

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과학교실
최혜숙, 이상도

Medical Therapy For Pulmonary Arterial Hypertention

Hye Sook Choi. M.D., Sang Do Lee. M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is often difficult to diagnose and challenging to treat. Untreated, it is characterized by a progressive increase in pulmonary vascular resistance leading to right ventricular failure and death. The past decade has seen remarkable improvements in therapy, driven largely by the conduct of randomized controlled trials. Still, the selection of most appropriate therapy is complex, and requires familiarity with the disease process, evidence from treatment trials, complicated drug delivery systems, dosing regimens, side effects, and complications. We tried to provide evidence-based treatment recommendations for physicians involved in the care of these complex patients. Due to the complexity of the diagnostic evaluation required, and the treatment options available, it is strongly recommended that consideration be given to referral of patients with PAH to a specialized center.

(*Tuberc Respir Dis 2006; 60: 142-150*)

Key words :Pulmonary Arterial Hypertension(PAH), Vasodilator, Calcium-channel blockers, Prostanoid, Endothelin Antagonist, Phosphodiesterase Inhibitor, Nitric Oxide

서 론

1980년대 중반까지 특발성 폐동맥고혈압(idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH)의 진단 후 중앙 생존기간은 2.8년으로 그 예후는 매우 불량했다. 이후 여러 치료적 방법들이 다양한 증거들을 제시하며 발전해 왔다. 이번 증설에서는 폐동맥고혈압의 치료 약물들을 객관적인 증거들과 함께 살펴보도록 하겠다. 폐동맥고혈압의 치료제로 널리 쓰이고 있는 일부 약물들(산소, 이노제, 경구혈관확장제/칼슘통로 차단제, 와파린, 디곡신)은 무작위 대조임상실험으로 증명되진 않았지만 중요하고 효과적인 치료제로 사용되고 있다. 무작위 대조임상실험을 통해 미국 식품의약안전청으로부터 승인 받은 약제들은 epoprostenol, treprostinil, bosentan 이 있으며, sitaxsentan, ambrisentan, sildenafil, 흡입 iloprost 는 현재 무작위

대조임상실험을 진행 중이다.

1. 일반적 치료

1) 단기작용 혈관확장제 검사

단기작용 혈관확장제에 유의하게 반응하는 특발성 폐동맥고혈압(Idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH) 환자들에서 칼슘통로차단제의 장기사용은 생존기간을 향상시킨다. 단기작용 혈관확장제 검사에서 유의한 반응은 평균 폐동맥압이 약물 투여 전에 비해 적어도 10mmHg 이상 감소하여 40mmHg 이하를 유지하는 것으로 정의한다. 이때 심박출량은 변화하지 않거나 증가하여야 한다.¹⁾

특발성 폐동맥고혈압환자에서 단기작용 혈관확장제검사의 일차적 목적은 경구 칼슘통로차단제로 효과적으로 치료될 환자 군을 가려내는 데 있다. 혈액학적으로 불안정하거나, 중증의 우심부전이 있는 환자 들은 칼슘통로차단제로 치료하면 안되며, 이러한 환자들은 단기작용 혈관확장제검사를 할 필요가 없다. 단기작용 혈관확장제 검사에는 epoprostenol 정주나 산화질소(nitric oxide, NO) 흡입이 선호된다. 두 약제를 사용할 수 없을 때는 아데노신(adenosine) 정주를

Address for correspondence : **Sang Do Lee, M.D.**,
division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan
Medical Center, University of Ulsan College of Medicine,
388-1 Pungnap-2 dong, Songpa-gu, Seoul, 138-736,
Korea
Phone : 82-2-3010-3130 Fax : 82-2-3010-6968
E-mail : sdlee@amc.seoul.kr

사용하기도 한다.

2) 칼슘통로차단제(Calcium-channel blockers)

평활근 세포의 비대와 혈관수축은 특발성 폐동맥고혈압의 병인에 기여하는 것으로 알려져 있다. 많은 혈관확장제가 폐동맥고혈압에서 연구 되어 왔으며, 가장 주목할만한 성공적인 약물은 칼슘통로차단제이다. 칼슘통로차단제는 1980년대 중반부터 특발성폐동맥고혈압에서 연구되어 왔다. 1992년 Rich 등은²⁾ 특발성 폐동맥고혈압환자에서 고용량 칼슘통로차단제의 비무작위, 전향성 연구결과를 발표했다. 혈관확장제검사에 유의한 반응을 보인 환자들을 고용량의 칼슘통로차단제로 5년까지 치료하였고. 1년, 3년, 5년 생존율이 무반응자군은 각각 68%, 47%, 38%, 칼슘통로차단제 사용 환자 군은 각각 94%, 94%, 94%로 통계적으로 의미 있는 향상을 보였다.

단기작용 혈관확장제의 투여에 대해 의미 있는 반응을 보인 환자는 경구 칼슘통로차단제로 조심스럽게 치료하며(그림1), 효능과 안전성을 주의하여 감시한다. 심근 수축력 감소효과가 있는 verapamil은 피해야 하며, nifedipine, diltiazem, amlodipine 이 가장 흔하게 사용되고, 기저 심박동수를 고려하여 선택한다. 상대적 서맥인 경우 nifedipine을, 상대적 빈맥인 경우 diltiazem 을 선호한다. 초기엔 고용량의 칼슘통로차단제 사용을 권장하였으나, 최근 대부분의 전문가들은 좀더 신중히 점차적으로 용량을 증량하는 것을 제시하고 있다.

3) 와파린(Warfarin)

일부 특발성 폐동맥고혈압환자에서 폐 혈관내 혈전증이 관찰되었으며 우심실부전과 그로 인한 정맥울혈이 동반되어 있는 환자에서는 폐혈전색전의 위험이 더욱 증가한다. 특발성 폐동맥고혈압환자에서 경구 항응고 요법은 생존을 향상시킨다.²⁾ 특발성 폐동맥고혈압환자의 항응고요법의 목표 INR 은 1.5에서 2.5이나 센터마다 약간씩 다르다. 피부경화증, 선천성심질환등 다른 원인에 의한 폐동맥고혈압환자의 항응고 치료는 논쟁의 여지가 있다.

2. 프로스타노이드(Prostanoid)

1) 이론적 근거

프로스타시클린은 혈관 내피세포에서 일차적으로 생성되는 아라키돈산의 대사산물로, 강력한 혈관확장제이며 폐순환과 체순환 모두에 영향을 미친다. 또한 항 혈소판응집효과가 있으며, 폐동맥고혈압의 병리학적 소견은 폐혈관내 혈전증을 보인다. 프로스타시클린의 상대적 결핍이 폐동맥고혈압의 발병기전에 기여한다고 제안하는 몇가지 증거들이 있다. Christman 등은³⁾ 폐동맥고혈압에서 프로스타시클린 결핍과 트롬복산과다를 보고하였고, 최근에 Tuder등은⁴⁾ 중증의 폐동맥고혈압환자의 폐에서 프로스타시클린 합성효소 발현이 감소함을 증명하였다. 그간 여러 임상연구자들은 프로스타시클린 유사체의 장기치료가 중등도 내지 중증의 폐동맥고혈압환자에서 장기적 이득이 있을지를 조사해 왔다.

2) Epoprostenol

12주간의, 전향적, 다기관, 무작위대조, 개방적 연구⁵⁾에서는 81명의 중증 특발성 폐동맥고혈압환자에서 (뉴욕심장협회 기능적 분류 III-IV기) poprostenol 지속정맥주입과 고식적요법 (경구 혈관확장제, 항응고제 등)의 병용요법을 단독 고식적요법과 비교하였다. 단독 고식적요법과 비교하여, poprostenol 지속정맥주입을 병용한 환자군에서는 증상과 혈역학적인 향상뿐 아니라, 중증의 특발성 폐동맥고혈압환자의 생존도 향상시켰다. 또한, scleroderma 계통질환에 의한 폐동맥고혈압환자에서도 단독 고식적요법과 비교하여 지속적 poprostenol 병용요법이 운동능력과 심폐혈역학을 향상시켰다.⁶⁾

Epoprostenol 요법의 단점은 지속적 정맥주입에 따른 불편함이다. Epoprostenol은 실온에서 불안정하며, 주입 전부터 주입하는 동안에 차게 유지되어야 하므로 얼음주머니 사용을 필요로 한다. 또한 혈류에서 매우 짧은 반감기(<6분)를 보이며, 산성 pH에서는 불안정하고, 경구로 섭취할 수 없다. 또한 말초혈관에 대한 영향 때문에, 중심정맥 유치 카테터를 통해 주입

되어야 한다.

환자들은 전형적으로 매우 낮은 용량의 epoprostenol (1-2ng/kg/min)로 시작하고, 부작용과 내성을 고려하여 1-2ng/kg/min씩 점차적으로 증량한다. 많은 환자들이 고원용량에 도달 후엔 지속적인 증량이 필요하지 않다. 이 용량은 대부분의 환자에서는 20-40ng/kg/min 이지만, 상당한 개인간의 변수에 의해 용량의 범위는 다양해진다.

Epoprostenol 요법의 잘 알려진 부작용은 두통, 홍조, 저작성 아래턱 통증, 설사, 오심, 홍반성 발진, 근육 골격계 통증(주로 종아리와 발) 등이 있다. 이 부작용들은 용량의존적이며, 주의 깊은 용량 감소에 반응을 보인다. 심각한 부작용은 과량 사용시 발생할 수 있으며 급격하게 전신 저혈압을 유발할 수 있다. 장기간의 과용량은 과역동 상태(hyperhemodynamic status)와 심박출량의 증가(high cardiac output)에 의한 심부전 발생을 유발할 수 있다. Epoprostenol 의 짧은 반감기 때문에 급격하거나 부주의한 중단은 일부 환자에서 증상의 황폐화와, 폐고혈압을 반동성으로 악화시키고 사망에까지 이르게 할 수 있으므로 주의해야 한다. Epoprostenol 장기정맥주입요법의 또 다른 합병증으로는 카테터 관련 감염, 카테터 관련 정맥혈전증, 저혈소판증, 복수 등이 있다. 중심 정맥카테터 삽입은 가끔 기흉과 혈흉을 유발할 수도 있다.

3) Treprostinil

Epoprostenol 요법의 성공과 함께 그 투여방법의 제한은 프로스타시클린 유사체와 대안투여법의 발전을 가져왔다. Treprostinil 은 프로스타시클린 유사체로 반감기가 3시간이며 실온에서 안정적이다. 연구자들은 특발성 폐동맥고혈압과 결합조직병이나 선천성 체폐 단락과 관련된 폐동맥고혈압환자를 대상으로 한 국제적인 대규모 위약-대조 무작위 연구에서⁷⁾ treprostinil 피하투여에 관한 효능을 평가했다. 이 연구에서 6분 걷는 거리의 향상이 16m로 통계적으로 유의하게 증가하였으나, 상대적으로 많지 않은 향상이며, 특발성 폐동맥고혈압과, 피부경화증관련 폐동맥고혈압에서의 epoprostenol정주를 시험한 연구에서의 효과인^{5,6)} 47m, 99m 보다 상대적으로 낮았다.

Treprostinil 피하 주사 시 해결되지 않는 문제는 주입부위의 통증과 홍반이다. 주입부위는 대부분 피하복부지방을 이용하지만 엉덩이, 허벅지의 바깥쪽과 상완부 안쪽을 이용하기도 한다.

4) Inhaled iloprost

Iloprost 는 화학적으로 안정한 프로스타시클린 유사체로 정맥내, 경구, 흡입투여 모두 가능하며 혈장 반감기는 20-25분이다.⁸⁾ 특발성 폐동맥고혈압에서 iloprost 흡입은 산화질소 흡입보다 더욱 강력한 폐혈관확장 효과를 보인다.⁹⁾ 흡입 iloprost는 상대적으로 작용시간이 짧으므로 장기간 사용할 경우 지속적인 임상효과를 얻기 위해서는 하루 6-9회의 흡입을 해야 한다. 제트분무기로 1회당 흡입시간은 15분 정도이며, 초음파 분무기로는 흡입시간을 5분까지 감소시킬 수 있다.¹⁰⁾ 흡입 iloprost로 3개월간의 무작위, 이중-맹검, 위약-대조시험이 유럽 다기관에서 시행되었는데¹¹⁾ iloprost 용량은 2.5ug 또는 5ug씩 하루 6-9회로 하였다. (하루 최대용량은 45ug/일, 중간용량은 30ug/일). 6분 걷는 거리에 대한 치료 효과는 전체 폐동맥고혈압 환자 집단에서는 평균 36m (p=0.004), 특발성 폐동맥고혈압 환자군에서는 59m였다. 모두 위약군에 비해 의미 있게 향상하였다. Iloprost 군에서는 약 40%의 환자가 6분 걷는 거리가 적어도 10% 이상 증가하였고 위약군에서는 6분 걷는 거리의 10% 이상의 감소가 현저히 많았다. 뉴욕심장협회 기능적 분류 향상 역시 흡입 iloprost 를 사용한 폐동맥 고혈압군에서 더 많았고, 위약군에서는 사망과 임상적 악화, 임상적 이득이 없음으로 인해 연구에 끝까지 참여하지 못한 수가 더 많았다. 혈액학적 지표에 대한 변화는 iloprost 군에서 흡입후에 폐동맥혈압, 폐혈관 저항등이 의미있는 감소를 보였다.

전체적으로 흡입 iloprost는 순응도가 좋았으나 기침, 홍조, 두통이 iloprost군에서 더 흔했다. 흡입 iloprost 는 중증의 폐동맥고혈압에 안전하고 효과적이며 순응도가 좋은 치료이다. 현재 유럽에서는 뉴욕심장협회 기능적 분류 III기의 특발성 폐동맥고혈압에 공인되었다. 흡입 iloprost 의 가장 큰 결점은 작용시간이 상대적으로 짧아 하루에 6-9회 흡입으로 인한

환자의 불편함과 혈류역학적 효과도 흡입 후 30-90분 이내에 사라진다는 점이다.

5) Beraprost

Beraprost는 화학적으로 안정한 최초의 경구 활성 프로스타시클린 유사체이다.¹²⁾

공복상태에서 빠르게 흡수되며 경구 투여 후 30분 후에 최고농도에 도달하며, 반감기는 35분-40분이다. 과거 후향적 연구를 통해 beraprost가 특발성 폐동맥 고혈압 환자의 혈역학적 지표와 생존률을 향상시키는 것으로 알려졌으나^{12),13)} 최근의 전향적 연구에서는 그 효과가 크지 않으며 약 일년 후에는 효과가 감소하는 것을 관찰할 수 있었다.^{14),15)} 이러한 결과들은 beraprost의 유익한 효과가 시간이 경과할수록 약해진다는 가능성을 높이고 있다.

3. 엔도텔린 길항제(Endothelin Antagonist)

1) 이론적 근거

폐동맥고혈압에서 그 발병기전에 엔도텔린-1 (endothelin-1, ET-1)이 중심적 역할을 할 것이라는 여러 연구 결과에 근거해¹⁶⁾, 엔도텔린-수용체 길항작용은 기대되는 치료적 접근이다. 엔도텔린-1은 강력한 혈관수축제이며, 평활근 분열촉진물질로 폐동맥고혈압에서 혈관긴장도와 폐혈관비대의 증가를 유발할 것으로 생각된다. 서로 다른 2개의 엔도텔린-수용체 유사체인 ET_A와 ET_B가 알려져 있으며 ET_A 수용체의 활성화는 혈관수축과 혈관 평활근 세포의 증식을 촉진시킨다.¹⁷⁾ 반대로 ET_B 수용체는 주로 엔도텔린 제거(특히 폐와 신장의 혈관계)에 관여하는 것으로 알려져 있다.¹⁷⁾ ET_B 수용체의 활성화는 혈관확장과 산화질소 방출을 유발할 것으로 생각된다. ET_A와 ET_B 수용체 모두를 차단할 것인지, ET_A 수용체 단독을 차단할 것인지 상당한 논쟁이 있지만, 일부 학자들은 혈관확장과 ET_B 수용체의 제거기능 유지로 인해, ET_A수용체의 선택적 대항작용이 폐동맥고혈압의 치료에 유용할 것이라고 주장하고 있다. 폐고혈압 모델에서¹⁸⁾⁻²⁰⁾, 경구 활성형 bosentan은 ET_A와 ET_B 모두

의 길항제로 폐고혈압, 폐혈관 재형성, 우심실비대의 발생을 예방하고 심지어 진행을 역전시키기도 한다. Sitaxsentan은 강력한 엔도텔린-수용체 길항제로 경구 생체이용률과 긴 작용시간을 가진다.²¹⁾ Sitaxsentan은 ET_B 수용체보다 ET_A 수용체에 대략 6000배나 선택적인 길항제이다.

2) Bosentan

한 연구에서 환자들은 bosentan을 첫 4주간은 62.5 mg 하루 2회 투약 받고, 약물관련 부작용이 없다면 이후 목표용량인 125mg을 하루 2회 투약 받았다.²²⁾ Bosentan 치료 12주후 6분 걷는 거리는 70m가 증가되었고, 심폐혈류역학도 향상되었다. 뉴욕심장협회 기능적 분류 역시 향상되었다. 그러나 효능을 위한 용량 반응을 확인하진 못했다. 간기능 이상은 용량 의존적 이었으며, 고용량 bosentan 집단의 3명의 환자를 제외하고는 일과성 이었다. 이 3명의 환자들은 시험을 중단하였다. 따라서 미국 식품 의약 안전청은 bosentan을 투여 받는 환자에서 간기능 검사를 최소한 한달에 한번 할 것을 권고하고 있다. Bosentan 사용은 빈혈 발생에도 관여하는데 대체로 경미한 빈혈이며, 혈색소/적혈구용적율을 규칙적으로 검사해야 한다. Bosentan의 강력한 기형발생효과로 인해 가입기 여성은 적절한 피임을 위해 신중한 주의가 요구된다. Bosentan은 호르몬피임방법의 효능을 감소시킬 수 있음을 주목하여야 하며, 이런 이유로 호르몬피임법 단독으로 사용되어서는 안되고 다른 피임방법을 같이 할 것을 권고하고 있다. 엔도텔린 길항제 계통은 고환위축과 남성불임을 유발 할 수 있다. 따라서 임신을 고려하는 젊은 남성은 이 약제를 사용하기 전에 반드시 상담을 받아야 한다.

3) Sitaxsentan

하루 한번 100mg 경구 투여한다. 가장 흔히 보고되는 부작용은 두통, 말초부종, 오심, 비충혈, 어지러움증으로 엔도텔린 수용체 길항제에서 미리 언급한 부작용들이다. 가장 흔히 보고되는 실험실 부작용은 sitaxsentan이 CYP2C9 P450 효소를 억제하여 발생

하는 INR 또는 PT의 상승이다.²³⁾

4) Ambrisentan

ET_A 선택적 길항제이다.

4. 포스포디에스테라아제 억제제 (Phosphodiesterase Inhibitor)

1) 이론적 근거

혈관 평활근에서 고리형 구아노신 3'-5' 당일인산 (cyclic guanosine 3'-5' monophosphate, cGMP) 양을 조절하는 기전은 혈관의 긴장도, 성장, 구조의 조절에 중요한 역할을 한다. 산화질소의 혈관확장 효과는 혈관 평활근에서 cGMP양의 증가와 유지 능력에 달려있다. 산화질소는 가용성 구아닐레이트 싸이클라제 (guanylate cyclase)를 활성화 시키고 이는 고리형 지엠피(cGMP) 생성을 증가시킨다. 생성된 고리형 지엠피는 이의 활성화효소를 활성화 시키고, 포타슘 통로를 개방하여 혈관이완을 유발한다. 포스포디에스테라아제에 의한 고리형 지엠피의 빠른 분해로 인해 세포 내 고리형 지엠피의 효과는 짧다.

포스포디에스테라아제는 고리형 뉴클레오타이드인 고리형 에이앰피(cAMP)와 고리형 지엠피를 가수분해하는 효소군이며, 비활성형산물(각각 5'-아데노신 당일인산, 5'-구아노신 당일인산)을 생성하여 자신들의 세포 내 신호특성을 제한한다. 고리형 에이앰피

특이 포스포디에스테라아제(3형 포스포디에스테라아제) 억제제는 천식 (테오필린), 심근 기능장애 (milrinone, amrinone) 치료에 중요한 역할을 하는 반면에, 고리형 에이앰피-특이 포스포디에스테라아제를 특이적으로 억제하는 약들의 폐순환에 대한 효과는 상대적으로 약하다. 이와는 대조적으로 고리형 지엠피-특이 포스포디에스테라아제 (제 5형 포스포디에스테라아제)를 선택적으로 억제하는 약들은 폐고혈압 모델에서 내인성 또는 흡입 산화질소에 대한 폐혈관 반응을 증대시킨다. 제 5형 포스포디에스테라아제는 폐에서 강하게 발현되며, 만성 폐고혈압에서 그 유전자 발현과 활성도가 증가한다.^{24,25)} Dipyridamole, E4021, zaprinast, DMPPD등의 제5형 포스포디

에스테라아제 억제제 들은 급성과 만성 폐고혈압의 동물모델에서 강력한 폐혈관확장을 유발한다.²⁶⁻³¹⁾

2) Sildenafil

Sildenafil은 제 5형 포스포디에스테라아제에 특이적이고 강력한 억제제이다. Sildenafil로 폐동맥고혈압환자들을 치료한 비무작위, 단일기관의 몇몇 연구들은 sildenafil의 치료제로서의 가능성을 제시하고 있지만,³²⁾ 장기간 치료에서의 sildenafil의 잠재적 역할에 대해 알려진 사실은 거의 없다. 흡입 산화질소와 병용시 sildenafil은 흡입산화의 효과를 증대시키고 연장시킨다.^{33,34)} 흡입 산화질소와 sildenafil의 병용은 폐동맥 췌기압을 감소시키고, 심박출 계수를 증대시키며 두 약제를 각각 사용했을 때 보다 폐혈관저항을 더욱 감소시킨다. 한편 Sildenafil 치료는 흡입 산화질소의 급격한 중단 후의 반동성 폐혈관수축을 예방하는 것으로 보인다.³⁵⁾ Sildenafil과 흡입산화질소의 병용에 의한 혈관반동에 관한 연구 외에 폐동맥고혈압 환자에서의 sildenafil과 iloprost의 각각의 효과와 병용시 효과 역시 보고 되었다. 분무화된 iloprost는 평균 폐동맥압과 폐혈관저항을 sildenafil보다 현저히 떨어뜨리지만, 병용치료 시는 각각을 단독으로 투여했을 때 보다 평균 폐동맥압과 폐혈관저항을 더욱 많이 지속적으로 낮춘다.³⁶⁾ Sildenafil의 부작용으로는 두통, 비 출혈, 시력 장애 등의 상대적으로 경미한 부작용이 있다.

5. 산화질소(Nitric Oxide)

1) 이론적 근거

산화질소는 정상 혈관의 기능과 구조유지에 기여한다. 산화질소는 출생 시 폐순환의 정상적응에 있어 특히 중요하며, 산화질소 생성부전은 신생아 폐고혈압 발생을 유발한다.^{37), 38)} 유전적으로 산화질소 생성부전이 있는 쥐에서 폐고혈압에 대한 현저한 감수성이 증명되었듯이, 산화질소는 신생아기 이후에도 폐혈관의 긴장도와 구조조절을 지속한다.³⁹⁾ 몇몇 연구들은^{40,41)} 산화질소의 혈관확장제로서의 작용 외에, 혈관구조에 중대한 영향을 미친다고 제시하는데, 이는 얇은

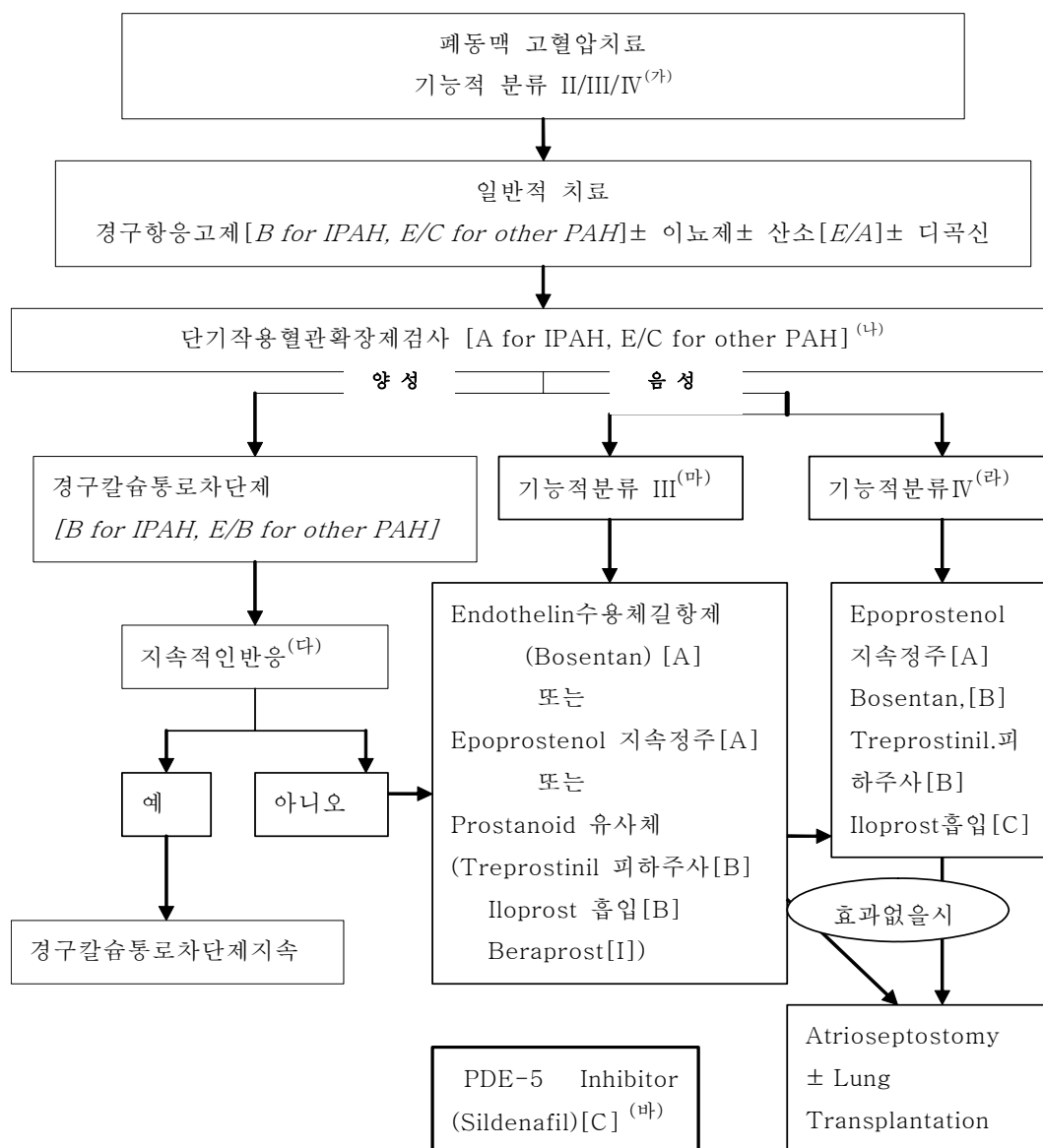


Figure1. 특발성 폐동맥고혈압 환자의 치료:

“제3회 폐동맥고혈압 세계심포지엄 2003-07-23, 베니스”

(가) 치료 알고리즘은 뉴욕심장협회 기능적분류 III, IV기 환자에 중점을 두고 있다. II기 환자는 칼슘통로 차단제 치료에 적합하지 않거나 실패한자로 치료에 효과가 있을 것으로 보고 있다. (나) 단기작용 혈관확장제 검사에서 유의한 반응은 산화질소 흡입 또는, poprostenol 또는 Adenosine 정맥주사시 평균 폐동맥압이 10mmHg 이상 감소하여 40mmHg 이하를 유지하는 것으로 정의한다. 이때 심박출량은 변화하지 않거나 증가하여야 한다. (다) 경구칼슘통로차단제에 대한 지속적인 반응은 치료 수개월 후 뉴욕심장협회 기능적 분류가 I 또는 II 로 향상되며 혈액학적으로 거의 정상화 되는 것으로 정의한다. (라) 뉴욕심장협회 기능적 분류 IV의 불안정한 환자는 Epoprostenol정주를 최우선의 치료로 권장한다. (마) 뉴욕심장협회 기능적 분류 III 환자의 첫번째 치료에는 엔도텔린수용체 길항제 (Bosentan) 또는 Epoprostenol 지속정주 또는 프로스타노이드 유사체 (Treprostinil 피하주사, Iloprost 흡입)를 포함시킨다. (바) 모든 치료약제에 실패하거나, 적합하지 않은 폐동맥 고혈압환자는 sildenafil 을 고려한다. Grade of Recommendation :Noted in []: A, strong; B, moderate; C, weak; D, negative; I, inconclusive (no recommendation possible); E/A, strong recommendation based on expert opinion only; E/B, moderate recommendation based on expert opinion only; E/C, weak recommendation based on expert opinion only; E/D, negative recommendation based on expert opinion only. IPAH= Idiopathic pulmonary arterial hypertension; PAH= Pulmonar arterial hypertension; PDE= Phosphodiesterase.

혈관벽과 큰 내경을 유지하고, 증가된 혈류를 유지하는 것으로 동맥경화 생성 실험에서 증명되었다. 또한 산화질소의 항혈소판 활성화도, 항염증, 항산화, 혈관형성의 조절효과가 증명되었고, 몇몇 혈관성장인자와 혈관활성 생성물의 활성화도와 발현을 변화시킨다.⁴²⁻⁴⁴⁾

2) 흡입 산화질소

산화질소는 폐고혈압(지속형 신생아 폐고혈압), 소아의 선천성 심질환, 수술후 폐고혈압, 급성호흡곤란 증후군, 폐이식 등의 여러 환경에서 강력한 폐혈관확장제이다.⁴⁵⁾ 산화질소는 지속형 신생아 폐고혈압에서 상당한 이득이 있는 것으로 증명되었다.^{46),47)} 만성 폐동맥고혈압환자에서 흡입 산화질소는 주로 심도관 삽입 중에 폐혈관 반응성 검사나, 황폐된 환자의 안정화에 사용된다. 통원 환경에서 흡입 NO의 장기간 사용이 안전한지, 허용 할 수 있는지, 편리한지, 효과적인지 결정하기 위해 대규모연구가 필요하다.

결론

폐동맥고혈압의 치료는 급격히 발전하고 있다. 다기관 무작위 대조실험들이 근거중심의 진료를 위한 기초 자료들을 제시하고 있다. 그림1의 치료 알고리즘은 최근의 폐동맥고혈압의 치료적 접근을 요약한 것이다. 치료약제의 선택은 개별 환자의 상황에 따라 결정 되어야 한다. 폐동맥고혈압에 대한 교육의 노력은 폐동맥고혈압의 진단율을 향상시켰고, 이로 인해 좀더 빨리 치료를 시작하게 되었고 결국 임상경과의 호전을 초래하게 되었다. 진단적 평가법과 가능한 치료법의 다양성 때문에 폐동맥 고혈압 환자들은 전문기관에 의뢰 되어야 한다. 더 많은 연구와 임상대조실험들이 폐동맥 고혈압의 치료성적의 향상을 가져올 수 있을 것으로 예측한다 .

참고 문헌

1. Weir EK, Rubin LJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. The acute administration of vasodilator s in primary pulmonary

- hypertension: experience from the National Institutes of Health Registry on Primary Pulmonary Hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1623-30.
2. S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76-81.
3. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:70-5.
4. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, Abman SH, Wright L, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1925-32.
5. RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334:296-302.
6. DB, Tapon VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:425-34.
7. G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostimil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a doubleblind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800-4.
8. Krause W, Krais T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prostacyclin analogue iloprost in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;30:61-8.
9. MM, Olschewski H, Ghofrani HA, Wilkens H, Winkler J, Borst MM, et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:176-82.
10. T, Schmehl T, Hoeper MM, Rose F, Ghofrani HA, Olschewski H, et al. Ultrasonic versus jet nebulization of iloprost in severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001;17:14-9.
11. H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-9.
12. Y, Yoshioka T, Shimouchi A, Satoh T, Kunieda T. Orally active prostacyclin analogue in primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1997;349:1365.
13. N, Uematsu M, Okano Y, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki S, et al. Effect of orally active prostacyclin

- analogue on survival of outpatients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1-188-92.
14. Galie N, Humber M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1496-502.
 15. RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2119-25.
 16. MR. Endothelin-1: a mediator of pulmonary hypertension? *Pulm Pharmacol Ther* 1998;11:125-32.
 17. A, Remuzzi G. Endothelin antagonists. *Lancet* 1999;353:133-8.
 18. SJ, Chen YF, Meng QC, Durand J, Dicarolo VS, Oparil S. Endothelin-receptor antagonist bosentan prevents and reverses hypoxic pulmonary hypertension in rats. *J Appl Physiol* 1995;79:2122-31.
 19. NS, Warburton RR, Pietras L, Klinge JR. Nonspecific endothelin-receptor antagonist blunts monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *J Appl Physiol* 1997;83:1209-15.
 20. JM, Wellmann SA, McNamara JL, Lombardi JP, Wagner CJ, Raake JL, et al. Bosentan prevents hypoxia-reoxygenation-induced pulmonary hypertension and improves pulmonary function. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1714-21.
 21. C, Chan MF, Stavros F, Raju B, Okun I, Mong S, et al. Discovery of TBC11251, a potent, long acting, orally active endothelin receptor-A selective antagonist. *J Med Chem* 1997;40:1690-7.
 22. RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119-23.
 23. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:441-7.
 24. Hanson KA, Burns F, Rybalkin SD, Miller JW, Beavo J, Clarke WR. Developmental changes in lung cGMP phosphodiesterase-5 activity, protein, and message. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:279 - 88.
 25. Hanson KA, Ziegler JW, Rybalkin SD, Miller JW, Abman SH, Clarke WR. Chronic pulmonary hypertension increases fetal lung cGMP phosphodiesterase activity. *Am J Physiol* 1998;275:L931 - 41.
 26. Braner DA, Fineman JR, Chang R, Soifer SJ. M&B 22948, a cGMP phosphodiesterase inhibitor, is a pulmonary vasodilator in lambs. *Am J Physiol* 1993;264:H252 - 8.
 27. McMahon TJ, Ignarro LJ, Kadowitz PJ. Influence of Zaprinast on vascular tone and vasodilator responses in the cat pulmonary vascular bed. *J Appl Physiol* 1993;74:1704 - 11.
 28. Clarke WR, Uezono S, Chambers A, Doepfner P. The type III phosphodiesterase inhibitor milrinone and type V PDE inhibitor dipyridamole individually and synergistically reduce elevated pulmonary vascular resistance. *Pulm Pharmacol* 1994;7:81 - 9.
 29. Cohen AH, Hanson K, Morris K, Fouty B, McMurty IF, Clarke W, et al. Inhibition of cyclic 3'-5'-guanosine monophosphate-specific phosphodiesterase selectively vasodilates the pulmonary circulation in chronically hypoxic rats. *J Clin Invest* 1996;97:172 - 9.
 30. Thusu KG, Morin FC 3rd, Russell JA, Steinhorn RH. The cGMP phosphodiesterase inhibitor zaprinast enhances the effect of nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1605-10.
 31. Ziegler JW, Ivy DD, Fox JJ, Kinsella JP, Clarke WR, Abman SH. Dipyridamole potentiates pulmonary vasodilation induced by acetylcholine and nitric oxide in the ovine fetus. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1104 - 10.
 32. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002;136:515-22.
 33. E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 2002;105:2398-403.
 34. JJ, Maroo A, Pereira NL, Ginns LC, Dec GW, Zapal WM, et al. Effect of sildenafil on the acute pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in adults with primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2002;90:677-80.
 35. AM, Wessel DL. Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal. *Anesthesiology* 1999;91:307-10.
 36. Wilkens H, Guth A, Konig J, Forestier N, Cremers B, Hennen B, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:1218-22.
 37. SH, Charfield BA, Hall SL, McMurty IF. Role of endothelium-derived relaxing factor during transition of pulmonary circulation at birth. *Am J Physiol* 1990;259:H1921-7.

38. Villamor E, Le Cras TD, Horan MP, Halbower AC, Tudor RM, Abman SH. Chronic intrauterine pulmonary hypertension impairs endothelial nitric oxide synthase in the ovine fetus. *Am J Physiol* 1997;272:L1013-20.
 39. KA, Fouty BW, Tyler RC, Morris KG Jr, Hepler LK, Sato K, et al. The pulmonary circulation of homozygous or heterozygous eNOS-null mice is hyperresponsive to mild hypoxia. *J Clin Invest* 1999;103:291-9.
 40. JP, Dzau VJ. Nitric oxide synthase: role in the genesis of vascular disease. *Annu Rev Med* 1997;48:489-509.
 41. RD, Shesely EG, Maeda N, Smithies O, Segal SS, Sessa WC. Direct evidence for the importance of endothelium-derived nitric oxide in vascular remodeling. *J Clin Invest* 1998;101:731-6.
 42. Loscalzo J, Welch G. Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. *Prog Cardiovasc Dis* 1995;38:87-104.
 43. Buechler WA, Ivanova K, Wolfram G, Drummer C, Heim TM, Gerzer R. Soluble guanylyl cyclase and platelet function. *Am N Y Acad Sci* 1994;714:151-7.
 44. Radomski MW, Moncada S. The biological and pharmacological role of nitric oxide in platelet function. *Adv Exp Med Biol* 1993;344:251-64.
 45. Zapol WM, Falke KJ, Hurford WE, Roberts JD Jr. Inhaling nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator and bronchodilator. *Chest* 1994;105:87S-91S.
 46. JP, Neish SR, Shaffer E, Abman SH. Low-dose inhalation nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992;340:819-20.
 47. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med* 1997;336:597-604.
-