

新光藥訊

淺談早產兒開放性動脈導管藥物治療 109年10月第167期

陳冠韡 蘇連益

一、前言

動脈導管在胎兒循環中扮演相當重要的角色，負責主動脈與肺動脈間交流，一般新生兒於出生四十八小時內動脈導管會關閉，若動脈導管於出生七十二小時後仍未關閉則定義為開放性動脈導管 (patent ductus arteriosus, 以下簡稱PDA)，是常見先天性心臟病。持續性的開放性動脈導管會增加肺循環及左心房室容積導致全身血流量佔比重重新分配，其臨床併發症的發生主要取決於通過導管之血流從左向右的分流程度¹。

足月新生兒動脈導管通常在出生後會收縮並功能性關閉，早產兒則較常出現動脈導管延遲閉合的現象，研究指出妊娠年齡30-37週新生兒中約

**本院ADR通報專線
#2165 或 線上通報**

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

有10%有此情況，妊娠年齡25-28週以及妊娠年齡約24週新生兒的比例則高達80%及90%，不過在出生七天後，這些新生兒的發生比例分別下降至2%、65%、87%²。然而，持續性開放性動脈導管發生比率與出生體重和妊娠年齡呈負相關：出生體重在500-750g的新生兒其約有50%以上的機率出現持續性開放性動脈導管，出生體重751-1000g新生兒約有40%，而出生體重落在1000-1500g新生兒則仍有30%機率會發生³。儘管有近三分之一的極度早產寶寶可以自發性關閉動脈導管，多數早產兒 (>60%) 須接受藥物或手術治療以預防或減低開放性動脈導管併發症，例如：惡化呼吸窘迫症候群、延長使用呼吸器時間、肺水腫、肺出血、腦室內出血、腎功能不良、壞死性腸炎等等。

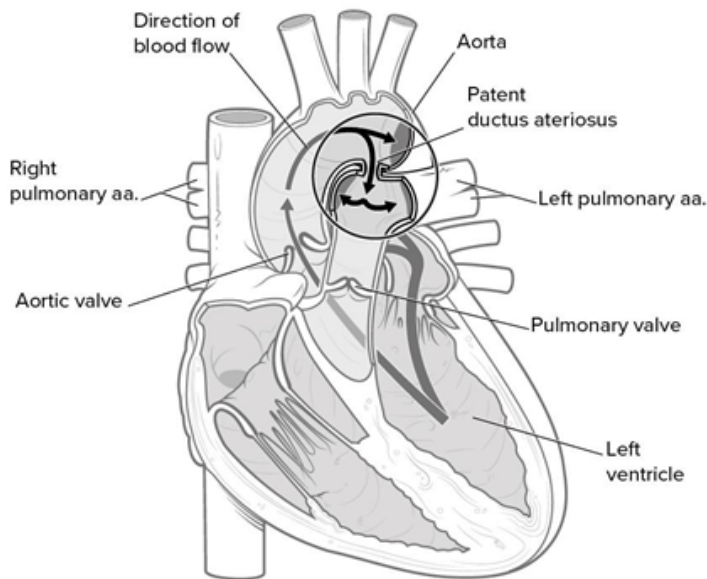
本期要目

- 淺談早產兒開放性動脈導管藥物治療.....陳冠韡藥師 P1
- 新藥介紹 - Ivermectin(Stromectol®).....吳逸瑄藥師 P8
- 新藥介紹 - Ceftazidime + Avibactam (Zavicefta®).....許順裕藥師 P13
- 新光吳火獅紀念醫院109年8月、109年9月藥品異動總覽.....編輯室 P20
- 藥物不良反應相關公告...編輯室 P22

二、致病機轉及危險因子

動脈導管為連接主動脈與肺動脈之正常血管，是胎兒循環的重要組成部分，在子宮內，動脈導管能協助胎兒尚未發育完全的肺部分流血液，胎兒直接透過臍帶與胎盤直接由母體獲得氧氣和營養⁴，而胎兒的動脈低血氧分壓和高前列腺素可保持動脈導管的開放狀態⁵，當新生兒出生時臍帶被夾緊、初次呼吸後，肺部開始擴張，使新生兒血壓升高、肺動脈壓降低，從而減少動脈導管分流血液的需求⁶。足月分娩後，新生兒的動脈導管閉合分為兩步驟：首先，在出生後幾個小時內動脈氧分壓增加、循環中前列腺素減少促使導管平滑肌收縮，接著，動脈導管內壁產生缺血性缺氧的狀態，導致血管內皮生

長因子及其他發炎介質等將導管關閉重塑為動脈韌帶，通常動脈導管會於出生後24-72小時內自行關閉⁵。倘若導管未閉合則為開放性動脈導管，導致血液由左向右分流的現象，富含氧氣的主動脈血與低含氧量的肺動脈血混合，使過多血液流進肺部，全身灌流下降，如圖一。研究指出多種出生因素可能會增加PDA發生率，包含早產、在高海拔地區（尤其是3048米以上）出生之新生兒、先天性心臟病家族史或其他遺傳因子、懷孕時感染德國麻疹（德國麻疹病毒可能透過胎盤傳染給胎兒而損傷血管及器官）、性別因素（女嬰發生率較高）⁸。



圖一、開放性動脈導管所致之由左向右分流示意圖⁷

三、臨床表徵與診斷

開放性動脈導管的臨床症狀隨嬰兒妊娠年齡是否足月、缺損大小、分流的程度（主動脈至肺動脈）所決定，小型PDA大多不會出現相關臨床症狀，而且可能直到成年都不會被發現，然而若新生兒具有大的PDA，於出生後不久會引起心衰竭現象。持續開放性動脈導管的症狀包含：跳躍脈搏（bounding pulse）、寬脈搏壓、心臟肥大（因全身灌注不足的代償結果）、心臟雜音或無法解釋的代謝性酸中毒。此外，低舒張壓會導致低血壓及全身灌注降低而改變大腦、腎臟、肌肉等器官之循環⁵，可能造成持續呼吸急促、容易疲倦、心跳加快⁸、腎功能不全、壞死性腸炎、腦室內出血、充血性心衰竭等，PDA相關臨床表徵請參閱表一。

由於介入治療關閉動脈導管可能會帶來某些不良反應，故開始治療前須先確認病人為具血液動力學意義的PDA，若不加以治療會引起上述臨床表徵及併發症，診斷PDA通常會因病人的臨床表現而懷疑是否為PDA，接著以以下工具輔助診斷PDA⁹：

（一）心臟超音波：為一可準確診斷PDA之檢查工具，提供動脈導管影像，可顯示開口大小、分流、估算平均肺動脈壓並幫助排除導管依賴型先天性心臟病（ductal-dependent congenital heart diseases）⁵。在開始治療前，先進行心臟超音波檢查確認病人是否具有臨床意義之PDA，然而對於其他沒有心臟雜音但卻無法解釋其呼吸惡化的理由，也需要心臟超音波來確認排除⁹。

表一、PDA臨床表徵⁵

-
- Crescendo systolic murmur
 - Bounding peripheral pulses with wide pulse pressure
 - Hyperactive cardiac impulse at apex
 - Congestive heart failure and associated signs and symptoms
 - Diastolic hypotension
 - Tachycardia
 - Cardiomegaly
 - Hepatomegaly
 - Left or right ventricular hypertrophy (or both)
 - Episodes of apnea
 - Ventilator dependence
 - Respiratory distress
 - Unexplained metabolic acidosis
 - Poor weight gain
-

(二) 胸部放射線檢查：胸部放射線影像可能有助於PDA的診斷與評估，但其敏感性與特異性低於心臟超音波檢查，在中型及大型PDA病人的胸部放射線影像中會顯示出心臟肥大及肺部血管標記增加^{5,9}。

(三) 生物標記：B型利鈉利尿胜肽 (B-

Type natriuretic peptide, BNP)、氮端原生B型利鈉蛋白鏈 (N-terminal pro-BNP)、心肌旋轉蛋白T (Troponin T) 等生物標記⁹可運用於診斷PDA，但其敏感性與特異性隨族群及部位不同而改變，仍需進一步研究。

四、治療介紹¹⁰

早產兒PDA介入閉合動脈導管的治療，主要針對具有血液動力學意義的PDA，目前並無明確研究證明早產兒PDA的最佳療法，相關治療方法主要有三種：

(一) 保守治療：對於具血液動力學意義PDA的早產兒採取支持性措施如下：

1. 每日液體限制及營養：為保持每日營養之熱量與液體限制下，每日液體限制約120-130ml/kg/day以減少肺水腫，同時需得到至少120 kcal/kg/day之熱量營養，例如：可透過添加母乳添加劑於母乳中，補給足夠營養並能限制其進食液體量。
2. 保持中性環境溫度，以利新生兒維持正常體溫、減少左心室功能需求。
3. 利尿劑：針對體液過多或間質性肺部液體增加的嬰兒可考慮使用。
4. 維持血比容35%以上可能會增加肺部血管阻力並減少由左向右的血液分流。
5. 呼吸支持：將其pH值保持於正常範圍中，若病人使用呼吸器，建議使用小潮氣量以減少更多肺損傷。

(二) 藥物治療：主要使用非選擇性環氧合酶抑制劑 (Cyclooxygenase inhibitor, COX

inhibitor)，因為前列腺素E2 (Prostaglandin E2, PGE2)可促進動脈導管暢通，透過抑制環氧合酶可減少PGE2合成，促使動脈導管關閉，一般完成療程後24至48小時即可進行心臟超音波檢查以觀察療效，此外，通常只會給予病人約兩個療程，若仍無效則須考慮其他治療方法。禁忌症方面，於使用環氧合酶抑制劑前，須先檢視病人是否有感染未治療、正在出血的情形、凝血功能缺損、壞死性腸炎、腎功能不全 (尿量少於1 mL/kg/hr或血清肌酸酐大於1 mg/dL) 等情形。

1. Ibuprofen: 可使用口服或靜脈注射劑型，其一般標準療程為三個劑量，起始劑量 (第一天) 10mg/kg，第二、三天為5mg/kg，根據研究指出Ibuprofen比起Indomethacin較不會引起壞死性腸炎及暫時性腎功能不全，然而在相關死亡率、第三、四級腦室內出血、早產兒視網膜病變等風險兩者相似。

2. Indomethacin: 為靜脈注射劑型，一般標準療程為三個劑量，其藥物動力學取決於病人的出生年齡，血清藥物濃度會隨著出生年齡增加而降低，故使用劑量請參閱表二，劑量間隔為12至24小時 (取決於尿量多寡)。

表二、Indomethacin劑量表¹¹ Indomethacin Dosing Guidelines (mg/kg)*

| Age at Dose 1 | Dose 1 | Dose 2 | Dose 3 |
|---------------|--------|--------|--------|
| < 48 h | 0.2 | 0.1 | 0.1 |
| 2-7 days | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| > 7 days | 0.2 | 0.25 | 0.25 |

*Dose intervals are based on urine output (see text).

3. Acetaminophen: 儘管相關證據有限，對於禁忌使用Ibuprofen 和Indomethacin的病人，可能可以使用口服或靜脈注射劑型之Acetaminophen，其建議劑量為15mg/kg Q6H，療程3-7天，於治療第三天後即可進行心臟超音波檢查以觀察療效，然而因其使用高劑量Acetaminophen，隨之而來的肝毒性及神經發育影響仍須注意，目前尚待更多的研究佐證。

(三) 手術治療：適用於大的PDA病人，當藥物治療失敗且仍需最大程度的呼吸支持或是對藥物治療有禁忌的嬰兒，建議透過手術結紮術閉合動脈導管，但仍需注意血壓波動、呼吸狀態、感染、腦室內出血、乳糜胸、支氣管發育不良等狀況。

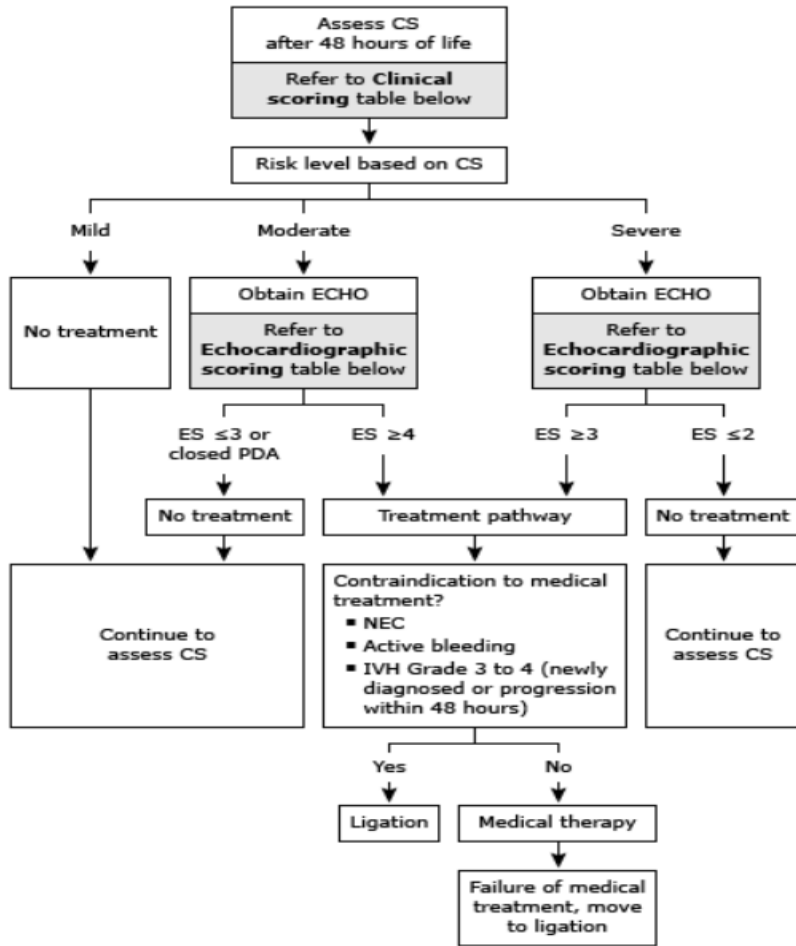
上述治療選擇可供臨床團隊參考，然而

臨床評估PDA相關治療時各有標準，以下參照Uptodate上所提供之他院（Brigham and Women’s hospital）早產兒PDA臨床評估方法與流程說明（見圖二）：主要根據臨床狀況（包含呼吸、心血管狀況、腎臟等）評估分數以及心臟超音波中PDA的狀況綜合評估，首先，於出生48小時先評估臨床狀況，定義出臨床狀況的嚴重度，若為輕度則持續監測追蹤，而中重度病人則需進行心臟超音波檢查，當中度嚴重病人心臟超音波評分獲得四分以上或重度嚴重病人心臟超音波評分獲得三分以上即進行治療，決定治療方法前請先評估病人是否有相關禁忌症，若有相關禁忌症，則直接進行手術治療；若無相關禁忌症則優先選擇藥物治療，直至失敗後才使用手術治療。

五、結語

持續性的開放性動脈導管是造成早產兒死亡的主因之一，熟悉動脈導管出生後閉合與否之相關病理生理機轉，可以幫助尋找最佳的治療選擇，此外，透過瞭解相關治療藥物的藥理機轉與相關禁忌症，可以提醒醫療

團隊密切監測病人臨床狀況，以避免因使用藥物所帶來之不良反應，避免病童狀況惡化。然而，對於預防早產兒開放性動脈導管的最佳時機與作法仍需更多證據¹。



圖二、早產兒PDA治療評估流程¹⁰

表三、早產兒PDA評估細項¹⁰

| Clinical scoring | | |
|---|-----------------|-------|
| Criterion | Points | Score |
| CPAP or $FiO_2 \leq 40\%$ | 1 point | |
| MAP ≤ 8 or $FiO_2 > 40\%$ | 2 points | |
| MAP 9 to 12, or small to moderate pulmonary hemorrhage | 3 points | |
| MAP > 12 , rescue HFOV, or recurrent or severe pulmonary hemorrhage | 4 points | |
| Cardiovascular | | |
| Widened pulse pressure, * murmur | 1 point | |
| Cardiomegaly or pulmonary edema on chest radiograph | 2 points | |
| Hypotension requiring 1 cardiotropic agent | 3 points | |
| Hypotension requiring > 1 cardiotropic agent | 4 points | |
| Renal | | |
| UOP ≥ 1 mL/kg/hr or Cr ≤ 1.2 | 0 points | |
| UOP < 1 mL/kg/hr or Cr > 1.2 | 1 point | |
| Acidosis | | |
| pH > 7.25 and/or BE < -7 ($HCO_3^- > 16$) | 0 points | |
| pH 7.1 to 7.25 and/or BE -7 to -12 (HCO_3^- 11 to 16) | 1 point | |
| pH < 7.1 and/or BE > -12 ($HCO_3^- < 11$) | 2 points | |
| Total: | | |
| Clinical score interpretation | | |
| Description | Range (0 to 11) | |
| Mild | 2 to 3 | |
| Moderate | 4 to 7 | |
| Severe | 8 to 11 | |

| Echocardiographic scoring | | |
|---|----------|-------|
| Criterion | Points | Score |
| PDA diameter | | |
| < 0.5 mm $\times \sqrt{BSA}$ | 0 point | |
| 0.5 to 1 mm $\times \sqrt{BSA}$ | 1 point | |
| 1 to 1.5 mm $\times \sqrt{BSA}$ | 2 points | |
| > 1.5 mm $\times \sqrt{BSA}$ | 3 points | |
| Doppler velocity of Ao-PDA < 2 m/s | 1 point | |
| Enlargement of the LA without any other etiology | 1 point | |
| Enlargement of the LV without any other etiology | 1 point | |
| LA hypertension without any other etiology (by flow velocity across PFO or septal bowing left to right) | 1 point | |
| Holodiastolic flow reversal in the abdominal aorta | 2 points | |
| Total: | | |
| Echocardiographic scoring interpretation | | |
| Description | Score | |
| Not hemodynamically significant | < 2 | |
| Mild | 2 | |
| Moderate | 3 | |
| Severe | ≥ 4 | |

六、參考資料

1. E R Hermes-DeSantis, R I Clyman. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. Journal of Perinatology. volume 26, pagesS14–S18(2006).
2. William E. Benitz. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. Pediatrics January 2016, 137 (1) e20153730.
3. Mezu-Ndubuisi OJ, Agarwal G, Raghavan A, Pham JT, Ohler KH, Maheshwari A. Patent ductus arteriosus in premature neonates. Drugs. 2012;72(7):907-916.
4. Kidshealth. Patent Ductus Arteriosus (PDA). Available at: <https://kidshealth.org/en/parents/patent-ductus-arteriosus.html>
5. JE Dice et al. Patent Ductus Arteriosus: An Overview. J Pediatr Pharmacol Ther. 2007 Jul-Sep; 12(3): 138–146.
6. Stanford children’s health. Fetal Circulation. Available at: <https://www.stanfordchildrens.org/en/topic/default?id=fetal-circulation-90-P01790>
7. Luke K Kim et al. (2018). Patent Ductus Arteriosus (PDA) Medication. [cited 2020 Sep 28]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/891096-overview>
8. MAYO CLINIC. Patent Ductus Arteriosus (PDA). Available at: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/patent-ductus-arteriosus/symptoms-causes/syc-20376145>
9. Uptodate. Patent ductus arteriosus in preterm infants: Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis. [cited 2020 Sep 28]. Available from: <https://www.uptodate.com>
10. Uptodate. Patent ductus arteriosus in preterm infants: Management. [cited 2020 Sep 28]. Available from: <https://www.uptodate.com>
11. MSD manual professional version. Patent Ductus Arteriosus (PDA). Available at: <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/congenital-cardiovascular-anomalies/patent-ductus-arteriosus-pda#v28500836>