

别嘌醇医疗损害责任纠纷分析

郑造乾^{1,2} 骆瑾瑜³

(浙江省立同德医院 1. 药学部; 2. 医务部; 3. 血液净化中心 杭州 310012)

摘要 目的:探讨别嘌醇医疗损害责任纠纷发生的规律及特点,为临床合理用药提供参考。**方法:**以别嘌醇为关键词,检索中国裁判文书网,时间为 2010 年 1 月~2018 年 8 月的医疗损害责任纠纷的裁判文书,用 Excel 表建立评价表数据库,对文献检索基本情况、发生纠纷的药品不良反应(ADR)临床表现和裁判文书内容等进行统计分析。**结果:**共检索到裁判文书 45 例,纳入裁判文书 16 例,其中男 9 例,女 6 例,不详 1 例,年龄最小 30 岁,最大 83 岁,不详 3 例,平均年龄 60 岁,年龄大于 60 岁 8 例,占 50.0%。引起别嘌醇损害纠纷的主要 ADR 为严重皮肤过敏反应,共 13 例,占 81.2%; ADR 诱导期最短的为用药后 3 d,最长的为用药后 32 d,平均为用药后 18.81 d;经停药和治疗后,4 例好转,12 例死亡。16 例裁判文书 3 例为调解,13 例为判决,判决的责任范围在 10%~100%。**结论:**别嘌醇最严重的不良反应为严重皮肤过敏反应,严重者可导致患者死亡,因此,要加强对其不良反应的重视、认识和监测,提高合理用药水平,减少不良反应的发生。

关键词 别嘌醇; 医疗损害责任纠纷; 药品不良反应; 中国法律文书网

中图分类号: R983. + 2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-0698(2019)03-0167-04

Analysis of Medical Damage Liability Dispute with Allopurinol

Zheng Zaoqian^{1,2}, Luo Jinyu³

1. Department of Pharmacy, 2. Medical Department, 3. Hemopurification Center, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, China

ABSTRACT Objective: To explore the regularity and characteristics of the medical damage liability dispute induced by allopurinol, to provide reference for clinical rational drug use. **Methods:** The China judgements online (CJO) databases had been searched using the mesh keywords of "allopurinol" from January 2010 to August 2018. The evaluation table database was established with the Excel table to conduct statistical analysis on the basic information of literature search, clinical performance of dispute ADR and the content of judicial documents. **Results:** A total of 45 cases of judgements documents were retrieved, and 16 cases were enrolled. Among them, 9 cases were male, 6 cases were female, and 1 case was unknown. The minimum age, maximum age and average age were 30, 83 and 60, respectively. About 3 cases were unknown. and 8 cases were older than 60 years (accounting for 50.0%). The main ADR involved in allopurinol damage was SCARs (13 cases), accounting for 81.2%. The shortest induction period of ADR was 3 d after administration, while the longest was 32 days, and the average was 18.81 d. After treatment, About 4 cases were improved and 12 cases died by withdrawal or treatment. There were 16 cases of judgments documents, among which 3 cases were mediation and 13 cases were judgment. The responsibility scope of the judgment was 10%-100%. **Conclusion:** The most serious adverse reactions of allopurinol are SCARs, which may lead to death of patients in severe cases. Therefore, attention, awareness and monitoring should be strengthened for the ADRs, so as to strengthen the guidance of rational drug use, improve the level of rational drug use and reduce the occurrence of ADRs.

KEY WORDS Allopurinol; Medical damage liability dispute; Adverse drug reaction; China judgements online

别嘌醇广泛应用于高尿酸血症、痛风的治疗^[1],但是,其引起各种皮肤药物不良反应(cutaneous adverse drug reactions, CADRs)^[2],包括严重皮肤过敏反应(severe cutaneous adverse reactions, SCARs)^[3],如 Stevens-Johnson 综合征(Stevens-Johnson syndrome, SJS)、表皮坏死松懈症(toxic epidermal necrolysis,

TEN),药物超敏反应综合征(drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS),剥脱性皮炎(exfoliative dermatitis, ED)等,死亡率高达 25%^[4]。不合理使用别嘌醇致严重不良反应而导致医疗损害责任纠纷屡有发生。本文收集别嘌醇相关医疗损害责任纠纷并进行分析,以期临床合理用药提供参考。

基金项目:浙江省药学会医院药学专项科研资助项目(编号:2013ZYY03)

通讯作者:郑造乾 Tel: (0571) 89972024, 13857143823 E-mail: zhengzaoqian@163.com

1 资料与方法

1.1 资料来源

计算机全文检索“中国裁判文书网”(http://wenshu.court.gov.cn/)中以“别嘌醇”为关键词的裁判文书,下载判决时间为2010年1月~2018年8月的裁判文书。

1.2 资料提取

对下载的裁判文书进行分析,根据纳入与排除标准,确定纳入文献。纳入与排除标准:①纳入“别嘌醇”医疗损害责任纠纷案件;②排除非“别嘌醇”医疗损害责任纠纷案件;③剔除同一案例重复裁判文书。

对纳入的文献,提取其中的关键信息,采用描述性方法汇总。通过中国医院等级查询系统(https://www.hqms.org.cn/usp/roster/index.jsp)及医院官网查询医疗机构等级。

1.3 统计方法

用Excel电子表格软件建立评价数据库,按照发生年份、裁判年份、地域分布、机构类别、患者性别、患者年龄、赔偿金额、药品不良反应的临床表现、发生时间及转归情况进行整理归纳,并描述性分析医疗过错存在的问题,对录入的数据信息进行核对并统计分析。

2 结果

2.1 文献检索基本情况

依据本研究制定的文献检索策略,共检索得到

45例裁判文书,依据制定的纳入与排除标准,最后纳入裁判文书16例,纳入研究的裁判文书基本特征见表1。16例中男9例,女6例,不详1例;患者年龄最小30岁,最大83岁,平均年龄60岁(3例年龄不详),有8例患者年龄大于60岁,占50.0%。

表1 文献检索基本情况

案例	发生年份	裁判年份	地域分布	机构类别	性别	年龄(岁)	赔偿金额(元)
1	2009	2010	浙江	二甲	男	63	63310.65
2	2013	2014	广东	三甲	男	/	16828.21
3	2013	2014	安徽	二甲	女	62	634018.81
4	2012	2014	贵州	二甲	男	53	132619.62
5	2013	2015	安徽	二甲	女	38	353599.79
6	2011	2015	江苏	三甲	女	72	33183.98
7	2013	2015	江苏	药店	男	/	159655.00
8	2014	2015	广东	二甲	男	83	90000.00
9	2013	2017	江苏	一级	女	81	66689.13
10	2013	2017	广东	三甲	女	80	212118.97
11	2014	2017	浙江	三甲	男	64	86013.33
12	2015	2017	浙江	药店	/	/	100000.00
13	2016	2017	福建	二级	男	75	113482.90
14	2011	2017	广东	三甲	男	30	151975.76
15	2014	2017	福建	三甲	女	51	13399.30
16	2016	2018	重庆	诊所	男	32	13642.31

注:表中部分资料为裁判文书中未提供信息;“/”表示纳入裁判文书中未提供该信息。

2.2 别嘌醇医疗损害责任纠纷 ADR 的临床表现

引起别嘌醇医疗损害纠纷的主要不良反应(adverse drug reaction, ADRs)为SCARs,共13例,占81.2%,其他还包括伴有发热和肝、肾功能损害;ADR诱导期最短的为用药后3d,最长的为32d,平均为18.81d;经停药和治疗后,12例死亡,占75.0%,见表2。

表2 别嘌醇医疗损害责任纠纷 ADR 临床表现

案例	ADR 临床表现	其他诊断	诱导期(d)	转归情况	转归时间(d)
1	SCARs,药物性肝炎重型,急性肾功能衰竭	肺结核,继发性尿酸过高,酒精性肝硬化	28	死亡	16
2	DIHS,发热	慢性肾功能不全	30	好转	207
3	DIHS,发热	高血压,糖尿病,低血钾,痛风	30	死亡	266
4	心源性猝死	痛风,痛风性肾病,肾性贫血,低蛋白血症	19	死亡	0
5	ED,肝功能损害,肾功能恶化,肺部感染	慢性肾功能不全(肌酐180.6 μmol·L ⁻¹)	30	死亡	89
6	TEN,肺部感染	滤泡性淋巴瘤Ⅳ期,上呼吸道感染	21	死亡	23
7	DIHS,急性肾功能不全,药物性肝损伤,脱发	痛风,慢性支气管炎急性发作,右肺切除术后,右肾囊肿,胆囊结石,脂肪肝	3	死亡	58
8	急性肾功能衰竭,肺部感染	高血压,缺血性心脏病,高尿酸血症,胆囊炎,腔隙性脑梗死	3	好转	/
9	急性肾功能衰竭,多脏器功能衰竭	脑梗死后遗症,高血压3级(极高危),冠心病	4	死亡	0
10	SCARs,发热,肺部感染	慢性肾脏病4期,高血压性肾病,高血压病(3级极高危组)	23	死亡	255
11	SCARs	痛风,痛风性关节炎急性发作	32	死亡	296
12	ED	不详	5	死亡	169
13	SCARs,脓毒血症,发热	前列腺增生并尿潴留,后循环缺血,前列腺癌待排	20	死亡	11
14	ED,发热,多器官功能衰竭	恶性高血压肾损害,慢性肾衰竭(尿毒症期),高血压病3级,高尿酸血症,肾性贫血,高钾血症	5	死亡	23
15	DIHS,急性肾功能损害,肝功能异常,肺部感染,发热	慢性肾炎,肾功能不全代偿期,高尿酸血症	28	好转	239
16	SJS,发热,咳嗽,咽痛,肺部感染	痛风	20	好转	44

注:表中部分资料为裁判文书中未提供信息;“/”表示纳入裁判文书中未提供该信息。

表3 别嘌醇医疗损害责任纠纷裁判分析

案例	鉴定与法院意见不足分析	鉴定意见	判决情况
1	在抗结核药物的使用疗程及选用别嘌醇降尿酸治疗上考虑欠周到,对ADR的监测不够及时规范,并且对ADR未书面告知患方。	次要	调解
2	病历书写中应包括药物过敏史部分,给药前应注意询问过敏史,虽然询问过敏史未必能得到有效信息,从而避免发生超敏反应,但并不意味着医院就此免除了给药前询问过敏史的义务。	未鉴定	100%责任
3	存在部分违反高尿酸血症诊疗规范的过失。	40%责任	40%责任
4	医方的痛风治疗不规范;糖皮质激素不规范;痛风合并肾病患者,补充Na ⁺ 不规范(应考虑多器官损害)。	共同因素	30%责任
5	用药过程中对出现的皮疹认识不足,评估不够,治疗不及时,一定程度上延误了治疗。	50%责任	50%责任
6	初始剂量超过了说明书建议,在患者血细胞低下的情况下使用别嘌醇虽无原则性错误,但使用前考虑不到位,未能针对该药物的利弊方面与患者进行充分沟通,对皮肤ADR认识性不足。	0%责任	10%责任
7	执业助理医师违反《药品流通监督管理办法》第十八条规定出售处方药品。	未鉴定	20%责任
8	/	未鉴定	调解
9	使用别嘌醇片前存在严重肾功能不全(SCr 722.1 μmol·L ⁻¹ ,Ccr 小于15 ml·min ⁻¹),有禁忌证;严重肾功能不全合并高尿酸血症患者须血液透析治疗,医方在不具备血液透析条件时未书面告知转院治疗(转院告知履行不到位,对病情严重性认识不足,处置不够及时)。	轻微-次要	25%责任
10	患者为慢性肾脏病4期患者,发生重度过敏的风险高,别嘌醇的ADR潜伏期长、多为迟发性反应,患者年龄较大、自身疾病多、身体素质差,对药物不良反应及相关并发症、继发症的耐受能力不良,故对其应用别嘌醇治疗应格外注意,因一旦发生ADR,以患者的情况很可能造成严重的损害后果。因此,对于别嘌醇药物过敏所致ADR的处置有欠及时。	轻微	30%责任
11	/	调解	调解
12	出现ED是造成患者死亡的重要诱因,符合ADR二级损害的事实。	ADR二级	二级
13	入院检查血尿酸611 μmo·L ⁻¹ ,无痛风表现,且血尿酸测定存在较大波动,应反复检测,但医方未复查明确,即盲目以别嘌醇治疗,且用法用量不规范,用量过大,用药期间未定期检查血象及肝功能,未对别嘌醇治疗的副作用详细观察以及早干预ADR;出现过敏反应时,医方观察不详细,未及时发现,未积极寻找原因,未能及时对症下药;	25%~35%责任	35%责任
14	医方未善尽规避风险的义务,别嘌醇使用时机不当(存在严重的肾功能不全、红细胞计数下降等药物使用禁忌症且用药时存在药疹7d,不能排除别嘌醇的使用有加重原有药疹病情的可能),不符合药物使用常规;医方未善尽关注义务,未及时邀请皮肤科会诊进行针对性治疗。	轻微	20%责任
15	院方存在一定延误的过失。	1%~10%责任	10%责任
16	没有按照规定填写病历资料,违反了法律、行政法规、规章以及其他有关诊疗规范的规定。	未受理	50%责任

注:表中部分资料为裁判文书中未提供信息;“/”表示纳入裁判文书中未提供该信息。

2.3 别嘌醇医疗损害责任纠纷裁判分析

16例裁判文书,3例为调解,13例为判决,判决的责任范围在10%~100%,其中案例2、案例16未按照诊疗规范询问过敏史、书写病历,案例7因违反《药品流通监督管理办法》规定,法院未经鉴定而推定医院存在过错,分别判医院承担100%,50%和20%责任。其他案例因治疗不规范、ADR未书面告知、监测不及时规范、药品用量不规范、使用别嘌醇存在禁忌证等原因,判医院承担10%~40%责任,见表3。

3 讨论

医疗纠纷通过诉讼途径解决约占纠纷处理途径的10%^[5],本文以“中国裁判文书网”公布的裁判文书为研究对象,可能受裁判文书公布的范围^[6]、信息不全^[3]及患者疾病与诊疗过程的复杂性等因素影响,不能涵盖别嘌醇损害纠纷的全部案例,使得本研究在一定程度上存在一定的局限性。但从以上案例可以看出,医生在履行谨慎注意义务和知情告知义务方面存在过失,因此,医务人员在诊疗活动时,应在ADR的预见、告知、回避和处理等环节,保持高度的谨慎和注意,避免给患者造成不应有的危

险或损害^[7,8]。临床医师应根据诊疗规范、指南^[9]、共识^[10]和药品说明书的规定(用法用量、不良反应、注意事项和禁忌)选择合适的治疗方案,合理规范使用药物。临床药师应加强药学监护、用药教育和用药指导,以ADR评估、监测、发现和处为切入点,必要时可先筛查HLA-B*5801基因变异,发现不良反应时及时建议停药并进行抗过敏治疗,确保患者用药安全。

从上诉案例可以看出,别嘌醇医疗损害纠纷60岁以上老年患者占50%,同时基础疾病多,多合并肝、肾功能损害。别嘌醇的SCARs出现前常有一些前驱性症状:如发热、皮肤发红、皮肤瘙痒及散在性小丘疹,但由于其ADR诱导期长、病程长、易复发,多为迟发反应,临床上易被忽视。因此,当出现前驱症状时应引起医务人员重视,提高药源性疾病和病理性疾病的鉴别。当患者肾功能下降时,如肌酐清除率(Ccr) < 60 ml·min⁻¹,应减量使用(推荐剂量为50~100 mg·d⁻¹),Ccr < 15 ml·min⁻¹时应禁用(如选用血液透析)。

16例别嘌醇医疗损害纠纷中只有案例12参照《浙江省药品不良反应(医疗器械不良事件)损害补

(下转第175页)

(上接第 169 页)

偿暂行办法》^[11]的相关规定予以补偿。由此可见,我国药品不良反应损害救济制度和体系建设仍不完善,王慧等^[12]认为,我国目前尚存在不良反应救济制度缺失、法律责任不明确,赔偿机制不健全等众多问题,受害者为自身损害寻求救济的过程异常艰难。目前需进一步完善药品不良反应损害救济制度和体系建设。

参 考 文 献

- 1 尚鹏超,金璐艳,张晓飏,等. 中国汉族人群 HLA-B * 5801 等位基因与别嘌醇致重症药疹的相关性 Meta 分析 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2017,31(11):1179-1182
- 2 Wu R, Cheng Y, Zhu L, et al. Impact of HLA-B * 58:01 allele and allopurinol-induced cutaneous adverse drug reactions: evidence from 21 pharmacogenetic studies[J]. *Oncotarget*, 2016,7(49):81870-81879
- 3 胡占嵩,高林,陈丽娟. 临床药师参与 1 例别嘌醇致重症药疹治疗的病例分析[J]. 中国药房, 2017, 28(29): 4164-4167
- 4 马凌悦,胡琨,向倩,等. 别嘌醇致抗中性粒细胞胞浆抗体相关性小血管炎肾损害患者药物超敏反应综合征的病例分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2018,34(3):345-347
- 5 袁加俊,仇晓春,童天朗,等. 公立医院医疗纠纷处理路径实证探究[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2016, 36(10):1503-1507
- 6 佚名. 最高人民法院关于人民法院在互联网公布裁判文书的规定[J]. 中华人民共和国公安部公报, 2014(1): 48-49
- 7 姚军. 能力宣示及其注意义务与过失认定——医事法视角下医生专家注意义务的负担及其后果[J]. 医学与法学, 2017, 9(4):17-21
- 8 田胜男,刘爱和王晓路,等. 浅析医疗机构的注意义务[J]. 中国卫生人才, 2017(7):41-45
- 9 曾小峰,陈耀龙. 2016 中国痛风诊疗指南[J]. 浙江医学, 2017,39(21):41-45
- 10 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(3):22-22
- 11 浙江省食品药品监督管理局、卫生计生委、财政厅、民政厅. 关于印发《浙江省药品不良反应(医疗器械不良事件)损害补偿暂行办法》的通知 [EB/OL]. (2012-08-08) [2018-08-31] http://www.zj.gov.cn/art/2012/8/8/art_13008_53942.html
- 12 王慧,赵丽,徐巍. 发达国家及我国台湾地区药品不良反应损害救济制度的介绍及思考[J]. 药物流行病学杂志, 2018,27(2):138-141
(2018-10-25 收稿 2018-12-05 修回)