

초미숙아 동맥관 개존증의 치료

Recent Advance in Management of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low Birth Weight Infants

최병민

고려대학교 의과대학 소아청소년과학교실

Byung Min Choi, M.D.

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

책임저자 주소: 425-707, 경기도 안산시 단원구 고잔 1동 516

고려대학교의료원 안산병원 소아청소년과

Tel: 031-412-6557, Fax: 031-405-8591

E-mail: cbmin@korea.ac.kr

투고일자: 2009년 9월 7일, 심사일자: 2009년 9월 25일, 게재확정일자: 2009년 10월 7일

Abstract

Management of patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants has always been a challenge to the neonatologist and continues to be a controversial topic. There is no evidence that medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for the prevention and treatment of PDA decreases mortality or serious morbidity, despite success in closure of the PDA. In practice, however, treatment decisions should be made for individual preterm infants in the absence of knowledge about benefits and risks of medical treatment should be made on the individual basis. This article attempts to review the current available, often conflicting data and to present the clinical guidelines for management of PDA in preterm infants, especially for extremely low birth weight (ELBW) infants. Prophylactic or early pre-symptomatic treatment may unnecessarily expose these infants, in whom the ductus might close spontaneously, to

pharmacologic agents and their adverse effects. On the other hand, with advancing postnatal age, delayed treatment could potentially decrease successful medical closure thereby increasing the rate of surgical ligation and the complications associated with surgery. Therefore early symptomatic treatment in ELBW infants is preferred as the primary pharmacologic treatment for PDA. Conservative treatment with adjustment of ventilation and fluid restriction is beneficial as an alternative management to prophylactic pharmacologic treatment.

Key words: Patent ductus arteriosus, Indomethacin, Ibuprofen, Extremely low birth weight infant

서론

동맥관은 주 폐동맥과 하행 대동맥사이의 연결된 혈관으로, 신생아가 출생하기 전에는 태아기 순환에서 중요한 역할을 담당하고 있어 동맥관의 개존이 유지되어야만 한다. 하지만 출생 후 신생아 순환에서는 없어져야 하는 혈관으로 전락되어 자연폐쇄를 가져오게 되는데, 건강한 만삭 신생아의 경우에는 동맥관은 출생 후 24시간 이내에 약 절반 정도에서, 그리고 늦어도 생후 96시간까지는 자연적으로 막히게 된다.

하지만 미숙아에서는 출생 후 수일이 지나도 동맥관이 자연적으로 닫히지 않고 계속 열려 있는 경우를 흔히 보게 된다. 이와 같이 미숙아에서 동맥관 폐쇄가 지연되는 요인으로는 첫째, 만삭아에 비해 프로스타글란딘(prostaglandin, PG)에 대한 동맥관의 민감도(sensitivity) 증가, 둘째, PG에 대한 동맥관의 민감도의 장기간 지속, 셋째, 미숙아에서 흔히 동반되는 여러 가지 질환에 의한 높은 빈도의 저산소

증과 산증, 넷째, 동맥관 평활 근육(smooth muscle)의 결손된 이주(defective migration)로 인한 해부학적 폐쇄의 미흡(compromised anatomical closure) 등으로 설명되고 있다.¹

미숙아에서의 동맥관 개존의 빈도는 연구자마다 동맥관 개존의 정의가 달라 그 빈도가 다양하게 보고 되고 있으나, 재태 기간이 짧을수록 그리고 출생 체중이 작을수록 그 빈도는 높다. 일반적으로 ‘혈역학적으로 의미가 있는 단락(hemodynamically significant shunt)이 있는 동맥관 개존’의 빈도는 1,000 g 이하의 초극소 저체중 출생아(extremely low birth weight infant)에서는 40~55% 정도 그리고 1,000~1,500 g 사이의 극소 저체중 출생아(very low birth weight infant)에서는 20% 정도로 보고 되고 있다.²⁻⁵ 또한 미숙아 동맥관 개존은 재태 기간이 짧을수록 흔하게 발견 되지만, 단지 신생아의 미성숙 정도 즉 짧은 재태 기간만이 중요한 요인으로 보기는 어렵다. 인공 환기 요법과 계면 활성제의 투여가 필요한 신생아 호흡 곤란 증후군이 있는 미숙아에서 그 빈도가 증가하게 되고, 특히 계면 활성제를 예방 목적으로 사용한 경우에 동맥관 개존의 빈도가 증가하게 된다.^{4, 6} 또한 산모에게 산전 스테로이드를 사용하지 않은 경우,⁷ 패혈증이 있는 경우,⁸ 그리고 제한적 수액 요법을 시행하지 않은 경우⁹에 그 빈도가 증가하게 된다.

혈역학적으로 의미가 있는 동맥관 개존은 신생아 호흡 곤란 증후군이 있는 미숙아에서 호흡 부전을 악화시키고⁶ 뇌실 내 출혈^{10, 11}과 괴사성 대장염^{10, 12}과 같은 여러 가지 질환의 동반 이환(comorbidity)을 증가시키고 또한 이로 인해 사망률도 증가시키게 된다. 또한 아직 많은 이견이 있기는 하지만 만성 폐질환도 증가시키게 된다.^{13, 14} 따라서 미숙아에서 혈역학적으로 의미가 있는 동맥관 개존을 미리 예측하고 정확히 진단하여 이에 대한 적절한 관리 및 치료를 함으로써 이로 인한 동반 이환율과 사망률을 줄일 수 있겠다.

미숙아를 비롯한 모든 신생아는 출생 초기에는 동맥관이 어느 정도 열려 있으며 어느 정도의 단락도 있다. 따라서 미숙아의 경우, 출생 후 어느 시기에 어느 정도의 단락이 있을 경우 생리적이라고 생각하고 자연적인 폐쇄를 기대할 수 있는지, 아니면 동맥관의 폐쇄 지연에 의해 여러 질환에 이환이 되는 해로운(harmful), 즉 병적인 것으로 판단하고 인위적으로 폐쇄를 해야 하는지에 대한 기준이 필요할 것이다. 동맥관을 인위적으로 폐쇄시켜야 할 적응증에 대한

기준으로 ‘의미가 있는 동맥관 개존(significant PDA)’이라는 정의를 이용하게 되는데, 동맥관을 통한 좌우 단락으로 인해 뇌실내 출혈이 통계적으로 유의하게 증가하는 경우, 폐유순도가 감소하는 경우, 그리고 심각한 심부전이 올 경우 등으로 생각해 볼 수 있다. 임상적으로 심장 초음파 상 혈역학적으로 의미가 있는 동맥관 단락이 있으면서 동맥관 개존에 의한 임상적 징후나 증상이 있을 때에 ‘의미가 있는 동맥관 개존’으로 정의하게 된다.¹⁵

건강한 미숙아는 수분 제한 등의 일반 대중 요법으로 동맥관이 자연적으로 닫히게 된다. 하지만 특히 호흡곤란이 있는 미숙아에서는 동맥관 개존으로 인한 혈역학적인 문제가 지속되면서 호흡부전이 호전되지 않고 오히려 악화되어 여러 가지 질환에 이환되게 되며 따라서 치명적인 결과를 야기한다. 이러한 ‘의미가 있는 동맥관 개존’에 대한 예방과 치료에 대한 많은 보고들이 있어 왔으며, 국내에서도 일반적인 미숙아의 동맥관 개존에 대한 진단과 치료에 대해 정리한 종설이 발표된 바 있으므로 이를 참고할 수 있겠다.¹⁵⁻¹⁷

하지만 이런 많은 미숙아 동맥관 개존에 대한 연구와 이를 정리한 종설에도 불구하고 아직까지도 ‘혈역학적으로 의미가 있는 동맥관 개존’의 정의와 그 진단 기준이 명확하지 않고 또한 이에 대한 치료 시기 및 방법에도 아직 많은 이견이 있고 실제로 임상에서도 각 병원마다 서로 다른 치료 지침에 따라 치료가 이루어 지고 있는 실정이다.^{18, 19}

본 종설에서는 최근까지 발표된 연구들과 메타 분석 결과를 토대로 미숙아 동맥관 개존 치료의 최근 동향에 대해서 알아 보고자 하였다. 특히 본 학술지의 주제가 ‘생존 한계의 초미숙아 치료에 대한 최신 지견’으로, 본 저자도 1,000 g 이하의 초극소 저체중 출생아를 중심으로 정리해 보았다. 이는 최근 신생아 집중치료의 발전으로 과거에는 생존하기 힘들었던 초미숙아들의 생존율이 증가하면서 초극소 저체중 출생아의 치료에 대한 관심이 높아지고 있으며, 또한 미숙아 동맥관 치료에 있어서 출생 체중이 1,000 g 이하인 초극소 저체중 출생아 혹은 재태 연령 28주 이하인 초미숙아에서의 치료 지침과 이를 초과한 미숙아에서의 치료 지침과 다소 상이한 견해가 대두되고 있기 때문이다.

1. 내과적 보존 요법(Conservative treatment)

미숙아 동맥관 개존에 있어서 동맥관을 인위적으로 수축시키는 약물을 투여하기 전에 일반적으로 시행되고 있는 수분 제한 요법과 빈혈이나 대사성 산증을 교정해주는 등

의 대중 요법이 우선적으로 시행하게 되는데, 이러한 보존 요법(conservative treatment)의 원칙은 초극소 저체중 출생아에서도 동일하게 적용되고 있으며 어떤 약물 치료보다도 더 중요하겠다.^{1, 15, 16, 20} 미숙아 동맥관 개존에 대한 보존 요법의 자세한 내용은 저자가 이미 정리하여 발표한 종설을 참고할 수 있겠다.^{15, 16}

또한 신생아 호흡 곤란 증후군으로 인공 환기를 하고 미숙아에서 '의미가 있는 동맥관 개존'이 있는 생기면 인공 환기의 흡기 시간(inspiratory time)을 감소시키고 호기 종말 양압(positive end expiratory pressure)를 증가시키는 환기 조절(adjustment of ventilation)을 하게 된다.^{15, 20} Vanhaesebrouck 등²¹은 실제로 신생아 호흡 곤란 증후군으로 인공 환기를 하고 있는 채태 기간 30주 이하의 미숙아에서 '의미가 있는 동맥관 개존'을 특별한 약물 치료 없이 수분 제한과 인공 환기 조절과 같은 보존 요법만으로 모든 대상 환자의 동맥관이 폐쇄되었다고 보고하였다.

그 밖에 furosemide와 같은 이뇨제,^{22, 23} dopamine과 같은 수축 촉진제(inotropics)^{24, 25} 그리고 digoxin과 같은 강심제¹는 동맥관을 닫히게 하기 위해서 혹은 cyclooxygenase 억제제인 indomethacin이나 ibuprofen의 부작용을 줄이기 위해서 사용하는 것은 일반적으로 추천되고 있지 않다.¹⁵⁻¹⁷ 하지만 동맥관 개존과 함께 특별한 적응증이 있는 경우에 제한적으로 사용할 수는 있겠다.

2. Indomethacin 약물 요법

미숙아 동맥관 개존을 폐쇄하기 위해 cyclooxygenase 억제제인 indomethacin이 널리 사용되고 있으며, 극소 저체중 출생아에서도 indomethacin의 긍정적인 치료 효과는 의심할 여지가 없다. 하지만 indomethacin은 동맥관 뿐 아니라 다른 여러 장기의 혈관도 직접 수축시켜 혈류 장애를 야기하며 여러 가지 부작용을 일으킬 수 있다. 따라서 indomethacin 투여의 긍정적인 치료 효과를 유지하면서 부작용을 최소화 할 수 있는 방법에 대한 많은 보고들이 있어 왔다. 하지만 아직까지 indomethacin 치료 시작 시기, 치료 용량 그리고 치료 기간에 대한 명확한 결론을 내리지 못하고 있는 실정이다.

1) Indomethacin 치료 시작 시기

출생 후 미숙아에게 indomethacin을 투여하기 시작한 시점에 따라 3가지 단계로 대별해 볼 수 있겠다.

(1) 예방적 치료(Prophylactic treatment)

동맥관 개존이 예상되는 미숙아에서 예방적으로 indomethacin을 사용하는 방법으로 대개 출생 후 24시간 이내에 indomethacin을 투여하게 된다. 이들에게는 심장초음파 검사를 통한 동맥관 개존 및 폐쇄 여부를 확인하지 않고, 단지 미숙아 동맥관 개존으로 인한 질병의 이환과 사망을 예방하려는 목적에 의해 indomethacin을 투여하게 된다. 일반적으로 indomethacin 0.1 mg/kg을 20분 이상에 걸쳐서 하루에 한번씩, 즉 24 시간마다, 6일간 투여하게 된다.

2002년에 Cochrane Neonatal Group²⁶에서 체계적 검토를 위해 메타 분석 방법으로 예방적 indomethacin치료에 의한 이득과 위험을 추정하여 발표하였다. 이 연구에서는 2개의 중요한 다기관 임상 시험^{27, 28}을 포함한 19개의 임상시험이 분석되었는데, placebo를 투약하거나 아무것도 투약하지 않은 경우와 indomethacin 예방적 치료를 시행한 경우의 중요 임상결과를 비교하면서 다음과 같은 결론을 내렸다. Indomethacin의 예방적 치료는 증상이 있는 동맥관 개존 빈도의 감소, 동맥관의 수술적 치료 필요성의 감소, 그리고 심한 뇌실 내 출혈의 감소와 같은 조기 이익(immediate benefit)을 가져오지만, 신경발달을 포함한 장기적 결과(longer term outcome)에는 어떤 이득과 위험의 증거도 찾을 수 없었다.

최근, 즉 2002년 Cochrane Neonatal Group²⁶에 의한 메타 분석 이후의 연구 결과를 더 살펴 보고자 한다. Ment et al의 임상 연구²⁷에 포함되었던 미숙아들을 교정 연령 54개월과 학동기까지 추적 관찰²⁹을 하였는데, 이 연령까지도 indomethacin의 예방적 치료에 대한 신경발달의 결과에는 아무런 영향을 찾지 못하였다.²⁹

또한 Schmidt et al의 임상 연구²⁸에 포함되었던 미숙아들에서 기관지폐 형성 이상의 발생 위험에 대한 추적 관찰³⁰에서도 indomethacin의 예방적 치료한 군과 그렇지 못한 군의 차이가 없었으나 동맥관이 없었던 미숙아에서 indomethacin의 예방적 치료한 경우에 오히려 기관지폐 형성 이상의 위험이 더 높았다고 하였다.³⁰

이와 같은 연구 결과들에 의하여 미숙아 동맥관 개존에서 예방적 indomethacin치료는 현재 추천되지 않고 있는 실정인데 그 이유는 다음과 같이 설명되고 있다.^{31, 32}

첫째, indomethacin의 예방적 치료가 증상이 있는 동맥관 개존의 빈도를 감소시키고 동맥관의 수술적 치료의 필

요를 감소시킨다 하더라도 많은 수의 미숙아가 indomethacin과 같은 약물 치료 없이 일반적인 보존 치료 만으로도 동맥관이 자연적으로 폐쇄되게 된다. 대상 미숙아에 따라 다르겠지만 일반적으로 약 40%의 초극소 저체중 출생아가 자연적으로 동맥관이 폐쇄 된다고 보고⁴ 되고 있으며 그보다 좀 더 많은 빈도에 대한 보고^{5, 21, 33}도 있다.

둘째, indomethacin의 예방적 치료가 미숙아의 심한 뇌실 내 출혈의 빈도를 감소시키긴 하지만 신경발달 장애와 같은 장기적 합병증 없이 생존하는 생존율은 감소시키지 못하고 있기 때문이다.²⁶

셋째, indomethacin의 예방적 치료가 미숙아 동맥관을 폐쇄시키기는 하지만 환자의 미숙함에 의해 야기되는 이환율은 감소시키지 못한다는 것이다. 그 밖에도 폐 출혈이나 기흉과 같은 단기적인 폐 합병증(pulmonary outcome)에도 특별한 이점을 주지 못한다. 오히려 indomethacin치료가 필요 없는 미숙아에게도 예방적으로 indomethacin을 투여함으로 indomethacin에 노출된 미숙아가 Indomethacin을 투여하지 않은 미숙아에 비해 기관지폐 형성 이상의 위험이 더 높았다는 연구 결과³⁰도 나온 실정이다.

넷째, indomethacin치료가 필요 없는 미숙아에게도 예방적으로 indomethacin을 투여함으로 인해 야기될 수 있는 약물에 의한 부작용, 즉 여러 장기에 혈액학적 순환 장애로 인한 합병증을 고려해야 하기 때문이다.

따라서 미숙아에 대한 indomethacin의 예방적 치료는 환자의 임상적 상황, 의료인의 선호(personal preference) 그리고 각 병원의 신생아 집중치료실의 형편에 따라 결정해야 할 것이다. Clyman^{34, 35}은 심한 뇌출혈이나 폐출혈의 빈도가 높거나 외과적 동맥관 결찰술이 자주 시행되는 의료 환경에서, 특히 인공 환기 요법을 받고 있는 초극소 저체중 출생아에서 indomethacin의 예방적 치료를 고려할 수 있겠다고 제안하였다. 따라서 반대의 경우, 즉 심한 뇌출혈이나 폐출혈의 빈도가 높지 않고 외과적 동맥관 결찰술에 의한 합병증이 많지 않은 의료 환경을 가진 신생아 집중치료실인 경우에는 indomethacin의 예방적 치료를 하지 않을 것을 권고하고 있다.³¹ 따라서 각 병원의 신생아 집중치료실에서 미숙아에 대한 indomethacin의 예방적 치료 지침을 마련하기 위해서는 많은 전향적 임상 연구가 필요한데, 전국적인 다기관 임상 연구뿐 아니라 각각의 단일 기관 별로의 임상 연구가 병행되어야 할 것이다.

(2) 무증상 치료 혹은 증상 전 치료(Asymptomatic treatment or Presymptomatic treatment or early treatment)

미숙아를 대상으로 심장초음파 검사를 시행하여 동맥관을 확인한 후 동맥관 개존의 뚜렷한 임상증상이 나타나기 전에 indomethacin을 투여하는 경우이며, 이들에서도 동맥관으로 인한 질병의 이환과 사망을 예방하려는 목적에 의해 indomethacin을 투여하게 되는데, 빠르면 출생 후 24시간 이내에, 일반적으로 출생 후 2~4일째에 투여하게 된다. 초음파 검사는 미리 정해진 일정한 시간이나 심잡음과 같은 초기 임상증상이 발생하자마자 바로 시행하게 된다. 이렇게 함으로써 indomethacin치료가 필요 없는 미숙아에게도 모두 예방적으로 indomethacin이 투여되는 것을 방지하게 된다. 하지만 심장초음파 검사에서 동맥관을 통한 의미 있는 단락이 있다 하더라도 모든 미숙아에서 동맥관 개존의 임상 증상이 나타나는 것이 아니기 때문에 불필요한 indomethacin의 사용으로 인한 문제를 완전히 배제하기는 어렵겠다.

또한 심장초음파 검사에서 동맥관을 통해 혈액학적으로 의미 있는 단락이 있다고 판단하는 초음파 검사 소견에 대한 진단적 기준이 아직까지 명확하지 않으며, 또한 검사를 시행하는 검사자의 주관적 바이어스(bias)가 많이 관여하게 된다. 미숙아 동맥관 개존에 대한 초음파 검사 소견에 대한 자세한 내용은 저자의 종설을 참고할 수 있겠다.¹⁶

2003년에 Cooke 등³⁶은 메타 분석으로 indomethacin의 무증상 치료에 의한 이득과 위험을 추정하여 발표하였다. 이들은 3개의 임상시험을 분석하였는데 placebo를 투약하거나 아무것도 투약하지 않은 경우에 비해 indomethacin의 무증상 치료를 한 경우에 증상이 있는 동맥관 개존의 빈도를 감소시켰고 산소 치료 기간을 단축시켰다는 결과를 얻었다. 특히 한 임상 연구에서는 초극소 저체중 출생아의 군에서 통계적으로 의미 있는 산소 치료 기간을 단축시켰다고 보고 하였다. 하지만 그 외에 사망률이나 만성 폐질환, 뇌출혈, 미숙아 망막증 그리고 인공호흡기 치료 기간 등은 차이가 없었고 신경 발달을 포함한 장기적 결과(longer term outcome)에는 어떤 이득과 위험의 증거도 찾을 수 없었다. 2001년에 Knight³⁷의 메타 분석에서는 좀 더 많은 7개의 임상시험이 포함되었는데 그 결과는 Cooke et al³⁶의 메타 분석과 동일하였다.

이미 언급한 두 개의 메타 분석에 포함되어 있는 Mahony의 연구³⁸에서는 1,000 g 이하의 초극소 저체중 출생아 25명을 소 그룹으로 나누어 분석하였는데, 초기에 indomethacin치료한 경우에 인공 환기의 기간이 짧았고 단락량이 많은 동맥관의 빈도가 감소하였으며 동맥관의 수술적 치료의 필요성도 감소하였고 그리고 체중이 다시 늘어나는 기간도 짧았다. 하지만 이와 같은 초극소 저체중 출생아에 대한 indomethacin의 무증상 조기 치료의 이점은 아직 좀더 많은 연구가 필요하겠으며, 특히 동맥관을 통해 혈액학적으로 의미 있는 단락이 있다고 판단하는 초음파 검사 소견에 대한 진단적 기준에 연구가 먼저 선행되어야 하겠다.

이와 같이 임상 증상이 없는 무증상의 동맥관도 언젠가는 동맥관이 자연히 폐쇄될 수 있으므로, 모든 무증상의 동맥관이 있는 미숙아에게 indomethacin을 쓰는 것은 아직 논란의 여지가 있다.^{31, 32, 39}

(3) 증상 치료(Symptomatic treatment)

동맥관 개존의 뚜렷한 임상증상이 있는 미숙아를 대상으로 심장초음파 검사를 시행하여 혈액학적으로 의미 있는 동맥관을 확인한 후 indomethacin을 투여하는 경우이며, 이는 동맥관으로 인한 질병에 이환된 후 치료를 목적으로 indomethacin을 투여하게 된다.

즉 미숙아 동맥관 개존에 있어서 동맥관을 인위적으로 수축시키는 약물을 투여하기 전에 일반적으로 시행되고 있는 수분 제한 요법과 빈혈이나 대사 산증을 교정해주는 등의 대증 요법이 우선적으로 시행하면서 동맥관 개존의 임상증상이 나타나는지를 주의 깊게 관찰하게 되는데, 미숙아에서 동맥관 개존의 뚜렷한 임상증상이 나타나고 심장초음파에서도 혈액학적으로 의미 있는 동맥관이 관찰 되면 바로 동맥관을 수축시키는 약물을 사용하게 된다.

이렇게 함으로써 indomethacin치료가 필요 없이 자연적으로 동맥관이 폐쇄될 수 있는 미숙아에게 불필요하게 indomethacin이 투여되는 것을 방지하게 된다.

① 조기 증상 치료(Early symptomatic treatment)

아직까지 명확한 임상 자료는 부족한 실정이지만, 많은 보고자 들은 미숙아의 동맥관 개존 치료는 동맥관 개존의 뚜렷한 임상 증상이 처음 나타나기 시작하는 시기에 indomethacin치료할 것을 추천하고 있다.³¹ 따라서 대개 생후 2~3일째에 약물 치료를 시작하게 된다. 특히 1,000 g미만

의 초극소 저체중 출생아인 경우에 가능한 초기에 투여하는 것을 추천하고 있는데,¹ 즉 동맥관 개존으로 인한 심부전과 같은 합병증이 나타나기 전에, 즉 초기에 증상 치료를 하는 것이 추천되고 있다. 만일 약물 치료가 너무 지연이 된 경우에는 약물 치료의 성공률이 감소하게 되는데, 이것은 출생 후 나이(postnatal age)가 증가할수록 그 치료 성공률은 더욱 감소하게 되어 수술적 결찰술을 시행하게 되는 경우가 많아져 이로 인한 합병증이 증가하게 된다.^{40, 41}

② 후기 증상 치료(Late symptomatic treatment)

후기 증상 치료는 동맥관 개존의 임상 증상이 뚜렷하게 나타난 후 즉 동맥관 개존에 의한 심부전 소견이 있는 미숙아를 대상으로 심장초음파 검사를 시행하여 혈액학적으로 의미 있는 동맥관을 확인한 후 indomethacin을 투여하는 것이다. 따라서 대개 생후 7일 이후에 약물 치료를 시작하게 된다.

일반적으로 1,000 g 이상의 미숙아에서는 이러한 후기 증상 치료가 추천 되고 있는데,¹ 이런 미숙아에게 좀더 면밀히 동맥관 개존의 임상 증상이 나타나는지를 관찰하면서, 특히 심부전이 동반되는지를 주의 깊게 관찰하면서 좀더 명백한 의미가 있는 동맥관 개존의 임상 증상과 초음파 소견이 관찰 된 후에 indomethacin치료를 시작하는 것이다.

왜냐하면, 이러한 1,000 g 이상의 미숙아에서는 동맥관 개존의 초기 임상 증상과 검사 소견이 발견된다 하더라도 일반적인 대증 요법만으로도 임상적으로 의미 있는 동맥관 개존으로 진행되는 것을 막을 수 있어 동맥관이 자연 폐쇄될 가능성이 많기 때문이다. 이렇게 함으로서 불필요한 indomethacin의 사용을 줄일 수 있어 이로 인한 부작용을 감소시킬 수 있을 것이다.

실제 임상에서 동맥관 개존의 임상 증상으로 수축기 혹은 연속 심 잡음, 심 첨부의 과도한 박동, 20 mmHg이상의 넓은 맥박압, 도약맥박(bounding pulse), 저혈압, 분당 160회 이상의 빈맥, 흉부 방사선 사진에서의 심장 비대나 폐 울혈, 대사 산증의 악화, 무 호흡, 그리고 인공 환기를 하고 있는 경우 환기 보조(ventilatory support)나 산소 요구량이 증가하는 경우 등을 고려할 수 있겠다. 이러한 동맥관 개존의 임상 소견이 두 가지 이상 동반된 경우에 '동맥관 개존의 의미 있는 임상 증상이 있다'고 할 수 있는데, 이때 중요한 것은 미숙아에서 같이 동반되는 여러 질환에 의한 임

상 증상이 아니라는 것을 확인해야 한다.³¹ 그 다음에 심장 초음파 검사를 시행하여 동맥관 의존성 선천성 심기형(ductal-dependent congenital heart disease)이 없음을 확인하고 동맥관을 통해 혈역학적으로 의미 있는 단락이 있다고 판단되는 경우¹⁶에 약물 치료를 시작하게 된다.

이와 같은 증상 치료에 대한 Cochrane Neonatal Group의 메타 분석은 아직까지 나와 있지 않은 실정이다. 2001년에 Knight⁵는 메타 분석을 이용하여 indomethacin의 후기 증상 치료, 즉 생후 7일 이후에 약물 치료를 시작한 미숙아에 대한 이득과 위험을 추정하여 발표하였다. 이 분석에서는 6개의 임상시험이 분석에 이용되었는데, indomethacin의 후기 증상 치료는 호흡기 결과(respiratory outcome)에 어떤 이익도 없었으며, 인공호흡기의 사용기간이나 만성 폐질환의 빈도에도 차이가 없었다. 또한 사망이나 괴사성 대장염과 같은 위험도 의미 있는 차이가 없었다. 단지 동맥관의 수술적 치료의 필요성만 감소하였다. 특히 심한 뇌실 내 출혈에는 의미 있는 차이가 없었는데, 이것은 추측할 수 있듯이 미숙아에서 뇌실 내 출혈은 출생 후 7일 이내에 주로 발생하기 때문에 의미 있는 결과를 얻을 수가 없었다.

아직까지 명확한 임상 자료는 부족한 실정이지만, 많은 임상의 들은 1,000 g 미만의 초극소 저체중 출생아 뿐 아니라 그 이상의 체중을 가진 미숙아라 하더라도, 특히 인공환기 요법을 시행하고 있는 미숙아의 경우에 미숙아 동맥관 개존 치료는 동맥관 개존의 임상 증상이 나타나기 시작하는 시기에, 즉 심부전 소견 등의 합병증이 나타나기 전에, 즉 조기 증상 치료를 하도록 권하기도 하는 실정이다.³¹

2) Indomethacin 치료 용량 및 간격

미숙아 동맥관 개존을 폐쇄시키려는 목적으로 일정한 간격을 두고 indomethacin을 3회 투여하는 단기 표준 요법(Short course of indomethacin therapy)이 일반적으로 시행되고 있다.

일반적으로 indomethacin의 처음 용량은 0.2 mg/kg으로 20분 이상에 걸쳐서 서서히 투여하게 된다. 2번째와 3번째 indomethacin의 용량은 출생 후 2일 이내이면 0.1 mg/kg, 출생 7일 이내이면 0.2 mg/kg, 생후 7일 이후이면 0.25 mg/kg을 투여하게 되는데, 일반적으로 indomethacin 치료를 시작한 날을 기준으로 하게 된다.^{1, 42} 출생 체중으로 2번째와 3번째 indomethacin의 용량은 다르게 하는 방법도 제안되고 있는데, 출생 체중이 1,250 g 미만이면 출생 후

7일 이내라면 0.1 mg/kg을 투여하게 되고, 그렇지 않은 경우는 0.2 mg/kg을 투여하게 된다.⁴¹

2번째와 3번째 투여의 간격은 아직까지 명확한 기준은 없으나, 적어도 12시간 이상의 그리고 가능한 24시간 이내에 투여하도록 권장하고 있는데, 미숙아의 임상 양상과 indomethacin 부작용의 유무를 관찰하면서 투약 시간의 간격을 조절하게 된다. 따라서 2번째 투여는 처음 투여 후 12~24시간 후에 그리고 3번째는 처음 투여 후 24~48시간에 투여하게 된다.

3) Indomethacin의 동맥관 폐쇄 효과의 한계와 그 대책

동맥관 개존의 임상적 증상이 있는 미숙아에서 indomethacin을 3회 투여하는 단기 표준 요법을 시행하더라도, 많게는 40%까지 동맥관이 폐쇄되지 않고 열려있는 것을 심장 초음파에서 관찰하게 된다.⁴³ Indomethacin은 prostaglandin 생성을 억제함으로써 동맥관을 수축시키지만 그 억제 효과는 일시적으로 나타나게 되므로, 처음에 indomethacin에 의해 동맥관이 폐쇄되었던 미숙아 중에서 약 35%의 미숙아에서 영구적으로 동맥관이 닫히지 못하고 다시 동맥관이 열리게 된다.⁴⁴ 이러한 indomethacin 치료의 실패 여부는 미숙아의 재태 연령, 출생 체중, 임상적 상황, 동맥관 단락 크기, 투여된 수액 량에 의해 좌우 될 수 있다.⁴⁵⁻⁴⁸ 또한 앞에서 언급한 indomethacin의 투여 시기와 indomethacin의 투여 용량과 그 사용 기간 등에 의해 좌우될 수 있는데, 특히 극소 저체중 출생아에서 그 영향이 매우 크다고 한다.⁴⁹

미숙아 동맥관 개존을 폐쇄하기 위해 1차 indomethacin 단기 표준 요법을 시행한 후에도 동맥관이 폐쇄되지 않은 경우에 대한 대책으로 다음과 같은 방법들이 있겠다.

(1) 2차 indomethacin 투여(Second course of indomethacin)

3회의 indomethacin 단기 표준 요법(first course) 후에도 동맥관이 폐쇄되지 않은 경우에, indomethacin에 의한 부작용과 indomethacin 투여의 금기 여부를 관찰하고, 일정한 시간 간격을 두고 2차 indomethacin 투여(추가3회의 indomethacin 단기 표준 요법)를 하게 된다. 이때에도 특별한 합병증 없이 많은 경우에 동맥관의 폐쇄를 경험하게 되는데, Sangem 등⁵⁰에 의하면 재태 연령 34주 미만의 미숙아에서 1차 indomethacin 투여에 의해 폐쇄되지 않은

경우의 42%에서 2차 indomethacin 투여에 의해 폐쇄되었다고 보고 하였다.

(2) 3차 indomethacin 투여(Third course of indomethacin)

2차 indomethacin 투여 후에도 동맥관이 폐쇄되지 않은 경우에, indomethacin에 의한 합병증과 indomethacin 투여의 금기 여부를 관찰하고, 일정한 시간 간격을 두고 3차 indomethacin 투여(추가3회의 indomethacin 단기 표준 요법)를 하게 된다. Sangem 등⁵⁰에 의하면 재태 연령 34주 미만의 미숙아에서 2차 indomethacin 투여에 의해 폐쇄되지 않은 경우의 43%에서 3차 indomethacin 투여에 의해 폐쇄되었다고 보고 하였다. 결국 수술적 치료 없이 indomethacin 투여를 단계적으로 증가시킴으로써 91%의 미숙아 동맥관을 폐쇄시킬 수 있었다고 보고하였다.

(3) 장기 indomethacin 투여 요법(Longer course of indomethacin therapy)

Indomethacin의 동맥관 수축 효과를 장기적으로 유지하기 위해 indomethacin 0.1 mg/kg을 20분 이상에 걸쳐서 서서히, 24시간 마다 7일간 투여하는 방법이다. 이에 대한 무작위-대조 임상시험(randomized, controlled clinical trial)이 5개 발표되었다.

최근 Tammela 등⁵¹의 보고에서는 3회 투여하는 단기 요법과의 비교에서 어떤 이익도 없다고 하였으며 5개의 무작위-대조 임상 시험을 종합하여 메타 분석한 2007년 Cochrane Neonatal Group의 분석⁵²에서도 미숙아의 중요한 임상 결과(outcomes)에 의미 있는 영향은 없는 것으로 나타났다. 따라서 미숙아 동맥관 개존을 폐쇄하기 위한 치료로 장기 indomethacin 투여 요법은 추천되고 있지 않는 실정이다.^{50, 52}

3) Indomethacin 투여의 부작용

Indomethacin은 prostaglandin 합성을 억제함으로써 동맥관을 비롯하여 모든 혈관을 수축시키는데 미숙아에서 indomethacin 투여에 의한 부작용은 거의 이와 관련되어 있다. 중추신경계 합병증, 신장 합병증, 위장관계 합병증 그리고 혈액계 합병증 등이 보고되고 있으며 자세한 내용은 저자가 이미 정리하여 발표한 종설을 참고할 수 있다.¹⁵⁻¹⁷

4) Indomethacin 투여의 금기

Indomethacin을 투여할 수 없는 금기로는 신장기능 이상(혈청 크레아티닌이 1.7 mg/dL 이상이거나 1 mL/kg/hr 이하의 펄뇨), 출혈 경향과 혈소판 감소, 폐혈증 등의 임상 소견이 있는 경우이다. 이에 대한 자세한 내용은 저자가 이미 정리하여 발표한 종설을 참고할 수 있겠다.^{15, 16}

특히, 괴사성 장염에 대해서는 동맥관 개존이 있는 미숙아에서 indomethacin 투여는 괴사성 장염의 빈도를 오히려 감소시키는 것으로 보고되고 있다. 하지만 괴사성 장염이 있는 경우 동맥관 개존으로 인한 혈류 감소에, indomethacin 투여로 혈류의 감소가 더 가중되어 장의 허혈(ischemia)을 더 악화시킬 수 있다. 이때 수술적 동맥관 결찰이 가장 확실하고 빠른 동맥관의 폐쇄를 가져올 수 있으므로 괴사성 장염이 동반된 경우에는 수술을 권유하게 된다.

3. Ibuprofen 약물 요법

최근에 동맥관 개존의 치료에 indomethacin과 같은 cyclooxygenase 억제제인 ibuprofen이 널리 이용되고 있다. 1996년 처음 무작위대조 임상 연구가 이루어진 후 유럽에서 널리 사용되고 있으며, 2006년에는 미국에서도 정맥용 ibuprofen lysin의 사용이 미국 식약청에서 승인되어 현재 임상 연구가 진행되고 있다.

일반적으로 ibuprofen의 처음 용량은 10 mg/kg으로 서서히 정주하며, 2번째와 3번째 용량은 5 mg/kg으로 24시간마다 투여하게 된다. ibuprofen은 indomethacin과 같이 동맥관을 폐쇄시키는 역할을 하지만, indomethacin 투여시 나타나는 위장관, 신장 그리고 뇌의 혈류 감소와 같은 국소 혈액 순환(regional circulation) 장애는 적은 것으로 보고되고 있다.

2008년에 Cochrane Neonatal Group⁵³에서 체계적 검토를 위해 메타 분석으로 미숙아 동맥관 개존증에서의 ibuprofen치료에 의한 이득과 위험을 추정하여 발표하였다. 15개의 임상 연구를 분석한 결과, 미숙아 동맥관을 폐쇄시키는데 있어서 ibuprofen의 효과와 indomethacin의 효과에서 통계적인 차이를 찾을 수 없었는데, ibuprofen도 indomethacin과 같이 동맥관을 폐쇄시키기 위해 사용될 수 있음이 입증되었다.

또한 ibuprofen을 사용한 경우, 약물 투여 후에 생길 수 있는 펄뇨와 혈청 크레아티닌 상승과 같은 신기능 이상의

위험도가 indomethacin을 사용한 경우 보다 낮다고 분석되었다. 하지만 ibuprofen을 사용한 경우에 만성 폐질환의 위험도는 증가하는 것으로 분석되었다.

하지만 Gournay 등⁵⁴의 보고에 의하면 ibuprofen을 사용한 3명의 미숙아에서 심한 저산소증과 폐동맥 고혈압이 발생하는 것을 관찰하고 임상시험을 중지하였다고 하였다. 이후 Bellini 등⁵⁵에 의해서도 ibuprofen 사용 후에 폐동맥 고혈압이 생긴 미숙아를 보고한 바 있다. 따라서 ibuprofen을 사용하기 전에 심장 초음파를 시행하여 폐동맥 고혈압을 확인하여야 하고 출생 후 적어도 6시간 이후에 사용함으로써 출생 후 일어나는 정상적인 폐혈관 확장과 폐혈관 저항의 감소와 같은 생리적 변화가 일어난 후에 사용하도록 주의 요하겠다.

Van Overmeire 등⁵⁶이 30주 미만의 미숙아를 대상으로 예방적 ibuprofen 치료의 역할을 알아보고자 다기관 임상 시험을 시행하였는데, 예방적으로 placebo를 투약하거나 아무것도 투약하지 않은 경우에 비하여 예방적 ibuprofen 치료를 한 경우에 증상이 있는 동맥관 개존 빈도를 감소시키고 동맥관의 수술적 치료의 필요성이 감소하는 결과를 얻었다. 하지만 임상적으로 중요한 심한 뇌실 내 출혈의 빈도를 감소시키지 못하였으며 또한 사망률이나 만성 폐질환과 같은 중요한 임상 결과(clinical outcome)에도 아무런 영향이 없었다고 보고하였다.

결론적으로 이제까지의 임상 연구 결과로써는 ibuprofen도 indomethacin과 같이 미숙아 동맥관 개존을 폐쇄시키는데 사용하는 것에는 이의는 없지만 ibuprofen을 사용하는 것이 indomethacin을 사용하는 것 보다 더 이익은 없는 것으로 분석되고 있다.⁵³

따라서 미숙아 동맥관 개존이 있는 미숙아에서 두 가지 약물 중 어느 약물을 선택할지는 그 약물들에 의해서 발생할 수 있는 부작용을 고려해서 선택해야 할 것으로 생각된다. 하지만 아직까지는 많은 임상 의사들은 indomethacin을 미숙아 동맥관 개존 치료의 일차 선택 약으로 추천하고 있는데, 이는 아직까지 ibuprofen치료 후 미숙아의 장기적인 신경발달의 예후 및 생존율에 대한 명확한 임상 정보가 미흡하기 때문이다.³¹ 향후 이를 명확히 규명하기 위한 더 많은 임상 연구가 필요하겠다.

4. 수술적 동맥관 결찰술(Surgical ligation)

수술적 동맥관 결찰술은 확실하게 동맥관을 폐쇄시킬 수

있다. 하지만 수술로 인한 합병증을 일으킬 수 있고 수술 후 단기적인 호흡상태의 악화를 가져올 수 있어 동맥관 개존의 초기 치료로는 적용하지 않고 있는 실정이다.

2008년에 Cochrane Neonatal Group⁵⁷에서 메타 분석으로 미숙아 동맥관 개존의 초기 치료로서 약물 치료와 비교하여 수술적 결찰술에 의한 이득과 위험을 추정하고자 하였으나 2007년 7월 이전에 시행된 임상 연구는 Gersony 등⁴⁴의 연구 이외에는 적절한 자료가 없어서 의미가 있는 결과를 얻기에는 불충분하였다. 이들의 보고에 의하면 수술적 결찰술이 약물 치료와 비교하여 특별한 이득을 찾을 수 없었고, 오히려 기흉과 미숙아 망막증의 빈도가 높다고 하였다. 특히 최근 수술적 결찰술을 시행한 경우 감각신경장애(neurosensory impairment), 미숙아 망막증 그리고 만성 폐질환의 위험도가 증가한다는 3개의 임상 연구 보고⁵⁸⁻⁶⁰가 있어 더욱 동맥관 개존의 일차적 치료로 추천되고 있지 않다.

하지만 1,000 g 미만의 초극소 저체중 출생아의 경우에 indomethacin과 같은 약물 치료에 실패할 가능성이 높은 미숙아 군에서 수술적 결찰술을 일차적 치료 방법으로 고려해 볼 수 있겠다. 하지만 이를 임상에서 실제로 적용하려면 이러한 환아 군에서 일차적 수술적 결찰술에 의한 이득과 위험을 알기 위해서 향후 이에 대한 더 많은 임상 연구가 필요하겠다.

미숙아 동맥관 개존에서 수술적 동맥관 결찰술이 필요한 경우는 indomethacin 등의 약물 치료를 할 수 없는 약물의 금기 사항이 있는 경우에 그리고 약물 치료에도 동맥관이 폐쇄되지 않고 심부전이 지속되고 인공 호흡기의 의존성이 지속될 경우이다. 또한 아직 명확한 기준은 없지만 출생 후 2주가 지난 미숙아에서 지속적인 의미 있는 동맥관 개존이 있는 경우에도 동맥관 결찰술을 고려해 볼 수 있겠다.

최근 신생아 집중 치료실에서 직접 시행하고 있으며 수술에 의한 사망률은 1% 이하로 보고되고 있고 약 2%의 출혈과 5%의 기흉 등의 다소 낮은 빈도의 합병증이 보고되고 있다.

결론

지금까지 미숙아 동맥관 개존에 대한 많은 임상 연구 결과들이 있어 왔고 특히 약물 치료에 대한 많은 연구들이 있

어 왔다. 이러한 여러 임상 연구 결과들의 메타 분석을 통한 체계적 검토에 의하면 미숙아 동맥관 개존을 예방하고 치료하는 약물은 분명히 동맥관을 폐쇄시키는 효과를 나타내고 있다. 하지만 이러한 약물 치료나 수술적 치료가 정작 미숙아의 사망률이나 심각한 질환의 이환율을 감소시킨다는 근거는 아직까지 없으며 미숙아 동맥관을 폐쇄시키는 치료에 대한 명확한 근거를 제시 하지 못하고 있는 실정이다.^{32, 61}

또한 현재 우리가 알고 있는 임상 연구 결과들은 거의 대부분의 연구들이 시대에 뒤 떨어진 연구들로서, 특히 계면활성제나 산전 스테로이드를 보편적으로 사용하기 이전에 연구된 결과들이라는 것을 감안해야 할 것이다. 따라서 향후 좀 더 많은 체계화된 다기관 임상 연구가 필요하겠으며, 각각의 병원들이 서로 다른 수준의 진료와 그 밖의 많은 서로 다른 진료 여건의 바이어스를 가지게 되므로 그 단일 병원에서의 후향적인 그리고 전향적인 임상 연구와 결과 분석을 병행하여 각각의 병원에 적절한 진료 지침을 세울 수 있도록 하여야 하겠다.

아직까지 명확한 근거 중심의 임상 연구 결과가 부족하여 많은 이견^{32, 61}이 있겠지만, 출생 체중이 1,000 g 이하인 초극소 저체중 출생아 혹은 재태 연령 28주 이하인 초 미숙아에서의 동맥관 개존의 치료는 다음과 같이 추천되고 있다.^{1, 31, 41}

1) 미숙아 동맥관 개존에 있어서 동맥관을 인위적으로 수축시키는 약물을 투여하기 전에 일반적으로 시행되고 있는 수분 제한 요법, 보조 환기 조절 그리고 빈혈이나 대사성 산증을 교정해주는 등의 대증 요법이 우선적으로 시행되어져야 한다.

2) 동맥관을 인위적으로 수축시키는 약물을 사용할 경우에는 많은 임상적 상황을 고려하여 신중이 투여하여야 하는데, 그 치료 시기는 약물의 예방적 치료나 무증상 치료보다는 조기 증상 치료를 더 선호되고 있다. 치료 약물은 주로 정맥용으로 ibuprofen보다는 Indomethacin이 더 선호하고 있으며 특히 예방적 치료 시에는 Indomethacin을 사용하도록 권고되고 있다.

3) 초극소 저체중 출생아나 초 미숙아의 경우에 적용할 수 있는 조기 증상 치료는 미숙아가 출생 후 초기부터 동맥관 개존의 임상증상이 나타나는 지를 먼저 주의 깊게 관찰하면서 대증 요법을 시행하다가 동맥관 개존의 뚜렷한 임상증상이 나타나면 바로 심장 초음파 검사를 시행하여 동

맥관 의존성 선천성 심기형이 없고 혈액학적으로 의미 있는 동맥관이 있는 것을 확인한 후에 약물 치료를 시작하는 것이다.

4) 동맥관 개존의 임상 증상으로 수축기 혹은 연속 심 잡음, 심 첨부의 과도한 박동, 20 mmHg 이상의 넓은 맥박압, 도약맥박, 저혈압, 분당 160회 이상의 빈맥, 흉부 방사선 사진에서의 심장 비대나 폐 울혈, 대사 산증의 악화, 무 호흡 그리고 인공 환기를 하고 있는 경우 환기 보조나 산소 요구량이 증가하는 경우 등을 고려할 수 있다. 이러한 동맥관 개존의 임상 소견이 두 가지 이상 동반된 경우에 '동맥관 개존의 의미 있는 임상 증상이 있다'고 할 수 있는데, 이때 중요한 것은 미숙아에서 같이 동반되는 여러 질환에 의한 임상 증상이 아님이 확인 되어야 한다.

5) 미숙아 동맥관에 대한 약물의 예방적 치료는 심한 뇌출혈이나 폐 출혈의 빈도가 높거나 외과적 동맥관 결찰술이 자주 시행되는 의료 환경에서, 특히 인공 환기 요법을 받고 있는 초극소 저체중 출생아에서 제한적으로 고려해 볼 수 있다.

6) 약물 투여 방법은 3회의 indomethacin 단기 표준 요법을 하게 된다. 1차 indomethacin 투여 후에도 동맥관이 폐쇄되지 않은 경우에, indomethacin에 의한 부작용과 indomethacin 투여의 금기 여부를 관찰하고, 일정한 시간 간격을 두고 2차 indomethacin 투여(추가 3회의 indomethacin 단기 표준 요법)를 시행하게 된다. 2차 indomethacin 투여 후에도 적응증이 되는 경우 3차 indomethacin 투여를 시도할 수 있다.

7) 동맥관의 수술적 결찰술은 일차적 치료 방법으로 권장되고 있지 않다. 하지만 indomethacin 등의 약물 치료를 할 수 없는 약물의 금기 사항이 있는 경우에 그리고 약물 치료 시행해도 동맥관이 폐쇄되지 않고 심부전이 지속되고 인공 호흡기의 의존성이 지속될 경우에 수술적으로 동맥관을 결찰술을 시행 할 수 있겠다.

References

1. Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Indian J Pediatr* 2008;75:277-80.
2. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz

- RA, Stark AR, Bauer CR, Donovan EF, Korones SB, Laptook AR, Lemons JA, Oh W, Papile LA, Shankaran S, Stevenson DK, Tyson JE, Poole WK. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:147 e1-8.
3. Lee SK, Mc Millan DD, Ohlsson A, Pendray M, Synnes A, Whyte R, Chien LY, Sale J. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU network: 1996-1997. *Pediatrics* 2000;106:1070-9.
4. 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.
5. Narayanan M, Cooper B, Weiss H, Clyman RI. Prophylactic indomethacin: factors determining permanent ductus arteriosus closure. *J Pediatr* 2000;136:330-7.
6. Jacob J, Gluck L, DiSessa T, Edwards D, Kulovich M, Kurlinski J, Merritt TA, Friedman WF. The contribution of PDA in the neonate with severe RDS. *J Pediatr* 1980; 96:79-87.
7. Furzan JA, Reisch J, Tyson JE, Laird P, Rosenfeld CR. Incidence and risk factors for symptomatic patent ductus arteriosus among inborn very-low-birth-weight infants. *Early Hum Dev* 1985;12:39-48.
8. Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr* 1996;128:470-8.
9. Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS, Oh W. Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. *N Engl J Med* 1980;302:598-604.
10. Martin CG, Snider AR, Katz SM, Peabody JL, Brady JP. Abnormal cerebral blood flow patterns in preterm infants with a large patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1982; 101:587-93.
11. 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.
12. Cassady G, Crouse DT, Kirklin JW, Strange MJ, Joiner CH, Godoy G, Odrezin GT, Cutter GR, Kirklin JK, Pacifico AD. A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. *N Engl J Med* 1989;320:1511-6.
13. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995;126:605-10.
14. Chess PR, D'Angio CT, Pryhuber GS, Maniscalco WM. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:171-8.
15. Choi BM. Recent trend in management of neonatal patent ductus arteriosus. *J Korean Pediatr Cardiol Soc* 2003;7:177-84.
16. Choi BM. Patent ductus arteriosus in preterm infants. In: *The 15th Annual Autumn Meeting of the Korean Society of Neonatology*. Seoul, Korea: Korean Society of Neonatology 2002:15-42.
17. Kim SM. Therapeutic Strategies for PDA in Prematurity (How to treat PDA? When to treat PDA?). *J Korean Soc Neonatol* 2007;14:142-52.
18. Hoellering AB, Cooke L. The management of patent ductus arteriosus in Australia and New Zealand. *J Paediatr Child Health* 2009;45:204-9.
19. Laughon M, Bose C, Clark R. Treatment strategies to prevent or close a patent ductus arteriosus in preterm infants and outcomes. *J Perinatol* 2007;27:164-70.
20. DiMenna L, Laabs C, McCoskey L, Seals A. Management of the neonate with patent ductus arteriosus. *J Perinat Neonatal Nurs* 2006;20:333-40; quiz 41-2.
21. Vanhaesebrouck S, Zonnenberg I, Vandervoort P, Brueneel E, Van Hoestenbergh MR, Theyskens C. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92: F244-7.
22. Brion LP, Campbell DE. Furosemide for symptomatic patent ductus arteriosus in indomethacin-treated infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD001148.

23. Andriessen P, Struis NC, Niemarkt H, Oetomo SB, Tanke RB, Van Overmeire B. Furosemide in preterm infants treated with indomethacin for patent ductus arteriosus. *Acta Paediatr* 2009;98:797-803.
24. Bouissou A, Rakza T, Klosowski S, Tourneux P, Vanderborght M, Storme L. Hypotension in preterm infants with significant patent ductus arteriosus: effects of dopamine. *J Pediatr* 2008;153:790-4.
25. Seri I, Abbasi S, Wood DC, Gerdes JS. Regional hemodynamic effects of dopamine in the indomethacin-treated preterm infant. *J Perinatol* 2002;22:300-5.
26. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD000174.
27. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Philip AG, Vohr B, Allan W, Duncan CC, Scott DT, Taylor KJ, Katz KH, Schneider KC, Makuch RW. Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. *Pediatrics* 1994;93:543-50.
28. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, Solimano A, Vincer M, Wright LL. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001;344:1966-72.
29. Vohr BR, Allan WC, Westerveld M, Schneider KC, Katz KH, Makuch RW, Ment LR. School-age outcomes of very low birth weight infants in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics* 2003;111:e340-6.
30. Schmidt B, Roberts RS, Fanaroff A, Davis P, Kirpalani HM, Nwaesei C, Vincer M. Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analyses from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP). *J Pediatr* 2006;148:730-4.
31. Chiruvolu A, Jaleel MA. Therapeutic management of patent ductus arteriosus. *Early Hum Dev* 2009;85:151-5.
32. Bose CL, Laughon M. Treatment to prevent patency of the ductus arteriosus: beneficial or harmful? *J Pediatr* 2006;148:713-4.
33. 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.
34. Clyman RI. Patent ductus arteriosus in preterm neonates. In: Taeush HW, Ballard, R.A., ed. *Avery's diseases of the newborn*. 8th ed: WB Saunders; 2005: 816-26.
35. Clyman RI. Recommendations for the postnatal use of indomethacin: an analysis of four separate treatment strategies. *J Pediatr* 1996;128:601-7.
36. Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD003745.
37. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol* 2001;6:63-73.
38. Mahony L, Carnero V, Brett C, Heymann MA, Clyman RI. Prophylactic indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1982;306:506-10.
39. Lee KS. Indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in premature infants. *Pediatr Cardiol* 2008;29: 873-5.
40. Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Papile L, Fanaroff A. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *J Pediatr* 2007;150:229-34, 34 e1.
41. Hermes-DeSantis ER, Clyman RI. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *J Perinatol* 2006;26 Suppl 1:S14-8; discussion S22-3.
42. Thomas E, Young, O. *Neofax: A Manual of Drugs Used in Neonatal Care*. Raleigh, NC: Acorn Publishing; 2007.
43. Siassi B, Blanco C, Cabal LA, Coran AG. Incidence and clinical features of patent ductus arteriosus in low-

- birthweight infants: a prospective analysis of 150 consecutively born infants. *Pediatrics* 1976;57:347-51.
44. 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.
45. Dani C, Bertini G, Corsini I, Elia S, Vangi V, Pratesi S, Rubaltelli FF. The fate of ductus arteriosus in infants at 23-27 weeks of gestation: from spontaneous closure to ibuprofen resistance. *Acta Paediatr* 2008;97:1176-80.
46. Boo NY, Mohd-Amin I, Bilkis AA, Yong-Junina F. Predictors of failed closure of patent ductus arteriosus with indomethacin. *Singapore Med J* 2006;47:763-8.
47. Quinn D, Cooper B, Clyman RI. Factors associated with permanent closure of the ductus arteriosus: a role for prolonged indomethacin therapy. *Pediatrics* 2002;110:e10.
48. Keller RL, Clyman RI. Persistent Doppler flow predicts lack of response to multiple courses of indomethacin in premature infants with recurrent patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 2003;112:583-7.
49. Yang CZ, Lee J. Factors affecting successful closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus with indomethacin in extremely low birth weight infants. *World J Pediatr* 2008;4:91-6.
50. Sangem M, Asthana S, Amin S. Multiple courses of indomethacin and neonatal outcomes in premature infants. *Pediatr Cardiol* 2008;29:878-84.
51. Tammela O, Ojala R, Iivainen T, Lautamatti V, Pokela ML, Janas M, Koivisto M, Ikonen S. Short versus prolonged indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr* 1999;134:552-7.
52. 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:CD003480.
53. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD003481.
54. Gournay V, Savagner C, Thiriez G, Kuster A, Roze JC. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *Lancet* 2002;359:1486-8.
55. Bellini C, Campone F, Serra G. Pulmonary hypertension following L-lysine ibuprofen therapy in a preterm infant with patent ductus arteriosus. *CMAJ* 2006;174:1843-4.
56. Van Overmeire B, Allegaert K, Casaer A, Debauche C, Decaluwe W, Jespers A, Weyler J, Harrewijn I, Langhendries JP. Prophylactic ibuprofen in premature infants: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1945-9.
57. Malviya M, Ohlsson A, Shah S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD003951.
58. Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics* 2007;119:1165-74.
59. Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Papile L, Fanaroff A, Pre TIP. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: Results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *J Pediatr* 2007;150:229-34.
60. Raval MV, Laughon MM, Bose CL, Phillips JD. Patent ductus arteriosus ligation in premature infants: who really benefits, and at what cost? *J Pediatr Surg* 2007;42:69-75; discussion
61. Bose CL, Laughon MM. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F498-502.