

布洛芬及吲哚美辛治疗婴儿动脉导管未闭的 Meta 分析

杨琼芳

(重庆医科大学附属儿童医院药房 400014)

摘要:目的 探讨布洛芬及吲哚美辛治疗婴儿动脉导管未闭(PDA)的疗效及并发症的差异。方法 全面检索不同数据库有关布洛芬及吲哚美辛治疗 PDA 的随机对照研究,筛选出符合条件的文献,对其研究结果进行 Meta 分析,分析其对 PDA 的闭合率、坏死性小肠结肠炎(NEC)的产生、尿量情况、肾功能(Bun)的差异。结果 共纳入 17 篇文献。Meta 分析结果显示,布洛芬与吲哚美辛对动脉导管的闭合率基本相同[95%CI:0.97~1.10, $P=0.34$],但布洛芬出现少尿显著少于吲哚美辛,且对患儿肾功能影响小于吲哚美辛,其他不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 布洛芬及吲哚美辛治疗 PDA 疗效基本相同,NEC 的产生无明显差异,但布洛芬对肾脏的不良反应明显少于吲哚美辛,更适合用于临床治疗 PDA。

关键词:动脉导管未闭;布洛芬;吲哚美辛;Meta 分析;婴儿

中图分类号:R722.1

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)24-3176-04

A Meta-analysis of ibuprofen and indomethacin in the treatment of infants patent ductus arteriosus

Yang Qiongfang

(Department of Pharmacy, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

Abstract: Objective This study to investigate the safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in infants treated for patent ductus arteriosus. **Methods** Comprehensive search different databases about randomized controlled study of ibuprofen and indomethacin treatment of patent ductus arteriosus, screening qualified literature, Meta-analysis of the research results, and to analysis the efficacy of the PDA, necrotizing enterocolitis, produce urine, renal function. **Results** 17 articles were included. Meta-analysis results showed that PDA closure rate of ibuprofen versus indomethacin no significant difference[95%CI:0.97-1.10, $P=0.34$], but oliguria in the ibuprofen group was significantly less than the indomethacin group and the effect on renal function in children less than indomethacin. Other side effect was no significant difference($P>0.05$). **Conclusion** Ibuprofen for PDA closure appears to be as effective as indomethacin. The NEC generated no significant difference, but the side effects of ibuprofen on the kidneys is significantly less than indomethacin, so ibuprofen is more suitable for use in the clinical treatment of PDA.

Key words: patent ductus arteriosus; ibuprofen; indomethacin; Meta-analysis; infants

动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)是早产儿最常见的先天性心脏病,其在早产儿发生率约为 55%~70%,其发生率女孩明显高于男孩^[1]。尽管动脉导管在健康及成熟的新生儿有自行闭合的可能,但是如果并发呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS),其可以加重呼吸衰竭的发生^[1-2]。研究发现 PDA 可增加成熟婴儿其患慢性肺疾病、坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC),心室内出血的风险,同时这类患儿往往神经发育较差和相对较高的死亡率^[3-4]。吲哚美辛是一种前列腺素合成酶抑制剂,1976 年首次报道用于临床关闭 PDA^[5]。后续研究发现吲哚美辛可以影响婴儿肾、胃肠道、脑灌注,并可能导致并发症,如 NEC、肾功能(blood urea nitrogen, Bun)不全、消化道出血、并减少脑细胞的氧供应^[6-7]。

布洛芬是一种非甾体类抗炎药,近年来研究被证明能有效地关闭 PDA,而不降低脑血流量或影响肠道或肾脏血流动力学^[8-9]。目前,有较多关于布洛芬和吲哚美辛治疗 PDA 的对照研究,但结果不尽相同。为探讨两药疗效和不良反应的差异,本文应用 Meta 分析对这些研究进行系统评价,得出客观的结论。

1 资料与方法

1.1 一般资料 通过检索 Medline、Cochrane Controlled Trials Register、EMBASE、EDOS 数据库,检索系统以“ibuprofen

& indomethacin & patent ductus arteriosus”为主题词进行检索。

1.2 入选标准 选择纳入的研究必须满足:(1)随机对照研究;(2)疗效监测报告中,至少包括用药后 PDA 的关闭情况;(3)使用类似的患者特性;所有纳入研究的患者均是诊断 PDA 未经过其他治疗措施;(4)必须超声心动图证实 PDA;(5)纳入的研究均是以布洛芬和吲哚美辛分别作为实验组及对照组进行的研究。

1.3 文献筛选及数据提取 由 2 名评价者独立阅读全文,按照纳入和排除标准筛选文献,意见不统一时通过集体讨论解决。数据提取由 2 名评价者独立完成,交叉对比,并且删除文献作者、刊名、年份等资料后开始提取,不足的数据通过联系作者补充。

1.4 数据收集 数据收集包括用药后 PDA 的闭合率、NEC 的发生率、血清尿素氮水平、尿量。2 名研究者独立阅读相同的文献,提取数据,完成后共同比较讨论数据以达到一致的结果。

1.5 纳入研究方法学质量评价结果 根据 Jadad Scale 推荐的质量评价方法,文献得分 3~5 分视为高质量,纳入的 17 篇文献方法学质量评价结果见表 1。

1.6 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.2 统计学软件计算统计学异质性和疗效的效应量,对具有临床同

质性的资料计算合并效应量。文献的发表偏倚采用漏斗图统计,漏斗图左右对称表示无发表偏倚。资料的同质性检验采用 χ^2 检验,并采用 χ^2 检验对同质性进行定量分析。当 χ^2 检验 $P>0.1$,且 $I^2<50\%$ 时,表明无统计学异质性,采用固定效应模型;当 $P<0.1$,且 $I^2>50\%$ 时,表明有统计学异质性,采用随机效应模型。计量资料以均数差(difference in means)表示,计数资料以相对危险度(relative risk)表示。疗效的合并效应量采用区间估计和假设检验,区间估计采用 95%CI,假设检验显著性水平设定为 0.05,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 文献检索结果 共检索到 102 篇文献,2 名研究者通过独立及讨论仔细阅读文献全文,排除不符合纳入标准、综述性、单个干预措施、重复发表的研究,排除回顾性研究及原始资料无法获取的研究,最终纳入 17 个研究,均为 RCT。共纳入 974 例患者,见表 2。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 发表偏倚 采用漏斗图分析各个统计分析的发表偏倚,如图 1 所示,各漏斗图基本对称,说明 17 个研究之间无明显发表偏倚。

2.2.2 PDA 闭合率 全部 17 篇文献均报道患儿的 PDA 的闭合率,共纳入 974 例患儿,其中布洛芬组 508 例,吲哚美辛组 466 例。统计闭合率的 17 篇文献中,各研究间无统计学异质性($I^2=0, P=0.70$),故采用固定效应模式合并效应量。Meta

分析显示布洛芬与吲哚美辛对治疗 PDA 的闭合率比较差异无统计学意义[95%CI:0.97~1.10, $P=0.34$],图 2。

表 1 纳入文献方法学质量评价结果

作者(年份)	随机序列的产生	盲法	失访情况	总分
Heo MJ (2012) ^[10]	1	0	1	2
Fakhraee SH(2007) ^[11]	2	1	1	4
Su PH(2003) ^[12]	1	0	1	2
Hammerman C(2008) ^[13]	2	0	1	3
Overmeire BV(1998) ^[14]	1	0	1	2
Navarro AG(2005) ^[15]	1	1	1	3
Aly H(2007) ^[16]	0	1	1	2
Lago P(2002) ^[17]	2	1	1	4
Overmeire BV(1997) ^[18]	2	0	1	3
Linder N(2010) ^[19]	0	1	1	2
Pourarian SH(2008) ^[20]	2	2	1	5
Van Overmeire B(2000) ^[21]	1	1	1	3
Zanardo V(2005) ^[22]	2	1	1	4
Mosca F(1997) ^[23]	0	1	1	2
Pezzati M(1999) ^[24]	0	0	1	1
Patel J(2000) ^[25]	2	1	1	4
Plavka R(2001) ^[26]	2	2	1	5

表 2 纳入研究文献的基本情况

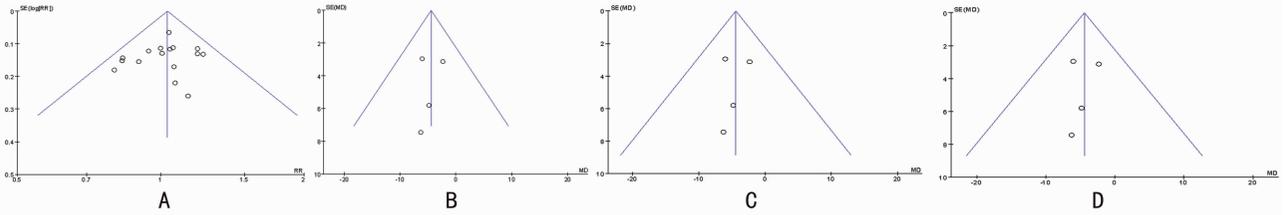
作者(年份)	研究类型	诊断	年龄(d)	布洛芬(mg/kg)	吲哚美辛(mg/kg)
Heo MJ(2012) ^[10]	RCT	B超	—	10,5,5 (Po)	<24 h(0.2,0.1,0.1) 2~7 d(0.2,0.2,0.2) >7 d(0.2,0.25,0.25)
Fakhraee SH(2007) ^[11]	RCT	B超	—	10,5,5 (Po)	0.2,0.2,0.2(Po)
Su PH(2003) ^[12]	RCT	B超	2~7	10,5,5(iv)	0.2,0.2,0.2
Hammerman C(2008) ^[13]	RCT	B超	2~3	10,5,5 (Po)	连续应用 17 $cg \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$
Overmeire BV(1998) ^[14]	RCT	B超	2~3	10,5,5(Po)	0.2,0.2,0.2
Navarro AG(2005) ^[15]	RCT	B超	<7	10,5,5(iv)	0.2,0.2,0.2
Aly H(2007) ^[16]	RCT	B超	2~7	10,5,5(Po)	0.2,0.2,0.2
Lago P(2002) ^[17]	RCT	B超	2~3	10,5,5(iv)	0.2,0.2,0.2
Overmeire BV(1997) ^[18]	RCT	B超	2~3	10,5,5(iv)	0.2,0.2,0.2
Linder N(2010) ^[19]	RCT	B超	—	10,5,5(iv)	0.2,0.2,0.2
Pourarian SH(2008) ^[20]	RCT	B超	<10	10,5,5(Po)	0.2,0.2,0.2
Van Overmeire B(2000) ^[21]	RCT	B超	2~3	10,5,5(iv)	0.2,0.2,0.2
Zanardo V(2005) ^[22]	RCT	B超	—	10,5,5(Po)	0.2,0.2,0.2
Mosca F(1997) ^[23]	RCT	B超	—	10,5,5(Po)	0.2,0.2,0.2
Pezzati M(1999) ^[24]	RCT	B超	<2	10,5,5(Po)	0.1,0.1,0.1
Patel J(2000) ^[25]	RCT	B超	2~7	10,5,5(Po)	0.2,0.2,0.2
Plavka R(2001) ^[26]	RCT	B超	—	8,8,8(Po)	0.2,0.2,0.2

iv:静脉给药;Po:口服给药;—:表示无数据。

2.2.3 尿量的比较 纳入的研究中 6 篇文献报道两组治疗后尿量情况^[12-13,17-18,21,24],共 506 例患儿,其中布洛芬组 261 例,吲哚美辛组 245 例。分析发现各研究间存在统计学异质性

($I^2=87\%, P<0.05$),故采用随机效应模式合并效应量。Meta 分析显示布洛芬与吲哚美辛在治疗 PDA 对患儿尿量的影响差异有统计学意义[95%CI:0.17~1.00, $P=0.005$],图 3。吲

咪唑美辛治疗 PDA 明显减少患儿尿量,对患儿肾脏影响较布洛芬大。



A: PDA 闭合率研究的漏斗图; B: 分析尿量情况研究的漏斗图; C: 分析 Bun 情况研究的漏斗图; D: 分析 NEC 情况研究的漏斗图。

图 1 各篇研究文献之间发表偏倚情况

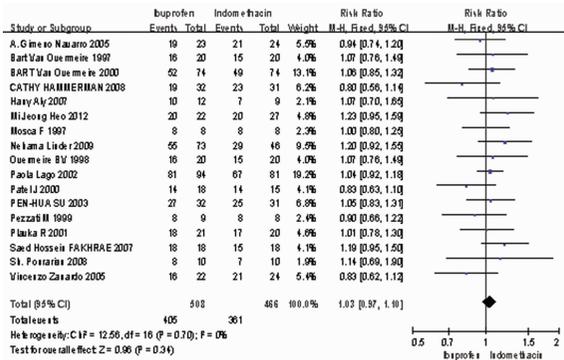


图 2 布洛芬及咪唑美辛治疗 PDA 闭合率

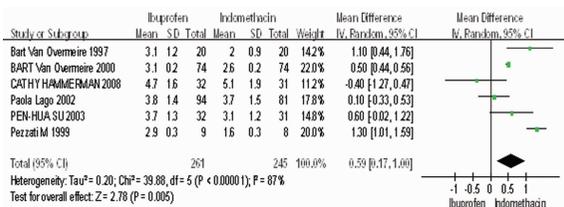


图 3 布洛芬及咪唑美辛治疗 PDA 对患儿尿量的影响

2.2.4 对 Bun 的影响 本 Meta 分析中共 4 篇文献报道治疗后患儿 Bun 情况^[10-12,16],共 169 例患儿,其中布洛芬组 84 例,咪唑美辛组 85 例。分析发现各研究间无统计学异质性($I^2 = 0, P < 0.85$),故采用固定效应模式合并效应量。Meta 分析显示布洛芬与咪唑美辛在治疗 PDA 对患儿 Bun 的影响差异有统计学意义 $[95\%CI: -8.28 \sim -0.63, P = 0.02]$,咪唑美辛治疗 PDA 对患儿 Bun 影响较布洛芬大(图 4)。

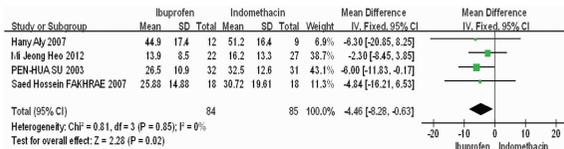


图 4 布洛芬及咪唑美辛治疗 PDA 对患儿 Bun 的影响

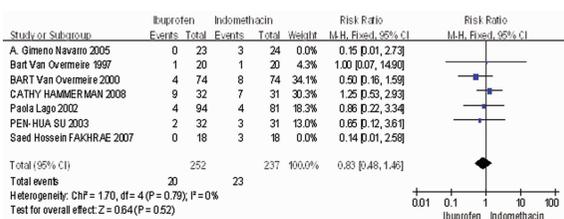


图 5 布洛芬及咪唑美辛治疗 PDA 对患儿 NEC 的发生率

2.2.5 NEC 发生率 纳入的研究中 7 篇文献报道 2 组的 NEC 发生情况^[11-13,15,17-18,21],共 572 例患儿,其中布洛芬组 293

例,咪唑美辛组 279 例。其中文献^[11,21]中有频数 0,故排除这 2 篇文献合并效应量。各研究间无统计学异质性($I^2 = 0, P = 0.79$),故采用固定效应模式合并效应量。Meta 分析显示布洛芬与咪唑美辛在治疗 PDA 的 NEC 比较差异无统计学意义 $[95\%CI: 0.48 \sim 1.46, P = 0.52]$,见图 5。

3 讨论

PDA 是早产儿常见的先天性心脏病,发生率较高。这是早产儿由于动脉导管壁平滑肌发育不成熟,管径大、管壁薄,缺乏肌肉组织,生后导管常不能很快闭合,出现左向右分流和左室容量负荷过重而发生充血性心力衰竭;是影响早产儿存活率和后遗症发生率的主要原因之一,故应积极治疗。

咪唑美辛是较早治疗 PDA 的药物,该药是一种前列腺合成抑制剂,能有效治疗 PDA。但有文献报道,咪唑美辛治疗 PDA 会导致患儿肾功能、颅内出血、NEC、出血倾向、血糖降低,所以限制了其在临床上的应用^[27]。近年来,有文献报道布洛芬同样有治疗 PDA 的疗效,同时对患儿肾脏功能的影响较小^[17]。目前,国内外有较多的关于布洛芬及咪唑美辛治疗 PDA 的随机对照研究,但其结果不尽相同。

本文通过对 17 篇纳入的文献进行 Meta 分析,系统评价其对 PDA 的疗效。纳入的 17 篇文献,通过 Jadad Scale 推荐的质量评价方法对其进行质量评价,结果显示各文献质量较高,均符合纳入研究进行 Meta 分析。本文 Meta 分析结果显示,布洛芬及咪唑美辛治疗 PDA 有相似的效果,差异无统计学意义($P > 0.05$);但咪唑美辛对患儿的尿量有明显的影响,减少患儿尿量,差异有统计学意义($P < 0.05$),其原因可能是咪唑美辛影响患儿肾脏灌注^[18]。本文同时分析 2 种药物治疗 PDA 对患儿 Bun 的影响,分析发现咪唑美辛组 Bun 较布洛芬组明显升高,提示咪唑美辛对患儿 Bun 影响较布洛芬大。

Meta 分析结果显示,2 种药物治疗 PDA 的 NEC 发生率咪唑美辛虽然高于布洛芬,但差异无统计学意义($P > 0.05$),说明 2 种药物治疗患儿 PDA 时 NEC 的发生率无明显差异,这与国外其他研究结果相似^[28]。

综上所述,布洛芬在治疗 PDA 方面,具有与咪唑美辛相似的效果,同时布洛芬对患儿肾脏影响明显小于咪唑美辛,其他方面不良反应 2 种药物基本相似,故本文通过对大量随机对照研究分析提示布洛芬在治疗 PDA 方面较咪唑美辛安全,具有临床用药优越性。

参考文献:

[1] Hermes-DeSantis ER, Clyman RI. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management [J]. J Perinatol, 2006, 26(Suppl 1): S14-S18.
 [2] Jackson KC, Corff KE. Treatment of patent ductus arterio-

- sus: indomethacin or ibuprofen? [J]. *J Perinatol*, 2008, 28(Suppl 1):S60-S62.
- [3] Bancalari E, Claude N, Gonzalez A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants[J]. *Biol Neonate*, 2005, 88(3):192-201.
- [4] Meyers RL, Alban G, Lin E, et al. Patent ductus arteriosus, indomethacin, and intestinal distension: effects on intestinal blood flow and oxygen consumption[J]. *Pediatr Res*, 1991, 29(6):569-574.
- [5] Friedman WF, Hirschklaw MJ, Printz MP, et al. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant[J]. *N Engl J Med*, 1976, 295(10):526-529.
- [6] Yeh TF, Car I. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus[M]. 2nd edn. St Louis: Neonatal Therapeutics, Mosby Year Book, 1991:123-138.
- [7] Patel J, Roberts I, Azzopardi D, et al. Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus [J]. *Pediatr Res*, 2000, 47(1):36-42.
- [8] Chemtob S, Beharry K, Rex J, et al. Prostanoids determine the range of cerebral blood flow autoregulation of newborn piglets[J]. *Stroke*, 1990, 21(5):777-784.
- [9] Chemtob S, Roy MS, Abran D, et al. Prevention of post-asphyxial increase in lipid peroxides and retinal function deterioration in the newborn pig by inhibition of cyclooxygenase activity and free radical generation [J]. *Pediatr Res*, 1993, 33(4 Pt 1):336-340.
- [10] Heo MJ, Lee OS, Lim SC. Comparative evaluation for the use of oral ibuprofen and intravenous indomethacin in Korean infants with patent ductus [J]. *Arch Pharm Res*, 2012, 35(9):1673-1683.
- [11] Fakhraee SH, Badiee Z, Mojtahedzadeh S, et al. Comparison of oral ibuprofen and indomethacin in therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants[J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2007, 9(5):399-403.
- [12] Su PH, Chen JY, Su CM, et al. Comparison of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infant[J]. *Pediatrics International*, 2003, 45(6):665-670.
- [13] Hammerman C, Shehori I, Jacobson S, et al. Ibuprofen versus continuous indomethacin in premature neonates with patent ductus arteriosus: is the difference in the mode of administration? [J]. *Pediatr Res*, 2008, 64(3):291-297.
- [14] Overmeire BV, Follens I, Hartmann S, et al. Ibuprofen vs Indomethacin for treatment of PDA in preterm infants [J]. *Indian Pediatrics*, 1998, 35(3):292-293.
- [15] Gimeno Navarro A, Cano Sánchez A, Fernández Gilino C, et al. Ibuprofeno frente a indometacina en el tratamiento del conducto arterioso persistente del prematuro[J]. *Am Pediatr(Barc)*, 2005, 63(3):212-218.
- [16] Aly H, Lotfy W, Badrawi N, et al. Oral Ibuprofen and ductus arteriosus in premature infants: a randomized pilot study[J]. *Ame J Perinatol*, 2007, 24(5):267-270.
- [17] Lago P, Bettiol T, Salvadori S, et al. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial [J]. *Eur J Pediatr*, 2002, 161(4):202-207.
- [18] Overmeire BV, Follens I, Hartmann S, et al. Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen [J]. *Arch Dis Child*, 1997, 76(3):179-184.
- [19] Linder N, Bello R, Hernandez A, et al. Treatment of patent ductus arteriosus: indomethacin or ibuprofen? [J]. *Ame J Perinatol*, 2010, 27(5):399-404.
- [20] Pourarian SH, Pishva N, Madani A, et al. Comparison of oral ibuprofen and indomethacin on closure of patent ductus arteriosus in preterm infants [J]. *East Mediterr Health J*, 2008, 14(2):360-365.
- [21] Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus[J]. *New Engl J Med*, 2000, 343(10):674-681.
- [22] Zanardo V, Vedovato S, Lago P, et al. Effects of ibuprofen and indomethacin on urinary antidiuretic hormone excretion in preterm infants treated for patent ductus arteriosus[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2005, 20(6):534-539.
- [23] Mosca F, Bray M, Lattanzio M, et al. Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus[J]. *J Pediatr*, 1997, 131(4):549-554.
- [24] Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, et al. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus[J]. *J Pediatrics*, 1999, 135(6):733-738.
- [25] Patel J, Roberts I, Azzopardi D, et al. Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus[J]. *Pediatric Res*, 2000, 47(1):36-42.
- [26] Plavka R, Svihovec P, Borek I, et al. Ibuprofen vs indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus in very premature neonates[J]. *Pediatr Res*, 2001, 49:375A.
- [27] Hosono S, Ohno T, Kimoto H, et al. Reduction in blood glucose values following Indomethacin therapy for patent ductus arteriosus[J]. *Pediatr Int*, 1999, 41(5):525-528.
- [28] Thomas RL, Parker GC, Overmeire BV, et al. A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus[J]. *Eur J Pediatr*, 2005, 164(3):135-140.