

198 例药源性致死病例分析

黄玲,王和芳

摘要:目的 探讨药源性致死的特点和规律,提出临床合理用药的建议,以减少药源性致死病例的发生率。方法 检索 2005~2010 年中国期刊全文数据库 CNKI 收录的药源性致死个案,利用 Excel 软件录入相关数据并对其进行汇总性统计和分析。**结果** 药源性致死病例中,60 岁以上老年人发病率最高,占 29.95%;静脉给药与口服给药为主要的给药方式;引起死亡的药物种类前三位是抗微生物药、中枢神经系统药、中草药,分别占 31.31%、18.18%和 7.07%;主要致死原因为过敏性休克,占 40.40%,20.20%死亡病例属超剂量用药。**结论** 严格掌握用药指征,按照药品说明书的用量用法使用,密切观察用药后反应,同时提高基层人员素质,普及基本医药常识,以减少药源性疾病或药源性致死的发生。

关键词:药源性致死;合理用药;药品不良反应

中图分类号:R965 **文献标识码:**A **文章编号:**1009-9727(2011)11-1416-03

Analysis of 198 drug-induced dead cases. HUANG Ling, WANG He-fang. (Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 571101, Hainan, P. R. China)

Abstract Objective To reduce the incidence of case of drug-induced death by discussing the characteristics and regularity of drug-induced deaths and putting forward recommendations of clinical medication. **Methods** Do searching cases of drug-induced death published on CNKI from 2005 to 2010, and using excel software to input the data and make Summary of Statistics. **Results** The old men over 60 age have a higher prevalence, accounting for 29.95% in the cases. The main mode of administration are intravenous and oral administration. The top three types of drugs causing death is anti-microbial drugs, central nervous system drugs, Chinese herbal medicine, accounting for 31.31%, 18.18% and 7.07% respectively. The main cause is anaphylactic shock, accounting for 40.40%. 20.20% deaths are due to drug overdose. **Conclusion** It is necessary to master medication indications strictly, use drugs according to the amount of drugs usage instructions and observe drug reaction closely, while improving the quality of grassroots staff, spread medical knowledge as well to reduce cases of drug-induced diseases or drug-induced death.

Key words Drug-induced death; Rational use of drug; Adverse drug reaction

药源性疾病古来有之,而且严重的药害事件时有发生,近百年来已发生多起严重的药害事件,造成众多患者致残、致死。近年来,随着新药的开发和不合理使用药物的现象增多,突出表现为选药不当、配伍错误及滥用抗生素,进而导致药害事故、药源性事件频发^[1]。当前,临床不合理用药已成为威胁患者健康的严重隐患。WHO 曾宣布,全世界死亡的病人中,约有 1/3 的患者系死于用药不当,全球约有 1/7 病死者的死因不是死于自然界固有的疾病,而是不合理用药^[2]。

1 资料与方法

1.1 资料来源 以“致死”、“死亡”和“猝死”为关键词,检索中国医院数字图书馆期刊全文数据库中 2005 年~2010 年所有文献,并查阅原文,进行统计,从中筛选出药源性致死病例文献 188 篇,共 198 例。

1.2 方法 检索 2005~2010 年中国期刊全文数据库 CNKI 收录的药源性致死个案,利用 Excel 软件录入相关数据并对其进行汇总性统计和分析。

2 结果

2.1 年龄与性别分布 198 例药源性死亡患者中,男性占 117 例(59.09%),女性占 81 例(40.91%)。药源性致死年龄范围广泛,最小为 127d,最大为 89 岁,年龄不明者 2 例。

2.2 用药途径与死亡时间分布 198 例药源性致死病例中,注射给药 104 例,占 52.53%(包括静脉滴注 76 例,占 38.38%,静脉推注 10 例,占 5.05%,肌肉注射 12 例,占 6.06%,皮下注射 6 例,占 3.03%);口服给药 77 例,占 38.89%;外涂给药 3 例,占 1.51%;其他途径给药 11 例,占 5.56%;给药不明 3 例,占 1.52%;198 例药源性致死病例按最后一次给药至死亡的时间间隔分为 7 个时间段,详见表 1。

1d 内死亡的病例中静脉给药最多,占 56.63(47/83);超过 1d 死亡的病例中口服给药最多,占 56.94(41/72)。30min 内死亡的病例中有 26 例为过敏性休克。

2.3 致死药品种类和分布 所有致死病例中涉及的药物种数达 144 种,按《新编药理学》(第 16 版)^[3]可分为 21 类,按致死例数统计,排在前几位的药品分别是头孢曲松钠(8 例)、头孢哌酮钠(7 例)、别嘌醇(6 例)、清开灵注射液(5 例)、青霉素(4 例)、

作者单位:海南省人民医院药学部,海南 海口 570311

作者简介:黄玲(1967~),女,汉族,1990 年 6 月毕业于广东医药学院,大学本科,理学学士,副主任药师,现从事医院药学工作。

表 1 药源性致死时间与给药途径分布

Tab 1 Time and route of administration distribution of drug-induced deaths

给药方式	时间								合计 (%)
	<=0.5h	~1h	~12h	~1d	~1mo	~1y	>1y	未明	
静脉滴注	13	7	9	10	15			20	74 (37.37)
口服		3	6	10	29	11	1	17	77 (38.89)
肌肉注射		2	4		2			4	12 (6.06)
静脉推注	1	1	6		3			1	12 (6.06)
皮下注射		1	4		1				6 (3.03)
外涂					3				3 (1.52)
其他	1	1	4		4			1	11 (5.56)
未明						3			3 (1.52)
合计 (%)	15 (7.58)	15 (7.58)	33 (16.67)	20 (10.10)	57 (28.79)	14 (7.07)	1 (0.51)	43 (21.71)	198 (100)

表 2 药源性致死的药物种类及其构成比

Tab 2 Categories and the constituent ratio of drugs that inducing deaths

药品分类	药品数 (种)	例数	构成比 (%)	出现最多药品 (例数)
抗微生物药	38	62	31.31	头孢曲松钠 (8), 头孢哌酮钠 (7), 青霉素 (4)
作用于中枢神经系统的药物	26	36	18.18	别嘌醇 (6), 安痛定 (3), 地西洋 (3)
抗肿瘤药	14	14	7.07	平阳霉素 (3)
影响血液及造血系统的药物	9	11	5.56	低分子右旋糖酐 (3)
激素及其有关药物	3	11	5.56	地塞米松 (3)
中草药 (不含注射剂)	11	9	4.55	乌头 (2), 斑蝥 (2)
中药注射剂	3	9	4.55	清开灵注射液 (5), 鱼腥草注射液 (3)
诊断用药	6	8	4.04	泛影葡胺 (2)
影响机体免疫功能的药	5	6	3.03	甲氨蝶呤 (3)
主要作用于消化系统的药物	6	6	3.03	地芬诺酯 (2)
主要作用于循环系统的药物	5	5	2.53	地高辛 (1), 盐酸地芬尼多 (1), 硝苯地平 (1)
麻醉药及其辅助药物	6	5	2.53	利多卡因 (2)
生物制品	4	4	2.02	卡介苗 (1), 破伤风抗毒素 (1)
主要作用于植物神经系统的药物	2	2	1.01	普萘洛尔 (1), 石杉碱甲 (1)
主要作用于呼吸系统药	1	2	1.01	氨茶碱 (2)
营养药	2	2	1.01	低分子右旋糖酐氨基酸注射液 (1), 复方氨基酸 18AA-V (1)
主要作用于泌尿系统的药物	1	1	0.5	甘露醇 (1)

甲氨蝶呤(4 例), 详见表 2。

抗微生物药中抗生素占 70.97%(44/62); 中草药中有 1 例是无证中医个人制造的中成药^[4], 主要成分为硫化汞。通过静脉给药致死的药物中, 抗生素类药最多, 共 39 例, 占 25.83%, 其次是中药注射剂, 共 8 例, 占 5.30%。

2.4 死亡原因 198 例患者的死亡原因中, 以过敏性休克最多, 共 80 例(占 40.40%), 呼吸衰竭 15 例(占 7.58%)、药物中毒 26 例(占 13.13%)、肝功能衰竭 19 例(占 9.59%)多器官功能衰竭 12 例(占 6.06%) 除此之外涉及到呼吸、消化、血液、循环、泌尿、神经等系统的损伤, 多数为重要脏器功能衰竭。引起过敏性休克最多的药物是抗微生物类药(34 例)和中药注射剂(9 例), 7 例皮试阴性后用药仍发生过过敏性休克。

2.5 不合理用药情况 有 40 例用药剂量超过药品说明书或《新编药理学》(第 16 版)所规定的用量, 占所有病例的 20.20%, 其中 6 例是患者(均为女性)故意服用大量药物导致药物中毒而死亡。1 例 15 岁水痘患者被误诊为过敏性皮疹使用地塞米松治疗, 最后导致多器官衰竭死亡^[5]。1 例 55 岁肾综合征患者使用来氟米特进行治疗, 最后导致急性间质性肺炎死亡, 该患

者既往无肺的相关基础疾病^[9]。另外, 1 例 47 岁膝部擦伤患者^[6]和 1 例 38 岁左眼外伤患者^[6]均在酒后使用头孢菌素类抗生素导致双硫醒样反应死亡^[7]。

2.6 联用药物情况 病例中有 81 例患者同时使用 2 种或 2 种以上药物, 其中有 3 例出现联合用药不合理的情况: 1 例 39 岁甲癣患者因酮康唑与灰黄霉素联用致亚急性重症肝炎死亡^[8]; 1 例 4 岁腹痛患者联用林可霉素与溴米那普鲁卡因致呼吸衰竭死亡^[9]; 1 例 66 岁咳嗽患者静脉滴注头孢曲松钠与钙剂致毛细血管堵塞死亡^[10]。

2.7 药源性致死所累及器官/系统 按 WHO 国际药物监测合作中心药物不良反应术语(ADR terminology)器官分类代码^[11]进行分类, 药源性致死病例受损器官/系统居前四位分别是全身性反应, 共有 55 例, 占 27.78%; 肝胆系统, 共有 29 例, 占 14.65%; 泌尿系统, 共有 25 例, 占 12.63%; 呼吸系统, 共有 15 例, 占 7.58%。

3 讨论

给药途径不同, 药源性致死的发生率也不同。注射方式给

药致死频数最高,其中静脉注射最多,共 86 例,占总数 43.43%;口服给药次之,共 77 例,占总数 38.89%。口服给药法是最常用、最方便、比较安全的给药方法。注射给药法则由于剂量准确、显效快而适用于急重症患者和因各种原因不宜日服给药的患者^[12]。目前采用较多的给药方法是静脉给药法。但此法是将药液直接注入血液中,药物不经跨膜转运吸收,在显效的同时,不良反应(特别是中药注射剂)发生迅速且严重。

致死率居前 5 位的药物种类分别是抗微生物药、中枢神经系统药、中草药、抗肿瘤药、影响血液及造血系统用药,与文献报道一致^[13]。抗微生物药中以抗生素致死率最高,其中头孢菌素类有 26 例,青霉素类有 6 例。随着我国医药工业和卫生事业的发展,抗生素不合理使用或滥用现象日趋严重,我国每年因抗生素滥用而导致 80 000 人死亡^[14]。世界卫生组织推荐的抗生素使用率为 30%。在英美发达国家的使用率仅为 22%~25%,我国卫生部要求抗生素的使用率小于 50%,而我国实际使用率却高达 80%^[15]。近年来,由于抗生素的滥用,导致了许多药源性疾病、二重感染等不良后果,并诱导了细菌耐药性的产生。

统计资料显示,药源性致死原因中过敏性休克有 80 例,占全部死亡原因 40.40%,比例较大。药物过敏性休克是以药物为特异性过敏源作用于患者而导致周围循环障碍为主的全身速发型变态反应,其发生一般难以预测,严重影响患者的健康,甚至引起死亡。过敏性休克死亡涉及的药物种类多,其中以抗微生物药最多,其次是中药注射剂。因此在使用此类药物前最好先做皮试。有资料显示有过敏史者用药后发生过敏反应几率比无过敏史者高 14 倍左右^[16]。在 80 例过敏性休克死亡病例中,有 50 例未叙述或未询问过敏史。医护人员应该在用药前仔细询问药物过敏史或家族过敏史等。

在所有的药源性致死病例中,有 39 例用药剂量超过药品说明书或《新编药理学》(第 16 版)所规定的用量,占 19.70%,提示临床超剂量用药情况较严重。药物剂量恰当与否直接关系到用药安全和治疗效果,因此,临床医生应严格按参考书和说明书规定的常用量使用药物。统计资料中有 3 例病例是酒后用头孢菌素类药导致双硫醒反应死亡。双硫醒反应又称“戒酒硫”反应,实质上是一种应用药物后接触酒精导致的体内乙醛蓄积中毒反应,临床上以头孢类抗生素较为常用而多见^[17]。另外,我国的说明书中并未批准来氟米特用于治疗肾病综合征,且查阅国外权威资料也未发现其用于治疗该病,因此用其治疗肾病综合征属于用药不对症,因误诊而错用地塞米松治疗水痘显然也是用药不对症。上述资料说明个别医师药学知识缺。

联合用药的目的是为了获得最大疗效,尽可能减少不良反应。但临床上常出现不恰当的联合用药,结果没有增加疗效,相反降低疗效,增加不良反应,并造成资源浪费^[18]。所以在联合用药时,不但要了解药物的作用机理,还要熟悉药物的理化性质

以及药物间的互相作用,不可盲目联合用药。

严格掌握用药指征,按照药品说明书的用量用法使用,密切观察用药后反应,同时提高基层人员素质,普及基本医药常识,以减少药源性疾病或药源性致死的发生。

参考文献:

- [1] 刘建美,周筱青,朱士俊,等.合理用药调研指标的应用和研究现状[J].中华医院管理杂志,2010,26(11).
- [2] 周琼.如何合理用药以提高临床用药水平[J].广州医药,2002,33(2):74.
- [3] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].第 16 版.北京:人民卫生出版社,2007:2-23.
- [4] 张震.银屑病慢性汞中毒致肝肾衰竭死亡 1 例[J].中国皮肤性病学杂志,2007,21(10):592.
- [5] 吴玉荣.地塞米松误用于水痘患者致多器官衰竭死亡[J].药物不良反应杂志,2007,9(5):339-340.
- [6] 陈琳,张恩娟,张喆,等.来氟米特致间质性肺炎继发死亡 1 例[J].中国药物应用与监测,2009,6(4):250-256.
- [7] 杨瑞,杨娅,罗承良,等.酒后静滴头孢噻肟钠死亡 1 例[J].法医学杂志,2010,26(3):221.
- [8] 李梅林.注射头孢哌酮钠合并饮酒所致双硫仑样反应致死一例报告[J].青海医药杂志,2008,38(1):30.
- [9] 何勇,徐秀云.酮康唑与灰黄霉素联用致亚急性重症肝炎死亡[J].药物不良反应杂志,2008,10(2):147-148.
- [10] 隋海山,王立娟,王素芹,等.林可霉素与溴米那普鲁卡因联用致死 1 例[J].中国药物警戒,2007,4(4):245.
- [11] 闫云超,管群增.头孢曲松钠与钙剂配伍静脉输液致死 1 例[J].海军医学杂志,2009,30(1):235.
- [12] 王士凡,孙定人,王功立,等.药物不良反应[M].第 3 版.北京:人民卫生出版社,2003:950-951.
- [13] 杨晓.正确选择给药途径慎用静脉给药法[J].中国实用乡村医生杂志,2006,13(7):55-56.
- [14] 陈吉生,庄文斌,黎行山,等.415 例药源性致死病例分析[J].中国药房,2005,16(19):1489-1491.
- [15] Misuse of antibiotics' kills 80 000 a year in China[EB/OL].[2009-01-12] http://news.xinhuanet.com/english/2009-01/12/content_10646746.htm.
- [16] 姜蕾.在社区开展产后访视保障母婴安全[J].中国全科医学,2002,5(6):477-478.
- [17] 张玲,张芳,曹敬花,等.头孢菌素类抗生素不良反应与过敏史相关性的临床观察[J].实用护理杂志,2003,19(6):55.
- [18] 张如梅.双硫仑样反应的护理体会[J].现代中西医结合杂志,2010,19(25):3258-3259.
- [19] 陈良,殷耀义.常见不合理联合用药临床分析[J].中国民族民间医药,2010,19(1):125.

收稿日期 2011-10-17 编辑 崔宜庆