

新型抗菌药物 Ceftolozane/tazobactam 的研究进展

闫荟羽*, 曲晓宇, 李艳娇, 张四喜#(吉林大学第一医院药学部, 长春 130021)

中图分类号 R978.1*1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)29-4171-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.29.46

摘要 目的:了解新型抗菌药物 Ceftolozane/tazobactam 的研究进展。方法:查阅近年来国外相关文献,对 Ceftolozane/tazobactam 的作用机制、抗菌活性、临床研究、药动学、药效学以及不良反应等方面的研究进行归纳和总结。结果:Ceftolozane/tazobactam 是头孢洛扎硫酸盐和 β -内酰胺酶抑制剂他唑巴坦钠组成的复方制剂。硫酸头孢洛扎主要通过青霉素结合蛋白抑制细胞壁生物合成产生杀菌作用,他唑巴坦钠是某些 β -内酰胺酶的不可逆抑制剂,对不同的革兰氏阴性、阳性菌和厌氧菌均具有抗菌活性。Ceftolozane/tazobactam 对铜绿假单胞菌、产超广谱 β -内酰胺酶的肠杆菌科细菌感染疗效确切;对复杂性尿路感染的临床治愈率和微生物根除率均优于左氧氟沙星;对多重耐药菌病原微生物及左氧氟沙星耐药的病原微生物有较好的疗效;与甲硝唑联用治疗复杂性腹腔感染具有一定的研究前景,为临床感染性疾病的治疗带来了新的选择。结论:Ceftolozane/tazobactam 作为一种新型抗菌药物,为临床感染性疾病的治疗带来了新的选择,具有较高的临床研究价值。

关键词 Ceftolozane/tazobactam; 硫酸头孢洛扎; 他唑巴坦钠; 抗菌药物; 复杂性腹腔感染; 复杂性尿路感染

Ceftolozane/tazobactam 又称 FR264205 或 CXA-101, 商品名为 Zerbaxa, 为 Cubist 公司研制的一种新型头孢菌素类抗菌药物, 是以头孢洛扎硫酸盐和 β -内酰胺酶抑制剂他唑巴坦钠按质量比 2:1 组成的复方制剂, 在体内对铜绿假单胞菌多耐药菌株有效, 对其他革兰氏阴性病原微生物包括产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)微生物菌株有效^[1-3]。2014 年 12 月 19 日, 美国食品与药物监督管理局(FDA)批准 Ceftolozane/tazobactam 用于治疗成人复杂性腹腔感染(cIAI)和复杂性尿路感染(cUTI)^[4-5]。笔者查阅近年来国外相关文献, 对 Ceftolozane/tazobactam 的研究进展进行归纳和总结, 以期为其临床应用提供参考。

1 作用机制

Ceftolozane/tazobactam 为复方制剂, 其中硫酸头孢洛扎是半合成的 β -内酰胺类抗菌药物, 他唑巴坦钠是 α -青霉素酸磺钠盐, 其化学结构式见图 1。

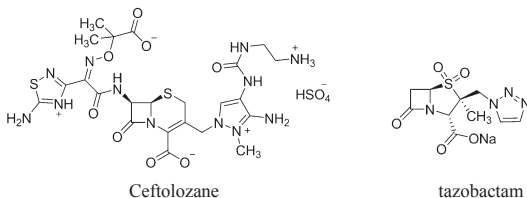


图 1 Ceftolozane/tazobactam 的化学结构式

Ceftolozane/tazobactam 是一种静脉注射的复方抗菌药物。硫酸头孢洛扎主要通过青霉素结合蛋白(PBP)抑制细胞壁生物合成产生杀菌作用, 可抑制铜绿假单胞菌和大肠杆菌产生的多种 β -内酰胺酶, 如 PBP1b、PBP1c、PBP3 和 PBP4^[6]。他唑巴坦钠与 PBP 结合力较弱, 几乎没有临床意义上的体外抗菌活性, 是某些 β -内酰胺酶(如特定的青霉素酶和头孢菌素酶)的不可逆抑制剂, 能够与一些染色体和质粒介导的 β -内酰胺酶结合。硫酸头孢洛扎对 PBP 的亲合力为头孢他啶的 2 倍多, 因此对肠杆菌科细菌产生的 β -内酰胺酶有更大的活性^[7]。硫酸头孢洛扎对 PBP4 的亲合力较弱, 对铜绿假单胞菌产头孢菌素酶(AmpC)的诱导力较弱^[7]。

2 抗菌活性

* 主管药师, 硕士。研究方向: 抗感染药物的临床应用。电话: 0431-88782573。E-mail: 419351036@qq.com

通信作者: 主管药师, 硕士。研究方向: 药事管理、临床药学。电话: 0431-88782573。E-mail: zhsixi@163.com

Ceftolozane/tazobactam 对不同的革兰氏阴性、阳性菌和厌氧菌均具有抗菌活性, 比硫酸头孢洛扎具有更强的抗铜绿假单胞菌和耐药菌株的活性, 且对大肠杆菌包括产 ESBLs 菌株的抗菌活性更稳定。

硫酸头孢洛扎易被酶(如 ESBLs、碳青霉烯酶)降解, 联用 β -内酰胺酶抑制剂他唑巴坦钠可抑制微生物产生的降解酶, 尤其是 ESBLs。硫酸头孢洛扎通过结合 PBP 抑制细胞壁的合成, 比亚胺培南与 PBP(如 PBP1b、PBP1c、PBP2 和 PBP3)有更好的亲和力^[8-9]。Jonathan CC 等^[8]研究了 Ceftolozane/tazobactam 对革兰氏阴性菌的体外抗菌活性, 详见表 1。

表 1 Ceftolozane/tazobactam 对革兰氏阴性菌的体外抗菌活性(mg/L)

病原菌	指标	分离株数	50%最低抑菌浓度(MIC ₅₀)	MIC ₉₀
大肠杆菌		2 691	0.25	0.50
	不产 ESBLs	2 364	0.25	0.25
	产 ESBLs	327	0.50	4.00
	美罗培南敏感	2 683	0.25	0.50
	美罗培南不敏感	8	16.00	
肺炎克雷伯菌		1 298	0.25	32.00
	不产 ESBL 酶	1 054	0.25	0.50
	产 ESBL 酶	244	32.00	>32.00
	美罗培南敏感	1 189	0.25	1.00
	美罗培南不敏感	100	>32.00	>32.00
催产克雷伯菌		283	0.25	0.50
	不产 ESBL 酶	244	0.25	0.50
	产 ESBL 酶	39	1.00	32.00
肠杆菌		1 029	0.25	8.00
	头孢他啶敏感	766	0.25	0.50
	头孢他啶不敏感	249	4.00	32.00
柠檬酸杆菌		381	0.25	8.00
奇异变形杆菌		414	0.50	0.50
	不产 ESBL 酶	398	0.50	0.50
	产 ESBL 酶	16	0.50	1.00
吡喹酮阳性变形杆菌		368	0.25	1.00
沙雷菌		573	0.50	1.00
铜绿假单胞菌		1 971	0.50	2.00
	多重耐药菌(MDR)	310	2.00	8.00
	泛耐药菌(XDR)	175	4.00	16.00

Sader HS 等^[9]的研究纳入欧洲和美国的医学中心进行的针对革兰氏阴性需氧微生物引起的 cIAI(809 例)和 cUTI(2 474

例)的体外标本抗菌活性研究表明,标本中分离最多的致病微生物菌株为大肠杆菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌。Ceftolozane/tazobactam对大肠杆菌有效,对MDR和产ESBLs具有抑菌活性;对多数肺炎克雷伯菌具有活性,但一些产ESBLs和MDR的MIC有所升高;对铜绿假单胞菌抗菌活性强,并对头孢他啶不敏感,对美罗培南不敏感的菌株具有抑菌活性;对催产克雷伯菌、肠杆菌、柠檬酸杆菌、奇异变形杆菌、吡啶阳性变形杆菌和沙雷菌也具有抗菌活性。

Farrell DJ等^[10]的研究纳入美国和欧洲医学中心收集到2 968份医院获得性肺炎标本的抗菌活性研究表明,与其他药物相比,Ceftolozane/tazobactam对铜绿假单胞菌的抗菌活性最强,其次是美罗培南(敏感率73.7%)、头孢他啶(敏感率73.6%)、头孢吡肟(敏感率76.5%)、哌拉西林钠他唑巴坦钠(敏感率69.5%)、左氧氟沙星(敏感率69.9%~61.0%)、庆大霉素(敏感率80.7%);对头孢他啶、美罗培南、哌拉西林钠他唑巴坦钠不敏感,对MDR与XDR均具有抗菌活性;对肠杆菌致病菌也具有杀菌作用,包括多数MDR和XDR^[2]。

Bretonnière C等^[11]从铜绿假单胞菌肺炎的兔模型中分别分离肺、脾和血液组织培养,进行药物敏感试验的体内抗菌作用研究,结果显示硫酸头孢洛扎1 g,tid+头孢他啶2 g,tid和哌拉西林钠他唑巴坦钠4.5 g,qd+亚胺培南1 g,tid两种方案的抗菌作用相当,而硫酸头孢洛扎2 g,tid的抗菌作用优于上述两种方案。

3 临床研究

Chandorkar G等^[12]比较Ceftolozane/tazobactam 1.5 g,ivgtt(60 min),q8 h与哌拉西林钠他唑巴坦钠4.5 g,ivgtt(30 min),q6 h的开放性I期临床试验结果显示,硫酸头孢洛扎、哌拉西林钠、他唑巴坦钠的血浆浓度与上皮细胞衬液(ELF)浓度随着静脉给药迅速增加,并在给药终点达到峰浓度。硫酸头孢洛扎ELF的平均浓度和给药间隔内的药-时曲线下面积(AUC₀₋₇)分别为21.8、75.1 mg/L,哌拉西林钠分别为58.8、94.5 mg/L,表明Ceftolozane/tazobactam通过静脉给药可快速、高效地扩散至ELF。

Lucasti C等^[13]开展的随机、双盲、多中心II期临床试验比较了Ceftolozane/tazobactam 1.5 g,ivgtt,q8 h+甲硝唑500 mg,ivgtt,q8 h与美罗培南1 g,ivgtt,q8 h治疗cIAI的疗效,结果显示两组患者的治愈率分别为83.6%与96.0%,微生物评估的患者治愈率分别为88.7%与95.8%,表明其在cIAI治疗中具有一定研究前景。

Therapeutics IC^[14]的随机、双盲II期临床试验比较了硫酸头孢洛扎与环丙沙星治疗cUTI的安全性和有效性,结果显示微生物评估的患者治愈率无明显差异,硫酸头孢洛扎治疗cUTI、复杂下尿路感染和肾盂肾炎的微生物学治愈率分别为83%、82%和86%,环丙沙星分别为76%、73%和83%。

Wagenlehner FM等^[15]纳入25个国家209个中心1 083例患者的随机、双盲、双模拟III期临床试验,进行Ceftolozane/tazobactam与左氧氟沙星治疗复杂性下尿路感染或肾盂肾炎的疗效比较,结果显示Ceftolozane/tazobactam优于高剂量的左氧氟沙星。该研究将年龄>18岁伴有糖尿或诊断为复杂性下尿路感染或肾盂肾炎的患者随机分组,分别连续7 d给予Ceftolozane/tazobactam 1.5 g,ivgtt,tid或左氧氟沙星0.75 g,ivgtt,qd,其微生物根除率分别为76.9%和68.4%。

4 药动学

Chandorkar G等^[12]研究表明,给予患者Ceftolozane/tazobactam 1.5 g,ivgtt,q8 h后,患者体内的硫酸头孢洛扎和他唑巴坦钠

的血药峰浓度(c_{max})分别为(67.2 ± 12.1)和(14.9 ± 2.4) mg/L,AUC₀₋₇分别为(158.5 ± 24.1)和(19.3 ± 2.9) mg·h/L,血药谷浓度(c_{min})分别为(3.3 ± 1.1)和(0.2 ± 0.1) mg/L。硫酸头孢洛扎的ELF平均浓度为4.2 mg/L(2.7~21.8 mg/L)。

多项Ceftolozane/tazobactam单剂量(500/250 mg和1 000/500 mg)和多剂量(1 000/500 mg,q8 h和1 500/750 mg,bid)静脉给药的研究显示,硫酸头孢洛扎以二室模型呈线性消除^[13,15-16]。Ge YG等^[17]的研究分别给予健康受试者Ceftolozane/tazobactam 1 000/500 mg和2 000/1 000 mg,q8 h, c_{max} 分别为74.4、117 mg/L,半衰期($t_{1/2}$)为3.12、2.67 h。多剂量给药后硫酸头孢洛扎的体内蓄积可以忽略不计^[13,15,17]。硫酸头孢洛扎超过90%以原型随尿液排泄,单用与联合他唑巴坦钠给药,硫酸头孢洛扎的相关药动学参数(如清除率、 $t_{1/2}$ 、AUC、 c_{max} 等)均相似^[13,15,17]。Ceftolozane/tazobactam在体内可迅速向组织(如肺组织)扩散分布,蛋白结合率较低^[10-11]。对于呼吸机相关性肺炎重要的革兰氏阴性致病菌如铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌而言,Ceftolozane/tazobactam的超MIC时间与给药间隔的比值(T>MIC%)为40%^[12]。

轻度肾损伤[肌酐清除率(SCr)60~89 ml/min]患者AUC和 $t_{1/2}$ 略微增加,故不需调整给药剂量;中度肾损伤(SCr 30~59 ml/min)患者的硫酸头孢洛扎和他唑巴坦钠的AUC分别增加2.1~2.6倍和1.6~2.0倍, $t_{1/2}$ 分别增加2.1倍和1.6倍,故需要减小剂量50%^[18-20]。他唑巴坦钠主要通过肾小管排泄,硫酸头孢洛扎主要通过肾小球滤过经肾排泄,因此两者合用不会导致药物相互作用。

5 药效学

Hong MC等^[20]以铜绿假单胞菌野生株(PAO1)体外评价硫酸头孢洛扎的杀菌动力学研究显示,1倍MIC(0.5 mg/L)的硫酸头孢洛扎,8 h后细菌接种量降低超过3个log对数值;硫酸头孢洛扎与他唑巴坦钠联用后,对4种同源大肠埃希菌(野生型、产AmpC型、CMY10型、产ESBLs CTX-M15菌株)的杀菌活性显示,8 h后杀菌率达99.9%;体内中性粒细胞减少感染的小鼠模型显示,Ceftolozane/tazobactam对多数微生物(不产ESBLs的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌)24 h细菌接种量降低超过2个log对数值;他唑巴坦钠bid或qd的给药方式较q6 h或q8 h的24 h杀菌率低。

与其他头孢菌素相似,预测Ceftolozane/tazobactam细菌学抗菌效果的方法是T>MIC%介于40%~50%。Hong MC等^[20]的研究显示,以1 500 mg,ivgtt(>60 min)q8 h方式给药,90%的受试者可达8 mg/L的目标血药浓度值。

6 不良反应

Ceftolozane/tazobactam的耐受性较好,Wagenlehner FM等^[15]的研究结果显示,Ceftolozane/tazobactam的不良反发生率为34.7%(185/533),包括轻中度头痛(5.8%)、胃肠道症状(便秘3.9%、腹泻1.9%、上腹痛1.3%、呕吐1.1%等)、高血压3.0%、丙氨酸转氨酶升高1.7%、天冬氨酸转氨酶升高1.7%、发热1.5%、失眠1.3%、尿路感染1.1%、眩晕1.1%、肌痛1.1%、关节痛0.2%等,限制治疗的不良反应发生率>2%。其中,严重的不良反应发生率为2.8%(15/533),2例患者治疗艰难梭菌感染时发生严重不良反应,但在后续治疗中恢复。

7 结语

Ceftolozane/tazobactam是头孢洛扎硫酸盐和β-内酰胺酶抑制剂他唑巴坦钠组成的复方制剂,硫酸头孢洛扎主要通过青霉素结合蛋白抑制细胞壁生物合成产生杀菌作用,他唑巴坦钠是某些β-内酰胺酶的不可逆抑制剂,对不同的革兰氏阴

性、阳性菌和厌氧菌均具有抗菌活性。Ceftolozane/tazobactam对铜绿假单胞菌、产ESBLs的肠杆菌科细菌感染疗效确切^[21],对cUTI的临床治愈率和微生物根除率均优于左氧氟沙星,对MDR病原微生物及左氧氟沙星耐药的病原微生物有较好的疗效^[22],与甲硝唑联用治疗cIAI具有一定的研究前景^[23-24],为临床感染性疾病的治疗带来了新的选择。综上所述,Ceftolozane/tazobactam作为一种新型抗菌药物,具有较高的临床研究价值。

参考文献

- [1] Zhanel GG, Chung P, Adam H, *et al.* Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli[J]. *Drugs*, 2014, 74(1): 31.
- [2] Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, *et al.* Antimicrobial activity of Ceftolozane/tazobactam tested against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* with various resistance patterns isolated in US[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(12): 6 305.
- [3] Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, *et al.* Ceftolozane/tazobactam activity tested against aerobic Gram-negative organisms isolated from intra-abdominal and urinary tract infections in European and United States hospitals: 2012[J]. *J Infect*, 2014, 69(3): 266.
- [4] Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, *et al.* Ceftolozane/tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase III trial (ASPECT-cUTI)[J]. *Lancet*, 2015, 385(9 981): 1 949.
- [5] The US Food and Drug Administration. *FDA approves new antibacterial drug Zerbaxa*[EB/OL]. (2014-12-19) [2016-01-05].<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm427534.htm>.
- [6] Moya B, Zamorano L, Juan C, *et al.* Activity of a new cephalosporin, CXA-101 (FR264205), against β -lactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa* mutants selected in vitro and after antipseudomonal treatment of intensive care unit patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(3): 1 213.
- [7] Moya B, Beceiro A, Cabot G, *et al.* Pan- β -lactam resistance development in *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains: molecular mechanisms, penicillin-binding protein profiles, and binding affinities[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(9): 4 771.
- [8] Jonathan CC, Fiorenza MA, Estrada SJ. Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination[J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(7): 701.
- [9] Moyá B, Zamorano L, Juan C, *et al.* Affinity of the new cephalosporin CXA-101 to penicillin-binding proteins of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(9): 3 933.
- [10] Farrell DJ, Sader HS, Flamm RK, *et al.* Ceftolozane/tazobactam activity tested against Gram-negative bacterial isolates from hospitalised patients with pneumonia in US and European medical centres: 2012[J]. *Int J Antimicrob Ag*, 2014, 43(6): 533.
- [11] Bretonnière C, Boutoille D, Caillon J, *et al.* In vivo efficacy of Ceftolozane against *Pseudomonas aeruginosa* in rabbit experimental model of pneumonia: comparison with ceftazidime, piperacillin/tazobactam and imipenem[J]. *Int J Antimicrob Ag*, 2014, 44(3): 218.
- [12] Chandorkar G, Huntington JA, Gotfried MH, *et al.* Intrapulmonary penetration of Ceftolozane/tazobactam and piperacillin/tazobactam in healthy adult subjects[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(10): 2 463.
- [13] Lucasti C, Hershberger E, Miller B, *et al.* Multicenter, double-blind, randomized, phase II trial to assess the safety and efficacy of Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole compared with meropenem in adult patients with complicated intra-abdominal infections[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(9): 5 350.
- [14] Therapeutics IC. *Safety and efficacy of IV CXA-101 and IV ceftazidime in patients with complicated urinary tract infections*[EB/OL]. (2013-06-07) [2016-01-05]. [http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00921024?term=CXA ± and ± ceftazidime&rank=1](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00921024?term=CXA%20and%20ceftazidime&rank=1).
- [15] Miller B, Hershberger E, Benziger D, *et al.* Pharmacokinetics and safety of intravenous Ceftolozane/tazobactam in healthy adult subjects following single and multiple ascending doses[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(6): 3 086.
- [16] Chandorkar G, Xiao A, Mouksassi MB, *et al.* Population pharmacokinetics of Ceftolozane/tazobactam in healthy volunteers, subjects with varying degrees of renal function and patients with bacterial infections[J]. *J Clin Pharmacol*, 2015, 55(2) 230.
- [17] Ge YG, Whitehouse MJ, Friedland I, *et al.* Pharmacokinetics and safety of CXA-101, a new antipseudomonal cephalosporin, in healthy adult male and female subjects receiving single and multiple-dose intravenous infusions[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(8): 3 427.
- [18] Sorbera M, Chung E, Ho CW, *et al.* Ceftolozane/tazobactam: a new option in the treatment of complicated gram-negative infections[J]. *PT*, 2014, 39(12): 825.
- [19] Wooley M, Miller B, Krishna G, *et al.* Impact of renal function on the pharmacokinetics and safety of Ceftolozane/tazobactam[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(4): 2 249.
- [20] Hong MC, Donald IH, Mark B. Ceftolozane/tazobactam: a novel antipseudomonal cephalosporin and β -lactamase-inhibitor combination[J]. *Infect Drug Resist*, 2013, doi: 10.2147/IDR.S36140.
- [21] Gonzalez MD, Wallace MA, Hink T, *et al.* Ceftolozane/tazobactam activity against phylogenetically diverse *Clostridium difficile* strains [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(11): 7 084.
- [22] Edwards JK. Infection: Ceftolozane/tazobactam gives a new ASPECT to the fight against antimicrobial resistance[J]. *Nat Rev Urol*, 2015, 12(6): 306.
- [23] Sucher AP, Chahine AJ, Cogan EB, *et al.* Ceftolozane/tazobactam: a new cephalosporin and β -lactamase inhibitor

瑞舒伐他汀防治心血管疾病的研究进展

余 勋*(威宁彝族回族苗族自治县人民医院心血管内科,贵州 威宁 553100)

中图分类号 R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)29-4174-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.29.47

摘要 目的:关注瑞舒伐他汀防治心血管疾病的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,就瑞舒伐他汀防治心血管疾病的研究进行归纳和总结。结果与结论:瑞舒伐他汀与其他传统他汀类药物相比,其化学结构上含有一个极性碳酸基侧链,可降低与脂类细胞的亲和力,高选择性地进入肝细胞;其甲基氨基苯磺胺基团具有强亲水性,更易被肝脏摄入。瑞舒伐他汀在体内具有良好的药动学线性特征。瑞舒伐他汀在调脂、稳定和逆转动脉粥样硬化斑块以及抗炎、抗氧化等防治心血管疾病方面具有明显疗效,与其他他汀类药物相比具有使用剂量小、效果明显和安全性高等优势。瑞舒伐他汀的研究方向为对其安全性、局限性和作用机制的深入、系统地研究。

关键词 瑞舒伐他汀;心血管疾病;调脂;动脉粥样硬化;抗氧化

心血管疾病、传染病和癌症为当前人类死亡的三大主要原因,其中心血管疾病的发病人数最多,主要表现为高血压、高血脂和动脉粥样硬化等。预计至2030年,全球每年死于心血管疾病的患者将增至2 330万^[1]。随着我国经济的快速发展,居民膳食结构的改变和人口老龄化的加速,心血管疾病呈逐年递增趋势。目前,我国约有2.9亿心血管疾病患者,每年约有400万患者死于该类疾病,成为严重威胁我国居民健康的首要因素^[2]。他汀类药物在心脑血管疾病二级预防中已得到循证医学的广泛支持,可有效防治动脉粥样硬化斑块形成,并明显降低心血管事件的发生。瑞舒伐他汀为他汀类药物家族的新成员,具有比其他他汀类药物更强的调脂效果及相似的安全性,被称为强效的血脂调节药^[3]。笔者查阅近年来国内外相关文献,就瑞舒伐他汀防治心血管疾病的研究作一综述。

1 作用机制

1.1 他汀类药物的作用机制

他汀类药物为羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,通过竞争性抑制内源性胆固醇合成限速酶还原酶,阻断细胞内羟甲戊酸代谢途径,降低胆固醇的水平以达到降脂的目的^[4]。动脉粥样硬化斑块通常由含炎性细胞的脂质和细胞外基质构成的纤维帽形成,动脉粥样硬化则主要为炎症反应与血管内皮功能障碍相互作用所引起的动态病变过程^[5]。心血管疾病患者动脉粥样硬化斑块或外周血中的C反应蛋白(CRP)均可引起巨噬细胞活化,并介导T淋巴细胞活化。他汀类药物可以有效地改善心肌缺血在灌注状态下的内皮功能,从而使胆固醇水平下降,炎性细胞减少,使血小板激活因子与白细胞黏附、单核细胞与内皮细胞黏附均相应减少。他汀类药物通过改变血小板膜胆固醇的含量来改变膜的流动性,使血小板凝集减少,抑制血栓形成,防止斑块再生长^[6-7]。

1.2 瑞舒伐他汀的作用机制

瑞舒伐他汀是20世纪80年代末期合成并筛选所得的氨基噻啉衍生物,属于他汀类调脂药物,能够调节内皮型一氧化氮合酶(NOS)的表达,抑制内皮素生成,延缓粥样硬化病变,增加NO的合成与释放,减少氧自由基产生,同时可有效改善动脉的内皮功能和弹性,有利于改善动脉舒张程度,进而减少心脑血管不良事件的发生^[8]。瑞舒伐他汀与其他传统他汀类

药物相比,其化学结构上含有一个极性碳酸基侧链,可降低与脂类细胞的亲和力,高选择性地进入肝细胞而不易进入其他组织细胞,肌肉毒性较小;瑞舒伐他汀具有的甲基氨基苯磺胺基团具有强亲水性,更易被靶器官肝脏摄入。瑞舒伐他汀通过细胞色素P₄₅₀(CYP)2C9同工酶进行代谢,因此在与其它药物联用时较少发生相互作用^[9]。

2 药动学

瑞舒伐他汀口服后可被机体快速吸收,其血药浓度在服药后3~5 h达到峰值^[10]。Lee YJ等^[11]的研究表明,无论单剂量还是多剂量服用瑞舒伐他汀,其血药浓度时间-曲线下面积(AUC)和最大峰浓度(c_{max})均表现出良好的线性特征,且在相同剂量下,受试的白种人群与亚洲人群表现出明显的差异,白种人群患者的AUC和 c_{max} 均约为亚洲人群患者的50%。张红等^[12]的研究旨在观察瑞舒伐他汀在我国健康志愿者体内单次和多次给药的药动学特征。结果显示,受试者单次口服瑞舒伐他汀5~20 mg时,均显示出线性的药动学特征,且连续给药8 d在受试者体内不会产生药物蓄积;单次口服瑞舒伐他汀钙片10 mg或20 mg后,达峰时间(t_{max})仅为欧洲人群的3/4,AUC和 c_{max} 约为欧洲人群的2~4倍。结果表明,瑞舒伐他汀在中西方受试者体内的药动学特征存在一定的差异。

瑞舒伐他汀与其他他汀类药物相比,其在体内具有更长的半衰期($t_{1/2}$)(20 h),更有利于其药效的发挥^[13]。放射性标记试验显示,瑞舒伐他汀在体内代谢过程中约90%以原型随粪便排泄,仅10%经CYP2C9和CYP2C19代谢为5S-瑞舒伐他汀酯和N-去甲基瑞舒伐他汀,随尿液排泄,其发生代谢性相互作用的可能性较其他他汀类药物小^[14]。Lee HK等^[15]的研究显示,瑞舒伐他汀经静脉给药后约72%经肝脏清除,28%经肾脏清除,主要由CYP2C9和CYP2C19进行缓慢代谢,其药动学不受患者轻、重度肝损伤的影响。文爱东等^[16]的研究采用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法测定我国健康志愿者血浆中瑞舒伐他汀的浓度。结果显示,受试者单剂量口服瑞舒伐他汀钙片5、10、20 mg后,其 c_{max} 分别为8.32、14.8、20.1 ng/ml,AUC分别为75.8、151.0、258.0 ng/ml,且表现出个体差异。Martin PD等^[17]研究显示,瑞舒伐他汀在10~80 mg剂量下呈现线性药动学特征,单剂量口服瑞舒伐他汀10、20、40、80 mg时,其 c_{max} 分

combination[J]. *Ann Pharmacother*, 2015, 49(9): 1 046.
[24] Scott LJ. Ceftriaxone/tazobactam: a review in complicat-

ed intra-abdominal and urinary tract infections[J]. *Drugs*, 2016, 76(2): 231.

* 副主任医师。研究方向:心血管疾病诊治。电话:0857-6225600。
E-mail: 2777092468@qq.com

(收稿日期:2016-01-19 修回日期:2016-07-25)
(编辑:陶婷婷)