

# 폐동맥 고혈압의 약물요법

김 창 환<sup>1,2</sup> · 박 용 범<sup>1,2\*</sup> | 한림대학교 의과대학 <sup>1</sup>강동성심병원 호흡기 알레르기내과, <sup>2</sup>폐연구소

## Pharmacotherapy for pulmonary arterial hypertension

Changhwan Kim, MD<sup>1,2</sup> · Yong Bum Park, MD<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Hallym University Kangdong Sacred Heart Hospital, <sup>2</sup>Lung Research Institute, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

\*Corresponding author: Yong Bum Park, E-mail: [bfspark@medimail.co.kr](mailto:bfspark@medimail.co.kr)

Received November 10, 2011 · Accepted November 20, 2011

Although pulmonary arterial hypertension (PAH) is an orphan disease with high mortality and for which there is no cure, current treatment have led to considerable gains in the outcomes of these patients. Oral anticoagulation is proposed for most patients; diuretic treatment and supplemental oxygen are indicated in cases of fluid retention and hypoxemia. High doses of calcium-channel blockers are indicated only in the minority of patients who respond to acute vasoreactivity testing. Nonresponders to acute vaoreactivity testing or who remain in World Health Organization (WHO) functional class III, should be considered candidates for treatment with either an oral phosphodiesterase-5 inhibitor or an oral endothelin-receptor antagonist. Continuous intravenous administration of epoprostenol remains the treatment of choice in WHO functional class IV patients. Combination therapy is recommended for patients treated with PAH monotherapy who remain in WHO functional class III. The pharmacologic management of PAH is rapidly evolving as newer therapeutic targets that stabilize or reverse pulmonary vascular disease and as clinical practice pattern shift in favor of earlier diagnosis and aggressive treatment. Questions about preferred first-line therapy and when to institute combination therapies remain. Future drug development targeting other molecular pathways of PAH is essential for definitively improving patient survival. The search for novel treatment continues, with promising new concepts arising from a better understanding of the pathobiology of PAH.

**Keywords:** Hypertension, pulmonary; Drug therapy; Prostacyclin analogues; Endothelin receptor antagonists; Phosphodiesterase 5 inhibitors

### 서 론

폐동맥 고혈압(pulmonary arterial hypertension)은 심  
 도자로 측정된 평균 폐동맥압이 25 mmHg 이상이면

서 폐모세혈관 췌기압이 15 mmHg 이하로 정의한다[1]. 폐  
 동맥 고혈압은 작은 폐동맥에 병변이 발생하여 혈관 내부 공  
 간이 줄어들고 점차적으로 폐혈관 저항이 증가하고, 결과적  
 으로 우심실 후부하가 증가되어 우심실 부전과 조기 사망이

발생하는 치명적인 질환이다. 폐동맥 고혈압은 원발성, 유전성, 약물과 독소, 그리고 결체조직질환, 선천성 심질환, 문맥 고혈압, 사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 등과 연관된 폐동맥 고혈압으로 분류된다. 유용한 혈관확장제가 사용되기 전에 원발성 폐동맥 고혈압 환자의 추정 평균 생존율은 진단 후 2.8년으로 불량한 예후를 보였다[2]. 그러나 최근 20년 동안 새로운 약제들이 개발되어 상용화 되면서 생존율과 환자의 삶의 질이 향상을 보였다[2-4]. 현재 폐동맥 고혈압의 치료의 중심이 되는 약제는 prostacyclin analogues, endothelin receptor antagonists (ERAs), 그리고 phosphodiesterase type 5 (PDE5) 억제제로 3 종류가 있다. 현재 사용되는 혈관확장제들은 12-16 주 정도의 소규모, 단기간 연구를 통해 주로 인정받았으며, 운동능력의 향상과 호흡곤란의 향상을 가져 왔다. 장기간의 전향적인 연구들은 적은 상태이며, 관찰연구와 과거 대조군과의 비교를 통해 장기간의 향상을 보고하였다[5]. 폐동맥 고혈압은 예후가 매우 불량한 질병으로 서로간의 약제 우월성을 비교 연구하기가 힘들며, 어떤 약제를 1차 약제로 선택하는지, 혹은 병합요법을 언제 시작하는지에 대한 연구는 없는 실정이다. 이에 본고에서는 최근 폐동맥 고혈압 치료에 변화와 발전을 가져온 주요 약물들에 대해 기술하고자 한다.

## 침습적 검사의 가치: 혈류역학적 평가

폐동맥 고혈압이 의심이 되는 환자에서 심도자를 통한 정확한 혈류역학적 평가가 진단에 가장 중요한 방법이다[6]. 이를 통해 폐 고혈압을 일으키는 다른 질환들을 배제하고, 폐동맥 고혈압의 예후를 평가할 수 있는 지표(평균폐동맥압, 우심방압, 심장박출지수)들을 알 수 있으며, 단기작용 혈관확장제 검사를 통하여 치료약제의 선택에 도움을 준다.

비록 심장초음파를 통해 폐동맥 고혈압을 의심할 수 있지만, 심도자를 통해 측정된 혈류역학적 지표들과 비교하여 심장초음파를 통해 평가된 혈류역학적 지표들은 부정확하다[7,8]. 심장초음파 검사에서 폐동맥 고혈압이 의심되는 환자는 반드시 심도자를 통해 폐동맥 고혈압을 진단하고 약제 선택을 하여야 한다.

## 단기작용 혈관확장제 검사

심도자로 혈류역학적 지표를 측정한 후 단기작용 혈관확장제를 투여하여 폐동맥압, 폐혈관저항의 변화를 측정한다. 심박출량의 감소가 없거나 증가하면서 평균 폐동맥압이 적어도 10 mmHg 이상 감소하고 평균 폐동맥압이 40 mmHg 이하로 떨어질 때 유의한 반응이 있다고 판단한다[6]. 단기작용 혈관확장제로 adenosine, prostacyclin을 정주하거나 산화질소(nitric oxide, NO) 흡입방법을 사용하며, 각 약제의 효과는 서로 비슷하다. 폐동맥 고혈압 환자의 약 10% 이하에서 단기작용 혈관확장제에 유의한 반응을 보인다. 단기작용 혈관확장제 검사 후 유의한 반응을 보인 환자를 대상으로 칼슘통로 차단약물에 대한 반응을 검사하여야 한다. 단기작용 혈관확장제와는 달리 칼슘통로 차단약물은 투여에 따른 부작용이 많고, 유의한 반응을 얻기 위해서는 많은 용량을 필요하므로 혈역학 지표를 관찰하며 투여 후 변화를 측정한다. 칼슘통로 차단약물인 니페디핀(nifedipine), 아모디핀(amlodipine) 또는 딜티아젬(diltiazem)이 주로 사용되며, 유의한 반응을 보인 총 용량의 반을 일회 투여량으로 일일 4회 투여한다. 통상 일일 아모디핀은 20-30 mg, 니페디핀은 180-240 mg, 딜티아젬은 540-960 mg 투여한다. 칼슘통로 차단약물에 반응하지 않았던 환자들의 5년 생존율이 55%인 반면 유의한 반응을 보인 환자들의 치료 후 5년 생존율은 94%로 유의하게 증가하였다[9]. 장기간 칼슘통로 차단약물 치료에 환자의 약 50%에서는 치료 효과의 감소와 다른 혈관확장제로의 전환이 필요하며, 지속적인 치료 반응 유무를 확인하기 위해 적어도 1년 후에 심도자를 통해 재평가하여야 한다[10]. 칼슘통로 차단약물은 단기작용 혈관확장제에 반응이 없는 환자에서는 사용하지 말아야 한다.

## 보조요법

이뇨제는 폐동맥 고혈압 환자의 50-70%에서 사용되고 있으며[11], 삼첨판 역류가 있고, 우심실 용적과부하가 있는 환자에서 호흡곤란의 증상과 부종을 완화시킬 수 있다. 디곡신은 우심실 부전이 있는 환자 단기 연구에서 우심실 수축

촉진과 심박출량 증가 효과가 보고되었지만[12], 장기간의 연구가 없는 상태이다. 복귀되지 않은 오른원지름길(right to left shunt)로 인해 만성적으로 저산소혈증에 노출되어 있는 환자를 제외하고, 저산소혈증을 보이는 폐동맥 고혈압 환자에서 산소요법이 추천되며, 안정 시 동맥혈 산소 포화도를 90-92% 이상 유지할 것을 권고한다[6]. 원발성, 유전성, 그리고 식욕억제제에 의한 폐동맥 고혈압 환자에 대한 후향적 관찰연구에서 항응고제의 사용이 생존율을 증가시킨다는 보고도 있지만[13], 현재까지 전향적 무작위 대조 연구에서 항응고제가 생존율을 증가시킨다는 보고는 없는 실정이다.

## 프로스타시클린

1995년까지 폐동맥 고혈압환자에서 사용될 수 있는 유일한 약제는 칼슘통로 차단약물과 항응고제였다. 폐동맥 고혈압의 병태생리의 연구가 활발히 진행되면서 폐동맥 고혈압의 발생과 진행에 3개의 중요한 경로를 발견하였고, 각각의 경로를 촉진하거나 억제하는 치료의 표적을 제공하게 되어 prostacyclin analogues, ERAs, 그리고 PDE5 억제제가 등장하였다. 폐동맥 고혈압의 조직병리학적 특징인 폐혈관수축, 혈전증에 의한 혈관의 폐쇄와 내피세포와 혈관 평활근세포의 증식을 동반한 혈관 구조의 재형성은 프로스타시클린(prostacyclin)의 감소와 연관이 있다. 프로스타시클린은 폐동맥 내피세포에서 생산되며, 폐동맥 내피세포의 기능이상은 질환의 진행을 야기한다. 프로스타시클린과 유도체의 표적은 프로스타글란딘 I 수용체이다. 활성화 되면 Gs 단백질과 결합, adenosine cyclase를 활성화 시켜 표적 세포에 cyclic adenosine monophosphate의 농도를 증가시켜 혈관확장, 혈소판응집 억제와 항염증 작용을 나타낸다.

### 1. Epoprostenol

폐동맥 고혈압 치료제로 미국 식품의약품(U.S. Food and Drug Administration, FDA)에서 처음으로 승인된 지속 정주 epoprostenol은 World Health Organization Functional Class (WHO Fc) IV 환자에서 일차치료로 추

천되고 있다. 진단 당시 중증 폐동맥 고혈압 환자에서 epoprostenol 사용은 혈류역학적 지표, 삶의 질의 향상, 폐이식까지의 기간연장과 생존율을 향상시켰다[14]. Epoprostenol의 장기간 효과는 2개의 큰 센터에서 보고하였으며, 이전의 추정 생존율과 비교할 때 epoprostenol 군이 5년 생존율의 향상을 보였다[15,16]. 원발성 폐동맥 고혈압뿐만 아니라 다른 질환과 연관된 폐동맥 고혈압, 특히 피부경화증, HIV, 문맥고혈압, 선천성 심질환과 연관된 폐동맥 고혈압에서도 유의한 효과를 보고하였다[17-19]. 현재 통용되는 투여 방법은 지속적 정주이며, 속성내성(tachyphylaxis)이 나타나 지속적인 용량의 감시가 필요하고 값이 비싸 모든 환자가 대상이 되지 않는다. 초기 약제 용량은 1-2 ng/kg/min으로 시작하고 1-2주일 간격으로 1-2 ng/kg/min 증량하며, 유지 용량은 20-45 ng/kg/min이다. 치료 적응은 통상적인 치료에 반응하지 않고 WHO Fc III-IV인 환자를 대상으로 한다. 약제 부작용은 홍조, 두통, 아레텍 동통과 설사 등이 있다. 대부분의 합병증은 약제 운반 장치와 도관 관련 감염에 의한 경우이며, 급작스런 약물 중단은 반동 폐동맥 혈압의 상승과 급성 우심실 부전을 야기할 수 있다.

### 2. Trepostinil

약리 작용은 epoprostenol과 유사하며, epoprostenol에 비해 반감기가 길며, 실온에서 안정성이 높으며, 피하, 흡입 및 정주 요법이 가능하다. 피하 요법은 FDA에서 2002년에 WHO Fc II-IV 폐동맥 고혈압에서 사용을 승인 받았으며, 정주 요법은 2005년에 승인 받았다. 흡입 요법은 2009년에 WHO Fc III 폐동맥 고혈압에서 승인을 받았으며, 경구약제에 추가하였을 때 6분 도보 거리의 향상과 삶의 질 향상을 보고하였다[20].

### 3. Iloprost

흡입 요법을 통한 직접적인 폐혈관 확장은 오른원지름길을 초래하지 않으며, 전신 부작용이 적다. WHO Fc III-IV 폐동맥 고혈압과 수술 적응증이 되지 않는 만성폐혈전색전증에 의한 폐동맥 고혈압 환자에서 6분 도보 거리의 향상을 보고하면서 2004년에 FDA에서 승인을 받았다[21]. 폐동맥

고혈압 환자에서 bosentan과 병합 요법이 호흡곤란의 개선, 악화까지의 시간 연장과 혈류역학적 개선을 보고하였다[22]. 전용 분무기를 사용하여 흡입치료를 시행하며, 반감기가 짧아 임상적인 효과를 보이기 위해 하루에 6-9회 사용한다. 기침이 가장 흔한 부작용이다.

## Endothelin receptor antagonists

Endothelin-1 (ET-1)은 폐동맥 민무늬근육세포의 증식과 폐동맥 고혈압 진행에 관여하는 강력한 혈관수축제이다. ET-1은 주로 2개의 수용체, endothelin-A (ET<sub>A</sub>)와 endothelin-B (ET<sub>B</sub>) 수용체와 결합한다. ET<sub>A</sub> 수용체는 민무늬근육세포에 존재하며, 활성화되면 혈관수축과 세포증식을 유도한다. 그러나 내피세포의 ET<sub>B</sub> 수용체는 혈관 확장과 ET-1 제거에 관여하는 작용을 가지고 있다. 하지만 ET<sub>A</sub> 수용체와 ET<sub>B</sub> 수용체의 이중 길항제와 선택적 ET<sub>A</sub> 수용체 길항제의 단기 혹은 장기간의 임상적 효능 차이에 대한 증거는 불충분하다. 현재 bosentan과 ambrisentan은 WHO Fc II-III 폐동맥 고혈압 환자에서 일차 치료제로 추천된다.

### 1. Bosentan

Bosentan은 현재 가장 많이 사용되는 비선택적 경구 ERA이며, 2001년 FDA에서 WHO Fc III-IV 폐동맥 고혈압 치료로 승인 받았다. BREATH-1 연구에서 bosentan 군에서 위약군에 비해 6분 도보 거리의 향상과 임상적 악화 기간 연장을 보고하였다[23]. 그러나 장기간 추적, 후향적 분석에서 상당수가 bosentan 단독요법 실패가 보고되고 44% 환자는 프로스타시클린 제제로 전환을 보고하였다[24]. 첫 한 달은 62.5 mg을 하루에 두 번, 이후 간기능에 이상이 없으면 125 mg 하루에 두 번 유지용량으로 사용한다.

Bosentan의 주요 부작용은 cytochrome P2C9 P450 효소의 유도로 인한 간세포 손상으로 한 달에 한번 간기능 검사를 추적하여야 한다. Bosentan을 중지하여야 하는 간기능 이상은 아미노전이효소가 5배 이상 상승, 빌리루빈의 2배 이상 상승한 경우로 환자의 1% 이상에서 나타난다. 다른 부작용은 두통, 코인두염, 홍조와 하지 부종 등이 있다. Bosentan

은 sildenafil과 병용 사용할 때 sildenafil의 혈중 농도를 50% 감소시켜 sildenafil의 용량 증가가 필요하며, 또한 와파린의 대사를 증가시켜 용량 조절이 필요하다.

### 2. Ambrisentan

Ambrisentan은 선택적 경구 ERA이며, 2007년 FDA에서 WHO Fc II-III 폐동맥 고혈압 치료로 승인 받았다. 유지 용량은 5 mg 1일 1회 경구 투여한다. ARIES-1과 ARIES-2 연구에서 ambrisentan 군에서 6분 도보 거리의 향상과 임상적 호전을 보고하였으며[25], 2년간의 장기 추적에서도 운동능력의 향상, 악화 기간의 연장 효과를 보고하였다[26]. 간기능 이상 발생률은 위약군과 유사하며, bosentan을 사용할 수 없는 간기능 이상 환자에서도 사용할 수 있다[27]. Ambrisentan은 와파린, sildenafil과 약동학적 상호 작용은 보고되지 않았다.

## Phosphodiesterase 억제제

Phosphodiesterase 억제제는 NO 경로를 통하여 작용한다. NO는 프로스타시클린과 유사한 혈관확장, 항증식과 항혈전 효과를 가지고 있다. NO는 세포 내 cyclic guanosine monophosphate (cGMP)에 의해 활성화되며, cGMP는 PDE5 동종효소에 의해 분해된다. PDE5 억제제는 cGMP를 증가시키고 폐혈관 확장 효과를 연장시킨다.

### 1. Sildenafil

Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension-1 12주 연구에서 sildenafil 20, 40, 80 mg 하루에 3번 복용 모든 군에서 6분 도보 거리의 향상과 평균 폐동맥압의 감소와 WHO Fc 개선을 보고함으로써 2005년 FDA 승인을 받았다[28]. 현재 FDA 승인된 유지용량은 20 mg 하루에 세 번 복용하는 것이다. Sildenafil은 WHO Fc II-III 폐동맥 고혈압 환자에서 일차 치료제로 추천된다. HIV 관련 폐동맥 고혈압과 수술 적응증이 되지 않는 만성폐혈전색전증에 의한 폐동맥 고혈압 환자에서도 임상적 효과를 보고하였다[29,30]. Sildenafil은 빠르게 흡수되며, 혈중 반감기는 4시

간 정도이다. 간 대사가 이루어지며, cytochrome P450을 통하여 약제간 상호작용이 나타날 수 있다. 부작용은 홍조, 소화불량, 시력변화, 코피와 두통 등이 있다.

## 2. Tadalafil

Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil 연구는 WHO Fc II-III 폐동맥 고혈압환자에서 2.5, 10, 20, 40 mg tadalafil 용량을 사용하였고, 40 mg tadalafil 복용 환자에서 6분 도보 거리의 향상과 임상적 악화 기간 연장을 보고하였으며, 적은 용량에 비해 부작용의 빈도는 차이가 없었다[31]. Tadalafil과 sildenafil의 동등한 효과를 보이는 용량에 대해서는 비교된 바가 없다.

## 병합요법

폐동맥 고혈압 약제의 단독 요법이 호흡곤란의 감소, 운동 능력의 향상과 혈류역학적 개선을 보고하고 있지만, 완치할 수 있는 약제는 없는 실정이다. 폐동맥 고혈압은 점차 진행되는 질환이고, 질환의 진행에 따라 단독요법으로 충분한 효과를 보이지 않는 경우들이 많아 이중 혹은 삼중 병합요법을 필요로 하게 되므로, 치료에 있어 목표 지향적 전략이 필요하다. 현재 임상적 악화가 대부분의 병합 요법의 지표로 사용되지만, 약제 용량의 증가 및 병합 요법이 기준이 확실하게 마련되어 있지 않다.

Epoprostenol 정주 요법을 받고 있는 환자에서 sildenafil 병합 요법은 6분 도보 거리의 향상, 혈류역학적 개선과 임상적 악화까지의 기간 연장을 보고하였다[32]. BREATH-2 연구는 epoprostenol과 bosentan 병합 요법을 시행하였으며, 병합 요법군에서 통계적으로 유의한 혈류역학적 개선을 보이지 못하였으며, 2명의 사망, 1명의 임상적 악화와 1명의 부작용으로 조기에 연구가 중단되었다[33]. Bosentan 혹은 sildenafil을 복용하는 환자에서 흡입 treprostinil의 병합 요법이 삶의 질 개선과 6분 도보 거리의 향상을 보고하였다[20].

현재 서로 다른 기전을 가진 약제들의 병합요법 연구가 진행되고 있으며, 많은 환자들을 대상으로 장기간 효과에 대해 평가하는 것을 목표로 하고 있어 향후 실질적이고 최적의

병합 요법의 선택에 도움을 줄 것으로 기대한다.

## 새로운 치료 약물 개발

폐동맥 고혈압의 약물 개발은 주로 혈관수축 기전을 표적으로 하였지만, 최근에는 염증과 혈관생성 억제 등 질환의 진행을 억제하는 약물 개발(novel therapeutic agents)을 진행하고 있다. NO 생성을 증가시키는 NO synthase coupling 제제 cicletanine, 내피세포의 NO synthase 유전자를 포함하는 내피세포 progenitor cell 치료법, 가용성의 guanylate cyclase을 표적으로 하는 riociguat, 키나아제 억제제, 성장인자 억제제와 세로토닌 수용체 길항제 등 여러 약물들에 대한 임상 연구를 진행하고 있다.

## 결론

폐동맥 고혈압은 사망률이 높고 완치할 수 있는 약제가 없는 실정이지만, 현재 사용되는 치료 약제들로 인해 임상적 증상의 호전, 운동 능력의 향상과 혈류역학적 개선 등을 보여주고 있으며, 질환의 조기 발견과 적절한 약제 사용이 환자의 치료에 가장 중요하다고 할 수 있다. 현재 약물 치료의 장기간의 효과는 주로 공개 임상연구의 결과를 바탕으로 하고 있다. 앞으로 폐동맥 고혈압의 발병기전과 병의 진행에 대한 이해를 바탕으로 잘 설계된 장기간의 임상 연구들을 통해 신약 개발, 유용한 생물 지표의 발견과 더 나은 치료 알고리즘의 모색이 요구된다.

**핵심용어:** 폐고혈압; 약물치료; 프로스타시클린 유도제; 엔도텔린 수용체 길항제; 포스포디에스테라제 억제제

## REFERENCES

1. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz RJ, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54(1 Suppl):S55-S66.
2. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis



- JT. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-349.
3. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, Montani D, O'Callaghan DS, Jais X, Parent F, Savale L, Natali D, Günther S, Chouat A, Chabot F, Cordier JF, Habib G, Gressin V, Jing ZC, Souza R, Simonneau G; French Pulmonary Arterial Hypertension Network. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36:549-555.
4. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Tian L, Archer SL, Gombert-Maitland M. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 2010;35:1079-1087.
5. Gombert-Maitland M, Dufton C, Oudiz RJ, Benza RL. Compelling evidence of long-term outcomes in pulmonary arterial hypertension? A clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1053-1061.
6. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, Mathier MA, McGoon MD, Park MH, Rosenson RS, Rubin LJ, Tapson VF, Varga J, Harrington RA, Anderson JL, Bates ER, Bridges CR, Eisenberg MJ, Ferrari VA, Grines CL, Hlatky MA, Jacobs AK, Kaul S, Lichtenberg RC, Lindner JR, Moliterno DJ, Mukherjee D, Pohost GM, Rosenson RS, Schofield RS, Shubrooks SJ, Stein JH, Tracy CM, Weitz HH, Wesley DJ; ACCF/AHA. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009;119: 2250-2294.
7. Fisher MR, Forfia PR, Chamara E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, Corretti MC, Hassoun PM. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:615-621.
8. Rich JD, Shah SJ, Swamy RS, Kamp A, Rich S. Inaccuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in patients with pulmonary hypertension: implications for clinical practice. *Chest* 2011;139:988-993.
9. Rich 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.
10. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Iosif V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Herve P, Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105-3111.
11. Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:394-403.
12. Rich S, Seidnitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, McLaughlin V, Francis G. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787-792.
13. Johnson SR, Mehta S, Granton JT. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: a qualitative systematic review. *Eur Respir J* 2006;28:999-1004.
14. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prosta-cyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:296-302.
15. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477-1482.
16. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, Rainisio M, Simonneau G. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780-788.
17. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, Rich S, Barst RJ, Barrett PS, Kral KM, Jöbsis MM, Loyd JE, Murali S, Frost A, Girgis R, Bourge RC, Ralph DD, Elliott CG, Hill NS, Langleben D, Schilz RJ, McLaughlin VV, Robbins IM, Groves BM, Shapiro S, Medsger TA Jr. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:425-434.
18. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, Le Gall C, Parent F, Garcia G, Herve P, Barst RJ, Simonneau G. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1433-1439.
19. Krowka MJ. Evolving dilemmas and management of portopulmonary hypertension. *Semin Liver Dis* 2006;26:265-272.
20. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinkel R, Tapson VF, Robbins IM, Olschewski H, Rubenfire M, Seeger W. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1915-1922.
21. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Speich R, Hoeper MM, Behr J, Winkler J, Sitbon O, Popov W, Ghofrani HA, Manes A, Kiely DG, Ewert R, Meyer A, Corris PA, Delcroix M, Gomez-Sanchez M, Siedentop H, Seeger W; Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-329.

22. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH, Rubin LJ. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1257-1263.
23. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
24. Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jaïs X, Simonneau G. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006;27:589-595.
25. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, Badesch DB, McGoon MD, McLaughlin VV, Roecker EB, Gerber MJ, Dufton C, Wiens BL, Rubin LJ; Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117:3010-3019.
26. Oudiz RJ, Galie N, Olschewski H, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, Badesch DB, McGoon MD, McLaughlin VV, Roecker EB, Harrison BC, Despain D, Dufton C, Rubin LJ; ARIES Study Group. Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1971-1981.
27. McGoon MD, Frost AE, Oudiz RJ, Badesch DB, Galie N, Olschewski H, McLaughlin VV, Gerber MJ, Dufton C, Despain DJ, Rubin LJ. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest* 2009;135:122-129.
28. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148-2157.
29. Carlsen J, Kjeldsen K, Gerstoft J. Sildenafil as a successful treatment of otherwise fatal HIV-related pulmonary hypertension. *AIDS* 2002;16:1568-1569.
30. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, El Fechtali E, Schmehl T, Olschewski H, Schermuly R, Weissmann N, Ghofrani HA, Grimminger F, Mayer E, Seeger W. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:922-927.
31. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, Shapiro S, White RJ, Chan M, Beardsworth A, Frumkin L, Barst RJ; Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894-2903.
32. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, Engel PJ, Kramer MR, Burgess G, Collings L, Cossons N, Sitbon O, Badesch DB; PACES Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:521-530.
33. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, Rubin LJ, Horn EM, Manes A, Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353-359.



### Peer Reviewers' Commentary

본 종설은 지금까지 완치할 수 있는 약제가 없어 높은 사망률을 보이고 있는 폐동맥 고혈압의 치료약제에 대한 정리이다. 저자들이 기술한대로 폐동맥 고혈압의 치료에 있어 가장 중요한 것은 질환의 조기 발견과 적절한 약제 사용이며, 특히 폐동맥의 재형성(remodelling)이 일어나기 전에 적절한 약제를 사용하는 것이 무엇보다도 중요하다. 반대로 심장초음파만을 이용한 폐동맥 고혈압의 진단은 위양성과 같은 여러가지 문제점을 야기할 수 있으므로, 적어도 임상경과가 전형적이지 않은 환자에서는 우심도자를 통한 진단이 필요하다. 약제의 선택과 변경은 많은 경험이 필요한 분야로 종설에서 모두 정리할 수는 없으나, 적어도 폐동맥 고혈압이 단일 질환이 아니라 여러 원인에 의해 폐동맥 고혈압이 일어나는 질환의 복합체라는 점을 이해한다면, 개별 환자의 발병 기전에 보다 가까운 약제를 선택하고 필요한 경우 병합치료를 하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 아울러 새로 개발되고 있는 약물이 향후 폐동맥 고혈압의 치료에 새로운 방향을 제시하기를 기대한다.

[정리:편집위원회]