

## 规律二级预防治疗后脑梗死复发一例

熊志平<sup>1</sup>, 张亚清<sup>2</sup>, 马力<sup>3</sup>, 武明芬<sup>4\*</sup>

1. 桐梓县尧龙山镇卫生院, 贵州 遵义 563200; 2. 首都医科大学附属北京天坛医院 神经病学中心, 3. 全科医疗科, 4. 药学部, 北京 100070

**【摘要】** 二级预防对于改善动脉粥样硬化性心血管疾病患者预后、降低复发风险至关重要。本文报道1例既往高血压、糖尿病、2次脑梗死病史, 考虑心源性栓塞行卵圆孔未闭封堵术, 后规律应用降压、降糖、调脂、抗血小板药物仍复发脑梗死的患者。根据临床表现判断其为动脉粥样硬化性脑梗死。在诊疗过程中需强化二级预防措施、积极寻找和治疗引起卒中的残余风险, 有助于进一步改善患者预后。

**【关键词】** 二级预防; 脑梗死; 动脉粥样硬化性心血管疾病

**【中图分类号】** R743

**【文献标识码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2021)11-0065-04

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.11.013

### Recurrent ischemic stroke under the condition of regular secondary prevention: a case report

XIONG Zhi-ping<sup>1</sup>, ZHANG Ya-qing<sup>2</sup>, MA Li<sup>3</sup>, WU Ming-fen<sup>4\*</sup>

1. Yaolongshanzhen Community Healthcare Center, Guizhou Zunyi 563200, China; 2. Department of Neurology Center, 3. Department of General Practice, 4. Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

## 1 病例介绍

### 1.1 现病史

患者, 女, 67岁, 主因“突发左侧肢体无力1 d”以脑梗死于2021年1月23日收入首都医科大学附属北京天坛医院血管神经病学病区。患者入院前1日(2021年1月22日下午13:00)无明显诱因突发左侧肢体无力, 表现为左上肢抬举费力、左下肢行走拖曳, 无言言语不利、肢体麻木、视力听力改变、意识障碍及二便障碍等, 症状持续不缓解, 完善颅脑CT示脑内多发缺血梗死灶、腔隙灶、斑块状缺血性白质病变, 给予静脉补液改善循环治疗, 自觉症状较前无明显变化。患者自患病以来, 饮食可, 睡眠不良, 表现为入睡困难, 服用右佐匹克隆后可保持4 h睡眠, 便秘, 2~3 d排便1次, 大便干结。体质量无明显变化。

### 1.2 既往史、个人史及家族史

高血压病史30年, 血压最高达160/100 mm Hg

(1 mm Hg=0.133 kPa), 规律服用厄贝沙坦、酒石酸美托洛尔、苯磺酸氨氯地平治疗, 自我监测血压波动在130/80 mm Hg左右。糖尿病病史18年, 坚持服用二甲双胍, 控制空腹血糖8~9 mmol/L, 餐后2 h血糖12~13 mmol/L。5年前(2016年)曾有2次脑梗死病史(第1次左侧肢体无力, 左侧针刺觉、音叉振动觉减退; 第2次右侧肢体无力伴言语不利, 右侧中枢性面舌瘫; 2次发作间隔10 d左右, 均未遗留后遗症), 当时于该院心血管内科就诊, 行经食道超声检查发现卵圆孔未闭, 考虑心源性栓塞可能性, 行卵圆孔未闭封堵术。后规律服用硫酸氢氯吡格雷75 mg qd、阿托伐他汀40 mg qd治疗。

### 1.3 体格检查

卧位左上肢血压143/76 mm Hg, 右上肢血压148/81 mm Hg, 心率62次, 身高158 cm, 体质量72 kg, 体质指数(body mass index, BMI) 28.84 kg/m<sup>2</sup>。心肺腹查体未见明显异常。神经科查体: 神清, 语利, 双侧瞳

\*通信作者: 武明芬, E-mail: wmning@163.com

孔等大等圆,直径3 mm,双侧直接及间接对光反射灵敏,余颅神经查体未见明显异常。四肢肌张力适中,右侧肢体肌力5级,左上肢肌力5-级,左下肢肌力4-级。共济运动检查稳准。左下肢针刺觉较右侧减退。左侧膝反射(+),左侧踝反射(+)。脑膜刺激征(-)。双侧双划征(+)。入院时美国国立卫生院神经功能缺损评分(National Institutes of Health neurological deficit score,NIHSS)为2分(左下肢1分+感觉1分)。

#### 1.4 辅助检查

辅助检查①血常规:白细胞 $7.72 \times 10^9/L$ ,红细胞 $3.64 \times 10^{12}/L$ ,血红蛋白107 g/L,血小板 $251 \times 10^9/L$ ;②尿常规:尿蛋白(++);③生化:尿酸 $426.8 \mu\text{mol/L}$ ,总胆固醇 $2.86 \text{ mmol/L}$ ,低密度脂蛋白胆固醇 $1.76 \text{ mmol/L}$ ,高密度脂蛋白胆固醇 $0.64 \text{ mmol/L}$ ,同型半胱氨酸 $21.82 \mu\text{mol/L}$ ,余肝肾功能、电解质等生化结果未见明显异常;④糖化血红蛋白:7.4%;⑤尿微量白蛋白:80 mg/L(0~20 mg/L),随机尿微量白蛋白肌酐比值 $312.09 \text{ mg/g}$ ( $<30 \text{ mg/g}$ );⑥头部磁共振平扫+磁共振血管成像:桥脑偏右急性脑梗死,脑内多发腔隙灶,脑内缺血性白质病变,脑动脉多发狭窄;⑦颈部血管超声:双侧颈动脉内-中膜增厚伴斑块形成(目前考虑非易损性斑块),右侧锁骨下动脉起始处斑块形成;⑧动态心电图:心动过缓,偶发室性期前收缩,偶发室上性心动过速,非阵发房性心动过速;⑨动态血压监测:血压控制达标,昼夜血压变化节律呈非杓型改变;⑩经颅多普勒超声发泡试验:阴性。

## 2 治疗经过

患者入院后考虑脑梗死诊断明确,予阿司匹林、氯吡格雷抗血小板,丁苯肽、注射用盐酸川芎嗪改善循环等治疗。入院后血压控制良好,继续予厄贝沙坦、氨氯地平、美托洛尔等控制血压。血糖控制欠佳,调整降糖药物为格列美脲、二甲双胍、阿卡波糖,入院后左上肢抬举费力、左下肢行走拖曳症状逐渐好转,遗留左侧肢体无力,停静脉用药后出院。

## 3 目前用药情况

阿司匹林肠溶片100 mg qd,氯吡格雷75 mg qd,阿托伐他汀钙片40 mg qn,苯磺酸氨氯地平片5 mg qd,

厄贝沙坦片75 mg qd,酒石酸美托洛尔片12.5 mg bid,盐酸二甲双胍片500 mg tid,阿卡波糖片100 mg tid,格列美脲片1 mg qd,维生素B<sub>6</sub>片5 mg qd,叶酸片2.5 mg qd,甲钴胺片0.5 mg qd,乳果糖口服溶液30 mL qd。

## 4 用药管理问题

患者既往高血压、糖尿病、脑梗死病史,坚持服用降压药、降糖药、调脂药物及抗血小板药物治疗,除血糖控制欠佳以外,血压、血脂控制尚满意。5年内发作3次脑梗死,曾发现卵圆孔未闭怀疑心源性栓塞行卵圆孔未闭封堵术。此次住院头部磁共振血管成像发现脑动脉多发狭窄。住院期间发现患者超重、高同型半胱氨酸血症、低高密度脂蛋白胆固醇血症、糖尿病肾病、血压节律异常等多项增加动脉粥样硬化性疾病残余风险的因素。在后续二级预防过程中应采取强化的二级预防方案,预防再次出现心脑血管事件。

## 5 医师点评

患者为老年女性,急性起病,表现为神经功能缺损的症状及体征,结合头部磁共振平扫考虑脑梗死诊断明确。既往高血压、糖尿病、脑梗死病史,有动脉粥样硬化的危险因素,结合此次发病和血管病变的特点考虑病因为动脉粥样硬化性。

脑梗死是最常见的卒中类型,经研究证实,首次卒中后有41%的患者在5年期间有卒中复发,91%复发类型还是脑梗死,亟需改进卒中二级预防策略,以降低我国成年人卒中复发及死亡风险<sup>[1]</sup>。

根据《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2014》<sup>[2]</sup>,对于非心源性脑梗死应给予抗血小板治疗。该患者NIHSS评分2分,为轻型卒中,依据指南应给予阿司匹林、氯吡格雷双联抗血小板治疗,3周后可停用氯吡格雷改为阿司匹林单抗治疗。对于非心源性脑梗死,应长期应用高强度他汀类药物治疗,使低密度脂蛋白胆固醇下降 $\geq 50\%$ 或 $\leq 1.8 \text{ mmol/L}$ (70 mg/dL),以降低患者心脑血管事件的风险<sup>[3]</sup>。在血压控制方面,对于既往规律应用降压药的脑梗死患者,如果没有绝对禁忌证,发病后数日应重启降压治疗。糖尿病是脑梗死复发的独立危险因素,临床医师

应提高对脑梗死合并糖尿病患者血糖管理的重视程度,积极进行生活方式和/或药物干预,将糖化血红蛋白控制于<7%<sup>[4]</sup>。而该患者糖化血红蛋白7.4%,控制欠佳,住院期间则对降糖药物进行了调整,提示其需加强血糖监测。与此同时,由于该患者合并高同型半胱氨酸血症,应补充叶酸、维生素B<sub>6</sub>及维生素B<sub>12</sub>。另外,考虑到该患者存在睡眠障碍,应注意评估患者心理、焦虑抑郁,并进行认知测评。

除药物治疗外,该患者目前同时存在高同型半胱氨酸血症、低高密度脂蛋白胆固醇血症、糖尿病肾病、血压节律异常等多项增加动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)残余风险的因素,因此需对患者进行脑梗死的健康宣教,配合非药物治疗措施,严格控制体质量、采用低盐低脂糖尿病饮食,并进行适当的体育锻炼。

## 6 药师点评

患者既往2次脑梗死病史,未遗留后遗症。左心耳封堵术后规律服用氯吡格雷二级预防抗栓治疗。本次为第3次脑梗死入院,考虑二级预防抗栓治疗效果欠佳,影响氯吡格雷抗栓效果的因素主要有未规律服药和个体差异。该患者规律服药又发生再次卒中事件,可对患者进行氯吡格雷基因检测和血小板抑制率检查,查看患者是否存在氯吡格雷抵抗、确认血小板抑制率是否达标。如果存在氯吡格雷抵抗,急性期可以选择阿司匹林联合替格瑞洛抗血小板治疗<sup>[5]</sup>,长期治疗需注意监测抗血小板药物对血小板的抑制效果,必要时可以用替格瑞洛或普拉格雷代替。

患者血压控制达标,昼夜血压变化节律呈非杓型改变,可能会带来更多的心脑血管不良事件<sup>[6]</sup>,降低不良事件风险的重要措施是调整降压药物的服用时间和选择合适的药物<sup>[7-8]</sup>。研究显示,将药物改为晚上服用,在降低24 h平均血压的基础上改善患者存在的夜间高血压和非杓型高血压<sup>[9]</sup>,尤其是钙通道阻滞剂类药物<sup>[10]</sup>,而血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂类的长效制剂则建议在早晨服用<sup>[11-12]</sup>。研究表明, $\beta$ 受体阻滞剂与交感神经昼夜节律密切相关,其主要作用在于降低患者白天的血压,而对夜间血压的调节较弱,可能导致夜间血压下降百分率降

低<sup>[13]</sup>。因此,在保证降压效果的基础上,将某些 $\beta$ 受体阻滞剂改为睡前服用,能改善由晨起服药带来的血压昼夜节律减弱。因此可建议患者早晨服用厄贝沙坦和美托洛尔,晚上服用氨氯地平和美托洛尔,在保证患者耐受性和不影响脑血液动力学情况下将目标血压值控制在<140/90 mm Hg<sup>[2]</sup>。

患者既往糖尿病病史18年,服用降糖药物血糖控制不佳。根据《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》<sup>[4]</sup>,二甲双胍为治疗2型糖尿病的首选药物,无禁忌证患者应一直保留在糖尿病药物治疗方案中。服用1种降糖药物血糖控制不达标者,应采用2种甚至3种不同作用机制的药物联合治疗。磺脲类药物、格列奈类药物、 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮、二肽基肽酶4抑制剂(dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, DPP-4i)、钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, SGLT2i)、胰高糖素样肽-1受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RA)和胰岛素是主要联合用药。

对于药物的品种选择,合并ASCVD的2型糖尿病患者,只要没有禁忌证都应在二甲双胍的基础上加上SGLT2i或GLP-1RA,以获得更多的ASCVD获益。该患者既往规律服用二甲双胍血糖控制不佳,需要增加降糖药物,同时患者具有高血压、超重、脑梗死等高危因素和脑梗死、冠心病,降糖药物可优先选择SGLT2i或GLP-1RA,两者兼有降低体质量的作用。格列美脲属于磺脲类降糖药物,如使用不当可导致低血糖,特别是老年患者,还可导致体质量增加。2019年美国老年人潜在不适当用药Beers标准将格列美脲作为老年人应避免使用的药物列出,因其可导致长期严重的低血糖<sup>[14]</sup>。因此建议将该患者所服用的格列美脲调整为SGLT2i或GLP-1RA降糖药品种。

阿卡波糖为 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂,适用于以碳水化合物为主要食物成分的餐后血糖升高的患者,同时有降低体质量的作用<sup>[15]</sup>。该患者餐后血糖较高且合并肥胖,故应加用阿卡波糖更为适宜。

## 7 药物调整建议

建议该患者行氯吡格雷基因检测和血小板抑制率检查,调整抗血小板药物。与此同时,调整降压药



物服用时间,早晨服用厄贝沙坦 75 mg 和美托洛尔 12.5 mg,晚上服用氨氯地平 5 mg 和美托洛尔 12.5 mg。另外,还需调整降糖药物,建议将格列美脲调整为 SGLT2i 或 GLP-1RA。

综上所述,二级预防可有效改善 ASCVD 患者预后、降低复发风险。针对本例既往曾出现心源性栓塞导致卒中、规律二级预防仍出现脑梗死复发的患者,根据临床表现判断此次卒中为动脉粥样硬化性,需针对疗效监测和 ASCVD 残余风险采取强化治疗和综合干预,积极进行药物治疗方案优化与调整,包括监测抗血小板药物的效果、调整降压药物应用时间、优化降糖治疗方案等,以进一步改善患者预后。

### 【参考文献】

- [1] Silvia S, Pia L H, Claus Z S, et al. Association of general anesthesia vs procedural sedation with functional outcome among patients with acute ischemic stroke undergoing thrombectomy: a systematic review and Meta-analysis [J]. JAMA, 2019, 322(13):1283-1293.
- [2] 中华医学会神经病学分会,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.
- [3] Kemcn W N, Ovbiagele B, Black H R, 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.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.
- [5] Johnston S C, Amarenco P, Denison H, et al. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA [J]. N Engl J Med, 2020, 383(3):207-217.
- [6] Aksan G, İnci S, Nar G, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in patients with non-dipper hypertension [J]. Clin Invest Med, 2015, 8, 38(2):E53-E62.
- [7] Hermida R C, Calvo C, Ayala D E, et al. Treatment of non-dipper hypertension with bedtime administration of valsartan [J]. J Hypertens, 2005, 23(10):1913-1922.
- [8] 彭贵成,王毅方,肖勇,等.动态血压监测评估四种不同时间联合治疗方案的降压效果[J].中华心血管病杂志,2013,41(6):484-487.
- [9] Wang C, Ye Y, Liu C, et al. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for chronic kidney disease patients with hypertension in blood pressure patterns: a systematic review and Meta-analysis [J]. Intern Med J, 2017, 47(8):900-906.
- [10] Luo Y, Ren L, Jiang M, et al. Anti-hypertensive efficacy of amlodipine dosing during morning versus evening: a Meta-analysis [J]. Rev Cardiovasc Med, 2019, 20(2):91-98.
- [11] 邵光方,童建.杓型和非杓型高血压[J].高血压杂志,2002,10(4):389-391.
- [12] Ushijima K, Nakashima H, Shiga T, et al. Different chronotherapeutic effects of valsartan and olmesartan in non-dipper hypertensive patients during valsartan treatment at morning [J]. J Pharmacol Sci, 2015, 127(1):62-68.
- [13] Zhao P, Xu P, Wan C, et al. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 5(10):CD004184.
- [14] 肖坚,黄娅敏,刘可可,等.美国老年医学会 2019 版潜在不适当用药的 Beers 标准解读[J].药物流行病学杂志,2019,28(5):341-350.
- [15] Cai X, Han X, Luo Y, et al. Comparisons of the efficacy of alpha glucosidase inhibitors on type 2 diabetes patients between Asian and Caucasian [J]. PLoS One, 2013, 8(11): e79421.

收稿日期:2021-08-16

本文编辑:蒋少薇