

Indomethacin 於預防 VLBW Infants 腦室內出血之應用

文/黃美智藥師 柯榮川 組長審閱

一 前言

腦室內出血 (intraventricular hemorrhage; IVH) 是造成早產兒 morbidity 和 mortality 的主要原因之一，最常發生於早產兒的 germinal matrix 以及 periventricular regions，對於出生體重小於 1500 公克 (very low birth weight: VLBW) 的嬰兒而言發生機率更高。一般來說，VLBW infants 發生 IVH 的機率為 30–40%，出生體重小於 1000 公克 (extremely low birth weight; ELBW) 的嬰兒發生機率更高達 50–60%。IVH 在出生後 72 小時之內發生率約為 85%，有 60% 更是發生在出生後 24 小時之內。發生 IVH 的可能因素包括：容積快速膨脹 (例如：因為低血壓而給予大量 fluid)、凝血功能障礙、酸中毒、給予高張溶液 (例如：sodium bicarbonate) 等。

因為 IVH 所造成的後遺症主要與腦部 parenchyma 的受損以及出血後的腦水腫 (hydrocephalus) 有關，另外，因為放置 ventricular-peritoneal shunt 增加了感染的危險性，也對將來神經發展上有負面的影響。出現 IVH 後，腦部壞死的區域會在腦室周圍形成囊腫，腦性麻痺 (cerebral palsy) 就是發生 IVH 之後最主要的後遺症，它會造成智能遲緩及癲癇的產生，而造成腦水腫的原因，主要是因為 arachnoid villi 受到阻塞使得腦脊髓液的吸收減少，或是腦脊髓液的循環受到阻礙所導致的。有許多發生 IVH 的嬰兒，甚至在新生兒時期就夭折了。因此，如何能及早預防 IVH 的發生以降低病人腦部的後遺症為我們所期望的目標。

二 藥物作用機轉

我們所已知的 indomethacin，是 cyclooxygenase 非專一性抑制劑，用來阻斷 prostaglandin 的合成，目前最被廣泛應用於新生兒，也是 FDA 所核准的適應症，是用在治療早產兒的開放性動脈導管 (patent ductus arteriosus; PDA)。然而，為什麼 indomethacin 可以預防 IVH 的作用機轉至今仍然不清楚。一般推測造成 IVH 的原因主要有兩個：(1) VLBW infants 腦部缺乏自我調節的功能；(2) 腦部的血流量與血壓突然的改變。因此，有許多的專家學者往這個方向研究並藉著以下的試驗結果來推測其可能的作用途徑。

Pryds 等人利用 ¹³³-xenon 測量，顯示在新生的早產兒身上快速靜脈投與 indomethacin 可以很快的降低腦部血流量達 12% 到 40%。相同的，藉由 Doppler ultrasonography 觀察，在快速靜脈投與 indomethacin 之後可降低腦血流速率達 2 小時之久。然而 Hammerman 等人則發現這些變化在之後給予的 indomethacin 時並不會再出現，而且若是 indomethacin 是緩慢靜脈輸注給

予的話，這些腦部血流的變化也不會發生。此外，腦部的血流變化雖然一直被認為在 IVH 的發生中扮演著重要的角色，但是它與腦部受損的相關性尚不明確，因此腦部的血流量仍然無法作為臨床治療的依據。

另外，也有學者認為 IVH 與腦部血液流向不成熟的 germinal matrix microvasculature 有關，但作用機轉仍舊不明。在動物實驗上發現，當動物經歷過窒息、急性高碳酸血症及高血壓之後，給予靜脈注射高劑量（1—5mg/kg）的 indomethacin 可以降低腦部的充血情形、改善腦部的自我調節功能，但不會改變腦部的代謝速率。在新生幼犬的試驗中也發現，indomethacin 會促使 basement membrane 沉澱在 germinal matrix 上；在乳豬的試驗中則發現，indomethacin 會降低因為缺血所引起 blood-brain barrier 運輸方向的改變。

在體外試驗中，indomethacin 可以調節 laminin 細胞表面的接受器並減少 MMP-2 的形成，而 MMP-2 是 basement membrane 在 degradation 時所需的酵素。最後，Morohara 等人則發現在試驗動物身上，indomethacin 可以減弱受血管內皮細胞生長因子所調節的血管通透性。因此，目前認為 indomethacin 可能藉由調節腦部的血流量以及促進微血管的成熟來降低 IVH 的發生。

三 相關文獻探討

利用 Medline 搜尋從 1996 到 2005 年所有關於使用 indomethacin 來預防 VLBW infants 之相關文獻，探討 indomethacin 用於預防 VLBW infants 腦室內出血之臨床實證效果，並整理相關藥物資訊供臨床醫藥人員給藥之參考。在以下所搜尋到的文獻中，Indomethacin 皆是以 0.1mg/kg/dose IV QD 給藥，共給予 3 個劑量。

Laura 等人分析 333 位接受過 indomethacin 預防 IVH 的 VLBW infants 在校正年齡 54 個月大時，曾經發生 IVH 的比率。結果發現有使用過 indomethacin 預防性治療的族群，發生 IVH 的比例明顯降低許多，而在發生 PVL (periventricular leukomalacia)、BPD (bronchopulmonary dysplasia) 及 sepsis 的比較上則沒有差異性 (Table 1.)。Laura 等人在 2004 年也發表了一個令人覺得有趣的結果，他們發現使用 indomethacin 預防 IVH 的發生，在女性的 VLBW infants 上並沒有差異性，然而在男性的 VLBW infants 這個族群裡，使用 indomethacin 降低 IVH 的發生率與對照組比較則是有統計學上的意義的 (Table 2.)。

此外，PW Fowlie 等人也從 1966 到 2002 年之間，將作過 indomethacin prophylaxis 的臨床試驗作 systemic review 及 meta-analysis，結果發現有使用 indomethacin 預防 IVH 的 VLBW infants，可明顯降低 severe IVH (grade III、IV) 的發生率 (RR=0.66; 95% CI=0.53-0.82)，另外，因為 PDA 而需要作手術縫合的需求也有明顯的減少 (RR=0.51; 95% CI=0.37-0.71)。短期內在腸胃道及腎臟方面的副作用並沒有被發現，而長期來看，死亡以及嚴重的

neurosensory impairment 在與對照組比較上並沒有差異性 (RR=1.02; 95% CI=0.90-1.15)。因此，本篇作者的結論是，使用 indomethacin 來預防 IVH 的發生，短時間觀察是有其效益存在，但是長期來看，並沒有證據顯示這樣的治療方式可以改善病人的存活率。

然而，並不是每個臨床試驗結果都為我們帶來好消息，P. Arum Nair 等人也在 2004 年發表他們的臨床試驗結果，這篇研究中共包含了 115 位 Asia-Arab VLBW infants，值得注意的是，其中有 50 位是屬於 ELBW infants。在這篇研究中最讓人意外的，就是他告訴我們一個完全相反的結果，有使用 indomethacin 預防性治療的 infants，與對照組相比其 IVH 的發生率並沒有差異性，相反的，在 ELBW infants 之 grade III、IV IVH (IVH 分級，見 Table 5.) 的發生率上，有使用 indomethacin 的族群反而更高 (Table 3.)，除此之外，ELBW infants 發生 CLD (chronic lung disease) 的比例，在使用 indomethacin 的這一組也有明顯增加的情況 (Table 4.)。也因為在這個試驗中發現使用 indomethacin 預防性治療的結果，不但沒有降低 IVH 的發生率，反而增加了出血的危險性，故迫使這個試驗被中斷而無法得以再進行下去。

四 結論

目前 indomethacin 用在預防 IVH 的發生，建議使用對象為妊娠週數小於 32 週，出生體重小於 1250 公克且符合以下條件的新生兒：(1) 沒有先天性重大異常者；(2) 在給予 indomethacin 之前並沒有出現 IVH 者；(3) 出生時 Apgar score 不得小於 5 分；(4) 腎功能評估及血液生化檢查中並沒有發現 indomethacin 之禁忌症者。Indomethacin 給藥方式為 0.1 mg/kg/dose IV QD 共給予 3 個劑量，第一劑最好在出生後 6 到 12 小時之內就給予。而從以上的文獻結果中我們可以發現，大部分的臨床試驗結果支持使用 indomethacin 來預防 IVH，其中更有結果顯示這樣的預防性治療在男性的 VLBW infants 效果最為顯著且產生的副作用也最小，但是也有臨床試驗結果反對 indomethacin 預防性給藥。目前這樣的用法尚未經過美國食品藥物管理局的核准，而且目前的臨床研究所顯示的證據仍不足以支持，相關的作用機轉也尚不明確，還需要更多的專業人員作進一步的分析及研究，以釐清這種疑點。

五 參考資料

- 1 P W Fowlie, P G Davis. Prophylactic indomethacin for preterm infants : a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88:F464-F466
- 2 Treating extremely low birthweight infants with prophylactic indomethacin. BMJ 2002; 324:60-1
- 3 P. Arun Kumar, Mangalore Govind Pai, Hesham Abdel Rahim Gazal et al.

- Indomethacin prophylaxis for intraventricular hemorrhage in very low birth weight babies. *Indian Pediatrics*. Vol.(41)-June 17, 2004
- 4 Laura R. Ment, Betty Vohr, Walter Allan, et al. Outcome of children in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *PEDIATRICS* Vol. 105 No. 3 March 2000
 - 5 Laura R. Ment, Betty Vohr, Walter Allan, et al. School-age outcomes of very low birth weight infants in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *PEDIATRICS* Vol. 111 No. 4 April 2003
 - 6 Laura R. Ment, Betty Vohr, Walter Allan, et al. Prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in male preterm infants. *Journal of Pediatrics*. 145(6):832-834, December 2004
 - 7 Schmidt B, Davis P, Moddemenn D, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2001; 344:1966-1972
 - 8 D A Osborn, N Evans, M Kluckow. Effect of early targeted indomethacin on the ductus arteriosus and blood flow to the upper body and brain in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F477-F482
 - 9 Chandra, Sudhish MD; Spitzer, Alan R. MD. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *Clin Pediatr(Phila)*, Volume 41(3). April 2002. 190-191
 - 10 eMedicine – Periventricular Hemorrhage-Intraventricular Hemorrhage : Article by David J Annibale

Table 1. Perinatal Characteristics of the English Monolingual Children Evaluated at 54 Months' CA

	Indomethacin	Placebo	<i>P</i> Value
Number	119	114	
Birth weight (gm)	947±192	985±163	.16
Grade of IVH			
No IVH	108 (91%)	95 (83%)	
Grade 1-2	11 (9%)	16 (14%)	.03
Grade 3-4	0 (0%)	3 (3%)	
PVL	3 (3%)	4 (4%)	.72
BPD	62 (52%)	52 (46%)	.36
Sepsis	24 (20%)	19 (17%)	.51

* CA : corrected age

* PVL : periventricular leukomalacia

* BPD : bronchopulmonary dysplasia

Information from reference 4

Table 2. Incidence of IVH by treatment and sex

	Female (n=196)		Male (n=235)	
	Placebo	Indomethacin	Placebo	Indomethacin
No IVH	89(86)	78(84)	93(78)	106(91)
IVH	14(14)	15(16)	26(22)	10(9)
	RR=1.16; <u><i>P</i> = .72</u>		RR=0.34; <u><i>P</i> = .007</u>	

All data given as n (%)

Breslow-Day Test for Homogeneity (female vs male), *P* = .013.

Information from reference 6

Table 3. Incidence and Severity of IVH

Birth weight and study group						
750-999 gm			1000 – 1250 gm			
IVH grade	Indomethacin (24)	Controls (26)	RR (95% CI)	Indomethacin (32)	Controls (33)	RR (95% CI)
0	6	13	0.54 (0.26-1.12)	22	20	1.20 (0.70-2.08)
I, II	11	12	0.99 (0.57-1.77)	10	10	1.02 (0.60-1.74)
III,IV	6	1	2.05* (1.29-3.26)	0	3	-
PVL	1	0	-	0	0	-

* P=0.03

* PVL : periventricular leukomalacia

Information from reference 3

Table 4. Incidence of Other Adverse Outcomes

Birth weight and study group						
750-999 gm			1000 – 1250 gm			
Outcome	Indomethacin (24)	Controls (26)	RR (95% CI)	Indomethacin (32)	Controls (33)	RR (95% CI)
PDA	5	4	1.20 (0.61-2.34)	0	6 \nexists	—
NEC	3	4	0.88 (0.35-2.18)	2	2	1.02 (0.37-2.80)
Bleeding	4	1	1.8 (1.04-3.11)	2	0	—
CLD	10	4	1.84* (1.08-3.11)	6	1	1.91 (1.26-2.90)
Renal failure	1	0	—	0	0	—
Death	9	10	0.98 (0.54-1.78)	2	3	0.8 (0.27-2.4)

*p=0.004 ; \nexists p=0.02 ; PDA : patent ductus arteriosus ; NEC : necrotizing enterocolitis ; CLD : chronic lung disease*Information from reference 3*

Table 5. Classification of PVH-IVH

Grade	Radiological Appearance – Site of Hemorrhage
I	Subependymal region and/or germinal matrix
II	Subependymal hemorrhage with extension into lateral ventricles without ventricular enlargement
III	Subependymal hemorrhage with extension into lateral ventricles with ventricular enlargement
IV	Intraparenchymal hemorrhage

Information from reference 10