

# 2007—2011年国家避孕药品不良反应报告关联性评价分析<sup>Δ</sup>

陈颖\*,朱向琚,李瑛<sup>#</sup>(国家人口计生委计划生育药品不良反应监测中心/江苏省计划生育科学技术研究所,南京 210036)

中图分类号 R969.3 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)14-1303-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.14.22

**摘要** 目的:提高我国避孕药品不良反应(ADR)监测评价水平。方法:对国家人口计生委计划生育 ADR 监测中心 2007—2011 年收集到的 1 572 例避孕药品 ADR 报告进行关联性评价。结果:1 572 例 ADR 报告以“很可能”的一般报告居多,有 1 029 例,占 66.00%,主要涉及口服避孕药(567 例)和皮下埋植剂(415 例);ADR 评价为“很可能”的口服避孕药排序靠前的 ADR 类型主要为月经问题、血压升高等。结论:对个例报告进行关联性评价是提取可靠信号的基础和重要内容,因而需进一步提升基层业务人员的报告意识和关联性评价水平。

**关键词** 避孕药品;不良反应;关联性评价

## Analysis of Relationship Evaluation of State Contraceptives Adverse Drug Reaction Reports from 2007 to 2011

CHEN Ying, ZHU Xiang-jun, LI Ying (State Contraceptives Adverse Reaction Surveillance Center/Jiangsu Institute of Planned Parenthood Research, Nanjing 210036, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To improve the level of contraceptives adverse drug reaction (ADR) monitoring in China. METHODS: The relationship of 1 572 contraceptives ADR reports collected by State Contraceptives Adverse Reaction Surveillance Center (SCARS) from 2007 to 2011 were evaluated. RESULTS: The majority of the total 1 572 ADR cases were the “very probable” general reports, and there were 1 029 cases, accounting for 66.00%, mainly related to the oral contraceptives (567 cases) and subcutaneous implants (415 cases). The types of ADR, which took up the top in the list of “very probable” oral contraceptives, were mainly problem of menstruation, increase of blood pressure, etc. CONCLUSIONS: It is the basic and important content to extract reliable signals by evaluating the relationship of case report, which is suggested to enhance the awareness of ADR reporting and improve the level of ADR relationship assessment of the professional staffs in primary areas.

**KEY WORDS** Contraceptive; Adverse drug reaction; Relationship evaluation

药品不良反应/事件(ADR/ADE)病例报告是药物警戒的主要信息来源,单个 ADR/ADE 报告质量和分析评价的可靠性是药物警戒的基础。对单个 ADR/ADE 报告的评价主要包括 ADR/ADE 报告性质及关联性评价两部分内容。避孕药品作为一种特殊的药品<sup>[1]</sup>,具有健康人使用、使用人数众多、个体使用周期长、政府采购和免费发放的特点,因而尤其需要重视其安全性方面的监测和研究。单个 ADR/ADE 病例报告的因果关系评价是 ADR 报告可靠程度评价的重要内容<sup>[2]</sup>。为获得标准化评价结果,许多国家应用了各种标准化的因果评价方法。世界卫生组织乌普萨拉监测中心(WHO-UMC)、人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)均建立了因果关系评价标准和方法,我国目前采用的正是 WHO-UMC 的方法<sup>[1]</sup>。本文主要从报告性质和关联性评价角度,对 2007—2011 年国家避孕药品 ADR 进行分析,旨在提高我国避孕药品 ADR 监测评价水平。

Δ 基金项目:“十一五”国家科技支撑计划课题“避孕药具上市后监测和风险再评价研究”(No.2006BA115B07);江苏省科技厅项目“避孕药具监测数据挖掘与风险评价模型研究特色业务建设”(No.BM2012062)

\* 主管药师。研究方向:临床药学与不良反应监测。电话:025-86576027。E-mail:lidiachenying@126.com

<sup>#</sup> 通信作者:教授,博士研究生导师。研究方向:药物流行病学。电话:025-86576001。E-mail:liyong2008@jssmail.com.cn

## 1 资料来源与方法

资料来源于国家人口计生委计划生育药品 ADR 监测中心(以下简称“中心”)2007—2011 年收集到的 1 572 例避孕药品 ADR 报告。ADR 报告性质主要指新的、一般的及严重的 ADR 分级。关联性评价按照国家食品药品监督管理局 ADR 监测中心制定的肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价 6 级因果关系分析评价标准进行判断。

## 2 结果

### 2.1 发生 ADR 患者的年龄分布

1 572 例 ADR 均为 18 岁以上育龄妇女使用避孕药品发生的 ADR。年龄最小者 18 岁,最大者 50 岁。其中以 30~39 岁发生 ADR 者居多,50 岁以上仅有 8 人(0.51%)。发生 ADR 患者的年龄分布见表 1。

### 2.2 ADR 累及器官或系统及临床表现

1 572 例 ADR 累及多个器官或系统,主要为女性生殖系统损害(占 56.23%),以月经间期出血为主;其次是胃肠系统损害(占 13.36%),以恶心、呕吐较常见;再次为代谢和营养障碍(占 8.97%)。ADR 累及器官或系统及临床表现见表 2。

### 2.3 ADR 报告性质与关联性评价结果

我中心按照不同报告性质分别对 1 572 例避孕药品 ADR 报告进行关联性评价(见表 3)。其中,严重报告仅有 13 例

表1 发生ADR患者的年龄分布

Tab 1 Distribution of patient's gender and age in ADR cases

年龄,岁	例数	构成比,%
18~29	482	30.66
30~39	720	45.80
40~49	362	23.03
≥50	8	0.51
合计	1572	100

表2 ADR累及器官或系统及临床表现

Tab 2 Organs or systems involved in ADR and its clinical manifestations

累及器官或系统	例数	构成比,%	主要临床表现
女性生殖系统	884	56.23	月经间期出血、月经紊乱、闭经、月经过多、乳房肿胀
胃肠系统	210	13.36	恶心、呕吐、腹泻、厌食
代谢和营养障碍	141	8.97	体质量增加、高脂血症、下肢水肿、眼周水肿
心血管系统一般损害	128	8.14	高血压、血压升高
皮肤及其附件	91	5.79	黑色素沉着病、皮肤瘙痒、皮疹、痤疮、生殖器瘙痒
全身性	26	1.65	过敏反应、寒战、腹痛、全身无力、腹部胀大、发热
中枢及外周神经系统	25	1.59	头晕、头痛、偏头痛
肝胆系统	16	1.02	肝功能异常、胆囊炎
用药部位	4	0.25	局部麻木、局部用药反应
视觉系统	3	0.19	视觉异常、眼睛痛
心外血管	2	0.13	下肢静脉血栓形成
红细胞异常	1	0.06	贫血
免疫功能紊乱	1	0.06	感染
神经紊乱	1	0.06	失眠
心率及心律紊乱	1	0.06	心律失常
肿瘤	1	0.06	畸胎瘤
其他	37	2.35	不全药物流产、药物流产失败、血脂异常、紧急避孕失败、右附件囊肿
合计	1572	100	

(0.83%),其余1559例(99.17%)为一般报告,未收集到新的报告。1572例报告经中心人员逐一核实,关联性评价结果分别为:肯定5例,很可能1037例,可能523例,可能无关7例,没有待评价和无法评价的报告。在严重和一般报告中,关联性评价结果均以“很可能”居多,分别为8例和1029例。避孕药品ADR报告关联性评价结果见表3。

表3 ADR报告关联性评价结果

Tab 3 Results of relationship evaluation for ADR reports

关联性评价结果	严重报告		一般报告		合计	
	例数	构成比,%	例数	构成比,%	例数	构成比,%
肯定	0	0	5	0.32	5	0.32
很可能	8	61.54	1029	66.00	1037	65.97
可能	4	30.77	519	33.29	523	33.27
可能无关	1	7.69	6	0.38	7	0.45
合计	13	100	1559	100	1572	100

#### 2.4 严重报告的关联性评价情况

13例避孕药品严重ADR报告中,除1例(畸胎瘤)关联性评价为可能无关外,其余报告包括很可能8例,分别为异位妊娠4例(服用紧急避孕药3例、服用药物流产药1例)、复方短效口服避孕药致下肢静脉血栓形成2例(去氧孕烯/炔雌醇片和醋酸环丙孕酮/炔雌醇片各1例)<sup>[3]</sup>,复方短效口服避孕药致高血压2例(复方醋酸甲地孕酮片和复方炔诺酮片各1例);可能4例,分别

为紧急避孕药失败致异位妊娠、皮下埋植术后卵巢早衰、皮下埋植术后卵巢囊肿、药物流产后慢性盆腔炎继发不孕各1例。

#### 2.5 一般报告关联性评价为“肯定”的情况

1572例ADR报告中,仅有5例一般报告完全符合关联性评价中“肯定”的评定标准。5例报告分别为复方左炔诺孕酮片致月经间期出血、左炔诺孕酮炔雌醇片致类早孕反应、三相避孕片致偏头痛、醋酸甲羟孕酮注射液致月经紊乱、壬苯醇醚膜致白带增加各1例。该5例报告均为单一用药,ADR发生在用药之后,停药后反应即停止或减轻、好转,再次使用,反应再现或加重;ADR有文献资料佐证,并可除外原患疾病等其他混杂因素影响。即5例报告均符合“肯定”标准关于时间、类型、去激发、再激发和合并用药因素等5方面问题回答。

#### 2.6 一般报告关联性评价为“很可能”的情况

在一般报告中,关联性评价为“很可能”的报告占66.00%(1029例/1559例),本文对该部分报告按照药品类型归类(见表4),其中口服避孕药和皮下埋植剂所占比例最高,分别为55.1%(567例)和40.33%(415例),二者共计占关联性评价为“很可能”的一般报告的95.43%。

表4 “很可能”一般报告的不同药品类型分布

Tab 4 Distribution of drug types in “probable” general ADR reports

药品类型	例数	构成比,%
口服避孕药	567	55.10
皮下埋植剂	415	40.33
药物流产药	22	2.14
外用杀精剂	13	1.26
注射避孕针剂	12	1.17
合计	1029	100

由于关联性评价为“很可能”的报告中,口服避孕药和皮下埋植剂所占比例最高,因此分别对二者的ADR类型作进一步分类。

口服避孕药中,排序列前5位的ADR类型(见表5)分别为月经问题、血压升高、类早孕反应、面部色素沉着和血脂问题,前3项共计占“很可能”口服避孕药报告总数的66.14%。

表5 “很可能”口服避孕药前5位ADR类型排序

Tab 5 Top 5 ADR types in the list of “probable” oral contraceptives

不良反应类型	例数	构成比,%
月经问题	167	29.45
血压升高	114	20.11
类早孕反应	94	16.58
面部色素沉着	50	8.82
血脂问题	48	8.47

在关联性评价为“很可能”的皮下埋植剂报告中,出现的ADR主要为月经问题,占94.22%(391例)。

#### 2.7 报告表质量评估与自动关联性评价

本中心曾从真实性、完整性、规范性方面对报告表的质量作过评估。以2009年全年避孕药品ADR报告为例,ADR分析和关联性评价是规范性方面仅次于批号的失分项,因该项失分的报告比例为28.0%<sup>[4]</sup>。

为尽可能减少由于个人经验、水平差异导致的关联性评价错误,同时减轻基层人员的填报负担,本中心自2009年6月以来,自主开发应用了计算机自动关联性评价。即填报人员在避孕药品ADR报告表填写过程中,仅需对ADR分析中的5个

# 我国ADR的损害救助现状与国外典型案例分析

曹毅\*,王建平(浙江省中医院/浙江中医药大学第一临床医学院,杭州 310006)

中图分类号 R969.3 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)14-1305-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.14.23

**摘要** 目的:探讨我国ADR损害救助立法的必要性和可能性。方法:通过对国外ADR损害救助典型案例的介绍,对比我国近年发生的ADR损害案件诉讼现状。结果:我国相关主管部门对ADR损害救助方面的监管和检察上存在不足。结论:我国建立相关ADR损害法律救助体系十分必要。

**关键词** ADR;损害救助;立法

## Status Quo of ADR-induced Harm Relief in China and Analysis of Typical Cases Abroad

CAO Yi, WANG Jian-ping (Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medical/The First Affiliated Medical College of Zhejiang University of TCM, Hangzhou 310006, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the necessity and possibility of legislation for ADR-induced harm relief in China. METHODS: The typical ADR-induced harm relief cases abroad were introduced, and compared with the status quo of lawsuits in recent years concerning ADR-induced harms in China. RESULTS: There were shortcomings in administrative regulations and supervisions concerning ADR-induced harm relief in China. CONCLUSIONS: It is absolutely necessary to establish a legal relief system for ADR-induced harms in China.

**KEY WORDS** ADR; Harm relief; Legislation

问题进行回答,计算机即可通过“自动评价”按钮对避孕药品和ADR间的关联性作出判断。经比较,自动关联性评价应用之前(2007年1月至2009年5月),关联性评价错误率为34.2%,应用后1年(2009年6月至2010年6月),该数值下降为25.6%。

### 3 讨论

避孕药品的使用人群为育龄妇女,因此ADR集中发生在18~50岁女性人群中,主要累及女性生殖系统。中青年女性为避孕药品主要使用对象,故而40岁以内女性发生ADR的比例较高。

本中心收集到的严重病例报告数较低,这可能是由于一些严重病例通常有在医院就诊治疗的经历,计生机构技术服务人员仅能在ADR发生后的随访服务中向妇女了解到事件大致经过,缺乏医院病历号/门诊号、住院记录等一手资料。建议建立“首诊登记制度”,实现避孕药品生产厂家、批号等重要信息的追踪,以提高严重病例报告比例。

本次评价的报告中,关联性评价结果为“肯定”的仅有5例,且均为一般报告。由于肯定的关联性评价标准较高,尤其在发生严重ADR之后,出于伦理学考虑,医师不会建议妇女再次使用同一避孕药品,因此“肯定”的严重报告理论上难以收集。“很可能”比“肯定”的级别略低,但仍提示了ADR与用药间的密切关系。本文提示中心需提高对口服避孕药和皮下埋植剂方面相关ADR信息的关注度。

有7例报告的关联性评价为“可能无关”,其中1例性质为严重。“可能无关”意味着ADR的发生与避孕药品的使用之间可能没有直接的因果关系,但为了避免由于基层报告人员对关联性评价判断错误而发生漏报,仍鼓励基层人员按照“可疑即报”的原则,积极上报收集到的避孕药品ADR。

\*主任医师,教授,博士研究生导师,医学博士。研究方向:皮肤病、医院管理。电话:0571-87072980

在药物警戒工作中,对药品-ADE进行因果关系分析,是药品风险管理工作之一,同时也是药物安全性监测中最具挑战性的工作之一<sup>[5-6]</sup>。本中心目前使用的计算机自动关联性评价技术是基于ADR/ADE因果关系评价方法中的综合分析推理法。该程序作为弥补人工评价中固有缺陷的一种辅助技术手段,其应用效果的实现取决于人工对于ADR分析中有关时间、类型、去激发、再激发、合并用药因素等5方面问题的判断。只有医师上报的信息准确、完整,并按照报告表要求规范填写,才能完成对个例报告的有效关联性评价,为进一步的数据挖掘、信号提取提供科学依据。在报告表填报内容真实、规范、完整的基础上,现有的关联性评价方法可以对个例避孕药品-ADE间的因果关系作出初步判断。但由于该方法仅适用于针对个案病例报告与ADE间因果关系的判断,对避孕药品ADE的集中评价仍有待进一步探索。

### 参考文献

- [1] 杨华,魏晶,王嘉仡,等.药品不良反应/事件报告评价方法研究[J].中国药物警戒,2009,6(10):581.
- [2] 管玫,钟光德,黄文志,等.药品不良反应病例报告评价标准的探讨[J].中国药房,2008,19(26):2054.
- [3] 朱向珺,申素琪,李瑛.2例口服避孕药致静脉血栓栓塞不良反应的报告分析与评价[J].中国医药指南,2011,9(21):337.
- [4] 陈颖,朱向珺,李瑛.2009年度国家避孕药品不良反应报告质量评估[J].中国药物警戒,2011,8(1):50.
- [5] Brian LS, Stephen EK. *Textbook of pharmacoepidemiology*[M]. John Wiley & Sons (Asia) Pte Ltd, 2008:256-264.
- [6] Manel SW, Inna P, Nicholas R.快速报告标准之二:严重性及因果关系评价[J].西安杨森药品安全部,译.中国药物警戒,2009,6(5):317.

(收稿日期:2012-08-01 修回日期:2013-01-02)