

□ 원저 : 임상 □

대한 주 산 회 지 제22권 제3호, 2011
Korean J Perinatol Vol.22, No.3, Sep., 2011

미숙아와 만삭아의 동맥관 개존증의 치료제로서 Ibuprofen 과 Indomethacin 의 비교분석

연세대학교 의과대학 소아과학교실
김정아 · 이순민 · 박민수 · 박국인 · 남궁란 · 이철

Comparison of Ibuprofen and Indomethacin for Treatment of Patent Ductus Arteriosus (PDA) in Preterm and Term Infant

Jeong A Kim, M.D., Soon Min Lee, M.D., Min Soo Park, M.D., Kook In Park, M.D.,
Ran Namgung, M.D. and Chul Lee, M.D.

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

Purpose : Ibuprofen and indomethacin has been used in treatment of patent ductus arteriosus (PDA). In Korea, we have a little experience about ibuprofen. We aim to evaluate effect and adverse reaction of two medications in preterm and term infants.

Methods : The medical records of 24 infants who were admitted at Gangnam Severance hospital NICU diagnosed as PDA and underwent indomethacin treatment from November 2009 to July 2010, and 22 infants who underwent ibuprofen treatment from March 2009 to October 2009 were analyzed. Diagnostic criteria showed as the diameter of ductus arteriosus measured was 1.5 mm and left atrium to aortic root ratio was 1.3 by echocardiography with significant clinical symptom.

Results : There was no significant difference between ibuprofen and indomethacin group in gestational age, birth weight, Apgar score and diameter of ductus arteriosus. The rate of PDA closure for 1st trial showed 79% (19/24) in ibuprofen group and 72% (16/22) in indomethacin group. For 2nd trial the rate was 80% (4/5) and 71% (5/7) respectively. There was no difference between two groups in the ratio of increased serum creatinine level, decreased urine output and cumulative dose of furosemide. Incidence of gastrointestinal bleeding, intraventricular hemorrhage and chronic lung disease showed no significant difference between two groups. For term infants, the rate of closure is similar between two groups.

Conclusion : There was no difference in effect for PDA closure between ibuprofen and indomethacin in preterm and term infants. In addition, there was no significant difference in the rates of adverse reaction between ibuprofen and indomethacin.

Key Words : Ductus Arteriosus, Patent, Ibuprofen, Indomethacin

태아기에 폐동맥과 대동맥을 연결시키는 중요한 역할을 하는 동맥관은 출생 후 대개 48시간 이내에 폐쇄되며, 출생 72시간 이후에도 동맥관이 폐쇄되지 않고, 혈류가 유지

되는 것을 동맥관 개존증이라고 한다.¹ 동맥관 개존증은 만삭아에서 1/2,000-1/2,500 의 빈도로 발생하며, 미숙아에서는 60-80%, 750 g 미만 초극소저체중출생아에서는 80%에서 발견되는 가장 흔한 선천성 심질환이다.² 동맥관을 통한 좌-우 단락은 폐 부종 및 폐 탄력의 감소로 산소 투여의 농도 및 기간을 증가시켜 만성 폐질환의 이환율을 증가시키며, 극소저체중출생아에서는 중요 장기로의 혈

접수 : 2011년 3월 17일, 수정 : 2011년 6월 28일
승인 : 2011년 8월 2일
주관책임자 : 박민수, 120-752 서울시 서대문구 성산로 250
연세대학교 의과대학 세브란스 어린이병원 소아청소년과학교실
전화 : 02)2228-0400, 전송 : 02)392-0668
E-mail : Minspark@yuhs.ac

류를 감소시켜 괴사성 장염, 신부전 및 뇌실 주위 백질연화증의 이환율을 증가시키게 된다.³

동맥관 개존증에 대한 약물치료로는 cyclooxygenase (COX) inhibitor인 ibuprofen과 indomethacin이 사용되며, 동맥관의 유지에 중요한 역할을 하는 PGE₂의 생성을 억제하여 동맥관의 폐쇄를 유도한다.¹ 두 약제의 동맥관 폐쇄율은 75-93% 정도로 보고되어 있으며 주요 장기로의 혈류를 감소시켜 괴사성 장염이나 장천공, 뇌실내 출혈, 신부전, 요량 감소 등의 이상반응을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있다.^{2,4,5}

Indomethacin은 1985년 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA) 승인 이후 널리 사용되었으나 현재 국내에서 사용이 제한되고 있으며, ibuprofen은 2006년 FDA 승인 이후 indomethacin과 병용되어 사용되었으나 국내 경험은 적은 상태로 최근 사용이 증가되는 상태이다.^{6,7}

저자들은 미숙아와 만삭아에서 ibuprofen과 Indomethacin의 효과와 이상반응을 비교 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

2009년 3월부터 2010년 7월까지 연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 신생아 중환자실에 입원하여 증상이 있는 동맥관 개존증으로 진단을 받고 치료를 시행한 46명의 환아를 대상으로 하였다. 본원에서 ibuprofen을 사용하기 시작한 2009년 11월부터 2010년 7월까지 8개월간 입원하여 치료 받은 24명과 그 이전 8개월간인 2009년 3월부터 10월까지 indomethacin으로 치료 받은 22명을 대조군으로 선정하여 연구를 진행하였다. 이 기간 동안 수액요법, 이뇨제의 사용 등 기본적인 치료 지침에는 변동이 없었으며 한 명의 신생아중환자실 전문의가 이를 관리하였다. 동맥관 개존증의 진단은 임상적으로 유의한 증상이 두 가지 이상 존재하는 경우 심초음파에서 동맥관의 직경이 1.5 mm 이상, 좌심방/대동맥 비율이 1.4 이상을 보이면 진단하였다.⁴ 임상 증상은 심잡음이 청진되거나 맥압이 20 mmHg 이상인 경우, 수면중이거나 휴식기 맥박이 165회/min 이상인 경우, 빈호흡이 나타나거나 산소 및 기계호흡의 필요

가 늘어나는 경우, 흉부 X선 검사에서 폐부종 소견이나 폐혈관 음영 증가 등을 보이는 경우로 정의하였다.⁸ 혈청 creatinine 이 1.7 mg/dL 이상인 경우, 혈소판 70,000/ μ m 이하인 경우, 치료 시작 전 소변량이 1.0 cc/hr/kg 이하인 경우는 연구 대상에서 제외하였다.

Ibuprofen은 24시간 간격으로 3번 투여하였으며 각각 10 mg/kg, 5 mg/kg, 5 mg/kg의 용량으로 정맥주사를 통하여 30분간 투여되었다. Indomethacin은 12-24시간 간격으로 3번 투여되었으며 용량은 출생 후 나이에 따라 다르게 투여되었다. 출생 48시간 이전 투여된 경우는 0.2 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.1 mg/kg으로 3번 투여되었으며 출생 48시간 이후, 7일 이내인 경우 0.2 mg/kg씩 3번 투여되었고, 출생 7일 이후에는 0.2 mg/kg, 0.25 mg/kg, 0.25 mg/kg으로 3번 정주되었다.

치료 기간 동안 수액 제한 요법을 시행하였으며 필요 시 이뇨제를 사용하여 소변양을 유지하였고 혈압유지를 위하여 승압제를 사용하였다. 합병증으로서 소변량감소증은 소변량이 1.0 cc/hr/kg 이하인 경우로 정의하였으며 2기 이상의 뇌실내출혈은 뇌실내의 출혈이 관찰되며 뇌실팽창이 동반되지 않는 경우를 2기로 정의하고 이상의 출혈 소견을 보이는 경우, 2기 이상의 미숙아 망막증은 정상망막과 혈관이 없는 망막을 구분하는 구분선이 용기된 반흔선으로 구분되며 망막의 안쪽으로 혈관이 확장되는 것으로 정의하고 이상의 미숙아 망막증의 진행 소견이 보이는 경우로 정의하였다. 만성 폐질환은 산소를 적어도 28일 이상 필요로 하면서 월경 후 주령 36주에 21% 이상의 산소 분획의 산소 의존도를 보일 때로 정의하였다. 치료 종료 후 심초음파 검사로 추적관찰 시행하였으며 효과가 없는 경우 반복 투여를 진행하였다.

자료 수집은 의무기록 후향분석을 통하여 수집하였으며 통계 분석은 SPSS 11.0을 사용하였으며, 두 군의 평균 값 비교 및 비율 검정에 Mann-Whitney 검정 및 Fisher's exact test를 이용하여 P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 분석하였다.

결 과

1. 임상적 특성

총 46명의 대상환아들 중 ibuprofen 군은 평균 재태 연령 33.4±4.8주, 출생 체중 2.1±0.9 kg 이었으며 indomethacin 군은 평균 재태 연령 34.3±4.9 주, 출생 체중 2.4±0.9 kg으로 통계학적인 차이를 보이지 않았으며 1분, 5분 아프가 점수 성별에서도 두 군간에 차이를 보이지 않았다. 산소 치료 기간 및 호흡기 치료 기간, 유리질막증 동반 여부, 승압제 사용여부 역시 두 군간에 차이를 보이지 않았다.

대상 기간 중 입원한 미숙아의 16.3%, 만삭아의 3.7%

Table 1. Patient Characteristics between Ibuprofen and Indomethacin Group

	Ibuprofen group (n=24)	Indomethacin group (n=22)	P-value
Gestational age (wks)	33.4±4.8	34.3±4.9	0.532
<28	1	2	
28-32	9	3	
32-36	7	8	
>37	7	9	
Birth weight (kg)	2.1±0.9	2.4±0.9	0.966
Sex (M/F)	12/12	13/9	0.568
NSVD/C-sec	6/18	10/12	0.146
Apgar score (1 min)	5.5±2.1	6.8±2.1	0.890
Apgar score (5 min)	6.0±1.9	7.9±1.4	0.200
Full term/preterm	7/17	9/13	0.538
PDA diagnosis (days)	3.4±3.1	3.5±6.3	0.450
PDA diameter (mm)	2.3±0.6	2.6±0.7	0.159
Duration of hospital stay (days)	39.1±33.7	20.3±20.1	0.061
Duration of oxygen treatment (days)	17.5±27.4	10.1±11.3	0.041
Duration of ventilator support (days)	7.4±19.0	3.3±4.6	0.385
Hyaline membrane disease (n)	16 (67%)	12 (55%)	0.547
Inotropics use (n)	3 (12%)	2 (9%)	0.543

Abbreviations : NSVD, Normal spontaneous vaginal delivery; C-sec, Cesarean section; PDA, Ductus arteriosus, patent

에서 동맥관 개존증이 진단 되었으며, 진단 당시 동맥관의 크기는 ibuprofen 군에서 2.3±0.6 mm, indomethacin 군에서 2.6±0.7 mm 였으며 진단된 시점은 ibuprofen 군에서 3.4±3.1일, indomethacin 군에서 생후 3.5±6.3일로 차이를 보이지 않았다. 두 군에서 만삭아의 비율은 ibuprofen 군에서 7명(41%), indomethacin 군에서 9명(69%) 을 차지 하였으며 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

2. 동맥관 치료 효과 분석

3일간의 치료 후 ibuprofen 군은 19명(79%)에서 폐쇄가 확인되었으며 indomethacin 군은 16명(72%)에서 폐쇄가 확인되어 동맥관의 폐쇄율에 있어 두 군간의 통계학적 차이는 없었다.

1차 투여 후 폐쇄되지 않아 재투여한 경우 ibuprofen 군은 4명(80%)에서 폐쇄가 확인되었으며 indomethacin 군은 5명(71%)에서 폐쇄가 확인되어 두 군간의 차이는 없었다. 2차 투여에서 동맥관 폐쇄를 보이지 않았던 환아들은 동맥관 결찰술을 받았으며 ibuprofen 군에서 1명(4%), indomethacin 군에서 2명(9%)으로 통계학적인 차이는 없었다(Table 2).

대상 환자 중 만삭아의 동맥관 폐쇄율에 대하여 비교하여 보았을 때 ibuprofen 군은 7명 중 7명(100%)에서 폐쇄를 확인할 수 있었으며 indomethacin 군은 9명 중 7명(77%)에서 폐쇄를 보였으나 두 군간의 통계학적인 차이는 없었다(Table 3).

3. 경과 및 합병증의 비교(Table 4)

소변감소증은 ibuprofen 군에서 1명(4%), indomethacin 군에서 2명(9%)이었으며, 혈청creatinine level이

Table 2. Comparison of Efficiency between Ibuprofen and Indomethacin Group

	Ibuprofen group	Indomethacin group	P-value
Closure rate after 1 st try	19/24 (79%)	16/22 (72%)	0.738
Closure rate after 2 nd try	4/5 (80%)	5/6 (83%)	0.721

Table 3. Comparison of Efficacy in Term Infant between Ibuprofen and Indomethacin Group

	Ibuprofen group (n=7)	Indomethacin group (n=9)	P-value
Gestational Age (wks)	39 ± 1.6	38 ± 2.5	0.344
Birth Weight (kg)	3.3 ± 0.3	3.1 ± 0.7	0.442
PDA diameter (mm)	2.6 ± 0.9	2.8 ± 0.7	0.797
Closure rate (n)	7 (100%)	7 (77%)	0.475

Abbreviation : PDA, Ductus arteriosus, patent

Table 4. Comparison of Adverse Reaction between Ibuprofen and Indomethacin Group

	Ibuprofen group (n=24)	Indomethacin group (n=22)	P-value
Oliguria (n)	1 (4%)	2 (9%)	0.565
Creatinine level >1.2 mg/dL (n)	6 (25%)	6 (27%)	0.575
Cumulative dose of furosemide (mg/kg)	4.1 ± 4.5	3.3 ± 3.3	0.440
Reach to 60 kcal/kg through enteral feeding (days)	12 ± 15	9 ± 13	0.198
Gastrointestinal bleeding (n)	7 (29%)	5 (22%)	0.742
Intraventricular hemorrhage (n)	4 (16%)	3 (13%)	0.500
Retinopathy of premature (n)	2 (8%)	1 (4%)	0.545
Bronchopulmonary dysplasia (n)	6 (25%)	4 (18%)	0.554

1.2 mg/dL 이상으로 증가하였던 경우는 ibuprofen 군에서 6명(27%), indomethacin 군에서 6명(25%)으로 차이를 보이지 않았다. 사용한 furosemide의 누적량은 ibuprofen 군에서 4.1±4.5 mg/kg, indomethacin 군에서 3.3 ± 3.3 mg/kg으로 유의한 차이는 없었다. 위장관 출혈은 ibuprofen 군에서는 7명(24%), indomethacin 군에서는 5명(22%)에서 확인되었으며, 장관 영양을 통하여 60 kcal/kg까지 도달하는데 걸린 기간은 ibuprofen 군에서 12±15 일, indomethacin 군에서 9±13일 정도로 비슷하였다. 두 군 모두에서 괴사성 장염은 발생하지 않았다. 2기 이상의 뇌실내 출혈은 ibuprofen 군에서 4명(16%), indomethacin 군에서 3명(13%) 확인되었으며 2기 이상의 미숙아 망막증은 ibuprofen 군에서 2명(11%), indomethacin 군에서는 1명(7%), 만성폐질환은 ibuprofen 군에서 6명(35%), indomethacin 군에서 4명(30%)이 확인되었으며 두 군간에 유의한 차이를 보이지는 않았다.

고 찰

건강한 만삭아에서는 동맥관이 출생 후 첫 2-3시간부

터 닫히기 시작하여, 출생 후 24시간 내에 50% 에서 폐쇄되며 생후 72시간까지는 자연적으로 폐쇄되는 것으로 알려져 있다.⁹ 폐질환이 없는 재태 연령 30주 이상의 건강한 미숙아에서는 생후 4일째 동맥관이 폐쇄된다고 보고된다.¹⁰ 이와 비교해서 30주 미만의 미숙아로 초극소 저체중 출생아인 경우 대개 폐질환을 동반하며 동맥관이 출생 후 4일째에 폐쇄되지 않고 60% 정도에서 열려있게 된다.⁶

동맥관 개존증의 위험인자는 낮은 재태연령(재태연령 28주 미만), 초극소 저체중 출생아, 산전 스테로이드 노출이 없었던 경우, 인공호흡기를 필요로 하는 폐질환을 가진 미숙아로 보고된다.^{10,11} 약물 치료의 효과는 동맥관의 내경이 클수록, 재태연령과 출생 체중이 적을수록 낮으며 혈소판의 수치가 낮은 것 역시 동맥관의 약물치료의 효과에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.¹²⁻¹⁴ 따라서 동맥관의 직경이 3.5 mm 이상, 출생 후 연령이 7일 이상인 경우 치료 실패율이 증가할 수 있으므로 적극적인 약물의 재투여나 수술적 치료를 고려해야 하며 미숙아의 경우 생후 7일 이내에 심초음파 검사를 시행하여 치료를 시작하는 것이 필요할 것으로 보고되기도 한다.¹⁵ 이번 연구에서 동맥관 개존증의 평균 진단 시기는 ibuprofen 군은 생후 3.4일,

indomethacin 군은 생후 3.5일 이었으며 동맥관 직경의 평균은 각각 2.3 mm, 2.6 mm 으로 확인되어 치료를 시작하였다.

동맥관의 폐쇄가 출생 후에도 이루어지지 않은 경우 좌-우 단락을 유발하며 이로 인한 폐혈류량의 증가는 폐동맥 내의 혈장삼투압과 모세관 투과성의 증가를 유발하여 폐사이질 및 폐포의 부종을 유발하게 된다.^{16,17} 또한 감소한 폐탄성은 인공호흡기 치료의 기간 및 강도, 그리고 산소 부하를 증가 시켜 결국 폐질환의 유병률을 높게 된다.^{16,17} 뿐만 아니라 용적부하로 인한 심근의 기능장애 및 전신관류의 감소는 이로 인한 주요기관의 저관류를 유발하여 뇌실내출혈, 피사성 장염, 신부전, 뇌실 주위 백질연화증 등의 발생을 유발하게 된다.¹⁶⁻¹⁹

약물 치료로는 COX inhibitor 인 indomethacin과 ibuprofen이 널리 쓰이고 있으며 동맥관의 유지에 중요한 역할을 하는 COX-producing prostaglandin을 줄여 동맥관의 폐쇄를 유발하게 된다.¹¹ COX는 COX-1, COX-2 의 두 가지 isoenzyme 이 알려져 있으며 COX-1은 신장의 생리학적 기전과 관련 있는 것으로 알려져 있다. COX-1과 COX-2는 모두 ibuprofen 과 indomethacin 에 의하여 억제되지만 indomethacin 이 COX-1의 억제에 좀 더 효과적인 역할을 하는 것으로 알려져 있으며 이러한 동중효소에 대한 영향력의 차이에 의하여 두 약물의 유효효과 및 동맥관 폐쇄의 효과와 관련 있는 것으로 여겨지고 있다.^{9,11,20}

Linder 등¹²에 의하면 ibuprofen의 동맥관 폐쇄율은 63%, indomethacin의 동맥관 폐쇄율은 76% 로 보고되어 있으며, Choi 등⁶에 의하면 ibuprofen 에 의한 폐쇄율은 92% indomethacin에 의한 동맥관 폐쇄율은 90% 로 두 군간의 차이는 없었다. 2007년 Cochrane review²¹ 에서도 두 약물간의 폐쇄율의 차이는 없는 것으로 보고되었으며(chi-square 3.98, relative risk 0.95), 본 연구에서 동맥관의 폐쇄율은 각각 79%, 72% 로 다른 연구들과 유사한 결과를 얻었다.

이상반응에 대한 보고로는 Van Overmeire 등²²과 Su 등²³이 보고한 연구에서 뇌실내 출혈은 ibuprofen 군에서 6%, indomethacin 군에서 9% 보고되었으며 뇌실 주위 백질연화증은 두 군에서 3% 로 동일 하였다. 미숙아 망막증

은 ibuprofen 군에서 6%, indomethacin 군에서 9% 보고 되고 피사성 장염은 ibuprofen 군에서 6%, indomethacin 군에서 9% 보고 되었으며 두 군에서 유의한 차이가 없는 것으로 분석되었다. 2007년의 Cochrane database²¹에서 만성 폐질환의 빈도는 ibuprofen 군에서 통계학적으로 유의하게 많았음(typical RR 1.37, 95% CI 1.01, 1.86)을 보고하였다. 본 연구에서도 뇌실내출혈이 16%, 13%, 미숙아 망막증이 8%, 4.5%, 만성 폐질환은 25%, 18% 로 보고되었으며 두 군간의 차이는 없었다.

2010년 Cochrane review에서도 Ibuprofen 및 Indomethacin 사용 군간의 일시적인 신부전의 증상 차이는 없는 것으로 보고 되어있으며²⁴ 이는 Linder 등¹²의 연구에서는 creatinine 증가가 ibuprofen 군에서 30%, indomethacin 군에서 60%까지 보고되었다. 본 연구에서는 이상 반응에서도 두 군간의 큰 차이는 없는 것으로 확인되었다.

만삭아의 동맥관과 미숙아의 동맥관은 그 구조에서 차이가 있고 자연폐쇄가 드물며, indomethacin 치료가 비효과적이라고 보고되기도 한다. 동맥관의 재발률은 47% 정도로 보고되고 있으며, 만삭아의 60% 정도에서는 indomethacin 재투여 후에도 수술적 치료가 시행되었다고 보고하고 있다.¹⁹ 또 다른 연구에서는 indomethacin 치료후에 약 40%에서 재발하였음을 보고하였다.²⁵ 반면 만삭아에서 indomethacin의 동맥관 폐쇄율은 약 60-80% 정도로 미숙아와 큰 차이 없는 것으로 알려져 있다.²⁶ 이번 연구에서 만삭아에서의 동맥관 폐쇄율은 ibuprofen 군과 indomethacin 군에서 각각 100%, 77% 로 큰 차이가 없음을 확인하였다. 하지만 만삭아와 미숙아의 약물치료 반응은 대상 환자의 수가 소규모로서 대상 그룹들 간에 동등한 비교가 어려운 점이 있어 본 연구에 포함하지 못하여 한계점으로 여겨진다.

본 연구는 현재 동맥관 개존증의 약물 치료에 흔히 사용되고 있으나 그 비교 연구가 국내에서 많지 않았던 두 약제인 ibuprofen과 indomethacin에 대한 국내 비교를 시행하였으며 이상 반응면에서도 두 군간에 큰 차이가 없는 것으로 확인되어 indomethacin의 대체 약제로서 ibuprofen이 사용되어질 수 있다고 여겨진다. 또한 만삭아에서도 치료

효과와 이상 반응면에서 차이가 없어 ibuprofen이 indomethacin을 대체할 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 후향적 분석에 의한 역사적 대조군과의 비교 방식이 가지고 있는 한계점이 있어 향후 대규모의 다기관 무작위 대조연구가 시행되어야 할 것으로 여겨진다.

References

- 1) Hermes-DeSantis ER, Clyman RI. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *J Perinatol* 2006;26 Suppl 1:14-8.
- 2) Amoozgar H, Ghodstehrani M, Pishva N. Oral ibuprofen and ductus arteriosus closure in full-term Neonates: a Prospective case-control Study. *Pediatr Cardiol* 2010;31:40-3.
- 3) Clyman RI. Ibuprofen and patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000;343:674-81.
- 4) Chiruvolu A, Jaleel MA. Therapeutic management of patent ductus arteriosus. *Early Hum Dev* 2009;85:151-5.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Lee SJ, Kim JY, Park EA, Sohn S. The pharmacological treatment of patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome: oral ibuprofen vs. indomethacin. *Korean J Pediatr* 2008;51:956-63.
- 8) Katakam LI, Cotten CM, Goldberg RN, Dang CN, Smith PB. Safety and effectiveness of indomethacin versus ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus. *Am J Perinatol* 2010;27:425-9.
- 9) Takami T, Yoda H, Kawakami T, Yamamura H, Nakanishi T, Nakazawa M et al. Usefulness of indomethacin for patent ductus arteriosus in full-term infants. *Pediatr Cardiol* 2007;28:46-50.
- 10) Kim SM. Therapeutic strategies for PDA in prematurity (How to treat PDA? When to treat PDA?). *J Korean Soc Neonatol* 2007;14:142-52.
- 11) Yokoyama U, Minamisawa S, Ishikawa Y. Regulation of vascular tone and remodeling of the ductus arteriosus *J Smooth Muscle Res* 2010;46:77-87.
- 12) Linder N, Bello R, Hernandez A, Rosen C, Birk E, Sirota L et al. Treatment of patent ductus arteriosus: Indomethacin or ibuprofen? *Am J Perinatol* 2010;27:399-404.
- 13) Boo NY, Mohd-Amin I, Bilkis AA, Yong-Junina F. Predictor of failed closure of patent ductus arteriosus with indomethacin. *Singapore Med J* 2006;47:763-8.
- 14) Sheffield MJ, Schmutz N, Lambert DK, Henry E, Christensen RD. Ibuprofen lysine administration to neonates with a patent ductus arteriosus: effect on platelet plug formation assessed by in vivo and in vitro measurements. *J Perinatol* 2009;29:39-43.
- 15) Yoon MJ, Yoon HS, Hoon CS, Han MY, Bae CW. The factors associated with the efficacy of indomethacin treatment in premature infants with patent ductus arteriosus. *Korean J Pediatr* 2007;50:531-5.
- 16) Lu CW, Wu MH. Patent ductus arteriosus: When dose It become a significant lesion for full-term newborns? *Pediatr Neonatol* 2010;51:141-2.
- 17) Jones LJ, Craven PD, Attia J, Thakkinstian A, Weight I. Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants. *Arch Dis Child Neonatal Ed* 2011;96:F45-52.
- 18) Lee GY, Sohn YB, Kim MJ, Jeon GW, Shim JW, Chang YS, et al. Outcome following surgical closure of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants in neonatal intensive care unit. *Yonsei Med J* 2008;49:265-71.
- 19) Little DC, Pratt TC, Blalock SE, Krauss DR, Cooney DR, Custer MD. Patent ductus arteriosus in micropreemies and full-term infants: the relative merits of surgical ligation versus indomethacin treatment. *J Pediatr Surg* 2003;38:492-6.
- 20) Nakanishi T, Gu H, Hagiwara N, Momma K. Mechanisms of oxygen-induced contraction of ductus arteriosus isolated from the fetal rabbit. *Circ Res* 1993;72:1218-28.
- 21) Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD003480
- 22) Van Overmeire B, Smet 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.
- 23) Su Ph, Chen JY, Su CM, Huang TC, Lee SH. Comparison of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr Int* 2003;45:665-70.
- 24) 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
- 25) 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.
26) Lin YC, Huang HR, Lien R, Yang PH, Su WJ, Chung HT, et

al. Management of patent ductus arteriosus in term or near-term neonates with respiratory distress. Pediatr Neonatol 2010;51:160-5.

= 국 문 초 록 =

목적 : 현재 동맥관 개존증의 치료제로서 ibuprofen과 indomethacin이 사용되고 있으나 ibuprofen은 국내에서의 경험 이 적다. 저자들은 미숙아와 만삭아에서 ibuprofen과 indomethacin의 치료 효과 및 이상 반응에 대해 비교 분석해 보고자 하였다.

방법 : 2009년 11월부터 2010년 7월까지 연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 신생아 집중치료실에 입원하여 동맥관 개존증을 진단받고 ibuprofen 치료를 시행 받은 24명의 환아와 동일한 진단 기준에 따라 2009년 3월부터 10월까지 입원하여 indomethacin 치료를 시행한 22명의 환아들을 후향적으로 조사하였다. 대상군중 만삭아는 ibuprofen 군이 7명(29%), indomethacin 군이 9명(40.9%) 이었으며, 동맥관 개존증은 심장초음파상 동맥관의 크기가 1.5 mm 이상, 좌심방/대동맥 비율 1.3 이상을 확인하고, 증상이 있는 경우 진단하였다.

결과 : 24명의 ibuprofen 군과 22명의 indomethacin 군은 재태주령, 출생 체중간 차이를 보이지 않았으며 1분/5분 아포가 점수, 성별, 신생아 호흡곤란증 유무, 인공호흡기 사용기간에 차이를 보이지 않았다. Ibuprofen 군과 indomethacin 군에서 1차 투여 후 동맥관 폐쇄는 각각 79.1% (19/24), 72% (16/22) 이고 2차 투여 후 폐쇄는 80% (4/5), 71% (5/7) 이었고 수술적 치료는 4.2% (1/24), 9.1% (2/22) 에서 시행되어 차이를 보이지 않았다. 만삭아의 동맥관 폐쇄율은 ibuprofen 군이 100% (7/7), indomethacin 군이 77.7% (7/9) 으로 차이가 없었다. 대표적인 약물 이상반응으로서 creatinine 증가, 소변량감소, 사용한 이뇨제 누적량에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 동반 질환인 위장관 출혈, 뇌실 내출혈, 만성폐질환의 빈도도 차이가 없었다.

결론 : Ibuprofen은 효과면에서 indomethacin과 차이가 없었으며 대표적인 이상반응에서도 큰 차이를 보이지 않았다. 또한 ibuprofen은 만삭아에서의 동맥관 폐쇄율에서도 indomethacin과 차이를 보이지 않아 안정성과 효과면에서 indomethacin을 대체할 수 있으리라 생각된다.

중심 단어 : 동맥관 개존증, Ibuprofen, Indomethacin