

Clinical Application of Inhaled Nitric Oxide Therapy in Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn

Eun Hee Lee, M.D., and Byung Min Choi, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Inhaled nitric oxide (iNO) is recognized as a potent and selective pulmonary vasodilator that does not decrease systemic vascular tone. The therapeutic application of iNO in human was first described in 1991. Subsequent reports showed that iNO therapy was effective to improve oxygenation in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN). Owing to its selective pulmonary vasodilator effects, iNO therapy is an important treatment for term newborns with hypoxemic respiratory failure due to PPHN. The Food and Drug Administration of the United States of America first approved iNO in 1999 for use as a medical gas to treat hypoxic respiratory failure associated with clinical or echocardiographic evidence of pulmonary hypertension in term and late preterm neonates. Thereafter, iNO therapy is clinically applied to treat PPHN in term and late preterm neonates without consensus. In this review, we focused on the clinical practice of iNO therapy in PPHN. Based on published studies, we discuss iNO initiation and withdrawal methods, respiratory support devices that complement iNO therapy, and the patient and gas monitoring during iNO therapy.

Key Words: Nitric oxide inhalation, Newborn, Clinical practice, Persistent fetal circulation syndrome

서론

흡입 일산화질소(inhaled nitric oxide, iNO)는 전신의 혈관 긴장도(vascular tone)를 감소시키지 않으면서 폐동맥 혈관을 확장시키는 강력한 선택적 혈관확장제로 알려져 있다. iNO 치료는 1991년 Pepke-Zaba 등¹⁾에 의해 처음으로 성인에게 적용된 것이 보고되었으며, 이어 1992년 지속 폐동맥 고혈압을 가진 신생아에서도 iNO 치료를 적용하여 산소화를 향상시키는데 효과가 있다고 보고되었다^{2,3)}. iNO는 폐혈관에만 선택적으로 작용하여 확장시키는데, 특히 신생아에서 출생 이후에도 폐혈관 저항이 감소되지 않아 저산소증이 나타나는 경우에, 우좌 단락을 개선시켜 산소화를 향상시키는 데 효과적인 것으로 알려져 있다.

1999년 미국 Food and Drug Administration (FDA)에서는 만삭아와 후기 미숙아에서 임상적인 소견을 보이거나 심초음파로 확인된 폐동맥 고혈압이 동반된 저산소 호흡 부전의 경

Received: 6 January 2015

Revised: 2 March 2015

Accepted: 2 March 2015

Correspondence to:

Byung Min Choi, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Korea

University Medical Center Ansan

Hospital, #123 Jeokgeum-ro,

Danwon-gu, Ansan-si, Gyeonggi-do

425-707, Korea

Tel: +82-31-412-6557

Fax: +82-31-405-8591

E-mail: cbmin@korea.ac.kr

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All right reserved.

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.

우 iNO 치료를 승인하였다. 그 이후 신생아에서 iNO 치료는 점점 보편화되고, 만삭아 뿐 아니라 미숙아에서도 지속 폐동맥 고혈압 이외의 질환으로 iNO 치료 영역을 넓히려는 시도가 이루어지고 있다.

하지만 신생아에서의 iNO 치료에 대한 규정화된 임상지침은 부족한 상태이며 국내에서도 병원마다 다양한 치료 방침에 의해서 사용되고 있는 실정이다.

국내 식품의약품안전처에서 유일하게 승인되어 있는 iNO와 iNO 전달 장치의 임상적 적응증은 '폐동맥 고혈압을 동반한 저산소 호흡 부전이 있는 임신나이 34주 이상의 신생아'로 한정되어 있다. 따라서 본 중설에서는 이러한 적응증에서의 iNO 치료에 대한 국내 임상적 치료 지침을 마련하고자 하였으며, 지금까지 발표된 iNO 치료의 임상적 근거와 적용 방법 등에 대한 문헌들을 고찰하여 정리하였다.

iNO 치료의 시작

1. iNO 치료 시작 시점

호흡 곤란이 있는 신생아에서 산소화 정도를 가늠할 때, 산소화 지표(oxygenation index, OI)를 널리 사용하고 있다. 이는 공급하는 산소에 비해 체내에서 이용되는 산소 정도를 나타낸 것으로 신생아에서 적용되고 있는 흡입 산소 농도(fraction of inspired oxygen, FiO_2), 평균 기도압(mean airway pressure, MAP) 그리고 동맥혈 산소 분압(pressure of oxygen in arterial blood, PaO_2)을 이용하여 다음과 같은 식으로 계산할 수 있다.

$$OI = FiO_2 \times MAP / PaO_2$$

OI 값은 낮을수록 산소화가 좋은 것을 의미하는데, Trachsel 등⁴⁾은 저산소 호흡 부전을 보이는 소아에서 사망률 등 예후와의 관련성을 연구하여, OI가 저산소 호흡 부전 정도를 잘 반영하는 지표라고 하였다. 일반적으로 저산소 호흡 부전의 정도는 OI 15 미만인 경우를 경증(mild), 15-30인 경우를 중등도(moderate), 30 이상인 경우를 중증(severe)으로 분류하며, 특히 OI 40 이상인 경우를 체외 막 산소 포화(extra corporeal membrane oxygenation, ECMO) 치료가 필요한 기준으로 삼고 있다⁵⁻⁸⁾.

신생아에서의 iNO 치료에 대한 초기 연구에서는 OI 30-40 이상의 중증 저산소 호흡 부전의 경우를 연구대상으로 선정하였다⁹⁻¹¹⁾. 하지만 이후 연구들에서는 중등도의 저산소 호흡 부전이 있는 경우 즉 OI 15-30 정도인 경우를 연구대상으로 하고 있으며, 이들의 연구 결과에서 iNO 치료를 조기에 시작함으로써 산소화를 향상시킬 뿐만 아니라 입원 기간을 단축시키고 중증 저산소 호흡 부전으로의 이행도 줄일 수 있음이 밝혀졌다¹²⁻¹⁴⁾. 따라서 최근의 많은 중설들¹⁵⁻²³⁾에서는 폐동맥 고혈압이 동반된 저산소 호흡 부전

을 보이는 신생아에서 iNO 치료의 시작 시점을 중등도의 저산소 호흡 부전인 OI 15-25 이상으로 권고하고 있다.

2. iNO 치료 시작 농도

1992년 Roberts 등³⁾은 처음으로 지속 폐동맥 고혈압을 보이는 만삭아에서 iNO 치료를 시도하여 연구 결과를 발표하였다. 이들은 동물 실험²⁴⁾을 기반으로 하여 iNO 80 ppm을 30분동안 투여하였는데, 총 6명에서 iNO를 투여한 후 모든 환자에서 산소화의 향상을 보였다. 하지만 iNO 투여를 중단한 이후에는 오직 1명에서만 향상된 산소화를 유지할 수 있었다. 같은 시기에 Kinsella 등²⁾도 지속 폐동맥 고혈압을 보이는 만삭아에서 iNO를 투여하였는데, 이들은 자신들의 동물 실험²⁵⁾을 기반으로 상대적으로 낮은 용량인 iNO 10-20 ppm으로 시작하였다. 9명 신생아 중 6명에서 ECMO 치료와 같은 추가 치료 없이 호전되었으며, 이후 iNO 6 ppm의 낮은 농도로도 24시간 이상 향상된 산소화를 유지할 수 있었다고 보고하였다.

Davidson 등⁶⁾은 연구 대상을 여러 군으로 나누어 iNO 5, 20, 80 ppm으로 각각 치료를 시작하여 반응을 보이면 감량하였고, Roberts 등¹⁰⁾과 Wessel 등¹¹⁾은 iNO 80 ppm으로 시작하여 반응을 보이면 감량하였다. Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS) 연구²⁷⁾에서는 iNO 20 ppm으로 치료를 시작하였다가 반응을 보이지 않으면 iNO 80 ppm으로 증량시키는 방법을 사용하였다.

Cornfield 등²⁸⁾은 지속 폐동맥 고혈압을 가진 신생아에서 iNO 2 ppm의 매우 낮은 농도에서 iNO 치료를 시작하였으며 산소화 향상의 반응을 보이지 않는 경우에는 20 ppm으로 증량하였다. 이들의 연구에서는 초기 치료로 1시간 정도 iNO 2 ppm의 낮은 농도로 치료를 시작하였는데, 임상 증상이 악화되는 것을 줄일 수는 있었지만 산소화의 개선 효과는 없었다고 보고 하였다. 또한 iNO 2 ppm의 낮은 농도로 치료를 시작하여 iNO 20 ppm으로 증량하는 것 보다는 iNO를 투여하지 않다가 바로 iNO 20 ppm으로 치료를 시작한 경우에만 산소화의 향상을 보였다고 보고 하였다. 따라서 iNO의 초기 치료에서 20 ppm 보다 낮은 농도로 치료를 시작하는 것은 iNO의 치료에 대한 환자의 임상적 반응을 감소시키고 이로 인한 임상적 부작용을 야기한다고 보고 하였다.

이후에 보고된 Finer 등²⁹⁾의 보고에서도 낮은 농도(1-2 ppm) 보다는 비교적 높은(10-20 ppm) 농도에서 iNO 치료를 시작하는 것이 효과적이라고 보고 하였다. 또한 Tworetzky 등³⁰⁾은 폐동맥 고혈압을 보인 신생아에서 iNO 치료에 대한 폐동맥 확장에 대한 용량별 반응을 살펴본 결과 iNO 20 ppm에서 가장 효과가 좋았다고 보고하였다.

비록 일부 전문가들은 iNO를 20 ppm 이상으로 투여하더라도 효과가 없으므로, 20 ppm 이상은 사용하지 않도록 하기 위해서

iNO 치료를 10 ppm부터 시작하도록 권고하기도 하였다²³⁾. 하지만, 일반적으로 2006년 발표된 코크란 체계적 문헌고찰⁶⁾에서 언급되었듯이 일반적으로 임신나이 34주 이상의 후기 미숙아 또는 만삭아에서 20 ppm의 농도로 iNO 치료를 시작하는 것이 추천되고 있다.

치료 반응 여부에 따른 iNO 투여 농도 조절

1. iNO 치료 반응 여부 판단

iNO 치료의 목적은 저산소증을 보이는 환자에서 폐동맥을 선택적으로 확장시켜 산소화를 향상시키는데 있다. 저산소증으로 인한 다기관 부전 등 합병증을 막기 위해서, 치료에 반응이 없다면 늦기 전에 iNO 투여 농도를 증량하여 산소화를 피하여야 하겠으며, 증량 후에도 지속적으로 치료에 반응이 없다면 ECMO 치료 등 다른 치료를 고려해야 하겠다. 또한, 치료에 대한 반응이 있다면 적절하게 iNO 투여 농도를 감량하여 되도록이면 적은 농도에서 향상된 산소화를 유지시키는 것이 지속적인 iNO 흡입에 대한 부작용을 줄일 수 있겠다.

많은 무작위대조연구에서 iNO 치료에 대한 반응은 PaO₂나 OI를 이용하여 평가하였다(Table 1). Clark 등³¹⁾과 Wessel 등¹¹⁾은 PaO₂≥60 mmHg으로, Davidson 등²⁶⁾은 OK<10으로 호전되면 iNO 치료에 반응이 있는 것으로 정의하였으며, Roberts 등¹⁰⁾은 PaO₂>55 mmHg이거나 OI<40 인 경우를 치료에 반응이 있는 것으로 정의하였다. 또한 이들 지표들의 변화를 가지고 iNO 치료에 대한 반응을 평가하기도 하였는데, Finer 등²⁹⁾은 PaO₂가 20% 이

상 증가하거나 OI가 20% 이상 감소한 경우를 치료에 반응이 있는 것으로 정의하였으며, Konduri 등⁴⁾과 NINOS 연구²⁷⁾에서는 PaO₂ 변화 정도에 따라 각각 완전한 반응(≥20 mmHg), 부분적 반응(10-20 mmHg), 무반응(<10 mmHg)으로 구분하여 판단하였다.

또한, iNO 치료 이후에도 PaO₂나 OI의 향상이 없고 악화되면 치료 실패한 것으로 간주한다. Gonzalez 등³⁾은 치료 시작 후 48 시간동안 지속적으로 OI>40으로 호전이 없으면 치료에 실패한 것으로 정의하였으며, Christou 등³²⁾은 고식적 환기(conventional ventilator) 적용 중에는 OI≥40, 고빈도 환기(high frequency ventilator) 적용 중에는 OI≥60으로 호전이 없을 때 치료에 실패한 것으로 정의하였다. Barefield 등³³⁾은 iNO 80 ppm 이상 투여 하였음에도 PaO₂<80 mmHg이거나 iNO 투여 농도에 상관없이 1 시간 이상 PaO₂<40 mmHg 또는 30분이상 PaO₂<30 mmHg인 경우에는 iNO 치료에 실패한 것으로 정의하고, ECMO 치료 등 다른 치료를 시행하였다.

iNO는 작용 시간이 빠르기 때문에 치료 시작 후 1시간 이내에 대개 반응을 보이는 것으로 보고되고 있다. 6개의 무작위대조연구에 대한 메타 분석¹⁶⁾에서 iNO 치료 시작 후 30-60분 이내에 통계적으로 의미 있게 OI는 평균 9.59 감소하였고, PaO₂는 평균 45.49 mmHg 증가하였다. 따라서 치료 시작 후 1시간 이내에 상기한 정도의 반응을 보이지 않는 경우에 즉각적으로 iNO 투여 농도를 증량시키거나 다른 치료를 병행하는 것이 적절하겠다.

2. iNO 치료에 반응이 없는 경우

1) 적절한 환기와 순환 확인

처음 시작한 iNO 농도에 산소화 향상의 반응이 없는 경우에는

Table 1. Definitions of Response to Inhaled Nitric Oxide Therapy in Randomized Controlled Studies

	Response
NINOS ²⁷⁾ (1997), Konduri et al. ¹⁴⁾ (2004)	Increased of PaO ₂ (complete) ≥20 mmHg (partial) 10-20 mmHg (no) <10 mmHg
Roberts et al. ¹⁰⁾ (1997)	PaO ₂ >55 mmHg (or) OI<40
Wessel et al. ¹¹⁾ (1997), Clark et al. ³¹⁾ (2000)	PaO ₂ >60 mmHg on FiO ₂ ≤50%
Davidson et al. ²⁶⁾ (1998)	OI<10
Finner et al. ²⁹⁾ (2001)	Increased 20% of PaO ₂ (or) decreased 20% of OI
No response (Treatment failure)	
Barefield et al. ³³⁾ (1996)	PaO ₂ <80 mmHg on 80 ppm (or) PaO ₂ <40 mmHg over 1 hr
Davidson et al. ²⁶⁾ (1998)	PaO ₂ <40 mmHg
Cornfield et al. ²⁸⁾ (1999)	OI≥35
Christou et al. ³²⁾ (2000)	OI≥40 on conventional vent., OI≥60 on HFOV
Gonzalez et al. ¹³⁾ (2010)	OI>40

Abbreviations: NINOS, the Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group; PaO₂, pressure of oxygen in arterial blood; OI, oxygenation index; FiO₂, fraction of inspired oxygen; HFOV, high frequency oscillatory ventilation.

우선 환자에게서 적절한 환기가 이루어지고 있는지를 확인할 필요가 있다. iNO 치료에 성공하기 위해서는 적절한 폐 팽창이 이루어져야 하는데, 이를 위해서는 호기말 양압(positive end expiratory pressure, PEEP) 증가, 폐 계면활성제 투여, 고빈도 환기 요법 등의 사용을 고려할 수도 있겠다. 또한 혈액학적 허탈(hemodynamic collapse) 상태에서는 폐에서의 적절한 가스 교환에도 불구하고, 산소화 향상에 호전을 보이지 않는다. 적절한 혈액학적 순환을 유지하기 위해 심근수축제가 필요하지 않은지 혹은 저산소증을 유발하는 심장기형과 같은 다른 문제가 없는지 확인하여야 한다.

2) iNO 투여 농도의 증량

적절한 인공 환기 요법과 적절한 혈액학적 관리에도 불구하고 iNO 치료에 반응을 보이지 않아 PaO₂나 OI가 호전이 없다면, 다른 치료 방법을 고려하기 이전에 iNO 투여 농도를 증량하는 것이 추천되고 있다. 기존에 보고된 무작위대조연구에서는 iNO 치료 시작 농도에 반응을 보이지 않을 때 다양한 방법으로 iNO 농도를 증량하였다(Table 2). Cornfield 등²⁸⁾과 Konduri 등¹⁴⁾은 5 ppm 미만의 낮은 농도로 시작하여 반응이 없으면, 20 ppm으로 바로 증량하였다. Barefield 등³³⁾과 Finer 등²⁹⁾은 반응이 없으면 이전 농도의 2배로 증량하는 방법을 사용하였다. Sadiq 등³⁴⁾은 반응이 없으면 30분마다 10-20 ppm씩 증량하는 방법을 사용하였다.

iNO 투여 농도를 증량을 한 이후에 대한 반응은 30-60분 간격으로 평가하여, PaO₂와 OI가 호전되어 산소화가 향상되면 투여 농도를 유지하다가 감량을 고려하지만, 반응을 보이지 않으면 계속해서 반응이 있을 때까지 iNO 투여 농도를 증량한다.

iNO 치료로 허용되고 있는 최대 농도는 아직 명확히 규정된 바 없다. Davidson 등²⁶⁾은 iNO 20 ppm보다 80 ppm에서 산소화 향상에 더 효과가 있다고 보고하였고, 반면 NINOS 연구²⁷⁾에서는 iNO 20 ppm의 치료 농도에 반응이 없는 대부분에서 80 ppm에서도 반응이 없었다고 보고하였다.

또한 Davidson 등²⁶⁾은 iNO 20 ppm 보다 80 ppm으로 투여하였을 때 메트헤모글로빈(methemoglobin) 생성이 의미 있게 많았다고 보고하였고, Guthrie 등³⁵⁾은 iNO 50 ppm으로 투여하여도 20 ppm 이하로 투여하였을 때와 메트헤모글로빈 생성 정도는 차이가 없었다고 보고하였다. 따라서 ECMO 치료 등 다른 치료가 불가능한 병원에서는 iNO 치료에 반응이 없을 경우에는, 부작용을 지속적으로 감시하면서 iNO 투여 농도를 20 ppm 이상으로 서서히 증량하는 것을 허용할 수 있을 것으로 판단된다. 특히 ECMO 치료와 같은 고비용의 침습적 치료가 어려운 병원이 많은 국내 실정에서는 iNO 20 ppm의 농도로 치료를 시작하고 반응이 없을 경우에는, 부작용을 지속적으로 감시하면서, 최대 iNO 80 ppm까지 서서히 증량해 보는 것이 타당하리라 생각된다.

3) 보조 요법으로서의 약물 투여

최근에는 iNO 이외의 다른 혈관 확장제가 지속 폐동맥 고혈압에서 iNO의 대체 치료 또는 병용 치료로 이용되고 있다. cGMP나 cAMP를 파괴하는 phosphodiesterase (PDE)를 억제하는 혈관 확장제로 sildenafil이나 milrinone이 있으며, sildenafil은 무작위 대조연구에서 지속 폐동맥 고혈압의 산소화 향상에 효과가 있음이 보고 되었고^{36,37)}, 최근에는 milrinone을 투여하여 신생아의 폐동맥 고혈압에서 산소화 향상에 효과를 보았다는 증례보고도 있다³⁸⁻⁴¹⁾. 그 외 Prostaglandin 계열의 약물(iloprost, prostacyclin 등)이나 Magnesium sulfate 제제도 효과가 있다는 보고가 있다⁴²⁾. 하지만 iNO의 대체 치료 또는 병용 치료로 사용될 수 있는 이와 같은 약제들에 대한 효과와 안전에 대한 근거가 많지 않은 실정으로 향후 이들 약제들에 대한 전향적 무작위 대조군 연구가 필요하다.

4) 체외 막 산소화(ECMO) 치료

2006년 발표된 코크란 체계적 문헌고찰¹⁶⁾에 따르면, 신생아 지속적 폐동맥 고혈압 환자 중에 약 40%에서 iNO 치료에 반응하지 않거나 반응을 지속적으로 유지하지 못한다. 따라서 iNO 치료에도 불구하고 산소화가 개선되지 않는 환자에게 더 이상 산소화 향상을 위한 지속적인 iNO 치료를 유지하는 것이 합당하다는 증거는 부족한 실정이다. 그러므로 상기 방법들을 사용하였음에도 iNO 치료에 반응을 보이지 않는 경우에는 늦기 전에 iNO 치료를 중단하고 ECMO 치료를 고려하는 것이 필요하겠다.

일반적으로 OI 40 이상 또는 폐포 동맥간 산소 분압차(alveolar to arterial oxygen gradient, AaDO₂)>600 mmHg의 중증 저산소 호흡 부전의 경우를 ECMO 치료의 기준으로 하지만⁵⁻⁸⁾, 일부 연구자들은 ECMO 치료가 용이한 병원에서 iNO 치료 시작 이후 72시간이 지나 평가하였을 때 OI 25 이상 또는 AaDO₂>561 mmHg으로 비교적 저산소 호흡 부전이 심하지 않은 조기에 ECMO 치료를 권유하기도 한다^{43,44)}. 따라서 ECMO 치료 기준은 환자의 폐 손상을 예방하고 불필요한 ECMO 치료 사용을 줄이는 목적으로 각 병원의 사정에 따라 기준을 마련하는 것이 바람직하겠다.

3. iNO 치료에 반응이 있는 경우

신생아에서 지속적인 iNO 흡입으로 인해 발생할 수 있는 부작용을 예방하고 줄이기 위해서는, 향상된 산소화가 유지될 수 있는 최소의 iNO 농도를 유지하는 것이 중요하다. 따라서 적절한 시기에 iNO를 감량하고 중단함으로써 신생아에서 iNO 흡입 치료 기간을 최소화 하여야 하겠다.

1) FiO₂의 감량

iNO 치료 시작 이후 PaO₂가 증가하고 OI가 감소하는 등 산소화가 향상되는 반응을 보이면, 먼저 FiO₂를 60%까지 낮춘다²⁰⁾. 그리고 산소화가 유지될 수 있는 최소 농도로 iNO 투여 농도를 감량

Table 2. Methods of Inhaled Nitric Oxide Therapy Used in Randomized Controlled Studies

	Starting dose (ppm)	No response			Response				Duration	
		First up	time	By (ppm)	Up to (ppm)	First down time	Interval	By (ppm)		Down to (ppm)
Barefield et al. ³³⁾ (1996)	20 or 40			doubling	80			5 (1-2)	5 (5→0)	
NINOS ²⁷⁾ (1997)	20	after 30 min			80					max. 14 days
Roberts et al. ¹⁰⁾ (1997)	80				after 20 min	twice a day	10	0-40		2-8.5 days
Day et al. ⁷⁶⁾ (1997)	10					q 6 hrs				
Wessel et al. ¹¹⁾ (1997)	80				after 1hr	daily	50% of dose	5		
Kinsella et al. ⁹⁾ (1997)	20				after 4 hrs			6		24 hrs
Davidson et al. ²⁶⁾ (1998)	5, 20, 80					q 30 min-4 hrs	20% of dose	20% of starting dose		
Cornfield et al. ²⁸⁾ (1999)	0 or 2	after 1hr		20	20					
Franco-Belgian iNO Trial Group ¹²⁾ (1999)	10	after 2 hrs			20	after 2 hrs		Slowly tapering	5	
Clark et al. ³¹⁾ (2000)	20				after 4 hrs				5	96 hrs
Christou et al. ³²⁾ (2000)	40				after 1 hr	daily	gradually	0		
Finer et al. ²⁹⁾ (2001)	1-2 or 10-20	after 30-60 min		doubling		q 12 hrs	50% of dose	0.5-1		
Sadiq et al. ³⁴⁾ (2003)	10	after 30 min		10-20	80					
Konduri et al. ¹⁴⁾ (2004)	5	after 30 min			20			q 12 hrs	0.5	
Gonzalez et al. ¹³⁾ (2010)	20				after 4 hrs	q 2-4 hrs	5	5	5	24-48 hrs

Abbreviations: NINOS, Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group; max., maximum; iNO, inhaled nitric oxide.

해 나간다.

2) iNO 투여 농도의 감량

iNO 투여 농도를 감량하는 방법은 연구마다 다양하지만(Table 2), 대개 치료 시작 1-4시간 이후부터 iNO 투여 농도를 감량하여 5 ppm 미만인 될 때까지 iNO 농도를 서서히 감량한다. 캐나다 소아과학회 지침²¹⁾에서는 iNO 치료 시작 4-6시간 이후부터 4-6시간의 간격으로 투여 농도의 50%씩 감량하는 방법을 권고하고 있다.

Sokol 등⁴⁵⁾의 연구결과에 의하면, iNO 치료를 중단하는 것보다는 iNO 투여 농도를 감량하는 중에 산소화 유지가 잘 되었고, iNO 5 ppm 보다는 1 ppm에서 치료를 중단하는 것이 치료 중단 이후 지속적인 산소화 유지에 효과적이었다. 따라서 최근 보고된 미국 호흡관리 학회 지침¹⁵⁾에서는 치료 중단 전에 1 ppm까지 iNO 투여 농도를 낮추는 것을 권장하고 있다.

3) iNO 감량 중 감시

iNO 치료에 반응을 보여 iNO 투여 농도를 감량하는 동안에도 향상된 산소화가 잘 유지되는지 감시하여야 한다. iNO 투여 농도를 감량한 이후 산소화가 다시 악화되었다면 iNO 투여 농도를 다시 증량하고(Table 3), 이 때에는 이전의 4-6시간 보다 길게 24시간 정도 일정기간 유지하는 것이 추천된다^{13,31)}.

4) 치료 기간

iNO 치료의 적절한 유지기간은 아직 명확히 정립되어 있지 않

Table 3. Methods of Enhancing Inhaled Nitric Oxide Used in Randomized Controlled Studies

When oxygenation deteriorates after reducing iNO	
Roberts et al. ¹⁰⁾ (1997)	PaO ₂ <55 mmHg, raise the previous level of iNO
Davidson et al. ²⁶⁾ (1998)	PaO ₂ <40 mmHg, increase 20% of iNO
Clark et al. ³¹⁾ (2000)	PaO ₂ <60 mmHg, return to 20 ppm (starting dose)
Gonzalez et al. ¹³⁾ (2010)	Increase iNO to obtain the minimal dose necessary to keep SaO ₂ ≥88%

Abbreviations: iNO, inhaled nitric oxide; PaO₂, pressure of oxygen in arterial blood; SaO₂, arterial O₂ saturation.

다. Clark 등³¹⁾은 iNO 치료 시작 96시간 이후 이거나 생후 7일째가 되면 iNO 치료를 중단하였고, Davidson 등²⁶⁾의 연구나 NINOS 연구²⁷⁾에서는 14일 이상 치료를 유지하지 않았다. 캐나다 소아과학회 지침²¹⁾에서는 평균적으로 48-96시간 정도 치료를 유지하고 7일 이상은 하지 않을 것을 권고하고 있다.

반면, 지속 폐동맥 고혈압으로 iNO 치료에 반응을 보였다 하더라도 iNO에 대한 의존이 길어져 1주일 이상 치료를 유지해야 하는 경우도 보고 되었다. Goldman 등⁴⁶⁾의 보고에 의하면, 이런 경우에는 처음부터 높은 농도의 iNO를 필요로 하며, 선천적으로 폐저형성증 또는 이형성증을 가지고 있는 경우이었다. 따라서 iNO

치료 기간이 1주일 이상 지연될 경우에는 조직학적인 폐 형성이상이나 심장 문제와 같은 다른 원인을 고려해보아야 하겠다²¹⁾.

iNO 치료의 중단 과정

치료를 반응을 보여 iNO 투여 농도를 서서히 감량하다가 치료를 중단하게 될 경우 제기되는 문제점은 치료 중단으로 인해 저산소증이나 폐동맥 고혈압이 재발되는 것이다⁴⁷⁻⁵⁰⁾. Christenson 등⁴⁷⁾의 보고에 의하면 iNO 치료를 중단한 이후 48%에서는 동맥 산소포화도(arterial O₂ saturation, SaO₂)가 5% 이상 감소하였으며, 25.8%에서는 심박출량이나 혈압이 감소하는 혈액학적 허탈이 나타났다고 하였다.

Sokol 등⁴⁵⁾의 연구에 따르면, iNO 투여 농도를 감량할 때 보다 낮은 투여 농도(1 ppm)에서라도 치료를 유지하다가 완전히 중단할 때 PaO₂의 감소가 더 뚜렷이 나타났다. 따라서 치료 중에 투여되는 iNO 농도보다 iNO 치료 중단이 산소화에 미치는 영향이 크기 때문에 iNO 치료 중단 이후 나타날 수 있는 저산소증이나 폐동맥 고혈압을 줄이려는 노력이 필요하겠다.

Aly 등⁵¹⁾은 iNO 치료를 중단하고 저산소증이 재발하여 치료 중단을 실패하였다가 두 번째에는 중단 시도 전에 산소를 공급하였더니 치료 중단에 성공하였다고 보고한 바 있다. 그 이후 iNO 치료를 중단할 때에는 FiO₂를 치료 중단 전에 증가시켜 어느 정도의 산소를 공급하는 것이 저산소증의 재발을 막는 유효한 방법으로 추천되고 있다⁵⁾. 또한 FiO₂를 증가시키는 방법 외에도 폐혈관 확장에 도움이 되는 약제를 사용하는 방법도 iNO 치료 중단 이후 저산소증을 막는데 도움이 된다. Sildenafil, Bosentan이나 Dipyridamol 등을 iNO 치료 중단 전에 투약하여 중단 이후 저산소증을 예방했다는 보고가 있다⁵²⁻⁵⁷⁾.

iNO 치료와 함께 사용하는 호흡 보조 요법

신생아 지속 폐동맥 고혈압의 치료에 있어서 적절한 폐 확장은 산소화 향상과 iNO의 효과적인 전달을 위해 매우 중요하다. iNO 치료와 함께 사용하는 호흡 보조 요법을 침습적 환기와 비침습적 환기로 나누어 살펴보고자 한다.

1. 침습적 환기

침습적 환기에는 고식적 환기와 고빈도 진동 환기가 있는데, 이 두 방법은 모두 환기-관류 부정합(ventilation-perfusion (V/Q) mismatch)을 감소시킬 수 있으며 ECMO 치료의 필요성을 감소시키는데 유용하다고 보고 되었다^{58,59)}.

고빈도 진동 환기는 분당 300회 이상의 매우 빠른 환기수(5-25 Hz)로 빈호흡을 시켜 폐포 호흡을 유지시키는 인공환기 방식으로, 고식적 환기와 달리 호흡 주기 동안 폐 용적이 비교적 안정되고 일정하게 유지되는 장점이 있다. 또한 비교적 높은 기도내압을 사용할 수 있어 적절하고 효과적인 폐포 동원(recruitment)이 가능하다.

Clark 등⁵⁸⁾은 호흡 부전을 보이는 임신나이 34주 이상의 후기 미숙아 및 만삭아를 대상으로 한 고식적 환기와 고빈도 진동 환기의 비교 연구에서, 두 방법의 산소화 향상 정도는 차이가 없었으나, 치료 실패의 경우 교차 시험 적용하였을 때 고식적 환기보다 고빈도 진동 환기에서 산소화에 더 효과가 있었다고 보고하였다.

또한 폐동맥 고혈압을 지닌 신생아를 대상으로 한 연구에서 iNO 치료 중에 고식적 환기와 고빈도 진동 환기를 비교하여 보았을 때, 두 방법의 산소화 향상 정도는 차이가 없었으나 고식적 환기보다 고빈도 진동 환기에서 빠른 시간에 산소화 향상을 보여 적절한 폐포 동원이 더 효과적인 것으로 보고 되었다^{9,60,61)}.

2. 비침습적 환기

최근에는 비침습적 환기 방법 중에도 iNO 치료를 병행하려는 시도가 있어왔다. 2002년에 처음으로 비강 지속적 양압 환기 요법(nasal continuous positive airway pressure)에 iNO 치료를 접목하여 효과적으로 iNO가 전달될 수 있음을 발표하였고⁶²⁾, 이후 신생아에게 사용할 수 있는 헬멧 형태의 지속적 양압 환기 요법에서도 iNO 치료가 가능하다고 보고 되었다⁶³⁾. 하지만 상기한 보고는 모두 실험적인 연구로 임의로 만든 일산화질소 가스 혼합기를 이용한 것이었다. 최근에 임상적으로 비침습적 환기 방법인 비강 캐눌라나 산소 후드를 이용하여 iNO 치료를 시행하고 성공적이었던 보고가 있으나^{64,65)}, 이 또한 사례 보고와 예비 연구 결과 보고 형태로, 앞으로 비침습적 환기 요법을 통한 iNO 치료의 임상적 적용을 위해서는 더 많은 연구가 필요할 것이다.

iNO 치료 중 감시

iNO 치료를 시행 받는 환자들은 임상적인 환자 상태, 가스 상태, 치료에 의한 부작용에 대한 감시가 필요하다.

1. 임상적인 환자 상태 감시

iNO 치료를 받는 환자는 심폐기능의 저하를 보인 경우이므로, iNO 치료를 받는 동안 지속적인 심폐기능의 감시가 필요하겠다. 집중치료의 기본인 생체징후 감시가 iNO 치료 내내 지속적으로 이루어져야 할 것이고, 치료를 중단한 이후에 저산소증이나 폐동맥 고혈압의 재발 여부를 확인하기 위해서도 지속적인 감시는 필

요하겠다.

동맥관이 닫히지 않은 상태에서는 동맥관 전(pre-ductal)과 후(post-ductal)의 SaO₂를 감시하는 방법이 임상적으로 유용하다. 동맥관 후의 SaO₂가 동맥관 전의 SaO₂에 비해 10% 이상으로 낮다면 폐동맥 고혈압에 의한 의미 있는 우-좌 단락을 의미하며, iNO 치료에 대한 반응을 보인다면 이 차이가 점차 감소할 것이다.

심장기능의 객관적인 측정을 위해 심초음파 검사가 매우 유용하다. 삼첨판 역류나 동맥관 또는 난원공을 통한 우-좌 단락의 여부로 폐동맥 고혈압을 확인할 수 있으며, 단락 정도에 따라 폐동맥 고혈압의 정도를 확인할 수 있겠다. 비록 숙련된 자의 지속적인 검사 시행이 필요하여 제한적이기는 하지만, 폐동맥 고혈압의 정도나 iNO 치료에 대한 반응을 객관적인 지표를 통해 확인할 수 있는 좋은 방법이라 하겠다.

2. 가스 감시

현재 사용되고 있는 iNO 전달 장비(800 ppm 가스통 사용)로는 iNO를 20 ppm으로 투여하게 되면 FiO₂가 평균 2.5% 정도 감소하게 되고⁶⁶⁾, 20 ppm 이상으로 증량할수록 실제로 공급되는 FiO₂는 점점 감소하게 된다. 따라서 iNO 치료 중에 설정한대로 적절한 FiO₂가 공급되고 있는지 감시가 필요하다.

일산화질소(NO)와 이산화질소(NO₂)는 국가적으로 산업안전보건법을 통하여 관리하는 독성 물질 중의 하나이다. NO는 일종의 자유 산소 라디칼(free oxygen radical)로서 폐에서 독성 물질의 합성을 유발하기도하며, 고용량(5,000-20,000 ppm)의 NO는 폐에 직접적인 독성 효과를 나타낸다^{67,68)}. 또한 NO로 인한 폐 계면활성제의 불활성이나 생산 감소를 통해 폐 손상이 발생할 수도 있다^{69,70)}. NO가 공기 중의 산소와 결합하여 생성되는 NO₂도 폐포의 투과성에 영향을 미치고 기도 반응을 감소 시키는 등 폐 기능을 저하시키는 독성 효과를 나타낼 수 있다^{71,72)}. 따라서 iNO 치료 중에 NO와 NO₂에 대한 감시는 필수적이다.

환자에게 공급되는 NO의 농도와 치료 중 발생되어 환자에게 전달되는 NO₂의 농도를 정확히 감시하기 위해서는 되도록 환자와 가까운 환기 회로에서 감시용 가스를 채취해야 하겠다. 임상적인 감시 기준이 확립되어 있지는 않지만, Davidson 등²⁶⁾은 80 ppm의 고농도로 NO를 투여하였을 때 NO₂가 의미 있게 증가(2-3 ppm)하였음을 보고하였으며, 미국 호흡관리 학회 지침¹⁵⁾에서는 독성 가스 노출의 예방을 위한 NO₂ 감시의 상위 기준을 2 ppm으로 할 것을 제시한 바 있다.

이전에는 환자뿐 아니라 iNO 치료에 참여하는 의료진의 건강을 염려하여, 정기적으로 발생된 NO₂를 제거해주는 시스템이 NO 전달 장비에 포함이 되어 있었다. 하지만 여러 연구 결과를 통해서 iNO 치료에 참여하는 의료진의 NO와 NO₂ 노출은 의미 있을 정도로 크지 않으며⁷³⁾, 심지어 환자이송 중에 iNO 치료를 시행하여

도 비행기와 같은 폐쇄된 공간에서도 NO나 NO₂의 농도가 높지 않음이 밝혀져, 더 이상 가스 제거 시스템은 iNO 치료에서 필수 장비로 인식되고 있지 않다.

3. 유해 효과 감시

메트헤모글로빈이란 정상적인 2가 철(Fe²⁺)이 아닌 3가 철(Fe³⁺)과 결합하여 산소와의 결합력이 감소하고 결국 산소 운반 능력이 감소하게 된 헤모글로빈 형태이다. 메트헤모글로빈은 1% 미만이면 정상이지만, 10% 이상으로 증가하였을 때 청색증이 나타나게 된다. iNO 치료를 오랫동안 지속하면 체내의 메트헤모글로빈형성이 증가하게 되는데, 메트헤모글로빈의 혈중 농도는 투여하는 iNO의 농도와 비례하여 증가하기도 하지만⁷⁴⁾, iNO에 노출된 시간과도 관련되어 결과적으로 iNO의 누적 용량과 상관관계가 있다⁷⁵⁾. 따라서 iNO 치료를 시행하는 동안 혈중 메트헤모글로빈농도에 대한 지속적인 감시가 필요하겠다. 미국 호흡관리학회 지침¹⁵⁾에서는 iNO 치료 시작 이후 8시간, 24시간 그리고 이후 매일 메트헤모글로빈혈중 농도를 감시하도록 권고 하였으며, 5% 이상일 때 iNO 치료를 중단할 것을 권고하였다.

결론

임신나이 34주 이상의 신생아에서 지속 폐동맥 고혈압으로 인한 저산소증이 있는 경우, 일반적으로 OI 15-25 이상인 경우에 iNO 치료를 시작하게 되며, iNO 20 ppm의 농도로 시작하도록 권고되고 있다. 치료에 대한 반응은 PaO₂이나 OI와 같은 객관적인 지표를 이용하여 산소화 향상 여부를 평가하며, 치료 시작 1시간 이내에 치료에 대한 반응을 평가하여 이에 따른 iNO 투여 농도의 증량 또는 유지를 고려한다.

iNO 치료에 반응을 보여 산소화 향상이 나타난다면, 4-6시간 정도 치료를 유지한 이후에 천천히 농도를 감량하여 iNO 1 ppm까지 낮추어 간다. iNO 치료를 중단하기 전에 환자의 상태를 고려하여 FiO₂를 다소 증가시켜 iNO 치료를 중단한다면, 이후 발생할 수 있는 저산소증이나 폐동맥 고혈압의 재발을 방지할 수 있겠다.

iNO 치료에 산소화 향상의 반응이 없는 경우에는 환자에게서 적절한 환기와 혈액학적 순환을 유지하고 있는지 혹은 다른 심장 질환은 없는지 확인을 하고, 지속적으로 iNO 치료의 부작용을 감시하면서 iNO 투여 농도를 80 ppm까지 환자의 상태를 고려하여 서서히 증량할 수 있으며, 늦기 전에 다른 대체 치료 및 병용 치료를 고려해야 한다.

산소화가 유지되는 최소의 iNO 농도에서 치료를 유지하는 것을 목표로 치료 중 감시가 필요하다. SaO₂나 혈액학적 감시를 통한 환자 상태의 변화를 지속적으로 감시해야 하며, 치료에 대한 부작용

을 예방하기 위하여 NO, NO₂와 혈중 메트헤모글로빈 농도를 지속적으로 감시해야 한다.

iNO 치료는 지속 폐동맥 고혈압으로 호흡 부전을 보이는 신생아에서 매우 효과적인 치료 방법이다. 하지만 임상적 적용 방법에 대한 표준 지침이 없는 가운데, 기존의 구조 요법(rescue therapy)으로써가 아닌 조기에 치료를 시작을 하는 것이 더 좋은 예후를 보일지, 부작용을 동반하지 않는 적절한 iNO 투여 농도와 치료 기간은 얼마인지에 대해서는 좀 더 많은 연구가 필요하겠다. 또한, 치료에 반응을 보이지 않거나 iNO 투여 농도를 감량 또는 중단한 이후 나타나는 저산소증 또는 폐동맥 고혈압 재발에 대한 대책으로 PDE 억제제와 같은 다른 폐동맥 고혈압 치료 방법과 iNO 치료를 병행 하는 것에 대한 많은 임상적 연구가 필요하겠다.

REFERENCES

- 1) Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991; 338:1173-4.
- 2) Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, Abman SH. Low-dose inhalation nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992;340:819-20.
- 3) Roberts JD, Polaner DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992;340:818-9.
- 4) Trachsel D, McCrindle BW, Nakagawa S, Bohn D. Oxygenation index predicts outcome in children with acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:206-11.
- 5) Bahrami KR, Van Meurs KP. ECMO for neonatal respiratory failure. *Semin Perinatol* 2005;29:15-23.
- 6) Beck R, Anderson KD, Pearson GD, Cronin J, Miller MK, Short BL. Criteria for extracorporeal membrane oxygenation in a population of infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr Surg* 1986;21:297-302.
- 7) Elbourne D, Field D, Mugford M. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD001340. doi:10.1002/14651858.cd001340.
- 8) Ford JW. Neonatal ECMO: Current controversies and trends. *Neonatal Netw* 2006;25:229-38.
- 9) Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, Goldberg RN, Bancalari E, Mayock DE, et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1997;131:55-62.
- 10) Roberts JD, Jr., Fineman JR, Morin FC, 3rd, Shaul PW, Rimar S, Schreiber MD, et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. The Inhaled Nitric Oxide Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:605-10.
- 11) Wessel DL, Adatia I, Van Marter LJ, Thompson JE, Kane JW, Stark AR, et al. Improved oxygenation in a randomized trial of inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 1997;100:E7.
- 12) Franco-Belgium Collaborative NO Trial Group. Early compared with delayed inhaled nitric oxide in moderately hypoxaemic neonates with respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:1066-71.
- 13) Gonzalez A, Fabres J, D'Apremont I, Urcelay G, Avaca M, Gandolfi C, et al. Randomized controlled trial of early compared with delayed use of inhaled nitric oxide in newborns with a moderate respiratory failure and pulmonary hypertension. *J Perinatol* 2010;30:420-4.
- 14) Konduri GG, Solimano A, Sokol GM, Singer J, Ehrenkranz RA, Singhal N, et al. A randomized trial of early versus standard inhaled nitric oxide therapy in term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure. *Pediatrics* 2004; 113:559-64.
- 15) DiBlasi RM, Myers TR, Hess DR. Evidence-based clinical practice guideline: inhaled nitric oxide for neonates with acute hypoxic respiratory failure. *Respir Care* 2010;55:1717-45.
- 16) Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD000399. doi:10.1002/14651858.CD000399.pub2.
- 17) Kinsella JP. Inhaled nitric oxide in the term newborn. *Early Hum Dev* 2008;84:709-16.
- 18) Konduri GG, Kim UO. Advances in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Clin North Am* 2009;56:579-600, Table of Contents.
- 19) Muraca MC, Negro S, Sun B, Buonocore G. Nitric oxide in neonatal hypoxemic respiratory failure. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25 Suppl 1:47-50.
- 20) Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. *Semin Perinatol* 2014;38:78-91.
- 21) Peliowski A; Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Inhaled nitric oxide use in newborns. *Paediatr Child Health* 2012;17:95-100.
- 22) Soll RF. Inhaled nitric oxide in the neonate. *J Perinatol* 2009;29 Suppl 2:S63-7.
- 23) Teng RJ, Wu TJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Formos Med Assoc* 2013;112:177-84.
- 24) Roberts JD, Jr., Chen TY, Kawai N, Wain J, Dupuy P, Shimouchi A, et al. Inhaled nitric oxide reverses pulmonary vasoconstriction in the hypoxic and acidotic newborn lamb. *Circ Res* 1993;72:246-54.
- 25) Kinsella JP, McQueston JA, Rosenberg AA, Abman SH. Hemo-

- dynamic effects of exogenous nitric oxide in ovine transitional pulmonary circulation. *Am J Physiol* 1992;263:H875-80.
- 26) Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, Dudell G, Damask M, Straube R, et al. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. The I-NO/PPHN Study Group. *Pediatrics* 1998;101:325-34.
- 27) 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.
- 28) Cornfield DN, Maynard RC, deRegnier RA, Guiang SF, 3rd, Barbato JE, Milla CE. Randomized, controlled trial of low-dose inhaled nitric oxide in the treatment of term and near-term infants with respiratory failure and pulmonary hypertension. *Pediatrics* 1999;104:1089-94.
- 29) Finer NN, Sun JW, Rich W, Knodel E, Barrington KJ. Randomized, prospective study of low-dose versus high-dose inhaled nitric oxide in the neonate with hypoxic respiratory failure. *Pediatrics* 2001;108:949-55.
- 30) Tworetzky W, Bristow J, Moore P, Brook MM, Segal MR, Brasch RC, et al. Inhaled nitric oxide in neonates with persistent pulmonary hypertension. *Lancet* 2001;357:118-20.
- 31) Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Perez JA, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. *N Engl J Med* 2000;342:469-74.
- 32) Christou H, Van Marter LJ, Wessel DL, Allred EN, Kane JW, Thompson JE, et al. Inhaled nitric oxide reduces the need for extracorporeal membrane oxygenation in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Crit Care Med* 2000;28:3722-7.
- 33) Barefield ES, Karle VA, Phillips JB, 3rd, Carlo WA. Inhaled nitric oxide in term infants with hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr* 1996;129:279-86.
- 34) Sadiq HF, Mantych G, Benawra RS, Devaskar UP, Hocker JR. Inhaled nitric oxide in the treatment of moderate persistent pulmonary hypertension of the newborn: a randomized controlled, multicenter trial. *J Perinatol* 2003;23:98-103.
- 35) Guthrie SO, Walsh WF, Auten K, Clark RH. Initial dosing of inhaled nitric oxide in infants with hypoxic respiratory failure. *J Perinatol* 2004;24:290-4.
- 36) Baquero H, Soliz A, Neira F, Venegas ME, Sola A. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. *Pediatrics* 2006;117:1077-83.
- 37) Vargas-Origel A, Gomez-Rodriguez G, Aldana-Valenzuela C, Vela-Huerta MM, Alarcon-Santos SB, Amador-Licon N. The use of sildenafil in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Perinatol* 2010;27:225-30.
- 38) Bassler D, Choong K, McNamara P, Kirpalani H. Neonatal persistent pulmonary hypertension treated with milrinone: four case reports. *Biol Neonate* 2006;89:1-5.
- 39) McNamara PJ, Laique F, Muang-In S, Whyte HE. Milrinone improves oxygenation in neonates with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Crit Care* 2006;21:217-22.
- 40) McNamara PJ, Shivananda SP, Sahni M, Freeman D, Taddio A. Pharmacology of milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn and suboptimal response to inhaled nitric oxide. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:74-84.
- 41) Tziialla C, Cerbo RM, Perotti G, Stronati M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn refractory to inhaled nitric oxide-treated with milrinone: a case report. *Turk J Pediatr* 2010;52:78-80.
- 42) Rao S, Bartle D, Patole S. Current and future therapeutic options for persistent pulmonary hypertension in the newborn. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8:845-62.
- 43) Kossel H, Bauer K, Kewitz G, Karaca S, Versmold H. Do we need new indications for ECMO in neonates pretreated with high-frequency ventilation and/or inhaled nitric oxide? *Intensive Care Med* 2000;26:1489-95.
- 44) van Berkel S, Binkhorst M, van Heijst AF, Wijnen MH, Liem KD. Adapted ECMO criteria for newborns with persistent pulmonary hypertension after inhaled nitric oxide and/or high-frequency oscillatory ventilation. *Intensive Care Med* 2013;39:1113-20.
- 45) Sokol GM, Fineberg NS, Wright LL, Ehrenkranz RA. Changes in arterial oxygen tension when weaning neonates from inhaled nitric oxide. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:14-9.
- 46) Goldman AP, Tasker RC, Haworth SG, Sigston PE, Macrae DJ. Four patterns of response to inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 1996;98:706-13.
- 47) Christenson J, Lavoie A, O'Connor M, Bhorade S, Pohlman A, Hall JB. The incidence and pathogenesis of cardiopulmonary deterioration after abrupt withdrawal of inhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1443-9.
- 48) Francoise M, Gouyon JB, Mercier JC. Hemodynamics and oxygenation changes induced by the discontinuation of low-dose inhalational nitric oxide in newborn infants. *Intensive Care Med* 1996;22:477-81.
- 49) Lavoie A, Hall JB, Olson DM, Wylam ME. Life-threatening effects of discontinuing inhaled nitric oxide in severe respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1985-7.
- 50) Miller OI, Tang SF, Keech A, Celermajer DS. Rebound pulmonary hypertension on withdrawal from inhaled nitric oxide. *Lancet* 1995;346:51-2.
- 51) Aly H, Sahni R, Wung JT. Weaning strategy with inhaled nitric

- oxide treatment in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76:F118-22.
- 52) Atz AM, Wessel DL. Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal. *Anesthesiology* 1999;91:307-10.
- 53) Behrends M, Beiderlinden M, Peters J. Combination of sildenafil and bosentan for nitric oxide withdrawal. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:155-7.
- 54) Buysse C, Fonteyne C, Dessy H, De Laet MH, Biarent D. The use of dipyridamole to wean from inhaled nitric oxide in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2001;36:1864-5.
- 55) Ivy DD, Kinsella JP, Ziegler JW, Abman SH. Dipyridamole attenuates rebound pulmonary hypertension after inhaled nitric oxide withdrawal in postoperative congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:875-82.
- 56) Keller RL, Hamrick SE, Kitterman JA, Fineman JR, Hawgood S. Treatment of rebound and chronic pulmonary hypertension with oral sildenafil in an infant with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:184-7.
- 57) Saiki Y, Nitta Y, Tsuru Y, Tabayashi K. Successful weaning from inhaled nitric oxide using dipyridamole. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:837-9.
- 58) Clark RH, Yoder BA, Sell MS. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillation and conventional ventilation in candidates for extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1994;124:447-54.
- 59) Engle WA, Yoder MC, Andreoli SP, Darragh RK, Langefeld CD, Hui SL. Controlled prospective randomized comparison of high-frequency jet ventilation and conventional ventilation in neonates with respiratory failure and persistent pulmonary hypertension. *J Perinatol* 1997;17:3-9.
- 60) Hoehn T, Krause M, Hentschel R. High-frequency ventilation augments the effect of inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Eur Respir J* 1998;11:234-8.
- 61) Kinsella JP, Abman SH. High-frequency oscillatory ventilation augments the response to inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn: Nitric Oxide Study Group. *Chest* 1998;114:100S.
- 62) Lindwall R, Frostell CG, Lonnqvist PA. Delivery characteristics of a combined nitric oxide nasal continuous positive airway pressure system. *Paediatr Anaesth* 2002;12:530-6.
- 63) Trevisanuto D, Doglioni N, Micaglio M, Zanardo V. Feasibility of nitric oxide administration by neonatal helmet-CPAP: a bench study. *Paediatr Anaesth* 2007;17:851-5.
- 64) Nair J, Orié J, Lakshminrusimha S. Successful treatment of a neonate with idiopathic persistent pulmonary hypertension with inhaled nitric oxide via nasal cannula without mechanical ventilation. *AJP Rep* 2012;2:29-32.
- 65) Ambalavanan N, El-Ferzli GT, Roane C, Johnson R, Carlo WA. Nitric oxide administration using an oxygen hood: a pilot trial. *PLoS One* 2009;4:e4312.
- 66) Young JD, Roberts M, Gale LB. Laboratory evaluation of the I-NOvent nitric oxide delivery device. *Br J Anaesth* 1997;79:398-401.
- 67) Hess D, Bigatello L, Hurford WE. Toxicity and complications of inhaled nitric oxide. *Respir Care Clin N Am* 1997;3:487-503.
- 68) Crow JP, Beckman JS. The role of peroxynitrite in nitric oxide-mediated toxicity. *Curr Top Microbiol Immunol* 1995;196:57-73.
- 69) Hallman M, Bry K, Turbow R, Waffarn F, Lappalainen U. Pulmonary toxicity associated with nitric oxide in term infants with severe respiratory failure. *J Pediatr* 1998;132:827-9.
- 70) Haddad IY, Pataki G, Hu P, Galliani C, Beckman JS, Matalon S. Quantitation of nitrotyrosine levels in lung sections of patients and animals with acute lung injury. *J Clin Invest* 1994;94:2407-13.
- 71) Rasmussen TR, Kjaergaard SK, Tarp U, Pedersen OF. Delayed effects of NO₂ exposure on alveolar permeability and glutathione peroxidase in healthy humans. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:654-9.
- 72) Bylin G, Lindvall T, Rehn T, Sundin B. Effects of short-term exposure to ambient nitrogen dioxide concentrations on human bronchial reactivity and lung function. *Eur J Respir Dis* 1985;66:205-17.
- 73) Phillips ML, Hall TA, Sekar K, Tomey JL. Assessment of medical personnel exposure to nitrogen oxides during inhaled nitric oxide treatment of neonatal and pediatric patients. *Pediatrics* 1999;104:1095-100.
- 74) Riddle EM, Feltes TF, Rosen K, Fraley JK, Mott AR, Kovalchin JP. Association of nitric oxide dose and methemoglobin levels in patients with congenital heart disease and pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2002;90:442-4.
- 75) Salguero KL, Cummings JJ. Inhaled nitric oxide and methemoglobin in full-term infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pulm Pharmacol Ther* 2002;15:1-5.
- 76) Day RW, Allen EM, Witte MK. A randomized, controlled study of the 1-hour and 24-hour effects of inhaled nitric oxide therapy in children with acute hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1997;112:1324-31.