

新型降脂药PCSK9抑制剂依洛尤单抗的研究进展[△]

刘东华*,李祥鹏,徐 龙,杨 雪,李 静,曲海军,邢晓敏,程绍远,张 斌,王攀峰,荆凡波[△](青岛大学附属医院药学部,山东 青岛 266000)

中图分类号 R972.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)23-2938-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.23.22

摘 要 目的:探讨前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶Kexin-9(PCSK9)抑制剂依洛尤单抗的研究进展,为其临床合理用药及安全性研究提供依据。方法:以“依洛尤单抗”“前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶Kexin-9抑制剂”“PCSK9抑制剂”“血脂异常”“Evolocumab”“Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor”“PCSK9 inhibitor”“Anti-PCSK9 antibody”“Hyperlipidemia”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普、PubMed、SpringerLink等数据库中组合查询1991年1月—2020年3月发表的相关文献,对依洛尤单抗的作用机制、药动学、临床疗效、安全性、特殊人群使用、适用人群等方面的研究进行总结。结果与结论:依洛尤单抗是一种人单克隆免疫球蛋白G2(IgG2)抗体,作为PCSK9抑制剂,其能结合PCSK9并抑制循环型PCSK9与低密度脂蛋白受体(LDLR)的结合,阻止LDLR降解,增加LDLR的数量,从而清除血液中的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),降低LDL-C水平。药动学方面,依洛尤单抗与PCSK9的结合可表现出非线性动力学特性,在剂量<140 mg时最为显著;其消除半衰期为11~17 d,给药间隔时间长,可提高患者的依从性。临床治疗上,依洛尤单抗可显著降低血脂异常患者的LDL-C水平,其联合他汀类药物或联合他汀类药物和依折麦布片可使患者的LDL-C水平进一步降低,同时也可用于他汀类药物不耐受患者以及杂合子家族性高胆固醇血症(HeFH)和纯合子家族性高胆固醇血症(HoFH)患者,还能降低心血管疾病患者的心血管风险。依洛尤单抗的安全性和耐受性好,最常见的不良反应是鼻咽炎、上呼吸道感染、背痛、关节痛等。孕妇非特殊情况不应在孕期使用依洛尤单抗;哺乳期妇女应慎用依洛尤单抗;青少年患者使用依洛尤单抗的安全性和有效性尚未明确;对于肝、肾功能损害的人群,美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲药物管理局(EMA)批准的说明书给出的推荐有差异。在适用人群方面,美国FDA、欧洲EMA和我国国家药品监督管理局批准的说明书给出的适应证范围不同。该药的上市为血脂异常患者的降脂治疗提供了新选择,也为该类患者的联合治疗开辟了新途径。

关键词 依洛尤单抗;前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶Kexin-9抑制剂;血脂异常;低密度脂蛋白胆固醇

目前,动脉粥样硬化性心血管疾病(Atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)已成为我国居民死亡的首要原因,其中血脂异常是ASCVD最主要的致病性危险因素^[1]。近年来研究发现,我国居民胆固醇水平升高是冠心病病死率上升的首要原因,其病死率高达77%^[1]。因此,有效控制血脂异常对我国ASCVD的防控具有重要意义。前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶Kexin-9(PCSK9)抑制剂是目前降脂治疗领域的研究热点,PCSK9抑制剂具有强大的降胆固醇作用,可使低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平显著降低50%~70%^[1]。

依洛尤单抗(Evolocumab)是一种人单克隆免疫球蛋白G2(IgG2),是一种PCSK9类降脂药,能有效降低血脂异常患者的LDL-C水平^[2]。依洛尤单抗于2015年7月17日获得欧洲药物管理局(EMA)批准上市,2015年8月27日获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,2016年

1月22日获得日本医药品医疗器械综合机构(PMDA)批准上市,2018年7月31日获得我国国家药品监督管理局(NMPA)的批准在国内上市^[2]。依洛尤单抗安全性和耐受性好,与他汀类药物联用能进一步降低LDL-C水平^[2],且对不耐受他汀类药物的患者亦有效^[3],还能降低心血管疾病(CVD)患者的发病风险^[4]。因此,为进一步了解依洛尤单抗的作用机制、药动学、临床疗效、不良反应及特殊使用人群等,笔者以“依洛尤单抗”“前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶Kexin-9”“PCSK9”“血脂异常”“依洛尤单抗”“Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor”“PCSK9 inhibitor”“Anti-PCSK9 antibody”“Hyperlipidemia”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普、PubMed、SpringerLink等数据库中组合检索1991年1月—2020年3月发表的相关文献。现就依洛尤单抗的作用机制、药动学、临床疗效、不良反应及特殊使用人群等方面作一综述,以期为该药的临床合理用药及安全性研究提供依据。

1 PCSK9

Seidah NG等^[5]在2003年首次发现PCSK9,它是一

[△] 基金项目:山东省自然科学基金资助项目(No.ZR2017MH045)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: donghua0209@163.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学。E-mail: jing-bf178@sina.com

种人血清蛋白,属于前蛋白转化酶(PC)家族,又称为神经细胞凋亡调节转化酶1。PCSK9在人体肝细胞中呈高表达,以调节血浆中LDL-C的平衡^[6-8]。其编码基因PCSK9位于染色体1p32,编码692个氨基酸的丝氨酸蛋白酶;PCSK9蛋白由信号肽、前结构域、催化结构域和富含半胱氨酸、组氨酸的C-端结构域组成^[9]。Abifade M等^[6]在遗传性高脂血症家族中发现,PCSK9的突变基因与常染色体显性高脂血症相关,故PCSK9基因功能获得型突变会导致高胆固醇血症,而功能缺失型突变又会导致低胆固醇血症^[6-7]。

LDL-C水平与肝细胞表面表达的低密度脂蛋白受体(LDLR)密切相关^[9]。肝细胞表面LDLR与LDL-C结合可形成LDL-R-LDL复合物,该复合物再被转运至核内体,LDL-C在核内体中被降解,之后LDLR再循环回到细胞表面^[10]。血液中的PCSK9可与肝细胞表面的LDLR结合,导致溶酶体内化和LDLR降解,从而导致细胞表面的LDLR数量减少,以及血液中LDL-C清除减少^[11]。因此,抑制血液中的PCSK9能增加细胞表面LDLR的数量并增加细胞对LDL-C的摄取,故抑制PCSK9可成为一种降低LDL-C水平的新型治疗策略^[12]。

2 依洛尤单抗

2.1 作用机制

依洛尤单抗是一种人单克隆IgG2抗体,属于一种PCSK9抑制剂。依洛尤单抗可选择性地与PCSK9结合,阻止血液中的PCSK9与肝细胞表面的LDLR结合,从而阻止PCSK9介导的LDLR降解,并使LDLR顺利循环回到肝细胞表面^[13]。依洛尤单抗通过抑制PCSK9与LDLR的结合,增加了LDLR的数量,从而清除血液中的LDL-C^[13]。

2.2 药动学

依洛尤单抗与PCSK9的结合可表现出非线性动力学特性,在剂量 <140 mg时最为显著^[14]。健康受试者单次皮下注射依洛尤单抗剂量为140 mg或420 mg后,3~4 d可达到最高血药浓度,其绝对生物利用度为72%;当皮下注射依洛尤单抗剂量 ≥ 140 mg时,药物的暴露与剂量的增加呈正相关^[15]。单次静脉注射依洛尤单抗420 mg后,其稳态分布容积为 (3.3 ± 0.5) L,提示依洛尤单抗组织分布有限;其平均系统清除率为 (12 ± 2) mL/h,反映机体清除依洛尤单抗的能力较强^[12]。依洛尤单抗在140 mg, q2w或420 mg, q4w的给药剂量下,血清谷浓度有2~3倍的蓄积,最小血药浓度($c_{\min}$)分别为 (7.21 ± 6.6) $\mu\text{g/mL}$ 和 (11.2 ± 10.8) $\mu\text{g/mL}$;给药12周后其血清谷浓度接近稳定状态^[14]。依洛尤单抗消除的有效半衰期为11~17 d^[15]。

FDA和EMA批准的说明书中指出,依洛尤单抗是天然免疫球蛋白,它的代谢和消除主要通过免疫球蛋白清除途径,最终降解成小的多肽和单个氨基酸。依洛尤单抗的消除分为两个阶段:在低浓度时,主要通过靶蛋白PCSK9可饱和性结合;在高浓度时,主要通过非可饱和蛋白降解途径来消除^[15]。

FDA批准的说明书中群体药动学项显示,依洛尤单抗的药动学参数不受患者年龄、性别、种族及肌酐清除率的影响;EMA批准的说明书也指出,依洛尤单抗的暴露量随着患者体质量的增加而下降,但这些差异无临床意义^[15]。

2.3 临床疗效

2.3.1 用于原发性高胆固醇血症和混合型血脂异常的疗效

(1)单独用药。Koren MJ等^[16]进行了1项由406例受试者($2.6 \text{ mmol/L} < \text{LDL-C} < 4.9 \text{ mmol/L}$)参与的随机、双盲、安慰剂对照的Ⅱ期临床试验(MENDEL, NCT01375777),将患者随机分为9组,并采用皮下注射给药:依洛尤单抗70、105、140 mg或安慰剂, q2w;依洛尤单抗280、350、420 mg或安慰剂, q4w;或口服依折麦布片10 mg/d, qd。研究发现,与安慰剂组和依折麦布片组比较,当依洛尤单抗给药剂量为70 mg, q2w时,依洛尤单抗组患者的LDL-C水平显著降低;当依洛尤单抗给药剂量为105 mg或140 mg, q2w时,依洛尤单抗组患者的PCSK9水平降低更显著,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平显著增加,三酰甘油(TG)含量轻微减少;同时,依洛尤单抗组、安慰剂组和依折麦布片组患者的治疗突发事件发生率无显著差异。Koren MJ等^[17]还进行1项国际性多中心、随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验(MENDEL-2, NCT01763827),将614例患者随机分为6组:口服安慰剂(qd)和安慰剂皮下注射(q2w)组;口服安慰剂(qd)和安慰剂皮下注射(q4w)组;依折麦布(qd)和安慰剂皮下注射(q2w)组;依折麦布(qd)和安慰剂皮下注射(q4w)组;口服安慰剂(qd)和依洛尤单抗皮下注射140 mg(q2w)组;口服安慰剂(qd)和依洛尤单抗皮下注射420 mg(q4w)组。结果发现,用药12周时,口服安慰剂(qd)和依洛尤单抗皮下注射140 mg(q2w)组患者的LDL-C水平降低了57%,口服安慰剂(qd)和依洛尤单抗皮下注射420 mg(q4w)组患者的LDL-C水平降低了56.1%,其LDL-C降低水平分别比依折麦布(qd)和安慰剂皮下注射(q2w)组高39.2%和37.5%;同时,与依折麦布(qd)和安慰剂皮下注射(q2w)组比较,依洛尤单抗还可显著降低载脂蛋白B(ApoB)、非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)、胆固醇(TC)/HDL-C、ApoB/(载脂

蛋白 A1) ApoA1、脂蛋白 a[Lp(a)] 和 TG 的水平 ($P<0.05$), 显著增加 HDL-C 的水平 ($P<0.05$)。以上研究均表明, 依洛尤单抗单独使用时具有较强的降血脂作用。

(2) 联合他汀类药物。对于有 CVD 风险的患者来说, 高剂量的他汀类药物未必能取得最佳疗效 ($\text{LDL-C}<1.81\text{ mmol/L}$)^[18]。因此, 他汀类药物联合依洛尤单抗用药已成为调节血脂的有效策略^[2, 19-21]。多个 II 期和 III 期临床试验中, 有 CVD 风险的患者在接受一段时间的他汀类药物降血脂治疗后, 再联用依洛尤单抗, 结果其体内的 LDL-C 水平均能得到进一步降低^[2, 19-21]。尤其是对服用了高剂量他汀类药物 (如阿托伐他汀、瑞舒伐他汀) 仍不能有效降低 LDL-C 水平的患者来说, 依洛尤单抗将是一种有效治疗药物^[2]。

Robinson JG 等^[2]进行了 1 项国际性多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验 (LAPLACE-2, NCT-01763866), 将 1 899 例患者经他汀类药物治疗 4 周后, 再联用依洛尤单抗。结果发现, 用药 12 周时与安慰剂组比较, 依洛尤单抗能显著降低患者的 LDL-C 水平, 其中依洛尤单抗 (q2w) 组患者的 LDL-C 水平降低了 59%~66%, 依洛尤单抗 (q4w) 组患者的 LDL-C 水平降低了 62%~65%; 另外, 依洛尤单抗还能显著降低患者 ApoB、non-HDL-C 和 Lp(a) 的水平 ($P<0.01$)。与安慰剂组比较, 依洛尤单抗 (q2w) 组患者的 ApoB、non-HDL-C 和 Lp(a) 水平分别降低了 47%~56%、52%~59% 和 24%~39%。依洛尤单抗 (q4w) 组患者的 ApoB、non-HDL-C 和 Lp(a) 水平下降程度与依洛尤单抗 (q2w) 组相当。与安慰剂组比较, 依洛尤单抗 (q2w) 组患者的 TC 水平降低了 12%, 依洛尤单抗 (q4w) 组患者的 TC 水平降低了 6%~16%。与安慰剂组比较, 依洛尤单抗 (q2w) 组和依洛尤单抗 (q4w) 组患者的 HDL-C 水平增加了 5%~10%。该研究表明, 对于原发性高胆固醇血症和混合性血脂异常的患者, 采用中等或高强度他汀类药物治疗后, 再联合依洛尤单抗, 可使体内的 LDL-C 水平得到进一步降低。

Blom DJ 等^[21]也进行了 1 项多中心、随机、双盲、对照 III 期临床试验 (DESCARTES, NCT01516879), 最初对 901 例患者给予 4~12 周的降血脂治疗 [包括单独饮食控制、饮食控制联合阿托伐他汀 (10 mg/d)、饮食控制联合阿托伐他汀 (80 mg/d)、阿托伐他汀 (80 mg/d) 联合依折麦布片 (10 mg/d)], 之后皮下注射依洛尤单抗 420 mg, q4w 或安慰剂。结果表明, 治疗 52 周时, 依洛尤单抗显著降低了患者的 LDL-C 水平, 与安慰剂组比较, 降低了 (57.0 ± 2.1)%, ($P<0.001$); 另外, 依洛尤单抗还可显著降低患者 TC、ApoB、non-HDL-C、TG 和 Lp(a) 水平, 显

著增加 HDL-C [$(5.4\pm1.1)\%$, ($P<0.001$)] 和 ApoA1 [$(3.0\pm0.8)\%$, ($P<0.001$)] 水平^[21]。上述结果表明, 对于 CVD 高风险的血脂异常患者, 在接受一段时间的他汀类药物降血脂治疗后, 联用依洛尤单抗能进一步降低 LDL-C 水平。

(3) 联合他汀类药物和依折麦布片用药。在结束依洛尤单抗母试验后, 完成 II 期临床试验的患者可被纳入 OSLER-1 研究, 完成 III 期临床试验的患者可被纳入 OSLER-2 研究^[22]。OSLER-1 和 OSLER-2 研究共纳入 4 465 例患者 (OSLER-1: $n=1\ 324$; OSLER-2: $n=3\ 141$), 这些患者至少参与过 1 项依洛尤单抗试验, 受试者按 2:1 随机分配接受标准治疗 (依折麦布片 10 mg/d 联合辛伐他汀 10 mg/d) 或联用依洛尤单抗 (OSLER-1: 420 mg, q4w; OSLER-2: 140 mg, q2w 或 420 mg, q4w) 治疗。OSLER-1 和 OSLER-2 研究表明, 与标准治疗组比较, 联合治疗组治疗 12 周可使患者 LDL-C 水平降低 61%, 1 年 CVD 风险降低 53%。

OSLER-1 研究 2 年结果^[23]: 1 104 例患者完成短期、双盲、对照试验后, 分为两组, 一组采用标准治疗 ($n=370$), 另一组采用依洛尤单抗 420 mg, q4w 联合标准治疗 ($n=734$), 治疗 1 年后两组患者再统一接受依洛尤单抗联合标准治疗; 到 2 年时, 仍有 590 例患者在继续接受依洛尤单抗联合标准治疗, 维持率高达 80%; 其中到第 52 周和第 124 周时这些继续接受治疗患者的 LDL-C 水平分别降低了 54% 和 52%。该研究结果证实, 依洛尤单抗治疗 2 年持续有效, 且安全性和耐受性良好。

OSLER-1 研究 4 年结果^[24]: OSLER-1 研究在 18 个国家的 192 个中心开展, 患者采用标准治疗或依洛尤单抗 420 mg, q4w 联合标准治疗, 1 年后所有受试患者均接受依洛尤单抗 420 mg, q4w 联合标准治疗, 其中 1 324 例患者中有 1 255 例接受了至少 1 次的依洛尤单抗治疗, 并收集到 812 例 (61%) 患者治疗 208 周 (4 年) 的随访数据。治疗 52 周时, 联合治疗组患者的 LDL-C 水平降低幅度显著大于标准治疗组 (61% vs. 2%, $P<0.001$); 治疗 2、3、4 年后, 联合治疗组患者的 LDL-C 水平分别降低了 59%、59% 和 57%, 且联合治疗期间的 CVD 发生率较低。该研究表明, 依洛尤单抗可显著降低血脂异常患者的 LDL-C 水平及 CVD 风险, 让患者获益长达 4 年, 同时其安全性、耐受性良好。作为目前最长时间的 PCSK9 抑制剂临床试验, 该研究进一步验证了依洛尤单抗能安全、有效、长期地改善 CVD 患者的预后^[24]。

2.3.2 用于他汀类药物不耐受患者的疗效

据研究报道, 多达 10%~20% 的患者对他汀类药物不耐受, 这主要是由该类药物肌肉相关的不良反应造成

的,而依洛尤单抗将成为他汀类药物不耐受患者治疗高胆固醇血症的有效药物^[25]。Sullivan D等^[25]进行了1项由160例他汀类药物不耐受患者参与的Ⅱ期临床试验,结果显示,依洛尤单抗能显著降低该类患者的LDL-C水平。该研究将受试者随机分为5组,即依洛尤单抗(280 mg,q4w)组、依洛尤单抗(350 mg,q4w)组、依洛尤单抗(420 mg,q4w)组、依洛尤单抗(420 mg,q4w)联合口服依折麦布片(10 mg,qd)组和口服依折麦布片(10 mg,qd)联合安慰剂组,治疗12周后,5组患者的LDL-C水平分别降低41%、43%、51%、63%和15%。Stroes E等^[3]进行了一项多中心、随机、双盲、对照的Ⅲ期临床试验(GAUSS-2,NCT01763905),研究对象为307例对他汀类药物不耐受的高胆固醇血症患者。结果发现,与基线水平相比,依洛尤单抗组患者的LDL-C水平下降了53%~56% ($P<0.001$),结果表明依洛尤单抗降低LDL-C的效果优于依折麦布片;另外,依洛尤单抗组还显著降低了患者ApoB、non-HDL-C、TC/HDL-C、ApoB/ApoA1和Lp(a)水平($P<0.001$)。与依折麦布片组比较,依洛尤单抗组患者的ApoB和Lp(a)水平分别降低了43.1%~45.8%和22.1%~27%^[3]。

2.3.3 用于杂合子家族性高胆固醇血症(HeFH)和纯合子家族性高胆固醇血症(HoFH)的疗效

研究表明,依洛尤单抗对HeFH和HoFH这两种家族遗传病也显示出良好的治疗效果^[26-27]。HeFH是最常见的一种家族遗传病,全球约有120万例患者,HeFH往往导致较高的早发性CVD发病率和病死率,且传统的降脂药物不能使HeFH患者的LDL-C水平降到理想程度^[26]。Raai FJ等^[26]对329例HeFH患者的研究发现,患者在接受依洛尤单抗(140 mg,q2w或420 mg,q4w)治疗12周后,LDL-C水平均显著降低达60%左右,且耐受性良好,发生不良反应的概率极低;另外,与安慰剂组比较,依洛尤单抗组(140 mg,q2w或420 mg,q4w)还显著降低了患者的ApoB(49.1%~49.4%)、Lp(a)(28.2%~31.6%)、TG(11.6%~19.6%)、non-HDL-C(54.8%~55%)、TC/HDL-C(45.4%~46.1)、ApoB/ApoA1(49.6%~54.3%)的水平,升高了HDL-C(9.1%~9.2%)和ApoA1(3.9%~8.7%)的水平^[26]。

HoFH是一种伴随LDLR功能受损的、罕见且严重的遗传性CVD,可导致体内LDL-C水平升高,加速了CVD的发展。Stein EA等^[27]以接受稳定降血脂治疗的8例LDLR阴性或LDLR缺陷的HoFH患者为研究对象,对其给予皮下注射依洛尤单抗420 mg,q4w治疗≥12周,再给予12周的依洛尤单抗420 mg,q2w治疗。所有患者完成2个疗程。采用依洛尤单抗420 mg,q4w治疗

后,6例LDLR缺陷患者的LDL-C水平下降了19.3%;采用依洛尤单抗420 mg,q2w治疗后,6例LDLR缺陷患者的LDL-C水平下降了26.3%,另外2例LDLR阴性的受试者的LDL-C水平未见变化^[27]。Raai FJ等^[28]进行了1项随机、双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床试验(TESLA,NCT01588496),研究对象为50例(年龄≥12岁)HoFH患者,对其皮下注射依洛尤单抗420 mg,q4w并与他汀类药物和依折麦布片联用12周后发现,与安慰剂组比较,依洛尤单抗组患者的LDL-C水平下降了30.9%。该研究表明,依洛尤单抗对HoFH患者具有良好的耐受性,为降低该类患者LDL-C水平提供了有效选择。值得注意的是,该研究也指出对于携带2个LDL受体突变基因(LDL受体功能丧失)的患者,依洛尤单抗治疗无效。

Raai FJ等^[29]以106例HoFH患者(年龄≥12岁)为研究对象,包括34例接受LDL血浆清除治疗的患者。对HoFH患者采用依洛尤单抗420 mg,q4w治疗,其中接受LDL血浆清除治疗的患者采用依洛尤单抗420 mg,q2w;12周后,未采用LDL血浆清除治疗的患者更改为420 mg,q2w。治疗12周后,所有患者的LDL-C水平平均降低了20.6%,且一直持续到48周。治疗12、48周时,接受LDL血浆清除治疗的患者LDL-C水平降低幅度与未接受LDL血浆清除治疗患者的降低幅度无显著差异。该研究表明,HoFH患者长期使用依洛尤单抗具有持续的降血脂作用。

2.3.4 降低确诊CVD患者的心血管风险

Sabatine MS等^[4]进行了1项随机、双盲、安慰剂对照研究(FOURIER,NCT01764633),研究对象为27 564例CVD患者,其中81%为心肌梗死患者,19%为非出血性卒中患者,13%为有症状的外周动脉疾病患者。这些患者虽然接受了中、高强度的他汀类药物治疗,但其血脂水平控制仍不佳(LDL-C≥70 mg/dL或non-HDL-C≥100 mg/dL),大部分患者还服用至少1种其他心血管药物。该研究将患者随机分为依洛尤单抗治疗组(140 mg,q2w或420 mg,q4w)和安慰剂组。治疗48周后,依洛尤单抗治疗组患者的LDL-C水平降低了59%,且主要终点事件(心血管死亡、心肌梗死、卒中、需住院的不稳定性心绞痛或冠状动脉血运重建)和次要终点事件(心血管死亡、心肌梗死或卒中)的风险显著降低。该研究表明,在他汀类药物治疗的背景下,依洛尤单抗可将CVD患者的LDL-C水平降低到目标值以下,并能显著降低心血管事件发生率。

2.4 药物相互作用

目前,没有针对依洛尤单抗进行正式的药物相互作用研究,仅在依洛尤单抗临床试验中评估了他汀类药物

与依洛尤单抗之间的药物相互作用。美国FDA和欧洲EMA批准的说明书中指出:在联用他汀类药物的患者中观察到依洛尤单抗的清除率升高约20%;他汀类药物可通过增加PCSK9的浓度来实现依洛尤单抗清除率的升高,但不会对依洛尤单抗的降血脂效果产生不利影响;与依洛尤单抗联合用药时,无需调整他汀类药物剂量^[15]。

2.5 安全性

2.5.1 不良反应

2项涉及20多项随机临床对照试验的Meta分析表明,依洛尤单抗可降低血脂异常患者体内LDL-C水平并调节其他脂类的水平,且安全性和耐受性良好,其不良反应、严重不良反应和治疗中断的发生率极低^[30-31]。在推荐剂量下,依洛尤单抗常见的不良反应包括鼻咽炎、上呼吸道感染、背痛、关节痛、流感和注射部位反应以及其他不危及生命的不良反应^[30-31],也有较少一些由不良反应引起的治疗中断。值得注意的是,依洛尤单抗还能降低肝功能异常的发生率^[30-31]。Giugliano RP等^[32]开展的随机试验研究结果表明,同时接受他汀类药物、依洛尤单抗或安慰剂治疗的患者,在19个月内未观察到明显的认知功能差异。

Blom DJ等^[21]研究发现,依洛尤单抗最常见的不良反应包括鼻咽炎(10.5%)、上呼吸道感染(9.3%)、流感(7.5%)、背疼(6.2%)、注射部位反应(5.7%)等;其中,接受依洛尤单抗治疗的患者中有2.2%因不良反应而中断治疗,导致依洛尤单抗治疗中断的最常见的不良反应是肌肉疼痛(0.3%)。Sabatine MS等^[4]研究发现,接受依洛尤单抗治疗的患者中有4.4%因不良反应而停止治疗,常见的不良反应包括糖尿病(8.8%)、鼻咽炎(7.8%)和上呼吸道感染(5.1%);在基线条件时未患糖尿病的16 676例患者中,接受依洛尤单抗治疗后,新发糖尿病的比例为8.1%。Raal FJ等^[28]研究发现,依洛尤单抗治疗组不良反应发生率大于6.1%,且发生率高于安慰剂组,主要不良反应包括上呼吸道感染(9.1%)、流感(9.1%)、胃肠炎(6.1%)、鼻咽炎(6.1%)。

2.5.2 极低LDL-C水平

Giugliano RP等^[19]进行的1项Ⅱ期临床试验中,患者在他汀类药物治疗的基础上接受12周的依洛尤单抗140 mg, q4w治疗,治疗后有4%的患者LDL-C<0.49 mmol/L。有研究表明,极低的LDL-C水平可能伴有癌症、出血性脑卒中和非心血管死亡风险增加^[33-34]。然而,在2项关于依洛尤单抗的开放式随机临床试验中,与LDL-C水平较高(高于1.04 mmol/L)的患者比较,LDL-C水平低于1.04 mmol/L(甚至低于0.65 mmol/L)的

患者发生不良反应、严重不良反应、转氨酶或肌酸激酶水平升高的比例是相近的^[22]。

另有研究表明,极低的LDL-C水平会抑制肾上腺皮质细胞分泌激素^[35]。但Blom DJ等^[36]进行的1项Ⅲ期临床试验中,对患者皮下注射依洛尤单抗420 mg, q4w治疗52周后,在控制饮食的同时采用瑞舒伐他汀(10~80 mg/d)或依折麦布片(10 mg/d)治疗。结果表明,联合用药可以极大地降低患者的LDL-C水平,但不会影响其维生素E或类固醇激素的代谢,且未见与类固醇激素和性腺激素相关的不良反应。

2.6 特殊人群使用

美国FDA和欧洲MEA批准的说明书提到,关于孕妇使用依洛尤单抗的研究尚无报道,动物实验研究也并未观察到依洛尤单抗对生殖毒性的直接或间接影响,因此除非特殊情况,否则孕妇不应在孕期使用依洛尤单抗^[15]。目前,尚不清楚依洛尤单抗是否在人乳汁中排泄,不能排除母乳喂养新生儿/婴儿的风险,因此哺乳期妇女应慎用依洛尤单抗。

尚未确定依洛尤单抗用于年龄小于13岁的HoFH青少年患者的安全性和有效性。1项包括10例HoFH青少年(年龄13~17岁)的12周安慰剂对照研究证实,依洛尤单抗与饮食治疗和其他LDL-C降脂疗法联用具有较好的安全性和有效性^[28]。尚未确定依洛尤单抗用于患有原发性高脂血症或HeFH儿童患者的安全性和有效性。另外,对于肝、肾功能损害的人群,美国FDA和欧洲EMA批准的说明书给出的推荐有差异^[15],详见表1。

表1 依洛尤单抗在特殊人群中的使用推荐

特殊人群	FDA说明书	EMA说明书
肝功能损害	轻度至中度肝功能损害患者无需调整剂量;无关于严重肝功能损害患者的数据	轻度肝功能不全患者无需调整剂量;在中度肝功能损害的患者中,观察到依洛尤单抗暴露量的减少可能导致对LDL-C减少的影响降低。因此,这些患者可能需要密切监测;严重肝功能损害的患者应谨慎使用
肾功能损害	肾功能不全患者无需调整剂量	轻至中度肾功能不全患者无需调整剂量;严重肾功能不全患者应慎用

2.7 适用人群

目前,依洛尤单抗已陆续经美国FDA、欧洲EMA和我国NMPA批准上市,各个国家批准的说明书的适应证范围不同^[2],详见表2。

3 结语

依洛尤单抗是一种新型的PCSK9抑制剂,是首个在我国上市的PCSK9类降脂药,其为降血脂治疗提供了新选择,也为血脂异常的联合治疗开辟了新途径。在中等强度或高强度的他汀类药物治疗方案基础上联用依洛尤单抗,能进一步降低血脂异常患者的LDL-C水平^[2],且对他汀药物不耐受患者也有效^[3],更重要的是还能降低ASCVD患者的心血管事件风险^[4]。同时,依洛尤单抗的

表2 依洛尤单抗在各个国家/组织批准的适应证范围

批准机构	适应证		
美国FDA	1.预防心血管事件;在已确诊CVD的成人中,可降低心肌梗死、中风和冠状动脉血运重建的风险	2.原发性高脂血症(包括HeFH);单独使用或与其他降脂药物联合使用	3.HeFH;与饮食疗法和其他降低LDL疗法(例如他汀类药物、依泽替米贝、LDL血浆置换术)联合使用
欧洲EMA	1.高胆固醇血症和混合性血脂异常;与饮食疗法合用;使用他汀类药物±其他降脂药物无法达到LDL-C目标的患者,可以联合使用他汀类药物的最大耐受剂量;对他汀类药物不耐受或禁忌的患者单独使用或与其他降脂药物联合使用	2.成人或12岁以上青少年HoFH;可与饮食疗法和其他降脂药物联合使用	3.ASCVD;联合他汀类药物的最大耐受剂量±其他降脂药物;单独使用或与其他降脂药物联合使用
中国NMPA	1.成人或12岁以上青少年HoFH;可与饮食疗法和其他降脂药物联合使用	2.成人动脉粥样硬化性CVD,以降低心肌梗死、卒中和冠状动脉血运重建的风险	

安全性和耐受性较好,在推荐剂量下最常见的不良反应是鼻咽炎、上呼吸道感染、背痛、关节痛、流感和注射部位反应^[30-31]。但是,由于依洛尤单抗的上市时间不长,关于其疗效和安全性方面的研究还不充分,仍需进一步深入研究。

参考文献

[1] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.血脂异常基层诊疗指南:实践版:2019[J].中华全科医师杂志,2019,18(5):417-422.

[2] ROBINSON JG, NEDERGAARD BS, ROGERS WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate-or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2014, 311(18): 1870-1882.

[3] STROES E, COLQUHOUN D, SULLIVAN D, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(23): 2541-2548.

[4] SABATINE MS, GIUGLIANO RP, KEECH AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): 1713-1722.

[5] SEIDAH NG, BENJANNET S, WICKHAM L, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(3): 928-933.

[6] ABIFADE M, VARRET M, RABES JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia[J]. *Nat Genet*, 2003, 34(2): 154-156.

[7] ALLARD D, AMSELLEM S, ABIFADEL M, et al. Novel mutations of the PCSK9 gene cause variable phenotype of autosomal dominant hypercholesterolemia[J]. *Hum Mutat*, 2005. DOI: 10.1002/humu.9383.

[8] BURKE AC, DRON JS, HEGELE RA, et al. PCSK9: regulation and target for drug development for dyslipidemia[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2016, 57(1): 223-244.

[9] ZHANG DW, LAGACE TA, GARUTI R, et al. Binding of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to epidermal growth factor-like repeat A of low density lipoprotein receptor decreases receptor recycling and increases degradation[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(25): 18602-18612.

[10] LAGACE TA, CURTIS DE, GARUTI R, et al. Secreted PCSK9 decreases the number of LDL receptors in hepatocytes and in livers of parabiotic mice[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(11): 2995-3005.

[11] AKRAM ON, BERNIER A, PETRIDES F, et al. Beyond LDL cholesterol, a new role for PCSK9[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(7): 1279-1281.

[12] SEIFAH NG, AWAN Z, CHRETIEN M, et al. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health[J]. *Circ Res*, 2014, 114(6): 1022-1036.

[13] CHAN JC, PIPER DE, CAO Q, et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(24): 9820-9825.

[14] GIBBS JP, DOSHI S, KUCHIMANCHI M, et al. Impact of target-mediated elimination on the dose and regimen of evolocumab, a human monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)[J]. *J Clin Pharmacol*, 2017, 57(5): 616-626.

[15] KASICHAYANULA S, GROVER A, EMERY MG, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of evolocumab, a PCSK9 inhibitor[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(7): 769-779.

[16] KOREN MJ, SCOTT R, KIM JB, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study[J]. *Lancet*, 2012, 380(9858): 1995-2006.

[17] KOREN MJ, LUNDQVIST P, BOLOGNESE M, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(23): 2531-2540.

- [18] GITT AK, DREXEL H, FEELY J, et al. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2012, 19(2): 221–230.
- [19] GIUGLIANO RP, DESAI NR, KOHLI P, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LA-PLACE-TIMI 57): a randomized, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study[J]. *Lancet*, 2012, 380(9858): 2007–2017.
- [20] HIRAYAMA A, HONARPOUR N, YOSHIDA M, et al. Effects of evolocumab (AMG 145), a monoclonal antibody to PCSK9, in hypercholesterolemic, statin-treated Japanese patients at high cardiovascular risk: primary results from the phase 2 YUKAWA study[J]. *Circ J*, 2014, 78(5):1073–1082.
- [21] BLOM DJ, HALA T, BOLOGNESE M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(19):1809–1819.
- [22] SABATINE MS, GIUGLIANO RP, WIVIOTT SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1500–1509.
- [23] KOREN MJ, GIUGLIANO R, RAAL F, et al. Two year analysis of the safety and tolerability of evolocumab: the OSLER-1 study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015. DOI: 10.1016/S0735-1097(15)61364-X.
- [24] KOREN MJ, SABATINE MS, GIUGLIANO RP, et al. Long-term low-density lipoprotein cholesterol-lowering efficacy, persistence, and safety of evolocumab in treatment of hypercholesterolemia results up to 4 years from the open-label OSLER-1 extension study[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(6):598–607.
- [25] SULLIVAN D, OLSSON AG, SCOTT R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial[J]. *JAMA*, 2012, 308(23): 2497–2506.
- [26] RAAL FJ, STEIN EA, DUFOUR R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9965):331–340.
- [27] STEIN EA, HONARPOUR N, WASSERMAN SM, et al. Effect of the PCSK9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia[J]. *Circulation*, 2013, 128(19):2113–2120.
- [28] RAAL FJ, HONARPOUR N, BLOM DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9965):341–350.
- [29] RAAL FJ, HOVINGH GK, BLOM D, et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(4):280–290.
- [30] LI C, LIN L, ZHANG W, et al. Efficiency and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody on hypercholesterolemia: a meta-analysis of 20 randomized controlled trials[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015. DOI: 10.1161/JAHA.115.001937.
- [31] ZHANG XL, ZHU QQ, ZHU L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials[J]. *BMC Med*, 2015. DOI: 10.1186/s12916-015-0358-8.
- [32] GIUGLIANO RP, MACH F, ZAVITZ K, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7):633–643.
- [33] GORDON T, KANNEL WB, CASTELLI WP, et al. Lipoproteins, cardiovascular disease, and death: the Framingham study[J]. *Arch Intern Med*, 1981, 141(9):1128–1131.
- [34] RUDOLPH AE, SILLESEN H, SIMUNOVIC L, et al. Stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) investigators: high-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(54):549–559.
- [35] HEIKKILA P, KAHRI AI, KOVANEN PT, et al. Effects of mevinolin, an inhibitor of cholesterol synthesis, on the morphology and function of differentiating and differentiated rat adrenocortical cells in primary culture[J]. *Cell Tissue Res*, 1990, 261(1):125–132.
- [36] BLOM DJ, DJEDJOS CS, MONSALVO ML, et al. Effects of evolocumab on vitamin E and steroid hormone levels results from the 52-week, phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled DESCARTES study[J]. *Circ Res*, 2015, 117(8):731–741.

(收稿日期:2020-07-01 修回日期:2020-11-05)

(编辑:罗 瑞)