

專題報導

## 疑似注射 indomethacin 引起低血糖之案例報告

謝右文<sup>1,4</sup> 林玟玲<sup>1</sup> 姚淑惠<sup>1,2</sup> 賴振榕<sup>1</sup> 吳錫金<sup>5</sup>

<sup>1</sup>中國醫藥大學附設醫院藥劑部、<sup>2</sup>中國醫藥大學藥學院藥學系、<sup>3</sup>財團法人藥害救濟基金會、  
<sup>4</sup>全國藥物不良反應通報中心、<sup>5</sup>中國醫藥大學醫學系暨附設醫院泌尿部

審稿：陳銘仁<sup>1</sup>、曹永魁<sup>2</sup> (<sup>1</sup>馬偕紀念醫院胃腸科 醫師、<sup>2</sup>台大醫院小兒腎臟科 醫師)

### 前言

體重介於 500 至 1750 公克之早產兒常見開放性動脈導管 (patent ductus arteriosus)，除了支持性治療等待其自動關閉之外，一般性的醫療處置尚包括：水份限制、必要時施打利尿劑、倘若出現心臟衰竭的臨床表徵時則給予強心劑及合併呼吸支持療法，等 48 小時後仍未關閉且顯著影響血行動力學穩定時會注射使用 indomethacin sodium 讓其關閉，但有些醫院會採取預防性給藥，不一定在 48 小時後開放性動脈導管未關閉才給藥。Indomethacin 的代謝方面副作用包括低鈉血症、血鉀升高、低血糖

症及體液滯留所致的體重增加等。<sup>1</sup>

此篇是以本院新生兒加護病房醫師所通報的五個「Indomethacin induced hypoglycemia」之藥物不良反應案例探討其因果關聯性，因為低血糖也是早產兒常見併發症之一，其他造成低血糖的原因尚包括：開放性動脈導管病人常需限制水分、葡萄糖輸注速率不夠等等，必須進一步釐清不是低血糖併發症才能確認藥物不良反應之相關性。

### 臨床案例介紹

案例一，97 年 10 月 24 日懷孕三十二週又一天以緊急剖腹方式產下的早產兒，出生體重 1460 公克，出生後伴隨呼吸窘迫症候群(respiratory distress syndrome)，收治於新生兒加護病房，醫師積極處置其開放性動脈

通訊作者：林玟玲  
聯絡地址：台中市北區育德路 2 號  
中國附醫藥劑部

導管問題於下午 6 點 55 分給予靜脈輸注 indomethacin 速效劑量 (loading dose) 0.28 毫克，隔天早上 7 點 39 分量測的血糖值 53 mg/dL (正常值：>60 mg/dL)，因其開放性動脈導管仍未關閉，於下午 1 點 22 分給予第二劑，劑量 0.13 毫克，在動脈導管未關閉情況下醫師於 10 月 26 日下午 6 點 57 分給予第三劑，劑量為 0.28 毫克，給藥後病人出現寡尿情形，其排尿量每小時每公斤體重僅有 1.8 毫升，因此給予靜脈輸注 1 毫克 furosemide；10 月 27 日血糖值 61 mg/dL，此時病人其開放性動脈導管仍未關閉，10 月 28 日量測之血糖值介於 33-40 mg/dL，10 月 29 日血糖值介於 29-74 mg/dL，這段期間因血糖值曾經一度降至 29 mg/dL，因此每 12 小時給予靜脈輸注 4 毫克 hydrocortisone；10 月 30 日血糖值回升至介於 57-65 mg/dL，10 月 31 日血糖值 56 mg/dL，停止輸注 hydrocortisone；11 月 1 日血糖值恢復至 101 mg/dL，11 月 2 日血糖值穩定介於 108-117 mg/dL，11 月 3 日血糖

值 73 mg/dL，11 月 4 日血糖值 66 mg/dL (附圖一)，且開放性動脈導管已關閉；10 月 25 日至 11 月 2 日膽紅素值介於 8.0-12.6 mg/dL (正常值：8.0-15 mg/dL)<sup>2</sup>；病人用藥紀錄列於附表一。在 12 月 10 日病人體重已超過 2200 公克，整體情況穩定後出院。此案例進行 Naranjo scale 評分，其不良反應嚴重程度需額外之醫療處理，不良反應之可能性分數評估 4 分，為「可能」的藥物不良反應。<sup>3</sup>

**案例二**，97 年 11 月 3 日懷孕二十九週又兩天緊急自然生產的早產兒，出生體重 1190 公克，伴隨有二級呼吸窘迫症候群 (respiratory distress syndrome grade II) 及懷疑新生兒感染，當日下午 6 點 50 分因開放性動脈導管給予靜脈輸注 indomethacin 速效劑量 0.25 毫克，11 月 5 日開放性動脈導管已關閉，血糖值介於 46-61 mg/dL，11 月 6 日血糖值 60 mg/dL，11 月 7 日血糖值介於 35-49 mg/dL，11 月 8 日血糖值介於 36-52 mg/dL，11 月 9 日血糖值介於 55-67 mg/dL，11 月 10 日血糖值 58

mg/dL，11月12日血糖值恢復至102 mg/dL（附圖二），98年1月15日病人生命徵象穩定，准允出院並改以門診後續追蹤；病人用藥紀錄列於附表二。此案例依據Naranjo scale的評估結果，其不良反應嚴重程度需額外之醫療處理，不良反應之可能性分數評估4分，為「可能」的藥物不良反應。<sup>3</sup>

**案例三**，97年11月6日懷孕三十一週又兩天以緊急剖腹方式產下的早產兒，出生體重1400公克，伴隨有呼吸窘迫症候群及懷疑新生兒感染，11月6日血糖值原本為73 mg/dL，11月7日早上9點25分因開放性動脈導管給予indomethacin速效劑量0.25毫克，當日心臟超音波追蹤評估顯示動脈導管已關閉，但其三個每八小時一階段的排尿量分別為每小時每公斤體重1.43毫升降至0.71毫升，更低至0.36毫升，11月8日寡尿的處置藥物是給予靜脈輸注兩個劑量的furosemide 0.5毫克，之後其每八小時的排尿量由每小時每公斤體重1.43毫升、2.23毫升、逐漸上

升至4.02毫升，病兒的口胃管（oral gastric tube）反抽物出現咖啡色物質（coffee ground），血糖值下降至58 mg/dL，隔天口胃管反抽物已呈現清澈狀；11月10日血糖值介於51-59 mg/dL，11月11日血糖值介於43-68 mg/dL，病人再度出現寡尿情形，處置藥物繼續給予靜脈輸注furosemide 1.5毫克，11月12日血糖值介於61-63 mg/dL（附圖三），11月8日至11月12日膽紅素值介於7.9-10.7 mg/dL；病人用藥紀錄列於附表三。12月23日病人體重超過2200公克，整體情況穩定後出院並改以門診後續追蹤。此案例依據Naranjo scale的評估結果，其不良反應嚴重程度需額外之醫療處理，不良反應之可能性分數評估4分，為「可能」的藥物不良反應。<sup>3</sup>

**案例四**，97年11月11日懷孕三十週又六天剖腹產的早產兒，出生體重1400公克，初生時量測的血糖值為123 mg/dL，11月12日早上10點20分因開放性動脈導管給予indomethacin 0.28毫克，不過心臟超

音波追蹤評估動脈導管仍未關閉，施打 indomethacin 之後每八小時的排尿量分別為每小時每公斤體重 2.05 毫升、1.07 毫升、1.46 毫升，且口胃管反抽物呈現咖啡色物質，11 月 13 日中午 12 點 40 分給予第二次劑量 0.28 毫克，血糖值下降介於 43-50 mg/dL，但其每八小時的排尿量分別為每小時每公斤體重 1.07 毫升、0.8 毫升、2.05 毫升，因病人出現寡尿與心衰竭症狀，此時給予靜脈輸注 furosemide 劑量 1.5 毫，口胃管反抽物仍呈現咖啡色物質，11 月 14 日下午 4 點給予第三次劑量 0.28 毫克，醫師因為早產兒的腸胃道出血症狀給予處置藥物每六小時靜脈注射 ranitidine 2.5 毫克，此時血糖量測值介於 37-64 mg/dL，其每八小時的排尿量分別為每小時每公斤體重 4.02 毫升、6.25 毫升、6.43 毫升，11 月 15 日血糖值介於 62-87 mg/dL，因病人腸胃道出血情況已穩定，故停掉 ranitidine 注射藥物；11 月 16 日血糖值介於 78-120 mg/dL，11 月 17 日血糖值 69 mg/dL，11 月 18 日血糖值 57 mg/dL (附圖

四)，11 月 13 日至 11 月 19 日膽紅素值介於 8.2-11.2 mg/dL；病人用藥紀錄列於附表四。98 年 1 月 14 日血糖值恢復至 120 mg/dL，病人活動情況尚可、規則心跳速率准允出院並改以門診後續追蹤。此案例依據 Naranjo scale 的評估結果，其不良反應嚴重程度需額外之醫療處理，不良反應之可能性分數評估 4 分，為「可能」的藥物不良反應。<sup>3</sup>

**案例五**，97 年 11 月 13 日懷孕二十六週緊急自然生產的早產兒，出生體重 940 公克，伴隨有二級呼吸窘迫症候群及呼吸衰竭，血糖值介於 92 mg/dL，晚上 11 點 45 分因開放性動脈導管給予靜脈輸注 indomethacin 速效劑量 0.2 毫克，心臟超音波追蹤評估動脈導管仍未關閉，因此於 11 月 14 日下午 1 點 24 分給予輸注第二次劑量 0.1 毫克，此時血糖值下降量測值介於 36-94 mg/dL，因心衰竭症狀給予靜脈輸注 dopamine 3.22 mcg/kg/minute；11 月 15 日中午 12 點 59 分給予第三劑 indomethacin 0.17 毫克，血糖值介於 60-89 mg/dL，心

衰竭症狀的藥物處置部份是給予靜脈輸注 dopamine 5.32 mcg/kg/minute；11月16日血糖值介於 59-66 mg/dL，11月17日下午2點28分給予輸注第四次劑量 indomethacin 0.15 毫克，血糖值下降介於 49-55 mg/dL，因開放性動脈導管一直未關閉合併心衰竭症狀，繼續給予靜脈輸注 dopamine 5.32 mcg/kg/minute，並分別於11月18日凌晨1點13分給予輸注第五次劑量 indomethacin 0.15 毫克、同日下午4點38分給予輸注第六次劑量 indomethacin 0.15 毫克，血糖值介於 39-64 mg/dL，開放性動脈導管仍未關閉並合併心衰竭症狀，再繼續給予靜脈輸注 dopamine 3.22 mcg/kg/minute，11月20日血糖值介於 48-49 mg/dL，11月21日血糖值介於 48-50 mg/dL，11月22日血糖值上升至 82 mg/dL。11月29日血糖值 167 mg/dL，11月30日血糖值恢復至 112 mg/dL（附圖五），病人用藥紀錄列於附表五。12月10日血糖值 119 mg/dL，98年2月26日病人整個活

動情況穩定、規則心跳速率無雜音，准允出院並改以門診後續追蹤。此案例依據 Naranjo scale 的評估結果，其不良反應嚴重程度需額外之醫療處理，不良反應之可能性分數評估 4 分，為「可能」的藥物不良反應。<sup>3</sup>

### 討論

本院新生兒加護病房因為連續約兩個月期間有多例病兒在 indomethacin 注射後動脈導管閉合效果不佳，醫療團隊一起進行給藥安全之流程檢討，探討藥品品質部份由臨床藥師向廠商申請藥品出廠化驗報告及詢問他院是否也有用藥後低血糖疑似案例，並通報這五個疑似「Indomethacin induced hypoglycemia」藥物不良反應案例，初審評估時臨床藥師發現這五個疑似案例其不良反應嚴重程度需額外之醫療處理，不良反應之可能性分數評估 4 分，為「可能」的藥物不良反應（附表六）。持續追蹤所有病人後續的血糖變化，於停藥後並給予葡萄糖輸注約 3 至 11 天血糖值才恢復；醫師二審評估時也有提



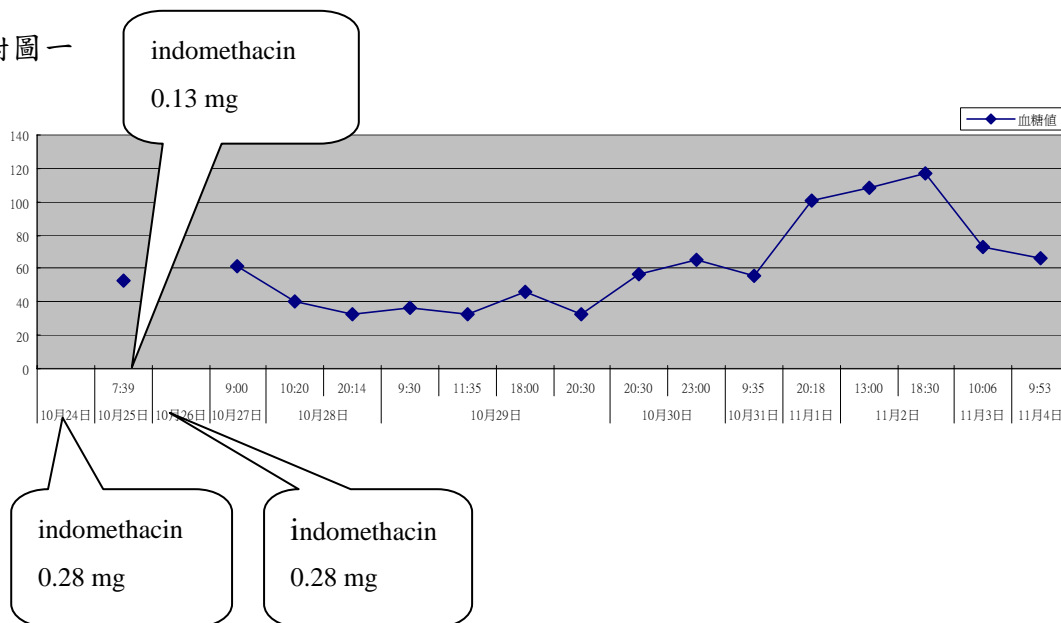
到低血糖也是早產兒常見之代謝方面併發症之一。另外，廠商提供了出廠化驗報告及藥物不良反應專家評估案例後的回覆是：目前台灣已通報的 5 個 indomethacin induced hypoglycemia 的案例（非本院 5 例），尚無法完全釐清是否由藥物引起。雖然 indomethacin sodium (Indocin®) 注射劑仿單提到當理想的注射速率尚未建立前，建議輸注時間是介於 20 至 30 分鐘。經追蹤後，截至目前為止，新生兒加護病房只出現一、兩個零星疑似案例，但無法確認是否因藥物引起？

依據文獻報告，出生體重介於 759-1460 公克的極低體重嬰兒給予靜脈輸注 indomethacin 治療開放性動脈導管導致低血糖反應，發生的頻率和嚴重程度可經由預防性葡萄糖輸注速率 4 mg/kg/minute 增加至 6 mg/kg/minute 而降低，文獻中的 25 個案例當中，有 11 個其血糖值曾低於 40 mg/dL，而給予高葡萄糖輸注速率的 15 個研究案例中，只有 2 個案

例有過低血糖反應。<sup>4</sup> 一位出生 27 週的早產女嬰靜脈輸注 3 個劑量 indomethacin 0.2 mg/kg 後發生棘手的低血糖症，儘管已給予葡萄糖輸注劑量高達 13 mg/kg/minute，但因其血糖值仍低至 12 mg/dL，故給予 hydrocortisone 20 mg/kg/day 分次靜脈輸注，連續輸注 3 天之後劑量逐漸減少。<sup>4</sup>

另外，開放性動脈導管早產兒有靜脈輸注 indomethacin 0.3 mg/kg 之後的血糖值比沒有治療的早產兒明顯降低。接受輸注 indomethacin 的 25 個案例中有 3 位的血糖值低於 40 mg/dL，而 22 個對照組案例則沒有早產兒發生低血糖現象，因此，治療組的血糖值與其 indomethacin 的血中濃度呈相反比值。<sup>5</sup> 有一篇 6 個早產兒的研究報告結果也類似。<sup>6</sup> 在一篇關於藥物引起的低血糖症的系統性分析研究報告中提及納入的 43 例新生兒接受注射 indomethacin 治療開放性動脈導管者有 3 例發生低血糖的不良反應。<sup>7</sup>

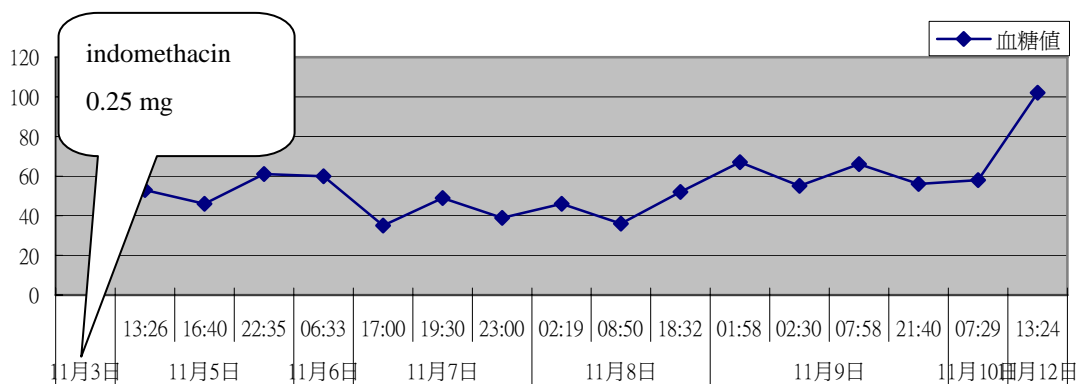
附圖一



附表一

藥品名稱	劑量	用法	途徑	97/10/23	24	25	26	27	28	29	30	31	11/1	2
Ampicillin 500mg/VI	75mg	Q12H	IVD	v	v	v	v	v	v					
Gentamicin 80mg/2ml/Vial	2.4mg	QD	IVD	v	v	v	v							
Indomethacin sodium 1mg/VI	-	STAT	IVD		0.28	0.13	0.28							
Glucose 10% 500ml/BT	-	QD	IVD	4.3 ml/hr	4.7 ml/hr									
Glucose 50% 20ml/Amp	-	QD	IVD						Taita No.5 80 ml + Glucose 50% 5.3 ml, keep 6.2 ml/hr					
Aminosteril Infant 10% 100ml/BT	-	QD	IVD		1 - 1.1 ml/hr (1 g/ kg/ day)			2.2 - 2.4 ml/hr (2-2.5 g/ kg/ day)						
Taita No.5 400ml/BT(複方)	-	Q1H	IVD		5.2 ml/hr	4.4 - 4.7 ml/hr								
Furosemide 20mg/2ml/Amp	1mg	STAT	IVD				v							
Hydrocortisone 100mg/Amp	4mg	Q12H	IVD							v	v	v		

附圖二

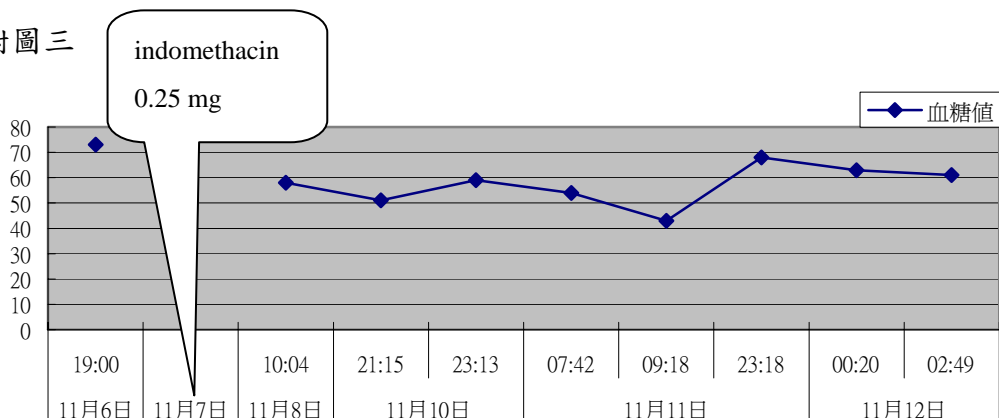


附表二

藥品名稱	劑量	用法	途徑	97/11/3	4	5	6	7	8	9	10
Ampicillin 500mg/VI	55mg	Q12H	IVD	v	v	v	v	v	v		
Gentamicin 80mg/2ml/Vial	3mg	QD	IVD	v	v	v	v				
Indomethacin sodium 1mg/VI	0.25mg	STAT	IVD	v							
Glucose 10% 500ml/BT	-	QD	IVD	3.5 ml/hr							
Glucose 50% 20ml/Amp	-	QD	IVD					Taita No.5 90 ml + Glucose 50% 19 ml, keep 3.3 ml/hr		Taita No.5 90 ml + Glucose 50% 26 ml, keep 4 ml/hr	
Aminosteril Infant 10% 100ml/BT	-	QD	IVD			1 ml/hr (1 g/ kg/ day)		2 ml/hr (1.5-2 g/ kg/ day)			
Taita No.5 400ml/BT(複方)	-	Q1H	IVD			3.1 - 4.6 ml/hr		2.3 - 3.5 ml/hr			



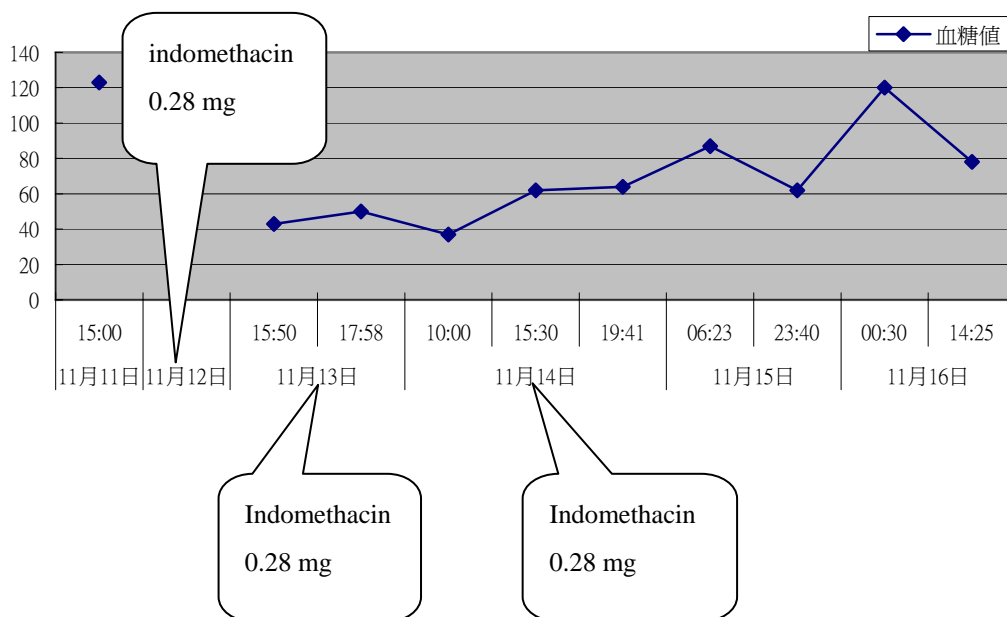
附圖三



附表三

藥品名稱	劑量	用法	途徑	97/11/6	7	8	9	10	11	12
Ampicillin 500mg/VI	70mg	Q12H	IVD	v	v	v	v	v		
Gentamicin 80mg/2ml/Vial	2.4mg	QD	IVD	v	v	v	v	v		
Indomethacin sodium 1mg/VI	0.25mg	STAT	IVD		v					
Glucose 10% 500ml/BT	-	QD	IVD	4.2 - 4.8 ml/hr						
Glucose 50% 20ml/Amp	-	QD	IVD					0.45% G/S 40 ml + Glucose 50% 10ml, keep 4.5 ml/hr		
Aminosteril Infant 10% 100ml/BT	-	QD	IVD				1.4 - 1.6 ml/hr			
Taita No.5 400ml/BT(複方)	-	Q1H	IVD				4.3 - 4.5 ml/hr			
Furosemide 20mg/2ml/Amp	1mg	STAT	IVD			v			1.5mg	
Ranitidine 50mg/2ml/Amp	1mg	Q12H	IVD					v	v	v
Tazocin 2.25g/vial	0.1125g	Q12H	IVD					v	v	v

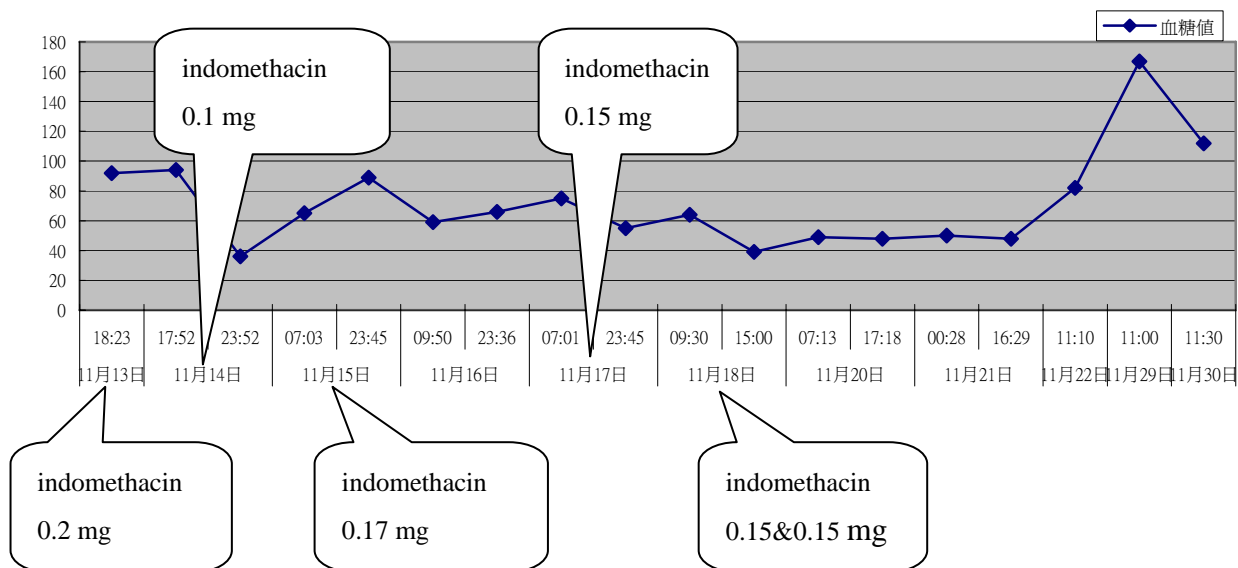
附圖四



附表四

藥品名稱	劑量	用法	途徑	97/11/11	12	13	14	15	16	17	18	
Ampicillin 500mg/VI	70mg	Q12H	IVD	v	v	v	v	v				
Gentamicin 80mg/2ml/Vial	4mg	QD	IVD	v	v	v	v	v	v	v		
Indomethacin sodium 1mg/VI	0.28mg	STAT	IVD		v	v	v					
Glucose 10% 500ml/BT	-	QD	IVD	4.2 – 5.5 ml/hr								
Glucose 50% 20ml/Amp	-	QD	IVD	Glucose 10% 85ml + Glucose 50% 5ml, keep 5.5-6 ml/hr								
Furosemide 20mg/2ml/Amp	1.5mg	STAT	IVD			v	1.5mg Q6H	Q8H				
Furosemide 10mg/ml	1mg	BID	PO						v	v	v	
Ranitidine 50mg/2ml/Amp	2.5mg	Q6H	IVD			v	v	v	v			
Digoxin elixir 50ng/ml	5ng	QD	PO					v	v	v	v	

圖五



附表五

藥品名稱	劑量	用法	途徑	97/11/13	14	15	16	17	18	19	20
Ampicillin 500mg/VI	50mg	Q12H	IVD	v	v						
Gentamicin 80mg/2ml/Vial	2.4mg	QD	IVD	v	v						
Indomethacin sodium 1mg/VI	0.2mg	STAT	IVD		0.1	0.17		0.15	0.15		
Glucose 10% 500ml/BT	-	QD	IVD		0.3 – 2.6 ml/hr						
Glucose 20% 20ml/Amp	-	QD	IVD		Glucose 10% 40ml + Glucose 20% 10ml keep 1.5-1.9ml/hr						
Tazocin 2.25g/VI (複方)	0.09g	Q8H	IVD		v	v	v	v	v	v	v
Teicoplanin 200mg/VI	80mg	QD	IVD		v	v	v	v	v	v	v
Aminosteril Infant 10% 100ml/BT	-	QD	IVD				0.2-0.6 ml/hr				
Taita No.5 400ml/BT(複方)	-	Q1H	IVD					1.7 ml/hr	3.1 ml/hr	2.3 ml/hr	

附表六

Naranjo scale 不良反應之評估：				
不良反應嚴重程度： <input type="checkbox"/> 自行緩解 <input checked="" type="checkbox"/> 需額外之醫療處理 <input type="checkbox"/> 增加住院天數 <input type="checkbox"/> 永久性傷害 <input type="checkbox"/> 死亡				
不良反應之可能性： <input type="checkbox"/> 確定 (≥9分) <input type="checkbox"/> 極可能 (5-8分) <input checked="" type="checkbox"/> 可能 (1-4分) <input type="checkbox"/> 可疑 (≤0分)				
問 題	是	否	不知道	分數
1.關於此不良反應，以前是否曾有報告？	+1	0	0	+1
2.此不良反應是否發生在投予該懷疑藥物之後？	+2	-1	0	+2
3.此不良反應是否在停用該藥後或投予拮抗劑後改善？	+1	0	0	+1
4.停藥後再度投予該藥，不良反應是否又發生？	+2	-1	0	0
5.是否有其他因素可能引起此不良反應？	-1	+2	0	-1
6.給予安慰劑後，此不良反應是否也會再發生？	-1	+1	0	0
7.該藥物血中濃度是否已達中毒濃度？	+1	0	0	0
8.藥物劑量與不良反應程度是否成正比？	+1	0	0	0
9.病人是否曾對此藥或類似藥物產生過相同之不良反應？	+1	0	0	0
10.是否有客觀事實證明此反應？	+1	0	0	+1
	總 分			+4

最後，值得一提的是，所有文獻報告與 indomethacin 治療相關的低血糖反應均無法確認由 indomethacin 引起，這些早產兒（包括本文五例）均有營養問題（如牛奶餵食，葡萄糖點滴等），或嚴重疾病（如心臟衰竭，呼吸窘迫症，感染及使用 indomethacin 後之腎衰竭）等易發生低血糖之危險因子，因此 indomethacin 直接引起低血糖之相關性的證據不高。<sup>7</sup> 雖然 indomethacin 引起低血糖之因果相關證據不高，但

這些低血糖的觀察提醒吾人於開放性動脈導管早產兒（有多重低血糖危險因子）使用 indomethacin（可能是這些病人稍易發生低血糖）必須監測血糖值，以避免低血糖的發生。

### 結論

由全國藥物不良反應通報資料庫中，擷取出 1998 年至目前有關 indomethacin sodium 注射針劑相關之不良反應通報案例共 5 件。<sup>8</sup> 本文中五個案例可以懷疑 indomethacin 在其

低血糖中扮演一定的角色，但無法全然歸責於這個藥物，因此，希望藉由本院所通報的五個案例與院內藥物不良反應通報小組經由藥物不良反應監控機制，繼續追蹤新生兒加護病房 indomethacin 使用案例的血糖變化，期與全國相關醫療人員一起為新生兒用藥安全把關。

### 參考文獻

1. Indomethacin package insert: OVATION pharmaceuticals revised July 2006 printed in USA.
2. Clement C.S. Hsu, MD, FACP, FIDSA. Handbook of Clinical Laboratory Tests 1999; p20.
3. Michael S. Kramer, MD; John M. Leventhal, MD; Tom A. Hutchinson, MB; Alvan R. Feinstein, MD; An Algorithm for the Operational assessment of Adverse Drug Reactions. JAMA 1979; 242:7.
4. Hosono S, Ohno T, Ojima K, et al: Intractable hypoglycemia following indomethacin therapy for patent ductus arteriosus. *Pediatr Int* 2000; 42:372-374.
5. Yeh KC: Indomethacin and indomethacin sustained release - A comparison of their pharmacokinetic profiles. *Semin Arthritis Rheum* 1982; 12:136-141.
6. Lilien LD, Srinivasan G, Yeh TF, et al: Decreased plasma glucose following indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Pharmacol* 1985; 5:73-77.
7. M. Hassan Murad, Fernando Coto-Yglesias, Amy T. Wang, Nasim Sheidaee, Rebecca J. Mullan, Mohamed B. Elamin, Patricia J. Erwin, and Victor M. Montori; Drug-Induced Hypoglycemia: A Systematic Review. *J Clin Endocrinol Metab*, March 2009, 94(3):741 - 745.
8. 全國藥物不良反應通報資料庫中，擷取於1998年至目前之 indomethacin sodium 注射針劑 ADR 通報。