

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.

(收稿日期:2016-01-19 修回日期:2016-07-25)

(编辑:陶婷婷)

* 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

别为3.75、6.79、10.3、30.1 ng/ml, AUC分别为31.6、56.8、98.2、268.0 ng/ml。比较以上两项研究中相同剂量的瑞舒伐他汀对应的不同人群的药动学数据,可见瑞舒伐他汀在中西方人群中存在着明显差异。

3 临床应用

3.1 调脂

瑞舒伐他汀具有调脂的作用,可减少肝脏内胆固醇的合成,降低血浆中胆固醇和脂蛋白水平,并通过增加肝细胞表面低密度脂蛋白(LDL)受体来增强LDL胆固醇(LDL-C)的摄取和代谢,有效降低心血管疾病的发病风险^[18]。Karlson BW等^[19]的研究纳入38 052例高血脂患者,进行为期6周的不同剂量的阿伐他汀、瑞舒伐他汀和辛伐他汀的比较研究。结果显示,瑞舒伐他汀10 mg/d可使患者LDL-C水平降低39%,达到同等效果需要的阿伐他汀和辛伐他汀分别为15 mg/d和39 mg/d;瑞舒伐他汀15 mg/d可使患者LDL-C水平降低44%,达到同等效果需要的阿伐他汀和辛伐他汀分别为29 mg/d和72 mg/d;瑞舒伐他汀20 mg/d可使患者LDL-C水平降低50%,达到同等效果需要的阿伐他汀为70 mg/d,且超出辛伐他汀极限剂量80 mg/d所达到的效果。可见,低剂量的瑞舒伐他汀即可表现出良好的降脂作用。此外,瑞舒伐他汀还可显著降低总胆固醇(TC)和三酰甘油(TG)的含量。Anagnostis P等^[20]比较了阿伐他汀(20 mg/d)和瑞舒伐他汀(10 mg/d)对血脂异常患者的疗效,疗程均为12周。结果显示,瑞舒伐他汀组患者LDL-C水平降低49.2%,TC水平降低37.5%,TG水平降低33.3%,明显高于阿伐他汀组的42.7%、33.8%、29.5%。可见,瑞舒伐他汀具有良好的降低LDL-C、TC和TG水平的作用。徐岩等^[21]比较了瑞舒伐他汀和阿伐他汀对老年冠心病患者的降脂效果。结果显示,两组患者治疗后LDL-C水平均有下降,LDL-C水平达标率分别为82%和68%。吴云良等^[22]的研究纳入60例老年冠心病患者,分别给予瑞舒伐他汀10 mg/d和辛伐他汀20 mg/d,连续给药7 d。结果显示,瑞舒伐他汀组患者的TC、LDL和TG水平分别由治疗前的5.4、2.7、2.5 ng/ml降至4.3、1.9、1.8 ng/ml,辛伐他汀组患者的TC和LDL水平分别由治疗前的5.3、2.6 ng/ml降至3.6、1.7 ng/ml,差异均有统计学意义($P < 0.05$);辛伐他汀组患者的TG水平由治疗前的2.3 ng/ml降至1.9 ng/ml,差异无统计学意义($P > 0.05$)。可见,瑞舒伐他汀比辛伐他汀表现出更好的降脂效果。

3.2 稳定、逆转动脉粥样硬化斑块

血管内超声(IVUS)能精准反映斑块形态,为评估斑块形态和负荷提供可靠、有力的证据,被认为是评估斑块的金标准^[23]。2006年,瑞舒伐他汀对IVUS检测的冠状动脉粥样硬化病变的影响(ASTEROID)研究^[24]首次报道了瑞舒伐他汀可逆转动脉粥样硬化斑块。该项研究纳入507例冠心病患者给予瑞舒伐他汀40 mg/d,其中349例患者在治疗前和治疗2年后接受IVUS检查,结果显示64%的患者冠脉粥样硬化斑块体积明显减小,显示瑞舒伐他汀具有一定的逆转动脉粥样硬化斑块的作用。Raber L等^[25]的研究纳入103例急性心肌梗死患者,给予瑞舒伐他汀10 mg/d,治疗13个月后经IVUS复查显示,血管内腔截面积由治疗前的 $(15.74 \pm 5.64) \text{ mm}^2$ 缩小至 $(15.23 \pm 5.38) \text{ mm}^2$,斑块平均面积由治疗前的 $(7.1 \pm 3.22) \text{ mm}^2$ 缩小至 $(6.75 \pm 3.15) \text{ mm}^2$,斑块总体积由治疗前的 $(248.4 \pm 112.69) \text{ mm}^3$ 缩小至 $(235.95 \pm 110.25) \text{ mm}^3$,治疗前后比较差异均有统计学意义($P < 0.001$),可见瑞舒伐他汀具有逆转稳定斑块的作用。Lee CW等^[26]比较了瑞舒伐他汀和阿托伐他汀逆转动脉粥样斑块的效果,分别给予瑞舒伐他汀10 mg/d($n=128$)和阿托伐他汀

20 mg/d($n=143$),治疗13个月后经IVUS复查显示,瑞舒伐他汀组的斑块总体积缩小 $(10.6 \pm 7.4) \%$,明显高于阿托伐他汀组 $[(11.0 \pm 3.9) \%]$,显示出瑞舒伐他汀在逆转斑块中的良好作用。Puri R等^[27]的研究比较了瑞舒伐他汀在男性和女性患者间逆转动脉粥样斑块的差异,治疗104周后经IVUS复查显示,瑞舒伐他汀组女性患者的斑块消退率为 $(1.88 \pm 0.25) \%$,明显高于男性患者 $[(0.98 \pm 0.15) \%]$,差异有统计学意义($P = 0.002$),可见,瑞舒伐他汀逆转斑块作用方面存在着一定的性别差异。

3.3 抗炎和抗氧化

机体在慢性炎症状态下,内皮细胞会受到一定损伤,氧化应激水平增高,导致心血管疾病发生率的增加。瑞舒伐他汀具有抗炎和抗氧化等功效,对于心血管疾病的预防有着积极作用。Li JJ等^[28]的研究纳入37例血脂异常患者,分别给予瑞舒伐他汀连续治疗和隔日治疗6周。结果显示,连续治疗组患者LCL-C水平降低37.5%,炎症标志物CRP水平降低18.3%;隔日治疗组患者对应的指标分别降低36.9%和16.7%。Xie W等^[29]的研究纳入159例急性冠脉综合征患者,给予瑞舒伐他汀20 mg/d治疗30 d。结果显示,患者的miR-155基因表达、心肌钙蛋白(cTnI)和多种炎症标志因子[如 γ -干扰素(INF- γ)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)等]表达水平均显著下降,蛋白酪氨酸磷酸酶(SHIP-1)表达水平显著上升,表明瑞舒伐他汀可能通过miR-155/SHIP-1信号途径来降低机体炎症反应。Kei A等^[30]的研究纳入33例血脂异常患者,给予瑞舒伐他汀40 mg/d治疗3个月,结果显示氧化低密度脂蛋白(ox-LDL-C)含量较基准值降低24.6%,8-异前列腺素F_{2a}(8-iso-PGF_{2a})含量较基准值降低27.7%。ox-LDL-C和8-iso-PGF_{2a}是机体内氧胁迫相关因子,被认为是心血管疾病的关键性标志物。Kei A等^[30]的研究证实了瑞舒伐他汀在心血管疾病的防治中具有抗氧化应激和免疫调节作用。

4 安全性

瑞舒伐他汀具有较好的安全性和耐受性。Guo YM等^[31]的研究比较了不同剂量的他汀类药物对 ≥ 80 岁血脂异常患者的疗效,疗程均为12周。结果显示,瑞舒伐他汀5 mg/d组患者LDL-C和TC分别降低9.6%和6.5%,与阿伐他汀20 mg/d组、辛伐他汀20 mg/d组患者间对应指标的差异无统计学意义($P > 0.05$),但低剂量的瑞舒伐他汀用药更安全。此外,瑞舒伐他汀在药物代谢方面的独特性也为其安全性提供了保障。瑞舒伐他汀为亲水性药物,不通过CYP3A4代谢,90%以原型通过肾和肠道代谢,仅10%通过CYP2C9和CYP2C19代谢,与其他常用的心血管药物联用时,药物之间发生相互作用的可能性较小。但是,也有瑞舒伐他汀致不良反应的报道,如在石文斌等^[32]的研究中,1例患者单独口服瑞舒伐他汀钙后出现明显的肝功能异常、精神减退、食欲不振等不良反应,停药治疗后肝功能恢复正常。

5 结语

综上所述,瑞舒伐他汀作为一种新型的强效他汀类药物,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,但仍存在一些不足之处:瑞舒伐他汀的研究主要集中在临床治疗心血管疾病的疗效,其安全性和局限性的研究相对较少;瑞舒伐他汀的作用机制研究尚不够深入。随着对瑞舒伐他汀的作用机制、疗效、安全性和局限性的深入、系统地研究,有待其得到更好的开发与临床应用。

参考文献

- [1] Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030[J]. *PLoS Med*, 2006, 3(11):e442.
- [2] Richter CK, Skulas-Ray AC, Champagne CM, *et al*. Plant protein and animal proteins: do they differentially affect cardiovascular disease risk?[J]. *Adv Nutr*, 2015, 6(6):712.
- [3] 邹克勇. 瑞舒伐他汀应用研究进展[J]. 医学信息, 2013, 26(4):33.
- [4] Rosenson RS. Rosuvastatin: a new inhibitor of HMG-coA reductase for the treatment of dyslipidemia [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2003, 1(4):495.
- [5] Laumen H, Skurk T, Hauner H. The HMG-CoA reductase inhibitor rosuvastatin inhibits plasminogen activator inhibitor-1 expression and secretion in human adipocytes[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 196(2):565.
- [6] Wierzbicki AS. Lipid-altering therapies and the progression of atherosclerotic disease[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2007, 30(2):155.
- [7] Resch U, Tatzber F, Budinsky A, *et al*. Reduction of oxidative stress and modulation of autoantibodies against modified low-density lipoprotein after rosuvastatin therapy[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2006, 61(3):262.
- [8] Riondino S, Petrini N, Donato L, *et al*. Effects of rosuvastatin on platelet inhibition by clopidogrel in cardiovascular patients[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2009, 28(2):151.
- [9] Martin PD, Dane AL, Nwose E D, *et al*. No effect of age and gender on the pharmacokinetics of rosuvastatin: a new HMG-CoA reductase inhibitor[J]. *J Clin Pharmacol*, 2002, 42(10):1116.
- [10] 张红,熊玉卿. 单次口服瑞舒伐他汀钙片在中国健康志愿者的药代动力学[J]. 中国临床药理学杂志, 2007, 23(4):268.
- [11] Lee YJ, Jeong DU. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with higher diastolic blood pressure in men but not in women[J]. *Am J Hypertens*, 2014, 27(3):325.
- [12] 张红,熊玉卿. 连续口服多剂量国产瑞舒伐他汀钙片的药动学[J]. 中国药学杂志, 2007, 42(23):1818.
- [13] Schneck D, Knopp R, Ballantyne C, *et al*. Comparative effects of rosuvastatin and atorvastatin across their dose ranges in patients with hypercholesterolemia and without active arterial disease[J]. *Am J Cardiol*, 2003, 91(1):33.
- [14] Lin J, Zhang Y, Zhou H, *et al*. CYP2C9 genetic polymorphism is a potential predictive marker for the efficacy of rosuvastatin therapy[J]. *Clin Lab*, 2015, 61(9):1317.
- [15] Lee HK, Hu M, Lui SSh, *et al*. Effects of polymorphisms in ABCG2, SLCO1B1, SLC10A1 and CYP2C9/19 on plasma concentrations of rosuvastatin and lipid response in Chinese patients[J]. *Pharmacogenomics*, 2013, 14(11):1283.
- [16] 文爱东,毕琳琳,罗晓星,等. LC/MS/MS法测定中国健康志愿者血浆中瑞舒伐他汀浓度及药动学[J]. 解放军药学学报, 2007, 23(2):110.
- [17] Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, *et al*. A double-blind, randomized, incomplete crossover trial to assess the doses proportionality of rosuvastatin in healthy volunteers[J]. *Clin Ther*, 2003, 25(8):2215.
- [18] 刘雯. 瑞舒伐他汀调脂治疗的临床研究进展[J]. 中国保健营养, 2014, 24(2):983.
- [19] Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, *et al*. Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: results from the VOYAGER meta-analysis[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2015, 23(7):744.
- [20] Anagnostis P, Adamidou F, Slavakis A, *et al*. Comparative effect of atorvastatin and rosuvastatin on 25-hydroxy-vitamin D levels in non-diabetic patients with dyslipidaemia: a prospective randomized open-label pilot study[J]. *Open Cardiovasc Med J*, 2014, 8(1):55.
- [21] 徐岩,徐予. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对老年冠心病患者降脂疗效的对比观察[J]. 医药论坛杂志, 2009, 30(3):73.
- [22] 吴云良,李晓岚,程红胜,等. 瑞舒伐他汀与辛伐他汀在老年冠心病患者中降脂疗效及安全性比较[J]. 心脑血管病防治, 2009, 30(6):228.
- [23] Shanmugam N, Roman-Rego A, Ong P, *et al*. Atherosclerotic plaque regression: fact or fiction[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2010, 24(4):311.
- [24] Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, *et al*. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial[J]. *JAMA*, 2006, 295(13):1556.
- [25] Raber L, Taniwaki M, Zaugg S, *et al*. Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): a serial intravascular ultrasonography study[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(8):490.
- [26] Lee CW, Kang SJ, Ahn JM, *et al*. Comparison of effects of atorvastatin (20 mg) versus rosuvastatin (10 mg) therapy on mild coronary atherosclerotic plaques: from the ARTMAP trial[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(12):1700.
- [27] Puri R, Nissen SE, Shao M, *et al*. Sex-related differences of coronary atherosclerosis regression following maximally intensive statin therapy: insights from SATURN[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(10):1013.
- [28] Li JJ, Yang P, Liu J, *et al*. Impact of 10 mg rosuvastatin daily or alternate-day on lipid profile and inflammatory markers[J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(1/2):139.
- [29] Xie W, Li P, Wang Z, *et al*. Rosuvastatin may reduce the incidence of cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes receiving percutaneous coronary intervention by suppressing miR-155/SHIP-1 signaling pathway[J]. *Cardiovasc Ther*, 2014, 32(6):276.
- [30] Kei A, Tellis C, Liberopoulos E, *et al*. Effect of switch to the highest dose of rosuvastatin versus add-on-statin fenofibrate versus add-on-statin nicotinic acid/laropiprant on oxidative stress markers in patients with mixed dyslipidemia[J]. *Cardiovasc Ther*, 2014, 32(4):139.
- [31] Guo YM, Huang ST. The analysis of statins using in the elderly patients with coronary heart disease[J]. *Chin J Cardiovasc Rev*, 2012, 10(9):652.
- [32] 石文斌,宁宇杉,庞莉莉,等. 瑞舒伐他汀钙致急性肝功能损害1例[J]. 药物流行病学杂志, 2013, 22(6):339.
- (收稿日期:2016-05-16 修回日期:2016-08-18)
(编辑:陶婷婷)