

临床药师对1例颅内感染患者猝死原因的分析

毛艳梅^{1*}, 郑萍^{2#}, 李力任²(1.长沙市中心医院药学部,长沙 410004;2.南方医科大学南方医院药学部,广州 501515)

中图分类号 R978.1;R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)30-2861-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.30.30

摘要 目的:探讨临床药师在判断严重药品不良反应中的方法与作用。方法:临床药师参与1例疑为严重药品不良反应导致猝死的病例讨论,为医师提供患者猝死与药物相关性的判断,排除了奥氮平与阿奇霉素引起的心脏性猝死,认为患者猝死的原因很可能是肺栓塞,药物引起猝死的不良反应关系判断为可能。结果:该患者猝死原因为肺栓塞,由右胫后静脉血栓脱落所致。结论:临床药师的专业知识可弥补治疗团队中临床医师药学知识的局限性。对不明原因呼吸困难或胸闷、心悸,尤其是存在血栓栓塞危险因素的患者,应考虑到肺栓塞的可能。

关键词 临床药师;猝死;药品不良反应;肺栓塞

Analysis of the Causes of Sudden Death in a Patient with Intracranial Infection by Clinical Pharmacist

MAO Yan-mei¹, ZHENG Ping², LI Li-ren²(1. Dept. of Pharmacy, Changsha Central Hospital, Changsha 410004, China; 2. Dept. of Pharmacy, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 501515, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the role and the way of clinical pharmacists in judging the serious adverse drug reaction (ADR). **METHODS:** Clinical pharmacists participated in discussion about a suspected case of sudden death induced by serious ADR to judge the relevance of sudden death and drug. The potential of sudden cardiac death caused by olanzapine and azithromycin had been excluded; the sudden death might be caused by pulmonary embolism; it was a possible cause that drugs caused sudden death. **RESULTS:** The reason of sudden death in the case was pulmonary embolism, which was caused by the migration of right venae tibiales posteriors thrombus. **CONCLUSIONS:** The professional knowledge of clinical pharmacists can make up for the limitations of pharmacy knowledge of doctors in the treatment team. The potential of pulmonary embolism should be considered in patients with cryptogenic dyspnea, choking sensation in chest and palpitation, especially in patients with potential thrombembolia.

KEYWORDS Clinical pharmacist; Sudden death; Adverse drug reaction; Pulmonary embolism

疗药物所致的便秘,同时有利于血糖控制;保证每日肉蛋奶等优质蛋白的摄入量,提高机体抵抗力等。(3)随访计划:患者出院前1天调整治疗方案,出院血压控制不佳。为跟踪患者药物治疗情况,1个月后临床药师对其进行了电话随访,回复出院后患者在家中一直有人照顾,服药依从性好,出院后血压控制平稳,维持在125/85 mm Hg左右,未出现低血糖症状及其他药品不良反应。

3 讨论

患者教育是临床药师日常工作的重要组成部分,对于提高临床药物治疗的疗效、提高患者依从性有着非常重要的作用^[9]。临床工作中发现很多患者由于对药物治疗的不良反应存在忧虑,往往依从性较差,而严重影响了治疗的效果。另一方面由于对必要的饮食、运动等非药物治疗不了解,导致疾病加重,造成恶性循环,影响了患者对治疗的信心。

药学服务单个体化地针对患者用药过程中常出现的问题

给予必要的解答,消除了患者对于治疗的疑虑,而适当的非药物治疗指导能有效改善患者一般生活质量,降低药品费用。同时,其对于临床药师逐渐融入治疗团队,获得医师和护士的认同,找到自身的位置起到了非常好的作用,值得推荐。

参考文献

- [1] 路再英,钟南山.内科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2009:251-266.
- [2] 王海燕.肾脏病临床概览[M].1版.北京:北京大学医学出版社,2010:499-500.
- [3] 张万新,赵波.药学服务与患者教育[J].中国现代药物应用,2010,4(19):240.
- [4] 唐凤敏,王斌.国内外患者用药教育现状浅析[J].中国药房,2013,24(13):1245.
- [5] 褚燕琦,王育琴.高血压患者药学服务模式探讨[J].医药导报,2010,29(6):815.
- [6] 冉维敏.高血压病患者药物治疗依从性分析[J].西南军医,2010,12(6):1091.

(收稿日期:2013-10-10 修回日期:2013-11-21)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0731-85667875。E-mail:ym_maomym@163.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:020-62787235。E-mail:zpm321@126.com

本栏目协办

上海交通大学附属第六人民医院
昆明贝克诺顿制药有限公司

猝死(Sudden death, SD)是指猝不及防,以急性症状开始h内骤然发生、出乎意料的自然死亡^[1],包括心源性猝死(Sudden cardiac death, SCD)(占60%~70%)和非心源性猝死(占30%~40%)。猝死危害性大,不仅难以预防,而且容易引发医疗纠纷。本例患者为青年男性,既往体健,在原发病逐渐好转准备出院时发生猝死,医师疑为严重药品不良反应。临床药师参与猝死原因讨论、分析,并判断患者猝死与药物的相关性。

1 病例资料

患者,男性,31岁,体质量92 kg,因“发热伴咳嗽、咳痰9 d,精神异常6 d余”于2013年4月26日入院。患者4月18日晚无明显诱因出现发热,38.5℃,伴咽痛、咳嗽、咳少量白黏痰,全头部持续性胀痛,经“洛索洛芬钠片”治疗后仍发热;4月21日就诊途中脸色发青,四肢乏力,可扶行,伴头晕,出现精神异常,被害妄想,抽搐,发作时呼之不应,双眼上翻,四肢屈曲,持续约5 min后自行缓解。胸部CT(4月23日):(1)左肺上叶尖后段、下叶背段感染,继发性肺结核可能性大;(2)左侧胸膜增厚,转入胸科医院,予“抗结核治疗”。4月25日查脑脊液:压力220 mm H₂O(1 mm H₂O=9.806 65 Pa),常规、生化未见明显异常。住院期间患者出现谵妄,胡言乱语,可认人,并反复发作癫痫,症状同前,遂转至南方医科大学南方医院神经内科重症监护病房(ICU)。入院体格检查:口唇无发绀,口咽黏膜未见异常,扁桃体无肿大。双肺呼吸音稍粗,右上肺、左下肺可闻及少许湿啰音。心率104次/min,律齐,各瓣膜未闻及病理性杂音。神经系统检查:意识谵妄,可部分遵嘱,格拉斯哥昏迷评分(GCS)15分(E4V5M6),烦躁不安,自动体位。四肢肌张力正常,肌力5级。病理反射未引出,颈软无抵抗,右侧Kernig征可疑阳性。入院诊断:(1)颅内感染:病毒性脑炎? 结核性脑炎?(2)继发性肺结核;(3)症状性癫痫。

入院当天检查结果示:血常规、尿常规、凝血功能、肾功能、甲状腺功能、自身免疫抗体、超敏肌钙蛋白I定量、硫酸肌酸激酶同工酶(CK-MB)定量、Pro-BNP无明显异常;空腹血糖4.7 mmol/L;丙氨酸氨基转移酶(ALT)70.5 U/L;钾(K)3.19 mmol/L;C反应蛋白(CRP)14.0 mg/L,降钙素原(ProCT)0.104 ng/ml;天冬氨酸氨基转移酶(AST)68.8 U/L,乳酸脱氢酶(LDH)377.3 U/L,硫酸肌酸激酶(CK)10 436 U/L,CK-MB 81 U/L,肌红蛋白(MYO)123.52 ng/ml;血结核杆菌(-)。心电图无明显异常;脑脊液检查:压力195 mm H₂O,常规、生化无异常。给予更昔洛韦0.25 g、q12h、ivgtt(4月26日-5月2日),利福平0.45 g、qd、po,吡嗪酰胺0.5 g、tid、po,异烟肼0.9 g、qd、po,乙胺丁醇0.75 g、qd、po(4月26日-5月3日),丙戊酸糖浆10 ml、tid、po(4月26日-5月3日),10%氯化钾口服液10 ml、tid、po(4月26日-4月27日)治疗,1 d后患者无癫痫发作,转入普通病房。

4月28日脑电图示:8~9次α活动为背景,阵发θ活动。头颅磁共振成像(MRI)示:(1)三脑室及双侧侧脑室扩张;脑实质未见明显异常;(2)双侧筛窦炎症。患者偶有幻觉,诉见“链条状”影,予奥氮平5 mg、bid、po(4月28日-5月2日),并加用奥司他韦胶囊75 mg、bid、po(4月28日-5月1日)和甘草酸二铵注射液(4月28日-5月3日)治疗。

5月1日,病毒聚合酶链反应(PCR)示单纯疱疹病毒等均为阴性,考虑不能排除支原体肺炎、支原体脑炎,加用阿奇霉素0.5 g、qd、ivgtt(5月1日-5月3日)。

5月2日呼吸道感染病原检测结果示肺炎支原体抗体

MP-IgM(+),MP-Ab(+)(>1:1 280),MP-DNA(+);结核菌抗体(-)。奥氮平改为5 mg、qd(5月2日-5月3日)。

5月3日11:00行腰椎穿刺,脑脊液:压力165 mm H₂O,常规、生化无异常。18:27患者突觉胸闷,18:28意识不清,点头样呼吸,嘴唇稍紫绀,颈动脉搏动可触及,桡动脉未触及搏动。立即调高吸氧量,查体双侧瞳孔约4 mm,双侧直接、间接对光反射灵敏,心电监护示窦性心律,心率80~100次/min,心律不齐,血压测不出,颜面部及颈部紫绀,予气囊辅助呼吸,补液、升压治疗。18:35心跳骤停,急于心肺复苏、气管插管、心脏电除颤等抢救无效,宣布临床死亡。死亡诊断:(1)猝死:心源性可能性大;(2)颅内感染:支原体脑炎;(3)支原体肺炎;(4)症状性癫痫;(5)肝功能异常。

2 讨论

该患者死亡当天无明显不适,体温(T)37.2℃,脉搏(P)86次/min,呼吸(R)22次/min,脉搏(BP)116/76 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa),神志清,精神可,心率86次/min,律齐。原发疾病已得到控制,癫痫未再发作。患者从突然出现胸闷症状到心跳骤停只有8 min,故医师怀疑为心源性猝死,与阿奇霉素相关。临床药师与医师共同分析并讨论该病例如下。

2.1 患者为心源性猝死

该患者表现为胸闷,突发意识丧失,呼吸快而表浅并迅速转为呼吸停止,重度低血压,大血管不能测到搏动,心音消失,数分钟内组织缺氧而导致生命器官损害致死,符合心源性猝死的临床表现。患者无面色苍白、大汗淋漓、喉头水肿、皮疹等过敏性休克症状体征,且过敏性休克一般抢救效果较好,故可排除过敏性休克。患者死亡当日白细胞(WBC)7.8×10⁹ L⁻¹,中性粒细胞百分比(N%)66.9%,血红蛋白(Hb)137 g/L,CRP 23.1 mg/L,ProCT 0.072 ng/ml,胸部CT显示左肺感染有明显好转,感染性休克可排除。

2.2 心源性猝死的原因

医师认为引起该患者心源性猝死原因极可能是获得性长QT间期综合征(Long QT syndrome, LQTS)。获得性LQTS指由药物、心肌疾病或者代谢异常等因素引起的以可逆性QT间期延长、尖端扭转型室性心动过速(Torade de pointes, TdP)、晕厥或猝死为特征的临床综合征,其中药物性LQTS最常见。导致药物性LQTS的机制主要是药物本身或代谢产物阻滞心肌细胞快速延迟整流钾电流(I_{kr}),从而导致心脏复极延迟^[2],药物对I_{kr}的阻滞作用与其引起室性心律失常和猝死的危险性呈正相关^[3]。奥氮平与阿奇霉素均有导致药物性LQTS的风险。虽然奥氮平阻断I_{kr}通道、延长QT间期的能力较弱,但呈剂量依赖性^[4],《新英格兰医学杂志》一项研究提示,非典型抗精神病药物(包括奥氮平)可显著增加患者因心律失常及其他心脏疾病而猝死的风险,剂量越高,风险越大^[5]。阿奇霉素既往研究表明其诱发TdP的概率远远低于红霉素和克拉霉素^[6],但近年来关于其诱发TdP的报道越来越多^[7-8]。最近一项研究提示,服用阿奇霉素治疗5 d期间,患者心源性猝死的风险与服用阿莫西林或未使用抗生素的患者相比有小幅增加^[9]。美国FDA于2013年3月12日发出阿奇霉素可能引起致命性心律失常的警示,并更新阿奇霉素的标签信息,警告QT间期延长和尖端扭转型室速的风险。临床药师认为该患者青壮年,既往无器质性心脏病史,入院检查超敏肌钙蛋白I定量、CK-MB定量无明显异常,死亡当天心肌酶谱:AST 21.6 U/L,LDH 207.9 U/L,CK 84.6 U/L,CK-MB 4.3 U/L均恢复正常,入

院CK显著增高与癫痫发作有关,排除病毒性心肌炎,不存在出血性心力衰竭,死亡当天血钾正常(4.55 mmol/L)。患者单用奥氮平片3 d后,加阿奇霉素注射剂联用第3天,静脉滴注完阿奇霉素4 h后发生猝死,与药物的应用存在时间相关性。但该患者无高龄、心脏疾病、QT间期延长、低血钾、心率异常减慢、肝功能异常以及快速给药等发生药物性LQTS的危险因素^[10-12],所用药物未发现有临床意义的升高奥氮平或阿奇霉素浓度的相互作用,奥氮平与阿奇霉素对QT间期作用的叠加可能是增加患者获得性LQTS发生风险的原因,但发生可能性较小。

虽然心源性猝死88%以上是由于心律失常造成的,但临床药师认为患者出现胸闷后心电图监护仍提示窦性心律,故猝死由心律失常引起可以排除。死亡当天患者11点行腰椎穿刺脑脊液检查,因较肥胖L4-5间隙穿刺两次均失败,第3次L3-4间隙穿刺成功,故患者11点至死亡期间均处于卧位状态。患者5月3日空腹血糖6.2 mmol/L,发作时出现点头样呼吸,颜面部及颈部紫绀,发作时间恰好是平卧6 h后起身活动时突然发生,考虑活动引起远端血栓脱落致急性大面积肺动脉栓塞(Pulmonary embolism, PE),导致心脏静脉回流的突然中断,引起心脏电-机械分离发生猝死。虽然下肢深静脉血栓脱落致左右肺动脉主干栓塞而引起大面积肺栓塞的风险较低,但结合患者的症状、体征和危险因素,临床药师认为患者猝死的原因很有可能是PE,药物引起猝死的不良反应关系判断为可能。最后尸检法医病理学诊断:(1)肺动脉血栓栓塞(骑跨性),肺出血、淤血、水肿;(2)右胫后静脉内血栓形成;(3)脑淤血、水肿;(4)脂肪肝;(5)脾、肾、胰腺、胃肠等脏器淤血。尸解报告显示患者胫后静脉血栓栓子,暗红色与灰白色相间,长23.0 cm、直径约0.4 cm;肺动脉内分叉处见骑跨性条索状血栓栓子,向双侧肺动脉延伸,充满血管腔,栓子长度为21.0 cm、直径1.0 cm,暗红色与灰白色相间。因此该患者猝死原因为PE,由右胫后静脉血栓脱落所致。

3 结语

临床药师作为治疗团队的一员,应具备不同于医师的思维模式,患者在治疗过程中出现的新的症状体征,应首先从药物的角度进行分析,排除或确认是否由药物引起。对于严重的或罕见的不良事件,不仅要积极收集上报,还需认真分析总结。

该患者自2013年4月18日发病以来,食欲较差,4月26日电解质提示血钾偏低,及时口服补钾后恢复正常,但住院期间一直未检测血镁、血钙。当患者需要使用可延长QT间期的药物时,医务人员应首先排查相关的危险因素,包括低镁、低钙血症等诱发心源性猝死的危险因素^[13]。

PE是由于肺动脉或其分支被栓子堵塞而引发的一组疾病或临床综合症的总称,其中99%的栓子为静脉或右心系统形成的血栓所致(大部分来源于下肢深静脉),所以PE通常指肺动脉血栓栓塞症(Pulmonary thromboembolism, PTE)。未经治疗的PE患者死亡率可达30%,早期准确的诊断和正确的治疗可以使PE死亡率下降至2.5%~10%。因此及时准确的诊断以及对疾病状态的评价,对于正确和及时治疗至关重要。PE常见危险因素包括手术、外伤、充血性心力衰竭、脑血管意外、肿瘤、口服避孕药等,约90%的急性PE患者存在危险因素,其中以外科手术最为常见,考虑与围术期化患者脱水、手术操作损伤血管内皮、术后卧床等因素导致血液高凝、血流缓慢、下肢深静脉血栓形成有关^[14]。该患者住院期间未考虑PE存在的危险因素,未检查D-二聚体,未进行超声心动图检查和下肢静脉超声检查,曾发生一次痰中带血丝,考虑为继发性肺结核。

对于肥胖、长期卧床并有创伤的患者应进行下肢按摩和活动以预防PE,必要时进行下肢深静脉超声检查,因为约30%~50%PE的患者有下肢深静脉血栓。PE临床表现很多,但以呼吸困难、胸闷为最常见,最多见体征是心率、呼吸增快,传统的PE“三联征”已不常见,因此该病易被漏诊、误诊,导致患者得不到及时救治而死亡。因此,对不明原因呼吸困难或胸闷、心悸患者应考虑到PE的可能,尤其是对存在血栓栓塞危险因素的患者。

参考文献

- [1] Lim Z, Gibbs K, Potts JE, et al. A review of sudden unexpected death in the young in British Columbia[J]. *Can J Cardiol*, 2010, 26(1):22.
- [2] Roepke TK, Abbott GW. Phannacogenetics and cardiac ion channels [J]. *Vascul Pharmacol*, 2006, 44(2):90.
- [3] De Bruin ML, Pettersson M, Meyboom RH, et al. Anti-HERG activity and the risk of drug-induced arrhythmias and sudden death[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(6):590.
- [4] Dineen S, Withrow K, Voronovitch L, et al. QTc prolongation and high-dose olanzapine[J]. *Psychosomatics*, 2003, 44(2):174.
- [5] Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(3):225.
- [6] Shaffer D, Singer S, Korvick J, et al. Concomitant risk factors in reports of torsades de pointes associated with macrolide use: review of the United States Food and Drug Administration adverse event reporting system[J]. *Clin Infect Dis*, 2002, 35(2):197.
- [7] Huang BH, Wu CH, Hsia CP, et al. Azithromycin-induced torsade de pointes[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2007, 30(12):1579.
- [8] Santos N, Oliveira M, Galrinho A, et al. QT interval prolongation and extreme bradycardia after a single dose of azithromycin[J]. *Rev Port Cardiol*, 2010, 29(1):139.
- [9] Ray WA, Murray KT, Hall K, et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(20):1881.
- [10] Samarendra P, Kumari S, Evans SJ, et al. QT prolongation associated with azithromycin/amiodarone combination[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2001, 24(10):1572.
- [11] Kim MH, Berkowitz C, Trohman RG. Polymorphic ventricular tachycardia with a normal QT interval following azithromycin[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2005, 28(11):1221.
- [12] Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management[J]. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 2012, 3(10):241.
- [13] 马春艳,永福.心源性猝死病因及发病机制的研究进展[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2013, 5(1):86.
- [14] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology[J]. *European Heart J*, 2008, 29(18):2276.

(收稿日期:2013-07-16 修回日期:2013-10-01)