

新型口服降脂药物——Bempedoic Acid

王其琼^{1,2}, 刘蕾^{1*}

1. 北京医院 药学部 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730; 2. 北京大学医学部药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100191

【摘要】 Bempedoic Acid是一种新型口服降脂药物,于2020年在美国和欧洲获批上市,用于治疗已接受最大耐受剂量他汀类药物,而低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)仍没有达标的杂合子家族性高胆固醇血症(HeFH)或动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)。Bempedoic Acid是一种三磷酸腺苷-柠檬酸裂解酶(ACL)抑制剂,通过抑制肝脏内胆固醇的合成降低LDL-C水平。本文将从Bempedoic Acid的基本信息、药理作用、药物代谢动力学特征、临床疗效、安全性及用法用量等方面作一综述。

【关键词】 Bempedoic Acid; 高胆固醇血症; 三磷酸腺苷-柠檬酸裂解酶抑制剂

【中图分类号】 R972.6

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2021)01-0026-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.01.006

New oral lipid-lowering drug—Bempedoic Acid

WANG Qi-qiong^{1,2}, LIU Lei^{1*}

1. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 2. Department of Pharmacy Administration & Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Science, Peking University, Beijing 100191, China

动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)是最常见的心血管疾病(cardiovascular disease, CVD),近几十年来,尽管ASCVD的结局有了很大的改善,但ASCVD仍然是全球发病和死亡的主要病因^[1-2]。我国CVD患病率处于持续上升阶段,现患人数约2.9亿^[3]。血脂异常是ASCVD的主要危险因素之一,尤其是低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和甘油三酯(triglyceride, TG)水平升高^[1-2, 4]。家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)是一种常染色体显性遗传病,由LDL受体途径相关的基因突变引起,如LDL受体、前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin kexin 9, PCSK9)和载脂蛋白B等基因的突变^[5]。FH临床综合征以LDL-C显著增高和易患早发ASCVD为特征。杂合子FH(heterozygous FH, HeFH)患者的症状较纯

合子FH(homozygous FH, HoFH)患者轻微^[5]。据估计,HeFH的全球发病率为1/200~1/250, HoFH的发病率为1/16万~1/32万^[2]。

目前对于血脂异常的药物疗法仍以他汀类药物和依折麦布为主。近年来,PCSK9抑制剂也越来越受到重视,其在血脂异常和FH的治疗中发挥了重要作用^[1-2, 6]。Bempedoic Acid(ETC-1002,商品名:Nexletol/Nilemdo)是由美国生物制药公司Esperion研发的一种新型小分子口服降脂药物,Bempedoic Acid及Bempedoic Acid与依折麦布的复方制剂(商品名:Nexlizet/Nustendi)皆于2020年2月获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)批准上市。HeFH或ASCVD成年患者接受最大耐受剂量的他汀类药物治疗后,若LDL-C仍不达标,则可应用Bempedoic Acid联合他汀类药物进行治疗。本

*通信作者:刘蕾, E-mail: liuleibjy@126.com

文将从Bempedoic Acid的基本信息、药理作用、临床疗效、安全性及用法用量等方面作一综述。

1 基本信息

Bempedoic Acid的化学名为8-羟基-2,2,14,14-四甲基十五烷二酸,分子式为 $C_{19}H_{36}O_5$,相对分子质量为344.5,其化学结构式见图1。

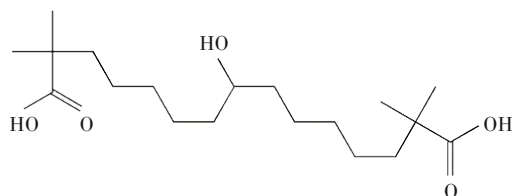


图1 Bempedoic Acid的化学结构式

2 药理作用

Bempedoic Acid是一种人工合成的三磷酸腺苷-柠檬酸裂解酶(adenosine triphosphate-citrate lyase, ACL)抑制剂,通过抑制肝脏内的胆固醇合成,降低血液中的LDL-C水平^[7]。ACL是胆固醇生物合成途径中3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶上游的一种酶,Bempedoic Acid及其活性代谢产物ESP15228被仅在肝脏中表达的酰基辅酶A合成酶1(acyl-CoA synthetase1, ACSVL1)分别活化后为ETC-1002-CoA和ESP15228-CoA,ETC-1002-CoA抑制ACL导致肝脏胆固醇合成减少,并通过上调LDL受体降低血液中LDL-C水平^[7]。

3 药物代谢动力学

Bempedoic Acid的药代动力学不受年龄、性别、种族或体重的影响。健康受试者中,60~220 mg剂量范围内,Bempedoic Acid的药代动力学呈线性^[7-8]。Bempedoic Acid 180 mg每日1次给药后,最大血药浓度(C_{max})为 $(20.6 \pm 6.1) \mu\text{g/mL}$,药时曲线下面积(AUC)为 $(289.0 \pm 96.4) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$,达峰时间(T_{max})为3.5 h。Bempedoic Acid的活性代谢物ESP15228的稳态 C_{max} 和AUC分别为 $(2.8 \pm 0.9) \mu\text{g/mL}$ 和 $(51.2 \pm 17.2) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。根据全身暴露量、相对效力和药

代动力学特征,ESP15228对Bempedoic Acid总体临床活性的贡献可能较小。Bempedoic Acid的表观分布容积(V_d/F)为18 L,Bempedoic Acid原型药物、葡萄糖醛酸化形式及活性代谢物ESP15228的血浆蛋白结合率分别为99.3%、98.8%和99.2%。Bempedoic Acid 180 mg每日1次给药后的稳态清除率(CL/F)为11.2 mL/min,Bempedoic Acid原型药物的肾清除率低于总清除率的2%,其消除半衰期($t_{1/2}$)为 $(21 \pm 11) \text{h}$ 。每日1次,每次180 mg,7 d后达到稳态,其药代动力学未发生时间依赖性改变,平均积累率约为2.3。

在轻中度肾功能损伤患者中,Bempedoic Acid的暴露量会增加,AUC升高至肾功能正常时的1.5~2.4倍^[7]。在轻中度肝功能损伤患者中,Bempedoic Acid的暴露量会降低, C_{max} 较肝功能正常时降低11%~14%,AUC降低16%~22%^[7]。但上述差异不会带来显著的临床疗效差异。Bempedoic Acid在严重肝肾功能损伤患者中的药代动力学暂不明确,如Child Pugh C级、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) $< 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 或透析患者^[7]。

Bempedoic Acid主要经酰基葡萄糖醛酸代谢,基于体外观察到的人体肝脏醛酮还原酶活性,Bempedoic Acid也可逆地转化为活性代谢物ESP15228。重复给药后ESP15228的平均血浆代谢物与母药AUC比为18%,且随着时间的推移保持不变。Bempedoic Acid和ESP15228在体外均能被尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶2B7(uridine diphosphate-glucuronosyl transferase 2B7, UGT2B7)转化为无活性的葡萄糖醛酸结合物。在血浆中检测到Bempedoic Acid、ESP15228及各自的葡萄糖醛酸结合物,其中Bempedoic Acid及其葡萄糖醛酸结合物约占总量的76%。Bempedoic Acid代谢后约70%经肾脏排泄,30%随粪便排出,以原型排除的量低于5%^[7]。

4 临床疗效

NCT02666664是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照、为期52周的Ⅲ期临床试验^[7,9],评估了Bempedoic Acid在HeFH和(或)ASCVD成年患者中的安

全性和有效性。主要疗效终点是第12周时LDL-C相对于基线水平的百分比变化。本试验共纳入2230例患者,按照2:1随机分配到Bempedoic Acid组(每次180 mg,每日1次, $n=1488$)或安慰剂组($n=742$),Bempedoic Acid和安慰剂皆作为最大耐受量他汀类药物单独治疗或与其他降脂疗法联合治疗的补充治疗。根据患者的HeFH情况和基线时他汀类药物强度进行分层,每日服用辛伐他汀40 mg或更高剂量的患者及服用PCSK9抑制剂的患者被排除。患者平均年龄为66岁,其中95%的患者患有ASCVD,5%的患者患有HeFH,29%的患者在基线时患有糖尿病。平均基线LDL-C水平为2.673 mmol/L。在随机分组时,所有患者均在接受他汀类药物治疗,50%的患者正在接受高强度的他汀类药物治疗。研究结果显示,在第12周,Bempedoic Acid组患者LDL-C平均水平降低了0.497 mmol/L,较基线降低了16.5%。与安慰剂组相比,Bempedoic Acid组患者降低幅度为-18.1%(95%CI: -20.0%~-16.1%, $P<0.001$)。无论他汀类药物的强度如何,安全性和有效性研究结果均一致。

NCT02991118也是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照、为期52周的Ⅲ期临床试验^[10],评估了Bempedoic Acid在HeFH和(或)ASCVD成年患者中的安全性和有效性,在第12周时评估Bempedoic Acid的疗效。本试验共纳入779例患者,按照2:1随机分配到Bempedoic Acid组(每次180 mg,每日1次, $n=522$)或安慰剂组($n=257$),Bempedoic Acid和安慰剂皆作为最大耐受量他汀类药物单独治疗或与其他降脂疗法联合治疗的补充治疗。根据患者的HeFH情况和基线他汀类药物强度进行分层,每日服用辛伐他汀40 mg或更高剂量的患者被排除。基线平均年龄为64岁,其中95%的患者患有ASCVD,5%的患者患有HeFH,30%患者在基线时患有糖尿病。平均基线LDL-C水平为3.118 mmol/L。在随机分组时,90%的患者正在接受他汀类药物治疗,53%的患者正在接受高强度的他汀类药物治疗,0.3%的患者正在接受PCSK9抑制剂治疗。研究结果表明,在第12周,Bempedoic Acid组降低LDL-C的水平明显高于安慰剂组(-15.1% vs. 2.4%),差异为-17.5%(95%CI: -21.0%~-13.9%, $P<0.001$)。此外,与安慰剂组相

比,Bempedoic Acid显著降低了非高密度脂蛋白胆固醇(non-high density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C)水平(-10.8% vs. 2.3%),差异为-13.0%(95%CI: -16.3%~-9.8%, $P<0.001$);Bempedoic Acid显著降低了总胆固醇(total cholesterol, TC)水平(-9.9% vs. 1.3%),差异为-11.2%(95%CI: -13.6%~-8.8%, $P<0.001$);Bempedoic Acid显著降低了载脂蛋白B水平(-9.3% vs. 3.7%),差异为-13.0%(95%CI: -16.1%~-9.9%, $P<0.001$)。高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)和TG为探索性终点,在第12周,Bempedoic Acid组和安慰剂组相对于基线的平均HDL水平变化差异为-6%,平均TG水平变化差异为-2%。

另一项随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验(NCT02988115)^[11]评估了Bempedoic Acid治疗至少对2种他汀类药物不耐受的高胆固醇血症患者的有效性和安全性,主要疗效终点为12周时LDL-C相对于基线水平变化的百分比。共纳入345例患者,平均年龄65.2岁。研究结果表明,与安慰剂组相比,Bempedoic Acid组LDL-C水平显著降低,差异为-21.4%(95%CI: -25.1%~-17.7%, $P<0.001$),以及显著降低non-HDL-C、TC、载脂蛋白B及高敏C反应蛋白水平。此外,多项Ⅰ或Ⅱ期临床试验及系统评价结果^[12-17]均表明,与安慰剂相比,Bempedoic Acid可显著降低血脂异常患者的LDL-C水平。

5 安全性

上述NCT02666664和NCT02991118 2项研究中,Bempedoic Acid组2009例患者和安慰剂组999例患者被纳入安全性研究^[7]。在为期52周的随访期间,Bempedoic Acid组和安慰剂组各有11%和8%的患者因不良反应中止治疗。与安慰剂组相比,Bempedoic Acid组停药的原因主要包括肌肉痉挛(0.5% vs. 0.3%)、腹泻(0.4% vs. 0.1%)和四肢疼痛(0.3% vs. 0.0%)。Bempedoic Acid组中发生率高于2%且高于安慰剂组的不良反应包括上呼吸道感染、肌肉痉挛、高尿酸血症、腰痛、腹痛或不适、支气管炎、四肢疼痛、贫血及肝酶升高。

NCT02666664 研究中,Bempedoic Acid组的

1487例患者和安慰剂组的742例患者被纳入安全性研究^[9]。在为期52周的随访期间,Bempedoic Acid组和安慰剂组的不良反应总发生率分别为78.5%和78.7%($P=0.91$),严重不良反应的发生率分别为14.5%和14.0%($P=0.80$)。Bempedoic Acid组患者中因不良反应导致停药的发生率显著高于安慰剂组,分别为10.9%和7.1%($P=0.005$)。Bempedoic Acid组68例(4.6%)患者和安慰剂组42例(5.7%)患者发生了主要不良心脏事件,差异无统计学意义($P=0.3$)。Bempedoic Acid组中肌肉相关不良反应发生率高于安慰剂组(13.1% vs. 10.1%, $P=0.05$),痛风的发生率也高于安慰剂组(1.2% vs. 0.3%, $P=0.03$)。2组患者的氨基转移酶或肌酸激酶水平升高的发生率均较低(0.5% vs. 0.1%, $P=0.28$)。给予最后1剂试验药物后30 d内,Bempedoic Acid组有13例患者(0.9%)死亡,安慰剂组有2名患者(0.3%)死亡。Bempedoic Acid组的13例死亡病例中,有5例可归因于癌症,其余死亡病例中,5例并发广泛血管疾病病史的患者死于心脏原因(2例心力衰竭,2例心肌梗死,1例高血压性心脏病)。2组中各有1例死于胆囊切除、胰腺假性囊肿和缺血性脑梗死后的脓毒症。2组中最常见的不良反应(发生率>4%)是鼻咽炎、肌痛、上呼吸道感染、泌尿系感染、关节痛、头晕、肌肉痉挛和腹泻,2组发生频率相似。

NCT02991118研究中,Bempedoic Acid组的522例患者和安慰剂组的257例患者被纳入安全性研究^[10]。在为期52周的随访期间,Bempedoic Acid组和安慰剂组的不良反应总发生率分别为70.1%和70.8%,严重不良反应的发生率分别为20.3%和18.7%,因不良反应导致的停药发生率分别为10.9%和8.6%,主要心血管不良事件发生率分别为2.7%和4.7%,差异均无统计学意义。Bempedoic Acid组和安慰剂组分别有4例和2例心血管死亡事件。Bempedoic Acid组和安慰剂组常见的不良反应还包括鼻咽炎(5.2% vs. 5.1%)、尿路感染(5.0% vs. 1.9%)和高尿酸血症(4.2% vs. 1.9%)。

2项关于Bempedoic Acid的系统评价结果表明,与安慰剂相比,Bempedoic Acid没有显著增加总不良反应和关节痛的发生率^[16-17]。

6 用法用量及注意事项

Bempedoic Acid与最大耐受剂量他汀类联合治疗HeFH和ASCVD成年患者,推荐剂量为180 mg,每日1次,用药8~12周后,检测血脂水平^[7]。

目前尚无本品用于妊娠和哺乳期妇女的临床研究,动物实验中未发现本品有致畸作用,除非治疗的益处大于对胎儿的潜在风险,否则妊娠期间应停止使用Bempedoic Acid。本品抑制胆固醇合成的同时,可能会造成胆固醇衍生的其他生物活性物质的合成减少,从而对母乳喂养的婴儿造成不良影响,因此不建议用药期间进行哺乳。本品缺乏用于儿童患者的临床研究。未观察到本品在老年患者和年轻患者中的有效性和安全性存在差异,但不排除部分老年患者有更高的敏感性。轻中度肝肾功能损伤的患者不需要调整剂量^[7]。Bempedoic Acid与普伐他汀或辛伐他汀同时使用,会导致普伐他汀或辛伐他汀浓度升高,并可能增加他汀相关性肌病的风险,应避免Bempedoic Acid与大于40 mg的普伐他汀或大于20 mg的辛伐他汀同时使用^[7]。

综上所述,Bempedoic Acid通过抑制ACL减少肝脏内的胆固醇合成,进而降低血液中的LDL-C水平,现有的临床研究结果表明,与其他降脂药物联合治疗血脂异常具有良好的有效性和安全性。他汀类药物目前是血脂异常治疗的核心药物,但由于单独用药效果不够理想以及部分患者不耐受,其使用受到一定限制^[17]。PCSK9抑制剂治疗FH和ASCVD患者具有良好的有效性和安全性,但由于其通过注射给药,且价格偏高,使得推广使用存在一定难度^[18]。Bempedoic Acid作为一种新型口服降脂药物,为治疗血脂异常提供了新选择,且Bempedoic Acid只需每日口服1次,价格上也更有优势。此外,多项临床研究^[19-20]表明,Bempedoic Acid联合依折麦布用于HeFH和ASCVD患者的降脂治疗同样具有良好的有效性和安全性。目前Bempedoic Acid单药以及Bempedoic Acid/依折麦布复方制剂均已在美国和欧洲上市,给广大患者尤其是他汀类药物不耐受的患者提供了新的选择。但作为刚上市的新药,由于临床研究纳入的患者和研究周期的局限性,Bempedoic Acid的

临床效果和长期安全性仍需进一步的验证。

【参考文献】

- [1] Arnett D K, Blumenthal R S, Albert M A, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. Circulation, 2019, 140(11): e596-e646.
- [2] Mach F, Baigent C, Catapano A L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk[J]. Eur Heart J, 2020, 41(1): 111-188.
- [3] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等.《中国心血管病报告2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
- [4] Kopin L, Lowenstein C. Dyslipidemia [J]. Ann Intern Med, 2017, 167(11): 81-96.
- [5] Makino H, Koezuka R, Tamanaha T, et al. Familial hypercholesterolemia and lipoprotein apheresis [J]. J Atheroscler Thromb, 2019, 26(8): 679-687.
- [6] 中国心血管病预防指南(2017)写作组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心血管病预防指南(2017)[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(1):10-25.
- [7] FDA. Nexletol (Bempedoic Acid) tablets, for oral use [EB/OL]. (2020-02-21)[2020-03-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/211616s000lbl.pdf.
- [8] Macdougall D, Vanderlugt J, Rosenberg N, et al. ETC-1002, a modulator of adenosine monophosphate-activated protein kinase and adenosine triphosphate-citrate lyase, was safe and reduced low-density lipoprotein-cholesterol in healthy volunteers[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(10): e1463.
- [9] 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.
- [10] Goldberg A C, Leiter L A, Stroes E S G, 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[J]. JAMA, 2019, 322(18): 1780-1788.
- [11] Laufs U, Banach M, Mancini G B J, et al. Efficacy and safety of Bempedoic Acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance [J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(7): e011662.
- [12] 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.
- [13] Filippov S, Pinkosky S L, Newton R S. LDL-cholesterol reduction in patients with hypercholesterolemia by modulation of adenosine triphosphate-citrate lyase and adenosine monophosphate-activated protein kinase [J]. Curr Opin Lipidol, 2014, 25(4): 309-315.
- [14] Ballantyne C M, Mckenney J M, Macdougall D E, et al. Effect of ETC-1002 on serum low-density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic patients receiving statin therapy[J]. Am J Cardiol, 2016, 117(12): 1928-1933.
- [15] 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.
- [16] 刘鑫, 钟小燕, 范清泽, 等. Bempedoic Acid 治疗血脂异常疗效与安全性的系统评价[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(12): 1089-1093.
- [17] Wang X, Luo S, Gan X, et al. Safety and efficacy of ETC-1002 in hypercholesterolaemic patients: a Meta-analysis of randomised controlled trials [J]. Kardiol Pol, 2019, 77(2): 207-216.
- [18] Gandra S R, Vilia G, Fonarow G C, et al. Cost-effectiveness of LDL-C lowering with evolocumab in patients with high cardiovascular risk in the United States [J]. Clin Cardiol, 2016, 39(6): 313-320.
- [19] Ballantyne C M, Laufs U, Ray K K, et al. Bempedoic Acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy [J]. Eur J Prev Cardiol, 2019, 27(6): 593-603.
- [20] Ballantyne C M, Banach M, Mancini G B J, et al. Efficacy and safety of Bempedoic Acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study[J]. Atherosclerosis, 2018, 277: 195-203.

收稿日期:2020-06-15

本文编辑:任洁