

임산부에서 조기진통 예방제인 프로게스테론과 치료제인 니페디핀의 사용

김 윤 숙 | 순천향대학교 천안병원 산부인과학교실

Use of progesterone as a preventive medicine and nifedipine as a treatment of preterm labor

Yun-Sook Kim, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Cheonan, Korea

Preterm birth is a major cause of neonatal morbidity and mortality, and occurs in 5% to 15% of all pregnancies. Therefore, its prevention is a major opportunity to reduce medical costs and to promote public health in all countries. Preterm birth is a broad great obstetric syndrome that arises from a wide variety of causes. Although many therapeutic agents are used for premature labor, most of them have serious maternal side effects, and they are ineffective in cases when labor has already begun. Therefore, the authors would like to introduce progesterone, as a treatment to prevent preterm labor. We also investigated whether nifedipine, which is used to treat preterm labor, could prevent preterm labor. We are eager to find more effective and easier-to-use drugs to prevent preterm labor in the future.

Key Words: Obstetric labor, premature; Progesterone; Nifedipine; Prevention & control

서론

최근 고령 초산모의 증가와 함께, 분만을 원치 않는 부부가 늘어나면서 인구가 점점 줄고 있어 사회적으로 큰 문제가 되고 있다. 또한 35세 이후에 첫 임신을 하게 되는 경우 자연임신율이 떨어지고, 많은 임산부들이 인공수정, 시험관아기 등과 같은 보조생식술을 선호하면서 다태임신과 함께 조기진통이 기하 급수적으로 증가하고, 이에 따라 의료비 상승이 심화되고 조산아의 이환율과 사망률이 늘고 있다. 조기진통은 모체 영양, 유전, 질의 마이크로바이옴

(microbiome) 등의 다양한 원인에 의해 발생하므로 명확한 원인 규명이 어려워 조기분만증후군으로 부르고 있다[1]. 조기진통의 대표적인 기여인자들을 보면 임신 6-13주 사이에 절박유산이 있었던 경우, 장시간 일하는 생활습관, 충치, 치주염과 같은 치과질환, 이전 임신과의 간격이 18개월 미만이거나, 59개월 이상인 경우, 이전 조기진통의 과거력이 있는 경우 등이다[2]. 첫 아이를 35주 이전에 조산한 경우 둘째 아이를 34주 이전에 분만할 확률은 5%이나, 첫 아이를 34주 이전에 분만할 경우, 둘째 아이를 34주 이전에 분만할 확률은 16%로 3배 이상 증가하므로 첫 아이를 34주 이전에 조산한 경우 많은 주의를 기울여야 한다[3]. 현재 까지 다양한 조기진통 억제약제 들이 사용되고 있으며, 대표적인 약이 1988년 미국식품의약국의 공인을 받아 현재까지 사용되고 있는 베타 2 아드레날린 수용체에 작용하는 리토드린(ritodrine)이다. 그러나 상기 약이 모체에 맥박 수의 증가, 혈당의 증가, 심한 경우 임산부의 폐 부종을 유발하여 사망에 이르게 할 수 있어 2013년 11월에 경구제는 더 이상

Received: December 2, 2017 **Accepted:** February 2, 2018

Corresponding author: Yun-Sook Kim
E-mail: drsook@schmc.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. The name, manufacturer, ingredient, capacity, and administration route of progesterone

Name	Manufacturer (pharmaceutical)	Ingredient	Capacity (mg)	Administration route
Duphastone	Choongwae	Dydrogesterone	10 mg	Oral
Utrogestan	Hanwha	Micronized progesterone: Soya lecithine	100 mg	Oral
Lutivt	Ferring	Micronized progesterone: Soya lecithine	200 mg	Vaginal
		Micronized progesterone: 760 mg lactose monohydrate	100 mg	Vaginal
Taiyu Progesterone	JTech Biogen	17 α -OH caproate	500 mg/10 mL	Intramuscular
Depo yenapharm	Serpentem	Micronized Progesterone	250 mg/1 mL	Intramuscular
Crinon gel	Merck	Micronized Progesterone	90 mg (8% gel 1.125 g)	Vaginal

SFTS, severe fever with thrombocytopenia syndrome.

산과적인 적응증에 사용되지 않아야 한다고 결론을 내려 회수조치 후 처방이 불가하게 되었고, 주사제도 2013년 11월 26일 발표된 대한산부인과학회의 리토드린 함유제제 안정성 속보 알림에 따라 임신 22주에서 37주 사이 최대 48시간 동안 조기진통 억제에만 제한적으로 사용되고 있다[4]. 따라서 최근에는 조기진통의 가능성이 있거나 첫 아이를 34주 이전 조산한 임신부에게 예방적으로 약을 투여하여 조기진통의 발생을 미리 억제하는 일차예방의 개념이 중요시 되면서 프로게스테론에 대한 관심이 늘고 있고, 실제 사용도 증가하고 있다[5,6]. 그러나 대부분의 조기진통 억제제는 주사제로 입원 중에만 사용이 가능하며, 퇴원 후 다시 재발할 수 있는 조기진통의 이차발생을 막기 위해 집에서 임신부들이 사용할 수 있는 경구제제가 반드시 필요한데, 이 목적에 가장 잘 부합하는 약이 니페디핀이다[7,8]. 따라서 저자는 임신부에서 조기진통의 일차와 이차예방을 위해 이미 사용 중인 프로게스테론과 현재는 치료제이나 앞으로 예방약제로 사용 가능성이 있는 약제인 니페디핀의 적응증, 효과, 부작용, 금기 등에 대해 알아 보고자 한다.

프로게스테론

1. 프로게스테론의 조산과 유산예방 기전

프로게스테론은 유산과 조산 방지효과가 있어 각광을 받

고 있는 호르몬제제이다. 자궁근육의 수축에 필요한 근육의 간극 연결 판 형성을 억제하고, 옥시토신 수용체 생성을 감소시키고, 옥시토신의 자궁수축 작용을 억제하며, 자궁수축의 원인이 되는 프로스타글란딘(prostaglandin) 생성을 억제하여 조산을 방지하는 효과가 있고, 임신 일 삼분기에는 프로게스테론 유도 차단인자를 증가시켜 자궁내막의 배아 독성인자를 감소시키고, 인터루킨-1,6(interleukin-1,6)의 작용을 56.3% 억제시켜 유산방지 효과가 있다[9].

2. 프로게스테론의 종류

종류로는 경구, 질정, 질식 겔(gel), 근육주사가 있다. 경구제제가 가장 복용이 편한 장점이 있으나, 전신적인 반응을 일으켜 원치 않는 부작용을 일으킬 수 있어, 조기진통 임신부에서는 주로 질정, 질식 겔이 사용되고 있다. 질식 투여 시에 소양증 등의 가려움이 심하거나 임신부가 거부하는 경우 근육주사를 사용하기도 한다(Table 1).

3. 프로게스테론의 조기진통 발생 예방

프로게스테론은 조기진통 발생을 예방하는 제제로, 급성 조기진통억제 치료목적으로는 사용되지 않으며, 급성 조기진통 치료를 위해 사용하는 경우 니페디핀, 리토드린, 황산 마그네슘, 트렉토실 같은 일차 약과 병용투여하거나, 조기진통억제 치료 종료 후 조기진통 재발방지를 위한 유지 목적의 약제로 사용된다. 조기진통의 증상이 없으면서, 단태아(최근 다태아에서도 효과가 있다는 메타분석이 보고됨)[10], 자궁경부길이가 짧은 경우(<25-30 mm), 이전 조기진통의 과거력이 있는 경우(34주 이전 조산의 기왕력)에 임신 16주부터 36주 6일까지 200-400 mg을 질식으로 매일 투여했을 때 조산 발생 예방효과가 있는 것으로 보고되어 있다. 경구투여제제는 조산 예방효과는 없으며, 근주는 효과가 불명확하다. 경구, 질식, 근주 모두 급성기 조기진통억제 치료효과는 없다. 조산억제 치료 후 조산재발방지를 위해 질식으로 매일

200-400 mg을 퇴원 후 36+6주까지 투여 시에 조산 재발을 약 29% 감소시킬 수 있다. 경구투여는 효과 없고, 근주는 재발까지의 기간연장 효과는 있다[11-20].

4. 프로게스테론의 유산발생 예방효과

경구 다이드로제스테론(dydrogesterone) 20 mg과 경구 프로게스테론 200-300 mg은 임신초기 유산을 유의하게 감소시키는 효과가 있다[21]. 질정과 근주도 효과가 있는 것 같기는 하지만, 지금까지의 연구로는 유의하지 않다[22]. 따라서 앞으로 더 많은 연구가 필요하다.

5. 프로게스테론의 태아와 임신부에서의 부작용

프로게스테론의 임신 중 안정성은 동물연구와 임상연구를 통해 이미 증명이 되었다. 여러 개의 사람대상 연구에서 매주 2,000 mg의 고용량 투여군에서도 태아에서 기형발생의 증거, 남성호르몬 효과, 여아를 남성화시키는 작용의 증거는 없다고 보고 되었다[22]. 프로게스테론은 태아에게는 부작용이 없으며, 임신부가 복용 후 어지러움, 졸립 등이 있으므로, 복용 후 기계를 조작하거나, 운전을 하면 안되고, 자기 전 복용을 추천하며 간수치가 증가할 수 있다. 간수치가 증가하는 경우 약 복용을 중단하거나, 질식투여로 변경해야 한다. 질식투여 시에 약 2%에서 캔디다질증이 발생할 수 있고, 발생한 경우 항 진균 질정을 사용하거나, 건조시키면 증상이 완화된다. 유트로제스탄 질정에는 콩 레시틴(soya lecithin)이 함유되어 있어 콩에 알러지가 있는 경우 두드러기나 아나필락틱 쇼크를 일으킬 수 있어 임신부의 주의 깊은 관찰이 필요하다[23]. 근육주사의 경우 주사 부위의 통증이 있을 수 있고, 비폐혈성 괴사를 일으켜 덩어리가 만져질 수 있으며 이런 경우 주사기로 흡입을 해 줘야 하며, 주사 후 아나필락시스가 발생한 경우 스테로이드와 항히스타민 치료가 필요하다[24].

6. 프로게스테론 사용 금기

임산부에서 간기능에 이상이 있거나, 유방암의 과거력, 정맥혈전증이 있는 경우, 뇌출혈이 있는 경우, 갑작스러운 시야손실이나 편두통, 하복통이 있는 경우는 사용 금기이며, 콩에 알러지가 있는 경우 사용을 금해야 한다.

니페디핀

1. 니페디핀의 자궁수축 억제 기전

니페디핀은 원래 칼슘 통로 차단제로 고혈압 치료제로 승인받은 약이었는데, 2011년부터 자궁수축 억제제로도 승인을 받았고, 현재는 오히려 산부인과에서 더 많이 사용하는 약이 되었다. 작용기전은 세포막을 통한 칼슘의 유입을 억제하여 세포 내 칼슘의 농도를 저하시켜 자궁수축의 강도와 횡수를 감소시켜 준다. 종류에는 캡슐제재인 10, 20 mg과 오로스(oros, 껍질이 녹지 않고 변으로 그대로 배출되는 약) 형태인 33, 66 mg이 있다[25].

2. 복용방법 및 투여간격

캡슐제재인 20 mg은 속효성으로 복용 20분 후 효과가 나타나기 시작하여 1시간 후에 최대효과를 보이므로, 급성 자궁수축의 치료에 사용된다. 따라서 조기진통이 있는 경우 초기용법은 20 mg을 한 알 복용 후 30분 후에 자궁수축 검사를 하여 자궁수축이 지속되면 다시 20 mg을 복용하고, 30분 후 한 번 더, 총 30분 간격으로 3회 복용한 후 유지요법은 20 mg 3알 또는 4알을 6-8시간마다 복용한다. 33 mg은 오로스 제재로 복용 2시간 후부터 효과가 나타나 6시간 후 최대효과를 보이고 반감기는 5-7시간이므로 보통 33 mg 3알을 하루 3회 분할 복용한다. 오로스 제재인 33, 66 mg의 뒷면을 보면 작게 구멍이 나 있는데, 정제 구멍 속으로 물이 흡수되면 하부의 삼투층이 팽창하고 물과 혼합된 니페디핀 성분이 구멍을 통해 일정한 양으로 배출되어 일정한 혈중농도를 유지하며, 통째로 복용해야 하고, 씹거나 부스면 안 된다[26].

3. 태아에서의 부작용

약이 태반을 쉽게 통과하기는 하지만, 태아 부작용은 거의 없고, 고혈압 임신부에서 자궁태반 혈류감소는 거의 없으며, 정상혈압 임신부에서 자궁태반 혈류감소가 약간 발생할 수 있으며, 태아와 태반의 무게감소가 있을 수 있다[27].

4. 임신부에서의 부작용

임산부에게 발생하는 부작용은 상대적으로 적으나, 혈관

확장에 의해 두통과 안면홍조가 있을 수 있는데, 24시간 후 대부분 사라진다. 그 외 어지러움, 오심, 부종, 발열, 변비, 혈당상승 등이 발생할 수 있고, 투여 1-2개월 후 간수치 증가가 발생할 수 있으므로 아스파라긴산 아미노전달효소, 알라닌산 아미노전달효소의 검사가 필요하고, 약을 중단하면 3-8주 후 회복된다. 흡수되지 않는 껍질 속에 약이 들어 있어 약 방출이 끝나면 빈 정제는 대변으로 배설되므로 심한 위장관협착 기왕력이 있는 환자에서 장폐색이 발생한 보고가 있다. 비슷한 기전의 수축억제 주사제인 황산마그네슘, 리토드린을 동시에 병용하면 부작용이 증폭되므로 주의 깊은 관찰이 필요하다[28].

5. 조기진통억제와 재발방지 효과

니페디핀과 다른 수축억제제를 비교한 연구들에서도 증명된 것처럼 니페디핀 사용 군에서 7일 이내의 분만 및 34주 이전의 분만의 빈도가 유의하게 감소하였고, 트랙토실(tractocile)과의 비교에서 임신기간을 7일 연장하는 효과가 동일하였고, 리토드린과 비교해 보았을 때 니페디핀 투여군에서 신생아 예후가 더 좋은 것으로 나타났다[29]. 메타분석에서 조기진통이 치료된 환자에서 니페디핀 유지요법이 조기진통 재발을 억제할 수 있는지 연구를 하였는데, 유의하지는 않으나 조기진통의 재발빈도를 약간 감소시키는 것으로 보고하였다[30].

결론

지금까지 조기진통 예방약제인 프로게스테론과 현재는 치료제이나 앞으로 예방 약제로 사용 가능성이 있는 니페디핀의 적응증, 효과, 부작용, 금기 등에 대해 알아보았다. 앞으로 한국사회에서 고령 임신부와 다태 임신부의 증가에 따라 조기진통의 유병률이 늘어날 것은 명확한 사실이다. 이런 상황에서 산부인과 의사가 할 일은 조기진통의 발생 가능성이 높은 임신부를 선별하여 부작용이 적으면서 임신부에서 적합한 일차 예방약제인 프로게스테론을 적절히 사용하는 것이다. 또한 이미 조기진통 발생 후 치료가 종료되어 퇴원한 환

자에서는 만삭이 될 때까지 조기진통이 재발하지 않도록 이차 예방 목적의 약제를 투여해야 하고, 현재까지 이차 예방을 위해서 사용 가능하며 효과가 입증된 약제는 프로게스테론뿐이다. 앞에서 서술한 니페디핀은 아직까지의 연구로는 이차 예방의 효과 입증이 불충분하다. 따라서 앞으로 니페디핀에 대해서는 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

찾아보기말: 조기진통; 프로게스테론; 니페디핀; 예방

ORCID

Yun-Sook Kim, <http://orcid.org/0000-0001-8427-4006>

REFERENCES

- Gyvetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999; 94:869-877.
- Freda MC, DeVore N. Should intravenous hydration be the first line of defense with threatened preterm labor: a critical review of the literature. *J Perinatol* 1996;16:385-389.
- Merkatz IR, Peter JB, Barden TP. Ritodrine hydrochloride: a betamimetic agent for use in preterm labor. II. Evidence of efficacy. *Obstet Gynecol* 1980;56:7-12.
- Benedetti TJ. Maternal complications of parenteral beta-sympathomimetic therapy for premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:1-6.
- Keirse MJ. Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:149-154.
- Dodd JM, Flenady VJ, Cincotta R, Crowther CA. Progesterone for the prevention of preterm birth: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2008;112:127-134.
- Ulmsten U, Andersson KE, Wingerup L. Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. *Arch Gynecol* 1980;229:1-5.
- Garcia-Velasco JA, Gonzalez Gonzalez A. A prospective, randomized trial of nifedipine vs. ritodrine in threatened preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;61:239-244.
- Mesiano S, Wang Y, Norwitz ER. Progesterone receptors in the human pregnancy uterus: do they hold the key to birth timing? *Reprod Sci* 2011;18:6-19.
- Jarde A, Lutsiv O, Park CK, Barrett J, Beyene J, Saito S, Dodd JM, Shah PS, Cook JL, Biringier AB, Giglia L, Han Z, Staub K, Mundle W, Vera C, Sabatino L, Liyanage SK, McDonald SD. Preterm birth prevention in twin pregnancies with progesterone, pessary, or cerclage: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2017;124:1163-1173.

11. Borna S, Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48:58-63.
12. Odibo AO, Stamilio DM, Macones GA, Polsky D. 17alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm delivery: a cost-effectiveness analysis. *Obstet Gynecol* 2006;108:492-499.
13. Bailit JL, Votruba ME. Medical cost savings associated with 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:219.e1-219.e7.
14. Elovitz M, Wang Z. Medroxyprogesterone acetate, but not progesterone, protects against inflammation-induced parturition and intrauterine fetal demise. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:693-701.
15. Elovitz MA, Mrinalini C. The use of progestational agents for preterm birth: lessons from a mouse model. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1004-1010.
16. Elovitz MA, Mrinalini C. Can medroxyprogesterone acetate alter toll-like receptor expression in a mouse model of intrauterine inflammation? *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1149-1155.
17. Shields AD, Wright J, Paonessa DJ, Gotkin J, Howard BC, Hoeldtke NJ, Napolitano PG. Progesterone modulation of inflammatory cytokine production in a fetoplacental artery explant model. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1144-1148.
18. Gotkin JL, Celver J, McNutt P, Shields AD, Howard BC, Paonessa DJ, Napolitano PG. Progesterone reduces lipopolysaccharide induced interleukin-6 secretion in fetoplacental chorionic arteries, fractionated cord blood, and maternal mononuclear cells. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1015-1019.
19. Abate A, Brigandi A, Costabile L, Abate FG, Balzano E, Perino M. 17-alpha-Hydroxyprogesterone caproate and natural progesterone in assisted reproduction: a comparative study. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1997;24:190-192.
20. Levy T, Gurevitch S, Bar-Hava I, Ashkenazi J, Magazanik A, Homburg R, Orvieto R, Ben-Rafael Z. Pharmacokinetics of natural progesterone administered in the form of a vaginal tablet. *Hum Reprod* 1999;14:606-610.
21. Omar MH, Mashita MK, Lim PS, Jamil MA. Dydrogesterone in threatened abortion: pregnancy outcome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:421-425.
22. Yassaee F, Shekarriz-Foumani R, Afsari S, Fallahian M. The effect of progesterone suppositories on threatened abortion: a randomized clinical trial. *J Reprod Infertil* 2014;15:147-151.
23. George R, Badawy SZ. Autoimmune progesterone dermatitis: a case report. *Case Rep Obstet Gynecol* 2012;2012:757854.
24. Moini A, Zafarani F, Eslami B, Sadeghi M, Kamyabi Z, Jahangiri N. Comparing intramuscular progesterone, vaginal progesterone and 17-hydroxyprogesterone caproate in IVF and ICSI cycle. *Iran J Reprod Med* 2011;9:119-124.
25. Papatsonis DN, Van Geijn HP, Ader HJ, Lange FM, Bleker OP, Dekker GA. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol* 1997;90:230-234.
26. Glock JL, Morales WJ. Efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulfate in the management of preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:960-964.
27. Larmon JE, Ross BS, May WL, Dickerson GA, Fischer RG, Morrison JC. Oral nicardipine versus intravenous magnesium sulfate for the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1432-1437.
28. Ferguson JE 2nd, Schutz T, Pershe R, Stevenson DK, Blaschke T. Nifedipine pharmacokinetics during preterm labor tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1485-1490.
29. Carr DB, Clark AL, Kernek K, Spinnato JA. Maintenance oral nifedipine for preterm labor: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:822-827.
30. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaudier FL, Delke I. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:484-490.