

torcetrapib 与动脉粥样硬化

何 进编译

(沈阳军区总医院药剂科, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: 动脉粥样硬化(AS)是引起心肌梗死、脑梗死及冠心病等心脑血管疾病死亡的主要原因。近来对胆固醇酯转移蛋白(CETP)的抑制作用已成为治疗AS的新靶点,torcetrapib是治疗AS和脂蛋白紊乱的新的CETP抑制剂。家兔实验表明,torcetrapib对CETP活性的抑制达70%~80%,且能使HDL-C水平增加50%~100%。临床试验表明,torcetrapib单独服用或伍用其他抑制剂,均能使HDL-C水平增加,LDL-C水平降低,达到AS的治疗目标。

关键词: 动脉粥样硬化;胆固醇酯转移蛋白;高密度脂蛋白

中图分类号:R972+.6 文献标识码:A 文章编号:1001-0971(2006)03-0193-03

1 引言

动脉粥样硬化(AS)是一种血管病,是由脂质、胆固醇和其他物质在大、中动脉内壁沉积而形成,病理变化主要是动脉壁出现粥样斑块,斑块沉积及引发的炎症过程使得动脉壁上细胞进一步堆积,最终阻塞动脉血管,因此,AS是引起心肌梗死、脑梗死及冠心病等心脑血管疾病死亡的主要原因。由于胆固醇和胆固醇酯(CE)是构成粥样斑块的主要成分,胆固醇水平异常增高是AS最主要的危险因素。胆固醇在血液中以三种脂蛋白形式转运:低密度脂蛋白(LDL)、极低密度脂蛋白(VLDL)和高密度脂蛋白(HDL)。AS的治疗和预防以HDL水平的增加为终点。

胆固醇酯转移蛋白(CETP)是由肝脏分泌的一种糖蛋白,促进介导脂蛋白之间脂质的交换,能将CE从具有抗AS的HDL转运到促AS的VLDL和LDL,因此,对CETP的抑制作用成为治疗AS的新靶点。torcetrapib是从一系列具有CETP可逆抑制活性的化合物中鉴定出来的,是治疗AS和脂蛋白紊乱的新的CETP抑制剂。

2 药理作用

2.1 HDL与AS

HDL主要由磷脂(PL)、游离胆固醇(FC)、CE和载脂蛋白A-I(apoA-I)组成,其中apoA-I通过调

节酶活性、受体活性及信号通路,调控HDL代谢及其在血浆中的运输。流行病学资料表明,HDL浓度升高具有预防AS发生的作用。因此HDL作为胆固醇的受体,通过与受体相互作用介导胆固醇从动脉壁内膜流出并转运到肝脏进行代谢,因此,可降低血浆中胆固醇水平,预防AS的发生。HDL还可通过抑制LDL的氧化,参与氧化LDL的逆向转运,降低氧化LDL引起的损伤,抑制单核细胞粘附和迁移到血浆内膜,刺激内皮细胞修复和增殖,抑制生长因子诱导的血浆平滑肌细胞的增生等机制,预防AS发生。

2.2 CETP与AS

HDL的降低是冠心病的主要危险因素,但是目前对提高HDL水平尚无好的方法,因此抑制CETP活性已成为提高HDL或HDL-C水平的有效途径。CETP是一种疏水糖蛋白,是胆固醇逆向转运的关键蛋白质,是血浆HDL水平的主要决定因素之一,前瞻性研究表明,CETP和甘油三酯水平增高可增加心血管事件的几率,并已证实,降低血脂可以减慢已形成的粥样硬化斑块的进展,甚至使其消退,而且每降低总胆固醇水平1%,可以使心肌梗死的发生率降低2%。糖尿病患者动脉粥样硬化的干预性研究显示,CETP浓度高时可加快使用非诺贝特的2型糖尿病患者冠状动脉粥样硬化的进程。因此,CETP在AS发生发展过程中起着重要作用,是AS的易感基因之一。

CETP最重要的功能表现在胆固醇逆向转运中,首先HDL和外周细胞相互作用,游离的胆固醇从外周细胞流出并与HDL相结合,然后胆固醇被卵磷脂

收稿日期:2005-11-05

作者简介:何进,女,硕士,副主任药师,研究方向:新药制剂研究,Tel:024-23051435,E-mail:hejin127@sina.com

胆固醇酰基转移酶(LCAT)转化成CE,使HDL颗粒内CE浓度不断升高,颗粒增大,最后生成HDL₂,此时HDL颗粒变得成熟,CE可以通过肝细胞表面的apoA-I受体介导而被摄取,或在CETP的介导下,HDL中的CE与LDL及VLDL中的甘油三酯互相交换,而HDL中残留的CE经肝脂酶作用从HDL中释放出来,可被肝脏清道夫BI受体(scavenger receptor class BI,SRBI)选择性地吸收,完成胆固醇逆向转运。在这个过程中,CETP具有促AS作用。因为当CETP活性增加时,CE转运速率加快,从而促进CE沉积,并使LDL和VLDL在血浆中的水平升高,脂肪摄取过多易沉积于肝,LDL受体下调。CETP活性越高,LDL受体下调加剧,更多富含CE的LDL颗粒和VLDL残粒集聚于血浆中,动脉壁内皮细胞存在LDL受体,当透过动脉壁的LDL增多并超过其正常代谢能力时,过多的LDL就聚集在动脉壁细胞内,导致CE沉积于动脉壁内,促进AS的形成。而当CETP缺乏时,HDL清除外周CE的速度降低,故HDL的代谢也相对减慢,血浆HDL水平明显升高,具有抗AS作用。流行病学也表明,在人类杂合子型的CETP基因缺陷者中,HDL-C水平大于600 mg·L⁻¹,并且患冠心病的风险也降低了,表明了其明显的抗AS形成作用。

2.3 torcetrapib 与 AS

torcetrapib对AS的作用与胆固醇逆向转运中的CETP有关。近年来已在人体内证明,CETP的小分子抑制剂能提高HDL-C浓度,并且降低LDL和apoB血浆水平。torcetrapib对CETP抑制作用和CETP部分缺陷相似,且随着剂量增加,对CETP抑制也提高。家兔体内的实验结果显示,torcetrapib能减小CETP活性,且能使HDL-C水平增加50%~100%,给予家兔以促AS膳食16周,期间用torcetrapib治疗,CETP活性抑制达70%~80%,HDL-C水平与对照组比较明显提高(HDL-C分别为207和57 g·L⁻¹),主动脉表面受损覆盖率低于60%,由于HDL水平的增高使主动脉粥样硬化明显减少。研究表明,基因编码CETP具有高度可变性,但torcetrapib对所有变异体的抑制作用无显著性差异。

3 临床试验

对40名18~55岁健康受试者进行随机、多剂量、安慰剂对照的I期临床试验,评价torcetrapib对HDL-C的影响。受试者随机给予torcetrapib 10~120

mg·d⁻¹,每日1次,或每次120 mg,每日2次,均用药14 d,其中每组有2名受试者给予安慰剂。结果显示,CETP抑制作用的强度和持续时间随药物剂量增加而增加,所有受试者第一天的CE₅₀为43 mol·L⁻¹,与体外人血浆实验数据一致。14 d后,各剂量组HDL-C百分数均比安慰剂组明显增大,随着torcetrapib剂量的增加,CETP的抑制作用增加,HDL-C水平从16%提高到91%,可见HDL-C的增加呈剂量依赖型,相反,LDL-C水平降低,如torcetrapib 120 mg·d⁻¹或每天2次,每次120 mg时,其LDL-C水平分别降低21%和42%,结果30 mg以上剂量组的LDL-C/HDL-C比值明显减小。此外,每天2次,每次120 mg剂量组的apoA-I和apoE分别提高27%和66%,而apoB降低26%。在非HDL血浆中CE减少而甘油三酯增加。torcetrapib耐受性好,与治疗相关的严重不良反应尚未见报道。

对19名低HDL-C(<1.0 mmol·L⁻¹)者进行的单盲、安慰剂对照试验中,考察了torcetrapib对血浆脂蛋白的影响。9名患者同时给予阿伐他汀20 mg·d⁻¹,所有患者给予安慰剂4周后,给予torcetrapib 120 mg·d⁻¹共4周。6名未用阿托伐他汀的患者继续服用torcetrapib 120 mg,每日2次,共4周。每个治疗期结束时测定其血浆HDL-C水平。结果torcetrapib能显著增加血浆HDL-C水平,torcetrapib单独服用(120 mg·d⁻¹)或伍用阿托伐他汀(120 mg·d⁻¹)后,HDL-C分别为46%(*P* < 0.001)和61%(*P* < 0.001),而服用torcetrapib 120 mg,每日2次的患者,HDL-C为106%(*P* < 0.001),且HDL apoA-I和apoA-II显著增加。当伍用阿托伐他汀时能使LDL-C减小17%(*P* = 0.02),此外,还能显著改变胆固醇在HDL和LDL亚类中的分配,使得HDL和LDL平均粒径增大。采用核磁共振分光光度法检测,各剂量组的HDL大颗粒内胆固醇水平明显增加,torcetrapib每天2次,每次120 mg时,胆固醇达到最高值(为446%)。临床试验表明torcetrapib耐受性好,用药期间临床或实验室常规检测参数无明显改变,单独服用或伍用其他抑制剂,能显著增加HDL-C水平,降低LDL-C水平,达到对AS的治疗目标。最常见的不良反应是头痛。

两项对低HDL-C患者进行的随机、双盲、安慰剂对照、多中心的II期临床试验,评价了torcetrapib单独使用或伍用阿托伐他汀后的有效性和安全性。

(下转第210页)

间期的作用未必与阻断此受体相关。

maraviroc 对心血管也是非常安全的,在随机对照、交叉实验中,61 名健康志愿者分别服用 maraviroc 100,300 或 900 mg 和莫西沙星(moxifloxacin)400 mg 均对心脏复极化没有明显的临床作用。相对于安慰剂,服用 maraviroc 后 Q-Tc 间期平均减少 < 4 ms,而莫西沙星增加 12 ~ 14 ms。在所有服用 maraviroc 的病人中,Q-Tc 间期的增加不会超过 60 ms,在男性中 Q-Tc 间期的最大值不会超过 450 ms,女性中不会超过 470 ms,而且没有显著的副作用,只有在使用最大剂量时会伴有头晕、头疼、体位性低血压、恶心和膀胱炎等。

54 名健康志愿者通过连续 28 d 多剂量(100 和 300 mg)给药或安慰剂来评价 maraviroc 的安全性。结果表明,maraviroc 可以很好地被人体吸收,对实验室测试的指标(血液学、临床化学和脂类特性),以及心电图、血压和心率影响不大,而且没有显著的副作用。研究表明,年轻女性口服避孕药物的药代动力学也不受 maraviroc 的影响。

5 临床研究

在 24 名无症状的感染 R5 病毒株的 HIV 阳性的病人中研究 maraviroc 的短期疗效(10 d),100 mg bid 或 25 mg sid。相对于健康志愿者,连续 10 d 使用 100 mg 的剂量,病人中血药浓度均超过抗病毒平均 IC₉₀,CCR5 的平均饱和度 > 90%;而当用低剂量时 CCR5 的饱和度 < 80%。感染 R5 病毒株的病人大剂量使用 maraviroc,11 d 能使病毒水平平均降低 1.42 log₁₀,低剂量使用只能降低 0.42 log₁₀,而且没有副作用报道。

在 II 期临床试验中,一位携带 R5X4 病毒的病人被错误选入用来分析寻找与 maraviroc 有效相关的线索,以及病毒循环中药效学和药代动力学之间的关系。maraviroc 对这个病人无效,尽管药代动力学和 CCR5 饱和度都很正常。R5 病毒株在体外对药物很敏感,可以选择性被抑制,从而导致了利用 CXCR4 的变异病毒株占优势。由于 R5 病毒株是停止治疗后的主要类型,暗示了 CCR5 拮抗剂并不能诱发利用共同受体病毒株的永久性变异。

另一研究评估了给药频率和食物对 HIV 感染者的影响。80 名病人连续 10 d 服用 maraviroc 或安慰剂,观察病毒量、药代动力学和药理学参数发现,实验所用剂量全都可被人体接受(25,100,3 000 mg sid 或 50,100,150,300 mg bid),而且均存在剂量依赖的病毒量的减少,血药浓度也与健康志愿者很相似,且高脂肪饮食对 maraviroc 的抗病毒作用并无影响。

通过数学模型进一步评估使用 maraviroc 单一治疗的短期疗效。79 名病人连续 10 d 服用 maraviroc 25 ~ 600 mg·d⁻¹或安慰剂。模型显示,病毒量下降的速度与蛋白酶抑制剂的单一治疗相似,但比联合治疗慢。大剂量用药时,病毒量下降很快,因此 100 mg bid 或稍高一些的剂量被推荐用来联合治疗。

除了耐药性,另一个担心是使用 CCR5 拮抗剂治疗 HIV 有可能会产生更多的 X4 病原体变异株的出现。经过 10 d 的治疗,65 名病人中 2 名出现 R5X4 病毒,而最初只携带 R5。然而,对所有病人 HIV 衣壳序列分析显示,利用 CXCR4 的病毒很可能来自一个永久的 R5X4 病原体库,而不是由于使用了 CCR5 拮抗剂产生的。maraviroc 的 III 期临床试验已于近日展开。

(上接第 194 页)

torcetrapib 临床试验剂量为 10 ~ 90 mg·d⁻¹,共 8 周,第一项试验,162 名患者未使用任何其他调脂药,8 周后 torcetrapib 30 mg 以上剂量组的 HDL-C 水平与安慰剂组比较明显增加,90 mg·d⁻¹时 HDL-C 为 54.4%。第二项试验,174 名患者伍用阿托伐他汀 20 mg·d⁻¹,8 周后 HDL-C 水平与安慰剂组比较,也有明显提高,最高可达到 40.2%。两项临床试验中,torcetrapib 高剂量时的 LDL-C 浓度均明显降低,伍用阿托伐他汀时效果更均衡,且 HDL 和 LDL 颗粒

随 torcetrapib 剂量增加而增大,用药期间未见与剂量相关的不良反应。

然而,使用 torcetrapib 等 CETP 抑制剂提高 HDL 水平,有时也出现相反结果,即 CETP 抑制的同时 HDL 水平没有提高的个体患 AS 的概率可能会增加。因此,在使用此类药物治疗时应密切监视病人的 HDL-C 水平,如无明确或者持续的升高,应及时停止使用。目前已研制出 torcetrapib 与阿托伐他汀的复方药物,正进入 III 期临床试验,可望 2007 年上市。