

药物治疗管理服务对缺血性脑卒中患者二级预防及预后作用的对照研究

卫红涛*, 沈素#, 程晟, 崔向丽, 廖音(首都医科大学附属北京友谊医院西药剂科, 北京 100050)

中图分类号 R97 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)09-1136-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.09.027

摘要 目的:探讨临床药师在神经内科开展药物治疗管理(medication therapy management, MTM)服务对脑卒中患者二级预防及预后的作用。方法:将2019年5月至2020年9月某三级甲等医院收治的急性缺血性脑卒中与短暂性脑缺血发作患者设为MTM组,采用前瞻性研究,由临床药师进行MTM服务;将2017年9月至2018年1月收治的急性缺血性脑卒中与短暂性脑缺血发作患者设为对照组,采用回顾性调查研究,仅进行药品使用方法说明服务。记录两组患者出院后3个月的回访情况,对患者的疾病情况、用药情况、二级预防与预后情况进行统计分析。结果:排除失访病例,MTM组最终纳入患者150例,对照组为142例。MTM组发现用药问题269例次,患者接受189例次;发现生活方式问题238例次,患者接受132例次。服务后,MTM组患者符合指南推荐的脑卒中二级预防用药品种数平均为(4.37±2.21)种,对照组患者为(2.88±1.76)种,两组的差异存在统计学意义($P<0.05$);在用药监测方面,MTM组患者平均监测药物(1.97±1.41)种,对照组为(1.54±1.06)种,两组的差异存在统计学意义($P<0.05$)。MTM组患者中,病情好转140例(占93.33%),复发10例(占6.67%);对照组患者中,病情好转123例(占86.62%),复发19例(占13.38%),两组的差异存在统计学意义($P<0.05$)。服务后,两组患者的美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale, NIHSS)评分、日常生活能力(activities of daily living, ADL)评分比较,差异均存在统计学意义($P<0.05$)。结论:临床药师开展MTM服务能够提高缺血性脑卒中患者二级预防效果,改善患者预后,具有积极意义。

关键词 药物治疗管理服务;缺血性脑卒中;二级预防;对照研究

Randomized Controlled Trial of Medication Therapy Management for Secondary Prevention and Prognosis Effect of Patients with Ischemic Stroke

WEI Hongtao, SHEN Su, CHENG Sheng, CUI Xiangli, LIAO Yin (Dept. of Pharmacy, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the effect of medication therapy management (MTM) service by clinical pharmacists in neurology for secondary prevention and prognosis of patients with ischemic stroke. **METHODS:** Patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack admitted into a grade III, level A hospital from May 2019 to Sept. 2020 were set as the MTM group, MTM service was performed by clinical pharmacists in the prospective study. Patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack admitted from Sept. 2017 to Jan. 2018 were set as the control group, retrospective investigation method was used, and only the service of explanation of drug use methods was carried out. The follow-up visits of patients in two groups after discharge of 3 months were recorded, and the disease status, medication status, secondary prevention and prognosis of patients were statistically analyzed. **RESULTS:** Excluding the cases that were lost to follow-up, 150 patients were finally included in the MTM group and 142 patients in the control group. Medication problems were found in 269 case-times in the MTM group, and the patients received 189 case-times; lifestyle problems were found in 238 case-times, and the patients received 132 case-times. After service, the average number of drugs for ischemic stroke secondary prevention in line with guidelines recommended by MTM group was (4.37±2.21) categories, and that in control group was (2.88±1.76) categories, the difference was statistically significant ($P<0.05$). In terms of medication monitoring, the average number of drugs monitored in MTM group was (1.97±1.41) categories, and that in control group was (1.54±1.06) categories, the difference was statistically significant ($P<0.05$). In the MTM group, there were 140 cases (93.33%) of improvement and 10 cases (6.67%) of relapse; in the control group, there were 123 cases (86.62%) of improvement and 19 cases (13.38%) of relapse, the difference between the two groups was statistically significant ($P<0.05$). After service, the difference between two groups on the national institute of health stroke scale (NIHSS) score and the activities of daily living (ADL) score was statistically significant ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** The development of MTM service by clinical pharmacists can

* 副主任药师。研究方向:神经内科疾病治疗药物合理应用。E-mail:390670148@qq.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床药物治疗与合理用药。E-mail:shensu11022000@163.com

improve the secondary prevention effect of patients with ischemic stroke and improve the prognosis of patients, which is of positive significance.

KEYWORDS Medication therapy management service; Ischemic stroke; Secondary prevention; Randomized controlled trial

我国正在进入老龄化社会,随着社会老龄化进程加快,急性缺血性脑卒中的患病率逐年升高,该病具有高发病率、高致残率和高复发率的特点^[1-2]。脑卒中可严重影响患者的生活质量,增加家庭及社会的照料负担^[3-4]。据统计,我国现有脑卒中患者1 100万例,每年约新发200万例,死亡150万例^[5]。脑卒中的治疗分为急性期治疗与二级预防治疗^[1,6]。二级预防治疗主要是控制危险因素,包括抗血小板/抗凝治疗、血压控制、血脂管理、血糖控制、体重管理和戒烟限酒等,往往需要服用多种治疗药物^[7]。药物治疗管理(medication therapy management, MTM)服务作为成熟的慢性病服务系统,在国外已有多年的应用经验,取得了良好的效果,MTM通过系统的用药与生活方式分析,为患者制定个体化的药物治疗方案与生活方式改善建议,从而改善疾病的预后^[8]。本研究探讨了临床药师在神经内科开展MTM服务对脑卒中患者用药、脑卒中二级预防和预后的作用。

1 资料与方法

1.1 资料来源

将2019年5月至2020年9月某三级甲等医院收治的急性缺血性脑卒中与短暂性脑缺血发作患者设为MTM组,患者所患慢性疾病 ≥ 3 种,服药品种数 ≥ 3 种;将2017年9月至2018年1月收治的急性缺血性脑卒中与短暂性脑缺血发作患者设为对照组,其他同MTM组。排除标准:(1)非脑血管病患者;(2)出院后非正常死亡的患者;(3)存在认知功能障碍或无法正常交流的患者;(4)出院后3个月内,不能在该医疗机构就诊的患者。既往类似研究中,脑卒中二级预防的复发率方面,药物服务组、对照组患者分别为8.63%、16.79%^[9];设定 $\alpha=0.05$ (双侧), $\beta=0.20$,则所需样本量为282例,按照10%失访计算,预计需要纳入患者314例。

1.2 方法

(1)MTM组:采用前瞻性研究,由临床药师进行MTM服

务,内容包括疾病的诱因及用药目的、药物的药理作用及服用时间、服用过程中的注意事项以及监测指标等,并解答患者的其他问题。(2)对照组:采用回顾性调查研究,仅进行药品使用方法说明服务,由住院药师对患者进行用药服用方法说明,并在药盒上标注用法与用量。在患者出院后3个月,对患者进行电话回访。对两组患者脑卒中二级预防和预后情况、药物是否符合指南推荐以及药物监测情况进行统计分析。

1.3 评价标准

1.3.1 用药评价:包括服务前后患者服药数量变化、是否存在用药问题、服用药品是否符合相关指南推荐、对需监测药品是否进行监测。

1.3.2 脑卒中二级预防情况及预后情况评价标准:(1)脑卒中复发情况;(2)美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale, NIHSS)评分;(3)日常生活能力(activities of daily living, ADL)评分。

1.4 统计学方法

研究数据以Excel软件进行录入,用SPSS 20.0软件进行统计分析,连续变量采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,进行 t 检验;计数资料采用率(%)表示,进行 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 作为差异有统计学意义的评判标准。

2 结果

2.1 患者基本情况

共纳入323例患者,其中MTM组患者166例,失访16例,最终纳入150例;对照组患者157例,失访15例,最终纳入142例。最终纳入的292例患者中,男性患者203例,女性患者89例,男女比例为2.28:1;平均年龄(64.24 \pm 11.30)岁。MTM组与对照组患者的原发病均为急性缺血性脑卒中与短暂性脑缺血发作;伴发慢性病方面,两组患者最常见的均为高血压、高脂血症,其次为糖尿病、冠心病。两组患者年龄、性别和体重指数等方面的差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

表1 两组患者基本情况比较

Tab 1 Comparison of basic information between two groups

组别	平均年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)	性别/例(%)		体重指数/ ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	总疾病数/ 例次	总药品 种数/种	平均用药品种数/ ($\bar{x}\pm s$,种)
		男性	女性				
MTM组($n=150$)	64.44 \pm 11.48	104(69.33)	46(30.67)	25.45 \pm 3.24	556	1 144	7.62 \pm 2.77
对照组($n=142$)	64.04 \pm 11.14	99(69.72)	43(30.28)	25.83 \pm 2.62	558	1 056	7.45 \pm 3.46
t/χ^2	0.300	0.005		0.21			0.58
P	0.764	0.943		0.88			0.50

2.2 临床药师MTM服务情况

2.2.1 MTM服务内容 & 干预结果:药师提出用药问题共269例次,人均(1.52 \pm 1.17)例次,患者人均接受药师建议(1.26 \pm 0.88)次;药师提出生活方式问题共238例次,人均(1.59 \pm 0.88)次,患者人均接受药师建议(0.88 \pm 0.88)次。MTM服务内容 & 干预结果见表2。

2.2.2 患者用药问题及监测情况:服务前,MTM组、对照组患

者平均用药品种数分别为(7.62 \pm 2.77)、(7.45 \pm 3.46)种;服务后,MTM组、对照组患者平均用药品种数分别为(5.28 \pm 2.40)、(5.10 \pm 2.24)种;两组患者服务前后平均用药品种数的差异均无统计学意义($P>0.05$),见表3。服务前,两组患者符合指南推荐的脑卒中二级预防用药品种数比较,差异无统计学意义($P>0.05$);服务后,两组患者符合指南推荐的脑卒中二级预防用药品种数比较,差异有统计学意义($P<0.05$),脑卒中后指

表2 MTM 服务内容及干预结果

Tab 2 MTM service content and intervention results

项目	类别	具体内容	例次数	干预结果		
				接受/例次	不接受/例次	干预成功率/%
用药问题	适应证	不必要的药物治疗	104	75	29	72.12
		需要额外的药物治疗	44	17	27	38.64
	有效性	无效的药品品种	25	10	15	40.00
		药物剂量过低	18	14	4	77.78
	安全性	药品不良事件	23	22	1	95.65
		药物剂量过高	27	23	4	85.19
	依从性	无法正确使用药物	28	28	0	100.00
合计		269	189	80	70.26	
生活方式问题	生活方式	需要增加运动	51	37	14	72.55
		需要控制饮食	52	32	20	61.54
		需要减少体重	67	37	30	55.22
	不良嗜好	需要戒烟	40	14	26	35.00
		需要限酒	28	12	16	42.86
		合计	238	132	106	55.46

表3 两组患者用药问题、服药数量、符合指南推荐情况和药物监测情况比较

Tab 3 Comparison of medication problems, number of medications, compliance with guidelines and drug monitoring between two groups

组别	用药问题/ ($\bar{x}\pm s$, 例次)	用药品种数/种		符合指南推荐的用药品种数/种		监测药品 种数/种	监测率/(%)
		服务前	服务后	服务前	服务后		
MTM组(n=150)	1.52±1.17	7.62±2.77	5.28±2.40	5.36±2.31	4.37±2.21	1.97±1.41	26.00(39)
对照组(n=142)	1.84±1.60	7.45±3.46	5.10±2.24	5.15±2.52	2.88±1.76	1.54±1.06	20.42(29)
χ^2	-1.94	0.58	0.97	0.38	6.37	2.94	1.27
P	0.00	0.50	0.34	0.54	0.00	0.00	0.27

表4 两组患者缺血性脑卒中二级预防及预后情况比较

Tab 4 Comparison of secondary prevention and prognosis of patients with ischemic stroke between two groups

组别	好转/例(%)	复发/例(%)	NIHSS 评分/分			ADL 评分/分		
			服务前	服务后	差值	服务前	服务后	差值
			MTM组(n=150)	140(93.33)	10(6.67)	2.42±2.94	1.03±1.28	-1.40±1.98
对照组(n=142)	123(86.62)	19(13.38)	3.20±3.12	2.18±2.80	-1.02±1.11	80.90±22.28	85.90±20.56	5.00±8.72
χ^2	3.676		3.55	-4.04	13.41	6.48	33.31	6.20
P	0.042		0.06	0.00	0.00	0.10	0.00	0.01

服务研究较少。脑卒中患者常伴发高血压、高脂血症、心房颤动和糖尿病等慢性病,往往需要长期口服多种药物控制危险因素。既往的研究结果显示,脑卒中患者平均出院带药品种数>7种^[9]。随着服药品种数的增加,出现药品不良反应及药物不良相互作用的概率会显著升高^[10-11]。根据患者的情况制定个性化、合理的、符合循证证据的治疗方案具有重要意义。通过 MTM 服务,可以为患者遴选合理的治疗药物,提高预防、治疗效果。

本研究对两组患者服务前与服务后随访时服用的药品进行评价,分别统计与比较了服务前后患者用药品种数的变化、所服药品是否符合指南推荐和需监测的药品是否进行了监测。结果显示,在用药品种数方面,两组患者服务前后的差异均无统计学意义($P>0.05$);但在所用药品是否符合指南推荐、是否进行了监测方面,服务后,两组患者符合指南推荐的用药品种数、平均监测药品种数比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。在 MTM 服务过程中,药师会告知患者哪些药物为不必要的药物、哪些药物需长期规律服用,患者会依据药师建议对所用药品进行调整,从而使治疗方案更精准。

MTM 服务中出现最多的用药问题为“不必要的药物治疗”,主要与使用多种中成药有关。尽管中成药在预防脑卒中方面有一定效果,但仍然缺乏循证证据^[12-13]。而且,多种成分类似的中成药联合应用,可能增加不良反应发生风险。因此,

南推荐需长期服用二级预防治疗药,MTM 组患者持续服药的情况优于对照组;两组患者监测药品种数比较,差异有统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.3 二级预防及预后情况

二级预防情况:MTM 组 150 例患者中,好转 140 例(占 93.33%)、复发 10 例(占 6.67%),对照组 142 例患者中,好转 123 例(占 86.62%)、复发 19 例(占 13.38%),MTM 组患者在疾病的好转与复发方面均优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);预后情况:服务后,两组患者的 NIHSS 评分、ADL 评分比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

3 讨论

我国医院药学正处于由调剂型向“以患者为中心”的药学服务转变阶段,但适合我国国情的药学服务模式尚未建设完整。MTM 服务在国外已有多年的临床服务经验,但主要集中在门诊患者的服务,针对住院患者尤其是脑卒中患者的 MTM

药师在服务过程中,对服用多种中成药的患者一般建议选用 1~2 种药物进行治疗。出现较多的用药问题还有“需要额外的治疗药物”,主要为血糖控制不佳的糖尿病患者。脑卒中患者中,约 60%~70% 的患者患有糖尿病^[14-15];而糖尿病患者中,约 20% 的患者死于脑卒中^[16-17]。因此,血糖控制对患有糖尿病的脑卒中患者具有重要意义。本研究中发现,部分患者在脑卒中前即存在血糖控制不佳的现象,在脑卒中后仍有部分患者不重视血糖控制。

脑卒中二级预防的主要手段为控制危险因素,包括抗血小板与抗凝,控制血压、血脂、血糖、同型半胱氨酸(Hcy)和体重,管控不良嗜好等^[18]。抗血小板治疗与抗凝治疗均可增加出血风险,以阿司匹林肠溶片为例,长期小剂量服用的年均出血率为 0.48~3.64 例/1 000 例^[19]。抗凝药中,华法林、达比加群酯和利伐沙班等也可引起出血^[20]。因此,在 MTM 服务过程中,药师会告知患者注意日常观察身体变化,若出现无诱因的牙龈出血、鼻出血、压之不褪色的皮肤红点以及酱油色大便等,需及时就医。

在需要监测的项目中,血压的监测大多数患者可在家中自行完成,而服用调节血脂药过程中监测血脂变化则需要抽血检查。他汀类调节血脂药降低脑卒中复发概率主要是通过降低低密度脂蛋白胆固醇实现的,强化降脂治疗 5 年,脑卒中的相

对风险可降低 16%，且在不同年龄段、性别和基线胆固醇水平患者中均有获益^[21-22]。同时，他汀类药物可引起氨基转移酶升高及肌痛、横纹肌溶解等不良反应，也需定期进行抽血检查。因此，对于服用他汀类药物的患者，应告知其监测的必要性与频率。对于高 Hcy 水平的患者，应根据 Hcy 水平制定不同的用药剂量及疗程，Hcy 水平轻度升高者，单独服用叶酸或叶酸+维生素 B₁₂ 2~4 周即可；Hcy 水平中度升高者，可再增加维生素 B₆；Hcy 水平重度升高者，还可增加维生素 B₂ 或甜菜碱，同时延长疗程。Hcy 水平轻中度升高的患者，应在停药后的 3~6 个月监测 Hcy 水平变化。但在实际中，患者往往会长期服用叶酸+维生素 B₁₂，导致不必要的药物治疗。

生活方式的干预结果显示，对于药师提出的改进意见，患者的接受度较药品低，这与患者的生活习惯有关，尤其在戒烟、限酒方面，患者接受度最低。究其原因，患者的长期习惯较难通过一两次谈话而改变。

从 MTM 服务的结果来看，MTM 服务对预防脑卒中复发有积极作用，MTM 组患者脑卒中复发率为 6.67%，低于对照组的 13.38%，也低于既往研究报道的 16%~20%^[23]。从预后情况来看，MTM 组患者的神经功能改善情况和生活能力情况均好于对照组，也说明通过药师的 MTM 服务能够改善患者预后。

总之，脑卒中为常见病，患者的预后受多方面因素影响，临床药师通过开展 MTM 服务，可以为患者遴选合理的治疗药物、制定个体化的药物剂量和疗程，通过精准药物治疗与监测，更好地管理患者的血压、血脂和血糖水平，从而降低脑卒中的复发风险和改善患者的神经功能。

参考文献

- [1] Wang Y, Jing J, Meng X, et al. The Third China National Stroke Registry (CNSR-III) for patients with acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack: design, rationale and baseline patient characteristics[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2019, 4(3):158-164.
- [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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9):666-682.
- [3] Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet Glob Health*, 2013, 1(5):e259-e281.
- [4] Caro CC, Costa JD, Da Cruz DMC. Burden and Quality of Life of Family Caregivers of Stroke Patients[J]. *Occup Ther Health Care*, 2018, 32(2):154-171.
- [5] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: Results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8):759-771.
- [6] 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):2160-2236.
- [7] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the

- American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2019, 50(12):e344-e418.
- [8] Martins RR, Silva LT, Lopes FM. Impact of medication therapy management on pharmacotherapy safety in an intensive care unit[J]. *Int J Clin Pharm*, 2019, 41(1):179-188.
- [9] 卫红涛, 李拉, 程晟, 等. 临床药师开展用药教育对脑卒中患者二级预防及依从性的作用的随机对照研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(4):399-402.
- [10] Du Y, Lin J, Shen J, et al. Adverse drug reactions associated with six commonly used antiepileptic drugs in southern China from 2003 to 2015[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2019, 20(1):7.
- [11] Petrini E, Caviglia GP, Pellicano R, et al. Risk of drug interactions and prescription appropriateness in elderly patients[J]. *Ir J Med Sci*, 2020, 189(3):953-959.
- [12] Li S, Zhang X, Fang Q, et al. Ginkgo biloba extract improved cognitive and neurological functions of acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2017, 2(4):189-197.
- [13] Zhang Y, Liu J, Yang B, et al. Ginkgo biloba extract inhibits astrocytic Lipocalin-2 expression and alleviates neuroinflammatory injury via the JAK2/STAT3 pathway after ischemic brain stroke[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:518.
- [14] 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. 中国脑血管病一级预防指南 2019[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(9):684-709.
- [15] Shinozaki Y, Hosomi N, Matsumoto M. Epidemiology of the stroke due to diabetes mellitus[J]. *Nihon Rinsho*, 2016, 74(Suppl 2):272-277.
- [16] Bell DSH, Goncalves E. Stroke in the patient with diabetes (part 1)—Epidemiology, etiology, therapy and prognosis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 164:108193.
- [17] Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and stroke: Epidemiology, pathophysiology, pharmaceuticals and outcomes[J]. *Am J Med Sci*, 2016, 351(4):380-386.
- [18] 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.
- [19] García Rodríguez LA, Martín-Pérez M, Hennekens CH, et al. Bleeding risk with long-term low-dose aspirin: A systematic review of observational studies[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8):e0160046.
- [20] Li WH, Huang D, Chiang CE, et al. Efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in Chinese patients with atrial fibrillation: the Hong Kong Atrial Fibrillation Project[J]. *Clin Cardiol*, 2017, 40(4):222-229.
- [21] Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2019, 140(11):e596-e646.
- [22] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(24):e285-e350.
- [23] 刘红勇, 李锐铭, 刘政, 等. 强化二级预防管理的缺血性脑卒中复发率研究[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2017, 25(3):162-166.

(收稿日期:2021-02-08)