

A Case of Ibuprofen Induced Transient Platelet Dysfunction in Preterm Infant

Jung Yoon Cho, MD,
Jae Hoe Koo, MD,
Sung-Hoon Chung, MD, PhD,
Chong-Woo Bae, MD, PhD,
Yong-Sung Choi, MD, PhD

Department of Pediatrics, Kyung
Hee University School of Medicine,
Seoul, Korea

Patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infant is a common cardiovascular disease that result in hemodynamic disturbance. Ibuprofen treatment is currently being used for PDA closure either intravenously or enterally, and it has been demonstrated that ibuprofen have the same efficacy as indomethacin treatment for PDA closure. We encountered a case of severe gastrointestinal bleeding occurred in the administration of oral ibuprofen for the treatment of PDA in preterm infant. It was diagnosed with a transient platelet dysfunction due to oral ibuprofen treatment by analyzing through the Platelet function analysis (PFA) test. We present this case to emphasize the importance of close follow-up of preterm infant during oral ibuprofen treatment even though good enteral feeding.

Key Words: Patent ductus arteriosus, Ibuprofen, Gastrointestinal bleeding, Platelet function analysis, Transient platelet dysfunction

Received: 20 July 2016
Revised: 24 August 2016
Accepted: 30 August 2016

Correspondence to

Yong-Sung Choi, MD, PhD
Department of Pediatrics, Kyung
Hee University Medical Center, 23
Kyungheedaero, Dongdaemun-gu,
Seoul 02447, Korea
Tel: +82-2-958-2921
Fax: +82-2-958-8304
E-mail: feelhope@khu.ac.kr

Copyright© 2016 by The Korean Society of
Perinatology

This is an Open Access article distributed
under the terms of the Creative Commons
Attribution Non-Commercial License
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted
non-commercial use, distribution, and
reproduction in any medium, provided
that the original work is properly cited.

서론

동맥관 개존증(patent ductus arteriosus, PDA)은 미숙아에서 흔하게 발생하는 심혈관 질환으로서 혈액학적 이상을 초래하며, 치료에 있어 이부프로펜(ibuprofen)은 현재 일반적으로 사용되고 있는 약제로 PDA의 치료 효과는 인도메타신(indomethacin)을 투여했을 경우와 차이를 보이지 않는 것으로 알려졌다.¹⁻⁴ 이부프로펜은 6개월 미만의 영아에서 사용이 제한되는 용법에도 불구하고 임상경과가 양호한 신생아에서 PDA 폐쇄를 위해 사용할 수 있는 비교적 안전한 치료제이다. 또한, 이부프로펜을 경구로 투여하는 것은 PDA 폐쇄에 있어 이부프로펜을 정맥으로 투여하는 것과 같은 효과를 보이며 보다 안전하고 부작용이 적은 치료법으로 보고되고 있다.⁵⁻⁷ 그러나 비스테로이드성 항염증제(Nonsteroidal anti-inflammatory drugs)로서 여전히 출혈 등의 부작용에 의한 위험은 존재하므로 주의 깊은 사용과 관찰이 요구된다.

저자들은 최근 본 병원에서 동맥관 개존증 치료를 위해 경구 이부프로펜을 투여한 미숙아에서 생명을 위협하는 심각한 위장관 출혈이 발생하여 이부프로펜 투여를 중단하게 되었으며, 수혈 등의 치료로 호전을 보인 1례를 경험 하였기에 보고하는 바이다.

증례

환아: 김○○, 6일, 여아

주소: 출생 6일째 발생한 위장관 출혈

출생력 및 현병력: 환아는 재태 연령 31주 4일, 출생체중 1,888 g으로 경희대학교병원 산부인과에서 제왕절개 분만으로 태어났으며 아프가(Apgar) 점수는 1분 6점 5분 9점이었고 조기 양막 파열이 약 129시간 있었으며 태변착색은 없었다. 출생 이후 활력징후는 안정적이었으며 특이 증상 및 진찰 상 이상소견 없었고 미숙아 및 저체중출생아에 대한 집중치료 위해 본원 신생아중환자실로 입원하였다. 환아는 출생 직후부터 미숙아 분유 수유를 시작하였고 수유진행은 잘 되었다. 생

후 3일째부터는 프로바이오틱스를 경구 투여하였다. 태변은 배출하였고 혈변은 없었다. 출생 4일째부터 PDA치료를 위해 경구 이부프로펜을 투여하였으며 출생 5일째까지 활력징후 및 전반적인 환자의 상태는 양호하였으나 출생 6일째(경구 이부프로펜 2회차 투여 23시간 이후) 심각한 위장관 출혈이 관찰되었다. 출혈은 대량으로 지속되었고, 환자의 전신상태 및 활력징후는 급격히 악화되었다.

산모 병력 및 가족력: 산모는 36세 경산부로 특별한 과거병력 없었고 임신기간 중에 감염이나 약물 노출력 없었으며 산전 진찰에서 이상 소견은 없었다. 산모 혈액형은 B/Rh 양성 이었다. 가족력에서 출혈성 질환을 포함하여 특이 사항은 없었다.

진찰소견: 입원 당시 체중은 1,888 g (75-90백분위수), 신장 43 cm (75-90백분위수), 두위 29.5 cm (50-75백분위수) 이었고, 맥박수는 140회/분, 호흡수는 50회/분, 체온은 36.6℃ 혈압은 53/21 mmHg으로 활력징후는 정상이었고 진찰소견 또한 정상이었다. 출생 6일째 위관으로 출혈이 관찰된 당시 맥박수는 분당 75회/분 미만의 잦은 서맥이 있었으며, 호흡수는 64회/분, 체온은 36.8℃, 혈압은 점차 감소하여 수축기 30 mmHg 미만으로 측정되어 혈압유지 위해 도파민(dopamine)을 투여하였다. 복부 팽만은 없었고 장음은 정상적으로 청진되었다.

검사소견: 위관에서 출혈이 관찰된 직후 시행한 말초 혈액검사에서 혈색소는 14.4 g/dL, 혈소판 수는 348,000/mm³ 이었고, 동맥혈 가스분석은 pH는 7.439, pCO₂는 27.1 mmHg, pO₂는 98 mmHg, HCO₃ 18.4 mmol/L로 정상소견을 보였으며 환자의 혈액형은 O/Rh 양성이었다. 4시간 이후 재 시행한 말초 혈액검사에서 혈색소 6.7 g/dL로 실험에 의한 중증 빈혈을 나타냈고, 혈소판 수는 267,000/mm³, PT 15.7초, aPTT 58.3 초로 정상이었다. 동맥혈가스분석은 pH 7.450, pCO₂는 27.7 mmHg, pO₂는 101 mmHg, HCO₃ 19.2 mmol/L 이었다. PIVKA-II (protein induced vitamin K absence) level은 5 mAU/mL (참고치 40 mAU/mL미만)으로 정상, 응고인자 검사에서는 Factor II 24, VII 26, VIII 107, IX 34, X 18, vWF 126.1%로 모두 정상수치를 보였다. 혈소판 기능 분석(Platelet function analysis, PFA-100)은 201 초 이상으로 연장된 소견을 보였다.

치료 및 경과: 환아는 출생 4일째 시행한 심초음파 검사에서 PDA 소견을 보여 경구 이부프로펜 치료를 시작하였으며 초회 용량 10 mg/kg과 이후 이틀간 5 mg/kg/d 투여를 계획하였다. 치료시작 둘째날, 서맥이 관찰되었으나 말초 혈액검사 및 방사선사진, 신체 진찰에서 이상소견은 보이지 않았다. 당시 초기 괴사성 장염을 배제할 수 없어 항생제를 처방하였고 비경구 수액을 투여하며 경구 영양을 중단하였다. 이부프로펜 투여를 시작한지 약 24시간 이후인 출생 6일째, 위관을 통해 선홍색의 출혈이 관찰되었으며, 심각한 출혈은 지속되었고 환자의 전신상태 및 활력징후는 급격히 악화되었다. 괴사성 장염을 시사하는 뚜렷한 전구증상은 보이지 않았

고 진찰 및 검사소견에서도 이를 뒷받침 하는 분명한 증거는 없었다. 이에 항생제 치료를 유지하면서 신생아 출혈성 질환에 대한 검사 및 치료를 추가적으로 시행하였고 선천성 혈액응고 이상을 감별하기 위해 응고인자 검사를 하였다. 말초 혈액검사를 추적하며 적혈구(pRBC 10 cc/kg로 총 7회)와 혈소판(platelet concentrate 10 cc/kg로 총 4회)을 3일에 걸쳐 지속적으로 수혈하였고, 항트롬빈 III, 비타민 K (1-2 mg/day)를 투여하였다. 또한 위장관 출혈에 대한 치료로 라니티딘(ranitidine) 및 판토프라졸(pantoprazol)을 투여하였다. 출생 7일째 밤부터 출혈량은 감소하였고, 출생 8일째 더 이상 활동성 출혈은 관찰되지 않았으며 혈색소 수치(11.6 g/dL) 및 전신상태의 회복을 보였다. 이후로 재출혈은 발생하지 않았으며 출생 13일에 다시 경구 영양을 시작하였고 출생 29일에 퇴원하였다.

시행한 검사에서 PT 시간은 정상소견을 보였고, 비타민 K 의존성 응고인자 및 비타민 K 부족시 나타나는 단백질인 PIVKA-II의 혈중 수치가 정상이었다. 그러나 PFA검사에서 201초 이상으로 매우 연장된 소견을 보였다. 대량의 수혈을 진행하였으며 일주일 뒤에 추적한 PFA 검사에서는 98초로 정상화되어 일시적인 혈소판 기능 이상으로 판단할 수 있었다. 수혈 중단 후 생후 7일 밤부터 출혈이 감소하여 생후 8일에 멈추었다.

고찰

이부프로펜은 미숙아의 PDA 예방과 치료에 있어 안전하고 효과적인 치료 약제로 보고되었다.^{1,2,8} 그러나 일반적으로 비스테로이드성 항염증제는 위장관 출혈과 천공의 잠재적 위험을 증가시키는 것으로 알려졌다.⁹ 이러한 부작용은 정주 투여에 비하여 경구 투여시 발생위험이 상대적으로 낮으나 경구 이부프로펜 투여의 부작용에 관한 연구에서 괴사성 장염 및 장 천공이 발생할 수 있으며 드물지만 위장관 출혈을 유발할 수 있음이 보고되었다.^{5,6,10}

PFA검사는 카트리지에 도포되어있는 혈소판 활성물질과 환자 전혈의 반응을 통해 혈소판의 부착과 응집기능을 평가하는 검사이며, 검사결과는 혈전이 형성될 때까지의 폐색시간(closure time, CT)으로 보고된다.¹¹ 피하 혈관에 lancet으로 작은 절개를 한 후 출혈이 멈출 때까지의 시간을 측정하는 검사인 출혈시간(bleeding time, BT)은 신생아에서 표준화된 방법이 확립되어 있지 않고 검사법에 대한 신뢰도도 떨어져 임상에서 잘 사용되지 않고 있다. 이에 비해 PFA는 약 1-2 cc 소량의 혈액 검체를 사용하는 체외진단 검사로 표준화된 신속 정확한 검사법이다.^{11,12} 또한, 출혈이 있는 소아에서 PFA와 BT검사결과를 비교 분석한 연구에서 BT에 비해 PFA검사의 민감도와 특이도가 높은 것으로 보고되어 더욱 효율적이다.^{11,13} 따라서 PFA는 신생아의 1차 지혈 장애 및 혈소판 기능평

가에 유용한 도구로 출혈을 보이는 환아에서 다양한 임상적 활용이 가능할 것이며, 미숙아 및 신생아에서 정상 참고치 정립 등 추가적인 연구가 필요할 것이다.

저자들은 본 증례를 통해 미숙아에서 경구 이부프로펜 투여 2일째에 발생한 급격하고도 생명을 위협하는 심각한 위장관 출혈을 경험하였다. PDA 치료 전 환아의 임상경과는 양호하였으며 경구 이부프로펜은 현재 미숙아의 PDA 치료에 일반적으로 사용되고 있는 약제로 이로 인한 심각한 위장관 출혈의 발생을 예측하기는 어려웠다. PFA 검사를 통해서 분석함으로써 출혈의 원인을 경구 이부프로펜 투여로 인한 일시적 혈소판 기능 저하로 판단할 수 있었으며, 비록 초기에 경구 수유가 가능하였던 경과가 양호한 미숙아라 하더라도 경구 이부프로펜 투여 시 발생할 수 있는 심각한 위장관 출혈 등의 드물지만 위험한 잠재적 부작용에 대한 주의가 필요할 것으로 사료된다. 경구 이부프로펜 치료 이후에 예측할 수 없었던 심각한 출혈이 발생하였고, 이는 매우 드문 증례라 할 수 있을 것이며 이에 보고하는 바이다.

References

- 1) Tatli MM, Kumral A, Dunman N, Demir K, Gurcu O, Ozkan H. Spontaneous intestinal perforation after oral ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus in two very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr* 2004;93:999-1001.
- 2) Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Broeck HV, Weyler J, Groote KD. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Eng J Med* 2000;343:674-81.
- 3) Erdeve O, Yurttutan S, Altug N, Ozdemir R, Gokmen T, Dilmen U, et al. Oral versus intravenous ibuprofen for patent ductus arteriosus closure: a randomised controlled trial in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:279-83.
- 4) Supapannachart S, Limrungsikul A, Khowsathit P. Oral ibuprofen and indomethacin for treatment of patent ductus arteriosus in premature infants: a randomized trial at Ramathibodi Hospital. *J Med Assoc Thai* 2002;85:1252-8.
- 5) Sarici SU, Dabak O, Erdinc K, Okutan V, Lenk MK. An unreported complication of intravenously administered ibuprofen: gastrointestinal bleeding. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16:325-7.
- 6) 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.
- 7) Lee JH. Strategy of diagnosis and treatment for hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. *Korean J Perinatol* 2013;24:72-81.
- 8) Varvarigou A, Bardin CL, Beharry K, Chemtob S, Papageorgiou A, Aranda JV, et al. Early ibuprofen administration to prevent patent ductus arteriosus in premature newborn infants. *JAMA* 1996;275:539-44.
- 9) Rodriguez LG, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:769-72.
- 10) Eli H, Iris M, David B, Rimona K, Shaul B, Matitiah B. Closure of patent ductus arteriosus with oral ibuprofen suspension in premature newborns. *Pediatrics* 2003;112:e354-58.
- 11) Harrison P. Platelet function analysis. *Blood rev* 2005;19:111-23.
- 12) Israels SJ, Cheang T, McMillan-Ward EM, Cheang M. Evaluation of primary hemostasis in neonates with a new in vitro platelet function analyzer. *J Pediatr* 2001;138:116-9.
- 13) Cariappa R, Wilhite TR, Parvin CA, Luchtman-Jones L. Comparison of PFA-100 and bleeding time testing in pediatric patients with suspected hemorrhagic problems. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:474-9.