

· 药物评价 · 论著 ·

卡贝缩宫素预防剖宫产后出血的快速卫生技术评估

王颖¹, 谭湘萍¹, 门鹏^{2,3}, 杨毅恒^{2,3}, 司徒冰^{1*}

(1. 广州医科大学附属第三医院 药学部, 广州 510150; 2. 北京大学第三医院 药剂科, 北京 100191; 3. 北京大学医学部 药物评价中心, 北京 100191)

【摘要】目的: 基于快速卫生技术评估 (health technology assessment, HTA) 方法, 评价卡贝缩宫素注射液预防剖宫产后出血的有效性、安全性和经济性, 相对高效、快捷地为临床合理用药和医疗机构药物遴选提供一定的参考。**方法:** 系统检索 PubMed、Cochrane library 等英文数据库和中国知网 (CNKI)、万方数据等中文数据库。由 2 位评价者根据纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料 and 评价质量后, 对结果进行定性分析。**结果:** 共纳入 6 篇 Meta 分析和 5 篇经济学研究。在剖宫产患者中, 与缩宫素相比, 卡贝缩宫素可显著降低产后出血率、出血量、需要治疗用宫缩剂的患者比例和需要其他促宫缩措施的患者比例; 在择期剖宫产患者中, 卡贝缩宫素不能降低产后出血率, 但是能减少需要治疗用宫缩剂和其他促宫缩措施的患者比例。卡贝缩宫素组的不良反应发生率更低。国外的经济学研究表明, 卡贝缩宫素具有明显的成本效果优势。**结论:** 卡贝缩宫素预防剖宫产后出血具有良好的有效性和安全性, 在我国应用是否具有经济性需进一步研究。

【关键词】 卡贝缩宫素; 有效性; 安全性; 经济性; 快速卫生技术评估

【中图分类号】 R984

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)06-0014-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.06.004

Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage of cesarean section: a rapid health technology assessment

WANG Ying¹, TAN Xiang-ping¹, MEN Peng^{2,3}, YANG Yi-heng^{2,3}, SI Tu-bing^{1*}

(1. Department of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, China; 2. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 3. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

【Abstract】 Objective: This study was designed to evaluate the effectiveness, safety and economy of carbetocin in preventing postpartum hemorrhage of cesarean section using a rapid health technology assessment (HTA). **Methods:** Systematic review, meta-analysis, HTA and research of pharmacoeconomics were searched in the PubMed, Cochrane library, CNKI, Wanfang data. Two reviewers independently identified studies, extracted data and assessed the quality of included studies. Qualitative analysis was performed. **Results:** 6 systematic reviews and 5 pharmacoeconomic studies were included. In the cesarean section, compared with oxytocin, use of carbetocin could significantly reduce postpartum bleeding rate, blood loss, the proportion of additional uterotonic agents and uterine massage. In elective cesarean section, carbetocin could not reduce postpartum hemorrhage, but it could reduce the need for additional uterotonic agents and uterine massage. Furthermore, the incidence of adverse reactions was lower in the carbetocin group. Pharmacoeconomic studies abroad had shown that carbetocin was cost effective as prophylaxis against postpartum hemorrhage in cesarean section. **Conclusion:** Carbetocin is effective and safe in preventing hemorrhage after cesarean section. Whether it is economical to use in our country still needs to be studied.

【Key words】 carbetocin; effectiveness; safety; economy; rapid health technology assessment

[收稿日期] 2019-05-10

[基金项目] 广东省科技计划项目 (2016A020218013); 广州医科大学青年科研项目 (2014A22)

[作者简介] 王颖, 女, 主管药师; 研究方向: 卫生技术评估、药代动力学; Tel: (020)81292702; E-mail: 254149054@qq.com

[通信作者] *司徒冰, 女, 主任药师; 研究方向: 临床药学、药物经济学; Tel: (020)81292050; E-mail: 843234573@qq.com

产后出血指胎儿娩出后 24 h 内,阴道分娩者出血量 ≥ 500 mL、剖宫产分娩者出血量 ≥ 1000 mL^[1]。产后出血是剖宫产常见并发症之一,也是导致产妇死亡的主要原因。而绝大多数产后出血所导致的孕产妇死亡是可避免的或创造条件可避免的。积极处理第三产程是预防产后出血最常用也最有效的方法,其中预防性使用宫缩剂最为重要^[1]。缩宫素是预防产后出血最常用的药物,其效果已经被大量临床研究证实,被全球各国的临床指南作为一线预防用药推荐^[2];卡贝缩宫素是一种人工合成的具有激动剂性质的催产素九肽类似物^[3],可用于剖宫产术后预防子宫收缩乏力和产后出血。卡贝缩宫素半衰期长,起效快,可单次给药,给药简便,有一定的优势^[1]。中国《产后出血预防与处理指南》^[1]和《世界卫生组织关于预防和治疗产后出血的新建议》^[4]均推荐使用卡贝缩宫素预防剖宫产产后出血;加拿大妇产科学会《积极处理第三产程:预防和治疗产后出血指南》^[5]则认为预防剖宫产产后出血时,静脉推注卡贝缩宫素可以取代缩宫素持续滴注。但是卡贝缩宫素价格相对较高,在临床药物治疗选择时,需要将其与缩宫素的有效性、安全性和经济性进行比较。

快速卫生技术评估(health technology assessment, HTA)是通过简化卫生技术评估/系统评价方法和流程,快速评估药物的有效性、安全性和经济性的一种快速决策工具^[6-7]。本文旨在通过对卡贝缩宫素用于剖宫产预防产后出血进行快速评估,为临床合理用药和医疗机构药物遴选提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 资料

卡贝缩宫素预防剖宫产产后出血的有效性和安全性评价的 HTA 报告和系统评价/Meta 分析及各国有关卡贝缩宫素与对照药物的药物经济学研究。纳入标准:①研究人群为年龄 >18 岁的剖宫产患者。②干预措施为卡贝缩宫素单药或联合其他常规用药治疗。③对照措施为安慰剂、其他阳性对照药单药或联合其他常规用药治疗。④结局指标为主要有效性指标包括产后出血率、出血量;次要有效性指标为需要治疗用宫缩剂的患者比例、需要其他促宫缩措施的患者比例、产后血红蛋白的变化、产后输血率等。

安全性指标包括不良反应的发生率。经济学指标包括增量成本、增量成本效果比。排除标准:非英文文献和非中文文献、无法获得全文的文献、会议摘要。

1.2 方法

1.2.1 检索策略 计算机检索 PubMed、Cochrane library 等英文数据库, CNKI、万方等中文数据库,以卡贝缩宫素、系统评价、Meta 分析、荟萃分析、成本、费用、经济等作为关键词分别进行中英文检索。检索时限均为建库至 2018 年 11 月。

1.2.2 数据提取 由 2 名评价者独立地根据纳入排除标准筛选文献,如遇分歧通过讨论或咨询第 3 位评价者解决。使用预先设计的数据提取表分别对纳入的研究进行数据和信息提取,内容包括研究的基线数据和各指标的结局,包含研究人群、样本量、干预措施、对照措施、结局指标和研究结果。对于经济学研究,还应提取研究视角、模型、时间范围等信息。

1.2.3 质量评价 由 2 名研究者独立对纳入文献的质量进行评价。对 HTA 报告采用国际卫生技术评估组织协会制定的 HTA checklist 评价其质量^[8];采用 A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR) 量表评价系统评价/Meta 分析的质量^[9];采用 Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 量表评价经济学研究的质量^[10]。

1.2.4 证据的合成和分析 对纳入的 HTA 报告、系统评价/Meta 分析和经济学研究的基本特征进行梳理和比较,综合考虑样本量、研究数量和方法学质量等因素,进行分类评价和分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

共获得 76 篇文献,阅读标题和摘要初筛得到 34 篇文献;进一步获取全文,根据纳入排除标准进行复筛,最终纳入 HTA 报告 0 篇,系统评价/Meta 分析 6 篇,经济学研究 5 篇。

2.2 纳入文献的基本特征和文献质量

共纳入 6 篇系统评价/Meta 分析的文献,发表年限为 2007—2018 年,有 3 项是中国学者的研究^[11,13-14];其中 5 篇^[11-16]的研究人群是剖宫产患者(没有区分择期剖宫产和急诊剖宫产),仅有林芝等^[13]的研究人群限于择期剖宫产患者。在针对剖宫

产人群中的5项研究中,万淑琼等^[11]的研究纳入的原始随机对照试验项数最多,样本量也最大。纳入文献的基本特征见表1。文献总体质量良好。

共纳入5篇经济学研究的文献,分别来自于5个不同的国家,发表年限为2016—2018年。主要是采用决策树模型,研究角度包括医保支付方、医疗部门等;均是对卡贝缩宫素预防剖宫产患者(未区分择期剖宫产和急诊剖宫产)产后出血进行经济性评价。纳入文献的基本特征见表2。文献总体质量良好。

2.3 纳入文献关于干预组与对照组的有效性与安全性指标比较

纳入的6篇系统评价/Meta分析文献中的有效性与安全性的结局指标,按照剖宫产患者和择期剖宫产患者2种研究人群分别汇总。对于剖宫产患者,万淑琼等^[11]的研究纳入卡贝缩宫素的原始随机对照试验最为全面,且纳入研究总个数和样本量最高,故以该研究的结果作为剖宫产患者数据的主要分析来源;对于该研究未纳入的结局指标,则结合发表年份、样本量、质量评价的结果,选择其他研究的结局指标结果作为分析来源。择期剖宫产患者

的有效性、安全性数据采用林芝等^[13]研究的结局指标结果。下面对卡贝缩宫素组和对照组的结局指标一一进行比较。

2.3.1 产后出血率 对于剖宫产患者,卡贝缩宫素组的产后出血率显著低于缩宫素组($OR = 0.48$, $95\% CI: 0.36 \sim 0.63$, $P < 0.001$)^[11]。仅有Su^[15-16]的2篇研究比较了剖宫产患者使用2种药物后的严重产后出血率,本文采用发表年份更近、样本量更大的Su 2012年的研究^[15]结果。2组间严重产后出血的发生率无显著性差异($RR = 0.91$, $95\% CI: 0.39 \sim 2.15$, $P > 0.05$)。对于择期剖宫产患者,卡贝缩宫素组和缩宫素组的产后出血的发生率差异无统计学意义($OR = 0.6$, $95\% CI: 0.34 \sim 1.07$, $P = 0.08$)^[13];严重产后出血发生率无研究报道。

2.3.2 产后出血量 剖宫产患者术中出血量、术后2h和24h的出血量,卡贝缩宫素组均明显少于缩宫素组($MD = -67.31$ mL, $95\% CI: -86.34 \sim -48.28$, $P < 0.001$; $MD = -50.43$ mL, $95\% CI: -71.32 \sim -29.55$, $P < 0.001$; $MD = -62.87$ mL, $95\% CI: -85.59 \sim -40.16$, $P < 0.001$)^[11]。关于择期剖宫产患者,无研究报道。

表1 纳入的系统评价/Meta分析等文献的基本特征

研究(发表年份)	纳入研究个数	剖宫产患者例数	手术方式	干预措施 vs. 对照措施	结局指标
万淑琼(2018) ^[11]	14	3052	剖宫产	卡贝缩宫素 vs. 缩宫素	①③⑥⑧
Voon(2018) ^[12]	7	2012	剖宫产	卡贝缩宫素 vs. 缩宫素	①④⑦
林芝(2017) ^[13]	6	1631	择期剖宫产	卡贝缩宫素 vs. 缩宫素	①④⑤⑥⑦⑧
Jin(2016) ^[14]	5	1553	剖宫产	卡贝缩宫素 vs. 缩宫素	①②④⑤⑦⑧
Su(2012) ^[15]	5	1314	剖宫产	卡贝缩宫素 vs. 缩宫素; 卡贝缩宫素 vs. 安慰剂	①②③④⑤⑥ ⑦⑧
Su(2007) ^[16]	3	835	剖宫产	卡贝缩宫素 vs. 缩宫素; 卡贝缩宫素 vs. 安慰剂	①④⑥⑧

注:①产后出血率;②严重产后出血率;③产后出血量;④需要治疗用宫缩剂的患者比例;⑤需要其他促宫缩措施的患者比例;⑥产后血色素变化;⑦产后输血量;⑧不良反应发生率

表2 纳入的经济学评价文献的基本特征

研究(发表年份)	国家	研究方法	研究视角	研究时限	模型	手术方式	干预措施 vs. 对照措施
Voon(2018) ^[12]	马来西亚	成本效果分析	国家医疗服务体系	24 h	决策树	剖宫产	卡贝缩宫素 vs. 缩宫素
Caceda(2018) ^[18]	秘鲁	成本效果分析	支付方	1年	决策树	剖宫产	卡贝缩宫素 vs. 缩宫素
Henríquez-Trujillo(2017) ^[19]	厄瓜多尔	成本效果分析	公共第三方支付者	1年	决策树	剖宫产	卡贝缩宫素 vs. 缩宫素
van der Nelson(2017) ^[20]	英国	成本效果分析	国家医疗服务体系	1年	决策树	剖宫产	卡贝缩宫素 vs. 缩宫素
Sobkowski(2016) ^[21]	波兰	成本效果分析	医保、医院	-	-	剖宫产	卡贝缩宫素 vs. 缩宫素

注:-:未提及

2.3.3 需要治疗用宫缩剂的患者比例、需要其他促宫缩措施的患者比例 剖宫产患者:4篇研究^[12,14-16]发现,与缩宫素相比,卡贝缩宫素可明显降低剖宫产需要治疗用宫缩剂的患者比例。本文采用纳入患者例数最多、发表时间最近的 Voon 等^[12] 研究中这个指标的结果作为本研究的结果 ($RR = 0.57$, $95\% CI: 0.49 \sim 0.65$, $P < 0.01$)。与安慰剂相比,卡贝缩宫素可明显降低剖宫产需要治疗用宫缩剂的患者比例 ($RR = 0.18$, $95\% CI: 0.09 \sim 0.35$, $P < 0.05$)。有2篇研究^[14-15]发现,与缩宫素相比,卡贝缩宫素还能显著减少需要其他促宫缩措施的患者比例 ($RR = 0.54$, $95\% CI: 0.31 \sim 0.96$, $P < 0.05$)^[14]。

择期剖宫产患者:林芝等^[13]的研究发现,在择期剖宫产患者中,与缩宫素组相比,卡贝缩宫素组需要治疗用宫缩剂的患者比例、需要其他促宫缩措施的患者比例均明显降低 ($RR = 0.65$, $95\% CI: 0.47 \sim 0.91$, $P < 0.05$; $RR = 0.46$, $95\% CI: 0.31 \sim 0.68$, $P < 0.05$)。

2.3.4 产后血色素变化和产后输血率 剖宫产患者:与缩宫素相比,卡贝缩宫素组的产后血色素变化更小 ($WMD = -4.24 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$, $95\% CI: -6.16 \sim -2.3$, $P < 0.01$)^[11], 产后输血率更低 ($RR = 0.31$, $95\% CI: 0.15 \sim 0.64$, $P = 0.002$)^[14]。择期剖宫产患者:与缩宫素相比,卡贝缩宫素组产后血色素变化和产后输血率均差异无统计学意义 ($WMD = -0.04 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, $95\% CI: -0.05 \sim 0.42$, $P > 0.05$; $OR = 0.55$, $95\% CI: 0.18 \sim 1.66$, $P > 0.05$)^[11]。

2.3.5 安全性指标 剖宫产患者:卡贝缩宫素组总的不良反应发生率显著低于缩宫素组 ($OR = 0.52$, $95\% CI: 0.41 \sim 0.65$, $P < 0.01$)^[11]。择期剖宫产患者:卡贝缩宫素组总的不良反应发生率更低 ($RR = 0.22$, $95\% CI: 0.08 \sim 0.59$, $P < 0.05$) , 而发热、头痛的发生率无明显差异^[13]。

2.4 卡贝缩宫素的经济学评价

Voon 等^[17]的研究,基于马来西亚医疗服务体系的视角,采用决策树模型模拟了剖宫产患者使用卡贝缩宫素、缩宫素预防产后出血 24 h 后的经济性;结果显示,卡贝缩宫素的增量成本-效果比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 为 278.70 美元,未提供具体的意愿支付阈值,但是阈值敏感性分析表明,当卡贝缩宫素的药品价格上升

至目前价格的 15 倍时,ICER 才会超过意愿支付阈值。

Caceda 等^[18]和 Henríquez-Trujillo 等^[19]分别从秘鲁、厄瓜多尔的支付方的角度,采用决策树模型分析了卡贝缩宫素预防剖宫产产后出血 1 年后的经济性,ICER 分别为 49 918 秘鲁索尔、2432.89 美元,远低于该国意愿支付阈值,具有成本效果优势。而英国学者的研究发现,卡贝缩宫素组的花费更低,这是由于卡贝缩宫素降低了剖宫产产后出血的发生率,从而缩短了产后出血恢复的时间和花费^[20]。Sobkowski 等^[21]从 1 个多中心回顾性研究中收集数据,将剖宫产患者按照是否具有产后出血的高危因素、是否发生了产后出血、是否发生了严重产后出血,分为 6 个亚组进行卡贝缩宫素的经济性评价,货币单位为波兰兹罗提 (PLN);结果发现,5 个亚组中卡贝缩宫素的花费更低,尤其是在发生了严重产后出血的亚组中节省的花费更多,平均每位患者少花费 20 600 ~ 6200 PLN;认为无论是从医院角度还是医保角度,卡贝缩宫素的经济性都更优。

3 讨论

根据本研究的结果,在剖宫产患者中,与缩宫素相比,卡贝缩宫素可显著降低剖宫产患者的产后出血率和出血量,还能减少需要治疗用宫缩剂的患者比例和使用需要其他促宫缩措施的患者比例;在择期剖宫产患者中,卡贝缩宫素虽然不能降低产后出血率,但是能减少治疗性宫缩剂和其他促宫缩措施的使用。2 种患者人群中,卡贝缩宫素组的不良反应发生率均更低,安全性更好。国外药物经济学的研究结果显示,无论是从国家医疗服务体系的角度、医保的角度还是从医院的角度,与缩宫素相比,卡贝缩宫素预防剖宫产产后出血均更具有经济性。但是本次评价未发现中国发表的经济学评价,应考虑在中国进行卡贝缩宫素的药物经济学研究。

由于本研究为快速评估,对纳入的研究仅作定性分析,且纳入的文献数量较少,结果具有一定的局限性。而且经济学评价的研究均来自于国外,也没有纳入专门针对择期剖宫产人群的经济学评价。因此有必要通过系统检索随机对照研究并进行 Meta 分析,并基于我国成本效果数据进行经济学评价,

对卡贝缩宫素进行全面的 HTA, 获得其用于剖宫产预防产后出血的最新、最佳证据, 为卫生政策制定者提供可得的最佳决策证据。

综上, 卡贝缩宫素可显著减少剖宫产产后出血; 在择期剖宫产中, 虽然不能降低产后出血率, 但是能降低需要治疗用宫缩剂和其他促宫缩措施的患者比例。卡贝缩宫素组的不良反应发生率, 安全性更好。国外的研究表明, 卡贝缩宫素预防剖宫产产后出血更具有经济性, 但尚缺乏国内的药物经济学研究。

【参考文献】

- [1] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 产后出血预防与处理指南(2014)[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(9): 641-646.
- [2] 刘兴会, 陈锰. 基于大数据的产后出血临床处理[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(1): 33-37.
- [3] 李健和, 曹俊华, 周冬初, 等. 长效催产素受体激动剂卡贝缩宫素的药理作用与临床应用[J]. 中国新药与临床杂志, 2012, 31(3): 134-138.
- [4] Tunçalp O, Souza J P, Gülmezoglu M. New WHO recommendations on prevention and treatment of postpartum hemorrhage[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2013, 123(3): 254-256.
- [5] Leduc D, Senikas V, Lalonde A B. Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2009, 31 (10): 980-993.
- [6] 唐惠林, 门鹏, 翟所迪. 药物快速卫生技术评估方法及应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(2): 1-4.
- [7] 栾曾惠, 张亚同, 赵紫楠, 等. 沙库巴曲缬沙坦快速技术评估[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(11): 50-53.
- [8] Hailey D. Toward transparency in health technology assessment: a checklist for HTA reports [J]. Int J Technol Assess Health Care, 2003, 19(1): 1-7.
- [9] Shea B J, Grimshaw J M, Wells G A, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews[J]. BMC Med Res Methodol, 2007, 7: 10-13.
- [10] Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement [J]. Int J Technol Assess Health Care, 2013, 29(2): 117-122.
- [11] 万淑琼, 潘春燕, 尹红章, 等. 卡贝缩宫素对比缩宫素预防剖

宫产后出血有效性及安全性的 Meta-分析[J]. 药物评价研究, 2018, 41(8): 1504-1511.

- [12] Voon H Y, Suhajono H N, Shafie A A, et al. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage: a Meta-analysis of randomized controlled trials in cesarean deliveries [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2018, 57(3): 332-339.
- [13] 林芝, 潘勉. 卡贝缩宫素预测选择性剖宫产产后出血的荟萃分析[J]. 中国医药指南, 2017, 15(31): 88-90.
- [14] Jin B, Du Y, Zhang F, et al. Carbetocin for the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 29(3): 400-407.
- [15] Su L L, Chong Y S, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012 (4): CD005457.
- [16] Su L L, Chong Y S, Samuel M. Oxytocin agonists for preventing postpartum haemorrhage [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007 (3): CD005457.
- [17] Voon H Y, Shafie A A, Bujang M A, et al. Cost effectiveness analysis of carbetocin during cesarean section in a high volume maternity unit [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2018, 44 (1): 109-116.
- [18] Caceda S I, Ramos R R, Saborido C M. Pharmacoeconomic study comparing carbetocin with oxytocin for the prevention of hemorrhage following cesarean delivery in Lima, Peru [J]. J Comp Eff Res, 2018, 7(1): 49-55.
- [19] Henríquez-Trujillo A R, Lucio-Romero R A, Bermúdez-Gallegos K. Analysis of the cost-effectiveness of carbetocin for the prevention of hemorrhage following cesarean delivery in Ecuador [J]. J Comp Eff Res, 2017, 6(6): 529-536.
- [20] van der Nelson H A, Draycott T, Siassakos D, et al. Carbetocin versus oxytocin for prevention of post-partum haemorrhage at caesarean section in the United Kingdom: an economic impact analysis [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2017, 210: 286-291.
- [21] Sobkowski M, Celewicz Z, Kalinka J, et al. Costs of the use of carbetocin in the prevention of uterine atony following delivery of the infant by caesarean section-retrospective multicenter study [J]. Ginekol Pol, 2016, 87(9): 621-628.

(本文编辑: 杨昕)