

· 药物与临床 ·

热射病患者治疗中药学监护切入点的探讨

丰 航, 李 黎, 李 茁, 朱亚宁, 张 鹏 (陕西省人民医院药学部, 陕西 西安 710069)

[摘要] **目的** 探讨临床药师参与热射病患者治疗的药学监护切入点。**方法** 临床药师参与热射病患者的治疗过程, 关注热射病有效治疗的关键点, 从积极给予脑保护、纠正凝血功能障碍、保护多器官功能、合理抗感染等方面, 提出合理用药的建议。**结果** 避免了药物治疗中的潜在风险, 确保了用药的安全性, 改善了患者的治疗结果。**结论** 药师参与临床药物治疗实践, 提高了临床合理用药水平。

[关键词] 热射病; 药学监护; 切入点

[中图分类号] R594.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2017)06-0565-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.06.021

Breakthrough points of pharmaceutical care in treatment of patients with heat stroke

FENG Hang, LI Li, LI Zhuo, ZHU Yaning, ZHANG Peng (Department of Pharmacy, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xian 710069, China)

[Abstract] **Objective** To explore the breakthrough points of pharmaceutical care by clinical pharmacists for patients with heat stroke. **Methods** Clinical pharmacists participated in the treatment of patients with heat stroke, focused on the key points of effective treatment of heat stroke, and put forward some suggestions for reasonable drug use from the aspects of active brain protection, correction of coagulation disorders, protection of multiple organ function and effective infection control. **Results** The potential drug side effects were minimized, the medication safety and the therapeutic outcome were optimized. **Conclusion** Clinical pharmacists improved clinical rational drug use by actively participating in the treatment of heat stroke with drug therapy.

[Key words] heat stroke; pharmaceutical care; breakthrough point

热射病(heat stroke, HS)为最严重的重症中暑类型,是伴有皮肤灼热、意识障碍(如谵妄、惊厥、昏迷)等多器官系统损伤的临床综合征。热射病主要是由人体暴露在高温、高湿环境中而致机体核心温度迅速升高,体内热量过度积蓄引起的。该病可分为经典型和劳力型^[1]。

热射病发病急骤,临床表现凶险,病死率高达50%^[2],病残率也极高^[3]。早期有效治疗是决定热射病预后的关键,尽早给予降温、扩容、血液净化、气管插管、纠正凝血功能紊乱、抗感染、肠内营养支持等措施是有效治疗的关键^[4],临床药师在参与热射病患者的治疗过程中,应根据这些关键节点,选择合适的切入点开展药学监护,为临床合理用药提出建

议,提高临床药物治疗水平,改善患者的治疗结果。

1 案例资料

病例1:患者,男,57岁,室外高温,于铁皮屋内午睡后意识不清,呼之不应,腋下体温最高42℃,急送入院。查血气分析示:酸碱度pH 7.28,二氧化碳分压(pCO₂)29 mmHg,氧分压(pO₂)23 mmHg,头颅CT示多发腔隙性脑梗死、脑萎缩;双侧额部硬膜下积液。立即给予降温、补液等治疗,出现非喷射状呕吐,入院诊断为经典型热射病。

药学监护建议及实施:积极的脑保护是成功救治的重要保证。

神经系统功能障碍是热射病最突出的临床表现,高热对细胞有直接损伤作用,可引起酶变性、细胞膜稳定性丧失、线粒体功能障碍,以及有氧代谢途径中断,导致脑细胞快速死亡^[5]。此外,体内炎症因子也可直接诱导脑细胞凋亡^[6],最终继发颅内压增高、脑局灶性出血、水肿以及昏迷,故积极的脑保护

[作者简介] 丰 航,本科,主管药师,研究方向:医院药学, Tel: 15353718793, Email: lily329329@163.com

[通讯作者] 李 茁,博士,主管药师,研究方向:临床药学, Tel: 18161988226, Email: lizhuo86@aliyun.com

是成功救治的重要保证,对改善脑损伤预后具有重要作用。

患者发病后意识呈持续浅昏迷状态,入院给予促醒药物纳洛酮和醒脑静,是热射病患者最佳的脑保护治疗药物^[3]。脑组织损伤时大脑应激性释放细胞毒性物 β -内啡肽(β -EP),纳洛酮能自由通过血-脑屏障,阻断 β -EP与阿片受体结合,有效减少中枢抑制,减缓脑损伤的速度,与其联用的醒脑静内含芳香开窍药物,有利于患者神志转清,减少后遗症的发生^[7]。医师使用纳洛酮注射剂首剂静脉滴注3.6 mg,此后静滴2.4 mg, q12 h,由于纳洛酮的 $t_{1/2}$ 短(血清 $t_{1/2}$ 为64 min),代谢速度快,用药后药效一旦消失,可使患者再度陷入昏睡和呼吸抑制,用药需注意维持有效血药浓度。故药师建议:首剂后更换纳洛酮给药方式为微泵注射0.2 mg/h,医师采纳建议。为改善患者的神经症状,医师给予自由基清除剂依达拉奉,可抑制神经细胞的氧化损伤,但此药可引发急性肾功能衰竭,肝功能异常、血小板减少,弥散性血管内凝血(DIC)等不良反应。现患者肝功能异常:谷丙转氨酶(ALT)364 U/L、谷草转氨酶(AST)219 U/L,肾功能异常:尿素(UREA)9.7 mmol/L,肌酐(CRE)179 mol/L,血小板减少:血小板计数(PLT) 79×10^9 /L,且有发生DIC的风险。故药师建议换用其他药物,或者密切关注肝、肾功能和凝血状况,如有异常立即停药。医师采纳,改用小牛血去蛋白提取物,治疗过程中无不良反应发生。入院积极治疗12 d后,患者神志转清。

病例2:患者,女,62岁,高温露天拔草时自觉不适,走路不稳,呕吐1次,随即出现意识障碍,呼之不应,查体温41.3℃,双下肢散在红色皮疹。入院查PLT 72×10^9 /L,血浆凝血酶原时间(PT)48.4 s,活化部分凝血活酶时间(APTT)68.6 s,纤维蛋白原(Fg)1.6 g/L,纤维蛋白原降解物(FDP)96.1 mg/L,血浆D-二聚体定量(D-Dim)超出检测限;尿常规:微红色,尿蛋白(+),潜血(+++),酮体(++),白细胞(+)。入院诊断为劳力型热射病。

凝血功能紊乱是热射病常见的症状,45%患者会发生DIC^[8],引发多器官功能受损,其病情发展迅速且病死率高。高温对血管内皮有直接损害作用,可启动内、外源性的凝血机制,引发DIC;此外,高热引发细胞能量代谢障碍,致使代谢性酸中毒,也可加速DIC的发生和发展^[9]。因此,早期实施对凝血异常的监测,及时纠正凝血功能障碍是热射病治疗的关键。

药学监护建议及实施:及时纠正凝血功能障碍,

防治DIC。

患者凝血和纤溶功能异常,DIC诊断明确,为防治继发性出血,可在用抗凝剂的基础上输注新鲜血浆,补充血小板及纤维蛋白原等。医师原拟选用普通肝素作为抗凝剂。药师分析指出:虽然普通肝素半衰期短,易于监测和调整,但其与凝血酶及凝血因子作用环节多,对血小板的数量和功能都有影响,而低分子肝素具有选择性抗凝血因子Xa的活性,对凝血酶及其他因子影响较小,保持了抗血栓作用而降低了出血风险^[10],因此推荐选用低分子肝素,医师采纳。同时药师提醒:用药期间需密切监测PLT,必要时监测血浆抗Xa因子活性^[11],低分子肝素为皮下注射,为预防血肿和坏死应每天变换注射部位。入院10 d后,患者凝血紊乱已纠正,血小板恢复正常,医师欲停用低分子肝素。药师提醒:热射病患者停用抗凝药物的时机应当为各项指标全部正常且维持1周以上,由于个别患者可能在停药后出现D-二聚体再次升高,因此停药后仍需每周监测凝血功能变化,维持2~3周^[4],医师采纳。

病例3:患者,男,43岁,户外工作时突现意识不清,呼之不应,伴抽搐且口吐白沫、呼吸困难、伴意识障碍。查心肌酶谱:肌酸激酶4050 U/L,谷草转氨酶-同工酶114 U/L,乳酸脱氢酶773 U/L;B型脑钠肽:136 pg/ml;肾功能:UREA 8.4 mmol/L,CRE 176 μ mol/L;肝功能:ALT 235 U/L,AST 581 U/L,总胆红素22.4 mol/L。入院诊断为劳力型热射病。

热射病患者常伴有严重的横纹肌溶解症(RM)^[12]。由于高热诱发横纹肌细胞损伤,大量肌红蛋白等细胞内物质外漏,对肾小管有直接毒性,易形成管型阻塞肾小管,损害肾功能;横纹肌溶解时,大量体液渗入肌间隙,可引起低血容量休克,心肌细胞受损^[13];25%横纹肌溶解可合并肝功能损害,其诊断性指标血肌酸激酶(CK)的升高也可能与热射病肝损害有关^[14]。因此,热射病患者对多器官的保护是患者预后良好的有力保证。

药学监护建议及实施:警惕横纹肌溶解,保护多器官功能。

患者横纹肌溶解,肝功、肾功、心肌酶谱均异常,医师给予异甘草酸镁保肝治疗,药师分析:甘草酸制剂可出现假性醛固酮症的不良反,其禁忌证为严重低钾血症、高钠血症、心力衰竭、肾功能衰竭等。热射病患者由于体液的流失和自身的应激,常伴有严重的电解质紊乱,现患者心、肾功能异常,故药师建议将保肝药物换为还原性谷胱甘肽。后者具有保

护肝脏合成、解毒、灭活激素等功能,可促进胆酸代谢,加速自由基排泄,其还原性还可保护肾小管细胞,预防急性肾小管坏死。治疗期间,药师将易诱发RM的药物告知医师,如降脂药他汀类和贝特类,镇静催眠药巴比妥类、苯二氮类,抗组胺剂苯海拉明等^[15],提醒医师避免使用此类药物。入院11d,患者CK及各器官功能基本恢复正常。

病例4:患者,男,71岁,因家中闷热出现意识不清,呼之不应,伴全身皮温高达41℃,非喷射状呕吐,伴有大小便失禁。入院查血常规:白细胞计数(WBC) $21.57 \times 10^9/L$,中性粒细胞比率(NEU) 0.85%;降钙素原(PCT) 21.64 ng/ml;糖化血红蛋白7.2%;行头颅和胸部CT:多发腔隙性脑梗死、脑萎缩;双侧额部硬膜下积液;右肺上叶纤维灶,左侧胸腔积液,心包少量积液。入院诊断为典型型热射病。

热射病患者存在多方面的感染风险:高热环境中体内消耗大量能量,造成患者免疫力降低,增加细菌感染的概率;高热使脑代谢率增大、脑血流量减少,破坏了血-脑屏障,病原体易侵袭入脑^[16];热射病患者多出现呼吸功能不全,肺部免疫力下降,易致肺部感染;直接的热毒性和胃肠道血液灌注减少,使肠黏膜通透性增加,易发生感染^[13],因此,热射病患者抗菌药物的合理使用对控制病情尤为重要。

药学监护建议及实施:合理抗感染。

患者入院行脑脊液检查,排除颅内感染;胸部CT提示肺部感染,医师欲使用头孢哌酮舒巴坦钠联合万古霉素抗感染治疗,药师认为患者有出现凝血紊乱并伴发DIC的风险,头孢哌酮舒巴坦可抑制维生素K合成,干扰机体凝血功能^[17],故不宜首选此药,同时患者暂无MRSA感染指征,可不加用万古霉素,现考虑患者感染较重,身体情况差,可选用抗菌谱广、对凝血影响小的碳青霉烯类抗菌药物,病情稳定后根据药敏结果降阶梯治疗。医师接受建议,改用亚胺培南西司他丁抗感染。

用药后患者WBC、PCT持续下降,痰、血培养均为阴性,入院第6天,患者再次发热38.9℃,WBC $19.28 \times 10^9/L$,NEU 0.87%;PCT 5.64 ng/ml;复查胸部CT示双肺有多发结节影伴空洞形成;急查1,3-β-D葡聚糖(G试验)和半乳甘露聚糖抗原(GM试验)均为阳性。药师分析患者既往有糖尿病史且基础疾病多,体质弱,免疫力低下,现使用广谱抗菌药物6d,存在真菌感染高危因素,结合胸部CT不排除真菌感染可能。G试验和GM试验均阳性,判断曲霉菌属感染的可能性较大,故加

用伏立康唑抗真菌治疗。为尽快达到稳态血药浓度,采用首剂负荷剂量。患者同时使用了质子泵抑制剂奥美拉唑,此药对细胞色素P450酶有高的亲和力,是伏立康唑主要代谢酶CYP2C19的抑制剂,联用后可引起伏立康唑血药浓度升高,加重伏立康唑的肝毒性,使肝功能受损^[18];此外,伏立康唑注射剂的赋形剂二丁酰硫-β环糊精在轻度至中度肾功能减退时(肌酐清除率 $<50 \text{ ml/min}$)可发生蓄积^[19]。计算患者当前肌酐清除率为56 ml/min,因热射病患者有继发肾功能损害的可能;同时三唑类抗真菌药物可能会引起RM^[20],故提醒医师需密切监测患者肝、肾功能和血CK,如有异常须立即减量或换药。入院10d后,患者感染基本控制,使用哌拉西林钠他唑巴坦钠降阶梯治疗,药师提醒医师该药可干扰GM试验呈现假阳性,需注意结合其他感染指标判断抗真菌疗效。入院15d,患者感染指标正常,予停用抗菌药物。

2 药学监护体会

热射病患者发病急、病情复杂多变、治疗较为棘手。积极给予脑保护、纠正凝血功能障碍、保护多器官功能、控制感染均是实施药学监护的极佳切入点。临床药师应发挥其独特优势,重点关注药物作用特点、相互作用及不良反应等方面,结合患者具体情况,协助医师制订合理的个体化治疗方案,充分发挥在医疗团队中药学监护的作用。

【参考文献】

- [1] Adams T, Stacey E, Stacey S, et al. Exertional heat stroke [J]. Br J Hosp Med (Lond), 2012, 73(2): 72-78.
- [2] Mcdermott BP, Casa DJ, Yeargin SW, et al. Recovery and return to activity following exertional heat stroke: considerations for the sports medicine staff [J]. J Sport Rehabil, 2007, 16: 163-181.
- [3] 刘鹏飞, 顾小宇, 许晓蓉. 重症中暑热射病32例救治分析 [J]. 航空航天医学杂志, 2013, 24(11): 1331-1333.
- [4] 全军重症医学专业委员会. 热射病规范化诊断与治疗专家共识(草案) [J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(1): 1-7.
- [5] 张婷, 宋青. 成功救治劳力性热射病合并急性颅脑损伤1例 [J]. 解放军医学院学报, 2014, 35(2): 178-181.
- [6] Holmin S, Mathiesen T. Intracerebral administration of interleukin-1β and induction of inflammation, apoptosis, and vasogenic edema [J]. J Neurosurg, 2000, 92(1): 108-120.
- [7] 何锴. 联用纳洛酮和醒脑静对急性脑梗死合并意识障碍患者进行治疗的效果研究 [J]. 当代医药论丛, 2016, 14(12): 71-72.
- [8] 程卫萍, 农贤刚, 吕明. 热射病1例死亡病例分析及文献复习 [J]. 疾病监测与控制杂志, 2015, 9(11): 830-832.
- [9] 朱蔚, 刘素芝. 以弥散性血管内凝血为首发症状的热射病1

- 例[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(1):53.
- [10] 杨宝峰, 苏定冯. 药理学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 263-265.
- [11] 黄欣, 王尊松, 厉国, 等. 肾病综合征患者的药理学监护[J]. 中国药物应用与监测, 2011, 8(2): 94-96.
- [12] Heytens K, De Bleecker J, Verbrugge W, et al. Exertional rhabdomyolysis and heat stroke: Beware of volatile anesthetic sedation[J]. World J Crit Care Med, 2017, 6(1): 21-27.
- [13] 赵文静, 佟春雨, 程人佳, 等. 1例劳力性热射病致多器官功能衰竭的急救与护理[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(8): 173-175.
- [14] Sucholeiki R. Heat stroke[J]. Semin Neurol, 2005, 25(3): 307-314.
- [15] 谢院生, 刘晓雷, 陈香美. 横纹肌溶解致急性肾损伤的诊治[J]. 中国血液净化, 2009, 8(3): 120-123.
- [16] Nybo L. Exercise and heat stress: cerebral challenges and consequences[J]. Prog Brain Res, 2007, 162: 29-43.
- [17] 许景峰, 黄祥. 实用临床药理学[M]. 2版. 北京: 人民军医出版社, 2008: 397.
- [18] 曲彩红, 黎小妍. 伏立康唑与奥美拉唑可能的不良相互作用致肌病及肝功能恶化[J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(6): 374-377.
- [19] 汪复, 张婴元. 实用抗感染治疗学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 281-283.
- [20] 刘珏, 汪震. 肺曲霉病合并横纹肌溶解综合症患者的药理学监护[J]. 中国药房, 2016, 27(20): 2852-2854.
- [收稿日期] 2017-06-09 [修回日期] 2017-09-11
[本文编辑] 李睿旻

(上接第564页)

提高治疗效果, 与其协同抑制呼吸道炎症反应。

3.2 改善免疫的作用机制 哮喘的发病与辅助性T淋巴细胞反应性增强引起的气道重塑或支气管高反应有关。免疫因子失调是导致哮喘患者临床症状加重、病程持续延长的重要因素^[7]。T淋巴细胞亚群有明显的调节机体免疫的功能。CD4⁺、CD8⁺是与哮喘患者病情进展密切相关的重要免疫因子。有研究^[8]报道, 哮喘患者中血清T淋巴细胞亚群中CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺显著下降, CD8⁺显著上升。有研究^[9]显示, 孟鲁司特用于治疗小儿哮喘可显著提高免疫功能(提高CD3⁺、CD4⁺含量及CD4⁺/CD8⁺水平), 控制炎症症状。这可能与孟鲁司特能够刺激T淋巴细胞亚群的增殖功能继而增加T细胞数量有关。本研究结果显示, 白三烯受体拮抗剂孟鲁司特能够进一步升高CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺的水平, 降低CD8⁺的水平, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。调节机体免疫功能是治疗哮喘患者的关键, 这提示孟鲁司特能提高哮喘患者的免疫功能, 减轻免疫细胞因子的异常。有研究^[10]报道, 孟鲁司特还可有效控制并降低嗜酸性粒细胞水平, 减少IgE的生物合成量。本研究结果还显示, 孟鲁司特的应用进一步改善了患者的ACT评分, 提高了临床疗效, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。这提示其通过抑制炎症反应, 提高患者的免疫功能, 在一定程度上改善了患者的临床症状, 提高了治疗效果。就不良反应而言, 孟鲁司特的不良反应少, 安全性高, 通常不需要终止治疗。一项大样本临床研究^[11]表明, 孟鲁司特的主要不良事件是头痛和腹痛, 但患者均可耐受。

综上所述, 白三烯拮抗剂在哮喘治疗中能够发挥抗炎和改善免疫功能的作用, 这可能是其提高哮

喘治疗效果的重要机制, 而且其不良反应少, 值得推广应用。

【参考文献】

- [1] Ali Assad N, Sood A. Leptin, adiponectin and pulmonary diseases[J]. Biochimie, 2012, 94(10): 2180-2189.
- [2] Rubini A. Interleukin-6 and lung inflammation: evidence for a causative role in inducing respiratory system resistance increments[J]. Inflamm Allergy Drug Targets, 2013, 12(5): 315-321.
- [3] 马红梅, 刘香莲. 孟鲁司特联合布地奈德治疗小儿咳嗽变异性哮喘的作用分析[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(3): 350-352.
- [4] 林江涛, 祝增珠, 王家骥, 等. 中国支气管哮喘防治指南(基层版)[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(8): 615-622.
- [5] 李爱华. 舒利迭联合孟鲁司特钠治疗支气管哮喘的临床研究[J]. 中国现代医生, 2013, 51(16): 67-68.
- [6] 邓俊, 杨艳, 梁宇佳, 等. 孟鲁司特对哮喘大鼠气道炎症的调控作用及其机制[J]. 山东医药, 2016, 56(24): 34-36.
- [7] 姜增凯, 贾萍, 叶晓歌. 孟鲁司特联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗支气管哮喘的临床疗效及其对炎症因子、肺功能、免疫功能的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(4): 49-52.
- [8] 夏玉平, 方圆. 孟鲁司特联合阿奇霉素对支原体肺炎儿童免疫功能及肺功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(18): 2115-2117.
- [9] 黄艳春, 肖强. 孟鲁司特对哮喘患儿免疫指标及促炎因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(29): 3252-3254.
- [10] 吴红祥. 孟鲁司特联合舒利迭对哮喘急性发作期患者疗效及免疫功能的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(5): 568-570.
- [11] 孔黎明, 孔金阁. 舒利迭联合孟鲁司特对咳嗽变异性哮喘患儿的疗效及其对IL13、IgE的影响[J]. 医学临床研究, 2013, 30(12): 2353-2355.

[收稿日期] 2017-06-15 [修回日期] 2017-10-23

[本文编辑] 李睿旻