

阿托西班临床应用药品综合评价^Δ

张伊^{1,2,3*}, 李轶凡^{2,3}, 王然^{2,3}, 余馨^{2,3}, 周博雅^{2,3}, 刘小艳^{2,3}, 盖迪^{2,3}, 贡磊磊^{2,3}, 齐歆⁴, 杜博冉^{2,3#1}, 冯欣^{2,3#2} (1. 首都医科大学附属北京朝阳医院药事部, 北京 100020; 2. 首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院药事部, 北京 100026; 3. 首都医科大学基础-临床联合实验室, 北京 100026; 4. 首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院护理部, 北京 100026)

中图分类号 R984;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)07-0839-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.07.015



摘要 目的:通过对阿托西班的临床应用开展药品综合评价,综合评估阿托西班的应用特点及临床风险,为进一步规范临床应用及药品管理提供借鉴及参考。方法:针对阿托西班的有效性、安全性、经济性、可及性、适宜性和创新性等6个方面,应用药品综合评价方法,对阿托西班开展综合评估,分析阿托西班目前临床应用的优劣及风险。结果:有效性方面,阿托西班较安慰剂效果明显,与其他治疗药物的比较目前仍存在研究差异;安全性方面,阿托西班由于其对缩宫素的靶向性,较其他治疗药物具有一定优势;经济性方面,阿托西班原研药价格较高,随着我国仿制药的出现,其经济性优势逐渐增大;可及性方面,随着我国医保及集中带量采购政策的推进,阿托西班的可及性问题日趋改善;适宜性方面,其适应症、禁忌证、用药剂量、疗程等仍需进一步规范;创新性方面,阿托西班对于早产治疗领域贡献显著。结论:阿托西班具有一定的临床优势及应用风险,通过开展药品综合评价对进一步规范阿托西班的临床应用具有一定的借鉴意义。

关键词 早产;阿托西班;药品综合评价;临床风险;药品管理

Comprehensive Drug Evaluation on Clinical Application of Atosiban^Δ

ZHANG Yi^{1,2,3}, LI Yifan^{2,3}, WANG Ran^{2,3}, YU Xin^{2,3}, ZHOU Boya^{2,3}, LIU Xiaoyan^{2,3}, GAI Di^{2,3}, GONG Leilei^{2,3}, QI Xin⁴, DU Boran^{2,3}, FENG Xin^{2,3} (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China; 2. Dept. of Pharmacy, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University/Beijing Maternal and Child Health Care Hospital, Beijing 100026, China; 3. Foundation-Clinical Medicine Joint Laboratory, Capital Medical University, Beijing 100026, China; 4. Dept. of Nursing, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University/Beijing Maternal and Child Health Care Hospital, Beijing 100026, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To perform comprehensive drug evaluation on clinical application of atosiban, and to assess the characteristics and clinical risks of atosiban, so as to provide reference for further standardize the clinical application and drug management. **METHODS:** Based on the six aspects including effectiveness, safety, economical efficiency, accessibility, suitability and innovation of atosiban, a comprehensive drug evaluation method was applied to carry out comprehensive evaluation on atosiban, and to analyze the advantages and risks of its current clinical application. **RESULTS:** In terms of effectiveness, atosiban showed significant better results compared with placebo, however, there were still differences in researches when compared with other therapeutic drugs. In terms of safety, atosiban had certain advantages over other therapeutic drugs due to its targeting effect on oxytocin. In terms of economical efficiency, the original drug of atosiban was relatively expensive, but with the emergence of generic drugs in China, its economic advantages were increasing. In terms of accessibility, with the promotion of China's medical insurance and national centralized drug volume-based procurement policy, the accessibility of atosiban had been improved. In terms of suitability, its indications, contraindications, dosages and treatment courses still needed to be further standardized. In terms of innovation, atosiban had made significant contributions to the field of preterm birth treatment. **CONCLUSIONS:** Atosiban has certain clinical advantages and application risks, carrying out comprehensive drug evaluation can provide certain reference for further standardizing the clinical application of atosiban.

KEYWORDS Preterm birth; Atosiban; Comprehensive drug evaluation; Clinical risk; Drug management

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 72204170);首都卫生发展专项(No. 首发 2024-2-2115);北京市医院管理中心临床医学专项经费资助(No. ZYLX202119);北京市属医院科研培育项目(No. PZ2021028);中国药学会医院药专业委员会医院药学科专项资助项目(No. CPA-Z05-ZC-2022-002);中华医学会临床药学分会 2023 年度临床药学青年项目(No. Z-2021-46-2101-2023)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail: Moceml.yi@gmail.com

通信作者 1:副主任药师。研究方向:药剂学、临床药学。E-mail: dbr@ccmu.edu.cn

通信作者 2:主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: fengxin1115@ccmu.edu.cn

根据世界卫生组织 (WHO) 的统计,全球早产率已高达 10.6%,年早产儿数约为 1 484 万例。我国早产患病率为 6.9%,早产新生儿数占全球早产新生儿数的 7.8%。我国早产儿以晚期早产儿为主,约占 80%;超早产儿占总早产儿的比例较低,但呈上升趋势^[1]。早产是新生儿死亡的首要原因。存活的早产儿由于发育不成熟,常伴有呼吸系统、神经系统损伤,严重影响生存质量^[2]。

阿托西班牙可以在受体水平对催产素产生竞争性抑制作用,与催产素受体结合后降低子宫的收缩频率和张力,抑制子宫收缩。阿托西班牙适用于妊娠 24~33 足周且有早产指征的孕产妇,通过阿托西班牙抑制宫缩的作用推迟孕周,改善早产儿的预后。尽管阿托西班牙存在诸多优势,但目前美国食品药品监督管理局并未批准其上市,我国阿托西班牙相关临床应用管理仍存在一定风险,亟需开展药品综合评价^[3]。本研究针对阿托西班牙开展包括有效性、安全性、经济性、可及性、适宜性和创新性等 6 个方面的药品综合评价,综合分析阿托西班牙临床应用特点及风险,为进一步规范临床用药、加强阿托西班牙药品管理提供借鉴及参考。

1 资料与方法

本研究系统开展阿托西班牙在早产防治中临床应用价值的综合评价。资料来源包括国内外权威指南、专家共识,收录于 PubMed、Embase、中国知网等电子数据库的相关文献,以及各国药品监督管理机构的药品注册资料和药品说明书信息。同时,参考部分已发表的药物经济学研究与卫生技术评估报告,并结合真实世界用药数据与不良反应监测情况。研究采用定性研究方法,从有效性、安全性、经济性、可及性、适宜性和创新性 6 个维度展开分析,旨在为临床合理用药提供科学依据。

2 结果

2.1 阿托西班牙的有效性评价

2.1.1 药理作用:阿托西班牙是一种合成的精氨酸加压素 V1a 受体拮抗剂,可在受体水平对催产素产生竞争性抑制作用,对子宫的特异性较强^[4-5]。早产时,阿托西班牙能够抑制子宫收缩,在 10 min 内使子宫收缩显著降低^[4]。

2.1.2 药动学及药物相互作用:健康非妊娠妇女静脉滴注阿托西班牙 (10~300 μg/min,持续 12 h 以上),稳态血浆浓度与剂量成比例地升高;早产妇女静脉滴注阿托西班牙 (300 μg/min,持续 6~12 h),1 h 内达到稳态血浆浓度[平均为 (442±73) ng/mL,范围为 298~533 ng/mL]^[6-7]。阿托西班牙的体内过程在肝、肾功能不全的患者中尚不明确,肝功能受损者应谨慎使用阿托西班牙;由于阿托西班牙只有少量经尿液排泄,故肾功能受损不需要调整剂量。阿托西班牙与倍他米松或拉贝洛尔联合应用时,各自的生物利用度或耐受性均不受影响^[8]。拉贝洛尔与阿托西班牙同时使用,开始给药时拉贝洛尔血药峰浓度降低 36%,达峰时间延长 45 min,12 h 后再次给药,拉贝洛尔血药峰浓度、达峰时间与单独用药基本相似。阿托西班牙不是细胞色素 P450 酶系统的底物,也不抑制该系统中药物代谢酶的活性,因此不参与由细胞色素 P450 介导的药物相互作用^[8]。

2.1.3 指南/共识推荐等级:阿托西班牙于 2000 年首次被欧洲药品管理局批准上市,2006 年在我国获得进口批准,目前未在美国和日本上市。已有多个指南/专家共识推荐阿托西班牙用

于早产的治疗,见表 1。WHO 建议,使用缩宫素受体拮抗剂 (包括阿托西班牙)能够有效延长妊娠 48 h (中等级别证据,可能获益)、延长妊娠 7 d (高级别证据,获益),但部分地区难以获得、价格昂贵^[9]。欧洲围产期医学协会 (EAPM)、法国国家妇产科医师协会 (CNGOF) 因阿托西班牙抑制宫缩的特异性高,将其作为一线推荐用药^[10-11]。美国妇产科医师学会 (ACOG) 认为,阿托西班牙在延长孕周的维持治疗方面,相较于安慰剂,宫缩抑制效果更佳^[12]。英国国家卫生与临床优化研究所 (NICE) 推荐,当硝苯地平不适用时,选择缩宫素受体拮抗剂^[13]。我国相关指南指出,当妊娠期妇女存在硝苯地平使用禁忌证时可考虑使用阿托西班牙,此外,对于子宫颈机能不全但不具备手术条件或无法接受手术者、接受子宫颈环扎术后需要抑制宫缩者,以及双胎妊娠需要延长孕周者,亦可考虑使用阿托西班牙进行保守或辅助治疗^[14-16]。

2.1.4 阿托西班牙治疗早产的循证研究:阿托西班牙与硝苯地平、β-受体激动剂在延长妊娠 48 h 和延长妊娠 7 d 方面的有效性基本相似^[17-22]。钱晨月等^[23]的快速卫生技术评估汇总了 6 篇 Meta 分析,结果表明,阿托西班牙与硝苯地平、利托君治疗早产的疗效相当。然而,也有一些研究认为阿托西班牙在某些疗效指标评估中不优于其他宫缩抑制剂。Xiong 等^[24]的网状 Meta 分析纳入了 44 篇随机对照试验 (RCT),结果显示,吡哆美辛、硝苯地平、利托君、阿托西班牙 4 种宫缩抑制剂在分娩孕周、延长分娩至>37 孕周的有效性中没有显著性差异。Van Winden 等^[25]基于个体患者数据 (IPD) 的 Meta 分析对比了硝苯地平与阿托西班牙在早产治疗中的应用,结果显示,阿托西班牙与硝苯地平在分娩孕周、延长妊娠 48 h 方面的效果无显著差异,但硝苯地平延长妊娠天数的效果显著高于阿托西班牙。张慧^[26]的 Meta 分析对比了阿托西班牙与 β-受体激动剂,结果显示,在妊娠延长 48 h、7 d 的发生率方面,阿托西班牙与 β-受体激动剂相似;而在 7 d 内未分娩且不需其他保胎药发生率方面,阿托西班牙优于 β-受体激动剂。Haas 等^[27]的 Meta 分析发现,对比安慰剂,延长妊娠时间>48 h 的可能性顺序从高至低依次为前列腺素抑制剂、硫酸镁、钙离子通道阻滞剂、β-受体激动剂、缩宫素受体拮抗剂 (阿托西班牙)、其他保胎方案。Coomarasamy 等^[28]的间接对照 Meta 分析中分别将硝苯地平、阿托西班牙与 β-受体激动剂进行比较,结果表明,硝苯地平在延长妊娠 48 h 方面的有效性优于阿托西班牙。阿托西班牙治疗早产有效性证据总结见表 2。

2.2 阿托西班牙的安全性评价

阿托西班牙作为一种宫缩抑制剂,在治疗先兆早产方面显示出较好的疗效和较低的不良反应发生率,是一种相对安全且有效的临床治疗选择。然而,需要注意的是,阿托西班牙的价格相对较高,可能对一些患者的经济状况造成负担,因此,临床用药时需要综合考虑患者的具体情况和经济能力。阿托西班牙在临床应用中的安全性和有效性得到了多项研究的支持。

2.2.1 阿托西班牙与 β-受体激动剂的比较:阿托西班牙在延长妊娠时间、延长新生儿胎龄方面明显优于 β-受体激动剂,且不良反应少,显示出较好的临床应用优越性。阿托西班牙因母体不良反应停药的发生率和母体心动过速发生率明显低于 β-受体激动剂,表明阿托西班牙具有较好的耐受性^[26,30]。

表 1 阿托西班牙治疗早产相关指南/专家共识推荐情况				
指南/共识名称	指南/共识组织及分类	发布年份	描述	
《WHO recommendation on Tocolytic therapy for improving preterm birth outcomes (改善早产结局的宫缩抑制治疗:世界卫生组织推荐意见)》 ^[9]	WHO;指南	2022 年	1. 硝苯地平为首选推荐,缩宫素抑制剂虽可有效延长妊娠时间,但在部分地区难以获得、价格昂贵(无推荐等级,无证据强度); 2. SUCRA 评分:延迟妊娠 48 h(中等级别证据,可能获益)、延迟妊娠 7 d(高级别证据,获益)	
《Preterm labor and birth management; recommendations from the European association of perinatal medicine(早产的管理:欧洲围产期医学协会的推荐意见)》 ^[10]	EAPM;指南	2017 年	阿托西班牙特异性高,作为一线推荐用药(无推荐等级,无证据强度)	
《Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) (自发性早产的预防:法国妇产科医师协会临床实践指南)》 ^[11]	CNGOF;指南	2017 年	阿托西班牙和硝苯地平(B 级推荐,基于有限证据),等级均高于 β-受体激动剂(C 级推荐,主要基于共识或专家意见)	
《Practice bulletin No. 171; Management of preterm labor(第 171 号临床公告:早产的处理)》 ^[12]	ACOG;指南	2016 年	在延长孕周的维持治疗方面,阿托西班牙优于安慰剂(无推荐等级,无证据强度)	
《2022 exceptional surveillance of preterm labour and birth (NICE guideline NG25) [(2022 年早产与早产监护特别评估报道(NICE 指南 NG25))]》 ^[13]	NICE;指南	2015 年(2022 年更新)	当硝苯地平不适用时,选择缩宫素受体拮抗剂(无推荐等级,无证据强度)	
《早产临床防治指南(2024 版)》 ^[14]	中华医学会;指南	2024 年	对于有硝苯地平使用禁忌证的妊娠期妇女,使用阿托西班牙抑制宫缩,不良反应轻微,我国既往因该药价格昂贵,应用受限(无推荐等级,无证据强度)	
《子宫颈机能不全临床诊治中国专家共识(2023 年版)》 ^[15]	中国妇幼保健协会;专家共识	2023 年	当患者出现子宫颈机能不全但不具备手术条件或不能手术时,可考虑保守期待治疗;若无禁忌证,可应用宫缩抑制剂(包括阿托西班牙)、孕酮延长孕周(无推荐等级,无证据强度);子宫颈环扎术后,推荐使用宫缩抑制剂(包括阿托西班牙)(推荐等级:Ⅱ A 级)	
《双胎早产诊治及保健指南(2020 年版)》 ^[16]	中国妇幼保健协会;指南	2020 年	推荐双胎孕妇同单胎一样,对于有早产症状者应用宫缩抑制剂延长孕周,为胎儿宫内转运及促肺成熟赢得时机(推荐等级:C 级);阿托西班牙能明显延长双胎妊娠孕周,且不良反应少见(循证证据等级:2+)	

表 2 阿托西班牙治疗早产有效性证据总结					
文献	研究类型	纳入研究类型 (数量/篇)	观察组/对照组	有效性评估指标	结果
Ali 等(2019 年) ^[17]	Meta 分析	RCT(6)、病例对照研究(1)	阿托西班牙/硝苯地平	延长妊娠 48 h、延长妊娠 7 d	延长妊娠时间>48 h 或更久,无显著差异
Salazar-Castelblanco 等(2018 年) ^[18]	网状 Meta 分析	RCT(11)	阿托西班牙/硝苯地平、福莫特罗、特布他林	延长妊娠 48 h、延长妊娠 7 d	对比硝苯地平、β-受体激动剂(福莫特罗、特布他林):在延长妊娠时间上没有显著差异
朱伟英等(2018 年) ^[19]	Meta 分析	RCT(6)	阿托西班牙/利托君	治疗 48 h、7 d 有效率	阿托西班牙具有与利托君相似的保胎效果
杨光琼等(2014 年) ^[20]	Meta 分析	RCT(6)	阿托西班牙/β-受体激动剂	延长妊娠 48 h、延长妊娠 7 d	阿托西班牙在治疗早产方面可以达到与 β-受体激动剂相似的治疗效果
周小燕等(2014 年) ^[21]	Meta 分析	RCT(4)	阿托西班牙/利托君	治疗早产有效率(应用后抑制宫缩有效,并>48 h,且患者能耐受、无需调整治疗方案)、延长分娩时间	阿托西班牙治疗早产的临床疗效与利托君相当
陈纲等(2010 年) ^[22]	Meta 分析	RCT(3)	阿托西班牙/利托君	治疗有效率(应用药物后抑制宫缩有效,并>48 h,且患者能耐受、无需调整治疗方案)、分娩时平均孕周	阿托西班牙治疗早产孕妇可以达到与利托君相当的效果
钱晨月等(2022 年) ^[23]	快速卫生技术评估	Meta 分析(6)、经济学评价(4)	阿托西班牙/硝苯地平、利托君	延长妊娠 48 h 失败率、延长妊娠 7 d 失败率、延长妊娠 48 h 有效率、延长妊娠 7 d 有效率	阿托西班牙与硝苯地平治疗早产的疗效相当,阿托西班牙与利托君治疗早产的疗效相当
Xiong 等(2022 年) ^[24]	网状 Meta 分析	RCT(44)	阿托西班牙/硝苯地平、吡罗美辛、利托君、安慰剂	延长妊娠 48 h、延长妊娠 7 d、分娩孕周、延长分娩至>37 孕周	延长妊娠 48 h 的效果顺序由高至低:吡罗美辛、硝苯地平、利托君、阿托西班牙、安慰剂($P<0.05$);延长妊娠 7 d 的效果顺序由高至低:吡罗美辛、硝苯地平、阿托西班牙、利托君、安慰剂($P<0.05$);分娩孕周、延长分娩至>37 孕周:无显著差异
Van Winden 等(2022 年) ^[25]	IPD Meta 分析	RCT(4)	阿托西班牙/硝苯地平	分娩孕周、延长妊娠天数、延长妊娠 48 h	分娩孕周:无显著差异;延长妊娠天数:硝苯地平(18 d) > 阿托西班牙(10 d) ($HR=0.83, 95\%CI=0.69\sim 0.99$);延长妊娠 48 h:无显著差异
张慧(2016 年) ^[26]	Meta 分析	RCT(7)	阿托西班牙/β-受体激动剂	妊娠延长 48 h、妊娠延长 7 d 发生率、48 h 内、7 d 内未分娩且不需其他保胎药发生率	妊娠延长 48 h、7 d 发生率:阿托西班牙与 β-受体激动剂相似;7 d 内未分娩且不需其他保胎药发生率:阿托西班牙优于 β-受体激动剂
Haas 等(2012 年) ^[27]	网状 Meta 分析	RCT(95)	阿托西班牙/其他宫缩抑制剂	延长妊娠 48 h	对比安慰剂,延长妊娠时间>48 h 的可能性顺序从高至低依次为前列腺素抑制剂、硫酸镁、钙离子通道阻滞剂、β-受体激动剂、缩宫素受体拮抗剂(阿托西班牙)、其他保胎方案
Coomarasamy 等(2003 年) ^[28]	间接对照 Meta 分析	系统评价(2)	阿托西班牙/硝苯地平	延长妊娠 48 h	间接对比(硝苯地平 vs. β-受体激动剂、阿托西班牙 vs. β-受体激动剂):硝苯地平>阿托西班牙
周柯宁等(2013 年) ^[29]	Meta 分析	RCT(5)	阿托西班牙/β-受体激动剂	48 h 未分娩、7 d 分娩	阿托西班牙、β-受体激动剂治疗早产的疗效无显著性差异

2.2.2 阿托西班与其他宫缩抑制剂的比较:与硝苯地平比较,阿托西班相关的心悸、心动过速和头痛等不良反应的发生率显著降低^[17,25]。阿托西班在保胎效果、新生儿结局及母体不良反应方面均显示出临床优势,与其他宫缩抑制剂相比,具有较高的安全性和有效性^[24]。

2.2.3 阿托西班与利托君的比较:阿托西班具有与利托君相似的保胎效果,不增加新生儿发病率及病死率,且母体不良反应发生率较低。阿托西班组母体呼吸困难、心动过速等不良反应发生率显著低于利托君组,差异有统计学意义($P < 0.05$)^[19]。

2.2.4 阿托西班治疗先兆早产的系统评价:阿托西班抑制宫缩的疗效较其他宫缩抑制剂明显,对母体的不良反应少,治疗先兆早产更为安全。阿托西班可作为治疗急性早发性宫缩的一线用药,因其对子宫的高度特异性,治疗效果明显且安全^[27]。当无法排除胎膜早破的情况下使用阿托西班时,需要权衡延迟分娩的益处和绒毛膜羊膜炎的潜在风险。在多胎妊娠或24~27周孕龄组中使用阿托西班的临床经验有限,因为治疗的患者数量较少,阿托西班在这些亚组中的益处尚不确定。在宫内发育迟滞的情况下,是否继续或重新给予阿托西班取决于胎儿成熟度的评估。在使用阿托西班期间和子宫持续收缩的情况下,应考虑监测子宫收缩和胎心率。作为催产素的拮抗剂,阿托西班理论上可能引起子宫松弛和产后出血,应监测产后出血。临床试验期间未观察到产后子宫收缩不足。在

表 3 阿托西班经济学评价研究现状							
文献	国家/地区	研究方法	研究角度	数据来源	研究模型	对照药物	研究结果
Nijman 等(2019 年) ^[31]	荷兰、比利时	成本-效果分析	社会	RCT(APOSTEL Ⅲ 研究)	决策树	硝苯地平	阿托西班治疗整体成本较高,在成本-效果方面不具有优势
邱英鹏等(2016 年) ^[32]	中国	成本-效果分析、 成本-效益分析	卫生系统	文献	决策树	非胎前治疗	阿托西班具有成本-效果优势,通过降低价格可以提高其成本-效益比
Wex 等(2011 年) ^[33]	意大利	最小成本分析	医保支付方、医院	文献	决策树	β-受体激动剂	在意大利 DRG 支付模式下,阿托西班具有成本-效果优势
Wex 等(2009 年) ^[34]	德国	最小成本分析	医保支付方、医院	文献	决策树	β-受体激动剂	在德国 DRG 支付模式下,阿托西班具有成本-效果优势
Hruby(2004 年) ^[35]	捷克俄斯特拉发	最小成本分析	医保支付方	RCT	决策树	β-受体激动剂	对比 β-受体激动剂,阿托西班用药时间较短时的治疗总费用相当;当用药>18 h,总费用会大幅升高

邱英鹏等^[32]的阿托西班经济学评价中,主要对比非药物治疗的成本-效果和成本-效益,评估阿托西班的使用对医保预算的冲击。结果显示,阿托西班治疗的增量成本-效果比为70 497.23 元/质量调整生命年(QALY),低于当年3 倍人均国内生产总值(GDP),具有成本-效果优势;成本-效益比为0.67,即投入1 元成本产生的效益为0.67 元,通过降低价格能够提高其成本-效益比;基于阿托西班的绝对适应证人群,其对于全国医保每年的预算冲击为3.94 千万至1.98 亿元。

Wex 等^[33-34]分别在德国和意大利进行了最小成本分析研究,从医疗支付方、医院及综合视角对比阿托西班与β-受体激动剂,使用疾病诊断相关分组(DRG)计算每个病例的成本。在德国和意大利的DRG 医疗支付体系下,阿托西班治疗能够有效节省成本。意大利医保支付方角度,阿托西班可为每例患者节省657 欧元成本;医院角度,用药18、48 h 后分别节省成本299、189 欧元;意大利每年约有4 万名早产儿,使用阿托西班治疗每年可为医保支付方节省1 300 万欧元,为医院节省

滞剂和β-受体激动剂时,应谨慎使用阿托西班^[16]。

2.3 阿托西班的经济性评价

2.3.1 我国阿托西班上市情况及中标价格:我国共有21 条阿托西班上市药品信息,共涉及9 个生产厂家,2 个规格。我国阿托西班药品中标地区有30 个,涉及中标企业18 家,包含2 个中标规格,最新中标价为辉凌(瑞典)制药有限公司[规格:0.9 mL(7.5 mg/mL)]吉林地区中标价格264.16 元。最早中标价为辉凌(瑞典)制药有限公司[规格:5 mL(7.5 mg/mL)]广东地区中标价格1 692.60 元。最高中标价为深圳翰宇药业股份有限公司[规格:5 mL(7.5 mg/mL)]山东地区中标价格1 840.0 元。最低中标价为成都圣诺生物制药有限公司[规格:0.9 mL(7.5 mg/mL)]河南地区中标价格21.2 元。

2.3.2 阿托西班的国际上市情况和参考价格:据不完全统计,阿托西班在除我国外的24 个国家和地区上市。国际最高和最低价均为丹麦,最高价折合104 479.1 元人民币(单位:5 mL),最低价折合8.51 元人民币(单位:0.9 mL)。

2.3.3 阿托西班的经济学评价研究现状:Ni 等^[31]根据荷兰和比利时共19 家医院的RCT(APOSTEL Ⅲ 研究)数据进行成本-效果分析,分别计算每例接受阿托西班和硝苯地平治疗的患者

文献	国家/地区	研究方法	研究角度	数据来源	研究模型	对照药物	研究结果
Nijman 等(2019 年) ^[31]	荷兰、比利时	成本-效果分析	社会	RCT(APOSTEL Ⅲ 研究)	决策树	硝苯地平	阿托西班治疗整体成本较高,在成本-效果方面不具有优势
邱英鹏等(2016 年) ^[32]	中国	成本-效果分析、 成本-效益分析	卫生系统	文献	决策树	非胎前治疗	阿托西班具有成本-效果优势,通过降低价格可以提高其成本-效益比
Wex 等(2011 年) ^[33]	意大利	最小成本分析	医保支付方、医院	文献	决策树	β-受体激动剂	在意大利 DRG 支付模式下,阿托西班具有成本-效果优势
Wex 等(2009 年) ^[34]	德国	最小成本分析	医保支付方、医院	文献	决策树	β-受体激动剂	在德国 DRG 支付模式下,阿托西班具有成本-效果优势
Hruby(2004 年) ^[35]	捷克俄斯特拉发	最小成本分析	医保支付方	RCT	决策树	β-受体激动剂	对比 β-受体激动剂,阿托西班用药时间较短时的治疗总费用相当;当用药>18 h,总费用会大幅升高

380~620 万欧元。德国医保支付方角度,使用阿托西班治疗的每例患者可节省423 欧元;医院角度,在阿托西班用药18、48 h 后分别能够节省244~259、55~105 欧元。阿托西班在87%~100%的情况下能够节省成本,主要源于其良好的安全性。

Hruby^[35]基于捷克俄斯特拉发的RCT 数据,从医保支付方角度对阿托西班与β-受体激动剂进行比较。阿托西班、非诺特罗、海索那林治疗18 h 后的医疗总费用分别为21 914.5~21 974.4、19 878.7~22 661.4、19 942.9~21 974.4 捷克克朗;治疗48 h,阿托西班、非诺特罗、海索那林的医疗总费用分别为43 082.5~43 142.4、19 960.3~23 150.7、20 131.3~23 574.0 捷克克朗。医保支付方角度,阿托西班用药时间较短时的治疗总费用与β-受体激动剂相当;用药>18 h,阿托西班的治疗总费用会大幅升高且会随着用药时间延长而增加。

钱晨月等^[23]的快速卫生技术评估中纳入了Nijman 等^[31]、邱英鹏等^[32]、Wex 等^[33-34]的药物经济学研究,快速卫生技术评估结果与上述4 篇经济学评价结果一致,对比硝苯地平,阿托

西班牙在荷兰、比利时不具备成本-效果优势;对比 β -受体激动剂,阿托西班牙在意大利、德国 DRG 医疗支付体系下具有成本-效果优势;对比非药物治疗,阿托西班牙在我国具有成本-效果优势。

2.4 阿托西班牙的可及性评价

2.4.1 阿托西班牙的医疗机构可获得情况:目前,阿托西班牙多在妇产专科、妇产科特色医院使用,可获得性良好,但整体可及性偏低。目前,我国已有 9 家企业生产的阿托西班牙被批准上市,未来阿托西班牙的可获得性将进一步提高。2016 年我国仅有 2 家生产企业被批准生产阿托西班牙,此后,陆续有 7 家企业参与其仿制药品一致性评价并相继获得上市批准。

2.4.2 阿托西班牙的可负担性:阿托西班牙原研药价格昂贵,规格为 5 mL 的单支价格超千元,限制了其在我国临床上的应用。2015 年,阿托西班牙的首个仿制药在我国获批上市;2019 年 8 月 20 日,阿托西班牙进入我国《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》(以下简称“医保目录”),属于医保乙类药品,且此后连续多年完成医保目录续约。2022 年,医保对于阿托西班牙的报销限制为妊娠 24~33 周且有明确早产指征者的二线用药,2023 版的医保目录已无该限制,药物可负担性进一步提高。

2023 年 4 月 11 日,部分生产企业的阿托西班牙中选第 8 批国家组织药品集中采购。规格为 5 mL 的阿托西班牙单支价格已从原先的超千元降至平均 167 元,规格为 0.9 mL 的阿托西班牙价格降至平均每支 72 元,降幅达 80%。自 2023 年 7 月起,患者已可使用第 8 批国家组织药品集中采购的中选产品。

阿托西班牙的可及性受到多方面影响。(1)阿托西班牙的使用需要严格掌握适应证,并需要经验丰富的医师进行操作,对于缺乏相关医疗资源和专业医师的地区,患者可能难以获得阿托西班牙的治疗^[23]。(2)阿托西班牙的药品负担仍较高。目前,阿托西班牙已进入我国医保目录,从侧面反映了其使用量的增大,印证了阿托西班牙在临床应用领域巨大的发展潜力。但其经济可及性仍存在一定挑战,以北京市为例,月最低工资标准为

2 420 元,平均日薪为 111.26 元,根据阿托西班牙药品说明书,早产治疗疗程为 48 h,需要 1 支 0.9 mL 和 8 支 5 mL 规格的阿托西班牙,最低总价为 220.02 元,与北京市最低日薪相当,对于部分低收入患者仍存在一定负担。

2.5 阿托西班牙的适宜性评价

2.5.1 阿托西班牙适用于有下列情况的妊娠妇女,以推迟即将到来的早产:(1)每次至少 30 s 的规律子宫收缩,每 30 min 内 ≥ 4 次;(2)宫颈扩张 1~3 cm(未产妇为 0~3 cm)和子宫软化度/变薄 $\geq 50\%$;(3)年龄 ≥ 18 岁;(4)妊娠 24~33 足周;(5)胎心率正常^[23]。

2.5.2 阿托西班牙使用的禁忌证(以药品说明书标注的 11 项禁忌证为准):(1)胎龄 <24 周或 >33 周;(2) $>$ 妊娠 30 周的胎膜早破;(3)胎儿发育迟缓或胎儿心率异常;(4)需要立即分娩的产前子宫出血;(5)需要分娩的子痫和先兆子痫;(6)宫内胎儿死亡;(7)疑似宫内感染;(8)前置胎盘;(9)胎盘早剥;(10)母亲或胎儿有继续妊娠危险的其他情况;(11)对活性物质或其赋形剂过敏^[23]。

2.5.3 阿托西班牙的给药方法适宜性评价:(1)用法用量(单疗程)。阿托西班牙配制溶剂可以选用 0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液或乳酸钠林格液,配制浓度为 0.75 mg/mL。浓度正确是保证给药剂量正确的前提,评价其给药方法适应性应先评价其配制浓度是否适宜。阿托西班牙应避免与其他药物一起混用。目前,阿托西班牙药品说明书中的给药剂量是根据临床研究结果制定的^[36],尚无证据充足的临床研究显示改变给药剂量能提高药物有效性和安全性,评价其给药剂量适宜性建议以药品说明书进行评价,见表 4。(2)重复治疗适宜性的评价。阿托西班牙可以重复治疗,重复治疗的给药方法同初次给药,需按照负荷剂量 6.75 mg 静脉注射,高剂量给药 3 h、低剂量给药 45 h 的步骤给药,给药时长为 48 h。重复治疗不宜超过 3 次。(3)配制后药物储存适应性评价。阿托西班牙未开封时,应于 2~8 $^{\circ}\text{C}$ 避光储存;开封后,应迅速进行配制,配制后的药液应在 24 h 内使用。

表 4 阿托西班牙临床应用方法

步骤	配药浓度	给药方法	给药速度	给药时间
1	0.9 mL 药液	静脉注射	6.75 mg	>1 min
2	75 mg 药液+90 mL 溶剂(配制浓度为 75 mg/100 mL)	静脉滴注	24 mL/h(18 mg/h)	3 h
3	75 mg 药液+90 mL 溶剂(配制浓度为 75 mg/100 mL)	静脉滴注	8 mL/h(6 mg/h)	45 h

2.6 阿托西班牙的创新性评价

2.6.1 临床创新性:作为一种选择性的催产素受体拮抗剂,阿托西班牙具有显著的创新性,尤其是在早产治疗领域。与传统宫缩抑制剂相比,阿托西班牙展现出了较好的安全性和耐受性^[37]。

2.6.2 服务创新性:(1)可优化服务流程,有助于减少因早产导致的紧急干预,从而提高医疗服务效率。(2)可提高机构或地区卫生服务效率,通过减少早产发生及其相关并发症,阿托西班牙的应用能够降低医疗机构的压力和成本,提高整体的卫生服务效率。(3)可改善患者感受,作为一种有较少不良反应的治疗方法,阿托西班牙能够提升患者的治疗体验,减轻患者及家属的心理负担。

2.6.3 产业创新性:该药由辉凌(瑞典)药有限公司原研,目前已有多家国内药企有能力生产,并在国家组织药品集中采购中中选。

3 讨论

阿托西班牙作为一种催产素受体拮抗剂,是目前国内外用于抑制早产宫缩的重要药物之一,本研究基于药品说明书信息、国内外指南和高质量临床研究证据,系统评估了阿托西班牙的有效性、安全性、经济性、可及性、适宜性和创新性,旨在为规范其临床应用提供科学依据,提升药品临床应用价值,从而更好地保障孕产妇的用药安全。

在有效性方面,多项 RCT 和系统评价结果表明,阿托西班牙

在推迟分娩方面具有明确疗效,尤其是在妊娠 24~33 周、存在宫缩和宫颈改变的早产高风险妊娠期妇女中,可显著延长妊娠时间、降低 48 h 内分娩率及新生儿住院率。尽管部分研究指出其延迟分娩的作用不及硝苯地平类药物,但因其心血管不良反应更少、母体耐受性更好,仍被广泛认可为早产管理中的有效治疗手段之一。在指南推荐方面,阿托西班被多个国际产科指南作为首选或备选宫缩抑制剂之一;在我国,阿托西班被逐渐纳入指南推荐,其临床地位有望得到进一步提升。从安全性角度来看,阿托西班的不良反应总体轻微,常见的不良反应为恶心、头痛和注射部位反应,罕见严重并发症,在大规模临床研究与现实世界数据中均显示良好的耐受性;相较于利托君等药物,其不良反应发生率更低、干预更少,有利于保障母胎安全。在经济性方面,阿托西班虽价格相对较高,但在降低妊娠并发症、降低新生儿 ICU 入住率、缩短住院时间等方面具有一定的成本节约效应,已发表的药物经济学研究亦提示其在高风险妊娠人群中的成本-效果比具有优势。结合我国药品集中带量采购政策和医保支付方式改革趋势,若能进一步降低采购成本和提高临床应用覆盖率,阿托西班在二级及以上医疗机构中推广使用的经济可行性将增强。从可及性维度分析,阿托西班目前我国妇产专科医院或三级综合医院中具备较好的可获得性,且已有 9 家国内企业获得生产批准,显著提升了市场供应能力。自 2015 年首个国产仿制药获批后,产品种类逐步丰富,2023 年部分国产企业中选第 8 批国家组织药品集中采购后,阿托西班的价格降幅高达 80%,大大改善了其经济可及性。例如,常用治疗方案所需 1 支 0.9 mL 及 8 支 5 mL 规格药品,医保采购价合计约 220 元,远低于原研药超千元的成本。但从患者负担角度看,若以北京市月最低工资标准(2 420 元)计算,最低价格的阿托西班单疗程的治疗费用与北京市平均最低日薪相当,对于依赖最低工资的低收入家庭而言,这一费用已构成经济压力,而且早产患者通常需要同时治疗合并症(如感染、妊娠高血压等),进一步增加医疗支出,导致部分家庭可能面临治疗延误或经济困境。阿托西班的适宜性评价显示,该药的给药方法明确,分为负荷剂量、持续滴注等 3 个阶段,单个疗程为 48 h,可按药品说明书重复使用 3 次,配置浓度和储存条件具有良好的稳定性。其禁忌证和用法已在药品说明书中明确界定,但临床使用仍需经验丰富的医师判断胎儿及妊娠期妇女的风险,以规避不当使用。部分基层医疗机构可能因资源受限而影响药物使用的规范性。在创新性方面,阿托西班作为首个用于早产治疗的催产素受体拮抗剂,具有明显的临床创新特征,不仅填补了选择性宫缩抑制剂的空白,也提高了早产管理的个体化水平。从服务流程优化角度看,其起效迅速、不良反应少,有助于缓解因早产带来的急诊压力、降低围产期干预强度,提升孕产妇就医体验。同时,随着国产化推进与国家药品集中带量采购政策的落地,阿托西班已展现出良好的产业创新潜力,具备在全国范围进一步推广的基础。

综上所述,阿托西班兼具明确的机制、良好的疗效、安全耐受性、较高的适宜性和创新性以及一定的经济性,在我国早产

管理中具有较高的临床与公共卫生价值。未来建议进一步加强对其在不同孕周和亚群体中的效果评价,优化医保支付机制与基层推广策略,以推动其在高风险妊娠管理中的规范化、可及化应用。

参考文献

[1] OHUMA E O, MOLLER A B, BRADLEY E, et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis[J]. *Lancet*, 2023, 402(10409): 1261-1271.

[2] 申南, 陈奕. 《2016 年昆士兰临床指南: 早产临产与分娩》解读[J]. *中国医刊*, 2019, 54(3): 245-250.

[3] LAMONT R F, JØRGENSEN J S. Safety and efficacy of tocolytics for the treatment of spontaneous preterm labour[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(5): 577-592.

[4] LAMONT R F. The development and introduction of anti-oxytocic tocolytics[J]. *BJOG*, 2003, 110(Suppl 20): 108-112.

[5] KIM S H, RIAPOSOVA L, AHMED H, et al. Oxytocin receptor antagonists, atosiban and nolasiban, inhibit prostaglandin F_{2α}-induced contractions and inflammatory responses in human myometrium[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5792.

[6] USTA I M, KHALIL A, NASSAR A H. Oxytocin antagonists for the management of preterm birth: a review[J]. *Am J Perinatol*, 2011, 28(6): 449-460.

[7] GOODWIN T M, MILLAR L, NORTH L, et al. The pharmacokinetics of the oxytocin antagonist atosiban in pregnant women with preterm uterine contractions[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 173(3 Pt 1): 913-917.

[8] RASMUSSEN B B, LARSEN L S, SENDEROVITZ T. Pharmacokinetic interaction studies of atosiban with labetalol or betamethasone in healthy female volunteers[J]. *BJOG*, 2005, 112(11): 1492-1499.

[9] World Health Organization. WHO recommendation on tocolytic therapy for improving preterm birth outcomes[EB/OL]. (2022-09-29) [2024-04-08]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240057227>.

[10] DI RENZO G C, CABERO ROURA L, FACCHINETTI F, et al. Preterm labor and birth management: recommendations from the European association of perinatal medicine[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 30(17): 2011-2030.

[11] KOMATSU Y, MCKAIN L, POWELL M. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF)[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017, 219: 130.

[12] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice bulletin No. 171: Management of preterm labor[J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 128(4): e155-e164.

[13] National Institute for Health and Care Excellence. 2022 exceptional surveillance of preterm labour and birth (NICE guideline NG25)[EB/OL]. (2022-08-04) [2024-04-08]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/resources/2022-exceptional-surveillance-of-preterm-labour-and-birth-nice-guideline-ng25-pdf-14497798614469>.

[14] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 早产临床防治指南(2024 版)[J]. *中华妇产科杂志*, 2024, 59(4): 257-269.

(下转第 850 页)