

## دانستنی‌هایی درباره بپه‌دویک اسید داروی غیر استاتینی پایین‌آورنده چربی خون

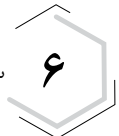
دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی

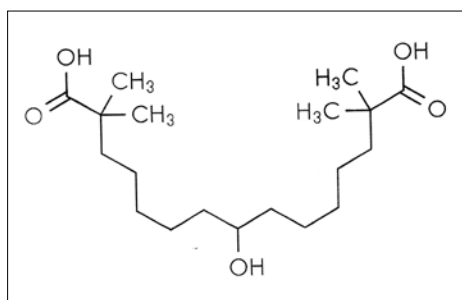
میزان عوارض و مرگ و میر را کاهش می‌دهد ولی در تعداد زیادی از بیماران تحت درمان با استاتین‌ها به علت ترس از ایجاد عوارض استاتین‌ها از مقدار مصرف بالا و خیلی مؤثر آن‌ها استفاده نشده و یا به علت بالاتر از ۱۹۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بودن غلظت خونی LDL-C، ضمن درمان با استاتین‌ها، LDL-C آن‌ها هنوز در حد غیرطبیعی باقی می‌ماند که می‌تواند منجر به ادامه پاتوژنسیته شود. درمان باید غلظت LDL را حدود ۴۰ درصد کاهش دهد تا به غلظت مطلوب و مجاز برسد.

۲- **عادی‌ترین عارضه جانبی استاتین‌ها شامل** ایجاد عارضه در عضلات اسکلتی است که می‌تواند در محدوده درد عضلانی یا میالژی کرامپ، عدم

۱- **بیماری کاردیو واسکولار (CVD)** یکی از مشکلات جدی سلامتی انسان امروزی است که می‌تواند همراه با عوارض قلبی-عروقی و مرگ باشد. در پاتوژنز CVD عمدتاً آترواسکلروزیز دخیل می‌باشد. یکی از مهم‌ترین علت‌های CVD آترواسکلروتیک، دیس‌لیپیدمی است. براساس اطلاعات حاصل از مطالعات بالینی، پایین‌آمدن کلسترول بد یا LDL-C باعث کاهش عوارض قلبی-عروقی و مرگ و میر می‌شود. داروهای گروه استاتین که آنزیم ۳- هیدروکسی-۳- متیل گلوکوتاریل-کوآنزیم A ردوکتاز را مهار می‌کنند، درمان استاندارد برای درمان دیس‌لیپیدمی و داروی خط اول برای کم کردن غلظت LDL-C در خون بوده و درمان با آن‌ها



می‌باشد. این دارو به تنهایی یا همراه با مقادیر مصرف قابل تحمل استاتین‌ها یا سایر داروهای پایین آورنده چربی خون مثل Ezetimibe مصرف می‌شود. فرمول شیمیایی آن  $C_{19}H_{36}O_5$  و وزن مولکولی آن  $344/492g/mol$  است. ساختار شیمیایی بمپه‌دوییک اسید یا ETC-1002 در شکل (۱) نشان داده شده است.



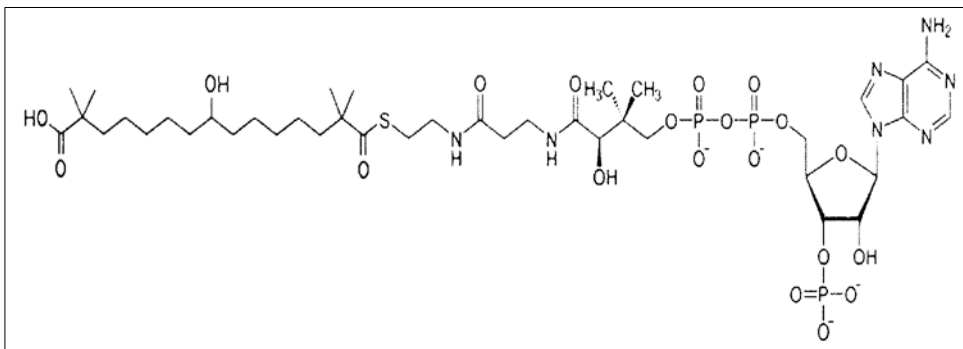
شکل ۱- ساختار شیمیایی بمپه‌دوییک اسید

**۴- ACL یا ATP-سیتريت لایز، آنزیم سیتوزولی** دخیل در سنتز اسید چرب و کلسترول است که در بافت‌های لیپوژنیک مثل کبد و بافت آدیپوز سفید مسؤؤل تولید پیش سازهای لازم برای سنتز اسیدهای چرب و کلسترول یعنی استیل کوآنزیم A و اگزالواسیتیک اسید (OAA) می‌باشد. ETC-1002 با مولکول کوچک خود به خوبی و با سرعت از روده کوچک جذب می‌شود. وقتی به کبد رسید، در آن جا توسط ایزوفرمی از کوآنزیم A از حالت prodrug به فرم تیواستر فعال در می‌آید (شکل ۲) که می‌تواند آنزیم ACL را مهار کند.

**۵- نحوه عملکرد اسید بمپه‌دوییک:** به طوری که اشاره شد، این دارو پس از تبدیل شدن به متابولیت

توانایی فیزیکی و احساس خستگی تا رابدومیولیز متغییر باشد. رابدومیولیز به ندرت ایجاد شده ولی می‌تواند تهدیدکننده زندگی بیمار باشد. رابدومیولیز نتیجه تجزیه شدن رشته‌های عضلانی و تولید میوگلوبین است که از کلیه‌ها دفع می‌شود و می‌تواند ایجاد آسیب کلیوی کند. افزایش بدون علامت ترانس آمینازهای کبدی یعنی افزایش آسپاراتات ترانس آمیناز (AST) و آلانین ترانس آمیناز (ALT) نیز اتفاق می‌افتد که نتیجه سمیت کبدی استاتین‌ها است. اخیراً نیز نشان داده شده که مقدار مصرف زیاد استاتین‌ها ممکن است خطر ایجاد دیابت نوع ۲ را افزایش دهد. موارد یاد شده، تقریباً در ۲۹ درصد بیماران درمان شده با استاتین‌ها، ایجاد شده و باعث می‌شوند که حدود ۱۵ درصد این بیماران درمان را ادامه ندهند. بنابراین، نیاز به کشف داروهای قوی‌تر و سالم‌تر از استاتین‌ها برای درمان دیس لیپیدمی وجود دارد تا بتوانند در بیماران intolerant به استاتین‌ها جایگزین این داروها شوند.

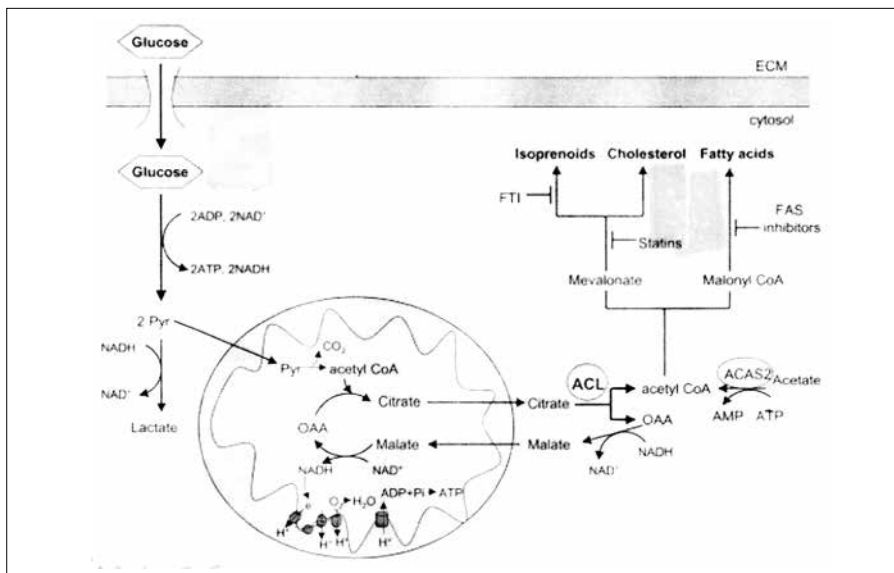
**۳- انواع داروهای غیراستاتینی پایین آورنده چربی خون** مطالعه شده‌اند که یکی از مهم‌ترین آن‌ها **بمپه‌دوییک اسید (bempedoic acid)** یا ETC-1002 است که در فوریه سال ۲۰۲۰، توسط U.S.FDA برای درمان هیپرکلسترولمی تأیید شده و قرص‌های آن از راه خوراکی، یک بار در روز مصرف می‌شوند. نام برند این دارو Nexletol می‌باشد. بمپه‌دوییک اسید از طریق مهار آنزیم آدنوزین تری فسفات سیتريت لایز [ACL (ATP-Citrate Lyase)] عمل می‌کند که یک آنزیم سیتوزولی غیرهمسوی (upstream) HMG-COA ردوکتاز (آنزیم تارگت برای استاتین‌ها)



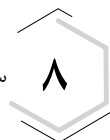
**شکل ۲ -** فرم تیواستر ETC-1002، متابولیت فعال ETC-1002 است که مسؤول مهار ACL می‌باشد.

و کمک به کاهش غلظت LDL-C در خون می‌کند. در شکل (۳) نقش ACL در بیوسنتز کلسترول در کبد، لینک آن با انرژی متابولیسم کربوهیدرات‌ها و عملکرد غیرهمسوی آن با HMG-CoA ردوکتاز نشان داده شده است.

فعال خود در کبد، باعث مهار شدن ACL و در نتیجه، کاهش بیوسنتز کلسترول در کبد شده و کاهش LDL-C باعث upregulation گیرنده‌های LDL می‌شود. آپ‌رگولیشن گیرنده‌های LDL باعث افزایش آپ‌تیک LDL توسط سلول‌های کبدی شده



**شکل ۳ -** مهار ACL باعث مهار تولید استیل کوآنزیم A و مهار دوباره پر شدن (Replenishing) گز الواستیک اسید (OAA) در سیکل کرپس می‌شود.



کبدی شده و از این طریق نیز در کاهش غلظت خونی LDL-C شرکت می‌کند. اسید بمپه‌دوییک و متابولیک فعال آن (کوآنزیم A تیواستر) از طریق گلوکوروئیداسیون عوامل کربوکسیلیک خود، غیرفعال شده و ۷۰ درصد از طریق ادرار و ۳۰ درصد از طریق روده دفع می‌شوند. نیمه عمر دارو حدود ۱۵ تا ۲۴ ساعت است.

**۷ - تفاوت اثر ETC-1002 و استاتین‌ها در عضلات اسکلتی:** با توجه به این که آنزیم فعال‌کننده ETC-1002 فقط در کبد وجود داشته و در عضلات اسکلتی وجود ندارد، از لحاظ تئوریک این دارو باید عاری از اثرات جانبی روی عضلات اسکلتی (میوپاتی) باشد. استاتین‌ها برای ایجاد میوپاتی نیازی به فعال شدن ندارند.

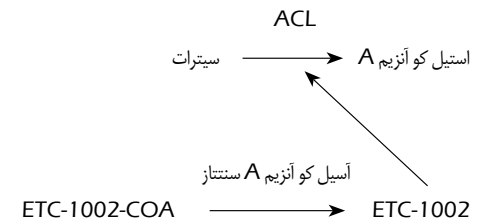
آنزیم فعال‌کننده ETC-1002 یک اسیل کوآنزیم A سنتتاز - ۱ با زنجیر جانبی خیلی دراز است که با علامت اختصاری ACSVI 1 نشان داده می‌شود. این آنزیم ویژه کبد بوده و در بافت آدیپوز و عضلات اسکلتی وجود ندارد. نشان داده شده که در خارج از بدن ETC-1002 (in vitro) سنتز کلسترول را مهار کرده و ایجاد myotoxicity نمی‌کند، در صورتی که میوتیوب‌های حاوی سیمواستاتین و اتورواستاتین دچار میوپاتی می‌شوند. مرگ سلول نقش مهمی در میوپاتی ناشی از استاتین‌ها دارد، زیرا ژن‌های در ارتباط با آپوپتوزیس در اثر درمان میوتیوب‌ها با استاتین‌ها شدیداً تحت تأثیر قرار می‌گیرند.

**۸ - مطالعات پیش بالینی phase 1 برای ETC-1002،** ایمنی، قابلیت تحمل و فارماکوکینتیکس این دارو در تعداد کمی از افراد سالم با پلاسبو (دارونما) مقایسه شده است. در این مطالعات از مقادیر مصرف

مطالعات نشان داده که وقتی ETC-1002 به صورت منورایی مصرف می‌شود ایجاد ۲۷ درصد کاهش در LDL-C می‌کند. در صورتی که همراه با استاتین‌ها یک کاهش ۲۴ درصدی دیگر به اثر آن افزوده می‌شود (۵۱ درصد). مصرف ETC-1002 همراه Ezetimibe باعث کاهش ۴۸ درصدی در غلظت LDL-C در خون شده است.

**۶ - فارماکوکینتیکس اسید بمپه‌دوییک:** ۳ تا ۵ ساعت پس از مصرف اسید بمپه‌دوییک از راه خوراکی به سرعت از روده کوچک جذب شده و غلظت آن در خون به حداکثر می‌رسد.

وجود غذا در معده، جذب آن را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد. تقریباً ۹۹/۳ درصد دارو در خون به پروتئین‌های خون متصل می‌شود. برای ورود اسید بمپه‌دوییک به کبد، ترانسپورترهای متفاوت از ترانسپورترهای استاتین عمل می‌کنند و بنابراین، در مصرف همزمان آن با استاتین‌ها، رقابت برای برداشت این دو دارو توسط کبد وجود ندارد. به طوری که اشاره شد، ETC-1002 در کبد توسط اسیل کوآنزیم A سنتتاز تبدیل به متابولیت فعال می‌شود که این متابولیت فعال باعث مهار آنزیم ACL می‌شود.



به این ترتیب دارو سنتز کلسترول در کبد را مهار کرده و باعث ایجاد آپ رگولیشن گیرنده‌های LDL و در نتیجه، افزایش برداشت LDL توسط سلول‌های

اطلاعات بیشتر و دقیق‌تر هم از لحاظ کارایی و هم از لحاظ قابلیت تحمل و مخصوصاً کارایی و ایمنی آن همراه با استاتین‌ها و هم‌چنین مصرف توأم آن با ezetimibe در بیماران با عدم تحمل برای استاتین، در حال برنامه ریزی است.

#### ۱۱- عوارض جانبی ETC-1002، ایجاد

اسپاسم‌های عضلانی در ۳/۶ درصد بیماران (در مقایسه با ۲/۳ درصد با دارونما) و پارگی تاندون (tenon rupture) در ۰/۵ درصد بیماران (در مقایسه با صفر درصد با دارونما) و نقرس (۱/۵ درصد در برابر ۰/۴ درصد با دارونما) و بعضی عوارض گوارش مثل اسهال می‌باشند.

#### ۱۲- اثر بمپه‌دوییک اسید روی اسید اوریک خون:

این دارو گاهی غلظت اسید اوریک خون را افزایش می‌دهد و بنابراین، در بیمار تحت درمان با این دارو باید اسید اوریک خون ارزیابی و در صورت لزوم اقدام به مصرف داروی پایین آورنده اسید اوریک شود. خطر افزایش اسید اوریک معمولاً در بیماران با سابقه نقرس وجود دارد ولی ممکن است در بیمارانی که سابقه نقرس ندارند، نیز اتفاق افتد.

#### ۱۳- ایجاد تداخل اثر با بعضی از داروهای استاتینی

وجود دارد و توصیه شده که از مصرف توأم با مقدار مصرف بیش از ۲۰ میلی گرم سیمواستاتین و بیش از ۴۰ میلی گرم پراواستاتین اجتناب شود وگرنه ممکن است غلظت خونی استاتین‌ها تا دو برابر افزایش یابد.

#### ۱۴- خلاصه این که ETC-1002 یک داروی

خوراکی با مصرف یک بار در روز است که مهار آنزیم ACL به‌طور مؤثری کلسترول بد (LDL-C) خون را کاهش می‌دهد و از این طریق، باعث کاهش تعداد گیرنده‌های LDL-C در کبد می‌شود.

۲۰، ۶۰، ۱۰۰، ۱۲۰، ۱۴۰، ۱۸۰ و ۲۲۰ میلی گرم از ETC-1002 و دارونما استفاده شده و نشان داده گردیده که در افراد داوطلب درمان شده با ۲۲۰ میلی گرم در روز ETC-1002 در عرض دو هفته کاهش ۳۶ درصدی کلسترول بد خون ایجاد کرده و بدون ایجاد عوارض جانبی به خوبی تحمل شده است.

#### ۹- در مطالعات پیش بالینی phase 2، اثر

ETC-1002 در بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی به‌صورت منوتراپی، همراه با استاتین، همراه با ezetimibe و نیز همراه با استاتین و (triple therapy) ezetimibe مورد بررسی قرار گرفته و نشان داده شده که بدون ایجاد هرگونه عارضه سوء، به خوبی تحمل شده و منوتراپی با آن در کاهش غلظت LDL-C خیلی قوی‌تر از دارونما بوده است (۲۸ درصد در مقایسه با صفر برای دارونما). افزایش ezetimibe و استاتین باعث تشدید اثر کاهش LDL-C تا حد ۴۸ درصد شده است. در این مطالعات نیز ETC-1002 ایمن بوده و به خوبی تحمل شده و داروی مؤثر در بیماران با Statin intolerance بوده است.

#### ۱۰- در مطالعات پیش بالینی phase 3، در

بیماران مبتلا به CVD و هیپرکلسترولمی یا بیماران Statin intolerant نشان داده شده که در پایان ۱۲، ۲۴ و ۵۲ هفته، کارایی آن در کاهش LDL-C و تحمل (tolerability) دارو مطلوب بوده و داروی ایمن با عوارض کم می‌باشد. به نظر می‌رسد که مصرف توأم ETC-1002 و ezetimibe نیز درمان ایمن بوده و رژیم مناسب و مؤثر در بیماران با Statin intolerance می‌باشد. در حال حاضر، برنامه گسترده‌تر فاز ۳، برای به دست آوردن

## منابع

1. Ballantyne CM. 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* 2019; 29: 2047487319864671.
2. Bilon O. bempedoic acid (ETC-1002): an investigational inhibitor of ATP citrate lyase. *Curr Atheroscler Rep* 2016; 18(10): 61.
3. Laufs U. efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e 011662.
4. Saeed anum. Bempedoic acid (ETC-1002): a current Review. *Cardiol Clin* 2017; 36(2): 257-264.
5. Yu JG. Investigation of gene expression in c2c12 myotubes following simvastatin application and mechanical strain. *J Atherosclerosis Thrombosis* 2009; 15: 21-29.
6. Wikipedia, Bempedoic acid
7. Bempedoic acid included in top 10 medical innovations for 2020 list. OCT 25, 2019.

ETC-1002 به صورت منوترایی یا همراه با استاتین‌ها یا از تیمایب، باعث کاهش قابل توجه LDL-C شده و داروی بدون ایجاد عوارض جانبی جدی است. بر اساس داده‌های مطالعات انجام شده، ETC-1002 می‌تواند یک داروی خوش آتیه، به عنوان lipid-lowering باشد که می‌تواند برای درمان بیماران با خطر بالا که استاتین‌ها را تحمل نمی‌کنند و یا قادر به دریافت مقدار مناسبی از این داروها برای ایجاد کاهش مطلوب در غلظت کلسترول بد نیستند، مصرف شود. علاوه بر این، اطلاعات به دست آمده نشان داده که بمپه‌دوویک اسید (ETC-1002) اثر سودمند روی آترواسکلروز دارد. ایمنی و کارایی دارو در طولانی مدت، در مطالعات بالینی فاز ۳ جدید در حال بررسی می‌باشد.

