doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.04.024

临床药师参与 1 例进展性脑梗死并抑郁障碍患者的药学监护

孟倩颖,刘澍楠△

(中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院仓山院区药剂科,福建 福州 350002)

摘要:目的 探讨临床药师在进展性脑梗死并抑郁障碍治疗过程中的作用。**方法** 针对医院收治的 1 例进展性脑梗死并抑郁障碍患者,临床药师结合患者年龄、疾病、用药史、药物相互作用及药品不良反应等情况进行药学监护,包括参与治疗方案的制订,指导护士规范用药,对患者进行用药教育,促进合理用药。**结果** 患者临床症状明显好转,病情稳定,出院后进行康复训练。**结论** 临床药师可更好地利用自身药学专业知识积极参与临床药物治疗方案的制订,协助医师优化临床给药方案。

关键词:进展性脑梗死;抑郁障碍;药学监护;临床药师

中图分类号:R969.3;R971 **文献标志码:**A **文章编号:**1006－4931(2021)04－0089－04

Clinical Pharmacist's Participation in Pharmaceutical Care of a Patient with Progressive Cerebral Infarction Complicate with Depression

MENG Qianying, LIU Shunan

(*Department of Pharmacy, Cangshan Branch of the 900 Hospital of PLA Joint Service Support Force, Fuzhou, Fujian, China 350002*)

Abstract: Objective To investigate the role of clinical pharmacists in the treatment of progressive cerebral infarction complicated with depression. **Methods** For a patient with progressive cerebral infarction complicated with depression in our hospital, clinical pharmacists provided pharmaceutical care based on the patient's age, disease, medication history, drug interaction and adverse drug reactions, including participating in the formulation of the treatment plan, guiding nurses to standardize medication, conducting medication education for patients, and promoting rational drug use. **Results** The patient's clinical symptoms were obviously improved, and his condition was stable, and the rehabilitation training was carried out after discharge. **Conclusion** Clinical pharmacists can make better use of their own pharmaceutical professional knowledge, actively participate in the formulation of clinical treatment plan, and assist physician in optimizing the clinical medication plan.

Key words: progressive cerebral infarction; depressive disorder; pharmaceutical care; clinical pharmacist

脑梗死又称缺血性脑卒中,是最常见的脑血管疾病,多发于老年人,常会给患者的日常生活能力带来极大影响,因疾病带来的神经功能缺损、社会参与度下降、经济负担增大等问题易导致患者心理失衡,逐渐出现心理应激障碍,可能诱导卒中后抑郁(PSD)的发生、发展;也可能由于脑卒中后缺血脑组织无法恢复而形成与受损组织相关的情感障碍。调查显示,卒中后 5 年内出现抑郁障碍的概率为 31%[1]。PSD 在卒中后 1 个月内、6 个月内、大于 6 个月的发生率均约为 33%[2]。PSD 是脑卒中不良预后的重要表现,会阻碍病情恢复,导致生活能力下降等,还可能升高死亡率[3-4]。本研究中,临床药师参与 1 例进展性脑梗死并抑郁障碍患者药物治疗过程中的药学监护,提高了疗效,确保了用药安全。现报道如下。

1 临床资料

患者,女,37 岁,体质量 52 kg,以"口齿不清半月,言语不能,伴右侧肢体无力 2 d"为主诉,于 2019 年 5 月 3 日入院。入院前半个月(2019 年 4 月 17 日)无明显诱因突发口齿不清,伴口角流涎,无行走不稳、肢体无力、饮水呛咳等症状,持续 3 h,遂至当地医院就诊。查头颅磁共振(MRI)示,左侧颞叶多发腔隙性脑梗死,左侧大脑中动脉局部狭窄。诊断为"脑梗死",予阿司匹林 100 mg、氯吡格雷 75 mg 抗血小板聚集,阿托伐他汀 40 mg 调血脂。言语含糊症状明显好转,仍遗留有轻度口角㖞斜。次日,外院行颈椎动脉 B 超示双侧颈动脉内膜毛糙,经颅多普勒超声(TCD)提示颅内动脉系血流速率异常增快,首先考虑狭窄,脑动脉弹性减退;第 3 天,腹部 B 超示胆囊壁毛糙;10 d 后,外院血生化提示丙氨酸氨基转移酶(ALT)82 IU/L,天冬氨酸氨基转移酶(AST)127 IU/L。入院前 4 d,因肝功能异常停用氯吡格雷、阿托伐他汀。入院前 2 d,患者无明显诱因突发不能言语,能听懂他人的话,伴有饮水呛咳,无肢体无力、视野缺损、意识障碍等症状,遂来我院就诊,查头颅 MRI 示,左侧颈内动脉颅内段及左侧大脑中动脉闭塞,左侧额叶、岛叶、颞叶及丘脑脑梗死。诊断"脑梗死",予阿司匹林 100 mg、氯吡格雷 75 mg 负荷抗血小板聚集,阿托伐他

第一作者:孟倩颖,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)mengqianying123@sina.com。

△**通信作者:**刘澍楠,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)13860618602@139.com。

汀 40 mg 强化调血脂。入院前 1 d，患者无明显诱因出现右侧肢体无力，持物掉落，不能独立行走。目前患者右侧肢体无力症状好转，可独立行走，无持物掉落。为求进一步诊治，遂来我院就诊，门诊以“脑梗死”收入院。患者既往有高血压史 1 年余，未规律治疗，自诉血压控制在140/90 mmHg(1 mmHg = 0. 133 kPa)左右。否认有其他疾病。

入院体格检查：神志清，精神萎靡，运动性失语。双侧瞳孔等大等圆，直径 3 mm，对光反射灵敏。双侧额纹存在，闭眼可，右侧鼻唇沟变浅，口角左㖞，伸舌稍偏右。抬头肌力可，右上肢肌力 4$^-$级，左侧肢体及右下肢肌力 5 级，四肢肌张力无增减，腱反射无亢进或减退，双侧痛温觉、深感觉无特殊。右侧指鼻试验及跟膝胫试验欠稳准，左侧指鼻试验及跟膝胫试验稳准。Romberg 试验结果呈阳性，双侧病理征呈阴性。美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分为 7 分。

辅助检查：我院头颅 MRI 提示左侧颈内动脉颅内段及左侧大脑中动脉闭塞，左侧额叶、岛叶、颞叶及丘脑脑梗死。

入院诊断：1)脑梗死；2)大脑中动脉闭塞；3)高血压；4)肝功能异常。

2 药物治疗方案

入院后，初始给予阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板聚集，丁苯肽改善侧支循环，瑞舒伐他汀片稳定斑块，胞磷胆碱改善大脑代谢保护神经，前列地尔改善微循环，天麻素改善头晕等。

入院第 2 天，患者仍有言语不能，右上肢不能持物，行走不稳，ALT 及 AST 水平略高于正常上限，无药物禁忌，他汀类药物可正常使用[5]，增加药物多烯磷脂酰胆碱胶囊 456 mg 口服(每日 3 次)护肝治疗。

入院第 3 天，患者右侧肢体无力加重，仍有言语不能，不能独立行走。体格检查，右侧肢体肌力降至 1 级。CT 脑灌注检查示，左侧大脑中动脉供血区脑血流量(CBF)、脑血容量(CBV)减小，平均通过时间(TTP)、达峰时间(MTT)延长。诊断为进展性卒中，血压在 103/64 mmHg 左右波动，增加临时医嘱给予羟乙基淀粉 130/0. 4 氯化钠注射液 500 mL 静脉滴注，改口服胞磷胆碱钠胶囊为胞磷胆碱钠注射液 0. 5 g 加入氯化钠注射液500 mL 中静脉滴注，每日 1 次。临床药师指导护士规范使用羟乙基淀粉 130/0. 4 氯化钠注射液，该药物在初始静脉滴注时滴速过快易发生过敏样不良反应，因此初始的 10 ~ 20 mL 尤其需减慢滴速，如观察到患者在滴注过程中出现类似过敏症状，或发生不可耐受的反应，应立即终止给药。

入院第 5 天，患者情绪低落，不能言语，右侧肢体活动受限。抗核抗体、抗磷脂抗体等均正常。上午测血压为 107/67 mmHg，为避免低灌注引起卒中进展，再次给予羟乙基淀粉 130/0. 4 氯化钠注射液 500 mL 扩容升压治疗。患者在联用阿司匹林、氯吡格雷时仍有卒中进展，考虑有 CYP2C19 基因突变可能[6]，予完善基因检测，停用氯吡格雷，增加阿加曲班注射液，每次 10 mg，微泵静脉注射，每 4 h 1 次，患者存在抑郁障碍，增加氟西汀分散片 20 mg、每日 1 次，口服。临床药师监护计划：1)抗凝药物和多烯磷脂酰胆碱间可能存在相互作用。药品说明书提出需调整抗凝药的剂量，但并未查到剂量调整的参考文献，现患者联用多烯磷脂酰胆碱和阿加曲班，应关注是否有药品不良反应发生。2)关注氯吡格雷基因检测结果，有针对性地选择合适的治疗方案。3)阿加曲班也有关于肝酶升高的不良反应报道[7]，患者已 5 d 未复查肝肾功能，建议复查电解质、肝肾功能等。4)建议更换其他类抗抑郁药物，如舍曲林、西酞普兰或艾司西酞普兰。

入院第 7 天，患者可以说出简单的字词，但不成句，右侧肢体无力较前略有好转。追问病史诉起病前曾有按摩颈部。复查肝功能较前好转(ALT 39 U/L、AST 32 U/L)，可继续当前药物治疗方案。从颈部 CT 血管造影(CTA)可见左侧颈内动脉颅内段管腔中度狭窄，追问病史，诉起病前曾按摩颈部，行左侧颈动脉斑块 MRI 增强扫描，考虑能否排除左侧颈内动脉夹层可能；动态心电图正常，暂不考虑心源性卒中。患者症状好转，提示治疗有效，故继续当前治疗方案，阿加曲班注射液完成 2 d 疗程，改为每次 10 mg、每日 2 次，加入氯化钠注射液 30 mL 微泵静脉注射，继续治疗 5 d，同时停用天麻素注射液。

入院第 9 天，家属诉患者目前讲话及肢体无力症状较前明显好转，右侧肢体肌力 2 级。头颅 MRI 检查提示，左侧额、颞叶、岛叶及脑桥左侧新近梗死；左侧大脑中动脉闭塞。左侧颈内动脉狭窄；颅内动脉硬化。右侧肌力改善，症状明显好转，继续当前治疗。治疗药物停用丁苯酞注射液，改为丁苯酞软胶囊 0. 2 g、每日 3 次，口服。

入院第 12 天，患者精神好，病情稳定，可用简单语言表达自己的想法，语言理解无困难，可在搀扶下行走。体格检查右侧肢体肌力 3 级。颈部斑块增强 MRI 检查示，左侧颈动脉分叉部斑块伴夹层形成可能，局部管腔中度狭窄；左侧颈内动脉变细；左侧椎动脉夹层形成。患者右侧肢体肌力进一步好转。结合病史及目前检查结果，考虑本次脑梗死病因为颈部血管夹层可能性大，建议半个月后复查颈部斑块增强 MRI。由于已完成阿加曲班抗凝治疗疗程，故予停用，按指南推荐的脑梗死急性期双联抗血小板聚集治疗，增加硫酸氢氯吡格雷片 75 mg，口服

（每日 1 次），关注氯吡格雷基因检测结果。

入院第 13 天，患者一般情况可，可间断说出字词，但不成句，语言理解无困难，可在搀扶下行走，无肢体感觉异常，无口角㖞斜，无饮水呛咳。体格检查示神志清，精神可，不完全性运动性失语。右侧肢体肌力 3 级，氯吡格雷 CYP2C19 基因检测结果示 CYP2C19 * 1/ * 3 中等代谢[8]。复查血常规、血生化结果基本正常，出院后可继续当前治疗方案，双抗疗程结束后单药使用阿司匹林长期抗血小板聚集治疗。目前症状明显好转，病情稳定，出院后进行康复训练。

3 临床用药分析和药学监护

3.1 抗血小板治疗方案

根据患者的临床症状和辅助检查结果，“脑梗死”诊断明确，根据 TOAST 分型，需考虑大动脉粥样硬化型动脉至动脉栓塞可能，进一步行颈动脉 CTA 明确颅外血管情况；患者既往无心房纤颤、风湿性心脏病史，暂不考虑该型，可进一步行心脏多普勒超声、动态心电图及左房 CTA 检查等予以排除。患者病情呈进展性加重，右侧神经功能缺损与左侧大脑中动脉闭塞相匹配，责任血管狭窄大于 70%，根据指南，发病 30 d 内伴有症状性颅内动脉严重狭窄（狭窄率 70% ~99%）的缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作患者，应尽早给予阿司匹林联合氯吡格雷治疗 90 d（Ⅱ级推荐，B 级证据）[9]。结合患者半个月内的病史及头颅 MRI 检查结果，入院后的双联抗血小板聚集治疗符合指南推荐。

患者在双联抗血小板聚集治疗基础上脑梗死进行性加重，考虑氯吡格雷代谢基因突变，进行氯吡格雷 CYP2C19 基因检测，结果为 CYP2C19 * 1/ * 3 中等代谢，提示可继续使用氯吡格雷。双联抗血小板聚集治疗 90 d 后阿司匹林或氯吡格雷均可作为长期二级预防一线用药（Ⅰ级推荐，A 级证据）单独使用[9]，患者双抗疗程结束后单药使用阿司匹林长期抗血小板聚集治疗是合适的。

3.2 PSD 药物选择

PSD 的常规抗抑郁药物治疗有效，推荐使用选择性 5－羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂（SNRI）、选择性 5－羟色胺再摄取抑制剂（SSRI）及三环类抗抑郁剂（TCA）等[10]，其中 SSRI 是目前一线抗抑郁药，能选择性地抑制突触前 5－羟色胺（5－HT）能神经末梢对 5－HT 的再摄取而产生疗效，代表药物主要有艾司西酞普兰、舍曲林、氟西汀等。

3.3 氯吡格雷与氟西汀联用是否合理

在 SSRI 类抗抑郁药中，氟西汀和氟伏沙明对 P450 酶系的抑制作用最强，其中氟西汀对 CYP2D6，CYP2C9，CYP2C19，CYP3A4 均有抑制作用[11]，同时患者因脑梗死需双联抗血小板聚集使用氯吡格雷，氯吡格雷是药物前体，只有通过 CYP450 同工酶系（主要是 CYP3A4 和 CYP2C19）代谢水解成有活性的硫醇衍生物，才能抑制血小板聚集。因此，氯吡格雷抗血小板效应中起决定作用的是 CYP3A4 和 CYP2C19 的活性。细胞色素 P450（CYP2C19，CYP3A4）是氯吡格雷与氟西汀的共同代谢途径，氟西汀可竞争性地抑制 CYP 酶活性，降低氯吡格雷血药浓度，并降低氯吡格雷对血小板的抑制作用，升高缺血性事件发生率。BYKOV 等[12]研究比较了氯吡格雷与 SSRI 类药物联用或单用情况，结果显示，氯吡格雷增加了使用 SSRI 患者的缺血风险。研究结果按年龄分层的危险比，大于 65 岁患者缺血事件发生率明显高于小于 65 岁患者。表明经 CYP2C19 抑制 SSRI 活性时使用氯吡格雷治疗可能会轻微增加缺血事件的发生风险，尤其是对于年龄大于 65 岁的老年患者。并不是所有 SSRI 都会抑制 CYP2C19[13]，氯吡格雷治疗期间选择与之无相互作用的 SSRI 类药物是治疗的首选。

CHOLLET 等[14]的研究提示，氟西汀可促进缺血性卒中患者 3 个月后的运动恢复。但氟西汀与氯吡格雷可产生相互作用，故中风后患者接受无抑制 CYP2C19 作用的 SSRI（如西酞普兰或艾司西酞普兰）的同时予氯吡格雷治疗，更有利于运动功能的恢复[14]。CIPRIANI 等[15]的研究显示，SSRI 类药物以舍曲林和艾司西酞普兰的安全性和有效性较高[15]，老年 PSD 患者由于自身基础疾病多，可能同时使用多种治疗药物，舍曲林的配伍禁忌较少，故推荐为首选的 SSRI 类抗抑郁药。由以上高级别证据的循证医学资料显示，对于已使用氯吡格雷抗血小板聚集治疗的患者，选择舍曲林或西酞普兰（或艾司西酞普兰）比给予氟西汀治疗更合适，医师予以采纳。

3.4 出院带药分析和用药教育

临床药师参与患者的出院教育是促进合理用药、保障安全用药的一个重要部分。出院用药教育不仅能提高患者对安全使用药物的意识和服药依从性，还能提高患者对今后治疗过程中可能出现问题的认识，对自身疾病加深了解，使药物治疗更安全、合理，更好地实现对疾病的综合治疗和管理。

出院后需遵医嘱规律服药，低盐低脂饮食，加强右侧肢体功能锻炼。出院后继续口服药物治疗，根据指南，阿司匹林和氯吡格雷双抗联用 90 d，此后阿司匹林或氯吡格雷单用均可作为长期二级预防一线用药（Ⅰ级推荐，A 级证据）[9]，患者的氯吡格雷基因 CYP2C19 基因测序结果为中等代谢，建议该患者双抗联用后使用阿司匹林单药抗血小板聚集长期治疗，关注出血风险，如出

现皮肤瘀斑、牙龈出血、黑便、血尿及时就诊；此次检测显示颈内动脉和颅内动脉均有狭窄、斑块形成，需长期使用他汀类药物调脂稳斑，以瑞舒伐他汀强化调脂符合美国指南推荐[16]，若出现肌肉疼痛、肝功能异常，应及时到医院就诊，定期复查血常规、凝血功能、肝肾功能、心肌酶谱、粪常规 + 隐血。避免劳累，作息规律。丁苯酞和胞磷胆碱钠的大规模临床试验证实，患者 3 个月全面功能恢复显著高于安慰剂组，安全性和安慰剂组相似，出院后继续口服治疗。以双联抗血小板聚集治疗，为减少消化道出血风险给予质子泵抑制剂抑酸护胃，该药物无须长期服用。患者住院期间的血压在 120/80 mmHg 左右，未予降压药物治疗，出院后仍需定期监测血压，若高于 140/90 mmHg，建议至心血管内科门诊就诊，选择合适的降压药物。出院后 2 周内至神经内科门诊复诊，空腹复查血常规、肝肾功能、电解质、血脂、肌酸激酶、血糖、粪常规 + 隐血，复查颈部增强血管 MRI。如有肢体无力加重，或出现口角㖞斜、口齿不清、意识障碍、头痛头晕、胸闷、胸痛、恶心呕吐、晕厥黑矇等不适，应及时就诊。保持情绪稳定，心情愉悦，注意休息，适当活动。

3.5 小结

脑梗死是最常见的脑血管疾病，且患者常合并其他疾病，治疗药物多而复杂，临床药师在其治疗过程中可发挥重要作用。对于进展性脑梗死并抑郁的疾病治疗，需结合患者自身的疾病情况、年龄、疾病史、用药史、药物相互作用等制订全面、有效的治疗方案，而用药指导和出院教育同样重要。因该患者用药较多，临床药师着重在药物相互作用方面进行了仔细分析和文献检索，优化了药物治疗方案；在出院教育时临床药师着重交代患者在家中对联合抗血小板聚集治疗出血风险的关注及强调定期复诊，以便及时控制疾病和调整治疗方案。用药指导和出院教育是最大限度发挥药物治疗作用和减少并发症及药品不良反应的有效保障，但当前此方面的工作较缺乏，这为临床药师参与临床工作提供了广阔的舞台，同时也带来了巨大挑战。

临床药师在参与临床工作过程中，需要有扎实的业务知识，良好的沟通能力，敏锐的洞察力，才能适时提出自己的意见和全面做好用药教育工作，才能提供最新的药物资讯和前沿的研究成果，服务于临床，确保临床用药安全、合理、有效。

参考文献

[1] HACKETT ML, PICKLES K. PART Ⅰ: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta – analysis of observational studies[J]. Int J Stroke, 2014, 9(8): 1017 – 1025.

[2] HACKETT ML, YAPA C, PARAG V, et al. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies[J]. Stroke, 2015, 36(6): 1330 – 1340.

[3] BILGE C, KOÇER E, KOÇER A, et al. Depression and functional outcome after stroke: the effect of antidepressant therapy on functional recovery[J]. Eur J Phys Rehabil Med, 2018, 44(1): 13 – 18.

[4] FEIGIN VL, BARKER – COLLO S, KRISHNAMURTHI R, et al. Epidemiology of ischaemic stroke and traumatic brain injury[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2010, 24(4): 485 – 494.

[5] 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南(2015 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(15): 1752 – 1769.

[6] HOU X, SHI J, SUN H. Gene polymorphism of cytochrome p450 2c19 * 2 and clopidogrel resistance reflected by platelet function assays: A meta analysis[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2014, 70(9): 1041 – 1047.

[7] 李冬梅. 阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中的疗效观察及其不良反应[J]. 血栓与止血学, 2015, 4(21): 209 – 211.

[8] SCOTT SA, SANGKUHL K, STEIN CM, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for cyp2c19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update[J]. Clin Pharmacol Ther, 2013, 94(3): 317 – 323.

[9] 中华医学会神经病学分会和中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 258 – 273.

[10] 中国医师协会神经内科医师分会神经心理与情感障碍专业委员会. 卒中后抑郁临床实践的中国专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2016, 11(8): 685 – 693.

[11] DELAVENNE X, MAGNIN M, BASSET T, et al. Investigation of drug – drug interactions between clopidogrel and fluoxetine[J]. Fundamental & Clinical Pharmacology, 2013, 27(6): 683 – 689.

[12] BYKOV K, SCHNEEWEISS S, DONNEYONG MM, et al. Impact of an Interaction Between Clopidogrel and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors[J]. Am J Cardiol, 2017, 119(4): 651 – 657.

[13] 李献玉, 郝少君. 氯吡格雷药物相互作用研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(13): 1123 – 1127.

[14] CHOLLET F, TARDY J, ALBUCHER JF, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo – controlled trial[J]. Lancet Neurol, 2011, 10(2): 123 – 130.

[15] CIPRIANI A, FURUKAWA TA, SALANTI G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new – generation antidepressants: a multiple – treatments meta analysis[J]. The Lancet, 2019, 373(9665): 746 – 758.

[16] KERNAN WN, OVBIAGELE B, BLACK HR, et al. Guidelines for the prevention of Stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2014, 45(7): 216 – 236.

(收稿日期: 2020 – 06 – 23)