al. Efficacy and safety of a novel dual modulator of adenosine triphosphate-citrate lyase and adenosine monophosphate-activated protein kinase in patients with hypercholesterolemia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. J Am Coll Cardiol. 2013;62(13):1154-1162. Available from DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.050>>.
6. Cicero AFG, Fogacci F, Hernandez AV, et al. Lipid, Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration G, the International Lipid Expert P. Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2020;17(7): e1003121. Available from DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003121>
7. Banach M, Duell PB, Gotto AM Jr, 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):1124-1135. Available from DOI: <<http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2314>>.
8. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. Lancet. 2012;380(9841):565-571. Available from DOI: <[http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61190-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61190-8)>.
9. 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):649-659 e6. Available from DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2020.08.009>>.
10. Nicholls S, Lincoff AM, Bays HE, et al. Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: Evaluating the effect of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance. Am Heart J. 2021;235:104-112. Available from DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2020.10.060>>.
11. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. N Engl J Med. 2023 388(15):1353-1364. Available from DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>>.
12. Tůmová E, Vrablík AM. Kyselina bempedoová v kontextu současných možností hypolipidemické léčby a výsledků studie CLEAR OUTCOMES. AtheroRev. 2023;8(2):85-94.
13. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200612148391/anx_148391_cs.pdf
14. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240510162509/anx_162509_cs.pdf