Original article

<http://dx.doi.org/10.5385/jksn.2011.18.2.234>
pISSN 1226-1513 • eISSN 2093-7849

1,250 g 미만 미숙아에서 예방적 Ibuprofen의 효과

한양대학교 의과대학 소아청소년과학교실
여문수 · 최경빈 · 이현주 · 박현경 · 김창렬 · 설인준

Effect of Prophylactic Ibuprofen in Preterm Infants Less than 1,250 g in Birth Weight

Mun Soo Yeo, M.D., KyungVin Choi, M.D., Hyun Ju Lee, M.D., Hyun Kyung Park, M.D., Chang Ryul Kim, M.D. and In Joon Seol, M.D.
Department of Pediatrics, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Purpose: Ibuprofen is used for prevention and treatment of patent ductus arteriosus as an alternative drug of indomethacin in very premature infants. We aimed to determine the effect of prophylactic ibuprofen on patent ductus arteriosus and clinical outcomes in preterm infants less than 1,250 g.

Methods: A retrospective review of 39 preterm infants who were admitted to our neonatal intensive care unit from November 2009 to July 2010 was performed. Patients were divided into a prophylactic group (n=13) and a matched historical control group (n=26), where prophylactic ibuprofen were administrated within 24 hours after birth. The rate of ductal closure, side-effects of drug treatment and clinical outcomes were compared between two groups.

Results: Comparison of the prophylactic and control groups revealed no significant differences in the rate of ductal closure (69.2% vs 77.7%, $P=0.825$) and surgical ligation (23.1% vs 30.8%, $P=0.719$). Occurrence of bowel perforation was more frequent in the prophylactic group than the control group, but was not significant (30.8% vs 11.5%, $P=0.194$). The frequency of intraventricular hemorrhage (grade $\geq$ 3) and other outcomes did not differ between the groups.

Conclusion: Ibuprofen prophylaxis in preterm infants did not decrease the rate of ductal closure, the need for surgical ligation and the incidence of intraventricular hemorrhage. Further studies are needed to investigate the beneficial effect and associated adverse events attributed to ibuprofen prophylaxis.

Key Words: Patent ductus arteriosus, Ibuprofen, Preterm infants

서론

동맥관 개존증은 미숙아에서 폐순환의 과순환과 체순환의 저관류를 통해 미숙아 합병증을 증가시키므로 출생 초기에 적극적인 약물치료가 필요한 질환이다. 즉 재태연령과 출생체중이 적을수록 동맥관 자체의 평활근 이상과 혈중 prostaglandin 증가 등으로 동맥관의 기능적 폐쇄 및 구조적 폐쇄가 지연되고, 증

상을 보이는 동맥관 개존증이 많이 발생하기 때문에 일반적으로 prostaglandin 억제제를 예방적 혹은 조기 치료의 목적으로 사용하고 있다. 동맥관의 prostaglandin 억제제인 ibuprofen은 indomethacin과 달리 신장 및 장간막으로 가는 혈관에 미치는 영향이 적고, 뇌 혈류량과 뇌 혈류속도를 유지하면서 indomethacin과 동등한 효과를 보이는 것으로 알려져 있다¹⁻⁴⁾. 즉 동맥관 개존증의 조기치료 목적으로 생후 3일째 ibuprofen을 사용

Received: 7 September 2011, Revised: 10 October 2011, Accepted: 16 November 2011

Correspondence to: Hyun Ju Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Hanyang University, 17 Hangdang-dong, Sungdong-gu, Seoul 133-792, Korea
Tel: +82-2-2290-8397, Fax: +82-2-2297-2380, E-mail: blesslee77@hanmail.net

하였을 때 indomethacin을 사용한 경우와 비교하여 동맥관 폐쇄의 효과가 비슷하고 오히려 궂뇨 발생을 의미있게 줄이는 것으로 보고되고 있다^{1,5)}.

미국아에서 ibuprofen의 예방적 사용에 관한 연구인 2011년 Cochrane Database Systematic Review에 의하면 ibuprofen을 예방적으로 투여할 경우 동맥관 개존증 빈도 및 외과적 결찰술을 의미있게 감소시키는 것으로 알려져 있다⁶⁾. 그러나 미국아 동맥관 개존증과 뇌실내 출혈을 예방할 수 있다고 공인된 indomethacin의 예방적 투여와 달리 조기, 후기 합병증 및 뇌실내 출혈 빈도를 감소시키지는 않아서 ibuprofen의 예방적 투여에 대해서는 아직 논란의 여지가 있고 더 많은 연구가 필요한 실정이다⁷⁾. 그러나 현재 우리나라 실정에서는 indomethacin을 구하기 어렵고 사정상 외과적 수술이 쉽지 않으므로 본 연구에서는 동맥관 개존 빈도 및 외과적 결찰술의 감소를 목적으로 ibuprofen을 예방적으로 투여하였고, 예방적으로 투여한 군과 대조군을 비교하여 임상 경과 및 합병증을 후향적으로 비교 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2009년 11월부터 2010년 7월까지 한양대학병원 신생아 중환자실에 입원한 1,250 g 미만의 극소 저체중 출생아를 대상으로 의무기록지를 통한 후향적 조사를 실시하였다. 의미있는 선천성 심기형, 다발성 기형, 염색체 이상이 있는 경우, 생후 7일 이전에 사망한 환아는 대상에서 제외하였다. 출생 후 24시간 이내에 ibuprofen을 예방적으로 투여한 13명을 예방적 투여군(prophylactic group)으로 분류하였다. 이에 대해 재태연령과 출생체중을 2:1로 과거 대응(historical match)하여 대조군(control group)으로 정하였고, 총 39명이 연구 대상이 되었다.

2. 방법

예방적 ibuprofen 투여는 출생 후 24시간 이내에 ibuprofen (Pedia®, Orphan-Europe SARL, France)을 첫 회 10 mg/kg, 24시간 후에 5 mg/kg, 다시 24시간 후에 5 mg/kg의 용량으로 모두 3회 정맥 주사 하였고, 추적 관찰한 심에코도 검사에서 혈액역학적으로 의미있는 동맥관이 폐쇄되지 않은 경우 2 cycle을 위와 동일한 방법으로 투여하였다. 치료적 ibuprofen 투여는 생후 72시간 이내에 심장 초음파를 시행하여 혈액역학적으로 의미있는 동맥관 개존증이 확인된 경우 ibuprofen을 10 mg/kg, 24

시간 후에 5 mg/kg, 다시 24시간 후에 5 mg/kg의 용량으로 모두 3회 정맥 주사하였다. 동맥관 개존증 여부는 출생 후 72시간 이내에 심장 초음파 검사로 확인 후 일정 기간 검사를 반복하였다. 혈소판수가 60,000 mm³ 미만이거나 출혈성 질환이 있는 경우 그리고 혈장 creatinine이 1.5 mg/dL 이상인 경우 또는 궂뇨(<1 mL/kg/hr)나 괴사성 장염이 있는 경우를 ibuprofen 투여의 금기증으로 정하여 임상적 상태를 확인하면서 투여 시행 여부를 결정하였다. Ibuprofen 투여 금기증에 해당하는 경우나 두번째 cycle 투여 후 폐쇄되지 않고 심장 초음파 결과상 혈액역학적으로 의미있는 동맥관 개존증으로 판단될 때 신생아실 의사와 소아 심장 전문가의 상의하에 동맥관 결찰술 시행을 결정하였다⁸⁾. 본 연구에서 수축기 혹은 연속적 심잡음이 들리고, 저혈압, 분당 160회 이상의 빈맥, 넓은 맥압에 의한 도약맥(bounding pulse), 흉부 방사선 사진에서 심비대나 폐울혈 등 임상 소견이 두 가지 이상 있으면서 심장 초음파에서 동맥관을 통한 단락이 확인될 때 혈액역학적으로 의미가 있는 동맥관 개존증으로 정의하였다.

의무 기록을 토대로 하여 환자의 병력에서 재태연령, 출생체중, 성 비, 아파가 점수, 분만형태, 쌍생아, 호흡곤란 증후군 및 폐표면활성제 사용 여부 등을 분석하였고, 산모의 병력에서 병리학적 용모 양막염의 유무, 임신성 당뇨 및 고혈압 유무, 산전 스테로이드 투여 여부를 조사하였다. 치료 경과 및 합병증으로 ibuprofen의 투여 횟수, 1 cycle ibuprofen 투여 후 동맥관 폐쇄율, 동맥관 결찰술 시행율, 위장관 천공, 괴사성 장염, 위장관 출혈, 폐출혈, 혈소판 감소증 유무를 분석하였다. 신기능의 손상 정도는 생후 첫 7일 이내 궂뇨 (1 mL/kg/hr)가 있었는지 여부와 혈청 creatinine 수치가 1.5 mg/dL 이상으로 증가하였는지를 조사하여 판단하였다. 만성 합병증과 관련된 인자로는 뇌실내 출혈, 뇌실주위 백질 연화증, 기관지폐 이형성증, 미숙아 망막증, 인공 환기기 및 산소 사용기간, 입원 기간, 완전 장관수유까지 걸린 시간 등을 분석하였다. 뇌실내 출혈은 Papile 등⁹⁾의 분류에 따라 뇌 초음파 소견은 3도 이상의 고도의 뇌실내 출혈만 산정하였고 기관지폐 이형성증은 Jobe와 Bancalari 등¹⁰⁾의 진단 기준에 따라 평가시점을 월경 후 주령 36주와 퇴원시점 중 빠른 시기에 중증도를 나누었다. 또한 괴사성 장염은 Bell stage¹¹⁾에 따라서 진단하였으며 미숙아 망막증은 국제 미숙아 망막증의 정의¹²⁾에 따라 진단하였고 레이저 치료가 필요한 고도의 망막증만 비교하였다.

3. 통계

자료분석은 SPSS for Windows (version, 12.0)를 이용하였으

며 각각 변수의 기술통계량은 평균, 표준편차를 사용하였다. 범주형 변수의 비교는 Fisher's exact test를 이용하였고 각 군간에 연속 변수의 비교는 Mann-Whitney test와 Kruskal-Wallis test를 사용하였다. P 값은 0.05보다 작은 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결과

1. 대상군의 특징 및 주산기 인자

Ibuprofen 예방적 투여군($n=13$)의 재태연령은 평균 27.1 ± 1.7 주, 출생체중은 평균 1018.4 ± 188.4 g이었고, 대조군($n=26$)의 재태연령은 평균 26.2 ± 1.7 주, 출생체중은 평균 943.4 ± 194.7 g으로 두 군간의 차이가 없었다. 성 비, 아프가 점수, 분만형태, 쌍생아 유무, 호흡곤란 증후군 유무, 폐표면활성제 투여 횟수에는 유의한 차이가 없었다. 조직학적 용모 양막염의 유무, 산모의 당뇨 및 고혈압 유무, 산전 스테로이드 투여도 ibuprofen 예방적 투여군과 대조군 사이에서 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2. 치료경과 및 합병증 비교

Ibuprofen의 투여 횟수(3.8 ± 1.4 vs 3.1 ± 1.1 , $P=0.673$)는 예방적 투여군에서 더 많았으나 유의한 차이는 없었고 1 cycle ibuprofen 투여 후 동맥관 폐쇄율(69.2% vs 77.7% , $P=0.825$)은

대조군에서 더 높았으나 유의한 차이가 없었다. 혈액학적으로 의미있는 동맥관에서 치료적 ibuprofen 투여 금기가 되는 경우나 두번째 cycle 투여 후 동맥관이 폐쇄되지 않아 동맥관 결찰술을 시행받은 경우는 예방적 투여군과 대조군에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다(23.1% vs 30.8% , $P=0.719$). 치료도중 발생한 합병증으로 위장관 천공이 발생한 경우는 예방적 투여군에서 13명 중 4명(30.8%), 대조군에서 26명 중 3명(11.5%)으로 예방적 투여군에서 더 많았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었고($P=0.194$), 과사성 장염, 위장관 출혈의 빈도가 예방적 투여군에서 더 많았으나 유의한 차이는 없었다. 폐출혈 빈도와 혈소판 수 $60,000/\text{mm}^3$ 미만인 경우는 대조군에서 각각 1명(3.8%), 2명(7.7%) 발생하였으나 유의한 차이가 없었고, 약물 치료 중 궤뇨(1 mL/kg/hr), 혈청 크레아티닌의 상승($>1.5 \text{ mg/dL}$)에도 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2). 미숙아 합병증으로 고도의 뇌실내 출혈($\text{grade} \geq 3$), 뇌실주위 백질 연화증, 기관지폐 이형성증, 미숙아 망막증($\text{grade} \geq 3$)의 빈도와, 인공 환기 및 산소 사용 기간, 입원 기간, 완전 장관수유까지 걸린 시간, 사망률도 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

고찰

본 연구결과에서 출생 체중 1,250 g 미만의 극소 저체중 출생아에서 예방적으로 ibuprofen을 투여한 결과 동맥관 개존증의

Table 1. Differences of Demographic and Perinatal Factors

	Prophylactic group (N=13)	Control group (N=26)	P -value
Gestational age (wk)	27.1 ± 1.7	26.2 ± 1.7	0.127
Birth weight (g)	1018.4 ± 188.4	943.4 ± 194.7	0.259
Male gender, no (%)	5 (38.5)	16 (61.5)	0.196
Apgar score at 1 min	1.8 ± 1.2	1.9 ± 1.3	0.864
Apgar score at 5 min	4.1 ± 1.2	4.2 ± 1.3	0.802
Cesarean section, no (%)	11 (84.6)	20 (76.9)	0.694
Twin pregnancy, no (%)	6 (46.2)	11 (42.3)	1.000
RDS, no (%)	11 (84.6)	23 (88.5)	1.000
Surfactant frequency	1.2 ± 0.7	1.2 ± 0.5	1.000
Histological chorioamnionitis, no (%)	10 (76.9)	14 (53.8)	0.295
Maternal PIH, no (%)	1 (7.7)	3 (11.5)	1.000
Maternal DM, no (%)	1 (7.7)	0 (0)	0.333
Antenatal steroid, no (%)	11 (84.6)	22 (84.6)	1.000

Datas are mean $\pm$ SD or number (%).

Abbreviations: RDS, respiratory distress syndrome; PIH, pregnancy induced hypertension; DM, diabetes mellitus.

Table 2. Comparison of Clinical Course and Acute Complications in the Study Groups

	Prophylactic group (N=13)	Control group (N=26)	P -value
Ibuprofen dose (no.)	3.8 ± 1.4	3.1 ± 1.1	0.673
PDA closure* no. (%)	9/13 (69.2)	14/18 (77.7)	0.825
Ligation, no. (%)	3 (23.1)	8 (30.8)	0.719
Bowel perforation, no (%)	4 (30.8)	3 (11.5)	0.194
NEC, no (%)	3 (23.1)	5 (19.2)	1.000
Gastric bleeding, no (%)	1 (7.7)	1 (3.8)	1.000
Pulmonary hemorrhage, no (%)	0 (0)	1 (3.8)	1.000
Thrombocytopenia ($<60,000/\text{mm}^3$)	0 (0)	2 (7.7)	0.544
Renal effect, no (%)			
Oliguria ($<1 \text{ mL/kg/hr}$)	3 (23.1)	4 (15.4)	0.666
Creatinine ($>1.5 \text{ mg/dL}$)	1 (7.7)	3 (11.5)	1.000

Datas are mean $\pm$ SD or number (%).

Abbreviations: PDA, patent ductus arteriosus; NEC, necrotising enterocolitis; OB, occult blood.

*PDA closure after ibuprofen administration of one cycle.

Table 3. Chronic Complication in the Study Groups

	Prophylactic group (N=13)	Control group (N=26)	P-value
IVH (grade $\geq$ 3)	3 (23.1)	4 (15.4)	0.666
PVL no. (%)	0 (0)	0 (0)	-
BPD no. (%)	9 (69.2)	16 (64)	1.000
ROP (stage $\geq$ 3)	3 (23.1)	4 (16)	0.672
Days on ventilator	11.6 $\pm$ 11.6	18.2 $\pm$ 15.2	0.180
Days on oxygen	39.2 $\pm$ 31.5	45.3 $\pm$ 33.5	0.592
Days of full enteral feeding (100 cc/kg/d)	26.4 $\pm$ 20.5	26.2 $\pm$ 13.4	0.974
Days on hospitalization	84.1 $\pm$ 23.1	83.1 $\pm$ 23.5	0.902
Mortality, no (%)	1 (7.7)	1 (3.8)	1.000

Datas are mean $\pm$ SD or number (%).

Abbreviations: IVH, intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia; BPD, bronchopulmonary dysplasia; ROP, retinopathy of prematurity.

*Adjusted for variables including gestational age and birth weight.

폐쇄 및 수술적 치료의 빈도를 의미있게 줄이지 못하였다. 또한 약물 사용 중 나타난 부작용에 있어서 대상수의 부족으로 통계학적인 유의성은 없었으나 예방적 투여군에서 대조군보다 장 천공의 빈도가 증가하는 경향을 보였고 뇌실내 출혈의 빈도를 낮추지 못하였다. 이는 출생 후 빠른 시간 내 사용하여 동맥관 수축의 효과를 높이고자 투여한 예방적 ibuprofen의 이득보다는 출생 직후 예방적 약물 투여에 따른 부작용에 대한 고려와 예방적 ibuprofen의 보편적 사용에 대한 제한점을 제시하고 있다.

미숙아 동맥관은 낮은 재태연령에서 동맥관 폐쇄가 지연되는데 동맥관에 의한 단락으로 폐순환의 과순환은 폐부종 및 폐출혈을 야기하고, 체순환의 저관류에 의한 전신증상은 단락의 크기에 따라 실질장기의 혈류감소와 이에 따른 합병증인 뇌실내 출혈 및 신생아 괴사성 장염의 증가를 초래할 수 있으므로 미숙아에서 동맥관 개존증의 치료는 필수적이다^{16,17)}. Indomethacin은 동맥관 개존을 유지하는데 중요한 역할을 하는 prostaglandine의 합성 억제제로서 동맥관 개존증의 치료에 많이 사용되었고, 출생 후 빠른 시간 내 예방적으로 사용할 때 동맥관 폐쇄율을 높이고 수술적 동맥관 결찰술의 비율을 감소시키며 뇌실내 출혈의 빈도를 낮추는 것으로 알려져 있다^{14,18-22)}.

그러나 현재 국내에서는 정맥용 indomethacin이 생산되고 있지 않아 동맥관 개존증의 치료에 사용할 수 없는 실정이다. 최근에 많이 사용되고 있는 ibuprofen은 indomethacin만큼 효과적이면서 뇌혈류나, 신장, 장간막의 혈류에 영향을 주지 않는 것으로 보고되고 있다. 본 연구에서 ibuprofen의 예방적 투여군과 대조군을 비교할 때 ibuprofen의 총 사용 횟수는 예방적 투여

군에서 많은 경향을 보였으나 약물 치료 후 동맥관 폐쇄율과 동맥관 결찰술의 시행 비율이 유의하게 감소하지 않았다. 그러나 Dani 등²³⁾의 연구에 의하면 호흡곤란 증후군을 동반한 34주 미만의 미숙아 80명을 대상으로 24시간 이내에 예방적으로 ibuprofen을 투여한 군이 ibuprofen을 투여하지 않은 대조군에 비해 생후 3일째 평가한 동맥관 개존증의 빈도가 의미있게 낮았다. 본 연구 대상 환아와 비슷한 주수에서 시행한 Gournay 등²⁴⁾의 다기관 무작위-대조 연구 결과에서는 예방적인 ibuprofen 사용이 동맥관의 수술적 치료의 필요성을 감소시키나 사망률, 조기 및 후기 합병증의 감소는 보이지 않았고, 증상성 동맥관 개존 치료 때와는 달리 오히려 소변량의 감소 및 혈청 creatinine 농도의 증가를 초래하였다. 본 연구의 대조군은 ibuprofen 사용의 상대적 금기로 동맥관 결찰술만 시행한 환아를 포함하고 있음에도 불구하고 두 군간에 동맥관 결찰술의 빈도에 차이가 없었고, 이는 예방적 투여군에서 동맥관이 닫혔다가 다시 열렸을 가능성과 약물 투여로 인한 부작용으로 결국 수술적 치료를 줄이지 못했을 가능성을 나타낸다. 또한 1,000 g 미만 초 극소 저체중 출생아의 30% 정도에서 평균 생후 4일내 동맥관 개존증이 자연히 폐쇄되었다는 보고를 고려할 때²⁵⁾ 본 연구의 예방적 투여군에서 동맥관 폐쇄율이 과대평가 되었을 가능성을 배제할 수 없으며, 동맥관이 자연 폐쇄될 가능성이 있는 환아에게 예방적 ibuprofen의 투여를 일률적으로 권장할 수 없을 것으로 생각된다.

Ibuprofen 투여에 따른 부작용으로 궤뇨, creatinine 수치의 증가 등은 두 군간의 차이가 없었으나, 위장관 합병증이 예방적 투여군에서 증가하였으며 특히 위장관 천공이 ibuprofen의 예방적 투여군에서 대조군보다 두 배 이상으로 증가하는 경향을 보였다. 이는 대상 환아 수가 적어 통계학적으로 유의한 차이를 보이지는 않았으나 출생 직후 이른 시기에 ibuprofen의 예방적 투여가 출생 직후 위장관 혈관의 수축 및 위장관 내 prostaglandin의 감소로 인한 혈류 장애를 초래하고, 최소 장관영양이 상대적으로 늦게 시작되면서 장관 운동성의 감소와 함께 장관 합병증의 위험을 높일 수 있음을 보여준다. Sangtawesin 등²⁶⁾은 1,500 g 미만의 극소 저체중 출생아에서 예방적으로 ibuprofen을 경구 투여할 때 상부 위장관 출혈이 증가하고 장관영양 시작이 늦어지는 경과를 관찰하였고 ibuprofen의 예방적 투여시 다른 부작용 보다는 특히 위장관 천공 및 출혈에 대한 주의를 강조하였다.

Ibuprofen은 indomethacin과 달리 뇌혈류에 영향을 주지 않으면서 동맥관 개존증을 치료할 수 있다고 알려져 있지만 Overmeire 등⁷⁾의 보고에 의하면 재태연령 31주 미만의 미숙아

들을 대상으로 한 무작위 대조군 연구에서 생후 6시간 이내에 ibuprofen을 투여한 군과 위약군을 비교했을 때 동맥관 폐쇄율은 의미있게 높았으나 심한 뇌실내 출혈에 대한 예방효과는 없었다. 본 연구에서도 ibuprofen의 예방적 투여가 뇌실내 출혈의 발생을 의미있게 감소시키지 않았다. 또한 최근 연구에 의하면 ibuprofen이 동맥관 폐쇄에 의한 효과와 상관없이 폐 역학을 향상시켜 폐 유순도를 좋게하고, 폐포 상피의 나트륨 채널을 증가시켜 폐포 내의 수분 흡수를 도와주며, 미성숙한 폐포의 정상적인 발달과정에 도움을 준다고 한다²⁷⁾. 그러나 본 연구에서 미숙아 호흡곤란 증후군이 문제가 되는 출생 후 이른 시기에 ibuprofen을 투여한 예방군을 대조군과 비교할 때 호흡기계 인자인 기관지폐 이형성증, 인공 환기기 및 산소 사용 기간에는 유의한 차이가 없었다.

지금까지 ibuprofen에 관한 국내 연구들은 36주 미만 34명의 미숙아대상으로 경구용 ibuprofen의 치료 효과에 대한 보고 1례와, 34주 미만 32명의 미숙아대상으로 정맥용 ibuprofen의 치료 효과에 대한 보고가 1례 있으나 모두 혈액학적으로 의미있는 동맥관 개존증에 대해 기존의 약물 치료 방법이었던 정주용 indomethacin과 비교 분석한 연구였다^{28,29)}. 본 연구는 정맥용 ibuprofen을 이용하여 ibuprofen 투여시기에 따른 동맥관 개존증의 치료 효과 및 합병증에 대해 비교분석 하였다. 예방적 투여군에서 동맥관 폐쇄 및 동맥관 결찰술로 이행된 빈도를 의미있게 줄이지 못하였고, 뇌실내 출혈의 발생을 의미있게 감소시키지 않았으며, 위장관 천공 및 출혈의 빈도가 증가하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 예방적 투여군과 대조군 사이에 결론에 도달할 만한 유의한 통계적 차이가 없었던 이러한 결과는 환자군이 작아서 통계적 분석에 제한점이 있었을 것으로 생각된다. 또한 본 연구는 단일 기관에 입원하였던 환아를 대상으로 하여 대상 환자의 수가 제한적이었고 후향적 연구로서 분석에 제한점이 있었다. 하지만 아직까지 국내에서는 예방적 ibuprofen 사용에 대한 임상적 문헌 보고는 없는 실정으로 정맥용 ibuprofen의 예방적 투여에 대한 최초의 연구라는데 그 의의가 있으며, 향후 예방적 ibuprofen 투여 효과와 안정성에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다. 따라서 더 많은 연구 집단을 대상으로 전향적 연구와 임상평가가 필요할 것으로 생각되며 ibuprofen 투여 시기와 투여 방법 그리고 이에 대한 장기적인 효과 및 임상 경과에 대한 연구가 진행되어야 할 것이다.

한글요약

목적: 최근 indomethacin의 대체약으로 ibuprofen이 미숙아 동맥관 개존증의 예방과 치료에 사용되고 있다. 본 연구는 1,250 g 미만의 미숙아를 대상으로 ibuprofen의 예방적 치료 효과 및 임상 경과를 분석하고자 하였다.

방법: 2009년 11월부터 2010년 7월까지 본원 신생아 중환자실에 입원한 1,250 g 미만의 동맥관 개존증 환자 39명을 대상으로 후향적으로 의무기록을 조사하였다. Ibuprofen의 예방적 투여군(출생 후 24시간 이내에 ibuprofen 투여) 13명에 대해 재태 연령과 출생체중을 과거 대응(historical match)하여 대조군 26명으로 분류하였고, 두 군의 동맥관 개존증 빈도, 임상 경과 및 합병증을 분석하였다.

결과: Ibuprofen을 투여한 예방적 투여군과 대조군 간의 동맥관 폐쇄율(69.2% vs 77.7%, $P=0.825$)은 유의한 차이가 없었고, ibuprofen 치료에 실패하여 동맥관 결찰술을 시행 받은 경우도 두 군간에 유의한 차이가 없었다(23.1% vs 30.8%, $P=0.719$). 약물과 관련된 부작용으로 위장관 천공이 발생한 경우는 예방적 투여군에서 더 많은 경향을 보였으나 대상수의 부족 등으로 통계적 유의성은 없었다(30.8% vs 11.5%, $P=0.194$). 뇌실 내 출혈(grade $\geq$ 3) 및 다른 미숙아 합병증의 발생률도 두 군간 차이는 없었다.

결론: 미숙아에서 ibuprofen의 예방적인 투여가 동맥관 폐쇄율, 동맥관 결찰술 그리고 고도의 뇌실 내 출혈의 빈도를 감소시키지 못하였다. 향후 예방적 ibuprofen 사용과 관련하여 효과 및 부작용에 대한 더 많은 연구가 되어야 할 것이다.

References

- 1) Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2010;(4):CD003481.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.

- 5) 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.
- 6) Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7):CD004213.
- 7) Van Overmeire B, Allegaert K, Casaer A, Debauche C, Decaluwé W, Jespers A, et al. Prophylactic ibuprofen in premature infants: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1945-9.
- 8) Richards J, Johnson A, Fox G, Campbell M. A second course of ibuprofen is effective in the closure of a clinically significant PDA in ELBW infants. *Pediatrics* 2009;124:e287-93.
- 9) 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.
- 10) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- 11) Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986;33:179-201.
- 12) An international classification of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1984;74:127-33.
- 13) Fujii AM, Brown E, Mirochnick M, O'Brien S, Kaufman G. Neonatal necrotizing enterocolitis with intestinal perforation in extremely premature infants receiving early indomethacin treatment for patent ductus arteriosus. *J Perinatol* 2002;22:535-40.
- 14) Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol* 2001;6:63-73.
- 15) Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Phillip AG, Vohr B, Allan W, et al. Low-dose indomethacin therapy and extension of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. *J Pediatr* 1994;124:951-5.
- 16) Clyman RI, Chorne N. Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment. *J Pediatr* 2007;150:216-9.
- 17) Bancalari E, Claure N, Gonzalez A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. *Biol Neonate* 2005;88: 192-201.
- 18) Clyman RI, Mauray F, Roman C, Heymann MA, Payne B. Effect of gestational age on ductus arteriosus response to circulating prostaglandin E2. *J Pediatr* 1983;102:907-11.
- 19) Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001;344:1966-72.
- 20) Narayanan M, Cooper B, Weiss H, Clyman RI. Prophylactic indomethacin: factors determining permanent ductus arteriosus closure. *J Pediatr* 2000;136:330-7.
- 21) Lee HS, Choi WS, Choi BM, Lee KH, Eun BL, Yoo KH, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide assay in predicting symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Korean Soc Neonatol* 2004;11:44-53.
- 22) Kim SM. Therapeutic strategies for PDA in prematurity (How to treat PDA? When to treat PDA?). *J Korean Soc Neonatol* 2007;14: 142-52.
- 23) 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.
- 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) Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics* 2006;117: 1113-21.
- 26) Sangtawesin V, Sangtawesin C, Raksasinborisut C, Sathirakul K, Kanjanapattanakul W, Khorana M, et al. Oral ibuprofen prophylaxis for symptomatic patent ductus arteriosus of prematurity. *J Med Assoc Thai* 2006;89:314-21.
- 27) Waleh N, McCurnin DC, Yoder BA, Shaul PW, Clyman RI. Patent ductus arteriosus ligation alters pulmonary gene expression in preterm baboons. *Pediatr Res* 2011;69:212-6.
- 28) 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. *Korea J Pediatr* 2006;49:1315-23.
- 29) Lee SJ, Kim JY, Park EA, Sohn SS. The pharmacological treatment of patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome: oral ibuprofen vs. indomethacin. *Korea J Pediatr* 2008.