

호흡곤란 증후군 미숙아에서 동맥관 개존증의 약물 치료 : 경구용 ibuprofen과 indomethacin의 비교

이화여자대학교 의학전문대학원 소아과학교실

이수진□김지영□박은애□손세정

= Abstract =

The pharmacological treatment of patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome: oral ibuprofen vs. indomethacin

Soo Jin Lee, M.D., Ji Young Kim, M.D., Eun Ae Park, M.D. and Sejung Sohn, M.D.

Department of Pediatrics, Ewha Womans University, School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : Indomethacin is widely used for the prophylaxis and treatment of patent ductus arteriosus (PDA); however, it is associated with side effects such as renal failure, intraventricular hemorrhage, and gastrointestinal bleeding. Intravenous ibuprofen has been shown to be as effective as indomethacin in prompting PDA closure. If treatment with oral ibuprofen is as effective as indomethacin, it would have the advantages of greater availability, simpler administration, and lower cost. We conducted this study to compare the efficacy and side effects of indomethacin with those of oral ibuprofen, vis-à-vis on the pharmacological closure of PDA.

Methods : As a randomized double-blind study, 34 preterm infants with respiratory distress syndrome and hemodynamically significant PDA were treated with either intravenous indomethacin or oral ibuprofen. Echocardiography was performed by one cardiologist who was blind to the treatment that any given infant received. The rate of ductal closure, the need for additional drug treatment or surgical ligation, clinical outcome, and the side effects of drug treatment were compared.

Results : Ductal closure occurred in 16 of 18 patients (88.9%) from the indomethacin group and in 14 of 16 patients (87.5%) from the ibuprofen group ($P>0.05$). Three patients in the indomethacin group and four in the ibuprofen group required a second drug treatment ($P>0.05$). Three patients (i.e., one patient in the indomethacin group and two in the ibuprofen group) underwent surgical ligation ($P>0.05$). Between the two groups, there was no significant difference vis-à-vis in side effects or clinical outcome.

Conclusion : Compared to indomethacin, oral ibuprofen has the advantages of simpler administration and lower cost, while being as effective; in addition, there are no differences between the two drug treatments with regards to side effects or clinical outcomes. Therefore, the widespread use of oral ibuprofen should be considered in treating PDA in preterm infants.

(Korean J Pediatr 2008;51:956-963)

Key Words : Ibuprofen, Indomethacin, Patent ductus arteriosus, Respiratory distress syndrome

서 론

동맥관 개존증은 미숙아에서 흔한 심혈관 질환으로 동맥관을 통한 좌우단락으로 인해 뇌실내 출혈, 괴사성 장염, 기관지폐 이

형성증 및 사망의 위험성이 높아진다^{1, 2}. 따라서 미숙아에서 동맥관 개존증의 치료는 필수적이다^{3, 4}.

Indomethacin은 동맥관 개존을 유지하는데 중요한 역할을 하는 프로스타글란딘의 합성 억제제로서⁵ 동맥관 개존증의 치료에 많이 사용하고 있다. 그러나 indomethacin은 동맥관을 수축시킬 뿐만 아니라 신장⁶, 장간막⁷ 및 뇌⁸의 혈류를 감소시켜 신부전, 괴사성 장염, 위장관 출혈, 뇌실내 출혈, 뇌실주위 백질연화증 등의 합병증을 유발한다. 이러한 부작용으로 인해 좀 더 안전한 대체 약물에 대한 연구들이 이루어지게 되었다.

1979년 Coceani 등⁹은 새끼양에서 ibuprofen이 용량에 따라 동맥관을 수축시키는 효과가 있다고 보고하면서 ibuprofen이 미

Received : 16 October 2007, Revised : 3 April 2008

Accepted : 5 August 2008

Address for correspondence : Eun Ae Park, M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Ewha Woman's University
911-1 MokDong, YangCheon-Ku, Seoul, 158-710, Korea

Tel : +82.2-2650-5574, Fax : +82.2-2653-3718

E-mail : pea8639@ewha.ac.kr

The content of this paper was presented in 56th Annual Autumn Meetings of the Korean Pediatrics Society in Seoul, Korea, October 20-21, 2006

숙아의 동맥관 개존증의 치료에 사용될 수 있음을 보여주었다. Ibuprofen은 indomethacin과 같이 프로스타글란딘 합성 억제제이지만 동맥관 개존증의 치료에 indomethacin만큼 효과적이며¹⁰ 뇌혈류나 신장, 장간막의 혈류에 영향을 주지 않는다고 보고되고 있다¹¹⁻¹³. 또한 동물 실험 결과 ibuprofen이 산화적 스트레스 (oxidative stress) 후에 뇌혈류를 증가시켜 신경 세포를 보호하는 효과가 있음을 보고한 연구도 있다¹⁴. 2005년 Cochrane database systematic review에 의하면 동맥관 개존증의 치료에서 정맥용 ibuprofen과 indomethacin은 사망률, 수술적 치료 시행 빈도, 인공 호흡기 사용 기간, 뇌실내 출혈, 뇌실주위 백질연화증, 괴사성 장염, 미숙아 망막증, 폐혈증에 있어서 두 치료군 간에 차이가 없었다¹⁵. 그러나 현재 국내에서는 정맥용 ibuprofen이 생산되고 있지 않아 동맥관 개존증의 치료에 사용할 수 없는 실정이다.

연구 결과에 의하면 ibuprofen을 경구로 투여한 경우에도 indomethacin을 투여한 군과 동일한 치료 효과를 보였으며 부작용에는 차이가 없었다^{16, 17}. 경구용 ibuprofen이 indomethacin만큼 효과가 있고 부작용에는 차이가 없다면 정맥용 ibuprofen이나 indomethacin에 비해 투여가 간편하고 가격이 저렴한 장점이 있어 앞으로 동맥관 개존증의 치료에 널리 사용될 수 있을 것이다.

국내에서는 동맥관 개존증의 약물 치료로써 정맥용 ibuprofen의 치료 효과에 대한 보고가 1례 있으나¹⁸ 아직 경구용 ibuprofen의 치료 효과에 대한 보고는 없었다.

이에 본 연구에서는 호흡곤란 증후군 미숙아의 동맥관 개존증의 약물 치료로 경구용 ibuprofen을 사용한 후 그의 효과 및 부작용을 indomethacin과 비교함으로써 경구용 ibuprofen의 유용성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2005년 4월부터 2007년 3월까지 이대목동병원 신생아 중환자실에 입원한 제태 연령 36주 미만의 미숙아로서 호흡곤란 증후군을 진단받고 인공 폐표면활성물질을 투여 받거나 인공호흡기 혹은 25% 이상의 산소 치료를 받은 환아들 중 생후 24시간 경과 후 심초음파를 실시하여 혈액학적으로 의미 있는 동맥관 개존증이 있는 환아(34명)를 대상으로 하였다. 혈액학적으로 의미 있는 동맥관 개존증은 심초음파에서 동맥관 크기가 1.5 mm 이상이고 LA/Ao (Left Atrium/Aortic root)비가 1.3 이상인 경우로 정의하였다.

주요한 선천성 기형, 출생 24시간 이내에 III 단계 이상의 뇌실내출혈, 치료 전 혈청 크레아티닌 1.5 mg/dL 이상, 혈중요소질소 50 mg/dL 이상, 치료 전 12시간 동안 소변량이 1 mL/kg/hr 이하, 혈액 배양 검사에서 양성을 보이는 중증 감염 소견, 혈소판수 60,000/mm³ 이하, 출혈성 경향, 교환 수혈이 필요한 황달이 있는 경우는 대상에서 제외하였다.

2. 방법

약물의 1차 투여는 무작위 이중 맹검법(randomized double-blind study)으로 대상을 두 군으로 나누어 indomethacin (Indocin, Merck & Co., Inc, West Point, PA, USA)과 ibuprofen (Brufen syrup, Sam-il, Seoul, Korea)을 각각 3일간 투여하였다. Indomethacin은 0.2 mg/kg 용량으로 정맥 내로 투여하였고, ibuprofen은 첫날은 10 mg/kg, 둘째와 셋째 날은 각각 5 mg/kg 을 경구 투여하였다. Ibuprofen은 희석하지 않은 상태에서 튜브를 통해 투여한 후 멸균 증류수 1 cc를 넣어 약물이 튜브에 남아 있지 않도록 하였다.

심초음파 검사는 1명의 검사자가 대상 환아가 어느 군에 속하는지 모르는 상태에서 실시하였으며 처음 동맥관 개존증을 진단할 때부터 동맥관이 닫힐 때까지 매일 시행하였다.

약물 사용 전과 후의 소변량, 혈중요소질소, 혈청 크레아티닌, 전해질을 측정하였으며 환자의 체중, 수액 공급량, 빈맥, 방사선학적 소견, 출혈성 경향 등을 기록하였다. 혈액 검사는 약물 투여 전과 첫 회 약물 투여 후 24시간, 48시간, 72시간, 96시간에 시행하였다.

기계적 환기를 하거나 산소를 투여하는 환자의 경우 약물 치료 전 평균 기도압력과 흡입 산소 농도를 기록하였다. 평균 기도압력은 다음 공식으로 계산하였다.

$$MAP = \frac{R \times IT \times PIP + (60 - R \times IT \times PEEP)}{60}$$

MAP : Mean airway pressure

R : Ventilator settings of rate

IT : Inspiratory time

PIP : Peak inspiratory pressure

PEEP : Positive end-expiratory pressure

1차로 투여한 약물에 반응이 없거나 또는 동맥관이 닫혔다가 재개통된 경우는 약물을 교차하여 2차 투여하였으며, 2차 치료에도 반응이 없고 심부전 증상이 있는 환아는 수술적 치료를 시행하였다.

3. 통계 분석

조사된 자료와 검사의 모든 값은 평균 ± 표준편차로 표기하였고, 1차 약물 투여시의 결과만을 통계에 포함시켰다. 통계 분석에는 SPSS system (version 12.0)을 이용하였다. 두 군 간에 비교에는 student t-test를 이용하였으며 시간 경과에 따라 측정된 변수의 비교에는 repeated measured ANOVA를 이용하였다. P 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 임상적 특징

총 연구 대상 34명 중 indomethacin군은 18명으로 재태 연령은 29.4±2.6주, 출생 체중은 1.29±0.36 kg이었고 ibuprofen군은 16명으로 재태 연령은 30.2±3.0주, 출생 체중은 1.48±0.56 kg으로서 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. 출생 전 스테로이드 사용 여부, 인공표면활성제 사용 여부, 기계적 환기 시의 평균 기도 압력, 흡입 산소 농도, 뇌실내 출혈 빈도 등은 두 군 간에 유의한 차이가 없었으며, 치료 전 동맥관 크기와 LA/Ao 비, 치료를 시작한 나이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2. 치료 효과

1차 약물 치료 후 반응을 보인 환아는 indomethacin군은 18명 중 16명(88.9%), ibuprofen군은 16명 중 14명(87.5%)으로 두 군 간에 차이가 없었다(Table 2). Indomethacin군에서 1차 치료에 반응한 16명 중 동맥관이 다시 열린 1명(6.3%)과 처음부터 반응하지 않은 2명, 총 3명이 ibuprofen으로 재치료하였다. 그 중 1명은 치료에 반응하였으나 2명은 치료 실패로 수술적 치료를 하였다. Ibuprofen군에서 1차 치료에 반응한 14명 중 2명(14.3%)에서 동맥관이 재개통되었으나 indomethacin으로 교차 치료 후 폐쇄되었고 첫 치료에 실패한 환아 2명(12.5%)은 indomethacin 교차 치료에 반응이 없었다. 그 중 1명은 수술적 치료를 하였고 1명은 혈액학적으로 의미 없는 동맥관 개존증으로 더 이상의 치료를 하지 않았다(Fig. 1). 수술적 치료를 시행한 환아는 indomethacin 군에서 18명 중 2명(11.1%), ibuprofen 군에서 16명 중 1명(6.3%)으로 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

3. 부작용 및 임상경과

약물 치료 중 뇌실내 출혈이 새로 생기거나 악화된 환아는 indomethacin군에서 2명(11.1%), ibuprofen군에서 3명(18.8%)으로 유의한 차이가 없었다. 약물 치료 후 30일 이내에 사망한 환아는 indomethacin군에서 2명(11.1%)으로 첫번째 환아는 indomethacin 사용 후 동맥관은 폐쇄되었으나 폐출혈과 범발성 응고 장애로 사망하였다. 두번째 환아는 indomethacin 사용 후 폐쇄된 동맥관이 다시 열려 ibuprofen으로 교차 치료하였으나 치료 실패로 인해 수술적 치료를 한 후 폐출혈로 사망하였다. Ibuprofen군에서 사망한 환아는 없었다. 괴사성 장염은 indomethacin군과 ibuprofen군에서 각각 1명(6%) 발생했으며 패혈증은 indomethacin군은 3명(16.7%), ibuprofen군은 3명(18.8%)에서 발생했다. 완전 장관 영양까지 도달하는데 걸리는 시간은 indomethacin

Table 2. Efficacy of Indomethacin and Oral Ibuprofen Treatment

	Indomethacin group (n=18)	Ibuprofen group (n=16)	P-value
Primary closure rate*	16/18 (88.9%)	14/16 (87.5%)	0.90
Secondary closure rate†	2/4 (50%)	1/3 (33.3%)	0.25
Ductal ligation rate	2/18 (11.1%)	1/16 (6.3%)	0.63

Data expressed as number (%)

*Ductal closure rate after administration of the first assigned drug

†Ductal closure rate in patients whose PDA reopened or failed to close after the first drug administration and were given a second drug

Table 1. Clinical Characteristics of Study Groups

Characteristics	Indomethacin group (n=18)	Ibuprofen group (n=16)	P-value
Birth weight (kg)	1.29±0.36	1.48±0.56	0.25
Gestational age (weeks)	29.4±2.6	30.2±3.0	0.41
< 26	3	2	
27-28	3	4	
29-30	5	3	
31-32	6	4	
33-36	1	3	
Antenatal steroid, n (%)	5 (27.8)	6 (37.5)	0.56
Surfactant treatment, n (%)	18 (100)	12 (75)	0.12
Mean airway pressure (cmH ₂ O)*	7.9±5.4	5.2±1.0	0.61
Inspired O ₂ , FiO ₂ (%)*	66.8±23.0	54.3±27.6	0.17
IVH, n (%)			0.97
Grade 1	12 (66.7)	10 (62.5)	
Grade 2	3 (16.7)	3 (18.8)	
Ductal diameter at diagnosis (mm)	2.2±0.8	2.5±1.1	0.29
LA/Ao ratio at diagnosis	1.5±0.3	1.6±0.3	0.73
Age at start of treatment (days)	3.9±1.8	3.9±1.4	0.95

Data expressed as number (%) or mean±SD

*Values are for the day on which treatment began

Abbreviations : IVH, intraventricular hemorrhage; LA/Ao ratio, left atrium/aortic root ratio

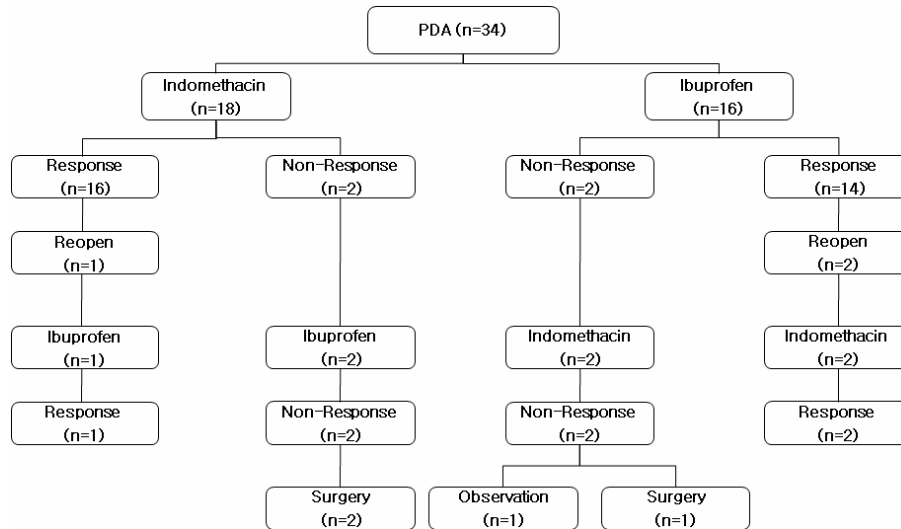


Fig. 1. Flow chart of treatment in study groups.

Table 3. Side Effects of Indomethacin and Oral Ibuprofen Treatment

	Indomethacin group (n=18)	Ibuprofen group (n=16)	P-value
IVH aggravation, n (%)	2 (11.1)	3 (18.8)	0.39
Death (<30 days), n (%)	2 (11.1)	0 (0)	0.18
NEC, n (%)	1 (5.6)	1 (6.3)	0.93
Sepsis, n (%)	3 (16.7)	3 (18.8)	0.88
Full enteral feeding (days)	39.3±19.5	33.1±24.3	0.54

Abbreviations: IVH, intraventricular hemorrhage; NEC, necrotizing enterocolitis

Data expressed as number (%) or mean±SD

Table 4. Changes in Urine Output after Drug Administration

Time elapsed after drug administration (hour)	Urine Output (mL/kg/hr)		P-value
	Indomethacin group (n=18)	Ibuprofen group (n=16)	
24	3.8±1.6	3.4±1.0	0.37
48	3.6±1.1	3.8±1.6	0.65
72	3.8±0.9	3.9±1.5	0.74
96	3.8±0.9	3.8±1.0	0.76

Data expressed as mean±SD

군은 39.3±19.5일, ibuprofen군은 33.1±24.3일로 유의한 차이가 없었다(Table 3). 약물 치료 중 시간에 따른 소변량의 변화는 관찰되지 않았으며 두 군 간에 차이는 없었다(Table 4). 약물 투여 후 시간에 따른 혈청 크레아티닌의 변화는 두 군 모두에서 없었으며 두 군 사이에도 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Fig. 2). 두 군에서 약물 투여 후 시간별 혈청 크레아티닌을 비교한 결과 투여 후 72시간까지는 두 군 간에 유의한 차이가 없었으나 96시간 경과 후에만 ibuprofen군이 0.93±0.25 mg/dL로 indomethacin군의

Table 5. Changes in Serum Creatinine Concentration after Drug Administration

Time elapsed after drug administration (hour)	Serum Creatinine (mg/dL)		P-value
	Indomethacin group (n=18)	Ibuprofen group (n=16)	
Before treatment	0.89±0.18	0.95±0.24	0.47
24	0.92±0.15	0.96±0.22	0.49
48	0.99±0.18	0.99±0.22	0.97
72	1.04±0.23	0.98±0.25	0.49
96	1.10±0.27	0.93±0.25	0.05

Data expressed as mean±SD

P values are calculated by student t-test

1.10±0.27 mg/dL에 비해 낮게 나타났으며 통계적으로 경계성 유의함을 보였다(P=0.05) (Table 5).

고찰

동맥관 개존증은 저출생체중 미숙아에서 흔하며 재태 기간이 짧을수록 그 빈도가 증가하여 재태 기간이 28주 미만인 경우 약 60% 정도로 보고되고 있다¹⁹⁾. 동맥관 개존증의 증상은 다양하며 임상적으로 빈맥, 무호흡, 이산화탄소 저류, 호흡 상태 악화 등의 양상으로 나타날 수 있다. 미숙아에서 동맥관 개존증은 인공 호흡기 사용 기간의 연장과 기관지폐 이형성증, 뇌실내 출혈, 괴사성장염, 미숙아 망막증 등의 합병증의 발생과 연관된다²⁰⁾.

프로스타글란딘은 태아기 동안 동맥관 개존의 유지에 중요한 역할을 하며 그 중 prostaglandin E₂ (PGE₂)가 가장 중요하다. 만삭이 될수록 동맥관의 PGE₂에 대한 감수성이 감소하며 출생 후 산소 분압의 증가로 동맥관이 서서히 닫히게 된다. 출생 후 동맥관은 첫 수 시간 내에 닫히기 시작하여 만삭일 경우 대부분

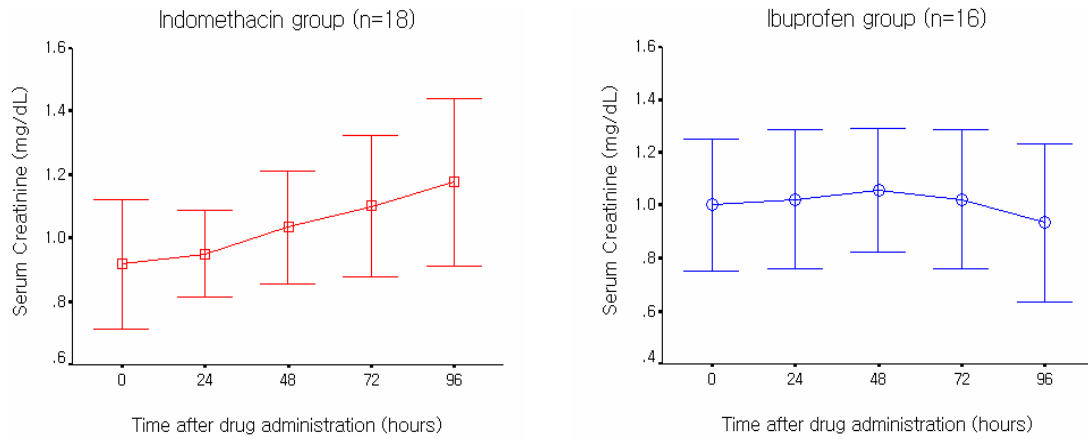


Fig. 2. Changes in serum creatinine concentration in the indomethacin group and the ibuprofen group after drug administration. Values are expressed as mean±SD. 0=Start of treatment. There was no significant difference between the two groups (*P* value: time 0.48, group*time 0.15, calculated by repeated measure ANOVA).

72시간 내에 완전히 닫히게 되지만 미숙아는 PGE₂에 대한 감수성이 더 강하여 동맥관이 닫히는데 시간이 더 오래 걸린다¹⁹.

동맥관 개존증의 치료는 출생 24시간 이내에 투여하는 예방적 치료(prophylactic treatment)와 임상적으로 의미 있는 동맥관 개존증이 진단된 후 투여하는 방법(symptomatic treatment)이 있다. 동맥관 개존증이 진단된 후에 치료하는 것은 다시 증상이 발생하기 전에 치료하는 증상 전 치료(presymptomatic treatment)와 심부전과 같은 증상이 생긴 후 치료하는 증상 후 치료(postsymptomatic treatment)로 구분할 수 있다.

Indomethacin은 출생 후 빠른 시간 내에 사용해야 동맥관을 수축시키는 효과를 높일 수 있다고 알려져 있다²¹. 그러나 메타 분석을 이용한 한 연구에 의하면 indomethacin을 이용한 예방적 치료가 임상적 증상이 있는 동맥관 개존증의 예방에는 효과가 있으며 중증 뇌실내 출혈의 빈도는 감소시키지만 장기적으로 사망률이나 신경학적 후유증의 발생을 감소시키지는 못한다는 결과를 보였다²².

Ibuprofen의 예방적 투여에 관한 연구에서는 ibuprofen이 생후 3일에 동맥관 개존증의 발생을 줄이고, 수술적 치료의 필요성을 감소시켰으나 뇌실내 출혈, 괴사성 장염, 미숙아 망막증, 폐혈증의 발생에는 효과가 없었으며²³, 혈청 크레아티닌은 오히려 상승하였다²⁴. 신생아의 60%에서는 생후 3일 이내에 동맥관 개존증이 자연히 폐쇄되는 점과 ibuprofen이 신장 기능에 좋지 않은 영향을 미칠 수 있다는 점을 고려한다면 동맥관 개존증을 예방하는 목적으로 ibuprofen을 사용하는 것은 권장할 수 없다²³.

Indomethacin은 지금까지 증상이 있는 동맥관 개존증의 치료에 효과적으로 사용되어 왔지만 신장, 장간막 및 뇌의 혈류를 감소시켜 신부전, 괴사성 장염, 위장관 출혈, 뇌실내 출혈, 뇌실주위 백질연화증 등의 부작용⁶⁻⁸)으로 인해 보다 안전한 대체 약물에 대한 연구가 이루어지게 되었다.

그 중 ibuprofen은 뇌혈류, 신장, 장간막 혈류에 영향을 주지 않

으면서 동맥관 개존증을 효과적으로 치료할 수 있다고 보고되고 있다¹¹. 혈액학적으로 의미 있는 동맥관 개존증이 있는 148명의 미숙아를 대상으로 한 보고¹⁰에 의하면 정맥용 ibuprofen과 indomethacin을 투여한 후 동맥관 폐쇄율은 indomethacin군 66%, ibuprofen군 70%로 두 군 간에 차이가 없었으며 2차 약물 치료 및 수술적 치료의 필요성도 두 군에서 차이가 없었다. 그러나 indomethacin군이 ibuprofen군에 비해 치료 후 3일에서 7일 사이 측정된 소변량은 유의하게 적었으며 혈청 크레아티닌의 상승은 유의하게 높았다. Su 등²⁵의 연구에서는 정맥용 ibuprofen과 indomethacin의 동맥관 폐쇄 효과에 있어서 차이가 없었으며 indomethacin 군에서 약물 투여 후 혈청 크레아티닌은 ibuprofen 군에 비해 유의하게 높았으며 소변량은 유의하게 적었다. 미숙아 40명을 대상으로 정맥용 ibuprofen과 indomethacin을 투여한 Overmeire 등²⁶의 연구에서도 동맥관 폐쇄율은 두 군에서 유의한 차이가 없었으며 indomethacin 군은 ibuprofen 군에 비해 소변량은 유의하게 감소하였으며 혈청 크레아티닌은 증가하였다.

본 연구에서는 1차 치료 후 동맥관 개존증의 폐쇄율은 경구용 ibuprofen군은 16명 중 14명(87.5%), indomethacin군은 18명 중 16명(88.9%)으로 다른 연구에서와 같이 두 군 간에 동맥관 폐쇄율은 차이가 없어 경구용 ibuprofen도 indomethacin과 같은 치료 효과가 있음을 보여주었다. 또한 두 약물 사용 중 나타난 부작용에 있어서도 유의한 차이를 보이지 않았다. 약물 치료 중 소변량의 변화는 두 군 모두에서 없었으며 혈청 크레아티닌의 변화도 두 군 간에 유의한 차이가 없었으나 약물 투여 후 시간에 따른 혈청 크레아티닌은 72시간까지는 두 군 간에 차이가 없다가 약물 투여 후 96시간에 indomethacin군에서 1.18±0.28 mg/dL로 0.95±0.27 mg/dL인 ibuprofen군에 비해 높았으며 *P*=0.05로 통계학적으로 경계성 유의성을 보였다. 약물 치료 중 신기능이 악화되거나 소변량이 감소(≤1 mL/kg/hr)하여 투여가 중단된 경우는 두 군 모두에서 없었다.

Ibuprofen은 동물 실험 결과 뇌혈류를 감소시키지 않으면서 동맥관 개존증을 치료할 수 있다고 알려져 왔다¹⁴. 415명의 미숙아를 대상으로 한 연구에서 생후 6시간 이내에 예방적 ibuprofen을 투여했을 때 위약을 사용한 대조군에 비해 뇌실내 출혈의 발생에는 차이가 없었다²⁷. 본 연구에서도 뇌실내 출혈이 악화된 환아는 ibuprofen군에서 3명(18.8%), indomethacin군에서 2명(11.1%)으로 통계적으로 차이가 없었으며 5명의 환아 모두 1단계에서 2단계로 진행하였다($P>0.05$).

현재까지 정맥용 ibuprofen과 indomethacin의 효과를 비교한 연구는 많이 보고되고 있으나 경구용 ibuprofen에 대한 연구는 미미한 실정이다. 그러나 몇몇 연구에서 경구용 ibuprofen이 동맥관 개존증의 치료에 indomethacin만큼 효과가 있다고 보고되고 있다^{16, 17, 28}. Chotigeat 등¹⁶의 연구에서는 동맥관 개존증이 있는 미숙아 30명을 대상으로 indomethacin과 경구용 ibuprofen을 투여한 결과 ibuprofen 군은 15명 중 7명(46.67%), indomethacin 군은 15명 중 10명(66.67%)에서 동맥관이 폐쇄되어 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. Aly 등¹⁷은 21명의 환아 중 9명에게는 indomethacin, 12명에게는 경구용 ibuprofen을 투여하여 동맥관 폐쇄율을 비교한 결과 두 군 간에 유의한 차이가 없다고 보고하였다. Heyman 등²⁸은 22명을 대상으로 경구용 ibuprofen을 투여하였으며 그 결과 21명(95.5%)에서 동맥관이 폐쇄되었으며 수술적 치료를 시행한 환아는 한명도 없었다.

이와 같이 경구용 ibuprofen은 동맥관 개존증의 치료에 있어서 indomethacin만큼 효과가 있음을 알 수 있다. 또한 본 연구에서 처럼 indomethacin 1차 치료로 실패한 경우 약 1/3에서는 경구용 ibuprofen으로 2차 치료 효과를 기대할 수도 있을 것이다. 더욱이 정맥용 ibuprofen은 국내에서 생산되지 않으므로 경구용 ibuprofen을 사용하는 것이 우리 나라의 실정에 맞을 것이다. 치료 비용을 고려하면 indomethacin은 8,450원/kg 이며 경구용 ibuprofen은 14원/kg로 ibuprofen이 월등히 저렴하다. 따라서 두 약물 간의 효능과 부작용이 차이가 없다면 투여가 간단하고, 경제적으로 저렴한 ibuprofen의 사용이 더욱 보편화되어야 할 것이다.

그러나 지금까지 경구용 ibuprofen에 관한 연구들은 대부분 소규모 집단을 대상으로 한 것이므로 더 큰 집단을 대상으로 분석하여 장기적인 효과 및 임상 경과에 대한 연구가 진행되어야 할 것이다. 또한 미숙아에서의 경구용 ibuprofen의 약동학에 대한 연구가 부족한 상태로 나이와 재태 연령에 따른 적절한 용량과 용법의 확립이 필요하다.

본 연구에서는 외국 문헌^{16, 17, 29, 30}을 참고하여 ibuprofen 용량을 첫날 10 mg/kg, 둘째와 셋째날 각 5 mg/kg로 투여하였다. Desfrere 등²⁹은 이전의 약동학 연구 결과³⁰를 바탕으로 동맥관 개존증의 치료에 있어서 정맥용 ibuprofen의 적정 용량과 용법을 찾는 연구를 시행한 결과 월경 후 연령 27-29주 사이의 미숙아에서 동맥관 폐쇄율이 높으면서 부작용이 가장 낮은 적정 용량은 첫날 10 mg/kg, 둘째와 셋째날 5 mg/kg 주는 용법이라

고 하였다. 그러나 이 결과는 정맥용 ibuprofen에 대한 것으로 미숙아에서 ibuprofen을 경구로 투여했을 때의 흡수와 분포, 대사에 대한 연구 자료가 부족하다. Sharma 등³¹은 미숙아 27명을 대상으로 경구용 ibuprofen을 10 mg/kg 투여한 후 시간에 따른 혈중 농도와 반감기를 측정된 결과 같은 용량의 ibuprofen을 정맥으로 투여한 다른 연구³⁰와 비교했을 때 반감기가 더 짧고 최고 혈중 농도는 더 낮다고 하였다. 이것은 같은 용량의 ibuprofen을 투여할 때 정맥으로 투여했을 때에 비해 경구 투여할 때 혈중 농도가 더 낮아 효과적으로 동맥관을 폐쇄시키지 못할 수도 있다는 것을 의미한다. 이 연구에서는 정맥용 ibuprofen과 같은 용법과 용량으로 투여하였으나 indomethacin과 비교해 동맥관 폐쇄율에 차이는 없었으며 부작용에 있어서도 차이가 없었다. 그러나 부작용을 최소화시키면서 효과적으로 동맥관 개존증을 치료하기 위해서는 경구용 ibuprofen의 적절한 용법 및 용량에 대한 연구가 더 진행되어야 할 것이다.

결론적으로 미숙아 호흡곤란 증후군을 가진 미숙아에서 혈액학적으로 의미 있는 동맥관 개존증의 치료에 경구용 ibuprofen이 정맥 주사용 indomethacin과 비교하여 효과와 부작용에서 차이가 없고, 경제적으로 저렴하며, 투여가 간단하므로 적절한 용법과 용량에 대한 연구가 더 이루어진다면 indomethacin의 대안적 치료 약물로 고려할 수 있을 것이다.

요 약

목적 : Indomethacin은 동맥관 개존증의 예방 및 치료에 널리 사용되고 있다. 그러나 indomethacin은 신부전, 괴사성 장염, 뇌실내 출혈, 위장관 출혈 등의 합병증을 유발한다. Ibuprofen은 동맥관 개존증을 치료하는데 indomethacin 만큼 효과적이며 신장, 장간막, 뇌혈류에 영향을 주지 않는다. 동맥관 치료에 있어서 경구용 ibuprofen의 효과가 indomethacin과 동일하다면 경구용 ibuprofen은 투여가 간단하고 비용이 저렴한 장점이 있다. 이 연구에서는 미숙아 동맥관 개존증의 치료에서 indomethacin과 경구용 ibuprofen의 효과와 부작용을 비교하였다.

방법 : 무작위 이중 맹검법으로 미숙아 중 호흡곤란 증후군을 진단받고 심초음파에서 혈액학적으로 의미 있는 동맥관 개존증이 확인된 환아 34명을 대상으로 18명에게는 indomethacin 정맥 투여나 ibuprofen 경구 투여를 시행하였다. 심초음파를 실시하는 소아심장 전문의는 환아의 투약 종류를 모르는 상태에서 연구가 진행되었으며 동맥관 폐쇄율, 추가적인 약물 치료나 수술의 필요성, 약물의 부작용 및 환아의 임상 경과를 비교하였다.

결과 : 동맥관 폐쇄율은 indomethacin군은 18명 중 16명(88.9%), ibuprofen군은 16명 중 14명(87.5%)이었다($P>0.05$). 2차로 약물 치료가 필요한 환아는 indomethacin군은 3명, ibuprofen군에서는 4명이었다($P>0.05$). 3명(indomethacin군에서 1명, ibuprofen군에서 2명)은 수술적 치료를 시행하였다($P>0.05$). 약물 치료 후의 임상경과와 부작용은 두 군 간에 통계학적으로 유

의한 차이가 없었다.

결론: 경구용 ibuprofen은 indomethacin에 비해 효과와 부작용 및 임상 경과에 차이가 없고 투여가 간단하고 비용 면에서는 월등한 이득이 있으므로 호흡곤란 증후군을 가진 미숙아의 동맥관 개존증 치료에 있어서 경구용 ibuprofen의 보편적 사용을 고려할 수 있을 것이다.

References

- 1) Cotton RB, Stahlman MT, Bender HW, Graham TP, Catterton WZ, Kovar I. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. *J Pediatr* 1978;93:647-51.
- 2) 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.
- 3) Cotton RB, Stahlman MT, Kovar I, Catterton WZ. Medical management of small preterm infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1978;92:467-73.
- 4) Stefano JL, Abbasi S, Pearlman SA, Spear ML, Esterly KL, Bhutani VK. Closure of the ductus arteriosus with indomethacin in ventilated neonates with respiratory distress syndrome. Effects of pulmonary compliance and ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:236-9.
- 5) Coceani F, Olley PM. The response of the ductus arteriosus to prostaglandins. *Can J Physiol Pharmacol* 1973;51:220-5.
- 6) 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.
- 7) Van Bel F, Van Zoeren D, Schipper J, Guit GL, Baan J. Effect of indomethacin on superior mesenteric artery blood flow velocity in preterm infants. *J Pediatr* 1990;116:965-70.
- 8) Edwards AD, Wyatt JS, Richardson C, Potter A, Cope M, Delpy DT, et al. Effects of indomethacin on cerebral haemodynamics in very preterm infants. *Lancet* 1990;335:1491-5.
- 9) Coceani F, White E, Bodach E, Olley PM. Age dependent changes in the response of the lamb ductus arteriosus to oxygen and ibuprofen. *Can J Physiol Pharmacol* 1979;57:825-31.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Romagnoli C, Carolis MP, Papacci P, Polimeni V, Luciano R, Piersigilli F, et al. Effects of prophylactic ibuprofen on cerebral and renal hemodynamics in very preterm neonates. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:676-83.
- 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) Chemtob S, Beharry K, Rex J, Varma DR, Aranda JV. Prostanoids determine the range of cerebral blood flow autoregulation of newborn piglets. *Stroke* 1990;21:777-84.
- 15) Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Chochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD003481.
- 16) Chotigeat U, Jirapapa K, Layangkool T. A comparison of oral ibuprofen and intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Med Assoc Thai* 2003;86:S563-9.
- 17) Aly H, Lotfy W, Badrawi N, Ghawas M, Abdel-Meguid IE, Hammad TA. Oral ibuprofen and ductus arteriosus in premature infants: a randomized pilot study. *Am J Perinatol* 2007;24:260-70.
- 18) Choi W, Shin JY, Choi BM, Yoo KH, Eun BL, Hong YS, et al. The effects of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Korean J Pediatr* 2006;49:1315-23.
- 19) Van Overmeire B, Chemtob S. The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:177-84.
- 20) Drummond WH. Ductus arteriosus. In: Spitzer AR, editor. *Intensive Care of the Fetus and Neonate*. 2nd ed. St. Louis: CV Mosby Co, 1996:760-71.
- 21) Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman R. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr* 1995;127:466-71.
- 22) Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F464-6.
- 23) Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Chochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004213.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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:F179-84.
- 27) 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.
- 28) Heyman E, Morag I, Batash D, Keidar R, Baram S, Berkovitch M. Closure of patent ductus arteriosus with oral ibuprofen suspension in premature newborns: a pilot study. *Pediatrics* 2003;112:e354-8.
- 29) 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.
- 30) Aranda JV, Varvarigou A, Beharry K, Bansal R, Bardin C, Modanlou H, et al. Pharmacokinetics and protein binding of intravenous ibuprofen in the premature newborn infant. *Acta Paediatr* 1997;86:289-93.
- 31) Sharma PK, Garg SK, Narang A. Pharmacokinetics of oral ibuprofen in premature infants. *J Clin Pharmacol* 2003;43:968-73.