

미숙아 동맥관 개존 치료에서 indomethacin과 ibuprofen의 효과

고려대학교 의과대학 소아과학교실

최옥선 · 신정연 · 최병민 · 은백린 · 유기환 · 홍영숙 · 이주원

The effects of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants

Wooksun Choi, M.D., Jung-Yeon Shin, M.D., Byung Min Choi, M.D., Kee Hwan Yoo, M.D.
Baik-Lin Eun, M.D., Young Sook Hong, M.D. and Joo Won Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : This study was conducted to compare the efficacy and safety of ibuprofen and indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants and to determine whether ibuprofen can be an alternative drug.

Methods : A total of 32 preterm infants with symptomatic PDA were enrolled in the study. Twelve infants received intravenous ibuprofen 10 mg/kg, followed by 5 mg/kg after 24 and 48 hours. As a comparative group, twenty premature infants received three doses of indomethacin 0.1-0.2 mg/kg every 12 hours.

Results : PDA was closed in 11 of 12 infants of the ibuprofen group (92 percent) and in 18 of 20 infants of the indomethacin group (90 percent). Serum sodium concentration decreased along with time significantly ($P < 0.0001$) and to its lowest level at 48 hours after administration of the third dose ($P = 0.0011$) in both groups, but showed no significant difference between two groups. Serum BUN and creatinine concentrations were not changed significantly before or after treatment in each group and showed no difference between the two groups. The amount of urine output did not change along with time significantly in both groups ($P = 0.0725$), and showed no significant difference between two groups.

Conclusion : Ibuprofen has similar effects to indomethacin in the rate of PDA closure and complication when compared. It has similar changes in serum sodium level and complications when compared to indomethacin for the treatment of PDA in preterm infants. Therefore, intravenous ibuprofen may be used as an alternative agent in the treatment of symptomatic PDA in preterm infants. (*Korean J Pediatr* 2006;49:1315-1323)

Key Words : Ibuprofen, Indomethacin, Patent ductus arteriosus

서 론

미숙아에서 혈액학적으로 의미있는 동맥관 개존(hemodynamically significant patent ductus arteriosus)은 동맥관을 통한 좌우 단락의 증가로 인해 임상적으로 심부전, 폐울혈, 간비대, 호흡곤란 증후군의 악화, 뇌실 내 출혈, 신기능 장애 그리고 피사성 장염의 빈도를 증가시키게 되어, 이로써 미숙아의 이환율과

사망률에 중요한 영향을 미치게 된다¹⁻³). 따라서 혈액학적으로 의미있는 동맥관 개존이 있는 미숙아를 적절한 시기에 감별 진단하여 적절한 치료를 시행하는 것은 매우 중요하다.

일반적으로 미숙아 동맥관 개존은 수분 제한, 빈혈 교정 및 대사성 산혈증 교정과 같은 대증 요법만으로도 자연 폐쇄되게 된다. 하지만 이와 같은 보존적 치료로 동맥관이 폐쇄되지 않고 혈액학적으로 의미있는 동맥관 개존으로 진행되는 경우에는 약물 치료나 수술적인 치료가 필요하게 되는데, 일반적으로 cyclooxygenase 억제제와 같은 약물 치료를 우선 시행하게 되며 일정 횟수를 투여한 후에도 동맥관이 폐쇄되지 않거나 약물의 금기 사항이 있는 경우에는 수술적인 동맥관 결찰술을 시행하게 된다^{4,5}).

접수 : 2006년 8월 16일, 승인 : 2006년 9월 13일
책임저자 : 홍영숙, 고려대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Young Sook Hong, M.D., Ph.D.
Tel : 02)818-6128 Fax : 02)858-9396
E-mail : yshong23@hanmail.net

미숙아 동맥관 개존의 치료에 사용되는 대표적인 약물인 indomethacin은 지난 30년 간 사용되어 좋은 치료 성적을 내어 왔으나 치료 시작 시기, 용량 및 기간 등에 있어 확립된 치료 방침은 있지 않은 상태이다. Indomethacin을 투여하는 방법은 치료자마다 다소 차이가 있으나, 일반적으로 indomethacin을 투여하는 시점을 기준으로 3가지 방법으로 구분된다. 동맥관 개존의 임상 증상의 발현과는 상관없이 출생 24시간 이내에 투여하는 예방적 치료 방법(prophylactic), 동맥관 개존에 의한 심부전과 같은 임상 소견의 발생을 기준으로 구분하여 심부전과 같은 심각한 임상 증상이 나타나기 전에 치료하는 증상 전 치료 방법(presymptomatic) 그리고 뚜렷한 심각한 임상 증상이 나타난 후에 치료하는 증상 후 치료 방법(symptomatic)이다. 지금까지의 치료 방법에 따른 연구 결과를 토대로 시행한 메타분석(meta-analysis)에 의하면 예방적 치료 만이 임상적 증상이 있는 동맥관 개존(symptomatic patent ductus arteriosus, 이하 sPDA이라 함)의 발생 빈도와 중증의 뇌실내 출혈 빈도를 감소시킬 뿐 세가지 치료법 모두 사망률, 만성 폐질환, 신경학적 후유증 및 미숙아 망막증의 위험도를 감소시킨다는 뚜렷한 증거와 분석은 없는 상태이며 단지 투여 시점과 상관없이 indomethacin 투여는 동맥관 개존의 수술적 치료의 필요성만을 감소시킨다고 보고되고 있다⁶⁻⁸⁾. 또한 indomethacin은 동맥관 뿐 아니라 다른 장기의 혈관을 수축시켜 신혈류량 감소 및 기능 저하^{9, 10)}, 괴사성 장염, 장출혈 및 천공¹¹⁾, 뇌혈류량과 혈류속도의 감소¹²⁾ 등을 일으킨다고 보고되었으며 이러한 부작용으로 인해 좀더 안전한 대체 약물에 대한 연구가 이루어지게 되었다.

그중 ibuprofen은 비스테로이드성 소염제로서 프로피온산 유도체의 비선택성 cyclooxygenase 억제제이다. 이 약제 역시 indomethacin과 같이 동맥관을 폐쇄시키는 동등한 효과를 보이지만 위장관, 신장 및 뇌의 혈액학적 이상, 대사 변화는 indomethacin에 비해 빈도가 적은 것으로 보고되고 있으며¹³⁻¹⁶⁾ 일부 동물 실험 연구에서는 뇌혈류의 자가 조절 기능을 증대시켜 신경계 보호 효과도 보고된 바 있다¹⁷⁾. 일반적으로 sPDA가 확인된 후 ibuprofen을 사용한 연구들이 대부분이며 일부 예방적 요법으로 시행한 연구도 있으나 아직까지 최적의 치료 시작 시기 및 장기적 결과에 대한 투여군간 비교는 없어 치료 방침에 있어 확정된 바는 없는 실정이며, 아직까지 국내에서는 미숙아의 sPDA에 대한 약물 치료로서 정주용 ibuprofen의 사용에 대한 임상적 문헌 보고는 없는 실정이다.

따라서 저자들은 국내에서는 아직 사용 경험이 없는 정주용 ibuprofen을 증상 전 치료 방법으로 투여하여, 기존의 약물 치료 방법이었던 정주용 indomethacin과 비교 분석함으로써 미숙아 동맥관 개존 치료에 있어서 ibuprofen의 효능과 안전성 등을 알아보고자 전향적인 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1) Ibuprofen 투여군

2005년 4월부터 2005년 12월까지 고려대학교 의료원 안산병원에서 출생한 제태연령 25주 이상 34주 미만의 미숙아 중 sPDA로 확진된 12명의 환아를 대상으로 동맥관의 단락여부와 단락량을 출생 후 12시간, 24시간과 48시간에 심장 초음파를 이용하여 전향적으로 조사하였다. 또한 이들이 출생 후 sPDA로 진행되는지 여부를 알기 위해 동맥관 개존의 임상 증상과 심장 초음파 소견을 지속적으로 관찰하였다. 난원공 이외의 선천성 심장 질환이나 그 밖에 다른 장기의 기형이 있는 경우와 신생아 지속성 폐고혈압증, 산모가 감염이 있는 경우에는 연구 대상에서 제외시켰다. 약물이 투여된 환자 중 11례는 퇴원시까지 생존하였으나 1례는 생후 53일에 패혈증으로 사망하였다.

2) Indomethacin 투여군

대조군으로 2003년 2월부터 2005년 3월까지 sPDA로 진단받고 indomethacin을 투여한 미숙아를 대상으로 하였으며 후향적으로 ibuprofen 투여군과 비슷한 출생 체중(± 100 g 이내)과 제태 연령(± 7 일 이내)을 가지고 최소 3회 이상 약물이 투여된 환자 20명을 선택하여 비교 분석하였다. 저자들은 대조군 선택시 이 두가지 항목 이외에 다른 고려 사항은 제외하여 객관성을 유지하고자 하였다. 이 중 18례는 퇴원시까지 생존하였으나, 2례는 모두 패혈증으로 각각 생후 15, 16일에 사망하였다.

2. 방 법

1) 치료 지침

본 신생아 집중치료실에서는 동맥관 개존에 의한 뚜렷한 임상 증상인 심부전 증상이 나타나기 전에 indomethacin 또는 ibuprofen을 투여하는 증상 전 치료 방법을 동맥관 개존의 치료 지침으로 정하고 있다. 따라서 동맥관 개존의 초기 증상이 의심될 경우 수분 제한과 같은 보존적 치료를 우선 실시하며 관찰한다. 반면 동맥관 개존의 증상으로 수축기 혹은 연속적 심잡음, 저혈압, 분당 160회 이상의 빈맥, 넓은 맥압에 의한 도약맥(bounding pulse), 심첨부의 과도한 박동, 흉부 방사선 사진에서의 심장 비대나 폐울혈 등 임상 소견이 두 가지 이상 있으면서 color Doppler mapping 기법으로 동맥관을 통한 큰 단락이 확인될 때에 sPDA로 정의하고 일차적으로 cyclooxygenase 억제제인 indomethacin이나 ibuprofen을 투여하였고 1차 투여 후에도 동맥관이 폐쇄되지 않은 환아는 합병증과 약물 투여 금기 여부를 재확인하고 임상적 증상에 따라 indomethacin 또는 ibuprofen을 추가로 투여하였다.

2) 약물 투여 방법

본 연구는 약물 사용 전 모든 환자의 보호자에게 충분한 설

명을 하였고 사용동의서를 받아 실시하였다.

(1) Ibuprofen 투여군

Ibuprofen lysine(Arfen, Lisapharma, Erba, Como, Italy)는 10 mg/kg/dose로 첫 투여를 시행하고 24시간 간격으로 5 mg/kg/dose를 2회 더 투여하였다. 투여 방법으로는 동봉된 0.9% 생리식염수 3 mL에 녹인 후 계산된 용량을 채취하여 15분간 정맥 투여하였다. 약물 용량 및 간격은 미숙아를 대상으로 이루어진 외국의 문헌을 참고하여 시행하였다¹⁸⁾.

(2) Indomethacin 투여군

Indomethacin(Indocin, Merck Sharp and Dohme, West Point, Pennsylvania, U.S.A.)은 첫 투여시간이 생후 48시간 이전인 경우 0.2 mg/kg/dose로 시작 후 12시간 간격으로 0.1 mg/kg/dose를 2회 더 정맥 투여하였고 생후 48시간 이후인 경우 0.2 mg/kg/dose의 용량을 12시간 간격으로 3회 정맥 투여하였으며 각 경우 모두 주사용 0.9% 생리식염수 2 mL에 희석하여서 15분 이상 주사하였다.

두 군 모두 약물 투여의 상대적인 금기 사항으로는 1) 중증 전신 감염이 있을 경우 2) 약물 투여 전 48시간 이내에 뇌실내 출혈이 생긴 경우 3) 위장관 출혈, 폐출혈 등 현성 출혈이 있는 경우 4) 괴사성 장염이 있거나 의심되는 경우 5) blood urea nitrogen(BUN)이 40 mg/dL 이상이거나 혈청 creatinine 농도가 1.4 mg/dL 이상인 경우 6) 혈소판이 60,000/mm³ 이하인 경우 7) 약물 투여 8시간 전에 시행한 소변량이 1 mL/kg/hr 이하인 경우로 정했으나 임상적 상태를 확인하면서 투여 시행을 결정하였으며 동맥관 폐쇄가 일어나지 않은 경우에는 수술적 치료를 시행하였다.

3) 평가 방법

(1) 심장 평가

각군 모두 1인 검사자가 Acuson Cypress(Acuson Corporation, Mountain Drive, California, U.S.A.) 이동식 심장 초음파로 7-MHz 탐촉자를 이용하여 Doppler 혈류를 측정하고 color Doppler mapping 기법으로 약물 투여 전 및 약물 3회 투여 종료 24시간 후에 시행하여 동맥관 단락 정도, 좌심방/대동맥비(LA/Ao) 및 좌측 폐동맥 확장기 전방향 최대 혈류 속도(Diastolic Flow Velocity of the Left Pulmonary Artery, DFLPA) 등을 각각 측정, 재평가하였고 이 때 단렸을 경우 동맥관 폐쇄로 정의하였고 단락하지 않아 두번째 주기의 약물 사용이 이루어진 경우를 폐쇄 실패로 간주하였다.

(2) 신기능 평가

약물 사용 전과 후의 혈청 나트륨 농도, 혈청 BUN 농도, 혈청 creatinine 농도, 소변 배설량을 측정하였다. 혈액 검사는 첫 회 약물 투여 직전과 매회 투여 전 그리고 3회 종료로부터 24시간 및 48시간 후 등 5회 시행한 수치를 사용하였다. 첫번째 주기에서 폐쇄가 일어나지 않아 두번째 주기로 넘어간 경우에 시행한 혈액검사 수치는 계산에 포함시키지 않았다. 소변 배설량은 치료 이전 배설량의 경우 각 군 모두 첫 약물 투여 24시간 이전

부터 약물 투여 시작때까지의 양으로 정의하였으며 치료 이후 배설량은 매회 투여 사이에 얻어진 소변량과 약물 3회 투여 종료시부터 24시간 및 48시간 동안의 결과를 얻어 비교하였다.

(3) 주산기 합병증 평가

발생 빈도 및 임상적 경과에 대한 비교 분석을 위해 뇌 초음파 검사는 생후 3-4일에 시행하였으며 약물 사용 전에 뇌실내 출혈이 없음을 확인하였다. 약물 투여 종료 후에는 1-2주 간격으로 정기적으로 시행하였고 퇴원 전에 다시 실시하여 뇌실내 출혈이나 뇌실주위 백질연화증이 발생하거나 의심되는 경우 병변의 진행을 관찰하였다. 미숙아 망막증 발생 여부를 확인하기 위해 생후 5주째부터 안과 전문의가 2-3주 간격으로 정기적인 검사를 시행하였으며 미숙아 망막증이 발생한 경우 진행 정도를 확인하기 위해 3-7일 간격으로 추적 검사를 실시하였다. 기관지 폐이형성증은 Jobe와 Bancalari¹⁹⁾의 진단 기준에 따라 재태 기간 32주 미만인 미숙아는 평가시점을 월경 후 주령 36주와 퇴원 시점 중 빠른 시기에 21%가 넘는 산소를 적어도 28일 이상 투여한 시점에서 중증도를 나누었으며 재태 기간 32주 이상인 미숙아는 평가시점을 생후 28일에서 56일 사이 또는 퇴원 시점 중 빠른 시기에 흡인 산소 농도 21%가 넘는 산소를 적어도 28일 이상 투여한 시점에서 중증도를 분류하였다.

3. 통계 처리

모든 자료의 분석은 SAS(version 9.1)를 이용하였다. 이산변수의 분석에는 Chi-square, Fisher's exact test를 이용하였고 연속변수의 평균값의 분석시 repeated measure ANOVA, Wilcoxon's rank sum test를 이용하였다. 모든 값은 평균과 표준 편차로 표시하였으며, P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 론

1. 대상 환자의 특징

각 군 환자의 성별, 출생 체중, 재태 기간, 분만 방법, 1분 및 5분 Apgar 점수, 심폐소생술 시행 여부, 출생 후 첫 약물 치료 시행 시간, 신생아 호흡곤란증 정도, 폐표면활성제 사용 횟수 및 인공호흡기 사용 여부에 대한 조사를 하여 군간 특징에 차이가 있는지 알아보았으나 통계적으로 유의한 차이를 보이는 항목은 없었다(Table 1).

2. 약물 투여 시작 시간, 투여 횟수 및 동맥관 폐쇄율

출생후 약물 투여 시작 시간은 ibuprofen 투여군은 48.4±29.1시간, indomethacin 투여군은 57.7±32.5시간으로 indomethacin 투여군이 평균적으로 늦게 시행이 되었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 투여 횟수는 ibuprofen 투여군에서 6회(2 cycle; 35 mg/kg)를 투여한 경우가 1례, indomethacin 투

여군에서는 6회(2 cycle; 1.2 mg/kg)를 투여한 경우가 2례가 있었으며 통계적으로 투여 횟수에서 두 군간 유의한 차이는 없었으며 이로부터 폐쇄율은 각각 92%, 90%로 통계적으로 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 하지만 두번째 주기의 약물 투여 후 각 군의 1례에서 폐쇄되었으며 indomethacin 투여군에서 1례는 약물 치료 실패로 수술(PDA ligation with clip)을 시행하였다 (Table 2).

Table 1. Clinical Characteristics of the Ibuprofen and Indomethacin Group

	Ibuprofen Group (n=12)	Indomethacin Group (n=20)	P value
Gestational age(weeks)	27.7±1.9	28.3±2.3	0.3774*
Birth weight(g)	1,063±335	1,126±312	0.7228*
Sex(M:F)	3:9	12:8	0.0548 [†]
Antenatal steroid(%)	9(75%)	15(75%)	1.0000 [‡]
Delivery : V/C	4/8	8/12	1.0000 [‡]
Resuscitation at birth(%)	6(50%)	12(60%)	0.2883
Apgar score			
1 min	4.2±2.3	4.1±1.3	0.8306*
5 min	5.9±1.9	6.4±1.5	0.3711*
Surfactant			
1 dose	5(41.7%)	6(30%)	0.5912 [‡]
≥2 dose	5(41.7%)	12(60%)	
Ventilator	12(100%)	19(95%)	1.0000 [‡]

Values are expressed as mean±SD or number(%) of infants. Abbreviations : V, vaginal delivery; C, cesarean section

*P values are for Wilcoxon's rank sum test

[†]P value is for Chi-square test

[‡]P values are for Fisher's exact test

Table 2. Efficacy of Treatment in the Ibuprofen and Indomethacin Group

	Ibuprofen Group (n=12)	Indomethacin Group (n=20)	P value
Ductal closure(%)	11 (91.6)	18 (90)	1.000
Ductal ligation(%)	0 (0)	1 (5)	1.000

Table 3. Serum Sodium in the Ibuprofen and Indomethacin Group

Serum sodium (mEq/L)	Ibuprofen Group (n=12)	Indomethacin Group (n=20)	P value	Contrast: pre-treatment		
Pre-treatment	140.9±2.5	144.0±5.7	Group	0.0692	Time	Group
Before second dose	142.4±5.6	144.4±5.2	Time	<0.0001	0.4318	0.9302
Before third dose	149.8±5.8	143.0±5.8	Time*Group	0.9290	0.5735	0.9043
24 h after third dose	138.1±7.6	141.9±4.9			0.0739	0.6477
48 h after third dose	136.5±4.9	139.4±3.3			0.0011	0.9455

P values are calculated by repeated measure ANOVA

3. 약물 투여 전후의 신기능 변화 비교

1) 혈청 나트륨 농도

두 군간 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.0692$). 그러나 투여 시기에 따라 유의하게 감소하였으며($P<0.0001$), 투여전에 비해 3차 용량 투여 48시간 이후에 의미있게 감소하였다($P=0.0011$, Table 3, Fig. 1).

2) 혈청 BUN 농도와 혈청 creatinine 농도

혈청 BUN 농도는 두 군 모두 투여 전보다 2차 투여 전 평균적으로 상승하다가 3차 투여전, 투여 종료 24시간 후까지 점차 낮아졌고 투여 종료 48시간 후에 수치가 증가하였다. 그러나 통계적으로 두 군간에 유의한 차이가 없었으며($P=0.5972$) 투여 시기에 따른 유의한 변화도 보이지 않았다($P=0.5919$, Table 4).

혈청 creatinine 농도 또한 ibuprofen군이나 indomethacin군 간 비교에서 통계학적으로 의미있는 변화는 없었다($P=0.8372$). 투여 시기에 따른 비교에서도 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.8745$, Table 5).

3) 소변 배설량

두 군 모두 2차 약물 투여 후 소변량이 감소하다가 투여 종료 후 회복되는 경향을 보였으나 두 군간 통계학적으로 전후 수치의 의미있는 변화는 없었다($P=0.0673$). 투여시기에 따른 비교

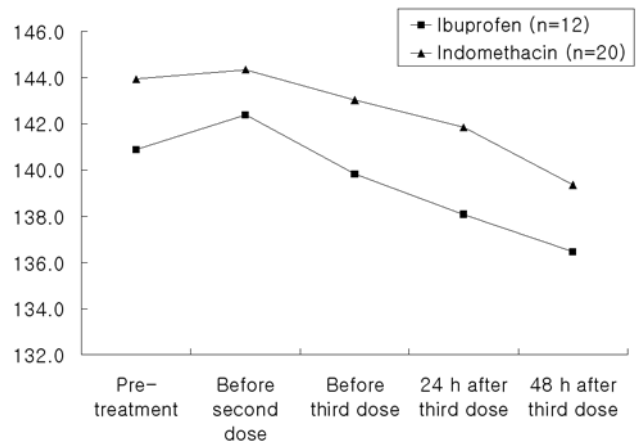


Fig. 1. Changes in serum sodium in the ibuprofen group and indomethacin group.

Table 4. Serum BUN in the Ibuprofen and Indomethacin Group

Serum BUN(mg/dL)	Ibuprofen Group (n=12)	Indomethacin Group (n=20)		P value
Pre-treatment	24.3±8.6	20.4±14.5	Group	0.5972
Before second dose	27.1±12.9	28.3±16.1	Time	0.5919
Before third dose	25.1±12.2	25.5±13.9	Time*Group	0.8769
24 h after third dose	24.6±15.5	21.8±11.5		
48 h after third dose	32.7±18.6	25.1±11.7		

P values are calculated by repeated measure ANOVA

Table 5. Serum Creatinine in the Ibuprofen and Indomethacin Group

Serum creatinine (mg/dL)	Ibuprofen Group (n=12)	Indomethacin Group (n=20)		P value
Pre-treatment	1.18±0.32	1.05±0.35	Group	0.8372
Before second dose	1.19±0.25	1.15±0.29	Time	0.8745
Before third dose	1.18±0.23	1.08±0.24	Time*Group	0.7282
24 h after third dose	1.20±0.25	1.13±0.31		
48 h after third dose	1.25±0.34	1.29±0.40		

P values are calculated by repeated measure ANOVA

Table 6. Urine Output in the Ibuprofen and Indomethacin Group

Urine Output (ml/kg/hr)	Ibuprofen Group (n=12)	Indomethacin Group (n=20)		P value
Pre-treatment	3.9±1.8	3.7±1.4	Group	0.0673
Before second dose	4.5±1.7	3.6±1.7	Time	0.0725
Before third dose	3.9±1.2	2.8±1.2	Time*Group	0.5998
24 h after third dose	3.7±1.1	3.1±1.3		
48 h after third dose	4.3±1.3	3.3±1.4		

P values are calculated by repeated measure ANOVA

에서도 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(P=0.0725, Table 6, Fig. 2).

4. 주산기 합병증 및 임상적 경과

뇌실내 출혈, 뇌실주위 백질연화증, 괴사성 장염 또는 장천공, 미숙아 망막증 및 만성폐질환의 발생률은 두 군간 차이는 없었다. 주산기 사망은 ibuprofen 투여군에서 1례, indomethacin 투여군에서 2례가 있었으며 모두 원내 세균 감염으로 인한 패혈증이 원인이었으며 생후 53일(ibuprofen 투여군) 및 생후 15, 16일(indomethacin 투여군)에 발생한 것으로 보아 투여 약물과는 상관이 없는 것으로 사료되었다. 인공호흡기 사용기간, 산소투여기간, 입원 기간, 경구 수유 시작 시간 및 출생 체중 회복 기간 등의 항목에서는 두 군간 유의한 차이는 없었다(Table 7).

고 찰

동맥관은 하행대동맥과 폐동맥을 연결하는 혈관으로 재태 기간 중 태아 순환에 있어서 매우 중요한 기능을 하고 있다. 이

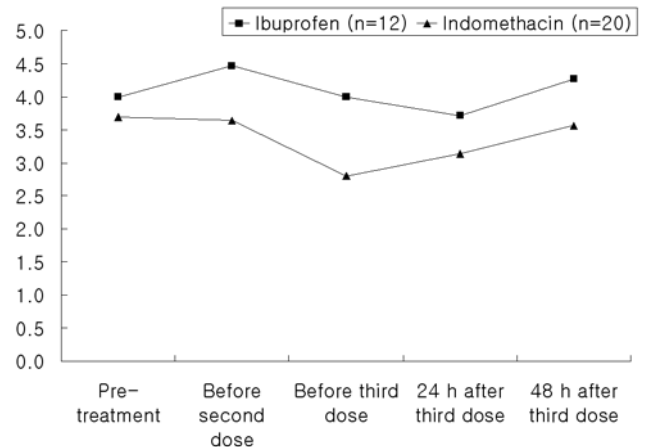


Fig. 2. Changes in urine output in the ibuprofen group and indomethacin group.

동맥관은 건강한 만삭아에서는 일반적으로 출생 후 첫 2-3시간 때부터 닫히기 시작하여 출생 후 24시간 이내에 약 50%에서 막히며 생후 72시간까지는 자연적으로 막히는 것으로 알려져 있다.

Table 7. Postnatal Outcome in the Ibuprofen and Indomethacin Group

	Ibuprofen Group(n=12)	Indomethacin Group(n=20)	P value
Death	1	2	1.0000*
Intraventricular hemorrhage	3	9	0.4519*
Periventricular leukomalacia	2	5	0.6833*
Necrotizing enterocolitis	1	4	0.6264*
Retinopathy of prematurity	1	6	0.2117*
Bronchopulmonary dysplasia	7	10	0.6474 [†]
Sepsis	4	12	0.1441 [†]
Duration of ventilatory support(days)	26.1±21.8	17.4±21.6	0.1291 [‡]
Duration of oxygen supply(days)	41.0±33.2	32.4±30.8	0.5128 [‡]
Duration of hospitalization(days)	66.0±29.3	62.5±27.2	0.7428 [‡]
Time to enteral feed(days)	8.2±5.7	8.3±4.4	0.8615 [‡]
Time taken to regain birthweight(days)	20.0±4.7	17.6±8.2	0.2832 [‡]

*P values are for Fisher's exact test

[†]P values are for Chi-square test

[‡]P values are for Wilcoxon's rank sum test

미숙아에서는 출생 후에 동맥관이 일정한 기간이 지나도 막히지 않고 지속적으로 열려있는 경우가 있는데 이러한 동맥관 개존은 재태 기간이 짧을수록 그 빈도가 증가하며 재태 기간이 28주 미만인 경우 약 60% 정도로 보고 되고 있다²⁰⁾. 미숙아에서 동맥관 폐쇄가 지연되는 요인으로는 호흡 곤란증후군에 의한 저산소혈증과 대사성 산증, 폐혈관 수축에 의한 폐동맥 고혈압, 전신적 저혈압 및 prostaglandin(PG)의 분비 등이 있다²¹⁾.

태생기 중 동맥관을 유지시키는데 중요한 역할을 하고 있는 물질로는 prostaglandin, nitric oxide 등이 있다. 특히 prostaglandin에는 PGE2, PGE2 α , PGD2, PGI2 그리고 TXA2 등의 5가지 주요 prostanoid가 있으며 이중 PGE2가 동맥관 개존에 가장 강력한 역할을 하고 있다. PGE2는 만삭아에 비해 미숙아에서 동맥관에 대한 민감도가 더 증가하며 이는 cyclooxygenase 억제제로 prostaglandin 합성을 차단하여 동맥관 폐쇄를 가능하게 한다²⁰⁾.

미숙아에 있어서 비특이적 prostaglandin 합성을 억제하는 cyclooxygenase 억제제인 indomethacin은 1976년에 Heymann 등이 임상에서 처음 치료 효과를 발표한 이후 예방적 및 혈액학적으로 의미있는 동맥관 개존 치료에 널리 사용되어 왔다. Yeh 등²²⁾은 위약 투여군에 비해 indomethacin 투여군이 확인한 임상적 호전 및 동맥관 폐쇄율을 보인다고 보고하였으며 이후 여러 연구에 따르면 현재까지 그 효과는 70-90% 정도로 알려져 있다^{23, 24)}. 이 외 indomethacin 투여시 문제가 되는 것은 합병증이 동반될 수 있다는 점이다. 이는 동맥관 뿐 아니라 다른 장기의 혈관을 수축시켜 신혈류량 감소 및 기능 저하, 괴사성 장염, 장출혈 및 천공, 뇌혈류량과 속도의 감소 등을 일으킬 수 있는 것으로 보고되었다^{25, 26)}. 이러한 부작용으로 인해 좀더 안전한 대체 약물로서 ibuprofen에 대한 연구가 이루어졌다.

Desfrere 등¹⁸⁾은 일부 약동학 연구를 바탕으로 이중맹검법을 이용하여 적정 ibuprofen 용량 및 용법을 확인하는 연구를 시행

한 결과 월경후 연령 27-29주인 미숙아에서 동맥관 폐쇄율이 높으면서 신기능 저하를 포함한 부작용이 가장 낮은 최적의 방법은 초회 10 mg/kg 투여 후 24시간 간격으로 5 mg/kg 씩 2회 투여하는 용법이라고 결론을 내렸다. 하지만 이 또한 최적의 용법 및 용량을 찾기 위해서 부가적인 연구가 더 필요한 상태이다.

Ibuprofen은 유럽에서도 근래 정주용 ibuprofen tris-hydroxyamino-methane(THAM)이 나오기 전에는 근육용 ibuprofen L-lysine을 정주로 사용해온 형편이다. 하지만 Gournay 등²⁷⁾의 보고에 의하면 ibuprofen THAM을 예방적 요법으로 사용한 3명의 미숙아에서 급성 저산소증과 폐고혈압이 발생하여 연구를 중단하였다고 하였다. 이는 알칼리성 완충용매의 산성화로 침전물 발생이 발생하여 이것이 폐색전을 일으키고 출생 후 6시간 이전에 정상적으로 발생하는 폐혈관 확장 및 저항의 감소를 인위적으로 차단함으로써 발생한 것으로 추측하고 있다. 따라서 정주용 ibuprofen THAM을 사용할 경우이라도 주의를 요한다.

증상성 또는 심초음파로 확진된 동맥관 개존의 폐쇄율을 비교한 일부 연구에서 ibuprofen의 폐쇄율은 평균 66-100%이었다²⁸⁾. Thomas 등²⁸⁾은 9개 무작위 임상시험을 meta-analysis 방법으로 확인한 결과 ibuprofen과 indomethacin간의 폐쇄율에 있어서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 본 연구 결과도 두 군간 폐쇄율은 차이가 없어 ibuprofen은 indomethacin과 동등한 효과의 약물임을 확인할 수 있었다. 본 연구에서는 각 약물을 3회 투여 또는 6회 투여를 시행한 연구만을 대상으로 하였기에 2회 또는 4회, 5회 투여 후 폐쇄율에 대한 결과를 알지 못해 이후 더 많은 연구가 이루어져야 한다고 생각한다.

Gersony 등²³⁾과 Hammerman¹⁾에 따르면 각 약물에 의한 동맥관 개존 폐쇄율은 재태기간과 연관이 있는 것으로 보고하고 있는데 Lago 등²⁹⁾의 연구에 의하면 재태연령 28주 미만의 미숙아에서는 28주 이상의 미숙아에 비해 두 약물 모두 2 cycle 사

용 후 동맥관 폐쇄가 일어나지 않아 수술한 비율이 통계적으로 유의하게 높았다. 하지만 역시 재태 연령과는 상관없이 1 cycle 후 또는 2 cycle 투여 후의 동맥관 폐쇄율은 두 군간 차이는 없었다.

Kang 등²⁶⁾은 indomethacin 투여 후 혈청 나트륨의 농도를 시간대별로 연속 측정하였는데 투여 전후로 유의한 감소가 있었다고 보고하였다. 한편 Zanardo 등³⁰⁾은 indomethacin과 ibuprofen 투여군 모두에서 투여 전후로 유의한 변화는 없었다고 보고하였다. 본 연구에서의 혈청 나트륨 농도는 indomethacin과 ibuprofen 투여군 모두에서 투여전보다 시간에 따라 유의한 감소를 보였다. 특히 3차 용량 투여 48시간 이후에 투여전보다 유의하게 감소하였다. Lago 등²⁹⁾과 Van Overmeire 등³¹⁾의 연구결과에 따르면 sPDA 치료시 ibuprofen과 indomethacin의 투여 전후를 비교하여 분석한 결과 indomethacin의 투여시 전후 소변량의 감소와 함께 혈청 BUN 농도와 혈청 creatinine 농도가 더 증가하고 사구체 여과율이 더 감소한다고 하였다. 하지만 일부 연구에서는 indomethacin의 투여 후 혈청 creatinine 농도의 차이가 없었다는 보고도 있었다^{32, 33)}. 본 연구에서도 indomethacin 투여군에서 투여 전과 중간 그리고 종료 후의 농도 차이는 없었으나 대상 환자 수가 적어서 큰 의미를 부여하기는 어려울 것이라 생각한다. Lago 등²⁹⁾은 ibuprofen을 투여한 군에서 투여 전후의 혈청 BUN 농도와 혈청 creatinine 농도는 차이가 없었다고 보고하였으며 본 연구의 결과도 통계적으로 차이가 없었다. 또한 이들은 소변량의 감소율에 있어서도 indomethacin 투여군에서는 두번째와 세번째 약물 투여가 있을 때 두드러졌고 치료 종료 후 24시간 후에 이러한 증상이 소실되었는데 본 연구에서는 두 군 모두에서 의미있게 소변량이 감소한 구간은 없었고 소변량도 두 군간 통계학적인 차이는 없었다. Su 등³⁴⁾은 군간 비교에서 약물 투여 전후의 소변량을 시간별로 비교하였는데 indomethacin 투여군에서 첫 투여 24시간 쯤의 소변량이 동시간 때의 ibuprofen 투여군의 소변량에 비해 유의하게 낮았다. Thomas 등²⁸⁾은 6개의 임상시험 결과를 가지고 meta-analysis 방법을 이용하여 ibuprofen과 indomethacin의 치료에 의한 소변량의 변화를 비교 분석하였는데 ibuprofen을 사용하였을 때 유의하게 소변량 감소가 적었다고 하였다.

Zanardo 등³⁵⁾은 같은 비스테로이드성 항염증 약물임에도 불구하고 indomethacin을 사용하였을 경우 ibuprofen에 비해 신기능과 소변량의 감소가 더 큰 것은 단지 신혈관의 확장과 수축에 영향을 미치는 prostaglandin합성 억제 정도의 차이뿐 아니라³²⁾ indomethacin은 소변으로 항이노호르몬의 배출을 더 많이 감소시켜 소변내 나트륨과 삼투압이 감소되기 때문이라고 하였다.

Mosca 등³⁶⁾은 indomethacin과 ibuprofen의 투여 후 뇌혈류의 변화에 대하여 언급하였는데 indomethacin 투여군에서 뇌혈류속도, 뇌혈류량 그리고 산화된 시토크롬산화효소(cytochrome oxidase) 농도가 유의하게 감소되었으며 이것으로부터 ibuprofen

치료가 indomethacin에 비해서 뇌관류 및 산소 이용이 더 양호하다고 주장하였다. 또한 Patel 등¹⁴⁾도 ibuprofen 투여군과는 달리 indomethacin 투여군에서 뇌혈류속도와 뇌혈류량이 유의하게 감소하였을 뿐만 아니라 첫번째 투여 후 및 24시간 후 뇌의 산소 공급이 감소되었음을 확인하여 ibuprofen이 뇌혈역학적 이상 소견의 발생률이 더 적다고 보고하였다. 그러나 여러 임상시험에서 indomethacin의 투여가 ibuprofen에 비해 뇌실내 출혈의 빈도를 증가시킨다는 보고는 없으며 신경 발달에 관한 장기적인 비교도 아직까지 보고된 바가 없는 상태이다^{29, 32, 34)}.

2005년에 Cochrane Neonatal Group³⁷⁾에서 7개의 임상 시험을 meta-analysis 방법으로 분석하여 두 약물의 sPDA 치료에 대한 임상 결과를 발표하였는데 사망률, 수술 시행 빈도, 인공호흡기 사용 기간, 백질연화증, 괴사성 장염, 미숙아 망막증, 패혈증 및 입원 기간에서 두 군간 통계적인 유의한 차이는 없었으며 단지 ibuprofen 투여군에서 기관지폐이형성증의 위험이 증가하였다고 하였다.

현재까지 예방적 치료법으로 ibuprofen과 indomethacin을 사용하여 서로 비교한 연구는 없는 실정이다. 하지만 최근 Van Overmeire 등³⁸⁾과 Gournay 등³⁹⁾은 이중맹검법을 이용한 무작위-대조 임상시험을 시행하여 위약으로 생리식염수를 투여한 경우와 예방적 ibuprofen 치료를 시행한 경우의 중요 임상 결과를 보고하였는데 예방적 ibuprofen 치료는 동맥관 개존 빈도의 감소, 동맥관의 수술 치료의 필요성을 감소시키는 장점이 있으나 사망률이나 조기 및 후기 합병증의 감소 등은 보이지 않았으며 증상성 동맥관 개존 치료 때와는 달리 소변량의 감소 및 혈청 creatinine 농도의 증가를 초래하였다. 또한 예방적 indomethacin 치료와는 달리 심한 뇌실내 출혈 빈도를 감소시키지는 않는 것으로 나타났다. 이 연구들을 토대로 실시한 meta-analysis 결과로는 예방적으로 ibuprofen의 사용은 권장되지 않는 상태이다⁴⁰⁾.

결론적으로 정주 ibuprofen은 sPDA의 치료에 있어서 정주 indomethacin과 비교할 때 폐쇄율과 합병증 빈도에서 비슷한 효과를 나타내어 대안적인 치료 약물로 사용할 수 있다고 생각한다. 앞으로 두 약물의 치료 효과를 비교하기 위하여 더 많은 대상아에 대한 임상 평가가 필요할 것이다.

요 약

목 적 : 미숙아 동맥관 개존 치료시 기존 치료제인 indomethacin 사용시 소변량 감소등의 부작용이 있으나 ibuprofen은 비슷한 효능을 보이면서도 부작용의 빈도는 낮다는 외국의 보고가 있어 국내에서는 처음으로 ibuprofen의 효능과 안전성에 대하여 알아보하고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 : 2005년 4월부터 2005년 12월까지 고려대학교 의료원 안산병원에서 출생한 재태연령 25주 이상 34주 미만의 미숙아 중 임상적 증상이 있는 동맥관 개존으로 진단되어 ibuprofen을

투여한 환자 12명과 2003년 2월부터 2005년 3월까지 같은 진단으로 indomethacin을 투여한 미숙아 중 임의로 20명을 선택하여 두 군으로 나누어 동맥관 개존의 치료 효과 및 약물의 부작용 및 임상 경과 등을 비교하였다.

결 과 : Ibuprofen 투여군에서 12례 중 11례(92%)에서 동맥관이 폐쇄되었고 indomethacin 투여군에서는 20례 중 18례(90%)에서 동맥관이 폐쇄되어 두 군간의 차이는 없었다($P=1.000$). 혈청 나트륨 농도는 두 군 모두 투여시기에 따라 유의하게 감소하였으며($P<0.0001$) 투여 전에 비해 3차 용량 투여 48시간 이후에 의미있게 감소하였다($P=0.0011$). 혈청 BUN 및 creatinine 농도는 두 군 모두 약물 투여 전후에 차이가 없었으며 군간에서도 차이가 없었다. 소변 배설량도 두 군간 차이는 없었고 각 군별 투여시기에 따른 비교에서도 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.0725$). 임상적 경과 및 주산기 합병증의 빈도는 두 군간 차이는 없었다.

결 론 : 정주용 ibuprofen은 미숙아 동맥관 개존의 치료에 있어서 정주 indomethacin과 비교할 때 폐쇄율과 합병증 빈도에서 비슷한 효과를 나타내었으나 혈청 나트륨 농도의 변화도 유사한 변화를 보이는 사실로 보아 indomethacin의 대안적인 약물로 사용할 수 있다고 생각한다.

References

- 1) Hammerman C. Patent ductus arteriosus. Clinical relevance of prostaglandins and prostaglandin inhibitors in PDA pathophysiology and treatment. *Clin Perinatol* 1995;22:457-79.
- 2) Farstad T, Bratlid D. Pulmonary effects of closure of patent ductus arteriosus in premature infants with severe respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr* 1994;153:903-5.
- 3) Wyllie J. Treatment of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol* 2003;8:425-32.
- 4) Clyman RI. Recommendations for the postnatal use of indomethacin: an analysis of four separate treatment strategies. *J Pediatr* 1996;128:601-7.
- 5) Merritt AT, Harris JP, Roghmann K, Wood B, Campanella V, Alexson C, et al. Early closure of the patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants: a controlled trial. *J Pediatr* 1981;99:281-9.
- 6) Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:464-6.
- 7) Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Oxford: Update Software, 2002, Issue 3. Art. No. CD000174.
- 8) Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol* 2001;6:63-73.
- 9) Van Bel F, Guit GL, Schipper J, van de Bor M, Baan J. Indomethacin-induced changes in renal blood flow velocity waveform in premature infants investigated with color Doppler imaging. *J Pediatr* 1991;118:621?6.
- 10) Lin YJ, Tsai YJ, Chen JS, Lin JS, Wu JM, Lin CH, et al. Renal effects and urinary excretion of prostaglandin following indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus. *Acta Paediatr Sin* 1995;36:104-7.
- 11) Rennie JM, Doyle J, Cooke RW. Early administration of indomethacin to preterm infants. *Arch Dis Child* 1986;61:233-8.
- 12) Laudignon N, Chemtob S, Bard H, Aranda JV. Effect of indomethacin on the cerebral blood flow velocity of premature newborns. *Biol Neonate* 1988;54:254-62.
- 13) Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1999;135:733-8.
- 14) Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD. Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2000;47:36-42.
- 15) Kaplan BS, Restaino I, Raval DS, Gottlieb RP, Bernstein J. Renal failure in the neonate associated with in utero exposure to non-steroidal anti-inflammatory agents. *Pediatric Nephrology* 1994;8:700-4.
- 16) Hardy P, Peri KG, Lahaie I, Varma DR, Chemtob S. Increased nitric oxide synthesis and action preclude choroidal vasoconstriction to hyperoxia in newborn pigs. *Circulation Research* 1996;79:504-11.
- 17) Pellicer A, Aparicio M, Cabanas F, Valverde E, Quero J, Stiris TA. Effect of the cyclo-oxygenase blocker ibuprofen on cerebral blood volume and cerebral blood flow during normocarbica and hypercarbia in newborn piglets. *Acta Paediatr* 1999;88:82-8.
- 18) Desfrere L, Zohar S, Morville P, Brunhes A, Chevret S, Pons G, et al. Dose-finding study of ibuprofen in patent ductus arteriosus using the continual reassessment method. *J Clin Pharm Ther* 2005;30:121-32.
- 19) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- 20) Van Overmeire B, Chemtob S. The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:177-84.
- 21) Choi BM. Trend in the management of patent ductus arteriosus in neonates. *J Korean Pediatr Cardiol* 2003;7(2 Suppl):177S-84S.
- 22) Yeh TF, Car I. *Neonatal Therapeutics*, 2nd ed. St Louis: Mosby Year Book, 1991:123?38.
- 23) Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. *J Pediatr* 1983;102:895-906.
- 24) Evans N. Current controversies in the diagnosis and treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Adv Neonatal Care* 2003;3:168-77.
- 25) Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Oxford: Update Software, 2003, Issue 2. Art. No. CD004213.

- 26) Kang NS, Yoo KH, Cheon H, Choi BM, Hong YS, Lee JW, et al. Indomethacin treatment decreases renal blood flow velocity in human neonates. *Biol Neonate* 1999;7:261-5.
- 27) Gournay V, Savagner C, Thiriez G, Kuster A, Roze JC. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *Lancet* 2002;359:1486-8.
- 28) Thomas RL, Parker GC, Van Overmeire B, Aranda JV. A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr* 2005;164:135-40.
- 29) Lago P, Bettiol T, Salvadori S, Pitassi I, Vianello A, Chiandetti L, et al. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial. *Eur J Pediatr* 2002;161:202-7.
- 30) Zanardo V, Vedovato S, Lago P, Piva D, Faggian D, Chiozza L. Effects of ibuprofen and indomethacin on urinary antidiuretic hormone excretion in preterm infants treated for patent ductus arteriosus. *Fetal Diagn Ther* 2005;20:534-9.
- 31) Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000;343:674-81.
- 32) Van Overmeire B, Follens I, Hartmann S, Creten WL, Van Acker KJ. Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76:179-84.
- 33) 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;85:1252-8.
- 34) Su PH, Chen JY, Su CM, Huang TC, Lee HS. Comparison of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr Int* 2003;45:665-70.
- 35) Zanardo V, Vedovato S, Lago P, Trevisanuto D, Favaro F, Faggian D, et al. Urinary ET-1, AVP and sodium in premature infants treated with indomethacin and ibuprofen for patent ductus arteriosus. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1552-6.
- 36) Mosca F, Bray M, Lattanzio M, Fumagalli M, Tosetto C. Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1997;131:549-54.
- 37) Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Oxford: Update Software, 2005, Issue 4. Art. No. CD003481.
- 38) Van Overmeire B, Allegaert K, Casaer A, Debauche C, Decaluwe W, Jespers A, et al. Prophylactic ibuprofen in premature infants: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1945-9.
- 39) Gournay V, Roze JC, Kuster A, Daoud P, Cambonie G, Hascoet JM, et al. Prophylactic ibuprofen versus placebo in very premature infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1939-44.
- 40) Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants(Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Oxford: Update Software, 2006, Issue 1. Art. No. CD004213.