

· 药事管理 ·

## 经皮冠状动脉介入治疗术后亚急性支架内血栓形成并发肝功能异常患者的药学服务

黄莹<sup>1</sup>, 孙力<sup>2</sup>, 范瑞<sup>3</sup> (1. 新疆第二师库尔勒医院药剂科, 新疆 库尔勒 841000; 2. 新疆维吾尔自治区人民医院药学部, 新疆 临床药学研究所, 新疆 乌鲁木齐 830000; 3. 新疆第九师医院药剂科, 新疆 塔城 834600)

**[摘要]** 目的 通过临床药师参与经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后亚急性支架内血栓形成并发肝功能异常患者的临床治疗和药学服务,探讨临床药师所起的作用。方法 临床药师通过分析患者 PCI 术后亚急性支架内血栓形成及发生肝功能异常的原因,根据患者病情、基因型、合并用药、相互作用、不良反应等,及时调整患者抗血小板治疗药物为替格瑞洛 90 mg, po, bid,同时减少瑞舒伐他汀剂量为 10 mg, po, qn,并行药学监护和用药教育。结果 医师采纳临床药师建议,患者病情好转。结论 临床药师应发挥自身专业所长,协助医师调整患者药物治疗方案,保证患者用药安全、有效。

**[关键词]** 心肌梗死;亚急性支架内血栓形成;肝功能异常;氯吡格雷;瑞舒伐他汀

**[中图分类号]** R969.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2019)02-0183-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.02.017

## Pharmaceutical care for a patient with subacute stent thrombosis complicated with liver-function abnormalities after PCI

HUANG Ying<sup>1</sup>, SUN Li<sup>2</sup>, FAN Rui<sup>3</sup> (1. Department of pharmacy, the Second Division of XinJiang Korla Hospital, Korla XinJiang 841000, Chian; 2. Department of pharmacy, The people's Hospital of the Autonomous Region, Institute of clinical pharmacy, Urumqi XinJiang 830000, China; 3. Department of pharmacy, the Ninth Division of XinJiang Hospital, TaCheng XinJiang 834601, China)

**[Abstract]** **Objective** To participate in the clinical treatment and pharmaceutical care for a patient with subacute stent thrombosis complicated with liver-function abnormalities after percutaneous coronary intervention(PCI)and to explore the role of clinical pharmacists in the treatment group. **Methods** Clinical pharmacists took an active part in the treatment process by analyzing the causes of subacute stent thrombosis and abnormal liver function after PCI. Pharmaceutical professional knowledge was used according to the patient's condition, genotype, combined medication, interaction, and adverse reaction and so on. The patient's antiplatelet therapy was timely adjusted to ticagrelor 90 mg po bid, and the dose of rosuvastatin was 10 mg po qn. Pharmaceutical care and medication education were also provided. **Results** The suggestions of clinical pharmacists were adopted by physicians and the patient was recovered. **Conclusion** Clinical pharmacists should use professional skill to assist physician to adjust the drug treatment program for patients, so as to guarantee the safe and effective of medicines use.

**[Key words]** myocardial infarction; subacute stent thrombosis; liver-function abnormalities; clopidogrel; rosuvastatin

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是目前冠心病治疗的重要手段,支架内血栓形成是其术后严重并发症之一。通过临床药师参与 1 例 PCI 术后亚急性支架内血栓形成并发肝功能异常患者的药物治疗分析和药学监护,从药物选择、药物相互作用和药品不良反应等方面,探讨临床药师在促进患者个体化用药和保证患者用药安全中发挥的作用。

### 1 病例资料

患者女性,47岁,维吾尔族,身高 165 cm,体重 70 kg。既往病史:确诊高血压病 3 个月,未服用降压药。无肝炎、结核等家族遗传病史;无食物、药物过敏史;否认输血、饮酒史。患者于 8 h 前无明显诱因出现胸痛,赴新疆维吾尔自治区医院就诊。入院查体:体温 36.7℃,脉搏 82 次/min,呼吸 16 次/min,血压 147/92 mmHg。心电图示急性非 ST 段抬高型心肌梗死,肌酸激酶(CK)2589 U/L、肌酸激酶同工酶(CK-MB)292 ng/ml、肌钙蛋白 I(cTnI)68.2 ng/ml,谷丙转氨酶(ALT)57 U/L,谷草转氨酶(AST)281 U/L。

**[基金项目]** 全军后勤科研计划重大项目(AWS14L005)

**[作者简介]** 黄莹,主管药师,研究方向:临床药学, Tel:13345339530

**[通讯作者]** 孙力,主任药师,研究方向:临床药学, Tel:13179806865

入院诊断:①急性非 ST 段抬高型心肌梗死;  
②高血压 3 级(很高危组)。

## 2 治疗经过

入院后给予患者硝酸甘油注射液 30 mg,微量泵泵入(ivvp),临时使用 1 次(st)扩张冠状动脉,依诺肝素注射液 40 mg,皮下注射(ih),q12h 抗凝,阿司匹林肠溶片 100 mg,po,qd+硫酸氢氯吡格雷片 75 mg,po,qd 双联抗血小板,瑞舒伐他汀钙片 20 mg,po,qn 调脂,注射用兰索拉唑 30 mg,ivgtt,bid 预防应激性溃疡等治疗。入院 10 h 后行 PCI 术,造影示左前降支(LAD)近段完全闭塞,植入支架 1 枚,术后造影见支架内无残余狭窄,心肌梗死溶栓治疗临床试验(TIMI)血流 3 级。同时,用静脉泵给予注射用盐酸替罗非班 12.5 mg,持续 24 h;术后停用依诺肝素注射液,加用琥珀酸美托洛尔缓释片 23.75 mg,po,qd、盐酸贝那普利片 10 mg,po,qd 抗心肌缺血,螺内酯片 20 mg,po,qd+呋塞米片 20 mg,po,qd 利尿。第 5 天(术后第 4 天),患者再发胸痛。心电图示下壁、前壁心肌梗图形,ST-T 改变。复查 CK 676 U/L,CK-MB 20.3 ng/ml,考虑为亚急性支架内血栓形成。再次行造影提示 LAD 近段原支架内完全闭塞,TIMI 血流 0 级,支架近端及远端可见夹层影及血栓影。术中给予患者静脉推注普通肝素注射液 7 000 U,用静脉泵给予患者注射用盐酸替罗非班 12.5 mg,术后持续使用 24 h,并在球囊辅助下于原支架近端病变处再置入支架 1 枚。复查造影见狭窄消失,TIMI 血流 3 级。停用盐酸替罗非班后,给予患者依诺肝素注射液 40 mg,ih,q12h 抗凝。行 CYP2C19 基因型检测,结果示患者基因型为 CYP2C19 \* 1/\* 2,中等代谢。调整硫酸氢氯吡格雷片剂量为 150 mg,po,qd。临床药师建议将兰索拉唑 30 mg,ivgtt,bid 换为对氯吡格雷作用影响较小的泮托拉唑 40 mg,ivgtt,qd。医嘱采纳建议。第 7 天,患者 ALT 176 U/L,AST 197 U/L,白蛋白 32.1 g/L。完善检查排除病毒性肝炎。临床药师建议用替格瑞洛 90 mg,po,bid 替代氯吡格雷 150 mg,po,qd,并减少瑞舒伐他汀剂量为 10 mg,po,qn。医嘱采纳建议。第 8 天,患者 ALT 111 U/L,AST 69 U/L。加用双环醇片 50 mg,po,tid 保肝,停用依诺肝素注射液。第 10 天,患者 ALT 80 U/L,AST 57 U/L;CK 119 U/L,CK-MB 1.59 ng/ml。患者未再出现胸闷、胸痛症状,病情较稳定,于第 11 天由心脏重症监护病房转至普通病房,继续观察治疗。

## 3 分析与讨论

### 3.1 患者支架内血栓形成的原因及抗血小板方案调整分析

亚急性支架内血栓的危险因素主要是支架贴壁不良和抗血小板治疗不充分<sup>[1]</sup>。就本例患者而言,导致其支架内血栓形成最可能的原因是抗血小板治疗不充分,具体分析如下。

#### 3.1.1 首次 PCI 术前未给予负荷剂量的氯吡格雷

《中国经皮冠状动脉介入治疗指南》(2016,简称指南)指出,对于非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征(NSTE-ACS)患者 PCI 围术期的抗栓治疗,PCI 术前应给予患者口服阿司匹林肠溶片负荷剂量 100~300 mg 的基础上加 1 种 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂(如氯吡格雷负荷剂量 600 mg),该患者首次 PCI 术前未给予负荷剂量氯吡格雷。充分的抗血小板治疗对于心肌梗死患者的疾病进展及预后具有重要意义,本病例中患者无高危出血风险等禁忌证,入院后医师未按照心血管专科诊疗规范于首次 PCI 术前给予患者负荷剂量的氯吡格雷,体现出医师执行指南的依从性较低,需加强指南的学习和实践,缩小临床治疗实践与指南之间的差距。

#### 3.1.2 患者 CYP2C19 基因突变致氯吡格雷抵抗

患者 PCI 术后足剂量服用双联抗血小板药物,联合依诺肝素抗凝,用药依从性良好。考虑该患者可能存在氯吡格雷抵抗现象。氯吡格雷为前体药物,主要通过由 CYP2C19 编码基因的代谢酶控制并发挥抗血小板聚集作用,而 CYP2C19 代谢酶存在基因多态性,中国人群 CYP2C19 基因突变频率较高<sup>[2]</sup>。Sibbing 等<sup>[3]</sup>通过对 2485 例冠脉支架植入患者随访研究发现,携带 \* 2 等位基因的患者主要心血管不良事件发生率明显高于纯合子 CYP2C19 \* 1 的野生型,结果提示 CYP2C19 基因多态性与冠脉支架植入患者的氯吡格雷抵抗及临床不良事件有相关性。该患者基因型为 CYP2C19 \* 1/\* 2,中等代谢。导致氯吡格雷肠道中转运下降及在肝脏中生物转化能力减弱,常规剂量的氯吡格雷无法有效转化为其活性产物而发挥抗血小板作用,导致患者血栓形成风险明显增加。

#### 3.1.3 氯吡格雷与质子泵抑制剂(PPI)的相互作用致氯吡格雷抵抗

在以往氯吡格雷抵抗的机制研究中发现,药物相互作用有较大占比,尤其是与 PPI 之间的相互作用。有研究表明 PPI 会增加 PCI 术后再次发生心血管负性事件的风险,建议谨慎选择联合用药,尽可

能避免相关负性事件的发生<sup>[4]</sup>。另一项研究表明,兰索拉唑联合氯吡格雷对负性心血管事件的发生率影响最大<sup>[5]</sup>。而泮托拉唑具有独特硫酸化代谢旁路,当与氯吡格雷联用时,可通过旁路代谢而不干扰氯吡格雷体内转化,对氯吡格雷作用影响较小<sup>[6]</sup>。故临床药师建议将兰索拉唑调整为泮托拉唑。

综上所述,该患者支架内血栓形成的最主要原因可能是抗血小板治疗不充分。医嘱给予患者双倍剂量的氯吡格雷后发现转氨酶升高,不能排除氯吡格雷引起的罕见肝损害,临床药师建议用替格瑞洛 90 mg, po, bid 替代氯吡格雷 150 mg, po, qd。医生采纳建议。替格瑞洛是一种可逆的 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂,吸收快,不受 CYP2C19 基因影响,其抗血小板作用迅速,与氯吡格雷相比,抗血小板作用更迅速、有效并持久,对于 CYP2C19 弱代谢型患者,其疗效明显优于氯吡格雷<sup>[3]</sup>。

### 3.2 患者肝功能异常的原因分析

患者入院时肝功能正常。二次 PCI 术后第 3 天发现 ALT、AST 超过正常值的 3 倍以上,具体肝功能指标变化见图 1。在排除病毒性肝炎后,经查阅文献,临床药师考虑与该患者的用药情况和疾病进展相关。

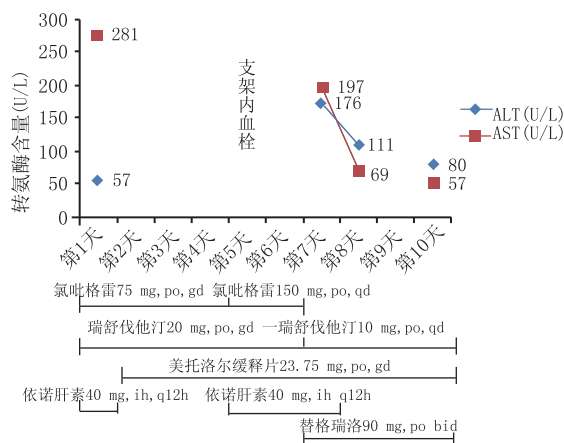


图 1 患者 PCI 术后肝功能指标变化

#### 3.2.1 药物因素

荟萃分析显示,急性冠脉综合征(ACS)患者 PCI 术前给予高剂量瑞舒伐他汀(20 或 40 mg/d)可显著减少术后主要心血管不良事件<sup>[7]</sup>。张兰芳等<sup>[8]</sup>研究发现,术前给予 20 mg 瑞舒伐他汀可显著改善急性 ST 段心肌梗死(STEMI)患者 PCI 术后冠状动脉血流,保证心肌组织灌注,减少心肌缺血再灌注损伤。李宏松等<sup>[9]</sup>的研究结果表明,PCI 术前应用负荷剂量瑞舒伐他汀可降低急性非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)患者再灌注心律失常发生率。而在

指南中也明确指出,ACS 患者无论是否接受 PCI 治疗,无论基线胆固醇水平高低,均应及早服用他汀类药物,但目前缺少硬终点高质量随机对照试验证据支持在这些患者 PCI 术前早期使用负荷高剂量他汀类,亚洲与我国的研究结果显示 PCI 术前使用负荷剂量他汀类不优于常规剂量,不建议对 ACS 患者 PCI 术前使用负荷剂量他汀类。医嘱在首次 PCI 术前过早给予患者负荷剂量瑞舒伐他汀钙片 20 mg, po, qn,可能会增加患者不良反应的发生率。综上所述,结合患者情况,笔者推荐 ACS 患者 PCI 术前使用常规剂量他汀类药物即可。而对于 PCI 术后患者,往往需要常规剂量倍增的他汀类,但随着剂量的增加,他汀类药物的不良反应也会增加。他汀类药物最常见的不良反应即转氨酶升高,且这种转氨酶升高通常无症状,并表现为剂量依赖性<sup>[10]</sup>。一项上市后药物的监测结果表明,瑞舒伐他汀较普伐他汀、阿托伐他汀有较高的蛋白尿及肝脏损伤等不良反应<sup>[11]</sup>。Giuseppe 等<sup>[12]</sup>也发现瑞舒伐他汀对肝脏有毒性,认为瑞舒伐他汀较其他的他汀类具有更强的肝脏选择性和有效性,暗示了瑞舒伐他汀有较高的肝脏毒性。同时,该患者还存在低蛋白血症,可能造成瑞舒伐他汀结合型浓度低、游离型浓度高,进而导致肝损伤。另外患者应用瑞舒伐他汀的同时,还合用了其他药物,经查阅文献,低分子量肝素与他汀类药物合用有引起转氨酶升高的文献报道<sup>[13]</sup>。一项回顾性分析也发现低分子量肝素与他汀类药物合用可致转氨酶升高,两者可能有协同效应<sup>[14]</sup>。

除此之外,还发现氯吡格雷和美托洛尔有罕见肝损害的报道<sup>[15-16]</sup>。首次 PCI 术后患者开始服用琥珀酸美托洛尔缓释片 23.75 mg, po, qd,且住院期间一直未停用。但患者在服用氯吡格雷 150 mg, qd, 2d 后出现转氨酶升高,而停用氯吡格雷,更换替格瑞洛后次日,转氨酶即下降。与此同时,医嘱还采取了停用依诺肝素、减量瑞舒伐他汀和加用保肝药物治疗的处理,根据国家药品不良反应监测中心制定的药品不良反应因果关系判断标准,氯吡格雷关联性评价结果为可能,美托洛尔关联性评价为可能无关。

#### 3.2.2 患者疾病进展致转氨酶升高

患者支架内血栓后 3 d 发现转氨酶升高,考虑也可能与疾病进展相关。支架内血栓后,心肌坏死、血流动力学不稳定造成可逆性的肝损害,导致心肌及肝脏的 ALT 及 AST 释放入血,致使血清 ALT 及 AST 水平升高。AST 4~10 h 上升,20~30 h 达到峰值,维持 3~6 d,而 ALT 的升高时间较 AST

后移,且维持 1~6 d<sup>[17]</sup>。

综合以上因素,无法明确判定是哪一种药物引起的转氨酶升高。其转氨酶升高可能是多种因素共同作用的结果:PCI 术后继发支架内血栓,伴有低蛋白血症,强化他汀类的同时还并用了依诺肝素、氯吡格雷等药物,疾病进展及药物因素均有可能导致患者转氨酶升高。临床药师建议停用氯吡格雷、依诺肝素,改用替格瑞洛,并建议给予瑞舒伐他汀减量。医嘱采纳建议,患者转氨酶下降明显。

### 3.3 关于他汀类药物选择的分析

他汀类药物因能安全有效地降低胆固醇、稳定逆转斑块,目前已成为抗动脉粥样硬化、降低心血管疾病风险的基石,但用所有他汀类药物治疗均可引起肝酶升高。临床常用的他汀类药物有辛伐他汀、普伐他汀、匹伐他汀、阿托伐他汀及瑞舒伐他汀。辛伐他汀需经肝脏 CYP3A4 酶代谢,属于中强度他汀,且易引起肝酶升高,该患者不宜使用;普伐他汀虽无需肝脏代谢,蛋白结合率低,但其代谢物无活性,且降脂作用较弱,也不推荐使用;匹伐他汀很少经肝脏 CYP2C9 代谢,与 P450 酶系相关的药物合用很少发生相互作用,且半衰期较长,较低剂量(2 mg)即可降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平 30%~50%,综合安全性和有效性,该患者可考虑使用该药;阿托伐他汀也需经肝脏 CYP3A4 酶代谢,属于强效他汀,也易引起肝酶升高。对于该患者,为了更好地进行心血管事件的二级预防,笔者建议仍使用强效他汀,即阿托伐他汀和瑞舒伐他汀;患者肝酶升高可能是多因素造成的,也并不能确定是他汀类药物引起的肝酶升高。因此,在该患者用药期间,可重点监测患者肝酶,如患者转氨酶升高持续>3 倍正常高限值,则可考虑停用他汀,待肝酶正常后再考虑继续或换用其他的他汀类治疗。而此患者经过停用氯吡格雷、依诺肝素及减量瑞舒伐他汀后,转氨酶下降明显,可继续使用瑞舒伐他汀治疗。

## 4 药学监护与用药教育

### 4.1 药学监护

为提高临床治疗效果、改善患者生活质量,临床药师协同医护人员从疗效及药物安全性两方面对患者进行药学监护,主要包括:①疗效监护:密切监护患者症状体征及相关实验室检查结果,关注患者胸痛症状缓解情况,心电图转归情况,心肌损伤标志物恢复情况,血脂、血压、心率等指标的改善情况。②不良反应监护:患者 PCI 术后使用阿司匹林和氯吡格雷口服,替罗非班静脉泵入/依诺肝素皮下注射

三联抗栓治疗,大大增加患者出血风险,应关注患者是否有出血的不良反应,且需监测患者的凝血功能及血小板计数。此外,替格瑞洛可能会导致患者出现呼吸困难、缓慢型心律失常等不良反应,需监护患者有无呼吸困难症状。应用瑞舒伐他汀期间需监测肝功能。服用利尿剂期间,监测患者电解质,尤其是血钾水平。

### 4.2 用药教育

支架植入术后需长期规律服用抗血小板药物预防血栓形成,告知患者 PCI 术后抗血小板治疗时必须长期服用阿司匹林,替格瑞洛需服用 12 个月,每日固定时间服药,如有漏服需在 4 h 内补服。告知患者瑞舒伐他汀需坚持长期服用,出院后定期监测血脂,控制 LDL-C<1.8 mmol/L。美托洛尔和贝那普利可提高心肌梗死患者生存率,可采用最大耐受剂量长期服用。患者冠心病合并高血压,需进行有效的血压和心率管理,控制血压<140/90 mmHg(收缩压不低于 110 mmHg),心率在 55~65 次/min。嘱其注意观察有无皮肤瘀斑、牙龈出血、黑便、肌痛等情况发生,定期监测心肌损伤标志物、肝功能、血脂水平,出现不适症状及时就医。严格控制饮食,宜以清淡、低糖、低脂饮食为主,适量运动,并保持乐观积极的心态。

## 5 小结

支架内血栓形成是 PCI 术后严重的并发症之一,处理不当或不及时可能危及患者生命,其诱发因素复杂,而药物因素可能是导致患者亚急性支架内血栓形成的重要原因。CYP2C19 基因多态性可影响氯吡格雷的体内代谢过程,与患者的临床转归和终点事件密切相关,该患者发生亚急性支架内血栓,其抗血小板治疗就显得尤为重要。本案例中临床药师发挥自身专业所长,协助医师调整患者药物治疗方案,并做好药学监护和用药教育,充分体现了临床药师在治疗团队中的重要作用。

### 【参考文献】

- [1] D'ASCENZO F, BOLLATI M, CLEMENTI F, et al. Incidence and predictors of coronary stent thrombosis: evidence from an international collaborative meta-analysis including 30 studies, 221,066 patients, and 4276 thromboses[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(2): 575-584.
- [2] 王彬, 薛玉生, 倪四峰, 等. CYP2C19 基因多态性与氯吡格雷药效的相关性研究[J]. *西北国防医学杂志*, 2016, 37(8): 531-534.
- [3] SIBBING D, STEGHERR J, LATZ W, et al. Cytochrome

- P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(8):916-922.
- [4] 吴伟明,黄成珂,王军,等. 质子泵抑制剂对 PCI 术后患者服用氯吡格雷疗效影响的 Meta 分析[J]. *中国新药与临床杂志*, 2013, 32(1):17-21.
- [5] 冯美蓉,姜葵,吕宗舜,等. 氯吡格雷联用质子泵抑制剂对心血管事件影响的 Meta 分析[J]. *临床荟萃*, 2012, 27(2):108-113.
- [6] 刘俊,朱艳虹,汪琳,等. 临床药师参与 1 例经皮冠状动脉介入术后支架内血栓形成的个体化抗血小板治疗[J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34(10):852-855.
- [7] PAN Y, TAN Y, LI B, et al. Efficacy of high-dose rosuvastatin preloading in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a Meta-analysis of fourteen randomized controlled trials [J]. *Lipids Health Dis*, 2015, 14(8):97-105.
- [8] 张兰芳,齐晓勇,贾新未,等. 不同剂量瑞舒伐他汀对急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗患者心肌再灌注及心功能的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(13):1223-1226.
- [9] 李宏松,许向东,吴国林,等. PCI 术前应用负荷剂量瑞舒伐他汀对急性 NSTEMI 患者再灌注心律失常的影响[J]. *中国药房*, 2017, 28(36):5064-5067.
- [10] NACI H, BRUGTS J, ADES T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2013, 6(4):390-399.
- [11] ALSHEIKH-ALI A A, AMBROSE M S, KUVIN J T, et al. The safety of rosuvastatin as used in common clinical practice: a postmarketing analysis [J]. *Circulation*, 2005, 111(23):3051-3057.
- [12] FAMULARO G, MIELE L, MINISOLA G, et al. Liver toxicity of rosuvastatin therapy [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(8):1286-1288.
- [13] HARRILL A H, ROACH J, FIER I, et al. The effects of heparins on the liver: application of mechanistic serum biomarkers in a randomized study in healthy volunteers [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 92(2):214-220.
- [14] 杨旭,黄晓青,张云,等. 低分子量肝素与他汀类药物合用致转氨酶升高 32 例分析 [J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(6):567-569.
- [15] RAMOS RAMOS J C, SANZ MORENO J, CALVO CARRASCO L, et al. Clopidogrel-induced hepatotoxicity [J]. *Med Clin (Barc)*, 2003, 120(4):156-157.
- [16] 郑耐心,刘蔚,许乐. 美托洛尔致氨基转移酶升高 [J]. *药物不良反应杂志*, 2007, 9(1):42.
- [17] 马长辉,杨万松. 血清丙氨酸转氨酶与 ST 段抬高型心肌梗死的相关性研究 [J]. *天津医科大学学报*, 2014, 20(2):116-119.
- [收稿日期] 2018-05-11 [修回日期] 2018-12-26  
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 172 页)

目前只有溶出度法最为适用。该法在当前药物的体外释放评定中应用最为广泛、便捷和准确。因此,在固体制剂的检验中溶出度检查应该成为一个必检项目。

脂必泰胶囊为复方中药制剂,国家药品标准规定其含量测定项仅为熊果酸。然而,脂必泰胶囊作为一种治疗高脂血症的药物,其主要成分是红曲,而红曲中降血脂的活性成分主要是洛伐他汀<sup>[5]</sup>。那么测定脂必泰胶囊中洛伐他汀这一成分的含量,及其在人体的释放程度就成了对其质量的一个必然考核。与脂必泰胶囊中红曲的有效成分洛伐他汀的含量测定的多篇文献相比较,本研究是采用 HPLC 法,测定脂必泰胶囊中红曲的有效成分洛伐他汀的溶出度,并对该溶出度的测定方法进行了方法学验

证。该方法操作简便、重复性和稳定性好,结果准确,适用于测定脂必泰胶囊的溶出度。

#### 【参考文献】

- [1] 叶任高,陆再英. 内科学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社 2005:819-821.
- [2] 刘源,李东,谢静,等. 高效液相色谱法测定脂必泰胶囊中洛伐他汀含量[J]. *中药材*, 2010, 33(6):1002-1004.
- [3] 温中明,张法,黄毅,等. 脂必泰胶囊中红曲的含量测定[J]. *中国药业*, 2011, 20(13):21-23.
- [4] 罗仁才,孙开奇,谢申猛,等. 红曲中洛伐他汀总量的测定方法[J]. *卫生研究*, 2003, 32(2):157-158.
- [5] 宓鹤鸣,宋洪涛,陈磊,等. 红曲中降血脂活性成分的研究[J]. *中草药*, 1999(3):172-174.
- [收稿日期] 2018-06-02 [修回日期] 2018-11-12  
[本文编辑] 陈盛新