Original article

<http://dx.doi.org/10.5385/jksn.2011.18.2.228>
pISSN 1226-1513 • eISSN 2093-7849

미숙아 동맥관 개존증의 예방적 치료로서 Indomethacin과 Ibuprofen의 효과

부산대학교 의과대학 소아과학교실, 동아대학교 의과대학 소아과학교실*

전복선·권경아·박경희·변신연·김묘징*

Effects of Ibuprofen and Indomethacin for Prophylaxis of Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants

Bok Seon Jeon, M.D., Kyung Ah Kwon, M.D., Kyung Hee Park, M.D., Shin Yun Byun, M.D. and Myo Jing Kim, M.D.*

Department of Pediatrics, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

Department of Pediatrics*, College of Medicine, Dong-A University, Busan, Korea

Purpose: The aim of our study was to compare the efficacy and safety of ibuprofen and indomethacin in the prophylaxis of patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants and to determine whether ibuprofen could be an alternative agent in prophylactic use.

Methods: A retrospective study including 37 preterm infants <1,500 g of birth weight, <34 weeks of gestation, whom were administered indomethacin (n=17; January 2009-December 2009) or ibuprofen (n=20; January 2010-February 2011) within 24 hr after birth was conducted. The rate of ductal closure, need for surgical ligation, clinical outcomes such as necrotizing enterocolitis, intraventricular hemorrhage, bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity (ROP) and death rate were compared.

Results: There were no statistically significant differences between the two groups in mean gestational age, mean birth weight, Apgar score, sex, type of delivery, maternal dexamethasone treatment, frequency and duration of ventilator and surfactant treatment. The closure of PDA on day 7 of life was in 19 of 20 infants of the ibuprofen group and 13 of 17 infants of the indomethacin group ($P=0.159$). Between the two groups, there were no significant differences with respect to clinical outcomes.

Conclusion: Ibuprofen has similar effects to indomethacin in the rate of PDA closure. Our study demonstrates that prophylactic ibuprofen is relatively effective without significant differences with respect to clinical outcomes compared with indomethacin. Therefore, ibuprofen may be used as an alternative agent in the prophylaxis of PDA in preterm infants.

Key Words: Ibuprofen, Indomethacin, Patent ductus arteriosus, Preterm infant

서론

미숙아에서 동맥관 개존증은 동맥관을 통한 좌우 단락을 증가시켜 뇌실 내 출혈, 기관지폐 이형성증, 괴사성 장염 등 여러 질환의 이환에 영향을 주는 미숙아 치료에 있어 중요한 부분을

차지하는 질환이다¹⁻³⁾. 미숙아의 동맥관 개존증은 수분 제한 및 대증 요법 등 보존적 치료나 약물 치료 및 수술적 치료가 필요하다. Indomethacin은 동맥관을 개존시키는데 필수적인 prostaglandin의 합성 억제제로 동맥관을 수축시켜 효과를 나타내어⁴⁾ 동맥관 개존증의 약물적 치료로 1976년부터 사용되었으며

Received: 12 July 2011, Revised: 21 September 2011, Accepted: 14 November 2011

Correspondence to: Shin Yun Byun, M.D.

Department of Pediatrics, Pusan National University Yangsan Hospital, 20 Geumo-ro, Mulgeum-eup, Yangsan 626-770, Korea

Tel: +82-55-360-2180, Fax: +82-55-360-2181, E-mail: byun410@hanmail.net

This study was supported by 2009 Research Grant from Pusan National University Yangsan Hospital.

최근까지 예방적 요법으로도 사용되었었다⁵⁾. 그러나 indomethacin은 뇌, 신장, 장간막의 혈류를 감소시켜 신부전, 괴사성 장염, 위장관 출혈, 뇌실 내 출혈 등 수많은 부작용을 야기하기도 한다^{6-8,29,30)}. 한편에서는 indomethacin만큼 동맥관 폐쇄에 효과가 있다고 보고되어 있는 ibuprofen이 동맥관 개존증의 치료에 이용되어 왔다⁹⁾. Ibuprofen은 indomethacin과 같은 prostaglandin합성 억제제이며 indomethacin에 비해 뇌혈류나 신장, 장간막의 혈류에 미치는 부작용이 적은 것으로 알려져 있다¹⁰⁻¹³⁾. 2009년까지 정주용 ibuprofen은 국내에서 이용이 쉽지 않았기에 국내에서는 주로 경구용 ibuprofen이나 정주용 indomethacin을 미숙아 동맥관의 치료 및 예방에 사용하여 왔다^{14,15)}. 그러나 2010년 이후 국내에서 indomethacin을 구할 수 없게 되어 희귀의약품센터를 통해 정주용 ibuprofen을 구입하여 경구 ibuprofen을 사용할 수 없는 극소저체중 출생아의 동맥관 개존증 치료에 사용하고 있는 실정이다. 하지만 치료적 목적뿐만 아니라 예방적 목적으로 사용되었던 indomethacin의 자리를 대체하기에는 ibuprofen의 예방적 효과에 대한 연구가 아직 많이 이루어지지 않은 것이 사실이다. 따라서 본 연구에서는 미숙아에서 동맥관 개존증의 예방적 치료에 대해 그간 주로 사용되어 왔던 indomethacin과 최근 indomethacin의 자리를 대체하고 있는 ibuprofen의 예방적 용법의 효과와 안정성을 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

2009년 1월부터 2009년 12월, 그리고 2010년 1월부터 2011년 2월까지 indomethacin과 ibuprofen을 각각 사용했던 기간으로 나누어 조사하였다. 조사 대상 환자는 부산대학교 병원, 양산부산대학교 병원과 동아대학교 병원의 3개 대학병원 신생아 중환자실에 입원한 34주 미만, 출생체중 1,500 g 미만의 극소저체중 출생아에서 indomethacin이나 ibuprofen을 예방적 목적으로 생후 24시간 내에 투여한 환자를 대상으로 하였다. 의무기록을 후향적으로 조사하였으며 500 g 이하, 선천 심질환, 지속성 폐고혈압, 선천기형이 있는 경우, 약물 투여 전 혈뇨, 위장관 출혈, 폐 출혈, 뇌실 내 출혈 등의 출혈이 있는 경우, 혈액 배양 검사에서 양성을 보이는 중증 전신감염 소견이 있는 경우, 혈소판이 $<60,000 /\text{mm}^3$ 인 경우는 환자군에서 제외하였다. 총 연구대상은 37명으로 2009년 1월부터 2009년 12월까지 indomethacin을 투여한 환자는 17명, 2010년 1월부터 2011년 2월까지 ibuprofen을 투여한 환자는 20명이었다.

Indomethacin은 생후 첫 24시간 이내 정맥으로 0.2 mg/kg을 투여하였고 12시간 간격으로 0.1 mg/kg을 2회 더 투여하였다. Ibuprofen은 생후 첫 24시간 이내 경구 혹은 정주로 10 mg/kg을 투여하였고 24시간 간격으로 5 mg/kg을 2회 더 투여하였다. Ibuprofen 군과 indomethacin 군 사이의 투여시간의 차이는 없었다. 이때 경구용법과 정주용법의 선택은 임상가가 판단하여 선택하였다.

각 약물 사용 환자에서 성별, 출생체중, 재태연령, 분만 방법, 1분 및 5분 Apgar 점수, 산모의 steroid 사용 여부, 폐 표면활성제 사용 여부, 인공호흡기 사용 여부 및 사용기간을 조사하였다. 심장 초음파는 약물투여 종료후인 생후 7일에 시행하여 동맥관 단락 정도를 측정하였다. 주산기 합병증 평가를 위해 수유를 시작한 시기 및 완전 장관 영양이 가능해진 시기, 괴사성 장염, 뇌실 내 출혈, 기관지 폐 이형성증, 미숙아 망막증, 생존여부 및 생존아의 경우 총 입원기간 일수를 의무기록을 토대로 후향적으로 검토하였다. 본 연구에서 괴사성 장염은 modified Bell's staging criteria Stage IIA¹⁶⁾ 이상인 경우, 뇌실내 출혈은 Papile의 분류¹⁷⁾에 따라 뇌실 확장이 없는 2단계 이상으로 정의하였다. 미숙아 망막증은 international classification of retinopathy of prematurity¹⁸⁾ Stage III 이상이거나 양성질환이 있는 경우로 하였으며, 기관지 폐 이형성증은 Jobe와 Bancalari¹⁹⁾의 진단기준에 따라 중등증 이상인 경우로 정의하였다. 자료와 검사의 모든 값은 평균과 표준편차로 표기하였으며 chi-square를 이용, P 값이 0.05미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결과

총 연구대상 37명 중 indomethacin군의 평균 재태 연령은 27.14 ± 2.36 주, 평균 출생체중은 988.06 ± 315.16 g 이고 ibuprofen군의 평균 재태 연령은 28.04 ± 2.93 주, 평균 출생체중은 1113.5 ± 420.33 g으로 두 군간 유의한 차이는 없었다. 그 외 성별, 분만 방법, 1분 및 5분 Apgar 점수, 산모의 steroid 사용 여부, 폐 표면활성제 사용 여부, 인공호흡기 사용 여부 및 사용기간에 있어 모두 유의한 차이는 없었다(Table 1). Ibuprofen을 사용한 군에서 20명 중 2명(10%)만이 경구 약제를 사용하였으며, 18명은 정맥으로 약물을 투여하였다.

동맥관 개존증에 대한 예방적 요법 시행 후 생후 7일에 시행한 심초음파에서 indomethacin군은 76% (17명 중 13명), ibuprofen군은 95% (20명 중 19명)가 동맥관 폐쇄율을 보였으며 두 군간의 통계학적인 차이는 없었다($P=0.159$). 동맥관의 수

Table 1. Clinical Parameters of Study Groups

	Indomethacin Group (n=17)	Ibuprofen Group (n=20)	P-value
Gestational age(wk)	27.14±2.36	28.04±2.93	318
Birth weight(g)	988.06±315.16	1113.5±420.33	0.319
Apgar score			
(1 min)	3.71±2.2	3.95±1.94	0.283
(5 min)	5.88±2.08	6.25±1.27	0.180
Male/Female	9/8	13/7	0.456
Antenatal steroid	4/17 (24%)	10/20 (50%)	0.098
Caesarean section delivery	9/17 (53%)	12/20 (60%)	0.666
Ventilator			
Frequency	15/17 (88%)	16/20 (80%)	0.667
Duration (days)	32.76±30.88	15.8±16.16	0.058
Surfactant treatment	11/17 (65%)	16/20 (80%)	0.460
Initiation of treatment (hr)	3.82±4.14	8.95±4.73	0.084

Data expressed as number (%) or mean±SD.

Table 2. Closure Rate of PDA

	Indomethacin (n=17)	Ibuprofen (n=20)	P-value
PDA closure	13/17 (76%)	19/20 (95%)	0.159
PDA ligation	4/17 (24%)	2/20 (10%)	0.383

Data expressed as number (%) or mean±SD.

술적 치료가 필요했던 환자는 indomethacin군은 17명 중 4명, ibuprofen군은 20명 중 2명이었다($P=0.383$)(Table 2). Ibuprofen을 사용한 환자 중 1명은 생후 7일 시행한 심 초음파상 동맥관 개존증이 닫힌 것을 확인하였으나 생후 11일부터 저혈압과 산소포화도 감소를 보여 생후 12일에 시행한 심초음파상 동맥관이 다시 열려 생후 13일에 수술을 시행하였다.

수유 시작 시간($P=0.073$) 및 완전 장관 영양까지 도달하는데 걸리는 시간은 두 군간의 차이가 없었다($P=0.065$). 괴사성 장염($P=0.447$) 및 기관지 폐 형성 이상증($P=0.769$), 뇌실내 출혈($P=0.330$), 사망률($P=0.703$) 에서도 두 군간의 유의한 차이가 없었다. 생존환아의 평균 총병원일수는 indomethacin군은 113.17±58.95일, ibuprofen군은 71.53±33.09일로 ibuprofen군에서 통계학적으로 유의하게 짧게 나타났다($P=0.034$)(Table 3).

고찰

동맥관은 태아순환에 필수적인 혈관이지만 신생아에서 동맥관 개존증이 지속될 경우 빈맥, 무호흡, 이산화탄소 저류 등의 다양한 임상증상을 나타낸다. 특히 미숙아에서 동맥관 개존증이

Table 3. Perinatal Outcome Variables of Studied Newborns

	Indomethacin (n=17)	Ibuprofen (n=20)	P-value
Initiation of feeding (day)	10.29±8.8	6.1±4.70	0.073
Full enteral feeding (day)	63.00±7.0	42.88±21.47	0.065
NEC	4/17 (24%)	7/20 (35%)	0.447
BPD	11/17 (65%)	12/20 (60%)	0.769
IVH	12/17 (71%)	11/20 (55%)	0.330
ROP	7/14 (50%)	4/16 (25%)	0.156
Deaths	5/17 (29%)	4/20 (20%)	0.703
Hospital days(alive)	113.17±58.95	71.53±33.09	0.034

Abbreviations: NEC, necrotizing enterocolitis; BPD, bronchopulmonary dysplasia; IVH, intraventricular hemorrhage; ROP, retinopathy of prematurity.

Data expressed as number (%) or mean±SD.

지속될 경우 인공호흡기 사용기간이 증가하고, 기관지 폐 형성 이상, 뇌실 내 출혈, 괴사성 장염, 미숙아 망막증 등의 이환율을 증가시킬 수 있다^{20,21}. 동맥관 개존증의 약물적 치료는 출생 24 시간 이내에 투여하는 예방적 용법과 동맥관 개존증이 진단된 후 치료적 목적으로 투여하는 용법이 있다. 동맥관 개존증의 치료제로서 indomethacin은 약 20년간 사용되어온 효과적인 약제로 indomethacin을 이용한 예방적 치료는 동맥관 개존증의 예방에 효과가 있으며, 뇌실 내 출혈의 빈도는 감소시키는 결과를 보였다²².

동맥관 개존증의 치료에 있어 ibuprofen의 효능에 대한 연구에서 ibuprofen은 indomethacin만큼 효과적인 결과를 보이고 뇌출혈, 신장, 장간막 혈류에 영향을 주지 않아 indomethacin보다 부작용이 적다고 알려져 있다^{23,24}. 그러나 ibuprofen의 예방적 용법에 관한 연구에서는 논란의 여지가 있는 결과들이 보고되고 있다. Gournay 등²⁵은 정주용 ibuprofen의 예방적 사용으로 3명의 미숙아에서 급성 저산소증과 폐고혈압이 발생하여 사용에 주의하여야 한다고 하였고, Shah 등²⁶도 ibuprofen이 예방적 용법으로 사용된 경우 생후 3일에 동맥관 개존증의 발생과 수술적 치료의 필요성은 감소시켰으나 뇌실 내 출혈, 괴사성 장염, 미숙아 망막증, 폐혈증의 발생에는 효과가 없었다고 보고하였다. 결론적으로 이들은 동맥관이 자연폐쇄 될 수 있다는 점과 신장에 합병증을 일으킬 수 있다는 점을 고려하여 예방적으로 ibuprofen을 사용하는 것은 권장할 수 없다고 하였다.

그러나 Dani 등²⁷은 34주 미만의 미숙아를 대상으로 생후 24 시간내 예방적으로 ibuprofen을 사용한 군과 심초음파로 진단된 후에 ibuprofen을 투여한 군으로 나누어 그 결과를 비교한 연구에서 ibuprofen을 예방적으로 투여한 군에서 생후 3일에

동맥관 개존증의 발생이 의미있게 낮으며 두 군에서 의미있는 합병증의 발생에는 차이가 없었다고 하였다. 그리고 Carolis 등²⁸⁾도 31주 미만의 미숙아 46명을 대상으로 한 연구에서 ibuprofen을 예방적으로 투여하였을 때 동맥관 폐쇄에 효과가 있으며 ibuprofen의 사용으로 인한 의미있는 합병증의 발생은 없었다고 보고하였다.

동맥관 개존증은 미숙아 치료에 중요한 부분을 차지하는데 indomethacin의 사용이 불가해짐에 따라 본 저자들은 대체제로서 ibuprofen을 예방적 용법으로 사용하게 되었다. 그러나 이에 대한 연구가 많지 않고 이견이 있어 본 연구에서 동맥관 개존증의 예방적 치료로 indomethacin과 ibuprofen을 비교하게 되었다. Ibuprofen을 사용하였던 군과 indomethacin을 사용한 군에서 생후 7일에 동맥관 폐쇄율에 의미있는 차이가 없어 예방적 ibuprofen이 indomethacin만큼 동맥관 폐쇄에 효과적임을 알 수 있었다. 주산기 합병증 측면에서는 입원 기간 외에 두 군간에 유의한 차이가 없게 나타나 ibuprofen이 비교적 안전한 약물임을 확인할 수 있었다. 본 연구에서 indomethacin을 사용한 시기는 2009년이고 ibuprofen을 사용한 시기는 2010년에서 2011년이므로 환자의 총 입원기간이 ibuprofen을 사용한 군에서 의미있게 짧은 것은 극소 저체중 출생아의 치료에 대한 전반적인 수준이 향상되었기 때문일 가능성이 있다. 수유시작시간 또한 indomethacin군에서는 평균 10.29일, ibuprofen군에서는 평균 6.1일($P=0.073$)에 시작하여 통계학적으로 차이는 없으나 ibuprofen군이 빨랐으며 완전 장관 영양까지 도달하는데 걸리는 시간은 두 군간의 차이가 없었지만($P=0.065$) ibuprofen 군에서 약간 짧게 나타났다. 이는 ibuprofen이 장간막 혈류 등에 미치는 영향이 적은 것과 관련이 있을 것이라고 해석되나 두 약물을 사용한 시기가 달라서 극소 저체중 출생아의 치료수준 향상에 따른 결과일 수도 있기 때문에 단정지을 수는 없다. 본 연구는 두 약물간의 전향적인 무작위 대조군 연구가 아니며, 포함된 환자수가 적고 사용 시기가 다른 후향적 분석 연구이므로 단정적으로 결론을 내릴 수는 없지만 indomethacin의 사용이 불가한 경우 극소 저체중 출생아로 태어난 미숙아의 동맥관 개존증 예방에 있어 ibuprofen을 사용해 볼 수 있음을 보여주고 있다. 그러나 이전의 연구들에 의하면 ibuprofen이 indomethacin에 비해 장간막이나 신장으로 가는 혈류에 미치는 부작용이 적다고 알려져 있으나^{23,24)} 본 연구에서는 ibuprofen의 이러한 장점을 발견하기는 어려웠다. 이는 전체 환자수가 적었기 때문일 가능성이 있다.

결론적으로 indomethacin과 ibuprofen의 동맥관 폐쇄에 대

한 영향과 부작용 측면에 큰 차이가 없었으나 정주용 제제 사용 시 두 약제의 비용 대비 효과를 고려해 볼 때 indomethacin이 다시 생산되어 국내에서 이용 가능하게 된다면 indomethacin을 사용하는 것이 더 경제적인 수 있다. 한편으로 ibuprofen의 경우, 정주용 제제는 고가의 약제이지만 경구용 ibuprofen (14 원/kg)은 그 가격이 정주용 indomethacin (8,450원/kg)보다도 저렴하다. 현재까지 경구용 ibuprofen에 대한 연구는 미미한 실정이지만 몇몇 연구에서 indomethacin 만큼 효과가 있다고 보고되었다. 국내의 한 연구³¹⁾에서는 경구용 ibuprofen이 indomethacin과 비교하여 효과와 부작용에서 차이가 없고 경제적으로 저렴하고 투여가 간단하므로 미숙아의 동맥관 개존증 치료에 경구용 ibuprofen의 보편적 사용을 고려할 수 있다고 하였다. 그러나 이들의 연구는 생후 24시간 이후에 약 투여를 고려한 치료적 용법의 연구였었던 점을 고려하면 앞으로 경구용 ibuprofen의 예방적 효과에 관한 연구가 시행되어 치료적 용법 뿐만 아니라 예방적 효과도 입증된다면 가격적 장점을 가진 일차 선택약제가 될 수도 있을 것이다. 본 연구에서는 ibuprofen군에서 경구로 투여한 군과 정맥으로 투여한 군 사이에는 경구 투여한 군의 환자 수가 적어 비교가 불가능하였다. 이는 예방적 용법으로 사용할 때 경구 제제 투여에 대한 임상가의 피사성 장염 등에 대한 불안감 때문에 정주용 제제를 우선시하여 나타난 결과로 해석되며 앞으로 경구용 ibuprofen의 예방적 용법에 대한 연구도 필요할 것으로 생각된다. 그리고 예방적 용법의 indomethacin과 ibuprofen 사용이 극소 저체중 출생아들에게 치명적인 부작용을 낳을 수도 있기 때문에 앞으로 예방적 용법과 24시간 이후에 사용하는 치료적 용법의 비교를 통해 동맥관 개존증에 대한 예방적 치료가 꼭 필요한지에 대한 연구가 더 많은 환자를 대상으로 이루어져야 할 것이다.

요약

목적: Indomethacin은 미숙아 동맥관 개존증의 예방적 용법 및 치료적 용법에 사용되어 왔다. 하지만 최근에는 indomethacin의 국내 보급이 중단됨에 ibuprofen이 사용되고 있다. Ibuprofen은 동맥관 폐쇄에 indomethacin만큼 효과적이며 부작용은 적은 것으로 알려져 있다. 그러나 ibuprofen의 예방적 용법에 관한 연구는 많지 않다. 본 연구에서는 미숙아에서 동맥관 개존증의 예방적 치료에 대한 ibuprofen의 효과와 안정성을 indomethacin과 비교하여 분석하고자 하였다.

방법: 2009년 1월부터 2009년 12월, 그리고 2010년 1월부터

2011년 2월까지 두 기간동안 3개의 참여 대학병원 신생아 중환자실에 입원한 34주 미만, 1,500 g 미만의 신생아 중에서 생후 24시간 이내에 indomethacin이나 ibuprofen이 예방적 목적으로 투여된 환자를 대상으로 하여 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 두 군간의 동맥관 폐쇄에 대한 효과와 주산기 합병증의 발생 정도를 조사하였다.

결과: 두 군간에 환자의 성별, 재태 연령, 출생체중, 분만 방법, 1분 및 5분 Apgar 점수, 산모의 steroid 사용 여부, 폐 표면활성제 사용 여부 및 인공호흡기 사용여부 및 사용기간에 있어 유의한 차이는 없었다. 생후 7일에 시행한 심초음파 검사에서 indomethacin군은 17명 중 13명, ibuprofen군은 20명 중 19명이 동맥관의 폐쇄를 보였다. 총 입원 기간 외에 주산기 합병증의 빈도는 두 군간의 유의한 차이가 없었다.

결론: Ibuprofen의 예방적 사용은 동맥관 폐쇄에 효과적이며 주산기 합병증 측면에서 유의한 부정적인 차이가 없었다. 따라서 indomethacin을 대체하여 ibuprofen의 사용을 고려해 볼 수 있겠다.

References

- Hammerman C. Patent ductus arteriosus. Clinical relevance of prostaglandins and prostaglandin inhibitors in PDA pathophysiology and treatment. *Clin Perinatol* 1995;22:457-79.
- 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.
- Wyllie J. Treatment of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol* 2003;8:425-32.
- Cocani F, Olley PM. The response of the ductus arteriosus to prostaglandins. *Can J Physiol Pharmacol* 1973;51:220-5.
- Friedmann 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.
- 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.
- Van Bel F, Van Zoeren D, Schipper J, Guit G, Baan J. Effect of indomethacin on superior mesenteric artery blood flow velocity in preterm infants. *J Pediatr* 1990;116:965-70.
- 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.
- Cocani 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.
- 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.
- 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.
- Romagnoli C, De 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.
- 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.
- 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.
- Merritt TA, 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;99:281-6.
- Overturf GD, Marcy SM. Focal bacterial infection. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious disease of the fetus and newborn infants*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2001:1058-63.
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
- An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol* 1987;105:906-12.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- 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.
- Perlman JM, Hill A, Volpe JJ. The effect of patent ductus arteriosus on flow velocity in the anterior cerebral arteries: ductal steal in the premature newborn infant. *J Pediatr* 1981;99:767-71.
- Mosca F, Bray M, Lattanzio M, Fumagalli M, Tosi 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.
- Patel J, Marks KA, Roberts I, Azzopardi D, Edwards AD. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. *Lancet* 1995;346:255.
- 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.
- 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.

- 26) Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2013;(2)CD004213. Update in: Cochrane Database Syst Rev 2016;(1):CD004213.
- 27) Dani C, Bertini G, Reali MF, Murru P, Fabris C, Vangi V, et al. Prophylaxis of patent ductus arteriosus with ibuprofen in preterm Infants. *Acta Paediatr* 2000;89:1369-74.
- 28) De Carolis MP, Romagnoli C, Polimeni V, Piersigilli F, Zecca E, Papacci P, et al. Prophylactic ibuprofen therapy of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Eur J Paediatr* 2000;159:364-8.
- 29) Seok EJ, Kim EJ, Jeon SS, Seo SS. Effect of indomethacin therapy on prevention of intraventricular hemorrhage in very low birth weight infant. *J Korean Soc Neonatol* 1998;5:27-34.
- 30) Seo JY, Cho HS, Lee JH, Kim GS, Kim SH, Lee KH. The factors associated with oliguria after indomethacin administration in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Korean Soc Neonatol* 2002;9:65-73.
- 31) Lee SJ, Kim JY, Park EA, Sohn SJ. The pharmacological treatment of patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome: oral ibuprofen vs. indomethacin. *Korean J Paediatr* 2008;51:956-63.