

世界卫生组织、美国与欧盟复方口服避孕药使用标准和指南介绍及启示^Δ

朱向琚*, 张学宁, 李 瑛[#](江苏省计划生育科学技术研究所, 南京 210036)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)31-4324-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.31.02

摘要 目的:为修订和完善我国复方口服避孕药(COCs)的使用标准和指南提供参考。方法:对世界卫生组织(WHO)、美国与欧盟的COCs使用标准和指南进行介绍和比较。结果与结论:WHO曾先后制定了《避孕方法选用的医学标准》(MEC)、《避孕方法使用的选择性实用建议》(SPR)、《避孕节育知情选择咨询指南》和《计划生育服务提供者手册》等4部关于COCs的使用标准和指南。其中,MEC按照使用者的具体情况进行了适用、慎用、相对禁忌证、绝对禁忌证等分级;SPR主要介绍了如何安全、有效地使用各种避孕方法的具体内容;《避孕节育知情选择咨询指南》使用导读卡的模式,可快速查询避孕节育临床知情选择中的具体方法和步骤;《计划生育服务提供者手册》可为在一线工作的计划生育服务提供者进行实际的工作指导。美国在WHO MEC和WHO SPR的基础上,对个别项目进行了修改和补充,包括对母乳喂养者、COCs对复发深静脉血栓/肺栓塞风险的分级等。欧盟则早于WHO及美国制定了COCs的使用标准和指南,并不断根据最新的循证医学证据对COCs的关键风险点和特定品种进行了提示和更新,包括重新评估使用COCs后的血栓栓塞风险和对达英35[®]及其仿制药的特别安全提示等。我国应基于WHO、美国与欧盟的COCs使用的最佳证据,结合国情,为广大使用者和医护人员提供最新的、明确的COCs使用标准和指南。

关键词 复方口服避孕药;使用标准;指南

Introduction and Enlightenment of Compound Oral Contraceptives Usage Criteria and Guideline Issued by WTO, US and Europe Union

ZHU Xiang-jun, ZHANG Xue-ning, LI Ying (Jiangsu Institute of Planned Parenthood Research, Nanjing 210036, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide the reference for verifying and improving the usage criteria and guidelines of compound oral contraceptives(COCs) in China. METHODS: The usage criteria and guidelines of COCs were introduced and compared issued by WHO, US and European Union (EU). RESULTS & CONCLUSIONS: WHO has established 4 standards and guidelines for COCs, i.e. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use* (MEC), *Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use* (SPR), *Decision-making Tool for Family Planning Clients and Providers*, *Family Planning: A Global Handbook for Providers*. According to the specific circumstances of the user, MEC has been divided into 4 levels according to the situation of users, i.e. suitable for use, use cautiously, relative contraindication, absolute contraindication. SPR mainly describes the specific issues of how to use various contraception methods safely and effectively. The reading card mode for *Decision-making Tool for Family Planning Clients and Providers* can query specific methods and steps of contraceptive informed choice fast. *Family Planning: A Global Handbook for Providers* can provide practical guide for the family planning service providers in the first line. On the basis of WHO MEC and SPR, some projects are modified and added in the US MEC and SPR, including the classification of breast feeding, the risk grade of DVT/PE recurrence, etc. EU have formulated COCs criteria and guidelines earlier than WHO and US; the key points and specific varieties of COCs are prompted and updated based on the latest evidence-based medicine, including a new assessment of the risk of thrombosis after using the COCs, the special safety tips for the use of Diane 35[®] and its generics. Concerning the optimal evidences of current COCs usage of WHO, US and EU, combined with domestic situation, our country may provide the clear and up-to-date usage criteria and guidelines of COCs for its users and medical staff.

KEYWORDS Compound oral contraceptives; Usage criteria; Guideline

复方口服避孕药(COCs)因其具有高效、安全、使用方便等特点,近年来已逐渐被国内外较多育龄妇女接受。自1996年开始,世界卫生组织(WHO)按照循证、共识的原则先后制定了

^Δ 基金项目:中央财政专项;江苏省人口和计划生育委员会科技项目(No.JSFPC2014011)

* 副主任药师。研究方向:药事管理。电话:025-86576027。E-mail:zhu.xiangjun@163.com

[#] 通信作者:教授,博士生导师。研究方向:药物流行病学。电话:025-86576000。E-mail:liyong2008@qq.com

计划生育技术服务的系列标准和指南,包括《避孕方法选用的医学标准》(MEC)、《避孕方法使用的选择性实用建议》(SPR)、《避孕节育知情选择咨询指南》和《计划生育服务提供者手册》等。这4部使用标准和指南的内容各有侧重,可作为各国制订和修订本国COCs使用标准和指南的依据,并根据循证医学的最新证据进行定期更新。其中,美国在WHO MEC的基础上,更新、完善了自己的COCs使用标准和指南。欧盟更早于WHO和美国制定了COCs使用标准和指南。我国的COCs使用标准和指南与国外相比,其内容相对概括和简单,极有必要

根据当前国内外最新的COCs临床证据进行修订和完善。笔者对WHO、美国及欧盟COCs的最新使用标准和指南进行介绍和比较,为修订和完善我国新的COCs使用标准和指南提供参考。

1 WHO的COCs使用标准和指南简介

1.1 WHO MEC

WHO MEC第1版于1996年出版,此后先后更新过3次:第2版于2000年出版,第3版于2004年出版,第4版于2008年出版。其主要介绍了使用COCs的安全性问题,即什么人可以安全地使用COCs^[1]。对于COCs的适用性,其按照使用者的情况分为以下4种级别:(1)此种情况对COCs的使用无限制,即适用;(2)使用COCs的益处一般大于理论上或已证实的风险,即慎用;(3)理论上或已证实的风险通常大于使用COCs的益处,即属于相对禁忌证;(4)使用COCs对健康有不可接受的风险,即属于绝对禁忌证。此外,该标准按照育龄妇女的个体特征和生育史、心血管疾病、风湿性疾病、神经系统情况、抑郁性疾病、生殖道感染和异常、艾滋病、其他感染、内分泌系统情况、胃肠道情况、贫血、药物相互作用等不同情况,对COCs的使用级别进行了规定。

1.2 WHO SPR

WHO SPR第1版于2002年出版,第2版于2005年出版^[2]。其主要介绍了如何安全、有效地使用各种避孕方法的具体内容,包括COCs不良反应的处理、不同避孕方法的更换等。其中就各种避孕方法提出了33个最常见的问题,有7个问题涉及到COCs:(1)何时可以开始使用;(2)漏服的措施;(3)服用后发生呕吐或严重腹泻的处理;(4)在提供COCs前应进行的检查和化验;(5)在初诊和随访时应向使用对象提供的分量;(6)对使用对象如何进行适当的随访;(7)服务人员如何确认

使用对象怀孕与否。

1.3 WHO的《避孕节育知情选择咨询指南》

WHO的《避孕节育知情选择咨询指南》于2005年出版^[3],其在编排上更有特点,使用导读卡的模式,使临床在选择避孕药具时涉及到的专业知识深入浅出,方便查询,还用各种图标展示了避孕节育知情选择中的技巧和步骤,成为临床使用过程中方便、有效的快速查询工具。在该指南中,具体涉及到COCs的内容有:品种介绍、适用人群、使用帮助、使用方法、开始使用的时间、可能的副反应、随访、漏服措施、注意事项等。

1.4 WHO的《计划生育服务提供者手册》

WHO的《计划生育服务提供者手册》于2007年出版^[4],其编写目的是为在一线工作的计划生育服务提供者进行实际工作指导,因此在内容的设置和排版上具有较强的指导性、实用性和可操作性,并对各种避孕方法给予了更详细的介绍。在该手册中,对COCs有一个专门的章节进行介绍,包括基本概念、避孕机制、提供药物的要点、不良反应、健康益处和风险、适用人群、医学选用标准(以问答形式)、何时开始服药、对不良反应的处理建议、服药方法、漏服措施、随访、是否需要更换避孕方法、连续使用、药物使用问答等。

2 美国的COCs使用标准和指南简介

2.1 美国的MEC

继第4版WHO MEC之后,美国疾病预防控制中心于2010年发布了美国的MEC(US MEC)^[5]。US MEC与WHO MEC一样,按使用者的具体情况分为4种级别,但对其中部分内容进行了修改和增加,并对修改和增加的部分进行了系统性回顾分析,纳入了一些新的证据。US MEC与WHO MEC中关于COCs的部分区别见表1。

表1 US MEC与WHO MEC中关于COCs的部分区别
Tab 1 Partial differences of COCs between in US MEC and in WHO MEC

US MEC		WHO MEC		区别
情况	分级	情况	分级	
母乳喂养者产后<1个月	3	母乳喂养者产后<6周	4	美国卫生及公共服务部推荐婴儿在出生后4~6个月采用母乳喂养,最好能喂养至满6个月,理想状态应喂养至满周岁(WHO MEC无此内容)
母乳喂养者产后1~6个月	2	母乳喂养者产后6周至6个月	3	
复发深静脉血栓/肺栓塞(DVT/PE)风险较低(不存在危险因素)	3	复发DVT/PE风险较低(不存在危险因素)	4	抗凝治疗会导致一些妇科疾病出现并发症风险,如出血性卵巢囊肿和严重月经过多。激素类避孕方法对于预防及治疗这些并发症有益处。当将一种避孕方法作为一种治疗手段而不仅仅作为避孕使用时,风险/收益比也许会不同,并应对每个个体进行考虑(WHO MEC无此内容)
减肥手术史				
限制型手术:减少胃容积(垂直加带胃间隔术、腹腔镜可调节胃束带、腹腔镜胃袖状切除术)	1			
吸收不良型手术:通过缩短功能性小肠长度以减少营养及热量的吸收(胃旁路术、胰胆分流)	3	无	无	无特别提示
围产期心脏病				
心脏功能正常或轻度受损(纽约心脏病协会心功能分级I级或II级;对患者活动无限制或患者活动轻度受限)				
I级<6个月	4	无	无	无特别提示
II级≥6个月	3			
心脏功能中度或重度受损(纽约心脏病协会心功能分级III级或IV级;患者活动严格受限或应完全休息)	4			
类风湿性关节炎				
正在进行免疫抑制治疗	2	无	无	无特别提示
未进行免疫抑制治疗	2			
子宫内膜增生症	1	无	无	无特别提示
炎症性肠炎(溃疡性结肠炎、克罗恩病)	2/3	无	无	患有轻度肠炎的妇女,没有其他静脉血栓栓塞(VTE)危险因素,适用2级;患有肠炎并有VTE增加危险的妇女(如活动性或广泛性病变、手术、固定、使用糖皮质激素、维生素缺乏、体液缺失),适用3级(WHO MEC无此内容)
实体器官移植				
有并发症:移植失败(急性或慢性)、排斥反应、心脏移植血管病变	4	无	无	无特别提示
无并发症	2			布加氏综合征妇女不可使用COCs,因为会增加血栓风险(WHO MEC无此内容)

2.2 2013年版US SPR

2013年版US SPR^⑥是从第2版WHO SPR的基础上修改而来的,详细规范了如何在实际情况中使用COCs。US MEC的关注点在于为不同健康状况的女性推荐安全的避孕方法,而US SPR的关注点在于不同的避孕方法如何应用。

与WHO SPR相比,US SPR的内容大多数是相同的,但更加具体并增添了一些新的内容。而且,US SPR在每一条建议及措施后都有相关的科学循证依据及分析内容,主要集中在以下几个方面:(1)在刚开始使用COCs之前进行的检查和化验(明确了血压检查为必查项目;细化了WHO SPR中用于特殊人群的预防保健、诊断或评估可疑疾病的相关实验室检查,如血糖、血脂、肝脏酶、与凝血相关的突变等项目);(2)迟服或漏服的补救措施(WHO SPR是根据COCs的激素含量来分类说明漏服的补救措施。而US SPR则首先在明确迟服和漏服的概念之后,直接说明各种漏服情况的补救措施);(3)增加了延长或连续使用COCs后的不规则出血问题及相应措施。

3 欧盟的COCs使用标准和指南简介及关于达英35[®](通用名:炔雌醇环丙孕酮片)及其仿制药的特别信息

3.1 欧盟1987年的COCs使用标准和指南

欧盟于1987年制订了COCs使用标准和指南^[7],其规定在COCs的包装及说明书上应告知使用者以下内容:该药品的自然属性(性状、种类等)、应咨询医师的内容、如何使用该药品的说明、该药品一般性的信息和建议、药品相关不良反应。

3.2 欧盟2014年的COCs使用标准和指南

2014年,欧盟对COCs使用标准和指南进行了更新,更新的具体内容包括患者须知、医疗专业人士须知、药物信息等^[8]。重点关注了使用COCs后的血栓栓塞风险,认为COCs防止意外妊娠产生的利益远大于其可能引起的VTE风险,医师在帮助使用者选择合适的避孕方法时,应权衡VTE风险和COCs带来的避孕益处^[9]。

3.3 2013年欧盟关于达英35[®]及其仿制药的特别信息

2013年,欧盟人用药物互认及非集中程序协调组(CMDh)批准了欧洲药品管理局药物安全风险评估委员会的建议,发布了关于达英35[®](含2 mg 醋酸环丙孕酮及35 mg 炔雌醇)的特别提示。其内容包括:在使用该药前需仔细阅读说明书,达英35[®]及其仿制药仅用来缓解与雄激素依赖相关的严重痤疮(无论有无脂溢性皮炎)和育龄期妇女多毛症;且用于治疗痤疮时,该药应在典型治疗或系统抗炎治疗失败后使用;该药有发生VTE的风险,如出现腿部肿痛、呼吸急促、胸部剧痛等症状时应立即就医等方面的安全信息^[10]。

4 对我国的启示

我国目前的COCs相关使用标准和指南存在于两部计划生育国家级指南中,即由中华医学会计划生育学分会主编的《计划生育临床技术操作规范》和《计划生育临床诊疗指南》。其距今已有较长时间,期间我国又陆续出现了一些新型COCs品种,国际上也不断出现一些最新的COCs临床安全性及有效性使用证据,但该领域很多优秀科研成果目前尚未得到充分利用和转换。因此,笔者认为,我国亟需针对这些问题对COCs使用标准和指南进行修订和完善。鉴于WHO、美国与欧盟的COCs使用标准和指南从不同角度为患者提供了选择各种避孕方法的建议,不断了解、追踪国际上最新的COCs使

用标准和指南,将对我国完善和修订COCs使用标准和指南具有借鉴意义,并可使我国的COCs使用者和提供者在充分了解COCs信息的基础上,按照最新的使用标准和指南进行健康效益与风险的权衡。

参考文献

- [1] Department of Reproductive Health, WHO. *Medical eligibility criteria for contraceptive use*[S].2010-08-20.
- [2] Department of Reproductive Health, WHO. *Selected practice recommendation for contraceptive use*[S].2004-07-05.
- [3] WHO. *Decision-making tool for family planning clients and providers*[EB/OL]. (2007-09-10) [2014-05-30].http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/dmt_cdrom/en/.
- [4] WHO. *Family planning: a global handbook for providers* [EB/OL]. (2011-03-12) [2014-05-15].http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9780978856373_eng.pdf?ua=1.
- [5] Centers for Disease Control and Prevention.U.S. *Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010: adapted from the World Health Organization medical eligibility criteria for contraceptive use: 4th edition*[EB/OL]. (2010-06-18) [2014-05-16].<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5904a1.htm>.
- [6] Centers for Disease Control and Prevention.U.S. *Selected practice recommendations for contraceptive use, 2013: adapted from the World Health Organization selected practice recommendations for contraceptive use: 2nd edition*[EB/OL]. (2013-12-15) [2014-05-12].<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6205a1.htm>.
- [7] European Medicines Agency. *User leaflet on oral contraceptives*[EB/OL]. (2009-09-20) [2014-05-12].http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003776.pdf.
- [8] European Medicines Agency. *PhVWP monthly report on safety concerns, guidelines and general matters*[EB/OL]. (2009-10-18) [2014-05-10].http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/10/WC500006181.pdf.
- [9] European Medicines Agency. *Benefits of combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks* [EB/OL]. (2014-06-02) [2014-07-17].http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Combined_hormonal_contraceptives/European_Commission_final_decision/WC500160277.pdf.
- [10] European Medicines Agency. *European Medicines Agency starts safety review of Diane 35 and its generics*[EB/OL]. (2013-02-19) [2014-07-18].http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/02/WC500138604.pdf.

(收稿日期:2014-12-24 修回日期:2015-05-25)

(编辑:杨小军)