

• 未来药物 •

新型降脂药物 bempedoic acid

褚小琴¹, 闫少杰², 张 远², 李树军², 王平保^{2*}

1. 天津医科大学 研究生院, 天津 300070

2. 天津药物研究院 化学制药部, 天津 300193

摘 要: 血脂异常是心血管疾病的一个高危因素, 目前临床上仍以药物治疗为主要手段。bempedoic acid 是一种人工合成的、以口服为给药途径的二羧酸衍生物, 其对肝脏三磷酸腺苷-柠檬酸裂解酶(ACL)和腺苷单磷酸-活化蛋白激酶(AMPK)有双重调节作用, 很有潜力成为另一个非他汀类的降脂药。多项临床试验研究表明 bempedoic acid 具有良好的安全性和有效性。主要从 bempedoic acid 的药物概况、相关背景、合成路线、作用机制和药理作用、临床研究等方面进行介绍。

关键词: bempedoic acid; 三磷酸腺苷-柠檬酸裂解酶; 腺苷单磷酸-活化蛋白激酶; 降脂药

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)11-1417-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.11.027

A new lipid-lowering drug: bempedoic acid

CHU Xiao-qin¹, YAN Shao-jie², ZHANG Yuan², LI Shu-jun², WANG Ping-bao²

1. School of Graduate, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

2. Centre for Chemical Pharmaceutical Research, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Dyslipidemia is a high risk factor for cardiovascular disease. Currently, pharmacologic therapy is still the main treatment in clinical. bempedoic acid is an oral synthetic dicarboxylic acid derivative. And it is a dual regulators of ACL and AMPK, and it has the potential to become another non-statins lipid-lowering drug. Many clinical studies show that bempedoic acid has a good safety and effectiveness. The drug situation, background, route of synthesis, mechanism and pharmacological action, and clinical trials researches of bempedoic acid are reviewed in this paper.

Key words: bempedoic acid; ACL; AMPK; lipid-lowering drug

1 药物概况

通用名: bempedoic acid

别名: ETC-1002; ESP-55016

化学名: 8-羟基-2, 2, 14, 14-四甲基十五烷二酸

英文名: 8-hydroxy-2, 2, 14, 14-tetramethyl pentadecanedioic acid

CAS: 738606-46-7

分子式: C₁₉H₃₆O₅

相对分子质量: 344.49

结构式见图 1

原研公司: Esperion Therapeutic

药理分类: 肝脏三磷酸腺苷-柠檬酸裂解酶

(ACL)和腺苷单磷酸-活化蛋白激酶(AMPK)双调节剂

适应症: 主要用于治疗高脂血症, 此外, 也有报道指出对于改善某些心血管代谢危险因素(如胰岛素敏感度、炎症标志物以及血压等)也有潜在临床价值。

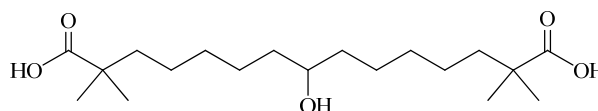


图 1 bempedoic acid 的结构

Fig. 1 Structure of bempedoic acid

收稿日期: 2015-10-13

作者简介: 褚小琴, 女, 研究方向为抗感染和心脑血管药物。Tel: (022)23003212 E-mail: chuxiaoqin2013@sina.com

*通信作者 王平保, 博士, 研究员, 硕士生导师。E-mail: wangpb@tjpr.com

目前阶段: II 期临床

给药途径: 口服

2 相关背景

血脂异常俗称高脂血症, 高脂血症是引发动脉粥样硬化的最主要因素, 与心脑血管疾病的发病率和病死率之间存在着明显的相关性, 其死亡率占人类总死亡率的 50% 以上^[1]。目前中国 18 岁以上人群血脂异常达到 2 亿, 仅 39% 接受降脂治疗, 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 达标率为 25.8%^[2]。由此可见, 血脂异常这种慢性心血管疾病严重危害着人类健康, 治疗现状不容乐观。因此有效地预防和治

疗血脂异常性疾病是现代医学的重点和难点。目前, 临床上所用降血脂药主要有以下几种: 他汀类、贝特类、烟酸类、胆固醇吸收抑制剂、胆酸螯合剂^[3]。国内外的血脂防治指南都明确提出, LDL-C 是首要治疗目标^[4]。他汀类药物为羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 是目前临床上降低 LDL-C 并降低心血管疾病风险的有效药物。但是, 很多心血管疾病高危人群在服用他汀类药物治疗后并不能达到 LDL-C 的目标值, 需增加至常规剂量的数倍才能较大幅度降低 LDL-C 水平, 但药物不良反应也会相应增加。尽管这类药物安全性和有效性总体不错, 但他汀类药物不耐受性仍然是一个主要的临床问题。他汀类药物的主要不良反应有肌病、肝酶升高、血糖升高^[5-10]。目前只有少量的非他汀药物被证实可以有效降低 LDL-C 水平, 如前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 抑制剂, 但是由于其给药途径为皮下注射且有潜在的神经认知性副作用^[11], 因此临床治疗需要更多用药方便、安全性好的降脂药物。

bempedoic acid 由美国 Esperion Therapeutic 公司研发, 是一种治疗血脂异常及降低其他心血管疾病风险的新型小分子化合物。早在 2004 年 3 月之前, 该公司就在考察一系列的小分子血脂调节剂, 其中就包括 bempedoic acid, 此外还有 ESP-A 和 ETC-1001, 不过后两者在近来鲜有报道。bempedoic acid 作为该公司的主要候选药物之一, 相对于目前临床上广泛运用的他汀类药物的优势在于其耐受性较好, 且与他汀类药物联用可用于现有方法控制不住的 LDL-C 的治疗。目前, 此药物处于 II 期临床研究阶段, 其在一系列研究中显示出良好的治疗前景, 同时一项以优选剂量 180 mg/d, 长达 104 周的 III 期临床试验也将于 2015 年第 4 季度开始实施。

3 合成路线^[12]

bempedoic acid 是一种白色晶状固体, 其合成路线见图 2。以异丁酸乙酯和 1, 5-二溴戊烷为起始原料, 低温下, 经二异丙基氨基锂 (LDA) 缩合得到 7-溴-2, 2-二甲基庚酸乙酯 (1); 化合物 1 作为烷基化试剂与对甲基苯磺酰甲基异脒 (TosMIC) 在强碱性条件下, 经四丁基碘化铵 (TBAI) 催化制得对甲基苯磺酰甲基异脒的加合物 (2); 化合物 2 在酸性条件下水解得到 8-氧代-2, 2, 14, 14-四甲基十五烷二酸二乙酯 (3); 化合物 3 先在乙醇体系中碱化水解, 后酸化得到 8-氧代-2, 2, 14, 14-四甲基十五烷二酸 (4); 化合物 4 在甲醇中, 经 NaBH₄ 还原, 最后用 HCl 酸化得到目标产物 bempedoic acid。

4 药理作用及作用机制

为研究 bempedoic acid 的调脂效果, Srivastava 等^[13]以高脂血症仓鼠为动物模型进行了研究。试验中, 以高脂肪高胆固醇 (HFHC) 食物喂养仓鼠 2 周, 接着分别用 3、10、30 mg/(kg·d⁻¹) bempedoic acid 进行治疗, 以剂量为 100 mg/(kg·d⁻¹) 的非诺贝特作为对照。小鼠经过该食物喂养后, 出现高脂血症, 三酰甘油和胆固醇水平升高 3 倍。经 30 mg/(kg·d⁻¹) bempedoic acid 治疗后, 血浆中总胆固醇降低 41%, 三酰甘油降低 49%, 非酯化脂肪酸降低 34%, 酮体增加 20%, 极低密度脂蛋白胆固醇 (VLDL-C) 和 LDL-C 各降低 71%、64%。在此剂量下, 肝脏中胆固醇降低 67%, 三酰甘油降低 64%。与 100 mg/(kg·d⁻¹) 非诺贝特相比, bempedoic acid 在降低血浆中 VLDL-C、LDL-C、三酰甘油、肝脏脂肪等方面有更大疗效, 且没有明显副作用。另外, 30 mg/(kg·d⁻¹) bempedoic acid 治疗组在不影响摄食量的条件下, 仓鼠体质量降低 14%, 附睾脂肪质量降低 35%。试验数据综合表明, bempedoic acid 在高脂血症仓鼠模型上有较好的调脂作用。

bempedoic acid 在体内迅速经小肠吸收, 调节两种不同且互补的分子靶点 ACL 和 AMPK^[14]。这两种酶对肝脏中脂肪酸和甾醇代谢以及糖类合成有着显著的影响。bempedoic acid 可使肝脏细胞中 ACL 乙酰化形成一种硫酯, 从而抑制 ACL, 可快速降低乙酰辅酶 A 水平。而乙酰辅酶 A 是脂肪酸、甾醇合成的原料, 这样就在脂质形成过程中, 在他汀类作用靶点 HMG-CoA 还原酶的上游进行阻断^[14]。AMPK 作用机制与 ACL 互补, AMPK 活化可导致乙酰辅酶 A 羧化酶及 HMG-CoA 还原酶的磷酸化过

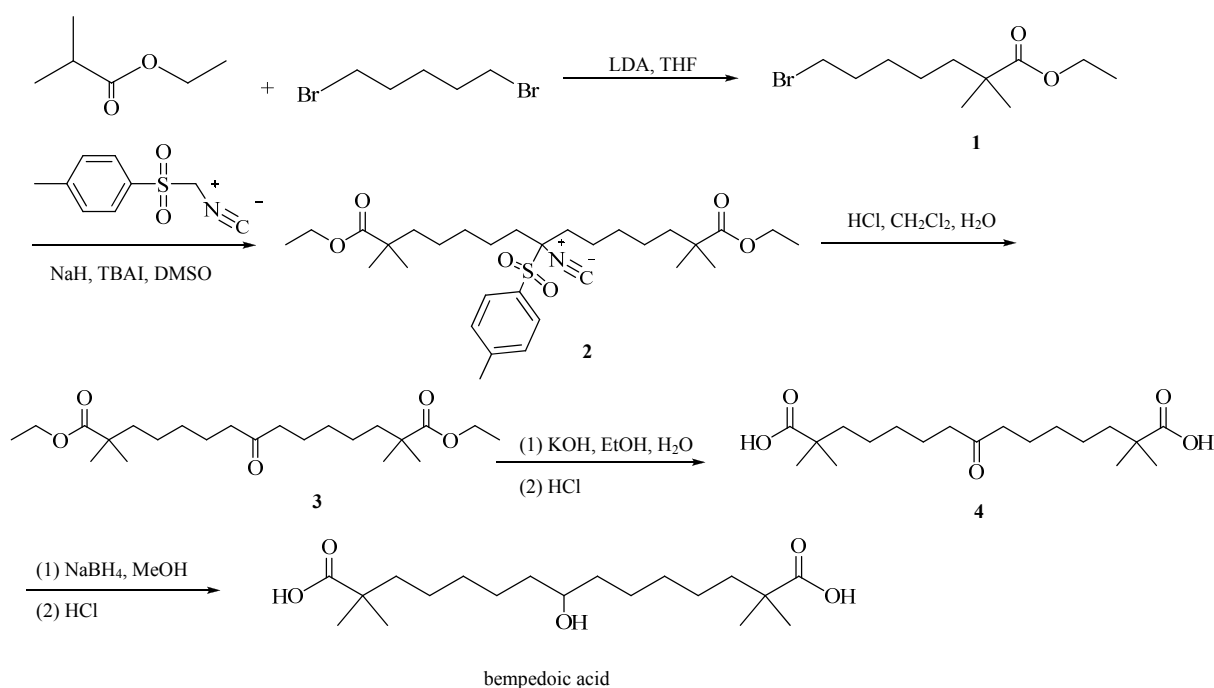


图 2 bempedoic acid 的合成路线

Fig. 2 Synthesis route of bempedoic acid

程受到抑制。bempedoic acid 通过作用于脂质合成途径的多个位点，抑制甾醇和脂肪酸的合成，并增加线粒体长链脂肪酸的氧化，同时也由于 AMPK 的激活，可改善糖类代谢。

5 临床研究

5.1 I 期临床

MacDougall 等^[15]在 56 名健康志愿者中进行了一项 bempedoic acid 的多剂量给药、随机、双盲、安慰剂对照的研究，用来确定其药动力学、安全性、耐受性等。试验分为两部分，总共分成 7 组，每组 8 人（6 人给予 bempedoic acid，2 人给予安慰剂），给药方式为口服，各组给药剂量分别为 20、60、100、120、140、180、220 mg 的 bempedoic acid 或安慰剂，连续治疗 14 d。结果表明，bempedoic acid 随着剂量的增加不断降低 LDL-C 水平，其中最高剂量 220 mg/d 组可最大程度降低 LDL-C 水平至 36%，与安慰剂组（4%）相比，差异具有显著统计学意义（ $P < 0.001$ ）。bempedoic acid 的药动力学和活性代谢物 ESP15228 显示，最大血药浓度和 24 h 曲线下面积随给药剂量的增加而正比例增加；药物平均半衰期为 16~33 h。在本次试验中，所有受试对象均完成试验，无明显副作用；在整个剂量范围内安全，耐受性良好，且有显著地降 LDL-C 疗效，其药动力学特

征支持每日 1 次给药。

5.2 II 期临床

Ballantyne 等^[16]在 177 名高 LDL-C 伴或不伴有高三酰甘油血症的患者中进行了一项双盲、平行组对照、多中心研究，旨在考察 Bempedoic acid 在该类患者中的调脂有效性和安全性。所有患者被随机分成 4 组，3 个试验组分别接受 40、80、120 mg bempedoic acid 治疗，疗程为 12 周。主要研究终点是药物的安全性以及 LDL-C、其他脂质和心血管代谢疾病危险因素的改变情况。研究结果表明，bempedoic acid 40、80、120 mg 降低 LDL-C 的幅度分别为（ $17.9\% \pm 2.2\%$ ）、（ $25.0\% \pm 2.1\%$ ）、（ $26.6\% \pm 2.2\%$ ），对照组为 $2.1\% \pm 2.2\%$ 。bempedoic acid 在伴或不伴有高三酰甘油血症两个亚组中的作用效果相似。bempedoic acid 还降低了非高密度脂蛋白、载脂蛋白 B、低密度脂蛋白粒子数，降低幅度呈现剂量相关效应。HDL-C 和三酰甘油无改变。结果分析表明，bempedoic acid 可能对心血管代谢疾病等危险因素起到有利作用。bempedoic acid 治疗组与对照组相比不良事件以及其他安全评估方面没有差异。由此看出 bempedoic acid 可以显著降低 LDL-C 水平达 27%，并且安全性以及患者耐受性良好。鉴于 bempedoic acid 在降脂方面的新机制，其或将成

为降脂药的新成员。

Thompson 等^[17]在 56 名伴有高胆固醇血症并由肌肉不适对至少一种他汀类药物不耐受的患者中进行一项随机、双盲、安慰剂对照、平行组对照、多中心研究,旨在评估 bempedoic acid 在该类患者中的降 LDL-C 疗效及其安全性和有效性。所有患者以 2:1 的比例随机分组,分别口服 bempedoic acid 和安慰剂。治疗组的最初剂量为 60 mg/d bempedoic acid,以 2 周为时间间隔加至 120、180、240 mg/d;安慰剂组只给予安慰剂治疗,治疗 8 周,主要终点是在这 8 周 LDL-C 较基线水平下降的程度。研究结果表明,所有 bempedoic acid 受试对象的 LDL-C 水平较基线水平均有所下降,且降低幅度与安慰剂组有明显差异 ($P<0.001$)。第 2 周, bempedoic acid 组的 LDL-C 降幅较安慰剂组高达 18.0%,且这种差异在第 4 周和第 8 周分别增至 28.5%、30.0%。治疗组中有 2/3 患者达到目标 LDL-C 水平,此外,炎症标记物高敏 C 反应蛋白显著降低了 42% ($P<0.001$)。同时载体蛋白 B 和 non-HDL 的水平也显著降低,而 HDL-C 和三酰甘油的水平无明显变化。总体来看, bempedoic acid 有很好的耐受性。在本次试验中,安慰剂组有 3 名患者因肌肉相关的不良反应退出研究,而在 bempedoic acid 组中,有 1 人出现严重副作用,但经证实此副作用与该治疗无关,且没有人因肌肉相关不良反应退出研究。由此可看出, bempedoic acid 组和安慰剂组,在这 8 周的研究中,肌肉相关不良反应和安全参数没有差异, bempedoic acid 可能为不能耐受他汀类的肌肉副反应的患者提供一种新的代替疗法。

Thompson 等^[18]在 348 名伴有或不伴有他汀类药物不能耐受, LDL-C 水平在 130~220 mg/dL 的患者中,进行一项多中心、双盲、平行、对照试验,评估高胆固醇血症患者单独使用 bempedoic acid 或依折麦布的疗效和安全性。患者被随机分配到不同的组别,单用 bempedoic acid 120 mg ($n=99$) 或 180 mg ($n=100$);单用依折麦布 10 mg ($n=99$);(3) 合用依折麦布 10 mg 加 bempedoic acid 120 mg ($n=26$) 或 180 mg ($n=24$),各组均治疗 12 周。试验主要终点是 LDL-C 较基线水平下降的程度。单用 bempedoic acid 120 mg 组 LDL-C 降低了 27%;单用 bempedoic acid 180 mg 组 LDL-C 降低了 30%;单用依折麦布组 LDL-C 降低了 21%,与 bempedoic acid 120、180 mg 组比较差异具有统计学意义 ($P<$

0.001)。联合治疗组 LDL-C 水平显著降低,合用依折麦布 10 mg 加 bempedoic acid 120 mg 组 LDL-C 降低了 43%,合用依折麦布 10 mg 加 bempedoic acid 180 mg 组 LDL-C 降低了 48%。此外,接受 bempedoic acid 治疗的患者高敏 C 反应蛋白水平较基线时显著下降,而接受依折麦布治疗的患者无明显下降。接受 bempedoic acid 和依折麦布治疗的患者因不良事件停药的比例相当,不同组之间不良事件和严重不良事件的发生率很低。试验结果表明,对于患有高胆固醇血症,包括对他汀类药物不能耐受的患者, bempedoic acid 是一个新的有潜质的治疗药物,其降 LDL-C 水平比依折麦布大,且与后者有相似的安全性和更好的耐受性。

6 安全性

迄今为止, bempedoic acid 已完成的临床试验有 9 项,分别为 2 个 I 期,7 个 II 期,参与人数多达 1 072 人。在这些临床研究中,其表现出较好的耐受性,712 名受试者仅有 1 例出现过严重副作用,即在剂量渐增至 240 mg/d,持续用药 12 周的试验中,但这种副作用经认定与药物本身无关^[19]。 bempedoic acid 有望用于伴有 LDL-C 升高,且由于肌肉疼痛或肌无力等对他汀类药物不能耐受的患者,或使用他汀类亦不能达到目标 LDL-C 水平的患者。同时,在一些完成的研究中,研究者也记录了血红蛋白含量,尿酸、碱性磷酸盐、同型半胱氨酸等指标平均水平的变化,但这些变化的临床意义不明显,并将在未来的临床研究中继续被监测。 bempedoic acid 仍然需要通过长期的试验获得更多关于安全性方面的内容。

7 结语

bempedoic acid 作为一种新型降血脂药物,已经越来越受到人们关注,临床试验中无论是单独应用还是与他汀类药物合用,都有很好的降脂效果。通过其独特的作用机制,即抑制 ACL 的同时也激活 AMPK,可实现抑制脂肪酸和甾醇的从头合成,大大较低 LDL-C 水平,同时对于改善某些心血管代谢危险因素(如胰岛素敏感度、炎症标志物以及血压等)还有潜在临床价值。因为其具有良好的耐受性,临床上可用于对他汀类不能耐受的高脂血症患者,此外,与他汀类药物联用,还可用于心血管疾病高危人群达到目标 LDL-C 水平。虽然其降 LDL-C 水平能力不如最近新兴的 PCSK9 抑制剂,但是,这类二羧酸衍生物的小分子化合物不仅口服用药方

便,而且也可能更经济。目前完成的临床前、I期、II期临床试验都表明本类药物有良好的安全性和有效性,III期临床试验也有望在2015年年底开始;期待后续实验进展结果,如果 bempedoic acid 能够顺利地通过临床,将会满足更多的临床用药需求,为各种血脂异常的患者带来福音。

参考文献

- [1] 孙占军,裴 萍. 降血脂药物应用及发展 [J]. 中国当代医药, 2013, 20(5): 14-15.
- [2] 国家心血管中心. 中国心血管病报告 2014 [M]. 北京: 中国大百科全书出版社, 2015.
- [3] 孙吉叶,蔡旭东,康秀娟,等. 治疗高脂血症的新药研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(5): 435-441.
- [4] 卢 熠,杨 悦. 降血脂药物的临床应用与展望 [J]. 中国当代医药, 2014, 21(5): 180-182.
- [5] Matteucci E, Giampietro O. Statin intolerance: why and what to do—with a focus on diabetic people [J]. *Curr Med Chem*, 2013, 20(11): 1397-1408.
- [6] Rallidis L S, Fountoulaki K, Anastasiou-Nana M. Managing the underestimated risk of statin-associated myopathy [J]. *Int J Cardiol*, 2012, 159(3): 169-176.
- [7] Alberton M, Wu P, Druyts E, et al. Adverse events associated with individual statin treatments for cardiovascular disease: an indirect comparison meta-analysis [J]. *QJM*, 2012, 105(2): 145-157.
- [8] Swerdlow D I, Preiss D, Kuchenbaecker K B, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials [J]. *Lancet*, 2015, 385(9965): 351-361.
- [9] Erqou S, Lee C C, Adler A I. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetologia*, 2014, 57(12): 2444-2452.
- [10] 刘昌孝. 他汀类药物的安全性风险评价 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(8): 831-839.
- [11] Dadu R T, Ballantyne C M. Lipid lowering with PCSK9 inhibitors [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11(10): 563-575.
- [12] Dasseux J L H, Oniciu D C. Hydroxyl compounds and compositions for cholesterol management and related uses [P]. WO: 2004067489A2, 2004-08-12.
- [13] Srivastava R A K, Hurley T R, Brant A F, et al. A novel small molecule, ETC-1002, lowers proatherogenic lipoproteins, reduces Adiposity, and improves hepatic steatosis in a hyperlipidemic hamster model [D]. Chicago: ATVB 2011 Scientific Sessions, 2011.
- [14] Pinkosky S L, Filippov S, Srivastava R A, 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.
- [15] 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.
- [16] 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 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(13): 1154-1162.
- [17] 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.
- [18] Thompson P D, Ballantyne C, McKenney J, et al. ETC-1002 lowers LDL-C more than ezetimibe in patients with Hypercholesterolemia with or without statin intolerance and has a similar safety and tolerability profile [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65 (10): A1349.
- [19] Esperion Therapeutics Inc. [OL]. <http://www.esperion.com/therapies-progress/ect-1002/>.