

인도메타신 투여 시 미숙아 동맥관개존 치료효과에 영향을 미치는 인자

경희대학교 의과대학 소아과학교실, 을지대학교 소아과학교실*
경희대학교 동서신의학병원 소아과학교실†

윤민정 · 윤혜선* · 정성훈 · 한미영 · 배종우†

The factors associated with the efficacy of indomethacin treatment in premature infants with patent ductus arteriosus

Min Jeong Yoon, M.D., Hye Sun Yoon, M.D.*, Chung Sung Hoon, M.D.
Mi Young Han, M.D., and Chong Woo Bae, M.D.†

Department of Pediatrics, College of Medicine, Kyunghee University
Department of Pediatrics, College of Medicine, Eulji University*
Department of Pediatrics, Kyunghee University East-West Neo-medical Center†

Purpose : Indomethacin treatment is successful in about 90% of patent ductus arteriosus (PDA) in premature infants, but in some, repeated administration or surgical closure is required. The object of the present study is to determine the factors affecting the efficacy of indomethacin treatment and to predict the treatment result.

Method : The 29 preterm neonates, admitted to neonatal intensive care unit of Kyunghee university medical center and Eulji university hospital between September 2002 and April 2006 were diagnosed of PDA and treated with indomethacin. The risk factors that might affect the efficacy of treatment were studied retrospectively.

Results : The single-administered group was 19 patients out of 29 (65.5%) and among the repeated-administered group, 5 patients (17.2%) had repeated indomethacin administration and the other 5 patients (17.2%) underwent surgery due to reopening of the duct after repeated medical treatment. In repeated-administered group, the diameter of PDA was significantly larger (3.66 ± 0.8 mm vs 2.55 ± 0.8 mm, $P < 0.01$), especially when larger than 3.5 mm (sensitivity: 70%, specificity: 89%). Also, the mean postnatal age of the first indomethacin administration was significantly delayed in repeated-administered group (19.7 days vs 12.5 days, $P < 0.05$). There were no significant differences in gestational age (32 wk 5 days vs 30 wk 8 days) and in birth weight (1598.9 g vs 1750.5 g). There were no significant differences in associated morbidities.

Conclusion : In patients with larger diameter of PDA (> 3.5 mm) and older postnatal age (> 7 days), the effect of indomethacin was decreased. Therefore in such cases, repeated dose of indomethacin or surgical ligation should be considered earlier. (Korean J Pediatr 2007;50:531-535)

Key Words : Infant, Premature, Ductus Arteriosus, Patent, Indomethacin

서론

동맥관개존은 신생아 시기에 흔한 선천성 심장병의 하나로 미

숙아에서는 재태 연령에 따라서 발병률의 차이를 보이나 약 20-60%에서 발생한다^{1,2)}. 미숙아에서 동맥관개존이 지속되는 경우에는 기관지 폐이형성증²⁾, 폐출혈³⁾, 뇌실 내 출혈, 괴사성 장염과 심부전 등의 합병증을 일으킬 수 있고 인공 호흡기의 사용 기간과 입원기간을 연장 시킨다⁴⁾. 동맥관개존 치료에 사용되고 있는 약물인 인도메타신은 prostaglandin을 억제하므로 미숙아에서 동맥관개존을 폐쇄 시키는 작용을 한다. 인도메타신 치료의 효과는 보고마다 차이는 있으나 투여된 동맥관개존 환자의 약

접수 : 2007년 4월 13일, 승인 : 2007년 5월 17일
책임저자 : 한미영, 경희대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Mi Young Han, M.D.
Tel : 02)958-8283 Fax : 02)967-1382
E-mail : myhan44@hanmail.net

70-80%, 높게는 90%에서 치료가 성공된 것으로 보고되고 있지만⁴⁻⁶⁾ 약 10-20%에서는 치료에 실패하여 약물의 재 투여나 수술적 치료를 필요로 한다. 인도메타신 치료의 효과에 영향을 줄 수 있는 인자로서 재태 연령, 출생체중, 출생 후 최초 약물 투여 시 연령, 동맥관의 직경 등 각각의 요인에 대한 연구는 있으나⁷⁻⁹⁾ 여러 인자를 동시에 비교 분석한 연구는 없는 편이다. 본 연구에서는 미숙아에서 동맥관개존에 대한 인도메타신의 치료 효과에 영향을 미칠 수 있는 여러 요인들을 동시에 분석하여 치료 효과를 관찰함으로써 조기에 인도메타신 재 투여나 수술적 치료가 필요한 경우를 예측하는데 도움이 되고자 하였다.

대상 및 방법

대상 환아들은 2002년 9월부터 2006년 4월까지 경희 대학 부속병원과 노원 을지 병원 신생아 중환자실에 입원하였던 재태 기간 37주 미만의 미숙아 중에서 동맥관개존으로 진단되어 인도메타신을 투여 받았던 29명의 신생아를 대상으로 하였다. 대상 환아들은 출생 후 연령에 상관없이 심장 잡음, 흉부의 융기 (heaving), 빈 호흡, 빈맥, 폐울혈 등의 동맥관개존이 의심되는 증상이 있는 경우 심 초음파를 시행하여 진단하였다. 초음파는 Vind3(GE, Vingmed ultrasound, Horten, Norway)와 HDI 5,000(Philips, ATL ultrasound, Bothell, USA)를 사용하였다. 인도메타신은 0.2 mg/kg을 1회 투여 후 출생 후 연령에 따라서 생후 7일 미만인 경우에는 0.2 mg/kg, 7일 이상인 경우에는 0.25 mg/kg을 12시간 간격으로 총 3회 투여하였으며 이를 1 cycle로 정하였다. 단, 진행성 위장관 출혈, 괴사성 장염의 임상 증상, 혈소판 감소증($<150 \times 10^3$), 초음파 검사상 뇌실내 출혈이 있는 경우, 신부전(소변량 <0.5 mL/kg/hr, 또는 혈중 크레아티닌이 연령에 따른 정상치 보다 높은 경우) 등의 소견 중 1가지 이상 보이는 경우 투여하지 않았다. 인도메타신 투여 후 48시간 이내에 심 초음파를 시행하여 치료 효과를 판단하였다. 대상 환아들을 인도메타신의 투여 효과에 따라서 두 군으로 나누었고 1 cycle 투여 후에 동맥관이 폐쇄된 군을 단일 투여 군으로, 재 개방되거나 치료에 실패하여 약물을 재 투여 하였거나 수술적 치료를 받은 군을 재 투여 군으로 하였다. 자료 조사는 후향적으로 실시하였으며 재태 연령, 출생 체중, 성비 및 주산기 가사, 호흡곤란 증후

군, 폐표면 활성제 사용 및 인공호흡기 사용 여부에 대해 두군을 비교하였다. 또한 동맥관의 직경, 인도메타신 첫 투여시기, 혈중 요소 질소(BUN), 크레아티닌, 혈소판, 헤모글로빈등과 인도메타신 투여시의 수액 투여량 등을 조사하여 비교하였고 두 군간의 유병율의 차이와 예후를 조사 하였다. 통계는 SPSS ver 12.0을 이용하여 Student t-test와 Fishers exact test를 시행하였으며 P -value <0.05 를 통계적으로 의미 있는 것으로 간주하였고 ROC curve를 이용하여 cut-off value를 구하였다.

결 과

1. 대상의 특성 및 치료 결과

대상 환아는 총 29명으로 남아 15명(52%), 여아 14명(48%)이었다. 평균 재태 연령은 31주 4일이었고 단일 투여 군은 19명(66%), 재 투여 군은 10명(34%)이었다(Table 1). 재 투여군 10명중 4명(40%)은 총 2 cycle의 약물 투여 후에, 1명(10%)은 총 3 cycle의 약물투여 후에 동맥관개존이 완전 폐쇄되었고 나머지 5명(50%)은 수술이 필요하였는데 3명은 3 cycle의 약물 치료 후에도 폐쇄되지 않았고, 2명은 2 cycle의 약물치료 후에 폐혈증이 동반되어서 수술적 결찰을 시행하였다.

2. 약물 치료 효과 관련인자

단일 투여군과 재 투여군 간에 재태 연령, 출생 체중, 성비, Apgar score 등에서 의미 있는 차이는 없었다(Table 1). 주산기 가사는 두 군간에 차이가 없었으나, 호흡곤란 증후군의 동반은 단일 투여군에서 재 투여군에 비하여 통계학적으로 의미 있게 높았다. 인공호흡기 치료의 평균기간은 단일 투여 군에서는 13.7일, 재 투여 군에서는 19일로 재 투여 군에서 더 길었으나 통계적인 차이는 없었다(Table 2). 진단시 동맥관의 직경은 단일 투여군이 평균 2.5 mm, 재 투여군이 평균 3.6 mm로 재 투여 군에서 의미 있게 컸으며($P<0.01$) 직경이 3.5 mm 이상인 경우 치료 실패율이 증가함을 알 수 있었다(민감도 70%; 7명/10명, 특이도 89%; 17명/19명) (Table 3). 또한, 인도메타신의 첫 투여 시기는 단일 투여 군이 평균 7.4일, 재 투여 군이 평균 10.9일로 재 투여 군에서 의미 있게 늦은 것으로 나타났다($P<0.05$). 그밖에 약물 투여 전

Table 1. Clinical Characteristics of Single and Repeated Administered Groups

	Single-administered group (n=19)	Repeated-administered group (n=10)	P-value
Gestational age, mean (SD), wk	30.8 (2.7)	32.5 (3.6)	0.15
Birth weight, mean (SD), g	1,598.9 (479)	1,750.5 (579)	0.45
Sex			
Male, n (%)	9 (47.4)	6 (60)	0.51
Female, n (%)	10 (52.6)	4 (40)	
Apgar score			
1 min, mean (SD)	4.1 (2.5)	4.6 (3.0)	0.65
5 min, mean (SD)	7 (1.7)	7.3 (1.6)	0.63

Table 2. Clinical Findings Prior to Diagnosis of Patent Ductus Arteriosus in Single and Repeated Administered Groups

	Single-administered group (n=19)	Repeated-administered group (n=10)	P-value
Birth asphyxia, n (%)	2 (10.5)	3 (30)	0.3
RDS, n (%)	18 (94.7)	5 (50)	0.01
Surfactant therapy, n (%)	16 (84.2)	5 (50)	0.83
Duration of ventilator support, mean (SD), d	13.7 (18.4)	19 (24.0)	0.52
Duration of oxygen supply >FiO ₂ 0.4, mean (SD), hr	14.1 (31.2)	13.8 (29.6)	0.97

Abbreviation : RDS, Respiratory distress syndrome

Table 3. Mean Values of Factors Related to Effect of Indomethacin Treatment in Single and Repeated Administered Groups

	Single-administered group (n=19)	Repeated-administered group (n=10)	P-value
Size of PDA (SD), mm	2.5 (0.85)	3.6 (0.84)	<0.01
Age of first Indomethacin treatment (SD), d	7.4 (3.1)	10.9 (2.1)	<0.05
Before treatment			
Serum BUN (SD), mg/dL	13.3 (6.5)	14.1 (10.6)	0.81
Serum creatinine (SD), mg/dL	0.73 (0.26)	1.0 (0.94)	0.15
Platelet count (SD), 10 ³ /μL	206.9 (63.4)	219.7 (113.7)	0.7
Hemoglobin (SD), g/dL	14.0 (2.5)	13.2 (2.1)	0.4
Fluid volume during treatment (SD), mL/kg/day	115.3 (15.0)	117.4 (10.6)	0.51

Abbreviation : Blood urea nitrogen

Table 4. Outcome of Single and Repeated Administered Group

	Single-administered group (n=19)	Repeated-administered group (n=10)	P-value
Necrotizing enterocolitis (%)	3 (15.8)	2 (20)	1.0
Bronchopulmonary dysplasia (%)	2 (10.5)	2 (20)	0.59
Sepsis (%)	3 (15.8)	2 (30)	0.63
Intra-ventricular hemorrhage (%)	3 (15.8)	1 (10)	1.0

후의 혈액 요소 질소, 크레아티닌, 혈소판 수치 등은 차이를 보이지 않았으며, 약물 투여 중의 평균 수액량은 단일 투여군이 115.3 ml/kg/day, 재 투여군이 117.4 ml/kg/day로 두 군간에 통계적 차이는 없었다.

3. 예 후

괴사성 장염은 단일 투여군 에서 3명(15.8%), 재 투여군에서 2명(20%) 발생하였고 기관지 폐이형성은 단일 투여 군에서 2명(10.5%), 재 투여 군에서 2명(20%) 발생하였으며 통계적 차이는 없었다(Table 4). 패혈증은 단일 투여군 에서 3명(15.8%), 재 투여군 에서 2명(30%) 발생 하였고 뇌실 내 출혈은 단일 투여 군 에서 3명(15.8%), 재 투여 군에서 1명(10%) 발생하였으나 합병 증 발생율은 두 군간에 통계적 차이는 없었다.

고 찰

동맥관의 폐쇄는 출생 후에 prostaglandin E₂(PGE₂)의 농도

가 감소되면서 동맥관의 내피조직이 파괴되고 붙으면서 일어난다¹⁰. 인도메타신의 작용기전은 PGE₂ 합성을 억제 하여 혈관벽의 근육을 수축시켜서 혈관 내강의 기능적 폐쇄를 일으키고 혈관벽의 재형성(remodeling) 과정을 일으켜 동맥관의 폐쇄를 일으키는 것으로 알려져 있다^{5,7}.

본 연구에서 인도메타신 투여 후에 동맥관개존의 폐쇄율은 약 66%로 나타났는데, 이는 이전에 Gersony 등⁴이 보고한 79 %, Narayanan 등⁷이 보고한 70%보다 낮은 수치였다. 1차 치료 후 폐쇄율이 낮게 나타난 이유는 이전의 보고^{4,7}에서는 생후 5일 이내의 모든 미숙아에서 심 초음파를 실시하여 무증상의 동맥관개존에서도 인도메타신을 투여하였으나 본 연구에서는 동맥관개존으로 인한 증상이 발생한 경우에만 심 초음파 검사를 시행하고 진단하여서, 동맥관개존의 진단과 치료의 시기가 이전 보고들에 비해 늦어진 때문으로 생각된다. 그러나 2, 3차 약물치료 후 수술적 치료를 받은 경우는 17%로 Gersony 등⁴이 보고한 21%, Narayanan 등⁷이 보고한 41%보다 낮게 나타났다.

인도메타신의 치료 실패를 증가시키는 요인들을 살펴보면 먼

저 낮은 재태 연령이 있다¹²⁾. 동물 실험에서 동맥관이 폐쇄되는 과정을 보면, 재태 연령이 만삭인 실험 동물의 동맥관 혈관벽은 수축하는 동시, 두께가 증가하면서 혈류 공급이 감소하여 근육층의 저산소증을 유발하여 신생 혈관 내막(neoendothelium)의 생성이 촉진되고 또한 혈관 확장 물질에 대한 반응이 감소한다. 반면에 미숙한 실험 동물에서는 동맥관 폐쇄 시 혈관벽의 두께 증가 정도가 적으므로 동맥관 조직의 저산소증이 잘 유발되지 않아서 혈관 수축에 의한 기능적 폐쇄가 일어난 후에도 재 개방될 가능성이 높다¹³⁾. 또한 재태 연령이 낮은 경우에는, PGE₂에 대한 동맥관 조직의 민감도와 혈중 농도가 높기 때문에 인도메타신 혹은 고농도의 산소와 접하였을 때 동맥관 조직의 수축력이 성숙한 동맥관에 비해서 떨어진다⁸⁾. 같은 원인으로 인해서 인도메타신 치료 이후 동일한 정도의 수축이 발생한 경우에도 미숙한 동맥관은 성숙한 동맥관에 비하여 다시 확장되려는 힘이 강하다. 따라서 미숙한 동맥관의 경우에는 인도메타신 투여 후, 기능적인 내강이 소실된 이후에도 재 개방되는 경우가 증가하게 된다⁸⁾. Narayanan 등⁷⁾은 예방적으로 인도메타신을 투여했을 때, 비 반응군의 재태 연령이 평균 25.5주(±1.6)로 반응 군에 비해 의미 있게 낮았다고 하였다. 이에 비교해 본 연구에서는 재태 연령이 의미 있는 영향을 미치지 않는 것으로 분석되었는데, 이는 본 연구의 평균 재태 연령이 31.6주로 이전의 연구들에 비하여 높으므로 치료 결과에 의미 있는 영향을 주지 못한 것으로 보인다.

인도메타신 치료 실패율을 높이는 두 번째 요인으로 출생 후 치료시기가 늦은 경우가 있다. 본 연구에서는 인도메타신을 늦게 투여할수록 치료 효과가 감소하는 것으로 나타났다(P -value < 0.05). 출생 후 연령이 증가하면 인도메타신의 대사율이 증가하므로 같은 양의 약물을 투여하였다더라도 혈중 약물농도가 감소하여 그 효과가 떨어지게 된다. Narayanan 등⁷⁾은 증상이 있는 동맥관의 치료 시 생후 1일경 인도메타신을 투여한 경우 폐쇄율이 가장 높았고 이후 출생 후 연령이 증가함에 따라 감소한다고 하였다. Halliday 등¹⁴⁾은 생후 8-14일 사이에 인도메타신을 투여한 군이 그 이후에 투여한 군에 비해 폐쇄율이 높다고 하였다. Van Overmire 등⁹⁾에 의하면 동맥관개존의 진단 후 생후 3일경 인도메타신을 투여한 군은 91%의 폐쇄율을 보였으며 생후 7일에 투여한 군은 78%의 폐쇄율을 보였다. Christopher 등¹¹⁾은 동맥관개존을 진단받은 출생 후 연령에 따라서 생후 10일 미만과 10일 이상인 두 군으로 나누어서 인도메타신을 투여하고 혈중 약물 농도를 측정하여 용량을 조절하였는데 생후 10일 이상인 군은 생후 10일 미만인 군에 비해서 치료기간이 더 길었고(2.3일 vs 1.8일, $P < 0.05$), 투여 횟수가 더 많았으며(5.6 vs 3.5회, $P < 0.05$), 동맥관 폐쇄 당시의 인도메타신 혈중 농도가 더 높았고(1.9 vs 1.4 mg/dL, $P < 0.05$), 더 많은 투여 용량이 필요하였다(0.9 vs 1.4 mg/dL, $P < 0.05$). 이러한 연구 결과를 바탕으로 출생 후 연령이 높은 환아에게 인도메타신을 투여할 경우에는 출생 후 연령이 낮은 경우보다 더 많은 용량을 투여할 필요

가 있고 0.35-0.5 mg/kg까지 투여할 수 있다고 하였다. 출생 후 연령 증가에 따라 실패율이 증가하는 또 다른 원인으로 설명되는 것은 출생 후 시간이 지날수록 동맥관에 대한 PG의 영향은 감소하고 nitric oxide-like vasodilator의 역할이 증가하게 되어 동맥관을 폐쇄하는데 있어서 인도메타신의 효과가 감소하게 된다는 것이다^{15, 16)}. 본 연구에서도 출생 후 연령이 7.5일 이상일 경우에 치료 실패율이 증가하는 결과를 보인 것으로 보아(민감도 70%, 특이도 90%) 무증상인 경우에도 생후 7일 이내에 심초음파 검사를 시행하여 진단이 되는 경우에는 치료를 시작하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 동맥관의 직경이 클수록 치료의 효과가 떨어지는 것을 알 수 있었으며 특히 직경이 3.5 mm 이상일 경우(민감도 70%, 특이도 89%) 실패율이 증가하였다. Van Overmire 등⁹⁾은 생후 3일에 인도메타신을 투여한 군과 생후 7일에 투여한 군을 비교하였는데 양쪽 군 모두에서 동맥관의 직경이 큰 경우 폐쇄율이 감소하였다. Narayanan 등⁷⁾은 인도메타신 치료 후 동맥관의 폐쇄가 지속되는데 있어 동맥관 근육의 수축 정도가 매우 중요하며, 약물 투여 직후에 초음파 검사를 시행하여 동맥관 혈류가 남아있는 경우 치료에 실패할 확률이 높다고 하였다. 동맥관 근육이 수축하여 직경이 짧아지고 두꺼워지면서 내막 용기(intimal cushion)를 형성하여 동맥관 내부의 기능적인 폐쇄가 일차적으로 일어나는데 동맥관의 직경이 큰 경우는 동맥관 내강의 기능적 폐쇄를 지연시키고 치료실패를 증가시킨다¹⁷⁾. 특히 직경이 3.5 mm 이상인 경우에는 인도메타신 치료에 반응하지 않거나 다시 열리는 경우가 많다는 점을 염두에 두어야 한다.

본 연구에서는 인도메타신 재 투여군에 비해 단일 투여군에서 호흡 곤란증의 발생율이 높은 것으로 나타났다(5명 vs 18명, P -value=0.01). 출생 시 호흡 곤란증이 있었던 환아들은 처음 인도메타신을 투여받은 평균 시기가(7.4일) 호흡 곤란증이 없었던 환아들의 평균 시기에(10.9일) 비하여 유의한 차이는 아니지만 빠른 것을 볼 수 있었다. 따라서 출생시의 호흡 곤란증이 동맥관개존의 폐쇄를 지연시켜 증상이 초기에 나타나므로 치료가 좀더 빠르게 시행되었을 가능성이 있다. 그러나 이전 연구들을 살펴보면 신생아의 호흡 곤란증이 인도메타신의 치료 효과와 관련이 있다는 연구는 없었으며 또한 Boo 등¹⁸⁾이 최근 인도메타신 치료 효과에 관하여 연구한 바에 의하면 호흡 곤란증은 인도메타신의 치료효과와 연관이 없다는 결과를 볼 수 있었다.

결론적으로 본 연구에서는 동맥관의 크기와 출생 후 연령이 인도메타신의 치료 효과에 영향을 미치는 인자임을 알 수 있었다. 따라서 동맥관의 직경이 3.5 mm 이상, 출생 후 연령이 7일 이상인 경우 치료 실패율이 증가할 수 있으므로 적극적인 인도메타신의 재 투여나 수술적 치료를 고려해야 하며 미숙아의 경우 생후 7일 이내에 심초음파 검사를 시행하여 치료를 시작하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 인도메타신 투여는 미숙아 동맥관개존의 치료로 약 80-90%에서 효과를 보이며 일부는 반복 투여나 수술적 치료를 필요로 한다. 본 연구는 인도메타신 치료 효과에 영향을 미칠 수 있는 요인들을 분석하여 치료 효과를 관찰함으로써 조기에 인도메타신 재 투여나 수술적 치료를 고려해야 할 경우를 예측 하는데 도움이 되는 인자를 알아보고자 시행되었다.

방법 : 2002년 9월부터 2006년 4월까지 경희 의료원과 노원 을지병원 신생아 중환자실에 입원한 미숙아 중 동맥관개존을 진단받고 일차적으로 인도메타신 주사를 투여 받은 환자 29명을 대상으로 하였다. 이중 1 cycle 투여로 치료된 경우를 단일 투여 군으로, 약물을 재 투여하였거나 재 투여 후 수술적 치료를 받은 경우를 재 투여 군으로 하였으며 인도메타신 치료 효과에 영향을 줄 수 있는 인자들에 관하여 후향적으로 비교, 조사하였다.

결과 : 단일 투여 군은 전체 29명 중 19명(65.5%)였고 재 투여군 중 수술적 치료 없이 인도메타신의 재 투여로 치료된 환자는 29명 중 5명(17.2%), 재 투여 후 재발하여 수술 받은 환자는 29명 중 5명(17.2%)이었다. 재 투여 군에서는 동맥관개존의 크기가 유의하게 더 컸으며(3.66 ± 0.8 mm vs 2.55 ± 0.8 mm, $P < 0.01$), 또한 인도메타신의 첫 투여 시 평균 연령은 재 투여 군에서 통계적으로 유의하게 높았다(19.7일 vs 12.5일, $P < 0.05$). 재 태 연령과 출생 체중은 의미 있는 차이는 없었다. 그밖에 기관지 폐 이형성증, 괴사성 장염, 폐혈증, 뇌실 내 출혈 등과 같은 예후에도 양군간의 의미 있는 차이가 없었다.

결론 : 동맥관개존의 크기가 3.5 mm 이상인 경우, 인도메타신 투여시기가 생후 7일 이상으로 늦은 경우에 적극적인 인도메타신의 재 투여나 수술적 치료를 고려해야 할 것으로 생각되며 향후 보다 많은 환자 군을 대상으로 하는 연구가 필요할 것으로 생각된다.

References

- 1) Danilowicz D, Rudolph AM, Hoffman JI. Delayed closure of the ductus arteriosus in premature infants. *Pediatrics* 1966; 37:74-8.
- 2) Girling DJ, Halliday-Smith KA. Persistent ductus arteriosus in ill and premature babies. *Arch Dis Child* 1971;46:177-81.
- 3) Brown ER. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia in infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1979;95: 865-6.
- 4) 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.
- 5) Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med* 1976;2:530-3.
- 6) Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. *N Engl J Med* 1976;295:526-9.
- 7) Narayanan M, Cooper B, Weiss H, Clyman RI. Prophylactic indomethacin: factors determining permanent ductus arteriosus closure. *J Pediatr* 2000;136:330-7.
- 8) Clyman RI, Campbell D, Heymann MA, Mauray F. Persistent responsiveness of the neonatal ductus arteriosus in immature lambs: a possible cause for reopening of patent ductus arteriosus after indomethacin-induced closure. *Circulation* 1985; 71:141-5.
- 9) Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 2001;138:205-11.
- 10) Fay FS, Cooke PH. Guinea pig ductus arteriosus. II. Irreversible closure after birth. *Am J Physiol* 1972;222:841-9.
- 11) Shaffer CL, Gal P, Ransom JL, Carlos RQ, Smith MS, Davey AM, et al. Effect of age and birth weight on indomethacin pharmacodynamics in neonates treated for patent ductus arteriosus. *Crit Care Med* 2002;30:343-8.
- 12) Ramsay JM, Murphy DJ Jr, Vick GW 3rd, Courtney JT, Garcia-Prats JA, Huhta JC. Response of the patent ductus arteriosus to indomethacin treatment. *Am J Dis Child* 1987; 141:294-7.
- 13) Clyman RI, Chan CY, Mauray F, Chen YQ, Cox W, Seidner SR, et al. Permanent anatomic closure of the ductus arteriosus in newborn baboons: the roles of postnatal constriction, hypoxia, and gestation. *Pediatr Res* 1999;45:19-29.
- 14) Halliday HL, Hirata T, Brady JP. Indomethacin therapy for large patent ductus arteriosus in the very low birth weight infant: results and complications. *Pediatrics* 1979;64:154-9.
- 15) Clyman RI, Waleh N, Black SM, Riemer RK, Mauray F, Chen YQ. Regulation of ductus arteriosus patency by nitric oxide in fetal lambs: the role of gestation, oxygen tension, and vasa vasorum. *Pediatr Res* 1998;43:633-44.
- 16) Cotton RB, Haywood JL, FitzGerald GA. Symptomatic patent ductus arteriosus following prophylactic indomethacin. A clinical and biochemical appraisal. *Biol Neonate* 1991;60:273-82.
- 17) Gittenberger-de Groot AC, van Ertbruggen I, Moulart AJ, Harinck E. The ductus arteriosus in preterm infant: histologic and clinical observation. *J Pediatr* 1980;96:88-93.
- 18) Boo N Y, Mohd-Amin I, Bilkis A A, Yong-Junina F. Predictors of failed closure of patent ductus arteriosus with indomethacin. *Singapore Med J* 2006;47:763-8.