

含屈螺酮的口服避孕药可能增加妇女非致死性静脉血栓的风险

【作者】 宁颖¹ 刘治军²

1 江苏省淮安市妇幼保健院药剂科 (江苏淮安 223002)

2 卫生部北京医院药学部 (北京 100730)

【摘要】 **目的** 关注含屈螺酮 (drospirenone) 的口服避孕药可能增加妇女静脉血栓的风险, 为中国临床医生提供最新的相关信息和参考。**方法** 检索相关文献, 结合国内外权威药品监管机构的建议, 对相关研究进行分析和综述。**结果** 6项已发表的用来评估含屈螺酮的避孕药是否增加静脉血栓风险的主要流行病学研究, 其结论不一致: 2项FDA和欧洲药品监管机构所要求的上市后研究没有显示含屈螺酮产品与含左炔诺孕酮 (levonorgestrel) 或其他孕激素产品在增加静脉血栓风险方面有差异。2009年发表的2份报告指出, 与含左炔诺孕酮的避孕药相比, 服用含屈螺酮的避孕药的妇女静脉血栓的风险高达1.5~2倍。2011年在英国医学杂志 (BMJ) 上发表的2篇研究更是认为静脉血栓的风险高达2~3倍。**结论** 最近2年的研究结果一致倾向于含屈螺酮的口服避孕药可能增加妇女静脉血栓的风险, 这有待于药品监管机构进一步分析研究, 而临床上含屈螺酮的口服避孕药应该谨慎用于有血栓风险的患者。

【关键词】 屈螺酮; 口服避孕药; 静脉血栓

【中图分类号】 R543; R979.21

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384 (2012) -03-0044-04

Drospirenone-containing oral contraceptives may increase the risk of non-fatal venous thromboembolism in women

【Writers】 Ning Ying Liu Zhi-jun

【Abstract】 **Objective** To pay close attention to the risk of venous thromboembolism (VTE) which may be caused by drospirenone-containing oral contraceptives (OCs) and to provide updated information and reference for Chinese clinicians. **Method** By analyzing and summarizing the published researches as well as the drug administration's warning and indications at home and abroad. **Result and conclusion** Six published epidemiologic studies that evaluated the risk of VTE in women using drospirenone-containing oral contraceptives failed to reach an agreement: Two postmarketing surveillance requested by FDA and European showed no difference in the risk of VTE between drospirenone-containing OCs and levonorgestrel- or other progestogen-containing OCs. While two reports published in 2009 stated that there was approximately 1.5-2 fold increase in the risk of VTE for drospirenone-containing OC users. Two reports published on British Medical Journal (BMJ) in 2011 show that comparing with other progestogen-containing OCs, the risk of VTE caused by drospirenone-containing OCs were 2-3 fold. Researches in the recent two years show the same conclusion that drospirenone-containing OCs may increase the risk of VTE. This conclusion needs to be verified and cleared by the drug administration while the clinicians should cautiously prescribe this kind of OCs to those patients who have the risk of venous thromboembolism.

优思明 (Yasmin) 是含有 3mg 屈螺酮和 0.03mg 炔雌醇的复方制剂, 被誉为第三代口服避孕药, 于 2000 年 11 月在欧洲被批准上市, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 和英国分别于 2001 年 5 月和 2002 年 4 月批准。Yasmin 是一个 24d 的口服避孕药, 这种复方制剂对于某些群体如经前情绪障碍和痤疮的妇女有额外的获益。但是, 2001 年一个 17 岁的丹麦女孩因服用 Yasmin 而死于静脉血栓。2002 年时, 欧洲有 40 例服用 Yasmin 的个体出现静脉血栓, 其中 2 例是致死性的^[1]。van Grootheest 等^[2]在 2003 年报道了 5 例可疑事件, 指出含屈螺酮的口服避孕药可能增加静脉血栓的风险。

1 临床观察和研究

关于含屈螺酮的口服避孕药与其他口服避孕药在是否增加静脉血栓风险方面的比较研究得到了重视, 但是早期的研究结果却认为含屈螺酮的口服避孕药与其他激素类避孕药导致静脉血栓风险程度相似。

2004 年, Heinemann 等^[3]考察了 Yasmin 导致静脉血栓的发生率: 自发报告系统静脉血栓的发生率为 5.1/10 万妇女-年, 而另一个为期 3 年的大型前瞻性对照上市后监测资料显示, 静脉血栓发生率为 61/10 万妇女-年。研究者认为和含左炔诺孕酮的口服避孕药发生静脉血栓的风险 (60/10 万妇女-年) 相似, 除去偏倚和混杂因素后, 2 者导致的静脉血栓风险相似, 都远远低于妊娠和生产导致的静脉血栓栓塞症 (VTE) 风险 (800/10 万妇女-年)。

2007 年, Dinger 等^[4]研究比较了含屈螺酮的口服避孕药与其他避孕药导致心血管事件的风险。欧洲主动监测研究 (European Active Surveillance Study, EURAS) 针对新使用含屈螺酮或左炔诺孕酮或其他孕激素口服避孕药的一个多中心前瞻性非干预的队列研究, 共有 58674 例女性随访了 142475 妇女-年, 失访率为 2.4%。发现严重不良或致命事件罕见, 含屈螺酮的口服避孕药和含左炔诺孕酮和其他孕激素的口服避孕药的风险比

(HR) 分别为 1.0 和 0.8 (静脉血栓, 95% 上限为 1.8 和 1.3), 0.3 和 0.3 (动脉血栓, 95% 上限为 1.2 和 1.5)。提示含屈螺酮的口服避孕药导致的血栓事件和其他口服避孕药相当。同年, Seeger 等^[5]通过美国健康保险数据库 (U.S. Health Insurer Database) 2001 年 5 月至 2004 年 5 月间服用含屈螺酮避孕药的 22429 例女性以及服用其他口服避孕药的 44858 例女性的一个队列研究, 考察了含屈螺酮的口服避孕药与其他避孕药导致血栓事件的风险。平均随访 7.6 个月, 屈螺酮组有 18 例出现血栓, 对照组有 39 例出现血栓 (RR=0.9, 95% CI: 0.5 ~ 1.6), 提示屈螺酮组和对照组发生静脉血栓的风险相似。

但是此后的研究, 得到了完全相反的结论。

2009 年, Lidegaard 等^[6]通过丹麦 1995-2005 年的一个全国性的队列研究, 考察了不同种类口服避孕药 (复方组成, 雌激素剂量, 孕激素种类和给药途径) 导致静脉血栓的风险。受试者为无心血管病史和恶性肿瘤病史的 15 ~ 49 岁女性, 共有 1040 万妇女-年记录在案, 其中 330 万妇女-年服用口服避孕药; 共出现 4214 例静脉血栓事件, 其中 2045 例同时服用了口服避孕药。未用避孕药组发生血栓事件的总体绝对风险为 3.01/ 万妇女-年, 而口服避孕药组为 6.29/ 万妇女-年。在雌二醇剂量相同、疗程相等的情况下, 与含左炔诺孕酮的避孕药相比, 含炔诺酮、诺孕酯、去氧孕烯、孕二烯酮、屈螺酮和环丙孕酮的避孕药的比值比 (rate ratio) 分别为 0.98 (0.71 ~ 1.37)、1.19 (0.96 ~ 1.47)、1.82 (1.49 ~ 2.22)、1.86 (1.59 ~ 2.18)、1.64 (1.27 ~ 2.10) 和 1.88 (1.47 ~ 2.42)。提示含屈螺酮或环丙孕酮的避孕药导致血栓事件的风险高于左炔诺孕酮。同期发表的另一个研究也有类似的结果: van Hylckama Vlieg 等^[7]通过荷兰 6 个抗凝门诊入选的包含 1524 例患者病例组和 1760 例患者对照组在内的一个群体病例对照研究, 考察了口服避孕药导致血栓发生的风险。受试者都是 < 50 岁的未怀孕女性, 或产后 > 4 周, 未使用含激素的宫内节育器或储存式避孕药的女性。结果发现, 与未使用者相比, 目前应用的口服避孕

药使血栓发生风险升高 5 倍 (OR=5.0, 95% CI : 4.2 ~ 5.8), 但是发生率随孕激素不同而不同: 与未使用口服避孕药者相比, 左炔诺孕酮组、孕二烯酮组、去氧孕烯组、醋酸环丙孕酮组和屈螺酮组分别为 4 倍 (OR=3.6, 95% CI : 2.9 ~ 4.6)、5.6 倍 (OR=5.6, 95% CI : 3.7 ~ 8.4)、7.3 倍 (OR=7.3, 95% CI : 5.3 ~ 10.0)、6.8 倍 (OR=6.8, 95% CI : 4.7 ~ 10.0) 和 6.3 倍 (OR=6.3, 95% CI : 2.9 ~ 13.7)。

2011 年, Parkin 等^[8] 基于英国全科医学研究数据库 (UK General Practice Research Database) 也设计了一个巢式病例对照研究, 考察了妇女服用含屈螺酮的口服避孕药与含左炔诺孕酮的口服避孕药导致非致死性静脉血栓的风险。受试者为 2002 年 5 月至 2009 年 9 月间服用 30 μ g 雌二醇 + 屈螺酮或雌二醇 + 左炔诺孕酮的无严重静脉血栓风险的 15 ~ 44 岁女性。病例组为新发静脉血栓的女性, 对照组为年龄等匹配的女性。结果共有 61 例原发性静脉血栓病例和 215 例对照组病例; 与左炔诺孕酮组相比, 屈螺酮组的人群发生非致死性静脉血栓的风险高 3 倍, 体重指数调整后的 OR 为 3.3 (95% CI : 1.4 ~ 7.6)。亚组分析提示, 入组分配、诊断、第一次服用、疗程和转换偏倚都不能解释上述结果。屈螺酮和左炔诺孕酮 2 组人群大致的血栓发生率分别为 23.0/10 万妇女 - 年 (95% CI : 13.4 ~ 36.9) 和 9.1/10 万妇女 - 年 (95% CI : 6.6 ~ 12.2), 年龄调整后的 RR 为 2.7 (95% CI : 1.5 ~ 4.7)。同期发表的另一独立研究也得到了相同的结论。Jick 等^[9] 通过一个巢式病例对照和队列研究, 比较了妇女服用含屈螺酮的口服避孕药与含左炔诺孕酮的口服避孕药导致非致死性静脉血栓的风险。受试者为 2002 年 1 月以来服用含屈螺酮或含左炔诺孕酮口服避孕药的 15 ~ 44 岁女性。病例组口服避孕药并且出现了静脉血栓。结果发现, 研究人群出现了 186 例新诊断的静脉血栓, 与之匹配的对照组为 681 例。分析发现, 屈螺酮组相对于左炔诺孕酮组的条件 OR 为 2.3 (95% CI : 1.6 ~ 3.2)。服用屈螺酮的群体静脉血栓发生率为 30.8/10 万妇女 - 年 (95% CI : 25.6 ~ 36.8), 而服用左炔诺孕酮的群体静脉血栓发生率为 12.5/10 万妇女 - 年 (95% CI : 9.6 ~ 15.9), 屈螺酮对左炔诺孕酮在静脉血栓发生率方面年龄调整后的 RR 为 2.8 (95% CI : 2.1 ~ 3.8)。提示在除外潜在的混杂因素和处方偏移后, 与左炔诺孕酮相比, 含屈螺酮的口服避孕药

发生静脉血栓的风险高 2 倍。

2 FDA等的观点

在 2011 年 5 月 31 日发布的药物安全通讯中, FDA 提到 2011 年完成的 2 项评估研究^[8-9] 显示, 使用含屈螺酮口服避孕药的妇女血栓风险增加。FDA 资助的一个研究的初步结果也表明, 与其他激素类避孕药相比, 使用含屈螺酮的避孕药使妇女血栓风险增加约 1.5 倍。9 月 26 日, FDA 向公众宣布含屈螺酮的避孕药可能增加女性血栓风险, 但尚未形成定论。鉴于 6 项风险评估研究^[4-9] 以及 FDA 所资助研究的结果不一致, FDA 将安排召开生殖健康药物咨询委员会和药物安全、风险管理咨询委员会的联席会议, 来讨论其风险和获益, 特别是含屈螺酮的避孕药的血栓风险。在此之前, FDA 建议医疗保健专业人员应充分考虑: ①含屈螺酮的复方口服避孕药的风险和获益, 在为患者处方前应考虑患者服用含屈螺酮的口服避孕药后是否有静脉血栓形成的风险; ②告知患者与含左炔诺孕酮的口服避孕药相比, 含屈螺酮的口服避孕药可使静脉血栓形成的风险增加; ③吸烟、肥胖、静脉血栓家族史可增加口服避孕药使用者的血栓风险; ④目前血栓风险评估研究仅评估包含 3mg 屈螺酮和 0.03mg 炔雌醇 (雌激素) 的制剂, 并不知道这些研究结果是否适用于其他含屈螺酮和 0.02mg 炔雌醇的复方产品。

欧洲药品管理局 5 月 27 日宣称, 此类避孕药诱发 VTE 的风险较高, 要求药品包装上的警示标签进行相应的更新。中国 SFDA 没有相关的警示信息。

3 小结

对于含屈螺酮的复方口服避孕药是否存在诱发静脉血栓的高风险, 目前 FDA 尚未对该问题形成一个定论, 中国的 SFDA 也没有相关指示信息, 而目前国内外市场上有多种含屈螺酮的复方口服避孕药, 包括在中国上市的优思明和安今益 (angeliq, 含屈螺酮 2.0mg 和雌二醇 1.0mg)。FDA 将在 12 月召开相关的会议做出一个行政决定, 我们也期待另一个大型研究——国际女性口服避孕药主动监测研究 (International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives, INAS-OC)^[10] 的结果早日公布: INAS-OC 用来考察短期和长期服用新制剂的安全性。这是一个长期的大型前瞻性对照非干预队列研究, 预计有美国 2000

名妇科医生和 5 个欧洲国家参与, 观察 8 万位口服避孕药的女性, 随访 2 ~ 5 年约 22 万妇女-年。临床终点事件为深静脉血栓、肺血栓、急性心肌梗死和脑血管事件。该方案获得了美国和德国的伦理委员会的许可, 研究结果到目前为止还没有发布, 我们拭目以待。

【参考文献】

- [1] Sheldon T. Dutch GPs warned against new contraceptive pill[J]. BMJ, 2002, 324:869.
- [2] van Grootheest K, Vrieling T. Thromboembolism associated with the new contraceptive Yasmin[J]. BMJ, 2003, 326:257.
- [3] Heinemann LA, Dinger J. Safety of a new oral contraceptive containing drospirenone[J]. Drug Saf, 2004, 27:1001-1018.
- [4] Dinger JC, Heinemann LA, Küh l-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation[J]. Contraception, 2007, 75:344-354.
- [5] Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, et al. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives[J]. Obstet Gynecol, 2007, 110:587-593.
- [6] Lidegaard ϕ , L ϕ kkegaard E, Svendsen AL, et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study[J]. BMJ, 2009, 339:b2890.
- [7] van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MECA case-control study[J]. BMJ, 2009, 339:b2921.
- [8] Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, et al. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database[J]. BMJ, 2011, 342:d2139.
- [9] Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data[J]. BMJ, 2011, 342:d2151.
- [10] Dinger JC, Bardenheuer K, Assmann A. International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives (INAS-OC Study)[J]. BMC Med Res Methodol, 2009, 9:77.

从指南到实践, 切实推动医学转化进程

——专家呼吁 “证据” 向 “政策” 转化

广东省人民医院林曙光教授在第十四届中国南方国际心血管病学术会议上提出, 美国不久前推出的全新《居民膳食指南》, 使用“我的餐盘”(MyPlate)营养示意图, 取代了“我的金字塔”(MyPyramid)。新示意图反映了美国政府在健康理念传播方面的创新, 同时也是一个转化医学的典型实践。本届会议以“从指南到实践”为主题, 邀请国内外著名的心血管病专家莅临讲学, 交流心血管病防治和基础研究方面所取得的新成就, 介绍国内外心血管病研究的最新进展, 对心血管领域热点问题进行深入讨论和经验交流。特设立心脏外科学及介入心脏病学、心脏起搏与电生理、高血压与代谢综合征、心血管影像学、心血管基础医学与检验医学、心血管流行病学、心血管护理学等专题论坛; 交流方式包括专家讲座、手术转播演示、辩论赛、专家见面会、论文宣读、壁报交流和卫星会等。

日前, 卫生部部长陈竺在香山科学会议上, 以“加快医学模式转换, 促进中国医药卫生体制改革”为主题作了述评报告。《中共中央关于制定国民经济和社会发展第十二个五年规划的建议》辅导读本中指出: “以转化医学为核心, 大力提升医学科技水平, 强化医药卫生重点学科建设。”韩启德教授和桑国卫教授领衔完成的“健康中国 2020”提出: “推动有利于国民健康的医学模式的转化; 依靠科技进步, 促进卫生事业的发展。”

林曙光教授指出, 转化研究一般分为实验室向临床转化、临床研究向指南转化和指南向临床转化三个阶段, 目的是使循证证据能够指导临床实践, 转化为医学行为。而在心血管病零级和一级预防的声明中, 又有了一个新的转化, 那就是“从证据向政策转化”。其中最大的挑战是, 让政策制定者相信, 在短期内, 预防战略可能对社会没有明显的净效益, 但预防是一个重要的投资, 对整个民族的健康具有重大价值, 对国家的生产力和长治久安的意义重大。就心血管病预防而言, 需要向政策制定者说明实施预防措施的证据基础, 以及对医疗费用的影响。