

贝派地酸降脂疗效及安全性的研究进展

袁荣辉¹ 白春林²

(1.山西医科大学,山西 太原 030001; 2.山西医科大学第二医院心内科,山西 太原 030001)

【摘要】 血脂异常通常指血清胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平升高。高密度脂蛋白胆固醇水平降低,可导致冠心病等动脉粥样硬化性心血管疾病,而 LDL-C 升高是导致动脉粥样硬化性心血管疾病发病的关键因素。目前国内外降脂首选他汀类药物,然而有大量研究显示高强度他汀类药物会大幅度升高肌病风险,而且不能有效降低 LDL-C 水平。贝派地酸 (ETC-1002) 作为一种能降低 LDL-C 水平的新型口服降脂药物,于 2020 年 2 月在美国和欧洲被批准上市,相比他汀类药物,其肌肉相关副作用大大减低。现从贝派地酸降脂作用的基础研究和有效性及安全性的最新证据做一综述。

【关键词】 贝派地酸;血脂异常;低密度脂蛋白胆固醇

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.09.011

Lipid-Lowering Efficacy and Safety of Bempedoic Acid

YUAN Ronghui¹, BAI Chunlin²

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China; 2. Cardiology Department, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China)

【Abstract】 Dyslipidemia usually refers to elevated levels of serum cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and reduced levels of high-density lipoprotein cholesterol, which can lead to atherosclerotic cardiovascular disease such as coronary heart disease, and elevated LDL-C is a key factor in the development of atherosclerotic cardiovascular disease. Currently, statins are the first choice for lipid regulation in China and abroad, however, studies have shown that high-intensity statin therapy substantially increases the risk of myopathy and fails to effectively reduce LDL-C levels. Bempedoic acid (ETC-1002), a novel oral lipid-lowering drug that reduces LDL-C levels, was approved for marketing in the United States and Europe in February 2020 with substantially reduced muscle-related side effects compared with statins. This article reviews the basic research and the latest evidence of the efficacy and safety of the lipid-lowering effect of bempedoic acid.

【Key words】 Bempedoic acid; Dyslipidemia; Low-density lipoprotein cholesterol

动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 的患病率在全球范围内呈明显上升趋势,其死亡率和致残率也在逐年升高,严重威胁人类身体健康。有研究表明,载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 水平升高后,可渗透到动脉内皮下间隙,致斑块生长并破裂,最终可导致 ASCVD。低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 是胆固醇含量最多的脂蛋白,其载脂蛋白 95% 以上为 ApoB,因而在临床实践中, ApoB 水平与低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 测量水平相近^[1]。流行病学数据同样证实 LDL-C 与心血管疾病独立正相关^[2-4]。因此,将 LDL-C 水平控制在理想水平成为防控 ASCVD 的关键目标。

目前口服降脂药物有他汀类、依折麦布、普罗布考、胆酸螯合剂和贝特类等,其中他汀类降脂药物作为国内外降脂首选药物及 ASCVD 的一级和二级预防用药,对于降低血清总胆固醇、ApoB 和 LDL-C 有显著的成效,也在一定程度上降低甘油三酯水平,并轻度升高高密度脂蛋白胆固醇水平,同时他汀类药物也能降低心血管事件的发病率及死亡率,改善预后^[5]。在一项他汀类药物试验的荟萃分析中显示,他汀类药物服用者, LDL-C 每降低 1 mmol/L, 心血管事件相对危险降低 20%^[6],然而因他汀类药物相关的不良反应,如肌痛、肌炎和转氨酶升高等,致使许多患者不能耐受他汀类药物,导致部分患者对他汀类药物依从性较差。这些不能耐受他汀类药物的个体有极高的

心血管风险,因此,需加强干预以降低 LDL-C 水平。尽管在这种情况下可用依折麦布和前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂,但仍需额外的降低 LDL-C 或较便宜的替代品来降低心血管风险,并达到指南推荐的 LDL-C 水平的理想目标。

ETC-1002 是一种 ATP 柠檬酸裂合酶抑制剂,值得注意的是,它也是一种前药,其作用机理是在肝脏中通过内源性肝酰基辅酶 A 合成酶-1 (ACSVL1) 转化为其活性代谢产物 ETC-1002-CoA, 活性代谢产物 ETC-1002-CoA 可抑制 ATP 柠檬酸裂合酶,并上调 LDL 受体,LDL 受体的上调导致肝脏对 LDL 颗粒的摄取和清除增加,最终导致血清 LDL-C 水平降低^[7-8]。现从贝派地酸 (bempedoic acid) 降脂作用的基础研究和有效性与安全性的最新证据做一综述。

1 贝派地酸降脂作用的基础研究

2013 年一项研究表明在啮齿类动物中,贝派地酸作用于肝脏内的两个不同靶点:ATP 柠檬酸裂合酶和 AMP 活化蛋白激酶。贝派地酸对大鼠肝细胞 ATP 柠檬酸裂合酶的抑制作用可迅速降低柠檬酸衍生的乙酰辅酶 A (脂肪酸和胆固醇合成的共同底物) 的水平^[9]。贝派地酸作用于 AMP 活化蛋白激酶,使其磷酸化,同时抑制乙酰辅酶 A 羧化酶和羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶,同样有助于抑制脂肪酸和胆固醇的合成,从而阻止肝脏内胆固醇和甘油三酯的聚集^[9-10]。

随后 2017 年一项动物模型实验表明,给予高脂饮食的 LDL 受体敲除小鼠贝派地酸治疗后,血浆甘油三酯浓度下降 64%,胆固醇浓度降低 50%,贝派地酸也改善了小鼠的葡萄糖耐量,在全长主动脉中,贝派地酸可抑制促炎因子 M1 的表达,同时也显著降低主动脉粥样硬化病变的发展^[10]。该实验还表明,在代谢紊乱的小鼠模型中,贝派地酸可有效防止血浆和组织脂质水平升高,减少炎症,从而预防或抑制动脉粥样硬化的进一步发展^[10]。

2018 年 Burke 等^[11] 在一项较大的动物模型中发现,贝派地酸可降低高脂饮食 LDL 受体缺陷迷你猪的 LDL-C 水平,进一步减轻受试迷你猪主动脉和冠状动脉粥样硬化的发展。这些动物实验均提示,贝派地酸对于高脂血症具有潜在的治疗作用,对于动脉粥样硬化有明显的减轻作用,这也表明贝派地酸很有可能成为 ASCVD 的辅助治疗药物。

2 贝派地酸疗效及安全性的临床证据

贝派地酸是由美国 Esperion Therapeutic 公司研发的一种小分子胆固醇合成抑制剂,用于需进一步额外降低 LDL-C 的杂合子家族性高胆固醇血症或已确定的 ASCVD 患者,从 2016 年开始已进行多次 III 期临床

试验,以下分别列出了在 4 个三期临床试验中贝派地酸对血脂异常和 ASCVD 患者的安全性与有效性研究。

2.1 CLEAR Tranquility (NCT03001076)

Ballantyne 等^[12] 在 269 例他汀类药物不耐受, LDL-C ≥ 2.6 mmol/L, 同时接受稳定降脂治疗的患者中,进行了一项多中心、随机、双盲和安慰剂对照研究 CLEAR Tranquility (NCT03001076), 评估了贝派地酸对他汀类药物不能耐受且需额外降低 LDL-C 水平患者的疗效及安全性。该临床试验初选 616 例患者,在经过 4 周依折麦布 (10 mg/次,每日 1 次) 和单盲安慰剂治疗后,排除依从性差且出现依折麦布相关不良反应患者,最终纳入 269 例患者,按 2:1 随机分配到贝派地酸组 (每次 180 mg,每日 1 次, $n=181$) 或安慰剂组 ($n=88$), 纳入患者继续服用依折麦布 (每次 10 mg,每日 1 次) 持续 12 周。最终结果显示,与安慰剂组对比,贝派地酸组 LDL-C 水平降低 28.5% (-23.5% vs $+5.0\%$, $P<0.001$)。贝派地酸还改善了其他脂质和脂蛋白参数,包括非高密度脂蛋白胆固醇 (non-HDL-C) (-23.6%)、总胆固醇 (-18.0%) 和 ApoB (-19.3%)。两组的治疗紧急不良事件、肌肉相关不良事件和因治疗相关不良事件而停药的发生率相似,提示贝派地酸具有较好的安全性。

2.2 CLEAR Wisdom (NCT02991118)

2019 年 Goldberg 等^[13] 报道了临床编号为 NCT02991118 的 III 期临床试验数据,该临床试验纳入 779 例患有 ASCVD 和杂合子家族性高胆固醇血症,同时 LDL-C ≥ 1.8 mmol/L 且接受最大耐受剂量降脂治疗者,评估贝派地酸对已接受最大耐受降脂治疗的心血管疾病高危患者的疗效,是一项持续 52 周的随机、双盲和安慰剂对照临床试验。以第 12 周 LDL-C 水平与基线水平的百分比变化为主要终点。次要疗效终点是从基线到第 24 周 LDL-C 和到第 12 周 non-HDL-C、总胆固醇、ApoB 和超敏 C 反应蛋白水平的百分比变化,以及从基线到第 12 周和第 24 周 LDL-C 水平的绝对变化。与 NCT03001076 试验相似,该试验将 779 例入选者按照 2:1 随机分配到贝派地酸组 (每次 180 mg,每日 1 次, $n=522$) 或安慰剂组 ($n=257$)。试验最终结果显示,在治疗第 12 周时,贝派地酸组降低 LDL-C 水平的作用显著高于安慰剂组 (分别为 -15.1% 和 2.4% , $P<0.001$), LDL-C 平均水平为 2.5 mmol/L, 安慰剂组为 3.2 mmol/L。与安慰剂组相比,贝派地酸组 non-HDL-C、ApoB、总胆固醇和超敏 C 反应蛋白水平显著降低 ($P<0.05$)。在患有糖尿病或空腹血糖受损患者中,贝派地酸组的平均糖化血红蛋白水平较基线水平

下降 0.08%, 而安慰剂组的糖化血红蛋白平均水平上升 0.13%。糖尿病和空腹血糖受损人群的糖化血红蛋白水平变化表明, 试验组在第 12 周时血糖控制有所改善。在第 24 周, 贝派地酸组 LDL-C 水平与基线水平相比的变化为 -12.1%, 安慰剂组为 2.7% [差异: -14.8% (95% CI -19.5% ~ -10.0%); $P < 0.001$]。为期 52 周的临床试验期间, 贝派地酸组与安慰剂组超过 0.5% 的患者出现导致停药的不良事件, 包括肌痛 (1.0% vs 0.8%)、谷草转氨酶升高 (0.6% vs 0%)、关节痛 (0.6% vs 0%)、肌肉痉挛 (0.6% vs 0%)、心搏骤停 (0.2% vs 0.8%) 和疲劳 (0.2% vs 0.8%); 常见的不良反应包括鼻咽炎 (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%), 两组不良反应发生率相似。肌痛和肌炎不良反应较少, 且因受试群体未限制使用他汀类药物, 因此不能明确判定肌肉相关不良反应是否为贝派地酸引起。但现有相关研究机制表明, 贝派地酸暂无可导致肌痛和肌炎等不良反应的作用通道, 这可能是由于贝派地酸作为一种前药, 需通过 ACSVL1 转化为活性代谢产物才能发挥作用, 而 ACSVL1 的表达仅局限于肝脏, 在脂肪组织或骨骼肌中不表达, 因此限制了肌肉毒性作用的可能^[8,14]。

2.3 CLEAR Harmony (NCT02666664)

CLEAR Harmony 试验 (NCT02666664)^[15] 纳入了 2 230 例存在 ASCVD 或杂合子家族性高胆固醇血症或二者兼有, LDL-C ≥ 1.8 mmol/L 且接受他汀类药物最大耐受治疗患者, 作为另外一项同样也是为期 52 周的随机、双盲、安慰剂对照、平行组、Ⅲ期试验, 评估了贝派地酸与最大耐受他汀类药物联合治疗 1 年后的安全性和疗效。该试验同样也是将入选患者按 2:1 随机分配到贝派地酸组 (每次 180 mg, 每日 1 次, $n = 1\,488$) 或安慰剂组 ($n = 742$)。观察其主要安全性终点及主要疗效终点第 12 周时 LDL-C 水平的百分比变化。试验结果显示, 在第 12 周时, 贝派地酸组 LDL-C 平均水平降低了 0.5 mmol/L, 与基线水平 [(2.7 \pm 0.8) mmol/L] 相比变化了 -16.5% (与安慰剂组相比, 差异为 -18.1%, 95% CI -20.0% ~ -16.1%, $P < 0.001$)。在第 52 周时, 最常见的不良事件 (发生率均 $> 4\%$) 有鼻咽炎、肌痛、上呼吸道感染、尿路感染、关节痛、头晕、肌肉痉挛和腹泻, 两组发生率相似, 且在最大耐受性他汀类药物患者中, 加用贝派地酸治疗后, 其总体不良事件的发生率较安慰剂组并未升高, 而且还显著降低了 LDL-C 水平。在该项试验中, 低、中、高强度下最大耐受他汀类药物联合贝派地酸治疗的安全性和有效性研究结果一致。

2.4 CLEAR Serenity (NCT02988115)

在双盲和Ⅲ期的 CLEAR Serenity 试验^[16]中, 评估贝派地酸治疗不耐受他汀类药物治疗的高胆固醇血症患者的疗效和安全性, 贝派地酸显著降低了他汀类药物治疗不耐受的高胆固醇血症患者的 LDL-C 和超敏 C 反应蛋白水平。该研究中 345 例患者以 2:1 的比例随机分为两组, 一组服用贝派地酸 (180 mg/次, 1 次/d), 一组服用安慰剂, 为期 24 周。将第 12 周时 LDL-C 基线水平的平均百分比变化作为主要终点。第 12 周时, 贝派地酸组 LDL-C 显著降低 (21.4%)。与安慰剂组相比, 贝派地酸组发生肌肉相关不良事件的频率较低 (12.8% vs 16.2%)。服用贝派地酸的患者中有 4.7% 出现肌痛, 而安慰剂组有 7.2% 出现肌痛, 这一事实证明贝派地酸具有良好的耐受性及安全性。

3 总结

贝派地酸现已在美国及欧洲投入使用, 目前已完成的多项临床试验明确表明该药作为单药治疗, 或与依折麦布、他汀类药物和非他汀类药物联合治疗均能显著降低 LDL-C 水平。对于其安全性相关分析显示, 在 ASCVD 或杂合子家族性高胆固醇血症或二者兼有的患者中, 与安慰剂组相比, 贝派地酸组患者尿酸升高和痛风的发生率更高^[13]。也有多项相关荟萃分析显示, 贝派地酸最常见不良反应为鼻咽炎、尿路感染、尿酸升高和痛风, 且与对照组相比, 这些不良反应无显著差异^[17-19]。可见相比他汀类药物, 贝派地酸有更好的安全性, 这将会使患者对于降脂治疗的依从性更高。

综上, 贝派地酸能有效降低 LDL-C 水平, 治疗高胆固醇血症以及抑制动脉粥样硬化进展, 这也为预防动脉粥样硬化和治疗 ASCVD 提供了一个新思路。然而, 为期 12~52 周的临床试验只提示贝派地酸在短期内的降脂疗效, 尚无有力的证据证实贝派地酸长期应用的疗效和安全性, 这有待于继续积极开展为期更长的临床试验, 进一步深入探讨。

参考文献

- [1] Wójcik C. Emerging lipid lowering agents targeting LDL cholesterol [J]. *Postgrad Med*, 2020, 132(5): 433-440.
- [2] Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy [J]. *Lancet*, 2016, 388(10059): 2532-2561.
- [3] Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(25): 2631-2639.
- [4] Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials [J]. *Lancet*, 2012, 380(9841): 581-590.

(下转第 858 页)

- hours” vs “off-hours” percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction[J]. *Am Heart J*, 2007, 154(2):366-372.
- [12] Casella G, Ottani F, Ortolani P, et al. Off-hour primary percutaneous coronary angioplasty does not affect outcome of patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction treated within a regional network for reperfusion; the REAL registry[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4(3):270-278.
- [13] Cubeddu RJ, Palacios IF, Blankenship JC, et al. Outcome of patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention during on-versus off-hours (a Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction [HORIZONS-AMI] trial substudy)[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(7):946-954.
- [14] Sorita A, Lennon RJ, Haydour Q, et al. Off-hour admission and outcomes for patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary interventions[J]. *Am Heart J*, 2015, 169(1):62-68.
- [15] Selvaraj S, Bhatt DL, Stone GW, et al. “Off-hours” versus “on-hours” presentation in ST-segment elevation myocardial infarction: CHAMPION PHOENIX findings[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(21):2385-2387.
- [16] Ogita M, Suwa S, Ebina H, et al. Off-hours presentation does not affect in-hospital mortality of Japanese patients with acute myocardial infarction: J-MINUET substudy[J]. *J Cardiol*, 2017, 70(6):553-558.
- [17] Breuckmann F, Hochadel M, Voigtlander T, et al. On versus off-hour care of patients with acute coronary syndrome and persistent ST-segment elevation in certified German chest pain units[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2017, 6(1):3-9.
- [18] Enezate TH, Omran J, Al-Dadah AS, et al. Comparison of outcomes of ST-elevation myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention during off-hours versus on-hours[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(10):1742-1754.
- [19] Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995–2014 [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(41):3056-3065.
- [20] Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011; current status in 37 ESC countries[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(29):1957-1970.
- [21] Li J, Li X, Wang Q, et al. ST-segment elevation myocardial infarction in China from 2001 to 2011 (the China PEACE-Retrospective Acute Myocardial Infarction Study): a retrospective analysis of hospital data[J]. *Lancet*, 2015, 385(9966):441-451.
- [22] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(2):119-177.
- [23] Aldridge C, Bion J, Boyal A, et al. Weekend specialist intensity and admission mortality in acute hospital trusts in England: a cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2016, 388(10040):178-186.
- [24] Black N. Is hospital mortality higher at weekends? If so, why?[J]. *Lancet*, 2016, 388(10040):108-111.

收稿日期:2020-11-09

(上接第 811 页)

- [5] Ji Y, Bai C. Research progress of hypertriglyceridemia and coronary heart disease [J]. *Heart Mind*, 2018, 2(2):40-44.
- [6] Baigent C, Blackwell L, Emberson J, 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[J]. *Lancet*, 2010, 376(9753):1670-1681.
- [7] Nguyen D, Du N, Sulaica EM, et al. Bempedoic acid: a new drug for an old problem[J]. *Ann Pharmacother*, 2021, 55(2):246-251.
- [8] Saeed A, Ballantyne CM. Bempedoic acid (ETC-1002): a current review[J]. *Cardiol Clin*, 2018, 36(2):257-264.
- [9] Pinkosky SL, Filippov S, Srivastava RA, 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]. *J Lipid Res*, 2013, 54(1):134-151.
- [10] Samsundar JP, Burke AC, Sutherland BG, et al. Prevention of diet-induced metabolic dysregulation, inflammation, and atherosclerosis in *Ldlr*^{-/-} mice by treatment with the ATP-citrate lyase inhibitor bempedoic acid[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(4):647-656.
- [11] Burke AC, Telford DE, Sutherland BG, et al. Bempedoic acid lowers low-density lipoprotein cholesterol and attenuates atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient (*LDLR*^{-/-} and *LDLR*^{-/-}) Yucatan miniature pigs [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(5):1178-1190.
- [12] Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, 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.
- [13] Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, 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.
- [14] Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:13457.
- [15] Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(11):1022-1032.
- [16] Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(7):e011662.
- [17] Asbeutah AAA, Asbeutah SA, Abu-Assi MA. A meta-analysis of cardiovascular outcomes in patients with hypercholesterolemia treated with bempedoic acid[J]. *Am J Cardiol*, 2020, 132:166-168.
- [18] di Minno A, Lupoli R, Calcaterra I, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(15):e016262.
- [19] Khan MU, Khan MZ, Munir MB, et al. Meta-analysis of the safety and efficacy of bempedoic acid[J]. *Am J Cardiol*, 2020, 131:130-132.

收稿日期:2021-03-13