

缩宫素鼻喷雾剂与安慰剂随机双盲对照 促排乳作用的研究

The Promoting Lactation Efficacy and the Safety of Oxytocin Nasal Spray

胡丽娜¹ 刘建¹ 周瑾¹
张建华² 庞中玲² 汪练³
张军智³

¹ (重庆医科大学第二临床学院临床药理研究室, 重庆, 400010)

² (重庆医科大学临床学院妇产科, 重庆, 400016)

³ (重庆江北区医院妇产科, 重庆 400020)

HU Li-Na¹

LIU Jian¹

ZHOU Jin¹

ZHANG Jian-Hua²

PANG ZHONG-Ling²

WANG Lian³

ZHANG Jun-Zhi³

¹(No.2 Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400010)

²(No.1 Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016)

³(Jiangbei Hospital of Chongqing, Chongqing, 400020)

摘要 本文采用随机双盲对照试验研究, 试验组与对照组各100例。试验组于产后48 h用缩宫素鼻喷雾剂对产妇一侧鼻孔喷入2喷。每隔2 h喷一次, 共3次。对照组用安慰剂代替缩宫素鼻喷雾剂, 方法同前。分别于每次用药后5 min和停药后24 h观察总乳汁量、吸空时间、乳腺管通畅度及乳房结节等。以综合疗效评分为疗效判断标准。结果: 试验组显效率41%, 有效率37%, 总有效率78%, 无效率22%; 对照组显效率6%, 有效率23%, 总有效率29%, 无效率71%。经统计学处理两组疗效有显著差异 ($P < 0.01$)。该药有明显促进乳腺管通畅作用, 提高乳汁排出量和完全母乳喂养率, 且未见药物不良反应, 安全可靠。

关键词 缩宫素鼻喷雾剂; 促排乳; II期临床试验

中国临床药理学杂志, 2000; 16(2):93~95

Abstract A double-blind randomized controlled clinical study of efficacy and safety of oxytocin nasal spray was conducted compared with placebo nasal spray. The test group of 100 cases were given oxytocin after 48 hours of delivery and the same cases of control group were given placebo instead, with interval of 2 hours and 3 times as a full course. Indexes of total milk volume, emptying time, duct unobstructed rate and mammary nodes were observed in 5 minutes after each medicating and 24 hours after the full course respectively. Results: In test group, excellent rate was 41%, improved rate 37%, failure rate 22%, the efficacy 78%; And in control group, excellent 6%, improved 23%, failure 71%, the efficacy 29%. There was a significant statistic difference between two groups ($P < 0.01$). It is suggested that oxytocin nasal spray has advantage of effectiveness, high safety and no evident adverse effect in the treatment.

Key words oxytocin nasal spray; promoting lactation; type II clinical trial

Chin J Clin Pharmacol, 2000, 16(2):93~95

缩宫素又称催产素, 属多肽类激素。具有加强子宫平滑肌和乳腺腺泡周围的肌细胞收缩的功能, 常用于催产、引产、产后出血。国外已有缩宫素鼻喷雾剂用于促排乳作用^[1]。为研究国产缩宫素鼻喷雾剂促排乳作用的有效性和安全性, 我们用安慰剂作为对照进行随机双盲、多中心和平行性的临床试验。

材 料 与 方 法

1. 病例选择

1.1 入选标准

正常晚期妊娠分娩的产妇; 无哺乳禁忌症; 乳房膨胀度(++)或(+++)以上有少

收稿: 1999-10-8

修回: 2000-2-20

量乳汁分泌者;乳房膨胀度观察标准如下:(-)-乳房松软,扪诊无张力感;(+)-乳房扪诊有张力感,自觉无胀感;(++)-乳房扪诊有张力感,自觉有胀感;(+++)-乳房张力感明显,自觉明显胀痛感;(++++)-乳房张力明显增高,皮肤表面可见静脉,自感极度胀痛,或乳房有硬块。无严重妊娠合并症。无严重心、肝、肾功能障碍者。

1.2 排除标准:

严重贫血(血色素 $\leq 6\text{g/dl}$);合并严重心、肝、肾功能障碍者;严重妊娠合并症及并发症(妊娠合并心脏病、心脏疾病、高血压、重度妊高症、滞产、产妇衰竭、产后出血);精神病患者;产时、产后急性感染;先天性乳房发育不良,乳房有器质性病变;有哺乳禁忌症者。

1.3 淘汰标准:

试验中发现不符合病例入选标准者;未能按试验方案完成各项观察指标者;自动要求退出试验者。

1.4 知情同意书:

所有患者在试验开始时均签署知情同意书。

2. 药品及用法

2.1 药品

药物:缩宫素鼻喷雾剂(A药),重庆华特药品开发研究所,批号980302-1。规格:鼻喷雾剂,每瓶5ml,含缩宫素200u。给药途径:鼻粘膜喷雾。

安慰剂鼻喷雾剂(B药:除无缩宫素以外,其所含基质、PH及包装均与试验药相同)重庆华特药品开发研究所,批号980302-2。规格:鼻喷雾剂,每瓶5ml。给药途径:鼻粘膜喷雾。

2.2 给药方法及给药量

产后 $48 \pm 6\text{ h}$ 用缩宫素鼻喷雾剂(A号)或安慰剂(B号)对产妇一侧鼻孔喷入2喷。记录总乳汁量及乳腺管通畅度评分,间隔每2小时喷雾一次,共三次。

3. 观察项目及指标

3.1 用药前

临床观察:病史、妊娠及分娩经过并做常规体格检查,并作乳房膨胀度评定;同时观察子宫收缩及阴道流血情况。实验室检查:泌乳素,抽血前1h禁哺乳;血、尿常规;肝、肾功能:ALT、BUN、Cr。

3.2 用药后

每次喷药后5 min,以吸奶器吸净双侧乳房乳汁,记录总乳汁量、吸空时间及乳腺管通畅度,并观察乳房膨胀度,有无硬节及硬节大小,子宫收缩情况及阴道流血情况。

停药后24 h再用吸奶器吸净双侧乳房乳汁,记录总乳汁量、吸空时间及乳腺管通畅度,并观察乳房膨胀度、有无硬节及硬节大小,子宫收缩情况及阴道流血情况。观察前2 h禁哺乳。

停药后24 h复查血、尿常规、肝肾功能、泌乳素。

4. 疗效判断标准

主要以用药后疗效综合评分作为疗效判断标准。

乳腺管通畅度评分:① 4分:双乳房乳汁充盈,易挤出乳汁,乳汁分泌呈喷射状,挤压无疼痛。② 3分:双乳房能挤出乳汁,分泌呈漏水状,挤压无疼痛。③ 2分:需用力挤压,才有乳汁流出,挤压时轻微疼痛。④ 1分:加压挤压乳房,乳汁量极少,挤压时疼痛明显,或有乳房小节。⑤ 0分:挤压乳房无乳汁分泌,疼痛极明显,或乳房有较大硬节。

3-4分:通畅 1-2分:通而不畅 0分:不通畅

5. 药物不良反应观察

用药前后血压、脉搏、呼吸生命体征等的变化;子宫复旧及恶露的变化;全身性副反应:恶心、呕吐、呼吸困难、头痛、头晕及过敏反应;局部药物不良反应:呛咳、鼻粘膜出血、溃疡;用药前后血常规、尿常规、肝肾功能的变化。

6. 数据处理

研究方案、表格、病例观察表和随机表统一设计,资料统一收集进行数据处理。

计数资料用 χ^2 检验、秩和检验;计量资料用t检验和配对t检验进行统计分析。

结果

1. 一般临床资料

见表1、表2,两组病例均完成试验。两组一般临床资料比较无显著性差异($P > 0.05$),提示两组间具有可比性。

1.1 产妇的一般临床资料(见表1)

Table 1. Clinical data of two groups

	Test (n=100)	Control (n=100)
Age (years)	25.59 \pm 2.58	26.69 \pm 3.04
Pregnancy times	2.30 \pm 1.06	2.31 \pm 1.06
Gestational weeks	39.65 \pm 1.44	39.44 \pm 1.52
Height(cm)	158.7 \pm 4.48	157.47 \pm 4.46
Weight(kg)	64.20 \pm 7.20	63.11 \pm 7.10

1.2 产次、分娩方式及新生儿体重(见表2)

经 χ^2 检验,两组间产次和分娩方式差异均无显著性意义($P > 0.05$)。经t检验,两组间新生儿出生体重也无显著

Table 2. Comparison of delivery times, delivery forms and newborn weight between two groups

		Test (n=100)	Control (n=100)
Delivery times	Multipara	4	7
	Primipara	96	93
Delivery forms	Normal delivery	47	49
	Forceps delivery	2	5
	Cesarean	51	46
Newborn weight (g)		3193.44 \pm 423.83	3184.08 \pm 444.78

性差异($P > 0.05$)。出生 5min 时, 绝大部分新生儿 Apgar 评分 ≥ 8 分, 无新生儿窒息发生。

2. 治疗效果

2.1 两组综合疗效比较(见表 3)

Table 3. Comparison of efficacy in double blind trial between test and control groups

Group	Cases	E (%)	I (%)	F (%)	Efficacy (%)
Test	100	41(41%)	37(37%)	22(22%)	78%
Control	100	6(6%)	23(23%)	71(71%)	29%

E: excellent; I: improved; F: failure; $P < 0.01$

2.2 两组乳腺管通畅率比较(见表 4)

Table 4. Comparison of unobstructed rate of mammary duct between test and control groups in double blind trial

Group	Cases	Unobstructed	Half obstructed/obstructed
Test	100	55	45
Control	100	23	77

$P < 0.01$

2.3 两组三次用药后乳汁总量的比较(见表 5)

Table 5. Comparison of total volume of milk after spraying drug three times between test and control groups in double blind trial

Group	<10ml	11~30ml	31~50ml	51~70ml	71~90ml	>90ml
Test (n=100)	1	9	9	25	17	39
Control (n=100)	15	31	18	15	8	13

$P < 0.01$

2.4 两组停药后 24 h 一次乳汁量的比较(见表 6)

Table 6. Comparison of the volume of milk after stopping treatment between test and control groups in double blind trial

Group	<10ml	11~30ml	31~50ml	51~70ml	71~90ml	>90ml
Test (n=100)	0	6	24	23	18	29
Control (n=100)	11	51	26	8	4	0

$P < 0.01$

2.5 两组新生儿完全母乳喂养率与部分人工喂养率的比较(见表 7)

Table 7. Comparison of feeding with full breast milk or part of breast milk between test and control groups in double blind trial

	Test (n=100)	Control (n=100)
Full breast milk	91 (91%)	30 (30%)
Part of breast milk	9 (9%)	70 (70%)

两组完全母乳喂养率与部分人工喂养率的比较经 χ^2 检

验, 有显著差异, $P < 0.01$ 。试验组优于对照组, 试验组完全母乳喂养率为 91%, 对照组为 30%。

2. 6 两组用药前后血清泌乳素的水平

Table 8. Comparison of serum prolactin level before and after treatment between two groups

($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	Test (n=100)		Control (n=100)	
	Before	After	Before	After
Prolactin	333.47	325.71	330.07	320.83
	± 122.91	± 102.97	± 117.70	± 113.30

经配对 t 检验, 两组用药前后泌乳素水平变化无显著差异($P > 0.05$)。

3. 安全性

3.1 生命体征

用药前后, 试验组和对照组的血压、脉搏、呼吸等生命特征均未见有临床意义的异常变化。

3.2 子宫复旧和恶露情况

两组对象子宫复旧及恶露分泌情况均在正常范围内, 未见复旧不良及恶露异常。

3.3 药物不良反应

两组对象在用药后未见有恶心、胃肠道反应、头晕、头痛等症状; 未见过敏反应、鼻粘膜出血或溃疡; 有良好的耐受性。

3.4 实验室指标: 用药后血、尿常规、肝肾功能未见明显异常。

讨 论

影响乳汁分泌的因素很多, 当乳腺管不通畅, 乳房胀满到一定程度时, 腺上皮产生乳汁抑制因子而抑制泌乳。乳腺管通畅使乳房排空而去除乳汁抑制因子, 还有利于婴儿含接乳房^[1]。缩宫素除能促进子宫收缩而减少产后出血外, 还可促使乳腺泡周围的平滑肌细胞收缩, 以利乳汁排空^[2]。

我们对缩宫素鼻喷雾剂及安慰剂进行随机双盲、平行对照和多中心临床试验, 试验组和观察组各 100 例。结果表明: 缩宫素鼻喷雾剂促排乳作用, 显效率 41%, 有效率 37%, 总有效率 78%。安慰剂组显效率 6%, 有效率 23%, 总有效率 29%。两组比较, 试验组促排乳作用明显高于对照组, 差异具有显著性意义 ($P < 0.01$)。在临床试验中未发现局部和全身不良反应及过敏反应, 治疗前后检查血、尿常规、肝肾功能结果均无异常。该药耐受性好, 病人易于接受。因此, 推广使用缩宫素鼻喷雾剂具有重大的临床意义。

参 考 文 献

1. WPO. The quantity and quality of breast milk. In: WPO collaborative study on breast-feeding. Geneva: WPO, 1985.
2. 乐杰. 妇产科学. 第四版. 北京人民卫生出版社, 1996: 434.