

284例静脉用铁剂不良反应的调查研究和报告质量分析

贝世芳^{1,2}, 戚雪勇¹, 王娜², 李明³, 曹进^{1*}

1. 江苏大学, 江苏 镇江 212013

2. 镇江市第一人民医院, 江苏 镇江 212002

3. 江苏省药品不良反应监测中心, 江苏 南京 210002

摘要: **目的** 分析静脉用铁剂不良反应(ADR)的相关数据和报告质量,为临床静脉用铁剂的合理使用提供参考。**方法** 收集整理2015年1月—2019年12月江苏省药物不良反应监测中心收集到的284例静脉用铁剂ADR报告,对患者的一般情况、累及器官-系统及临床表现、合并用药、ADR转归、报表质量等进行统计分析。**结果** 共有10例疑为右旋糖酐铁注射液和274例疑为蔗糖铁注射液引起的ADR报告纳入分析。右旋糖酐铁注射液引起的ADR以全身性损害为主,蔗糖铁注射液引起的ADR以皮肤及其附件损害为主;284例ADR中有13例溶媒用量不适宜,有4例联合用药不适宜;报告平均分为78.95,分值<60分为7份(2.46%);分值>90分为32份(11.27%),其余245份(86.27%)分值为60~90分。主要影响其报告质量的原因有用药情况、ADR发生过程描述不全或缺失,以及用药原因与原患疾病混淆,药品不良反应分析与关联性评价结果不准确等。**结论** 静脉用铁剂的不良反应报告中暴露了不合理用药问题,安全、有效、合理的使用药物仍是临床当务之急。同时静脉用药不良反应报告表在规范性和完整性方面的填报质量仍有待提高。

关键词: 静脉用铁剂;蔗糖铁注射液;右旋糖酐铁注射液;合理使用;不良反应;质量评分

中图分类号: R973 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)11-2413-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.11.038

Investigation and quality analysis of intravenous iron adverse reactions of 284 cases

BEI Shi-fang^{1,2}, QI Xue-yong¹, WANG Na², LI Ming³, CAO Jin¹

1. Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China

2. Zhenjiang First People's Hospital, Zhenjiang 212002, China

3. Jiangsu Adverse Drug Reaction Monitoring Center, Nanjing 210002, China

Abstract: Objective To analyze the data and report quality of ADR of intravenous iron, and to provide reference for rational use of intravenous iron. **Methods** A total of 284 ADR reports of intravenous iron were collected by Jiangsu Adverse Drug Reaction Monitoring Center from January 2015 to December 2019, and statistical analysis was conducted on the general situation, organ-system involvement and clinical manifestations, drug combination, ADR outcomes and report quality of the patients. **Results** A total of 10 ADR cases suspected to be caused by iron dextran injection and 274 ADR cases suspected to be caused by iron sucrose injection were included in the analysis. The ADR caused by iron dextran injection was mainly systemic, while the ADR caused by iron sucrose injection was mainly skin and its accessories. Among 284 ADR cases, 13 cases were not suitable for solvent dosage, and 4 cases were not suitable for combination administration. The average score of the reports was 78.95, and the score < 60 was divided into 7 reports (2.46%); > 90 was divided into 32 (11.27%), and the remaining 245 (86.27%) with scores ranging from 60 to 90. The main reasons affecting the quality of the reports were medication situation, incomplete or missing description of ADR occurrence process, confusion of medication reasons with the original disease, and inaccurate results of ADR analysis and correlation evaluation. **Conclusion** There are many problems of irrational drug use in the reports of adverse reactions of intravenous iron. Safe, effective and rational drug use is still a clinical urgent matter. At the same time, the quality of the reporting form of intravenous adverse drug use needs to be improved in terms of standardization and completeness.

Key words: intravenous iron; Iron Sucrose Injection; Iron Dextran Injection; fair use; adverse reactions; quality score

收稿日期: 2021-06-04

作者简介: 贝世芳(1982—),女,副主任药师,本科,研究方向为药事管理、药物不良反应分析、临床合理用药。E-mail: mknihn@163.com

*通信作者: 曹进(1983—),女,副教授,博士,研究方向为生物分子的药用开发。

静脉用铁剂临床上常用于治疗口服铁剂治疗效果不理想、不能耐受口服铁剂的贫血患者。与输血相比,静脉用铁剂具有降低感染风险,降低输血导致的不良反应(ADR)的效果,因此一度受到医生和患者的青睐。但是,近年来静脉用铁剂的 ADR 越来越受到大家的重视,其中不乏严重程度的不良反应报道^[1-4]。收集药品 ADR 信息是一种简便、低成本、广泛的药品安全使用监测方法,但是信息的不完整和不准确会严重影响对一种药物与疑似 ADR 关系的评价,甚至会破坏药物警戒的目的,无法确保药物的安全使用。因此,成功的药物警戒不仅需要最低数量的 ADR 报告,而且需要高质量的报告。本文分析了在江苏省药物 ADR 监测中心收集到的 284 例静脉用铁剂 ADR 发生发展情况,并对其报告的质量进行评价,旨在为临床合理提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究采用病例-人群设计,为回顾性药物流行病学研究。该研究收集 2015 年 1 月 1 日—2019 年 12 月 31 日由医疗机构、药品经营企业和药品生产企业上报的 ADR 报告。

1.2 数据来源

数据来自于江苏省药品不良反应监测中心,所有疑似药品为右旋糖酐铁注射液或蔗糖铁注射液的不良反应。

1.3 分析方法

1.3.1 基本资料 对患者年龄、性别、原患疾病、药物使用信息(药物用量、溶媒信息)、合并用药、不良反应信息(类型、转归)进行描述性统计分析。

1.3.2 ADR 报告评分 采用江苏省不良反应监测中心提供的 ADR 报告质量评价表对样本报告进行评价、分配、排序和统计。将 25 项 ADR 报告评分相加,得出报告的总评分(最高分为 110 分)^[5]。

2 结果

2.1 蔗糖铁、右旋糖酐铁不良反应上报例数分析

目前,我国不良反应上报属于自发式上报,不良反应的上报例数与不良反应的发生例数及上报人的上报意识有关。蔗糖铁注射液的不良反应上报例数从 2015—2018 年逐年上升,可能是医疗机构和经营企业的上报意识变强,2019 年上报例数稍有下降,但整体呈上升趋势。由于右旋糖酐铁注射液的说明书有黑框警告,右旋糖酐铁的过敏反应具有

不可预测性,因此在我国使用较少,上报的不良反应也较少,2017—2019 年逐年下降,见表 1。

表 1 蔗糖铁、右旋糖酐铁不良反应上报例数对比

Table 1 Comparison of cases of adverse reactions between iron sucrose and iron dextran

年份	不良反应上报例数/例	
	蔗糖铁注射液	右旋糖酐铁注射液
2015 年	32	0
2016 年	50	0
2017 年	58	5
2018 年	72	4
2019 年	62	1
合计	274	10

2.2 一般情况

ADR 发生的男、女比例为男 89 例(31.34%)、女 195 例(68.66%),男女比例约为 1:2。两者有统计学差异($P < 0.05$),见表 2。

表 2 ADR 与性别、年龄的统计

Table 2 Statistics of ADR and gender and age

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
0~17	0	3	3	1.06
18~60	36	154	190	66.90
61~80	42	25	67	23.59
≥81	11	13	24	8.45
合计	89	195	284	100.00

2.3 累及系统-器官及临床表现

2.3.1 右旋糖酐铁注射液 10 例 ADR 报告中共出现 20 例次药品 ADR,根据《WHO 药物不良反应术语集》^[5],对其累及的系统-器官进行分类,其中全身性损害占比最多,占 45%,见表 3。

2.3.2 蔗糖铁注射液 274 例 ADR 报告中共出现 385 例次药品 ADR,根据《WHO 药物不良反应术语集》,对其累及的系统-器官进行分类,其中皮肤及附件损害占比最多,占 22.08%,见表 4。

2.4 用药原因

使用静脉铁剂的主要原因是由于贫血或铁缺乏,占 86.86%,其次为出血性疾病 4.01%、肾脏疾病 3.28%、骨关节病 2.92%、肿瘤 1.46%、消化系统疾病 1.09%、其他(肝硬化、静脉血栓形成等)占 4.01%。

表3 右旋糖酐铁注射液 ADR 累及系统、器官

Table 3 ADR of iron dextran injection involved system and organs

ADR 累及系统、器官	n/例	构成比/%	临床表现 (例数)
全身性损害	9	45.00	胸闷 (4)、多汗 (1)、过敏性休克 (2)、口吐白沫 (1)、面色改变 (1)
呼吸系统损害	5	25.00	呼吸困难 (3)、气喘 (1)、气短 (1)
心血管系统损害	4	20.00	心律失常 (1)、心慌 (2)、血压降低 (1)
皮肤及其附件损害	1	5.00	过敏反应 (1)
中枢及外周神经系统损害	1	5.00	头晕 (1)

表4 蔗糖铁注射液 ADR 累及系统、器官

Table 4 ADR of iron sucrose injection involved system and organs

ADR 累及系统、器官	n/例	构成比/%	临床表现 (例数)
皮肤及其附件损害	85	22.08	皮疹 (24)、瘙痒 (23)、潮红 (16)、过敏反应 (11)、丘疹 (1)、红斑疹 (3)、皮肤红肿 (2)、皮肤斑块 (1)、眼睑皮肤疾病 (1)、异常色素沉着 (1)、唇病 (1)、皮肤感觉异常 (1)
用药部位损害	83	21.56	静脉炎 (35)、输液部位肿胀 (7)、输液部位疼痛 (17)、输液部位硬结 (1)、血管异常 (1)、局部麻木 (6)、穿刺点上方肌肉痛 (1)、静脉痛 (6)、局部红肿 (4)、静脉曲张 (2)、局部皮肤反应 (3)
全身性损害	74	19.22	胸闷 (33)、寒战 (12)、发热 (16)、全身颤抖 (1)、出汗 (4)、乏力 (2)、水肿 (1)、疼痛 (1)、输液反应 (1)、过敏性休克 (1)、痉挛 (1)、烦躁 (1)
胃肠系统损害	65	16.88	呕吐 (16)、恶心 (25)、腹泻 (6)、腹部不适 (5)、呃逆 (1)、金属味 (3)、味觉异常 (2)、腹痛 (6)、胃肠道反应 (1)
中枢及外周神经系统损害	25	6.49	头晕 (10)、头痛 (11)、眩晕 (2)、言语困难 (1)、头昏 (1)
呼吸系统损害	19	4.94	呼吸困难 (8)、气喘 (4)、气短 (2)、气促 (1)、呼吸深快 (2)、咳嗽 (1)、呼吸衰竭 (1)
肌肉骨骼系统损害	17	4.42	肌痛 (5)、背痛 (1)、腰痛 (3)、腰酸 (1)、腰背痛 (1)、疼痛 (4)、下肢酸胀 (1)、上肢肿胀 (1)
心血管系统损害	15	3.90	心慌 (11)、心悸 (2)、血压高 (1)、心率失常 (1)
视觉损害	1	0.26	视物模糊、异常 (1)
肝胆系统损害	1	0.26	肝功能异常 (1)

2.5 ADR 转归

274 例蔗糖铁注射剂 ADR 中 2 例 (0.73%) 转归为不详, 1 例 (0.36%) 为未好转, 其余 (98.91%) 均为痊愈或好转, 无死亡病例; 10 例右旋糖酐铁注射液 ADR 报告中有 1 例过敏性休克患者死亡, 9 例好转。

2.6 ADR 的关联性评价

274 例蔗糖铁注射剂治疗药物 ADR 的关联性评价^[6], 有 145 例为可能, 94 例为很可能, 27 例为无法评价, 6 例为未评价, 2 例为肯定。10 例右旋糖酐铁注射液 ADR 报告中有 6 例为可能, 4 例为很可能。

2.7 溶媒情况

有 54 例详细描述了药品用量和溶媒信息, 其中有 15 例 (27.78%) 蔗糖铁注射液溶媒的使用不合适, 见表 5。

表5 蔗糖铁注射液溶媒不适宜分布

Table 5 Unsuitable distribution of iron sucrose injection solvent

溶媒不适宜	项目	n/例	构成比/%
溶媒品种	葡萄糖注射液	2	13.3
溶媒用量	180 mg : 250 mL	1	6.7
	200 mg : 250 mL	11	73.3
	100 mg : 250 mL	1	6.7
合计		15	100

2.8 合并用药情况

284 例不良反应中有 28 例联合用药, 其中 19 例联合用药药物不详, 9 例有联用药物信息。9 例联合用药包括注射用头孢呋辛钠、注射用头孢唑肟钠、注射用头孢他啶、左卡尼汀注射液、注射用头孢西丁钠、卡络磺钠氯化钠注射液、注射用泮托拉唑钠、注射用核糖核酸 II、注射用还原型谷胱甘肽、前列地尔注射液, 4 例两药联用, 5 例是三药联用。

2.9 不良反应评分情况

在 284 份报告平均分为 78.95。分值 < 60 分的为 7 份 (2.46%); 分值 > 90 分的为 32 份 (11.27%), 其余 245 份 (86.27%) 分值为 60~90 分, 见表 6。

表 6 ADR 报告评分
Table 6 ADR report scores

项目	总分值	实际平均分	占比/%
报告时限	3	2.64	72.00
ADR 名称	8	7.87	99.25
通用名称	7	3.49	51.71
剂型	3	3.00	100.00
生产厂家	4	3.99	98.00
生产批号	4	3.97	98.00
用法用量	2	2.00	98.00
用药原因	2	1.72	59.00
原患疾病	2	1.99	100.00
关联性评价	3	1.63	56.00
ADR 分析	3	3.00	100.00
ADR 过程描述及处理情况			
原患疾病描述	3	1.56	18.00
用药情况	3	0.62	16.00
ADR 发生时间	3	0.92	56.00
采取措施干预 ADR 时间	3	0.82	42.00
终结时间	3	0.82	58.00
出现 ADR 的症状	8	6.24	97.25
出现 ADR 的体征	8	5.77	86.00
辅助检查	5	5.00	100.00
病情的动态变化	5	4.96	100.00
治疗措施	5	4.88	96.00
治疗后效果	3	2.97	96.67
其他项目缺项	1~2 项	2	1.82
	3 项以上	5	4.26
总计	100	78.95	78.20

3 讨论

江苏省药品不良反应监测中心在 2015 年 1 月 1 日—2019 年 12 月 31 日共收集到静脉用铁剂不良反应报告 284 例, 分别为 10 例右旋糖酐铁和 274 例

蔗糖铁。其中右旋糖酐铁最先获批, 对其安全性和不良反应的研究也较多^[7-10]。鉴于右旋糖酐铁的过敏反应具有不可预测性, FDA 要求右旋糖酐铁产品须标注“黑框警告”, 且使用前必须进行一定剂量测试。纳入本文研究的 10 例不良反应中, 静脉注射右旋糖酐铁引发的 ADR 以全身性损害为主, 有 3 例为严重不良反应, 其中 1 例过敏性休克患者死亡。该死亡病例的原患疾病为肝硬化、白血病、慢性胃炎、心功能不全, 患者基础疾病较多, 提示我们临床用药时对于基础疾病较多的患者需要给予更多的关注, 严格把握用药注意事项、禁忌症。

284 例不良反应中, 性别分布为: 男 89 例 (31.34%), 女 195 例 (68.66%), 两者有统计学差异 ($P < 0.05$)。究其原因, 女性因为月经量多、生育等原因, 患缺铁性贫血的几率更高^[11-12]。研究表明, 随着年龄的增加, 老年人患胃肠道恶性肿瘤引起的缺铁性贫血的比例也明显增加^[10]。提示育龄期女性应重视贫血类疾病的防治, 定期体检, 多食含铁丰富食物。对 60 岁以上老年人而言, 将胃肠镜检查作为健康体检的必选项目也十分必要。

在 274 例蔗糖铁注射液的 ADR 中, 皮肤及其附件的损害、用药部位损害、胃肠系统损害在 ADR 累及系统、器官分别排前 3 位。用药部位静脉炎是蔗糖铁注射液发生率最高的不良反应, 共有 35 例 (9.1%)。可能是由于蔗糖铁注射液为多核氢氧化铁 (III)-蔗糖复合物溶液, 浓度较高, 注射液进入人体后, 被网状内皮系统解离为蔗糖和铁, 并且铁剂对局部血管有很强的刺激作用, 因而静脉滴注时易导致静脉炎的发生^[13-15]。

在研究中发现, 284 例静脉用铁剂中存在一些用药不合理现象。有 15 例溶媒不适宜, 均为蔗糖铁, 其中 2 例溶媒不适宜, 13 例溶媒用量不适宜, 表现为溶媒用量过大。蔗糖铁为多核氢氧化铁-蔗糖复合物, 其稳定性受多种因素影响, 与溶剂、浓度均有关^[14]; 按照说明书, 蔗糖铁注射液只能与 0.9% 生理盐水混合使用, 静脉输液时 1 mL 最多只能稀释到 20 mL 0.9% 生理盐水中。有 28 例联合用药, 其中有 4 例联合不适宜, 19 例联合用药物不详, 无法判断是否存在配伍禁忌。

随着药物警戒制度的不断完善, ADR 报告已达到一定数量, 但研究发现国内外的 ADR 报告质量普遍较差^[16-18]。影响 ADR 上报的因素很多, 药品的上市时间、公众和医务人员对药物的关注度都会

影响具体药品 ADR 上报的数量和质量,而且不良反应上报多为自发式上报,有漏报、信息不完善、填写不规范等局限性。此次收集到的静脉用药 ADR 中,平均分为 78.95,分值 < 60 分为 7 份 (2.46%);而分值 > 90 分为 32 份 (11.27%),其余 245 份 (86.27%) 分值为 60~90 分。影响其报告质量的原因有用药情况、ADR 发生过程描述不全或缺失,以及用药原因与原患疾病混淆,药品不良反应分析与关联性评价结果不准确等。其中,“药品通用名称”得分率只有 51.71%,绝大部分是由于重要的合并用药漏填(溶媒漏填),这样无法判断溶媒使用的合理性。ADR 的发生过程描述也是影响上报质量的主要原因,也对本文分析点有着一定的影响,比如累及的组织、器官的描述不清。用药原因与原患疾病的填报混淆,对本文用药原因的统计结果造成误差。针对这几项缺陷区的改进,笔者认为通过信息化手段更容易实施,比如可以通过网站中 ADR 模板来提醒,就像医生病历系统一样,每一步都详细分解,会更容易解决描述缺失的情况。不良反应上报机构以后也要定期组织不良反应报告质量评估工作,为药物警戒提供高质量数据。

静脉用铁剂的不良反应报告中暴露了不少不合理用药问题,安全、有效、合理的使用药物仍是临床当务之急。同时静脉用药不良反应报告表在规范性和完整性方面的填报质量仍有待提高。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Basavareddy A. A rare occurrence of intrauterine death following an allergic reaction to iron sucrose [J]. *Indian J Pharmacol*, 2020, 52(1): 53-55.
- [2] 李红梅, 司峻岭, 王艳敏. 蔗糖铁注射液致肺间质水肿伴双下肢水肿 1 例 [J]. *中国药物警戒*, 2019, 16(3): 191-192.
- [3] 王 琴, 杨方方, 步仰高, 等. 蔗糖铁注射液致急性喉头水肿 [J]. *药物不良反应杂志*, 2020, 22(2): 111-112.
- [4] 吴小枫, 林 珍, 史 涛. 蔗糖铁注射液致重症多形红斑型药疹 1 例 [J]. *中国药物警戒*, 2017, 14(7): 443, 445.
- [5] 国家药品不良反应监测中心. WHO 药品不良反应术语集 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2003.
- [6] 国家药品不良反应检测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册 [EB/OL]. (2005-09) [2008-07]. https://www.cdr-adr.org.cn/tzgg_home/201507/t20150721_39759.html
- [7] 张晓红. 血液透析患者肾性贫血的静脉补铁临床应用分析 [J]. *中国社区医师*, 2020, 36(7): 45-47.
- [8] 张均钧, 华燕艳. 右旋糖酐铁与蔗糖铁治疗胃大部切除术后缺铁性贫血的疗效及安全性比较 [J]. *中国药房*, 2015, 26(9): 1205-1207.
- [9] Akhemonkhan E, Parian A, Carson K A, et al. Adverse reactions after intravenous iron infusion among inflammatory bowel disease patients in the United States, 2010-2014 [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(8): 1801-1807.
- [10] Nguyen P V, Latour J. Ferric gluconate complex in elderly hospital inpatients without terminal kidney failure [J]. *Can J Hosp Pharm*, 2018, 71(3): 173-179.
- [11] 李志华, 刘 杰, 张 玲, 等. 成人缺铁性贫血 581 例病因回顾性调查分析 [J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(18): 3096-3098.
- [12] 李云龙. 成人缺铁性贫血患病的影响因素研究 [D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2020.
- [13] 王玉莉. 静脉输注蔗糖铁所致静脉炎的原因及其预防和护理方法探讨 [J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(14): 2505-2507.
- [14] 林琪望. 蔗糖铁注射液治疗产后贫血的不良反应和护理 [J]. *海峡药学*, 2020, 32(4): 218-219.
- [15] 廖 霞, 宁 宁, 朱红彦, 等. 蔗糖铁注射液致静脉炎相关因素的 Logistic 回归分析 [J]. *中华现代护理杂志*, 2018, 24(10): 1174-1179.
- [16] 牛 瑞, 冯变玲, 林 蓉. 国际药品不良反应报告的研究进展 [J]. *中国合理用药探索*, 2020, 17(1): 24-27.
- [17] Plessis L, Gómez A, Garc á N, et al. Lack of essential information in spontaneous reports of adverse drug reactions in Catalonia-a restraint to the potentiality for signal detection [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(6): 751-758.
- [18] Durrieu G, Jacquot J, Mège M, et al. Completeness of spontaneous adverse drug reaction reports sent by general practitioners to a regional pharmacovigilance centre: A descriptive study [J]. *Drug Saf*, 2016, 39(12): 1189-1195.

[责任编辑 高 源]