

· 未来药物 ·

抑制三磷酸腺苷柠檬酸裂解酶的降胆固醇新药——bempedoic acid

吴乾杰, 刘洋*

(沈阳药科大学 制药工程学院 基于靶点的药物设计与研究教育部重点实验室, 沈阳 110016)

【摘要】 Bempedoic acid (ETC-1002) 是由美国生物制药公司 Esperion 公司研发的一种新型口服降脂药物, 目前正在临床Ⅲ期研究。Bempedoic acid 通过抑制三磷酸腺苷柠檬酸裂解酶来降低胆固醇合成。该药单独或与阿托伐他汀、依泽替米贝进行二联或者三联用药, 可将低密度脂蛋白降低 17% ~ 45%, 同时还可以降低非高密度脂蛋白胆固醇、C-反应蛋白和载脂蛋白 B 的水平。与他汀类药物相比, bempedoic acid 仅在肝脏中代谢为活性形式, 而在非骨骼肌中不代谢转化。因此不会导致他汀类药物使用过程中经常出现的肌肉不良反应。本文对其基本信息、作用机制、临床试验信息进行概述。

【关键词】 bempedoic acid; 三磷酸腺苷柠檬酸裂解酶; 低密度脂蛋白胆固醇

【中图分类号】 R741

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2019)05-0001-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.05.001

A new cholesterol-lowering drug that inhibits adenosine triphosphate citrate lyase—bempedoic acid

WU Qian-jie, LIU Yang*

(School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Key Laboratory of Structure-Based Drug Design & Discovery of Ministry of Education, Shenyang 110016, China)

【Abstract】 Bempedoic acid (ETC-1002) is a new oral lipid-lowering drug developed by Esperion. Now it's under Phase III clinical studies. It can reduce cholesterol synthesis through inhibition of adenosine triphosphate citrate lyase. When used alone or in various combinations with atorvastatin and/or ezetimibe, the LDL-C lowering effect of this drug ranged from 17% to 45%. Meanwhile it can reduce levels of non-high-density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and apo-lipoprotein B. In contrast to statins, bempedoic acid is converted to the active agent only in the liver and not in non-skeletal muscle, thus without the muscle side effects of statins. In this paper, the basic information, mechanisms, clinical trials are summarized.

【Key words】 bempedoic acid; adenosine triphosphate citrate lyase; low density lipoprotein cholesterol

血脂异常尤其是低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平升高是动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 发生的重要原因。据《中国成人血脂异常防治指南 (2016 修订版)》报道^[1], 现今中国成人血脂异常总体患病率高达 40.4%, 预测 2010—2030 年中国的心血管事件将增加约 920 万例。为减少 ASCVD 的恶性增加, 可将 LDL-C 作为降低血脂的最主要的靶点^[2]。

目前临床上最常用的降脂类药物为他汀类药物, 如阿托伐他汀、瑞舒伐他汀和匹伐他汀等。但是在临床使用过程中发现他汀类药物会导致肌痛 [肌肉疼痛、抽筋和 (或) 无力], 常常导致药物剂量限制、依从性差甚至停药^[3]。据估计, 美国有 200 万 ~ 700 万患者因肌肉不适而停止了他汀类药物的治疗^[3]。因此各大制药公司投入大量精力进行全新作用机制的高效、安全降脂药物的研发。

Bempedoic acid (ETC-1002) 是由美国生物制

[收稿日期] 2019-03-21

[作者简介] 吴乾杰, 男, 硕士; 研究方向: 新药设计与合成; E-mail: 824796325@qq.com

[通信作者] *刘洋, 男, 副教授; 研究方向: 活性天然产物的合成与结构改造; E-mail: ly_ly_ly_99@sina.com

药公司 Esperion 公司研发的一种新型口服降脂药物, 该药物为前药分子, 在体内代谢为 ETC-1002-CoA, 其通过抑制三磷酸腺苷柠檬酸裂解酶 (adenosine triphosphate citrate lyase, ACL) 来发挥降脂作用。而 ACL 是脂质生物合成途径中 HMG-CoA 还原酶上游的胞质酶, 催化线粒体来源的柠檬酸裂解为草酰乙酸和乙酰辅酶 A, 而乙酰辅酶 A 是胆固醇和脂肪酸合成的共同底物, 通过抑制 ACL 可以阻断胆固醇和脂肪酸的合成。Bempedoic acid 在临床 I、II 期试验中, 表现出良好的治疗效果和较小的毒副作用。其作用机制与他汀类药物不同, 没有观察到肌痛等毒副作用, bempedoic acid 目前正在进行 III 期临床试验。

1 基本信息

Bempedoic acid (ETC-1002), 化学名为 8-羟基-2, 2, 14, 14-四甲基戊二酸, 相对分子质量为 344.49, 分子式为 $C_{19}H_{36}O_5$ 。该药为前体药物, 在体内代谢为其活性形式, 其活性形式为 ETC-1002-CoA。该药物的代谢半衰期为 15 ~ 24 h, logP 为 3.65。Bempedoic acid 结构如图 1。

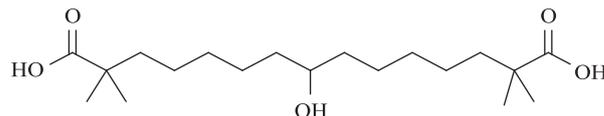


图 1 bempedoic acid 的结构式

2 作用机制

Bempedoic acid 的作用靶点为 ACL。Bempedoic acid 口服给药后在小肠被迅速吸收, 进入肝脏后, 在酰基辅酶 A 合成酶-1 (ASCVL1) 的作用下代谢为活性形式 (ETC-1002-CoA)。该活性形式能够竞争性地抑制 ACL 的活性, 从而降低胆固醇和脂肪酸的合成, 进而上调 LDL-C 受体水平, 促进肝脏对 LDL-C 的吸收, 达到降低 LDL-C 的目的。而 ASCVL1 的同种型仅存在于肝脏和肾脏, 在骨骼肌细胞和脂肪组织中并不存在, 可以避免骨骼肌中胆固醇合成受损导致的肌肉毒性。

3 临床试验

目前 bempedoic acid 已经完成了大部分的临床 I、II 期试验, 正在进行临床 III 期的大规模心血管试验, 已经完成或正在进行的临床试验详见表 1。

表 1 bempedoic acid 已经完成或正在进行的临床试验

受试药物	临床阶段(编号)	适应证	试验状态
bempedoic acid	I 期临床试验 (NCT02044627)	高脂血症	完成
bempedoic acid、安慰剂	I 期临床试验 (NCT01105598)	轻微的血脂异常	完成
bempedoic acid	I 期临床试验 (NCT01485146)	逐步增加剂量的安全评价	完成
bempedoic acid、安慰剂	II 期临床试验 (NCT02178098)	高胆固醇血症、高血压	完成
bempedoic acid、依折麦布、阿托伐他汀、安慰剂	II 期临床试验 (NCT03051100)	高胆固醇血症	完成
bempedoic acid、依折麦布、安慰剂	II 期临床试验 (NCT03531905)	2 型糖尿病、胆固醇血症	招募
bempedoic acid、依折麦布、安慰剂	II 期临床试验 (NCT03337308)	高脂血症	完成
bempedoic acid、阿托伐他汀、安慰剂	II 期临床试验 (NCT02659397)	高脂血症	完成
bempedoic acid、安慰剂	II 期临床试验 (NCT02072161)	高胆固醇血症	完成
bempedoic acid、安慰剂、evolocumab	II 期临床试验 (NCT03193047)	高胆固醇血症	完成
bempedoic acid、安慰剂	II 期临床试验 (NCT01751984)	高胆固醇血症	完成
bempedoic acid、安慰剂、阿托伐他汀	II 期临床试验 (NCT01779453)	高胆固醇血症	完成
bempedoic acid、安慰剂	II 期临床试验 (NCT01607294)	高脂血症、2 型糖尿病	完成
bempedoic acid、依折麦布	II 期临床试验 (NCT01941836)	高胆固醇血症	完成
bempedoic acid、安慰剂	II 期临床试验 (NCT01262638)	血脂异常	完成
bempedoic acid、安慰剂	III 期临床试验 (NCT02988115)	高胆固醇血症、动脉粥样硬化性心血管疾病、他汀类药物不良反应	完成
bempedoic acid、安慰剂	III 期临床试验 (NCT02666664)	高胆固醇血症、动脉粥样硬化性心血管疾病	完成
bempedoic acid、安慰剂	III 期临床试验 (NCT02991118)	高胆固醇血症、动脉粥样硬化性心血管疾病	完成
bempedoic acid	III 期临床试验 (NCT03067441)	高胆固醇血症、动脉粥样硬化性心血管疾病	正在进行
bempedoic acid、依折麦布、安慰剂	III 期临床试验 (NCT03001076)	高胆固醇血症、动脉粥样硬化性心血管疾病、他汀类药物不良反应	完成
bempedoic acid、安慰剂	III 期临床试验 (NCT02993406)	心血管疾病、他汀类药物不良反应	招募

3.1 已完成的 I 期临床试验结果

2010 年, Esperion 公司开展了一项双盲的 I b 期临床试验 (NCT01105598)^[4], 53 名轻微的血脂异常受试者根据每日给药剂量被分为 20、60、100、120 mg 4 个治疗组和 1 个自由生活治疗组, 其中每组 6 名受试者服用 bempedoic acid, 2 名受试者服用安慰剂, 持续给药 2 周。此外自由生活治疗组受试者包含 24 名受试者 (18 名给药 bempedoic acid, 6 名给药为安慰剂), 给药剂量为优化剂量 ($100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$), 给药持续时间为 28 d。试验结果表明, 最有效的治疗剂量为 $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 该剂量下 LDL-C 的水平程度下降 17%。

2012 年开展的一项递增剂量的 I 期临床试验 (NCT01485146)^[5] 考察了高剂量条件下, bempedoic acid 的安全性、耐受性和药代动力学。该试验招募的 24 名受试者按照每日给药剂量分为 140、180、220 mg 3 个治疗组, 其中 6 名受试者服用 bempedoic acid, 2 名受试者服用安慰剂, 持续给药 2 周。结果表明, 服用安慰剂的受试者 LDL-C 水平程度变化为 +4%。而 $220 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量组的受试者 LDL-C 水平程度下降 36%。

2014 年, Esperion 公司开展了一项双盲的 I 期临床试验 (NCT02044627)^[6]。对招募的 18 名健康男性受试者单次给药 bempedoic acid, 给药剂量分别为 2.5、10、45、125、250 mg, 结果表明 bempedoic acid 具有较好的安全性和耐受性。

3.2 已发布的临床 II 期的临床数据研究结果

2013 年 Ballantyne 等^[7] 报道了 bempedoic acid 的一项 II 期临床试验 (NCT01262638) 的研究结果。该试验考察了 bempedoic acid 对于高血脂患者的安全性和对 LDL-C、其他脂质以及心血管代谢疾病危险因素的改变情况。试验共招募 177 名高 LDL-C 受试者, 根据是否伴有高甘油三酯血症又分为 2 个亚组。受试者被随机分为 4 组 (3 个试验组和 1 个对照组)。对照组每天服用 1 次安慰剂, 3 个试验组分别按照如下剂量服用 bempedoic acid: 40、80、120 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 连续给药 12 周。结果显示, 40、80、120 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量组降低 LDL-C 的程度分别为 ($17.9\% \pm 2.2\%$)、($25.0\% \pm 2.1\%$)、($26.6\% \pm 2.2\%$), 对照组为 ($2.1\% \pm 2.2\%$), 同时是否伴有高甘油三酯血症对治疗效果没有影响。Bempedoic acid 还可以降低低密度脂蛋白粒子数、非高密度脂

蛋白 (non-high density lipoprotein-cholesterol, non-HDL-C)、载脂蛋白 B, 降低幅度呈现剂量依赖效应。同时 bempedoic acid 对 HDL-C 和甘油三酯没有影响, 表明 bempedoic acid 可能对心血管代谢疾病等风险因素起到正面积积极的作用。试验组在不良事件以及其他安全评估方面与对照组相比没有差异。

2014 年 Gutierrez 等^[8] 报道了 bempedoic acid 治疗 2 型糖尿病和高脂血症患者的一项 II 期临床试验 (NCT01607294) 的研究结果。该试验共招募 60 名患糖尿病及高血脂症的受试者。所有受试者都先停用糖尿病和血脂调节药物, 随机分为 2 组 (试验组和对照组)。试验组给药 bempedoic acid $80 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 持续用药 2 周, 后增至 $120 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 持续 2 周。对照组给药安慰剂, 持续用药 4 周。结果显示, 试验组降低 LDL-C 的程度为 ($43.0\% \pm 2.6\%$), 对照组仅为 ($4.0\% \pm 2.5\%$), bempedoic acid 还使 non-HDL-C 和 hsCRP 分别降低了 31.4% 和 40.5%。

2015 年 Thompson 等^[9] 报道了 bempedoic acid 的一项 II 期临床试验 (NCT01751984) 的试验结果, 该试验旨在评估 bempedoic acid 治疗耐受他汀类药物患者的治疗效果。此次试验共招募 56 例受试者, 分为试验组 (37 例) 和对照组 (19 例)。试验组在完成洗脱期和 2 周的安慰剂剂量后开始服用 bempedoic acid, 开始为 $60 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 逐渐递增至 120、180 和 $240 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 每种剂量持续 2 周, 对照组每天仅使用安慰剂, 持续 8 周。结果显示, 试验组降低 LDL-C 水平程度为 32%, 安慰剂组为 3%。试验组近 2/3 的受试者将 LDL-C 降低至目标浓度, 且试验组的炎症标志物 hsCRP 有明显降低 (-42%), 载脂蛋白 B 水平和 non-HDL-C 显著下降, 而 HDL-C 或 TGs 水平没有显著变化。试验结果表明, bempedoic acid 耐受性良好, 安慰剂组的 3 名受试者出现了肌肉相关的不良反应, 并退出了研究, 而试验组的受试者未出现因肌肉相关的不良事件而停止试验。

2013 年 Esperion 公司完成了一项 bempedoic acid 的一项 II 期临床试验 (NCT01779453)^[10]。该试验目的是考察 bempedoic acid 与阿托伐他汀的药物相互作用。此次试验招募 58 名高胆固醇血症患者, 患者随机分为试验组 (42 例) 和安慰剂组 (16 例)。试验组用药为阿托伐他汀 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ + bempedoic acid (60 、 120 、 180 、 $240 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 每种剂量持续 2 周)。

安慰剂组用药为阿托伐他汀 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ + 安慰剂, 持续8周。结果显示, 试验组 LDL-C 水平程度下降22%, 安慰剂组为0, 2组 HDL-C 和 TGs 水平均未有明显变化。且 bempedoic acid 耐受性良好, 试验组没有任何严重的不良事件发生, 结果表明, 阿托伐他汀与 bempedoic acid 之间存在弱药代动力学相互作用。

2016年 Thompson 等^[11]报道了 bempedoic acid 与降脂药物联用的最大规模的临床试验 (NCT01941836) 的试验数据, 该试验目的为评估 bempedoic acid 联用依折麦布在耐受 ≥ 2 种他汀类药物的高胆固醇血症患者 (LDL-C $130 \sim 220 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$) 中的疗效和安全性。试验共招募349名患者, 按给药方式分为以下5组: 依折麦布 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量组、bempedoic acid $120 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量组、bempedoic acid $180 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量组、bempedoic acid $120 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ + 依折麦布 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量组、bempedoic acid $180 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ + 依折麦布 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量组。结果显示, 在 LDL-C 的水平降低程度方面, bempedoic acid $120 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量组为 -27.5% 、bempedoic acid $180 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量组为 -30.1% 、依折麦布 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量组为 -21.2% 、bempedoic acid $120 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ + 依折麦布 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量组为 -43.1% 、bempedoic acid $180 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ + 依折麦布 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量组为 -47.7% 。证明 bempedoic acid 在单药方面强于依折麦布, 而在联合用药后治疗效果得到了极大的增强, 经过研究后, 认为是由于2种药物的作用机制上存在互补, bempedoic acid 抑制肝胆固醇合成, 依折麦布抑制对肠道胆固醇的吸收。

2015年 Esperion 公司公布了 bempedoic acid 作为他汀类药物辅助用药的临床试验 (NCT02178098)^[12] 的试验结果, 该试验考察了正在接受他汀类药物的高胆固醇血症患者额外使用 bempedoic acid 的疗效和安全性。此次试验共招募143名患者, 患者随机分为3组 (1:1:1), 进行他汀类药物 (接受阿托伐他汀 10 或 20 mg; 辛伐他汀 5、10 或 20 mg; 瑞舒伐他汀 5 或 10 mg; 普伐他汀 10、20 或 40 mg) 的同时接受 bempedoic acid (120 mg 或 180 mg) 或安慰剂治疗, 持续用药12周, 结果显示 bempedoic acid 120 mg 剂量组和 180 mg 剂量组降低 LDL-C 水平的程度分别为 17% 和

24%, 同时未出现肌肉相关的不良反应。为进一步研究 bempedoic acid 与他汀类药物的相关性, 采用随机、双盲、平行设计, 对 68 例服用阿托伐他汀 $80 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的患者进行临床试验 (NCT02659397)^[13]。患者先持续4周给药阿托伐他汀 $80 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 后将患者随机分为试验组 (45 例) 和对照组 (23 例), 试验组给药 bempedoic acid $180 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ + 阿托伐他汀 $80 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 持续4周, 对照组给药安慰剂 + 阿托伐他汀 $80 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。结果显示, 试验组降低 LDL-C 水平程度 22%, hsCRP 基线水平 ($3.2 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$) 下降了 35%, 但未影响阿托伐他汀的药代动力学。

2017年 Jim Khalifa 等研究人员报道了关于 bempedoic acid 联合用药的一项 II 期临床试验 (NCT03051100)^[14] 的研究结果。此次试验目的是考察 bempedoic acid、依折麦布以及阿托伐他汀三者联合使用的治疗效果及安全性。该试验共招募 63 例患者, 分为试验组 (43 例) 和对照组 (20 例)。试验组给药 bempedoic acid 180 mg + 依折麦布 10 mg + 阿托伐他汀 20 mg , 对照组给药安慰剂 230 mg , 结果显示, 试验组降低 LDL-C 水平程度为 64%、hsCRP 降低 48%。

2017年 Esperion 公司公布了 bempedoic acid 与 evolocumab (PCSK9 抑制剂) 联合使用的临床试验 (NCT03193047)^[15] 的试验结果。该试验旨在评估正在接受 evolocumab 治疗的高胆固醇血症患者辅助使用 bempedoic acid 的疗效与安全性。此次试验共招募 58 例患者, 先持续4周给药 evolocumab $420 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。后随机分为试验组 (给药 bempedoic acid 180 mg) 和对照组 (给药安慰剂), 持续给药8周。结果显示, 试验组比对照组额外降低 LDL-C 水平程度 30%, 同时 hsCRP 降低 34%, 同时结果表明 bempedoic acid 对于该类患者具有较好的安全性与耐受性。

3.3 已发布或正在进行的 III 期临床数据

为评估长期使用 bempedoic acid 的安全性和有效性, 包括与肌肉相关的不良事件发生率, 开展了全球心血管试验计划, 许多 III 期临床试验已经完成或正在进行中, 于 2016 年 1 月启动。本项目包括: CLEAR Serenity (NCT02988115)、CLEAR Wisdom (NCT02991118)、CLEAR Harmony (NCT02666664)、CLEAR Harmony OLE (NCT03067441)、CLEAR Outcomes (NCT02993406)、CLEAR Tranquility (NCT03001076) 等。

2019年 Ray 等^[16]报道了 CLEAR Harmony

(NCT02666664) 的试验数据, 该试验目的是考察长期 (52 周 bempedoic acid 180 mg · d⁻¹) 治疗高危 ASCVD 和 (或) HeFH (遗传性高胆固醇) 患者的安全性和有效性。此次试验共招募 2230 例患者, 分为试验组 (1488 例受试者服用 bempedoic acid 180 mg · d⁻¹) 和对照组 (742 例受试者服用安慰剂)。结果显示, 在第 12 周, 试验组的 LDL-C 水平降低程度为 16.5%, 对照组为 +2.3%, hsCRP 显著降低 21.5% (基线水平为 1.49 mg · d⁻¹), 而后保持此水平直至 52 周。试验组和对照组的不良事件发生率相似, 证明 bempedoic acid 在该类患者中具有良好的疗效和安全性。

2018 年 James 等报道了 CLEAR Tranquility (NCT02666664)^[17] 的试验结果。该试验目的是考察 bempedoic acid 对于 ASCVD 患者的治疗效果和安全性。该项研究招募 269 例 ASCVD 患者 (均有他汀类药物耐受史, 无法通过他汀类药物达到目标治疗效果)。患者 4 周持续给药依折麦布 10 mg · dL⁻¹, 用单盲法或安慰剂证实对依折麦布的耐受性。而后分别使用 bempedoic acid 180 mg · dL⁻¹ (181 例) 或安慰剂 (88 例) 治疗, 并继续使用依折麦布 10 mg · dL⁻¹, 持续 12 周。结果显示, bempedoic acid 180 mg · dL⁻¹ 剂量组的 LDL-C 水平减少程度为 23.5%, 安慰剂组为 5%。其他脂质亦显著减少, 包括 non-HDL-C (-23.6%), 总胆固醇 (-18.0%), 载脂蛋白 B (-19.3%) 和高敏 C-反应蛋白 (-31.0%), 且 bempedoic acid 耐受性良好, bempedoic acid 180 mg · dL⁻¹ 剂量组和安慰剂组紧急不良事件、肌肉相关不良事件和试验中断的发生率相似。

2018 年 Esperion 公司完成了 CLEAR Wisdom (NCT02991118)^[18], 该试验目的是考察 bempedoic acid 对高 CV 风险 [ASCVD 和 (或) HeFH] 患者的疗效和安全性。该试验共招募 779 名患者 (患者均已经接受了最大耐受剂量的他汀类药物, 需要额外降低 LDL-C)。随机分为试验组 (518 例受试者使用 bempedoic acid 180 mg · d⁻¹) 和对照组 (261 例受试者使用安慰剂), 给药时间持续 52 周。试验中主要检测第 12 周和第 52 周的情况, 结果显示在第 12 周, 试验组中 18% 受试者达到治疗目的, 17% 的受试者达到治疗分析的目的。Bempedoic acid 还使 hsCRP 降低 19%, 糖尿病患者糖化血红蛋白降低 0.21%。在第 52 周, 2 组的不良事件发生率相近。

2016 年 Stephen 等研究人员开展了一项随机、双盲、安慰剂对照试验 CLEAR Serenity (NCT02988115)^[19], 该试验考察了 bempedoic acid 对高 LDL-C 和耐受他汀类药物的患者的疗效和安全性。此次研究招募 345 例患者, 分为试验组 (234 例受试者给药 bempedoic acid + 低剂量他汀类药物) 和对照组 (112 例受试者给药安慰剂 + 低剂量他汀类药物), 持续给药 24 周。结果显示, 在第 12 周 LDL-C、non-HDL-C 和 hsCRP 分别下降 22%、19% 和 28%, 且维持至第 24 周。试验组肌痛发生率为 4.7%, 对照组为 7.2%。

2016 年 Esperion 公司开始进行临床试验 CLEAR Outcomes (NCT02993406)^[20], 该试验旨在评估 bempedoic acid 治疗耐受他汀类药物的患者是否会降低患心血管事件的风险。这项研究将招募大约 12 600 例患者。在二级预防中, 需要有 100 mg · dL⁻¹ 到 190 mg · dL⁻¹ 之间的 LDL-C 基线水平, 一级预防中需要有 100 mg · dL⁻¹ 的基线水平。主要结果 (随访 4.75 年) 是首次出现心梗, 即心血管病死亡、非致命性心肌梗死 (myocardial infarction, MI)、非致命性中风或冠状动脉重建术, 现在尚未完成, 正在进行受试者的招募工作。

4 小结

综上, bempedoic acid 是一个令人期待的新型降脂类药物, 作用机制不同于他汀类药物, 该药物在口服后, 在体内被代谢为活性形式, 通过竞争性抑制 ACL 来降低胆固醇合成。而通过其临床 I、II、III 期的表现来看, bempedoic acid 不仅对高血脂症和高胆固醇血症患者有出色的降低 LDL-C 效果, 并对高危 ASCVD 和 HeFH 患者也表现出了良好的治疗作用, 对于耐受他汀类药物的患者, bempedoic acid 能够进一步有效的降低 LDL-C 水平。对比传统的他汀类降脂药物, bempedoic acid 不仅没有出现肌肉相关的副作用, 且与他汀类药物有互补的关系, 二者的联合用药展现了良好的治疗效果。Bempedoic acid 很有可能在未来会被批准为他汀类药物的辅助用药, 二者的联合用药不仅可以规避他汀类药物造成的肌肉副作用, 还可以降低新发糖尿病的风险。现在 bempedoic acid 还在进行临床 III 期试验, 有望在几年后上市, 为患者提供新的治疗方案, 带来新的希望。

【参考文献】

- [1] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 修订版) [J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(10):833-853.
- [2] 国家心血管病中心. 中国心血管病报告 2016 [R]. 北京: 中国大百科全书出版社, 2017.
- [3] Stoes E S, Thompson P D, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management [J]. Eur Heart J, 2015, 36(17): 1012-1022.
- [4] ClinicalTrials.gov. A multiple ascending dose study of ETC-1002 in subjects with mild dyslipidemia; NCT01105598 [EB/OL]. (2010-01-16) [2019-02-13]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01105598?term=%22ETC-1002%22>.
- [5] ClinicalTrials.gov. A multiple ascending dose study of ETC-1002 in healthy subjects; NCT01485146 [EB/OL]. (2011-12-05) [2019-02-13]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01485146?term=NCT01485146&rank=1>.
- [6] ClinicalTrials.gov. Single radiolabeled dose study to investigate the absorption, metabolism and excretion of [¹⁴C]-ETC-1002; NCT02044627 [EB/OL]. (2014-01-24) [2019-02-13]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02044627>.
- [7] Ballantyne C M, Davidson M H, Macdougall D E, 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]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(13):1154-1162.
- [8] Gutierrez M J, Rosenberg N L, Macdougall D E, 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 [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(3):676-683.
- [9] Thompson P D, Rubino J, Janik M J, et al. Use of ETC-1002 to treat hypercholesterolemia in patients with statin intolerance [J]. J Clin Lipidol, 2015, 9(3):295-304.
- [10] ClinicalTrials.gov. A study of the safety, pharmacokinetic drug interaction and efficacy of ETC-1002 and atorvastatin in subjects with hypercholesterolemia; NCT01779453 [EB/OL]. (2013-01-30) [2019-02-13]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01779453>.
- [11] Thompson P D, MacDougall D E, Newton R S, et al. Treatment with ETC-1002 alone and in combination with ezetimibe lowers LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients with or without statin intolerance [J]. J Clin Lipidol, 2016, 10(3):556-567.
- [12] ClinicalTrials.gov. Evaluation of ETC-1002 in patients with hypercholesterolemia and hypertension; NCT02178098 [EB/OL]. (2014-06-30) [2019-02-13]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178098>.
- [13] ClinicalTrials.gov. A study of pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of adding ETC-1002 to atorvastatin 80 mg; NCT02659397 [EB/OL]. (2016-01-20) [2019-02-13]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02659397>.
- [14] ClinicalTrials.gov. Evaluation of the efficacy and safety of bempedoic acid (ETC-1002) 180 mg, ezetimibe 10 mg, and atorvastatin 20 mg triplet therapy in patients with elevated LDL-C; NCT03051100 [EB/OL]. (2017-02-13) [2019-02-13]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03051100>.
- [15] Saeed A, Ballantyne C M. Bempedoic acid (ETC-1002): a current review [J]. Cardiol Clin, 2018, 36(2):257-264.
- [16] Ray K K, Bays H E, Catapano A L, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol [J]. N Engl J Med, 2019, 380(11):1022-1032.
- [17] ClinicalTrials.gov. Evaluation of long-term safety and tolerability of ETC-1002 in high-risk patients with hyperlipidemia and high CV risk (CLEAR Harmony); NCT02666664 [EB/OL]. (2016-01-28) [2019-02-13]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02666664?term=NCT02666664&rank=1>.
- [18] ClinicalTrials.gov. Evaluation of long-term efficacy of bempedoic acid (ETC-1002) in patients with hyperlipidemia at high cardiovascular risk (CLEAR Wisdom); NCT02991118 [EB/OL]. (2016-12-13) [2019-02-13]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02991118?term=NCT02991118&rank=1>.
- [19] ClinicalTrials.gov. Evaluation of the efficacy and safety of bempedoic acid (ETC-1002) in patients with hyperlipidemia and statin intolerant (CLEAR Serenity); NCT02988115 [EB/OL]. (2016-12-09) [2019-02-13]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02988115>.
- [20] ClinicalTrials.gov. Evaluation of major cardiovascular events in patients with, or at high risk for, cardiovascular disease who are statin intolerant treated with bempedoic acid (ETC-1002) or placebo (CLEAR Outcomes); NCT02993406 [EB/OL]. (2016-12-15) [2019-02-13]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406>.

(本文编辑:郭美晨)