

宫瘢痕憩室进行治疗,结果显示,与单纯口服避孕药
的对照组相比,治疗后观察组的经期时长、月经量均
明显少于对照组;在治疗效果以及满意度方面,观察
组也明显较对照组为高,结果表明宫腔镜技术联合避
孕药对剖宫产子宫瘢痕憩室的治疗效果较佳。

剖宫产子宫瘢痕憩室是在剖宫产手术后创伤愈
合较差而在切口处形成凹陷不平的憩室,月经期间经
血聚集在凹陷部位可引发一系列阴道血液感染、腹腔
粘连等并发症。随着三孩政策放开,接受二次剖宫产
率明显增加,随之而来的就是CSD的发生率升高,安
全可靠甚至无创成为治疗方式的新目标,但目前CSD
并没有统一可靠的诊疗标准,主要治疗方法为激素治
疗和手术治疗^[4]。王玉等^[5]认为阴道超声是诊断憩室
的可靠方法之一,从以往资料收集和临床经验来看,
单纯靠外科手术治疗剖宫产子宫瘢痕憩室无法提高
治疗效果。相关研究表明口服避孕药能够减轻子宫
损伤相关疼痛,并且减少月经量、缩短经期天数^[6]。口
服避孕药可以缓解月经淋漓不断的症状,主要运用避
孕药治疗期间可以抑制FSH和LH的分泌,进而抑制
卵泡的生长和排卵,使内源性的雌激素保持在卵泡早
期的状态,有利于异位子宫内膜的萎缩和吸收,使月
经量减少,经期缩短;另外,避孕药激素刺激内分泌
黏稠液阻挡微生物滋生感染,减少阴道血液感染和盆

腔炎并发症几率。本研究随诊时间短,这是本研究的
局限性,尚需进行较长时间的观察,以明确该联合治
疗方法的长期效果。

参考文献:

- [1] ZHAO W C, YANG Q, ZHANG N N, et al. An effective assisted method using hysteroscopy transmittance test and a foley catheter to repair previous cesarean scar defect by laparoscopy[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2019, 26(4): 605-606.
- [2] FLORIO P, NAPPI L, MANNINI L, et al. Prevalence of infections after in-office hysteroscopy in premenopausal and postmenopausal women[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2019, 26(4):733-739.
- [3] 徐焕, 李笑天. 剖宫产手术子宫切口愈合不良及子宫憩室的防治[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(2):171-174.
- [4] SHI H, HE J Y, GAO Y H, et al. Treatment of C-section diverticula with hysteroscopic resection in women without childbearing intention: a retrospective cohort study [J]. BMC Womens Health, 2020, 20(1):75.
- [5] 王玉, 殷丽丽, 杨清. 门诊宫腔镜联合经阴道超声检查剖宫产子宫切口憩室[J]. 生物医学工程与临床, 2018, 22(6): 660-665.
- [6] 王景. 醋酸甲地孕酮治疗子宫内膜癌的临床效果[J]. 当代医药, 2018, 25(5):83-85.

重庆市1463例米索前列醇片不良反应分析

官松美¹, 林子然¹, 吴彪¹, 林矫¹, 李仲文¹, 路晓钦^{2*} (1. 广东医科大学附属第二医院, 广东湛江 524023; 2. 重庆市第九人民医院, 重庆 400700)

摘要: 目的 总结米索前列醇片不良反应(ADR)特点。方法 分析重庆市不良反应监测中心2014-2019年米索前列醇片ADR数据。结果 共纳入符合条件的米索前列醇片ADR案例1463例, 20~40岁女性是主要人群; 米索前列醇片的不良反应前5位依次为全身性、皮肤、胃肠道、神经系统和心血管损害。用药原因和给药途径是ADR累及系统的重要因素, ADR累及系统决定ADR发生的时间。结论 米索前列醇片不良反应所累及系统与用药原因、体质量、年龄、给药途径等因素有关。

关键词: 米索前列醇片; 不良反应; 决策树

中图分类号: R 979.9

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2022)01-0081-04

1 463 adverse reactions of misoprostol tablets in Chongqing city

GUAN Song-mei¹, LIN Zi-ran¹, WU Biao¹, LIN Jiao¹, LI Zhong-wen¹, LU Xiao-qin^{2*} (1. Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China; 2. Chongqing Ninth People's Hospital, Chongqing 400700, China)

收稿日期: 2021-07-22

基金项目: 重庆市科技局(cstc2019jscx-msxmX0309)

作者简介: 官松美(1989-), 女, 硕士, 主管药师

通信作者: 路晓钦, 男, 主任药师, E-mail: 793511343@qq.com

Abstract: Objective To summarize the characteristics of adverse reactions (ADR) of misoprostol tablets. **Methods** The ADRs of misoprostol tablets between 2014 and 2019 were analyzed using Chongqing Adverse Reaction Monitoring Center data. **Results** A total of 1 463 ADR cases of misoprostol tablets were eligible, with women aged 20-40 years being the most. The ADRs were generally involved in systemic, cutaneous, gastrointestinal, nervous system damage and cardiovascular lesions in a descending order. Medical reason and administration route were important factors for systemic involvement of ADR, while the later contributed to the time of ADRs. **Conclusion** The systemic involvement of misoprostol tablet ADRs is associated with administration reasons, body weight, age, and administration route.

Key words: misoprostol; adverse reaction; decision tree

米索前列醇是天然前列腺素E₁的类似物,能够促进消化性溃疡愈合或缓解症状。人工合成的前列腺素E₁(PGE₁)的衍生物,临床用途广泛^[1-5]。随着该药越来越广泛的应用,米索前列醇片ADR问题也较突出。2012年国家食品药品监督管理局发出《关于修订米索前列醇口服制剂说明书的通知》提出增加说明书中关于妊娠妇女服用米索前列醇可引起流产、早产或出生缺陷等问题的警告^[6]。国家药监局关于修订妇产科用米索前列醇片说明书的公告对米索前列醇片说明书中ADR做了新的修订要求^[7]。本研究分析近6年重庆市米索前列醇ADR报表,对其基本特点进行描述性分析,应用决策树算法和关联规则算法对米索前列醇发生ADR累及系统的分类因素和相关因素进行挖掘,探索米索前列醇片发生ADR的规律,为促进临床安全用药提供依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取重庆市药品不良反应监测中心申请的2014-2019年全部不良反应报表(去除患者基本隐私信息等非ADR分析必要信息的56个字段内容)。本研究严格遵循重庆市第九人民医院伦理委员会要求(2018伦审007号)。筛选米索前列醇片的不良反应共1 481例,剔除并用的18例,共纳入1 463例ADR。

1.2 研究工具

本课题组自主研发的药品不良反应流行病学智能分析报告系统V2.0(证书号:软著登字第7318661号,后简称ADR分析系统)、IBM SPSS Statistics 23软件、IBM SPSS Modeler 18.0软件、EXCEL工作表。

1.3 统计学处理

用IBM SPSS Statistics 23软件进行描述分析,采用交叉表 χ^2 与单因素方差分析法检验数据。用IBM SPSS Modeler 18.0软件为数据挖掘平台,采用决策树C5.0和关联规则算法进行数据挖掘。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 米索前列醇片ADR报告和转归情况

在重庆市2014-2019年ADR报告中,米索前列

醇片报告例数从161例持续增长到336例(图1)。ADR的分级以一般为主,严重37例。不良反应转归分布显示,痊愈876例(59.9%),好转579例(39.6%),不详和未好转者共8例(0.5%),无死亡病例。



图1 1 463例米索前列醇片ADR报告例数和增长率

2.2 患者年龄分布情况和用药原因

在1 463例ADR中,男14例,女1 445例,不详4例。年龄结构显示,使用米索前列醇片的患者中年龄15~83岁,20~30岁最多,占53.6%(784例),其次30~40岁占28.4%(415例),其他年龄段共占18.0%(264例)。用药原因:抗早孕1 092例(占74.6%),其次催产、引产与产后出血326例(占22.3%),有44例(3.0%)用于其他原因,1例用于抗消化道溃疡。

2.3 米索前列醇ADR累及系统-器官及临床表现

所累及的器官和系统共2 683个,前5名的分别为全身性损害、皮肤及其附件损害、胃肠系统损害、神经系统损害和心血管系统损害,总和占94.9%。

2.4 给药途径与ADR发生和缓解时间

最常用的给药方式为口服(占72.9%),其他为阴道给药(占14.3%)、舌下含服(占9.5%)和直肠给药(占3.3%)。针对不同用药方式发生ADR和ADR类型做了交叉分析和 χ^2 检验($\chi^2=11.731, P < 0.01$),结果显示用药途径与ADR类型分布不同。有77.9%的患者在使用药物3 h内发生了ADR,其中有69.7%的患者在3 h内缓解,见图2(不详未列)。不同给药途径患者发生ADR时间见表1。

2.5 数据挖掘

分析ADR累及系统相关因素,建立的工作流如

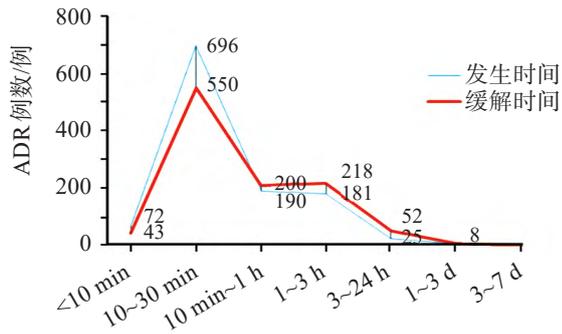


图2 米索前列醇片ADR发生和缓解时间分布

表1 米索前列醇不同给药途径发生ADR的例数(例)

| 时间 | 口服 | 舌下含服 | 阴道给药 | 直肠给药 | 合计 |
|---------|-------|------|------|------|-------|
| <10 min | 60 | 7 | 4 | 1 | 72 |
| 10 min~ | 533 | 71 | 75 | 17 | 696 |
| 30 min~ | 125 | 20 | 40 | 5 | 190 |
| 1 h~ | 120 | 15 | 39 | 7 | 181 |
| 3 h~ | 10 | 4 | 9 | 2 | 25 |
| 1 d~ | 3 | 1 | 3 | 0 | 7 |
| 3~7 d | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 未描述 | 214 | 21 | 39 | 16 | 290 |
| 合计 | 1 067 | 139 | 209 | 48 | 1 463 |

图3. 分析数据^[8]排除单位相关性评价为可能无关、待评价和无法评价病例,共纳入1 426例ADR。应用决策树C5.0算法^[9-10]分析ADR累及系统表明ADR累及系统与用药原因、体质量和给药途径相关。在1 426例米索前列醇片ADR中,发生全身性损害的有541例(37.9%),其中催产引产与产后出血、抗消化道溃疡和其他原因358例患者,发生全身性损害的有212例(占59.2%);抗早孕1 068例患者中采用直肠给药、阴道给药、舌下含服给药方式有219例患者,发生全身性损害的有91例(占41.5%)。应用关联规则Apriori算法^[11]分析ADR累及系统得到支持度最高的规则是:用药原因为催产引产与产后出血和全身性损害同时发生的比例占22.3%,用药原因为催产引产与产后出血的有时候出现全身性损害的约59.8%。置信度最高的规则是:患者肥胖且用药原因为催产引产与产后出血且没有合用米非司酮与全身性损害同时发生的比例占11.4%,该规则置信度为60.5%。

3 讨论

米索前列醇片临床作用广泛,我国米索前列醇片说明书中的不良反应描述较为简单。郑卫红等^[4]对米索前列醇临床应用的综述总结其毒副作用研究发现其毒性主要表现在消化系统和雄性生殖系统,但一般

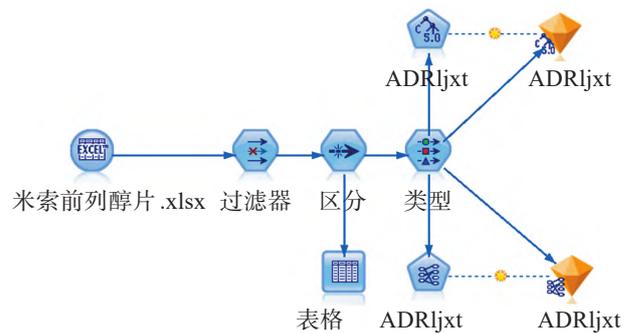


图3 米索前列醇片ADR相关因素挖掘 workflow

比较轻微,无明显其他不良反应。在美国食品药品监督管理局网站^[12]公布米索前列醇片不良反应发生率最高为胃肠道系统的腹泻,发生率大于1%的有恶心、肠胃气胀、头痛、消化不良、呕吐和便秘。本研究收集到新的ADR症状有肌肉强直、肌肉麻痹、眼异常、咳嗽,无检验结果异常的ADR报告。得到累及器官分布和临床症状表现结果与袁偲偲等^[13]报告分析结果有所差异。分析原因可能与患者给药原因和给药途径不同相关。对此,本研究针对不同用药方式发生ADR和ADR类型做了交叉分析和 χ^2 检验,结果显示不同用药途径对ADR类型差异有统计学意义,得到进一步证实。

3.1 米索前列醇片不良反应累及系统分析

本研究经过对米索前列醇1 426例患者的数据挖掘可知,米索前列醇片不良反应所累及的系统与合并用药、用药原因、患者体质量范围、年龄范围、用药途径等因素相关,与ADR所累及系统较为密切的相关因素有用药原因、体质量和用药途径,ADR不同累及系统表现在不同时间发生ADR。

首先,在用药原因上,1 068例抗早孕患者采用非口服服用药方式发生全身性损害的有41.6%,用于催产引产与产后出血、抗消化道溃疡和其他原因发生全身性损害的有59.2%。其次,在用药途径上,虽然有临床诊疗的指南^[14]和共识^[15-16]在米索前列醇片用法上介绍了阴道用药、直肠用药或舌下含服,但我国说明书中其用药途径只批准了口服,而本研究口服用药方式只占72.9%。有学者对不同用药途径不良反应和临床疗效做了相关研究,结合本研究描述性分析和决策树挖掘结果显示口服用药相对更容易发生胃肠系统损害,非口服用药相对更容易发生全身性损害,且非口服用药比口服用药发生严重的可能性更大^[17-19]。

此外,结合米索前列醇片药物动力学^[20-22]分析ADR发生时间,口服和舌下含服米索前列醇片在7.5~43 min达到血药浓度峰值并急剧下降,而阴道和直肠用药需要45~120 min,口服和阴道用药方式药物峰浓度值差异无统计学意义,均明显高于直肠用药峰浓度,阴道用药方式AUC最高。米索前列醇片的药

动力学特点解释了有52.5%的患者在用药30 min发生ADR,在1 h内累及65.5%的患者发生ADR的时间特点。

3.2 预防米索前列醇片发生不良反应的建议

米索前列醇片不良反应的发生可能与不良反应用药原因、患者体质量范围、年龄范围、用药途径等因素相关。秉承重视不可控因素,控制可控因素原则,把握适应证,根据患者的不同特征选取更适合患者的用药途径和剂量,在用药后密切关注患者用药反应,注意实验室检查结果,均为减少ADR发生、及时发现ADR的重要方式。

患者的体表面积以及体质量指数是抗肿瘤药物等用药剂量的重要依据,从本次数据质量来看,我国ADR报告需要完善身高数据。综上所述,一方面,希望重庆市医务人员ADR相关业务能力有所提升,对ADR的识别能力有所加强,对ADR相关检验有所完善;另一方面,本研究结果尚需更大样本来证实,希望对临床用药和说明书修订有所帮助。

参考文献:

- [1] 张丽霞,朱龙凤,姚梅影.米索前列醇与宫腔镜人流术前扩张宫颈比较性研究[J].中华生殖与避孕杂志,1995,15(3):221-222.
- [2] 中华医学会妇产科学分会产科学组.妊娠晚期促子宫颈成熟与引产指南(2014)[J].中华妇产科杂志,2014(12):881-885.
- [3] 中华医学会围产医学分会.晚期产后出血诊治专家共识[J].中国实用妇科与产科杂志,2014(9):1008-1013.
- [4] 郑卫红,王乃功.米索前列醇的临床应用[J].中国药理学通报,1998,10(14):89-92.
- [5] 于晏,黄健荣,梁碧秀,等.阴道放置卡孕栓与米索前列对宫腔镜子宫黏膜下肌瘤电切术扩张宫颈效果月[J].中国计划生育学杂志,2018,26(12):1189-1191.
- [6] 国家药品监督管理局.关于修订米索前列醇口服制剂说明书的通知[EB/OL].(2012-05-18)[2021-11-01].<https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/ypshmsxdgg/20120518120001399.html>.
- [7] 国家药监局.关于修订妇产科用米索前列醇片说明书的公告[EB/OL].(2021-02-26)[2021-11-01].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypshmsxdgg/20210226172916106.html>.
- [8] 袁偲偲,王月,冯欣,等.688例米索前列醇药品不良反应报告分析[J].中国药物警戒,2021,18(1):68-71.
- [9] 崔盈盈,刘施,吴嘉瑞,等.基于贝叶斯网络与决策树的双黄连注射剂不良反应流行病学特点研究[J].药物流行病学杂志,2017,26(1):19-26.
- [10] 王勇,胡秀萍,王小庆.基于决策树模型挖掘左氧氟沙星不良反应的流行病学特点[J].中南药学,2019,17(4):633-635.
- [11] 崔盈盈,吴嘉瑞,刘施,等.基于数据挖掘的清开灵注射剂不良反应流行病学特点研究[J].药物流行病学杂志,2017,26(6):389-394.
- [12] Misoprostol. Drugs.com Know more. Be sure[EB/OL].(2020-05-01)[2021-11-01].<https://www.drugs.com/pro/misoprostol.html#s-34067-9>.
- [13] 袁偲偲,王月,冯欣,等.688例米索前列醇药品不良反应报告分析[J].中国药物警戒,2021,18(1):68-71.
- [14] 中华医学会妇产科学分会产科学组.妊娠晚期促子宫颈成熟与引产指南(2014)[J].中华妇产科杂志,2014(12):881-885.
- [15] 中华医学会计划生育学分会.剖宫产术后瘢痕子宫孕妇中期妊娠引产的专家共识[J].中华妇产科杂志,2019,54(6):381-386.
- [16] 郑峰,顾向应,刘欣燕,等.早期妊娠稽留流产治疗专家共识[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(1):70-73.
- [17] STRUK W R. Mifepristone and misoprostol sequential regimen side effects complications and safety[J]. Contraception, 2006, 74(1):48-55.
- [18] YOUNG D C, DELANEY T, ARMSON B A, et al. Oral misoprostol, low dose vaginal misoprostol, and vaginal dinoprostone for labor induction:Randomized controlled trial[J]. PLoS ONE, 2020, 15(1):1-17.
- [19] SHAN T O, TING L W N, YU N E H, et al. A prospective randomized study to compare the use of repeated doses of vaginal with sublingual misoprostol in the management of first trimester silent miscarriages[J]. Human Reproduction, 2003, 18(1):176-181.
- [20] 吴高蕾,裴开颜,陈笑艳,等.米索前列醇片不同给药途径的人体药动学研究[J].中国药理学杂志,2010,45(1):52-56.
- [21] KHAN R U, EI-REFAEY H, SHARMA S, et al. Oral, rectal and vaginal pharmacokinetics of misoprostol[J]. Obstet Gynecol, 2004, 103(5):866-870.
- [22] AUBERT J, BEJAN-A T, JONVILLE B A P. Pharmacology of misoprostol pharmacokinetic data, adverse effects and teratogenic effects[J]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2014, 43(2):114-22.