

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicisciences.com



Bempedoic acid for the treatment of dyslipidemia

Miglė Montvidaitė¹

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Background. Dyslipidemia is the imbalance of lipids in blood serum, which are usually increased. Typically, statins are the first-choice drug for the treatment of dyslipidemia, although they are often associated with adverse side effects and the target lipid concentration is not always achieved. According to latest research, bempedoic acid is another suitable medication for treating dyslipidemia.

Aim: to review the effectiveness of treatment of dyslipidemia with bempedoic acid based on recent literature.

Methods. A literature review was performed using PubMed and ScienceDirect databases. Scientific articles were analyzed according to keywords and their combinations: dyslipidemia, hypercholesterolemia, bempedoic acid.

Results. Bempedoic acid is suitable for the treatment of primary hypercholesterolemia in adults, as well as an adjunct to statins or as an alternative when statin therapy is not tolerated or contraindicated. Scientific research reveals that bempedoic acid decreases low-density lipoprotein (LDL) cholesterol by 17-24 percent. However, the most effective reduction of LDL cholesterol is achieved with the combined use of statins, bempedoic acid and ezetimibe, which is over 60 percent.

Conclusion. Bempedoic acid monotherapy is not as effective in the treatment of dyslipidemia compared to maximally tolerated statin therapy. However, administration of bempedoic acid in combination with statins and ezetimibe may be beneficial for patients who fail to achieve target lipid levels with statins. Bempedoic acid is also a suitable alternative in case of statin intolerance.

Keywords: dyslipidemia, hypercholesterolemia, bempedoic acid.

Bempedono rūgštis dislipidemijos gydymui: literatūros apžvalga

Miglė Montvidaitė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Dislipidemija – tai lipidų koncentracijos pokyčiai kraujo serume, dažniausiai jų padidėjimas. Įprastai statinai yra pirmo pasirinkimo vaistas dislipidemijai gydyti, tačiau šių medikamentų vartojimas neretai siejamas su šalutiniu poveikiu pacientų sveikatai, ne visada pasiekama tikslinė lipidų koncentracija, todėl vis ieškoma alternatyvų. Naujausiais mokslinių tyrimų duomenimis, bempedono rūgštis taip pat yra tinkamas medikamentas dislipidemijai gydyti, tačiau iškyla klausimas, ar jis gali pakeisti gydymą statiniais.

Tikslas. Remiantis naujausia literatūra, apžvelgti dislipidemijos gydymo bempedono rūgštimi efektyvumą.

Metodika. Atlikta literatūros apžvalga naudojant PubMed ir ScienceDirect duomenų bazines. Buvo analizuoti moksliniai straipsniai pagal raktinius žodžius bei jų kombinacijas: dislipidemija, hipercholesterolemija, bempedono rūgštis.

Rezultatai. Bempedono rūgštis yra tinkama suaugusiųjų pirminei hipercholesterolemijai gydyti, taip pat kaip papildoma priemonė, skiriant statinus arba kaip alternatyva jiems, kai gydymas statiniais netoleruojamas ar yra kontraindikacijų. Mokslinių tyrimų rezultatai rodo, kad vartojant šį preparatą be kitų papildomų medikamentų dislipidemijai gydyti, mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio sumažėja 17-24 proc. Tačiau efektyviausiai MTL cholesterolio kiekį mažina statinų, bempedono rūgšties bei ezetimibo kombinuotas vartojimas, tai yra virš 60 proc.

Išvados. Monoterapija bempedono rūgštimi nėra tokia efektyvi dislipidemijos gydymui, lyginant su gydymu maksimaliai toleruojamomis statinų dozėmis. Tačiau, bempedono rūgšties skyrimas kartu su statiniais, ezetimibu, ar visų trijų šių medikamentų skyrimas kartu, gali būti naudingas pacientams, kuriems nepavyksta pasiekti tikslinės lipidų koncentracijos, vartojant tik statinus. Bempedono rūgštis taip pat tinkama alternatyva asmenims, kurie sunkiai toleruoja dislipidemijos gydymą statiniais, kadangi rečiau sukelia šalutinius poveikius.

Raktažodžiai: dislipidemija, hipercholesterolemija, bempedono rūgštis.

1. Įvadas

Dislipidemija – tai lipidų koncentracijos pokyčiai kraujo serume, dažniausiai jų padidėjimas. Dislipidemija yra vienas svarbiausių širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių [1]. Padidėjus bendrojo ir mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio, trigliceridų (TG) ir lipoproteino (a) kiekiui, taip pat sumažėjus didelio tankio lipoproteinų (DTL) kiekiui, didėja aterosklerozės rizika [2]. Aterosklerozė yra pagrindinis širdies ir kraujagyslių ligų komponentas ir kasmet sukelia daugiau nei 4 milijonus mirčių Europoje [3].

Įprastai statinai yra pirmo pasirinkimo vaistas dislipidemijai gydyti, tačiau šių medikamentų vartojimas neretai siejamas su šalutiniu poveikiu pacientų sveikatai [4]. Dažniausiai pasireiškiantis nepageidaujamas reiškinys - mialgija, kuria skundžiasi apie 9,6 proc. vartotojų [5]. Be to, gydymas tik statiniais ne visada padeda pasiekti tikslinę lipidų koncentraciją kraujyje, todėl vis ieškoma alternatyvų [6]. Naujausiais mokslinių tyrimų duomenimis, bempedono rūgštis yra tinkamas medikamentas dislipidemijai gydyti, tačiau iškyla klausimas, ar jis gali pakeisti įprastą gydymą statiniais.

2. Metodika

Literatūros apžvalga buvo atlikta naudojant PubMed ir ScienceDirect duomenų bazes. Analizuoti moksliniai straipsniai pagal raktinius žodžius ir jų kombinacijas: dislipidemija, hipercholesterolemija, bempedono rūgštis. Į apžvalgą įtraukta 19 straipsnių, kurie publikuoti anglų kalba ir esantys ne senesni nei 5 m.

3. Rezultatai

3.1 Bempedono rūgšties veikimo mechanizmas

Bempedono rūgštis yra naujas lipidų kiekį mažinantis medikamentas, kuris veikia slopindamas fermentą adenozino trifosfato citrato liažę (ATCL) [7,8]. ATCL susidaro prieš 3-hidroksi-3-

metil-glutaril-kofermento A (HMG-CoA) reduktazę, kuris yra statinų slopinamas fermentas [7]. Bempedono rūgštis yra neaktyvus provaistas (ETC-1002), aktyvuojamas kepenyse, jungiantis prie kofermento A (CoA). Bempedono rūgštis virsta į ETC-1002-CoA, slopina ATCL, taip nutraukia cholesterolio sintezę kepenyse ir mažina MTL cholesterolio kiekį kraujyje [9]. Kadangi bempedono rūgštis pagrinde aktyvuojama kepenų ląstelėse, o ne riebaliniame audinyje bei raumenų ląstelėse, poveikis raumenims nėra būdingas [10,11].

3.2. Bempedono rūgšties efektyvumas ir šalutinis poveikis

Nuo 2020 m. Europos vaistų agentūra patvirtino bempedono rūgšties skyrimą suaugusiųjų pirminei hipercholesterolemijai gydyti, taip pat kaip papildomą priemonę, skiriant statinus arba kaip alternatyvą jiems, kai gydymas statiniais netoleruojamas ar yra kontraindikacijų [12,13]. Vaistas yra skiriamas 180 mg doze kartą per dieną [14]. Mokslinių tyrimų rezultatai rodo, kad vartojant šį preparatą, MTL cholesterolio sumažėja 17-24 proc. [15–17]. Bempedono rūgštis įprastai yra gerai toleruojama, o su raumenimis susijusių simptomų kliniškai reikšmingai nepadidėja. Dažniausias šio medikamento šalutinis poveikis yra šlapimo rūgšties padidėjimas kraujo serume, kuris pasireiškia 2,1 proc. vartotojų. Vidutiniškai stebėtas šlapimo rūgšties padidėjimas 49 $\mu\text{mol/l}$ [8,14]. Tai pat būdingi dažnesni ūmios podagros priepuoliai pacientams, kuriems podagra buvo nustatyta prieš gydymą bempedono rūgštimi. Juos patyrė 1,4 proc. pacientų [18].

3.3. Bempedono rūgšties vartojimas kartu su statiniais

Vartojant statinus didelėmis dozėmis dislipidemijai gydyti, MTL cholesterolio kiekis kraujyje įprastai sumažinamas vidutiniškai 50 proc., vartojant

vidutinėmis dozėmis – apie 30 proc. [9]. Tačiau, nustatyta, kad tik 17 proc. pacientų, turinčių didelę riziką mirti nuo aterosklerotinės širdies ir kraujagyslių ligos, ir vartojantys didžiausią toleruojamą statinų grupės vaistinio preparato dozę dislipidemijai gydyti, pasiekia tikslinę MTL cholesterolio koncentraciją kraujyje [7]. Tokiu atveju tikslinga skirti kombinuotą terapiją, pavyzdžiui, pridant bempedono rūgštį. Gydomo efektyvumas padidėja 15-20 proc [14].

Be to, kombinuotas dislipidemijos gydymas statiniais ir bempedono rūgštimi leidžia sumažinti vartojamą statinų dozę 4 kartus. Pavyzdžiui, skiriant 80 mg atorvastatino, pasiekiamas toks pat MTL cholesterolio mažinimo rezultatas, kaip skiriant 20 mg atorvastatino ir 180 mg bempedono rūgšties. Mažinant skiriamo statino dozę padedama pacientams išvengti nepageidaujamų reiškinių, kurie būdingi didelių statinų dozių vartojimui [19].

3.4. Bempedono rūgšties vartojimas kartu su ezetimibu ir statiniais

Ezetimibas – kitas vaistinis preparatas dislipidemijai gydyti, kuris veikia slopindamas cholesterolio absorbciją žarnyne. Šis medikamentas sumažina MTL cholesterolį 15-22 proc. [3]. Siekiant išsiaiškinti efektyviausią dislipidemijos gydymo būdą, buvo atlikti moksliniai tyrimai, kurie analizavo pacientų MTL cholesterolio kiekį, vartojant maksimalią toleruojamą ar vidutinę dozę statinų bei 180 mg bempedono rūgšties ar 10 mg ezetimibo arba visus tris šiuos vaistus. Tyrimų rezultatai atskleidė, jog efektyviausiai MTL cholesterolio kiekį mažina statinų, bempedono rūgšties bei ezetimibo kombinuotas vartojimas, tai yra virš 60 proc. [5,19,20].

4. Išvados

Monoterapija bempedono rūgštimi nėra tokia efektyvi dislipidemijos gydymui, lyginant su gydymu maksimaliai toleruojamomis statinų

dozėmis. Tačiau, bempedono rūgšties skyrimas kartu su statiniais, ezetimibu, ar visų trijų šių medikamentų skyrimas kartu, gali būti naudingas pacientams, kuriems nepavyksta pasiekti tikslinės lipidų koncentracijos, vartojant tik statinus. Bempedono rūgštis taip pat tinkama alternatyva asmenims, kurie sunkiai toleruoja dislipidemijos gydymą statiniais, kadangi rečiau sukelia šalutinius poveikius. Skiriant šį medikamentą reikėtų atkreipti dėmesį į pacientų ureminius rodiklius.

Literatūros šaltiniai

1. Andrejevaitė V, Aranauskas R, Arštiklytė I, Ašoklis R, Barysienė J, et al. Šeimos medicina: šiuolaikinis ligų diagnostikos, gydymo ir prevencijos vadovas. Vilnius; 2021.
2. Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocr Rev.* 2022 Jul 13;43(4):611–53.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskina KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019 Nov 1;290:140–205.
4. Jang AY, Lim S, Jo SH, Han SH, Koh KK. New Trends in Dyslipidemia Treatment. *Circ J.* 2021;85(6):759–68.
5. Biolo G, Vinci P, Mangogna A, Landolfo M, Schincariol P, Fiotti N, et al. Mechanism of action and therapeutic use of bempedoic acid in atherosclerosis and metabolic syndrome. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Oct 28;9.
6. Gunn LH, McKay AJ, Feng A, Louie MJ, Ballantyne CM, Ray KK. Estimated cardiovascular benefits of bempedoic acid in patients with established cardiovascular disease. *Atheroscler Plus.* 2022 Aug 1;49:20.
7. Banach M, Penson PE, Farnier M, Fras Z, Latkovskis G, Laufs U, et al. Bempedoic acid in the management of lipid disorders and cardiovascular

- risk. 2023 position paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Prog Cardiovasc Dis*. 2023 Mar 7;
8. Ballantyne CM, Bays H, Catapano AL, Goldberg A, Ray KK, Saseen JJ. Role of Bempedoic Acid in Clinical Practice. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021 Aug 1;35(4):853–64.
9. Patti G, Cavallari I, Cesaro A, Gragnano F, Riva L, Fimiani F, et al. Use of bempedoic acid for LDL cholesterol lowering and cardiovascular risk reduction: a consensus document from the Italian study group on atherosclerosis, thrombosis and vascular biology. *Vascul Pharmacol*. 2023 Feb 1;148:107137.
10. Masana Marín L, Plana Gil N. Bempedoic acid. Mechanism of action and pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. *Clin Investig Arterioscler*. 2021 May 1;33 Suppl 1:53–7.
11. Kim KA, Park HJ. New Therapeutic Approaches to the Treatment of Dyslipidemia 2: LDL-C and Lp(a). *J Lipid Atheroscler*. 2023 Jan 1;12(1):37.
12. 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.
13. Averna M, Bilato C, Sesti G. Clinical evaluation of bempedoic acid for the treatment of hyperlipidaemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022 Jan 1;32(1):17–20.
14. Goit R, Saddik SE, Dawood SN, Rabih AM, Niaj A, Raman A, et al. Bempedoic Acid's Use as an Adjunct in Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Coronary Artery Disease: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Oct 4;14(10).
15. Ruscica M, Sirtori CR, Carugo S, Banach M, Corsini A. Bempedoic Acid: for Whom and When. *Curr Atheroscler Rep*. 2022 Oct 1;24(10):791.
16. Masana L, Plana N, Andreychuk N, Ibarretxe D. Lipid lowering combination therapy: From prevention to atherosclerosis plaque treatment. *Pharmacol Res*. 2023 Apr 1;190:106738.
17. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Apr 1;27(6):593.
18. Hiremath J, Mohan JC, Hazra P, Sawhney JS, Mehta A, Shetty S, et al. Bempedoic Acid for Lipid Management in the Indian Population: An Expert Opinion. *Cureus*. 2023 Feb 24;15(2).
19. 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 Hear J — Cardiovasc Pharmacother*. 2022 Sep 3;8(6):578.
20. Bosco G, Di Giacomo Barbagallo F, Spampinato S, Lanzafame L, Di Pino A, Piro S, et al. Management of Statin Intolerant Patients in the Era of Novel Lipid Lowering Therapies: A Critical Approach in Clinical Practice. *J Clin Med*. 2023 Mar 1;12(6).