



The Comparison of Efficiency of Oral Ibuprofen and Intravenous Indomethacin for Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants

Jong Woan Yun, MD,
Hyun A Park, MD,
Jong Hee Hwang, MD, PhD

Department of Pediatrics, Ilsan Paik
Hospital, Inje University College of
Medicine, Goyang, Korea

Received: 20 September 2017

Revised: 21 October 2017

Accepted: 27 October 2017

Correspondence to

Jong Hee Hwang, MD, PhD
Department of Pediatrics, Ilsan Paik
Hospital, Inje University College of
Medicine, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-
gu, Goyang 10380, Korea

Tel: +82-31-910-7583

Fax: +82-31-910-7108

E-mail: jhhwang@paik.ac.kr

Copyright© 2018 by The Korean Society
of Perinatology

This is an Open Access article distributed
under the terms of the Creative Com-
mons 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.

Objective: Intravenous indomethacin is the conventional treatment for closure of patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants. However, there are very few studies about oral ibuprofen in preterm infants with PDA. Therefore, this study was done to evaluate the efficacy and side effects of oral ibuprofen compared to intravenous indomethacin in very low birth weight (VLBW) infants.

Methods: From March 2008 to August 2012, medical records of 103 infants with VLBW who had PDA in Inje University Ilsan Paik Hospital were reviewed retrospectively. The medical treatment was given to the 90 infants with hemodynamically significant PDA. Patients were divided into the intravenous indomethacin (IV indo) group (n=27) and the oral ibuprofen (per oral [PO] ibu) group (n=63). Demographic findings and factors associated with PDA were compared between these groups.

Results: There were no significant differences in the mean gestational age, birth weight, and demographic findings between the two groups. The conditions such as respiratory distress syndrome and PDA size were not different before treatment. The rate of ductal closure was 100% in IV indo and 95% in PO ibu. 3 infants in only PO ibu needed surgical closure. Blood urea nitrogen and Creatinine levels did not increase significantly in PO ibu compared with IV indo, and there was no notable increase in necrotizing enterocolitis or oliguria incidence in this group either. There were no significant differences in the mortality and late complications.

Conclusion: Oral ibuprofen is as efficacious as intravenous indomethacin with similar adverse effects.

Key Words: Ductus arteriosus, Patent, Ibuprofen, Indomethacin

서론

동맥관 개존(patent ductus arteriosus)은 미숙아에서 흔히 발생하는 중요한 질환의 하나로 출생 체중 1,500 g 미만의 극소 저체중 출생아(very low birth weight infants)의 30%, 재태 기간 28주 미만 미숙아의 65%에서 발생하는 것으로 보고하고 있으며, 32주 이상 신생아의 20%에서 발병하는 것으로 보고하고 있다.^{1,2} 동맥관 개존은 미숙아나 신생아 호흡곤란증이 동반된 경우에는 폐쇄가 지연될 수 있으며, 개존 크기가 큰 경우에는 심혈관계에 영향을 주어 폐부종, 폐출혈 및 심부전을 유발하여 생명에 위협을 줄 수 있다. 특히, 극소 저체중 출생아의 경우 혈액학적으로 증상이 있는 동맥관 개존으로 인해 괴사성 장염, 뇌실내 출혈, 뇌실 주위 백질연화증의 이환율 및 사망률에 영향을 주는 것으로 보고하고 있어 임상적인 상태를 고려하여 적절한 치료가 필요하게 된다.³

동맥관 개존의 약물적 치료방법으로 cyclooxygenase 억제제인 인도메타신(indomethacin)과 이부프로펜(ibuprofen)이 주로 사용되고 있으며,⁴ 최근에는 아세트아미노펜(acetaminophen)의 사용 연구도 보고되고 있다.³ 인도메타신은 주로 정주용으로 사용되고 있으며 치료 효과에 대해서는 많은 연구가 이루어졌으나 경구용이나 정주용 이부프로펜의 효과

에 대한 연구는 상대적으로 적고 특히 국내에서는 경구용 이부프로펜에 대한 연구는 제한적이다. 이에 본 연구에서는 극소 저체중 출생아를 대상으로 동맥관 개존에서 정주용 인도메타신과 경구용 이부프로펜의 효과 및 부작용에 대해 비교하여 경구용 이부프로펜의 유효성에 대해서 알아보려고 한다.

대상 및 방법

2008년 3월부터 2012년 8월까지 인제대학교 일산백병원 신생아 집중치료실에 입원한 출생 체중 1,500 g 미만의 극소 저체중 출생아 중 동맥관 개존을 가진 103명을 대상으로 의무기록을 가지고 후향적으로 조사하였다. 동맥관 개존의 진단은 출생 후 48시간 이내에 심초음파검사를 통해 이루어졌으며, 수축기 또는 지속성 심잡음, 넓은 맥압이나 심첨부의 과도한 박동, 저혈압, 호흡곤란 증상의 악화, 단순 흉부 방사선검사에서 폐부종이나 심비대의 소견이 나타나는 경우 중 2가지 이상의 임상 소견이 존재하는 경우에 혈액학적으로 의미 있는 증상을 가진 동맥관 개존으로 정의하고 약물요법을 시행하였다. 환자들은 정주용 인도메타신을 사용한 군(intravenous indomethacin)과 경구용 이부프로펜을 사용한 군(Oral ibuprofen)으로 나누어 비교하였으며 선천성 기형을 가진 환자나 약물치료 시작 전에 혈소판 감소증($<50,000/\mu\text{L}$), 췌노($<1 \text{ mL/kg/hr}$), 혈청 크레아틴(creatinine)의 상승($>1.8 \text{ mg/dL}$), 출혈 경향, 괴사성 장염이나 장천공이 있는 경우에는 대상에서 제외하였다. 또한 대상 환자 중 출생 체중 1,000 g 미만의 초극소 저체중 출생아(extremely low birth weight infants)를 따로 분류하여 비교하였다.

약물치료 방법으로 인도메타신(Indocin, Merck & Co., Inc, West Point, PA, USA)은 12시간 간격으로 3회 정주하였으며 출생 후 나이에 따라 용량을 다르게 조절하였다. 출생 48시간 이전은 각각 0.2 mg/kg , 0.1 mg/kg , 0.1 mg/kg 으로 3회 투여하였고, 생후 7일 이내인 경우 0.2 mg/kg 씩 3회, 7일 이후에는 0.2 mg/kg , 0.25 mg/kg , 0.25 mg/kg 로 3회 투여하였다. 이부프로펜(Brufen syrup, Samil, Seoul, Korea)은 24시간 간격으로 각각 10 mg/kg , 5 mg/kg , 5 mg/kg 의 저용량으로 3회 경구 투여하였다. 약물을 투여한 지 24시간 이후부터 동맥관의 폐쇄 및 약물의 반복 투여 여부를 확인하기 위해 심초음파검사를 다시 시행하였으며 반복적인 약물 투여에도 불구하고 동맥관이 폐쇄되지 않고 지속적으로 임상 소견이 호전되지 않는 경우에는 동맥관 결찰술의 수술적 치료를 시행하였다.

대상 환자들의 인구학적 특징으로 재태 기간, 출생 체중, Apgar 점수, 분만 형태, 성별 등을 비교하였으며 주산기 인자로서

조기 양막 파수, 임신성 고혈압, 산전 스테로이드 투여, 조직학적 용모양막염의 빈도를 조사하였다. 또한 신생아 호흡곤란증후군, 폐고혈압증, 침습적 기계 환기요법, 산소 투여, 중심 정맥 도관 사용, 기관지폐 형성 이상, 패혈증, 미숙아 망막증, 3단계 이상의 뇌실내 출혈 및 뇌실 주위 백질연화증 등의 이환율과 사망률을 조사하였다. 약물요법에 대한 효과를 비교하기 위해 약물 투여 횟수 및 동맥관 결찰술의 빈도 그리고 부작용을 비교하기 위해서 첫 번째 약물 주기 투여 후 폐출혈, 췌노($<1 \text{ mL/kg/hr}$), 혈청 요소질소(blood urea nitrogen) 및 혈청 크레아티닌 농도, 위장관 출혈, 괴사성 장염 발생 등의 빈도를 조사하였다.

통계적 처리는 SPSS version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하여 군 간의 인자들을 비교 분석하였다. 표본수에서 두 군 간에 차이가 있고 정주용 인도메타신을 사용한 군에서 표본수가 적은 관계로 비모수적 검정법을 통하여 분석을 시행하였으며, 종속변수가 범주형 변수인 경우는 Fisher's exact test, 연속형 변수는 Kruskal-Wallis test를 이용하였으며 유의수준은 $P<0.05$ 로 하였고, 관찰값은 평균±표준편차로 제시하였다.

결과

1. 임상적 특징

동맥관 개존을 가진 103명의 환자 중 90명(87%)에서 의미 있는 증상으로 약물요법이 필요하였고, 약물요법이 시행된 90명

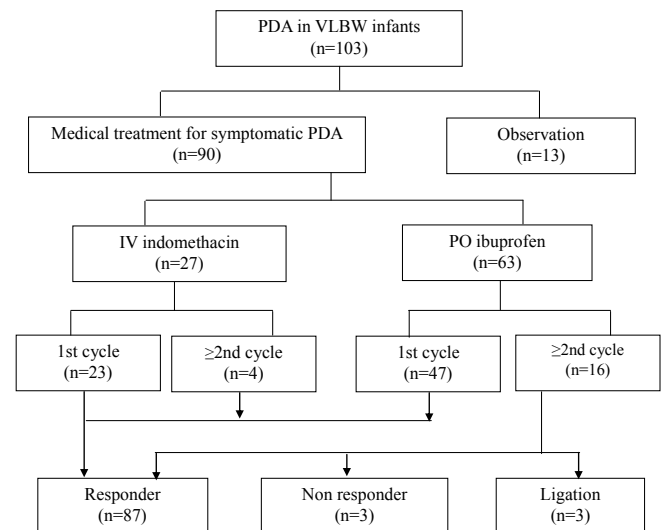


Fig. 1. Diagram of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. PDA, patent ductus arteriosus; VLBW, very low birth weight; IV, intravenous; PO, per oral.

중에서 정주용 인도메타신을 사용한 경우는 27명(30%), 경구용 이부프로펜을 사용한 경우는 63명(70%)이었다(Fig. 1). 두 군 간의 재태 기간, 출생 체중, Apgar 점수, 분만 형태, 성별, 조기 양막 파수, 임신성 고혈압 및 조직학적 용모양막염의 빈도 등은 차이가 없었다. 또한 신생아 호흡곤란증후군 및 폐고혈압증의 빈도, 침습적인 기계 환기 사용 기간, 산소 치료 기간 및 중심정맥관 사용 기간 등도 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 또한 46명의 초극소 저체중 출생아를 대상으로 다시 두 군으로 나누어 비교하였을 때 경구용 이부프로펜을 사용한 군에서 조기 양막 파수의 빈도 및 남아의 빈도가 통계적으로 나왔으며($P<0.05$), 다른 인자에서는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

2. 동맥관 치료 효과

극소 저체중 출생아에서 약물 투여 시작 전 동맥관 크기는 두 군 간에 유의한 차이가 없었으며, 1차 약물 투여로 동맥관이 폐쇄된 빈도도 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. 2차 이상의 약물 투여가 필요한 경우는 정주용 인도메타신 치료군의 15% (4/27명), 경구용 이부프로펜 치료군의 28% (16/63명)였으며 수술적 치료가 필요한 경우는 3명으로 모두 경구용 이부프로펜을 사용한 군이었으나 통계적으로 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. 전체적으로 약물 투여에 대한 동맥관 폐쇄 효과는 경구용 이부프로펜 치료군의 95%, 정주용 인도메타신 치료군의 100% 빈도를 보였다. 초극소 저체중 출생아의 경우에도 치료 반응은 두 군 간

Table 1. Characteristics of Very Low Birth Infants with Symptomatic Patent Ductus Arteriosus

	IV Indomethacin		Oral Ibuprofen		P-value	
	BW <1,500 g (n=27)	BW <1,000 g (n=12)	BW <1,500 g (n=63)	BW <1,000 g (n=34)	BW <1,500 g	BW <1,000 g
Gestational age (wks)	27±3	25±2	27±3	25±1	0.979	0.985
Birth weight (g)	1,014±269	759±133	976±306	730±149	0.584	0.554
Apgar score						
1 minute	4±2	3±2	4±2	3±2	0.309	0.362
5 minutes	7±2	6±1	7±1	6±1	0.851	0.960
Male	11 (41)	10 (83)	34 (54)	16 (47)	0.250	0.030
Inborn	26 (96)	12 (100)	60 (95)	34 (100)	0.823	0.739
Cesarean section	16 (59)	6 (50)	44 (70)	25 (74)	0.329	0.129
PIH	2 (7)	1 (10)	10 (16)	4 (13)	0.308	0.659
PROM	15 (44)	7 (64)	11 (20)	6 (18)	0.015	0.007
Pathologic chorioamnionitis	9 (33)	5 (46)	16 (25)	13 (41)	0.251	0.525
Prenatal steroid	11 (41)	5 (46)	23 (36)	10 (32)	0.866	0.333
RDS	26 (96)	12 (100)	63 (100)	34 (100)	0.125	0.261
PPHN	2 (3)	1 (8)	3 (5)	0 (0)	0.616	0.537
Intubation duration (days)	51±49	71±57	49±38	66±41	0.861	0.765
Oxygen duration (days)	68±50	86±57	44±54	65±67	0.059	0.323
PCVC duration (days)	54±36	66±46	49±27	57±27	0.540	0.537

Values are expressed as the mean±standard deviation and number of patients (%).

Abbreviations: BW, birth weight; PIH, pregnancy induced hypertension; PROM, premature rupture of membrane; RDS, respiratory distress syndrome; PPHN, persistent pulmonary hypertension; PCVC, percutaneous central venous catheterization.

Table 2. Efficacy of Intravenous Indomethacin versus Oral Ibuprofen for Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants

	IV indomethacin		Oral ibuprofen		P-value	
	BW <1,500 g (n=27)	BW <1,000 g (n=12)	BW <1,500 g (n=63)	BW <1,000 g (n=34)	BW <1,500 g	BW <1,000 g
Initial PDA Size (mm)	1.9±0.8	1.6±0.5	2.0±0.6	1.8±0.4	0.392	0.183
1st cycle	23 (85)	10 (83)	47 (72)	21 (62)	0.392	0.550
≥2nd cycle	4 (15)	2 (17)	16 (28)	13 (38)	0.286	0.469
Ligation operation	0 (0)	0 (0)	3 (5)	2 (6)	0.245	0.542

Values are expressed as the mean±standard deviation and number of patients (%).

Abbreviations: IV, intravenous; BW, birth weight; PDA, patent ductus arteriosus.

에 유의한 차이가 없었다(Table 2).

3. 약물요법의 부작용

약물 투여 후 흔히 발생할 수 있는 혈청 단백질 요소나 혈청 크레아티닌 수치 증가 정도는 높지는 않았으며 두 군 간에도 유의한 차이는 없었다. 췌도의 빈도는 경구용 이부프로펜을 투여한 군에서 빈도가 더 많았으나 통계적인 차이는 없었다. 그 외 폐출혈, 위장관 출혈, 괴사성 장염의 발생빈도도 두 군 간에 유의한 차이는 없었다(Table 3).

4. 이환율과 사망률

중등도 이상의 기관지폐 형성 이상, 폐혈증, 3단계 이상이나 수술적 치료가 필요한 미숙아 망막증, 뇌실내 출혈, 낭성 뇌실주위 백질연화증 등의 빈도는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 사망률의 차이도 두 군 간에 나타나지 않았으며, 초극소 저체중 출생아에서도 이환율과 사망률의 빈도는 유의한 차이가 없었다(Table 4).

고찰

국내 신생아 집중치료실에서는 동맥관 개존의 치료 약물로 2009년도 이전까지는 주로 정주용 인도메타신을 사용하였다가 이후 정주용 인도메타신의 수입이 제한되면서 2010년부터는 경구용 이부프로펜의 사용이 증가하게 되었고, 최근 2-3년 사이에는 정주용 이부프로펜의 구입이 용이해지면서 점차 정주용 이부프로펜의 사용이 증가하고 있는 실정이다. 실제로, Lee 등⁵의 연구에서도 2013년부터 2014년까지 한국 신생아네트워크(Korea Neonatal Network)에서 2,386명의 극소 저체중 출생아를 대상으로 동맥관 개존의 치료를 분석하였을 때, 801명에서 약물치료가 필요하였고 그중 98%에서 이부프로펜(경구용 34%, 정주용 63%, 혼합 투여 1%)을 1.7%에서 정주용 인도메타신을 사용한 것으로 보고하였다. 특히, 이부프로펜은 인도메타신에 비해서 뇌 관류 및 뇌 대사, 신장이나 장관 혈류에 영향을 적게 주기 때문에 위장관 출혈이나 신손상의 부작용이 적은 것으로 보고하고 있으며,⁶⁻⁸ 안정성에 대한 연구가 이루어지면서 최근 국내외적으로 사용이 증가하고 있는 추세이다. 본원 신생아 집중치료

Table 3. Side Effect of Intravenous Indomethacin versus Oral Ibuprofen for Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants

	IV Indomethacin		Oral Ibuprofen		P-value	
	BW <1,500 g (n=27)	BW <1,000 g (n=12)	BW <1,500 g (n=63)	BW <1,000 g (n=34)	BW <1,500 g	BW <1,000 g
BUN after 1st cycle use (mg/dL)	21±10	23±13	20±10	23±11	0.834	0.971
Creatinine after 1st cycle use (mg/dL)	1.2±0.5	1.1±0.6	1.3±0.4	1.4±0.5	0.380	0.109
Oliguria	11 (21)	7 (64)	14 (42)	10 (74)	0.051	0.080
Pulmonary hemorrhage	0 (0)	0 (0)	3 (5)	3 (9)	0.245	0.553
GI hemorrhage	3 (11)	2 (17)	2 (3)	1 (3)	0.132	0.241
NEC	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.866	0.910

Values are expressed as the mean±standard deviation and number of patients (%).

Abbreviations: IV, intravenous; BW, birth weight; BUN, blood urea nitrogen; GI, gastrointestinal; NEC, necrotizing enterocolitis.

Table 4. Mortality and Morbidity of Intravenous Indomethacin versus Oral Ibuprofen for Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants

	IV Indomethacin		Oral Ibuprofen		P-value	
	BW <1,500 g (n=27)	BW <1,000 g (n=12)	BW <1,500 g (n=63)	BW <1,000 g (n=34)	BW <1,500 g	BW <1,000 g
BPD (≥moderate)	8 (30)	3 (25)	28 (44)	12 (35)	0.051	0.468
Sepsis	7 (26)	5 (40)	17 (27)	14 (41)	0.917	0.501
ROP (≥stage 3)	6 (22)	5 (40)	8 (13)	6 (18)	0.455	0.179
ROP (laser operation)	7 (26)	5 (40)	8 (13)	6 (18)	0.127	0.120
IVH (≥grade III)	1 (4)	1 (8)	4 (6)	2 (6)	0.594	0.625
Cystic PVL	4 (15)	1 (8)	4 (6)	3 (9)	0.196	0.703
Mortality	4 (15)	2 (17)	8 (13)	9 (26)	0.758	0.701
Hospital stay (days)	90±51	106±58	91±52	109±58	0.956	0.878

Values are expressed as the mean±standard deviation and number of patients (%).

Abbreviations: BW, birth weight; PIH, pregnancy induced hypertension; PROM, premature rupture of membrane; RDS, respiratory distress syndrome; PPHN, persistent pulmonary hypertension; PCVC, percutaneous central venous catheterization.

실에서도 2010년도부터 정주용 인도메타신의 공급 부족으로 인해 저용량(10 mg/kg, 5 mg/kg, 5 mg/kg)의 경구용 이부프로펜을 사용하게 되었고 집중적으로 경구용 이부프로펜을 사용하게 된 시점을 기준으로 전후 2년간의 환자를 대상으로 연구를 하였다. 본 연구의 대상 환자수가 경구용 이부프로펜 치료군이 정주용 인도메타신을 사용한 군에 비해서 2배 가까이 많았는데, 이는 2010년 이후 병상 확장으로 인해서 입원 환자수가 증가한 영향이 있으며, 극소 저체중 출생아 치료전략의 시기별 변화 영향을 적게 주기 위해서 대상 환자수보다는 시기를 정하여 연구를 진행하였다.

본 연구에서 경구용 이부프로펜은 초극소 및 극소 저체중 출생아의 동맥관을 폐쇄하는 데 유용한 효과를 보였고 부작용이나 이환율도 인도메타신과 비교하여 유사한 소견을 나타내었다. 비록 경구용 이부프로펜 군에서 수술적인 치료가 필요하였으나 통계적인 차이는 보이지 않았다. Aly 등⁹도 재태 기간 35주 이하의 미숙아를 대상으로 시행한 무작위 대조 연구에서 경구용 이부프로펜과 정주용 인도메타신의 효과를 비교하였을 때, 경구용 이부프로펜 치료군의 83%, 정주용 인도메타신 치료군의 78%에서 폐쇄가 되었다고 보고하면서 동맥관의 치료로 경구용 이부프로펜이 쉽게 투여될 수 있는 장점을 가지면서 유효성이 있다고 하였다. Lee 등¹⁰은 88명의 극소 저체중 출생아를 대상으로 후향적 연구를 하였고, 경구용 이부프로펜 치료군의 70.5%, 정주용 인도메타신 치료군의 61.5%에서 수술적 치료 없이 동맥관이 폐쇄되었다고 하였다. 국내의 연구에서도 Lee 등¹¹이 36주 미만의 미숙아를 대상으로 시행한 무작위 대조 연구에서 경구용 이부프로펜이 유용한 효과를 보였고, 52명의 극소 저체중 출생아를 대상으로 후향적인 조사를 시행한 Lee 등¹²의 연구에서도 경구용 이부프로펜이 효과적이었다고 보고하였다. Yang 등¹³은 48명의 초극소 저체중 출생아를 대상으로 후향적으로 연구하였을 때, 경구용 이부프로펜 치료군의 81.8%, 정주용 인도메타신 치료군의 88.5%에서 폐쇄가 되었다고 보고하였는데 본 연구에서 초극소 저체중 출생아는 경구용 이부프로펜 치료군의 94%, 정주용 인도메타신 치료군의 100%에서 폐쇄가 되어 더 유효한 결과를 나타내었다.

미숙아에서 이부프로펜의 효과와 부작용을 비교 연구한 코크란 자료^{6,14,15}에서도 이부프로펜이 인도메타신과 유사한 효과를 보이면서 괴사성 장염이나 일시적인 신기능 부전의 위험성을 감소시킨다고 하였고, 이부프로펜도 투여 방법에 따라 경구와 정주 투여를 비교하였을 때 모두 동맥관 폐쇄에 유사한 효과를 나타낸다고 하였다. 무작위 대조 연구에서 Cherif 등¹⁶은 경구와 정주용 이부프로펜의 폐쇄 효과는 각각 70%로 유사하였으나 부작용은 정주용 이부프로펜에서 더 많았다고 하였고, Gokmen

등¹⁷은 극소 저체중 출생아의 무작위 연구에서 경구 및 정주용 이부프로펜 간에 부작용의 발생빈도 차이는 없으나 경구 투여 방법(84.6%)이 정주 투여 방법(62.0%)보다 효과가 더 좋았다고 보고하였다. Oncel과 Erdevi¹⁸도 동맥관 치료에 있어서 경구 투여 방법으로는 이부프로펜이 효과적이면서 부작용이 적어서 첫 번째로 고려될 수 있다고 하였다. Erdevi 등¹⁹은 80명의 초극소 저체중 출생아를 대상으로 무작위 대조 연구를 하였는데, 이부프로펜의 1차 투여 후 폐쇄 여부를 비교하였을 때, 경구용 투여 방법(83.3%)이 정주용 투여 방법(61.7%)보다 폐쇄빈도가 통계적으로 유의하게 높았다고 보고하였다.

Barzilay 등²⁰은 34주 미만의 미숙아(평균 재태 기간 27.8주, 출생 체중 1,052 g)를 대상으로 10 mg/kg의 단일 용량 이부프로펜을 경구 투여한 후 혈액 농도를 시간에 따라 측정하였을 때, 투여 후 8시간 경에 최고 농도에 도달하였으며 혈중농도-시간 곡선하면적(area under the curve 24 hours)이 Van Overmeire 등²¹의 정주용 이부프로펜 투여와 비교하였을 때 높은 수치를 나타내고 있어 동맥관의 폐쇄에 더 좋은 효과를 줄 수 있다고 하였다.²² Ohlsson 등¹⁴은 이부프로펜의 경구와 정주 투여방법에 따른 위장관의 부작용을 비교하려 하였으나 명확한 연구가 아직은 없는 것으로 보고하였고, Oncel과 Erdevi¹⁸는 위장관 출혈이나 괴사성 장염의 발생을 줄이기 위해 경관 투여시 약물의 삼투압을 낮춰주기 위해서 1-2 mL의 증류수를 같이 흘려주는 것을 권장하기도 하였다.

최근 국내에서는 정주용 이부프로펜의 구입이 용이해지면서 그 사용빈도가 증가하고 있으나 정주 투여는 건강보험급여 기준으로 재태 기간 34주 미만의 미숙아로 제한하고 있어서 후기 미숙아의 경우에는 경구용 이부프로펜을 사용할 수 밖에 없는 실정이다. 여러 연구에 의하면 재태 기간 32주 이상의 신생아도 20%에서 의미 있는 동맥관 개존이 발생하며, 경구용 이부프로펜은 만삭아 동맥관 개존의 75%에서도 폐쇄 효과를 보이는 것으로 보고하고 있어,^{4,6,7,23} 후기 미숙아나 만삭아에서도 경구용 이부프로펜이 유용하게 사용될 수 있을 것이다. 또한 투여 방법이 정주 투여와 비교하였을 때 비침습적이기 때문에 말초혈관을 유지하는 과정에서 발생하는 통증을 감소시키는 데 도움이 될 수 있을 것이다.

본 연구에서는 경구용 이부프로펜 투여가 초극소 및 극소 저체중 출생아의 동맥관 폐쇄에 유효한 효과를 나타내고 있어 효율성이나 경제적인 면에서 지속적으로 유의하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 본 연구는 경구용 이부프로펜의 효과에 제한되어 있어서 추후 정주용 이부프로펜을 사용한 대상과 임상적 효과 및 부작용에 대한 추가 연구가 더 필요할 것이다.

References

- 1) 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.
- 2) Ellison RC, Peckham GJ, Lang P, Talner NS, Lerer TJ, Lin L, et al. Evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 1983;71:364-72.
- 3) Benitz WE, Bhombal S. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patent ductus arteriosus closure in preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017;22:302-7.
- 4) Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics* 2010;125:1020-30.
- 5) Lee JA, Kim MJ, Oh S, Choi BM. Current status of therapeutic strategies for patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants in Korea. *J Korean Med Sci* 2015;30 Suppl 1:S59-66.
- 6) 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.
- 7) Keating P, Verhagen E, van Hoften J, ter Horst H, Bos AF. Effect of indomethacin infused over 30 minutes on cerebral fractional tissue oxygen extraction in preterm newborns with a patent ductus arteriosus. *Neonatology* 2010;98:232-7.
- 8) 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.
- 9) Aly H, Lotfy W, Badrawi N, Ghawas M, Abdel-Meguid IE, Hammad TA. Oral ibuprofen and ductus arteriosus in premature infants: a randomized pilot study. *Am J Perinatol* 2007;24:267-70.
- 10) Lee CH, Chen HN, Tsao LY, Hsiao CC, Lee ML. Oral ibuprofen versus intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Pediatr Neonatol* 2012;53:346-53.
- 11) Lee SJ, Kim JY, Park E, 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.
- 12) Lee J, Choi M, Shim GH, Song YH, Chey MJ. Oral ibuprofen versus intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Neonatal Med* 2013;20:67-74.
- 13) Yang EM, Song ES, Choi YY. Comparison of oral ibuprofen and intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)* 2013;89:33-9.
- 14) 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* 2013;(4):CD003481.
- 15) Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(2):CD003481.
- 16) Cherif A, Khrouf N, Jabnoun S, Mokrani C, Amara MB, Guellouze N, et al. Randomized pilot study comparing oral ibuprofen with intravenous ibuprofen in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 2008;122:e1256-61.
- 17) Gokmen T, Erdevi O, Altug N, Oguz SS, Uras N, Dilmen U. Efficacy and safety of oral versus intravenous ibuprofen in very low birth weight preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 2011;158:549-54.e1.
- 18) Oncel MY, Erdevi O. Oral medications regarding their safety and efficacy in the management of patent ductus arteriosus. *World J Clin Pediatr* 2016;5:75-81.
- 19) Erdevi 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:F279-83.
- 20) Barzilay B, Youngster I, Batash D, Keidar R, Baram S, Goldman M, et al. Pharmacokinetics of oral ibuprofen for patent ductus arteriosus closure in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F116-9.
- 21) Van Overmeire B, Touw D, Schepens PJ, Kearns GL, Anker JN. Ibuprofen pharmacokinetics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:336-43.
- 22) Sharma PK, Garg SK, Narang A. Pharmacokinetics of oral ibuprofen in premature infants. *J Clin Pharmacol* 2003;43:968-73.
- 23) Neumann R, Schulzke SM, Bührer C. Oral ibuprofen versus intravenous ibuprofen or intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2012;102:9-15.