

早產兒動脈導管閉鎖不全病例探討

台北市立聯合醫院婦幼院區藥劑科藥師 李美珊、吳淑娟

台北市立聯合醫院陽明院區藥師 楊瑛碧

壹、前言

早產兒因為提早來到這個世界，身體很多部位都尚未發育健全，導致很多疾病的產生。其中的動脈導管閉鎖不全，特別常見於體重低的早產兒，嚴重的話會導致諸多併發症，如心衰竭、肺高壓、顱內出血等，而降低早產兒的存活機率。因此，動脈導管閉鎖不全的治療更是刻不容緩的議題。

貳、動脈導管閉鎖不全

一、致病原因及風險因子

所有胎兒在子宮時，皆由母體將氧氣、養分藉由血液循環經由胎盤帶給胎兒，同時也將自體循環產生的二氧化碳和廢物經由母體排出。此時胎兒體內由於沒有肺循環，來自母體的含氧血送回心臟時，會造成胎兒肺部的壓力升高，於是在主動脈和肺動脈之間產生一小段血管連接兩者，幫助血液進入主動脈再到全身組織，這一小段血管就叫做動脈導管。出生後，由於胎兒開始肺循環，肺部壓力下降

的結果，這一小段連接的血管便逐漸閉合。正常足月產的胎兒，在出生後96小時內會自行閉合。因為某些原因，部分胎兒出現導管無法自行關閉或關閉了卻再次打開的情形。開放性動脈導管會造成主動脈的充氧血和肺動脈的缺氧血相混，因為兩者壓力差的關係，導致血液由高壓的主動脈經開放的導管流入肺動脈進入肺臟。嚴重時，導管的閉鎖不全會造成肺高壓及心臟衰竭。

動脈導管閉鎖不全(Patent Ductus Arteriosus, PDA)是一種很常發生在早產兒的心臟疾病，造成的原因有下列幾點：(1)體重越輕的早產胎兒發生率越高，體重<1000g的發生率可高達80%。(2)呼吸窘迫症(Respiratory Distress Syndrome, RDS)：這也是早產兒常見的疾病之一。RDS導致的缺氧，也會增加開放性動脈導管的發生率，兩者常同時發生在早產兒身上。(3)液體輸注：導管剛開始並非緊密的閉合，因此過多的輸注液會增加導管持續打開的狀態。尤其是早產兒出生的前24小時必須限水，之後才慢慢

增加輸液量。

另外，有先天性基因缺陷或是先天性心臟疾病的胎兒也是高危險群。出生在高緯度地區的胎兒推論因為空氣較稀薄，血氧濃度不足，也較容易發生開放性動脈導管的問題。

二、臨床表現

從病理生理學的角度，動脈導管關閉的重要關鍵取決於血氧分壓 PaO_2 和前列腺素prostaglandins (E_1 & E_2)的平衡。胎兒一旦開始呼吸，增加的血氧濃度便有助於導管的閉合；反之，前列腺素則會造成血管的舒張。早產的胎兒由於妊娠週數的不足，導管對前列腺素等血管舒張物質的敏感度提高，增加閉合的難度；臨床上心雜音是最常見的症狀，間歇性或連續性的雜音都有可能觀察到；另外，因為動脈壓的下降，有些胎兒沒聽到心雜音卻觀察到低血壓的現象，臨床上稱這種現象為“the silent PDA”；其他如跳躍性的脈搏、顯著的胸前心搏、心臟肥大及呼吸惡化、急促都是可能的臨床症狀。

三、診斷方法

目前最廣為使用的診斷是2-D超音波心臟動態攝影(Echocardiography)結合都普勒超音波(Doppler ultrasonography)。胸部X光也是醫師會參考的診斷之一，不過由於會受到其他肺部症狀，如：RDS的干擾，有時片子的結果反而不明顯。

四、治療方法

治療開放性動脈導管有以下幾種方法：(1)給予插管或儀器幫助呼吸(ventilatory support)以提高血氧濃度。(2)限制水分的輸注：過多的液體輸注會增加心臟和肺臟的負擔，使得導管更不容易閉合，此時水分攝取應控制在 $100-120\text{ml/kg/day}$ ，若是有照光治療，則可增加為 150ml/kg/day ；也可以適時的給予furosemide利尿劑幫助水分攝取的control。(3)增加Hct至40-50%：此可提升組織的氧氣供應，增加血氧含量幫助導管閉合。(4)藥物治療：indomethacin是最主要用於治療開放性動脈導管的藥物，利用其抑制前列腺素合成酶-COX的特性達到幫助導管閉合的目的。劑量使用如表一區分為三個階段。(5)手術：對於使用輔助治療和藥物皆失敗的案例，最終會以手術關閉動脈導管。

表一 Indomethacin使用劑量表(Prod Info INDOCIN(R) IV injection, 2004)

Age at first dose	Dosage mg/kg		
	First	Second	Third
Less than 48h	0.2	0.1	0.1
2-7 days	0.2	0.2	0.2
Over 7 days	0.2	0.25	0.25

初始劑量皆為 0.2mg/kg/dose ，一個療程為三次劑量，間隔12-24小時可再重複給藥兩次；重複劑量則視胎兒初次用藥的年齡而定。另外還必須根據尿量評估，若urine output $< 1\text{ml/kg/hr}$ ，則給藥的間隔就得拉長。Indomethacin口服療效約13-20%，針劑則可高達90%。臨床上在給完第一個療程之後，仍有三成左右的機率導管仍保持開放狀態，建議可考慮重複使用2-3個療程。但也不是每位

小病人都可以用indomethacin治療，由於indomethacin會影響腎臟功能，降低GFR & urine output，還會抑制血小板的凝血功能，導致胃腸道出血，因此，有些病人不適合使用，下列情形為禁忌症：

- (1)腎功能缺損(BUN >30mg/dl或serum Cr >1.8 mg/dl或是在過去八小時的urine output <0.6ml/kg/h)。
- (2)正在出血或血小板低下thrombocytopenia <60000/mm³。
- (3)腸壞死症狀的小朋友necrotizing enterocolitis (NEC)。
- (4)敗血症。

Indomethacin為目前治療的第一線用藥，但副作用對於早產兒也是滿大的威脅，於是近年來已有以其他NSAIDs類的藥品來取代它作為治療開放性動脈導管的選擇。如：ibuprofen。Ibuprofen同樣是一個COX酶的抑制劑，機轉和indomethacin一樣，使用初始劑量為10mg/kg IV然後觀察反應，重複劑量為5mg/kg IV需間隔24h，一個療程也是三個劑量。Ibuprofen導致較少的腎臟損傷和胃腸道出血，唯一要注意的是可能增加核黃疸的機率。根據多篇臨床報告顯示，其達成的療效和indomethacin一樣好。

參、個案討論

一、個案介紹

鄭小妹妹在2007/08/15剖腹出生，妊娠週數為27+1/7週，體重為952g，活動力不是很好，胸部塌陷，呼吸急促；當時診斷為早產併發呼吸窘迫，脈搏及呼吸為每分鐘135/31，送進加護病房密切監測

EKG及其他生命徵兆，並以呼吸器輔助維持正壓呼吸。8/29出現心雜音，診斷為動脈導管閉鎖不全(PDA)。8/30口服一個療程的ibuprofen，9/2病歷記載仍有心雜音(heart murmur)，再口服一次ibuprofen。9/3Echo顯示導管大小為0.13cm，9/4改用口服膠囊indomethacin。9/7病歷記載已無心雜音，9/10Echo顯示PDA大小為0.085cm。9/11導管大小為0.11cm，與昨天相比管徑變大，有reopening的現象，雖然可再延續一個療程，但醫師評估之後並未再使用藥物治療。

二、用藥討論

此次討論的案例是鄭媽媽的第二胎，之前已有過一個小孩，並無家族病史，也沒有藥物過敏紀錄，小妹妹出生後即在加護病房觀察。SaO₂在體外呼吸器的幫助下，已由出生的39.2%進步到90%以上。出生時因為TB值過高，而接受照光治療。兩週後8/29因為聽到心雜音，發現導管有問題，停止補充TPN，並限制體液輸注為110ml/kg/day，隨即使用ibuprofen開始治療；表二是她的用藥紀錄。

2000年發表在NEJM²上的一篇研究報告，共收錄了148位診斷確定有RDS和PDA，出生週數介於24-32週的早產兒，以indomethacin和ibuprofen在臨床上治療PDA的成效及副作用來比較，發現ibuprofen在出生早期使用，治療動脈導管的閉合和indomethacin一樣有效，且有較少的腎臟影響。無獨有偶，2003年發表在ADC ONLINE³上的一篇研究報告，

表二 用藥記錄表

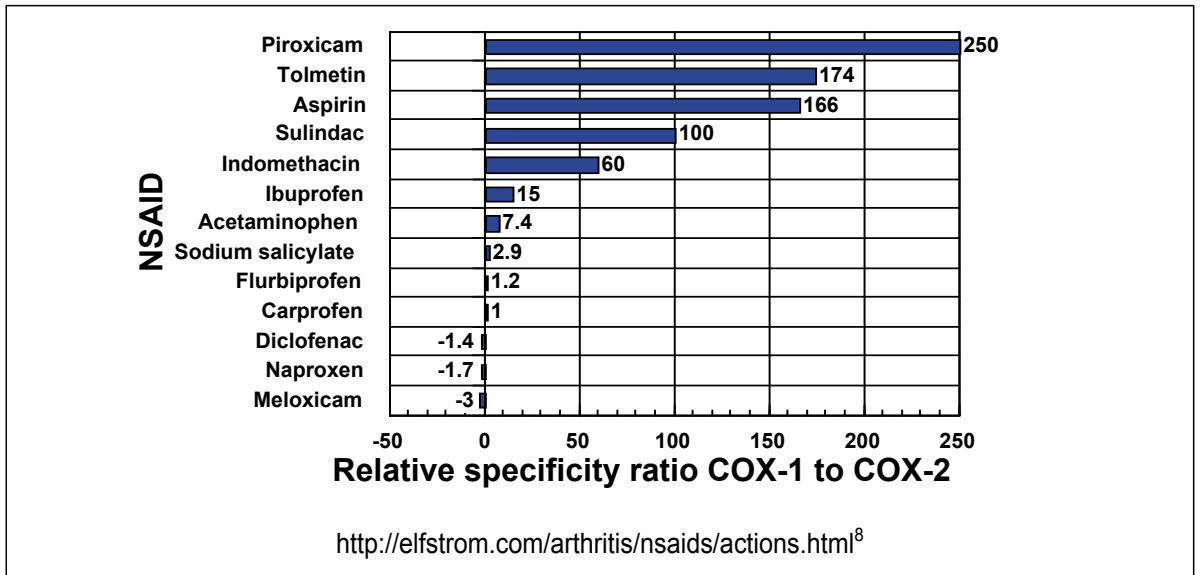
藥名	劑量	頻次	日期 途徑	8/ 15	17	19	21	23	25	29	31	9/1	2	3	4	5	6	7	10	11	12	13	19
Macsafe oral susp 20mg/ml 60ml	10mg, 5mg	once	PO																				
Indomethacin cap 25mg	0.18mg	once	PO																				
Aminophylline inj.	2mg	q8h	PO																				
Decadron inj.	0.2mg	q8h	IVA																				
Epinephrine inj.	1mg	st	IH																				
Sod bicarbonate inj.	1amp	st	IVA																				
Anpolin inj.	40mg	q12h	IVA																				
Gentamicin inj.	2.3mg	q12h	IVA																				
Calglon inj.	10ml	st	IVA																				
Vitamin K1 inj.	0.5mg	st	IVA																				
TPN-40	100-130ml	qd	IVD																				
D5W inj.	4.6ml	qd	IVD																				
Lipovenus 20%	4-8ml	qd	IVD																				
Dextrose inj. 10%	500ml	qd	IVD																				
D5W inj.	25ml	qd	IVD																				
Sod. chloride inj. 3%	3ml	qd	IVD																				
KCL inj. 15%	3ml	qd	IVA																				
Lasix inj.	1mg	once	IVA																				
NS inj.	250ml	s	IVD																				
Heparin sod inj 1000e/ml	5ml	once	IVA																				
Urokinase inj.	1vial	once	IVA																				

收錄了從1997-2002的四個臨床實驗，比較indomethacin和ibuprofen在臨床治療PDA上的優劣。結果以PDA閉合程度及對腎臟影響作評估。四個實驗中，有三個皆是以針劑治療，只有一個實驗設計是混合針劑和口服劑型治療。有趣的是，四個實驗結果都顯示兩者治療程度相當，也就是說，indomethacin和ibuprofen在臨床上治療PDA有一樣好的效果；同時實驗更指出，使用ibuprofen而造成的寡尿及腎臟損害案例數低於indomethacin組。從這篇報告的結果似乎也暗示我們，使用的劑型並不影響PDA的閉合。儘管多篇臨床試驗⁴⁻⁷皆顯示ibuprofen口服懸液劑型使用的效果不錯，副作用也比indomethacin少，但本案例臨床反應卻不好。推測原因有兩點：第一可能和使用劑型有關。雖然口服懸液劑型吸收率有80%，但大型臨床實驗幾乎都是以針劑為主；對身體狀況不佳的

早產兒而言，口服懸液的吸收率沒有針劑來的高；第二點可能原因則從藥理作用推測，表三為部分NSAIDs類藥品對COX酶親合力的比較表，由此表可知，雖然兩者都是非選擇性的阻斷COX酶，但是indomethacin比ibuprofen有更高的COX-1親合力，能更有效影響前列腺素的生成。

在鄭小妹妹的案例上，還有一點值得討論的是使用藥物的時間點。一般症狀發生通常為出生後四天內，用藥黃金期則為出生後一個月，不過鄭小妹妹發現病癥時已是出生後兩週，差不多接近藥物治療黃金期的後段，再加上管徑大小1.3毫米，接近大型的PDA，因此藥物治療仍無法讓導管閉合；2006年發表在新加坡醫學期刊⁹上的一篇研究顯示，越早開始藥物治療，對導管的閉合越有正面的幫助。研究標題是探討使用indomethacin失敗的可能原因；結果研究人員發現，60位使

表三 NSAIDs類藥品對COX酶親合力比較表



用indomethacin治療的早產兒，有24位(40%)在治療後導管仍持續開放。其中，導管管徑的大小是攸關成敗的一個重要因子。大型PDA指的是直徑大於1.5毫米的動脈導管。對於出生一週就發現有大型PDA問題的早產兒，一個療程的藥物反應就沒有預期的好，後續也可能需要持續的治療或手術。因此，對那些有高危險因子的早產兒愈早投與預防性給藥，比如在出生的頭三天開始投藥，愈有可能提高藥物治療的成功率。2007年在Pediatric Journal^{10,11}也有一篇以兩個大型RCTs所做的關於預防性投與indomethacin治療的研究。其中一個試驗沒有投與預防性的indomethacin，結果要以手術關閉導管的件數相較另一個試驗增加許多。同時，對於往後神經發展及使用indomethacin可能造成的副作用影響，兩個試驗都顯示利大於弊。雖然研究顯示，預防性給藥是可行且合理的方法，但最終還是要考量病童的

身體狀況再由醫師作評估。

2003年在ADC ONLINE¹²的另一篇文章則對使用indomethacin的時間長短做了討論。文章共收錄從1991~2001的五個臨床試驗；每個試驗皆比較正規使用一個療程與使用天數5~7天的結果。以導管閉合程度及是否需要手術作為評估依據。結果，長期使用藥物治療的效果反而比短期一個療程的效果好。推測是因為，早產兒的導管對於短期的藥物反應不足，遠低於對前列腺素的敏感性，因此長時間的使用效果會比較好；不過長時間的使用，也可解讀為連續使用兩個療程的意思；對於使用一個療程失敗的早產兒，仍可以考慮使用第二個療程來取代手術治療動脈導管的問題。

肆、結論

除了ibuprofen，臨床上也有研究人員試著使用其他NSAIDs類的藥品，比如

mefenamic acid來治療PDA，不過目前仍沒有正式的文章發表。總而言之，積極治療動脈導管，將有助於減少許多併發症的發生，並提高早產兒的存活率。

參考資料：

1. Tricia Lacy Gomella, M. Douglas Cunningham, Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, Drugs (LANGE Clinical Science)
2. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, Langhendries JP., A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 2000 Sep 7; 343(10): 674-81.
3. Swartz EN, Is indomethacin or ibuprofen better for medical closure of the patent ductus arteriosus? *Arch Dis Child.* 2003 Dec; 88(12): 1134-5. Review.
4. Supapannachart S, Limrungsikul A, Khowsathit P. Oral ibuprofen and indomethacin for treatment of patent ductus arteriosus in premature infants: a randomized trial at Ramathibodi Hospital. *J Med Assoc Thai.* 2002 Nov; 85 Suppl 4: S1252-8.
5. Cherif A, Jabnoun S, Khrouf N. Oral ibuprofen in early curative closure of patent ductus arteriosus in very premature infants. *Am J Perinatol.* 2007 Jun; 24(6): 339-45. Epub 2007 Jun 12.
6. Boo NY, Mohd-Amin I, Bilkis AA, Yong-Junina F, Predictors of failed closure of patent ductus arteriosus with indomethacin. *Singapore Med J.* 2006 Sep; 47(9): 763-8.
7. Chotigeat U, Jirapapa K, Layangkool T. A comparison of oral ibuprofen and intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Med Assoc Thai.* 2003 Aug;86 Suppl 3: S563-9.
8. Stephen T. Vermillion, MD*, Christopher J. Robinson, MD, Antiprostaglandin Drugs, *Obstet Gynecol Clin N Am* 32 (2005) 501-517.
9. Heyman E, Morag I, Batash D, Keidar R, Baram S, Berkovitch M. Closure of patent ductus arteriosus with oral ibuprofen suspension in premature newborns: a pilot study. *Pediatrics.* 2003 Nov; 112(5): e354.
10. Fowlie PW, Davis PG, Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003 Nov; 88(6): F464-6. Review.
11. Clyman RI, Saha S, Jobe A, Oh W, Indomethacin prophylaxis for preterm infants: the impact of 2 multicentered randomized controlled trials on clinical practice. *J Pediatr.* 2007 Jan; 150(1): 46-50. e2.
12. Shah S., Should a prolonged or short course of indomethacin be used in preterm infants to treat patent ductus arteriosus? *Arch Dis Child.* 2003 Dec; 88(12): 1132-3. Review.