

米索前列醇用于产后出血的 RCT 报告

结果

口服米索前列醇片对照安慰剂/无治疗组（四项研究，1765 名妇女）

在四项有关口服米索前列醇片和安慰剂的对照研究中，有三个试验米索剂量为 600 μ g[28-30]，两个试验剂量为 400 μ g[28,30]。其中一个试验分三组比较—600 μ g、400 μ g 和安慰剂组[28]。在一项研究[28]中报道患者用 600 μ g 米索前列醇治疗后会显著增加严重出血（ \geq 1000ml）的风险，但在其他研究中[31]显示两组间并没有差异。总的效果显示口服米索前列醇片剂 600 μ g 后可增加严重产后出血的危险，但这一结果没有统计学上意义（RR1.52，95%CI 0.51~4.51）。有两项研究比较了 400 μ g 米索前列醇和安慰剂的效果，其中有一项显示米索可明显增加产后出血率[28]，但另一项研究[31]报道显示和对照组相比，米索可减少严重产后出血（ \geq 1000ml）病例。总体的治疗效果显示应用 400 μ g 米索前列醇后产后出血的危险升高，但没有统计学上意义（RR 1.27，95%CI 0.32~5.04）。这两项研究的结果有显著的不同（ $\text{Chi}^2=6.20$ ， $p=0.01$ ）。在一项研究结果中[29]显示，和安慰剂组相比米索前列醇（600 μ g）治疗组发生产后出血（ \geq 500ml）的危险较低，但结果没有统计学上意义（RR0.44，95%CI 0.09~2.10）。和安慰剂组相比，口服米索前列醇片剂组（400 和 600 μ g）较少使用其他宫缩剂（分别为 RR 0.88,95%CI 0.47~1.66;RR 0.84,95%CI 0.48~1.47）。

和无治疗或安慰剂组相比，患者口服 400 和 600 μ g 米索前列醇治疗后会显著增加发抖的危险（总治疗效果分别为 RR 2.70,95%CI 1.61~4.53;RR 3.40,95%CI 2.39~4.85）。包含在内的有关三项研究中只有两项结果评估精确。第三项研究[Surbek1999]结果并不精确，这可能是由于研究标本量较少所致。在这项研究中没有发现有发热的副作用。另有三项研究

和安慰剂组比较后发现口服 400 μ g 或 600 μ g 米索前列醇片可显著增加发热的危险(分别为 RR 5.60,95%CI 2.21~14.21;RR 7.55,95%CI 4.70~12.15)。在发抖和发热副作用方面的结果并没有显著不同。所有的研究都显示以这两种剂量口服米索前列醇片均可显著增加上述副作用的危险。

口服米索前列醇片对照注射宫缩剂 (8 项研究, 25402 名妇女)

共有 8 项对照口服米索前列醇片和注射宫缩剂的研究。它们的标本大小分布从 40 至 18403。有 5 项研究应用了 600 μ g 剂量[5,7,23,25,32], 有一项研究用 500 μ g[33], 还有 3 项用了 400 μ g[6,32,34]。有一项试验[32]比较了口服 600 μ g、400 μ g 米索前列醇片剂和肌注催产素 10IU 的结果。注射用宫缩剂包括肌注或静脉用催产素、合成麦角、麦角新碱和甲基麦角新碱。由 WHO 对 18530 个研究对象对照口服米索前列醇片 600 μ g 和注射用催产素 10IU 的随机研究主导了研究结果[5]。

各项研究间对于严重产后出血 (≥ 1000 ml) 的初期结局都没有统计学上差异。分别和注射宫缩剂相比, 三种剂量的口服米索前列醇片的效果都相同或略低。只有 WHO 的研究显示口服米索前列醇片 600 μ g 可显著增加严重产后出血的危险。然而, 总体的治疗效果在统计学上没有显著差异。600 μ g 和 400 μ g 的研究间发生产后出血 (≥ 500 ml) 及加用宫缩剂的情况有显著差异。和注射宫缩剂相比, 口服米索前列醇片 600 μ g 对于防止产后出血的作用明显降低 (RR 1.27,95%CI 1.01~1.58)。500 μ g 和 400 μ g 剂量组的总体治疗效果显示可轻微增加产后出血的危险, 但这并没有统计学上意义。和注射宫缩剂相比, 所有三种剂量的口服米索前列醇对于加用宫缩剂防止出血的风险均增高, 但只有口服米索 600 μ g 的总体效果有统计学上意义 (RR 1.30,95%CI 1.03~1.65)。

有证据表明两种副作用都具有量效反应。分别以三种剂量口服米索均可显著增加发抖的风险

(总的治疗效应: 600 μ g 组为 RR 2.62,95%CI 2.03~3.40; 500 μ g 组为 RR 1.94,95%CI 1.69~2.22; 400 μ g 组为 RR 1.77,95%CI 1.20~2.62)。600 μ g 和 400 μ g 组的结果有显著不同。然而,除两项外的所有研究都显示以这三种剂量口服米索均可增加发抖的危险。剩下的两项研究显示发抖的危险有所增加,但该差异没有统计学上意义。口服米索 600 μ g 可显著增加发热的危险 (RR 5.84,95%CI 3.91~8.73)。总的治疗效应显示较低剂量的米索比注射宫缩剂更易增加发热的危险,但该差异没有统计意义。对于 400 μ g 剂量的各项研究结果间存在显著差异。

口服米索前列醇溶液对照肌注催产素 (两项研究, 897 名妇女)

在两项研究中将米索前列醇片溶解至 50ml 水中制成水溶液给妇女服用。其中一项研究的使用剂量为 400 μ g[15],另一项为 600 μ g[14]。两种剂量的米索均分别和肌注 10IU 催产素相比较。

在口服 400 μ g 溶液的研究中显示和给予催产素的妇女相比,其产后出血率 (RR 0.19,95%CI 0.01~4.02) 和加用宫缩剂的机会 (RR 0.77,95%CI 0.27~2.17) 均降低。口服 600 μ g 溶液的研究中显示了相反的结果,增加了产后出血的危险 (RR 3.02,95%CI 0.32~28.88) 和加用缩宫素的机会 (RR 1.16,95%CI 0.71~1.88)。这两项研究结果都没有统计学上意义。

两项研究都证实口服米索溶液后发抖的风险增加 4 倍 (分别为 RR 4.06,95%CI 2.93~5.62; RR 3.90,95%CI 2.01~7.57)。然而,发热具有量效反应,600 μ g 有增加发热的趋势 (RR 3.02,95%CI 0.32~28.88) 而 400 μ g 则有保护作用 (RR 0.77,95%CI 0.27~2.17)。这两项结果都没有统计意义。

肛塞米索前列醇对照安慰剂或注射缩宫素（6项研究，3975名妇女）

只有一项研究对照肛塞 400 μ g 米索前列醇和安慰剂组的结果[35]。严重产后出血（ \geq 1000ml）倾向发生于米索直肠给药，但该结果没有统计学上意义（RR0.69,95%CI 0.35~1.37）。

共有四项试验比较了米索 400 μ g 直肠给药和注射宫缩剂的效果[4,24,26,27]。有一项研究将总量 600 μ g 的米索以 400 μ g, 100 μ g 和 100 μ g 分次给药，宫缩剂组则在 30 分钟内静脉输注催产素 10IU [22]。

和注射催产素相比，米索直肠给药具有更高的发生严重产后出血（ \geq 1000ml）和产后出血（ \geq 500ml）的危险，但在剂量为 400 μ g 和 600 μ g 时结果没有统计意义。和注射催产素的患者相比，肛塞米索 400 μ g 治疗的患者更明显多见加用宫缩剂（RR 1.63,95%CI 1.16~2.30）。肛塞米索 600 μ g 和静脉用催产素相比，其发生严重产后出血、产后出血和加用缩宫素的危险增加，但差异没有统计学上意义。然而，如果静滴催产素和肌注甲基麦角新碱联合应用，则在防止严重产后出血（RR 2.47,95%CI 1.03~5.88）、产后出血（RR 2.83,95%CI 1.56~5.13）和加用缩宫素（RR 3.72,95%CI 1.80~7.68）方面比肛塞米索 600 μ g 显著有效。

分别将两种剂量肛塞米索和注射催产素相比，米索组的发抖均明显增多（400 μ g: RR 2.01,95%CI 1.34~3.04; 600 μ g:RR 3.02,95%CI 1.74~5.23）。和注射催产素相比，米索 600 μ g 直肠给药也引起更多的发热（RR 2.74,95%CI 1.08~6.93）。然而，这一差异在肛塞米索 400 μ g 时缺乏统计意义（RR 1.71,95%CI 0.88~3.33）。

结论

目前，和安慰剂或无治疗组相比，没有证据显示任何途径给予米索前列醇是更有效的促进子

宫收缩的药物。和注射宫缩剂相比，口服米索前列醇片 600 μ g 防止产后出血 (≤ 500 ml) 的效果明显降低，加用宫缩剂方面的效果亦不佳。如不加用宫缩剂，肛塞米索 400 μ g 和注射宫缩剂相比有效性更低。有良好的证据表明，任何途径给予米索 400—600 μ g 都可增加发抖的危险。如果米索的剂量超过 400 μ g，也将明显增加发热的危险。

换句话说，目前在催产素和米索前列醇之间预防产后出血的首要选择为催产素。

建议

基于目前的证据和研究发现，我们建议在常规预防产后出血方面不需要再进行更多临床试验来比较口服单剂量米索前列醇和注射缩宫素间的效果。口服或肛塞米索可作为辅助药物同其他药物一起使用以便更早地产生作用，但可能并不适合常规单独应用。另一方面，还需要进一步的研究来确定是否舌下含服或口服溶液可加快产生作用的时间。为了避免过多的副作用，我们建议应用低剂量的米索。然而，必须有有力的临床试验来证实这些治疗有同等的效力或至少药效并不降低。