

2008 Update in Treatment of Hypertension

한림의대 신장내과

이 영 기

본태성 고혈압에서 신장의 역할

전체 고혈압 환자의 90% 이상은 정확한 원인을 알 수 없는 본태성 고혈압이다. 부모 중에 고혈압 환자가 있는 경우에 고혈압 발생율이 2배 가량 높기 때문에 유전적인 요소가 고혈압 발생에 관여하며, 여러 가지 환경 인자가 이에 영향을 미치는 것으로 보인다. 고혈압의 중요한 병태생리학적 기전으로는 교감신경계와 레닌-안지오텐신-알도스테론계 (RAS)의 항진이 제시되고 있으며, 최근에는 **endothelial dysfunction**과 혈관 재형성도 고혈압의 결과이라기 보다는 원인으로 생각되고 있다. 비록 여러 가지 인자가 고혈압 발생에 관여하지만, 고혈압 발생이 지속적으로 유지되는 데는 신장이 가장 중요한 역할을 한다. 본태성 고혈압 환자들은 일반인에 비해 신장에서 염분을 배출하는데 더 많은 압력이 필요하며, 신장에서 염분과 수분을 조절하는 유전자에 이상이 있는 경우에도 고혈압이 발생하는 것으로 보고되었다¹⁾.

최근의 고혈압 치료지침

1. 2006 NICE/BHS

2006년 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)와 British Hypertension Society (BHS)는 고혈압의 치료지침을 발표하였는데²⁾, 베타 차단제 사용이 새로운 당뇨병 발생을 증가시키는 것으로 보고되어 일차 치료약제 선택에 있어서 베타 차단제를 제외하도록 권고하였다. 또한 나이와 인종에 따라 항고혈압 약물에 대한 반응이 다르므로 55세 미만의 환자에서는 ACE 억제제 또는 ARB를, 55세 이상의 환자와 흑인에서는 칼슘 차단제 또는 이뇨제를 일차 치료약제로 추천하였다. 병합요법이 필요한 경우에는 우선 ACE 억제제 (ARB)에 칼슘 차단제 또는 이뇨제를 사용하도록 권고하였다.

2. 2007 ESH/ESC

2007년 European Society of Hypertension (ESH)과 European Society of Cardiology (ESC)는 고혈압에 대한 치료지침을 개정하였다³⁾. 심혈관계 질환 감소에 대한 항고혈압 약물의 효과, 혈압 측정방법, 24시간 혈압과 가정혈압 (home BP)의 중요성에 대해서는 JNC VII과 인식을 같이하고 있다. ESH/ESC 가이드라인은 표적기관 손상에 대해 중요성을 둔 반면, JNC VII은 경제적인 관점을 우선하였으며, 보다 단순한 구조를 가지고 있다. ESH/ESC 가이드라인에서는 혈압을 **optimal, normal, high normal**과 **grade 1, grade 2, grade 3 hypertension, isolated systolic hypertension**으로 분류하였으며, 혈압 수준과 위험인자, 당뇨병, 표적장기 손상 유무에 따라 **total cardiovascular risk**를 구분하였다. 목표혈압은 140/90 mmHg 미만이지만, 당뇨병, 뇌졸중, 심근경색, 신기능 이상, 단백뇨가 있는 경우에는 목표혈압을 130/80 mmHg 미만으로 하였다. 항고혈압 치료에 있어서는 다섯 종류의 항고혈압 약물을 모두 일차 선택약제로 사용할 수 있으며, 목표 혈압보다 수축기 혈압이 20 mmHg 이상, 이완기 혈압이 10 mmHg 이상 높은 경우에는 초기부터 병합요법을 고려할 것을 권고하였다. 다만 당뇨병의 위험이 있거나 대사증후군 환자에서는 베타 차단제와 이뇨제의 병합요법은 피하도록 하였다.

고혈압 치료의 일차 선택약제

Compelling indication에 해당되지 않는 환자에서 고혈압 치료의 일차 선택약제로 어느 약물이 가장 적절한가에 대해서는 확실한 답이 없지만, ALLHAT 연구에서는 thiazide의 중요성을 강조하였으며, ASCOT 연구에서는 베타 차단제를 일차 선택약제에 포함하지 않을 것을 제시하였다. JNC VII에서는 단순 고혈압 환자의 일차 선택 약제로 경제적 잇점이 있는 thiazide를 권장하였다. 그러나 thiazide는 당뇨병 발생과 저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 고요산혈증, 발기부전 등과 같은 부작용이 있어, JNC VII에서 제시하였던 것과 같이 다른 항고혈압 약물에 비해 우선적으로 고려해야 하는 항고혈압제인가에 대해서는 논란의 여지가 있다. ACE 억제제는 심부전, 좌심실 기능부전, 심근경색, 당뇨병, 단백뇨가 있는 만성신질환 환자에서 일차 선택약제로 사용되며, 베타 차단제는 심근경색, 안정적인 심부전, 심방세동이 있는 환자에서 먼저 고려되어야 한다. 칼슘 차

단제는 특별한 적응증은 없으나 협심증, 심방세동, 만성폐쇄성 폐질환 환자에서 유용하다.

병합요법

1. ACE 억제제와 ARB

ACE 억제제와 ARB는 모두 RAS를 차단하지만 작용기전이 다르므로, 두 약물의 병합요법으로 좀더 완벽하게 RAS를 차단하는 것을 기대할 수 있다. ACE 억제제와 ARB 병합요법은 단백뇨 감소와 신보호 효과가 있는 것으로 보고되었으나 심혈관 질환 발생을 감소시키는데 대해서는 분명하지 않다. 최근에 발표된 ONTARGET 연구에서는 심혈관 질환이나 당뇨병이 있는 고위험군 환자 25,620명을 대상으로 하여 평균 56개월간 ACE 억제제, ARB 단독 투여와 병합요법의 효과를 비교하였다⁴⁾. 심혈관 질환의 발생과 사망에 있어 단독 투여와 병합요법 사이에 차이는 없었으나, 병합요법 환자에서 오히려 저혈압, 신기능 감소 등의 부작용 발생이 더 많았다.

2. ACE 억제제 (ARB)와 이뇨제

ACE 억제제 (또는 ARB)는 RAS를 차단하고 새로운 당뇨병 발생을 감소시키지만 고칼륨혈증을 유발할 수 있다. 반면 thiazide 이뇨제는 혈청 칼륨 수치는 감소시키지만 당뇨병 발생이 증가하며 RAS가 활성화되는 문제가 있다. 따라서 ACE 억제제 (ARB)와 이뇨제의 병합요법은 각 약제의 단점을 서로 보완하기 때문에 JNC VII과 2006 NICE/BHS, 2007 ESH/ESC에서도 병합요법으로 추천되고 있다.

3. ACE 억제제 (ARB)와 칼슘 차단제

ACE 억제제 (또는 ARB)와 칼슘 차단제의 병합요법도 상호 보완적인 효과를 가지며, 칼슘 차단제에 의한 부종과 RAS 활성화 효과가 ACE 억제제 (ARB)에 의해 억제된다.

고혈압 치료에 관련한 문제들

1. ARB-MI paradox

ARB를 투여할 경우 다른 항고혈압 약물에 비해 심근경색 발생이 증가하는지에 대해서는 논란이 있다⁵⁾. VALUE 연구에서 ARB 사용군이 대조군에 비해 심근경색 발생이 유의하게 증가하였고, 다른 연구에서도 ARB 사용군이 ACE 저해제에 비해 심근경색 발생이 약간 높은 경향을 보였다. 이에 대해 ARB에 의한 AT2의 자극이 심장 근육세포와 내피세포에 미치는 영향으로 심근경색 발생이 증가하였을 것이라는 의견이 제시되었으나 아직 확실하지 않다.

2. J-curve

65세 미만에서는 혈압이 증가함에 따라 심혈관 질환 발생이 증가하지만, 65세 이상에서는 이완기 혈압이 너무 낮을 경우에도 심혈관 질환 발생이 증가하였다. 그러나 이완기 혈압 감소에 의한 사망률 증가는 치료군과 비치료군 모두에서 나타나며 심혈관계 사망에 특이적이지 않아서, 항고혈압 치료에 의한 영향이라기 보다는 환자의 영양상태 저하에 따른 혈압 감소일 가능성도 있다. J-curve에 대해서는 아직 논란이 있으나 노인 환자에서는 목표 혈압에 도달하기 위해 이완기 혈압이 65 mmHg 이하로 내려가지 않도록 하는 것이 권장되고 있다.

3. Prehypertension

혈압 115/75 mmHg 이상에서는 혈압과 심혈관계 질환 발생에 연속적인 상관관계가 나타나며, 고혈압은 아니지만 130-139/85-89 mmHg인 경우에도 정상 혈압에 비해 심혈관 질환 발생이 증가하였다. 따라서 위험인자가 있는 경우에는 고혈압이 아니더라도 적극적인 혈압 관리가 필요하다. 비약물적 요법은 혈압 강하 효과가 크지 않으며, prehypertension 환자에서 ARB를 투여한 결과 고혈압 발생이 유의하게 감소되었다.

4. New-onset DM

고혈압 환자는 정상 혈압에 비해 당뇨병이 발생할 가능성이 높으며, ALLHAT 연구에서도 10%의 환자에서 당뇨병이 발생하

었다. ACE 저해제와 ARB는 당뇨병 발생의 위험을 낮추지만 이노제와 베타 차단제의 경우에는 당뇨병 발생이 증가하였다.

5. 뇌졸중과 치매

뇌졸중 예방에 있어서는 thiazide, dihydropyridine계 칼슘 차단제, ARB가 베타 차단제나 ACE 저해제보다 효과적이라는 보고들이 있었다. 특히 ARB의 경우 AT2 수용체의 자극에 의해 혈압 감소효과와 무관하게 뇌졸중을 발생을 감소시키는 효과가 있었다⁶⁾. 고혈압은 혈관성 치매뿐만 아니라 알츠하이머병 발생도 증가시키며, 이는 항고혈압 치료에 의해 감소될 수 있다. 특히 칼슘 차단제는 neuron의 세포내 free calcium을 감소시켜 알츠하이머병 발생을 감소시키는 것으로 보고되었다.

새로운 고혈압 치료

1. Renin inhibitor

Aliskiren은 새로운 레닌억제제로서 angiotensinogen이 angiotensin I으로 전환되는 것을 억제한다. 하루 한번 복용 (150-300 mg)으로 혈압을 효과적으로 낮추며, 경증 및 중등도 고혈압에서 이노제나 라미프릴보다 우수한 강압효과를 보였다. 단독요법 또는 병합요법으로 사용이 가능하며, 국내에서도 임상연구가 진행되어 조만간 사용이 가능할 것으로 보인다.

2. Eplerenone

Spirolactone은 비선택적 알도스테론 차단제로 심부전에서 생존율을 높이는 것으로 보고되었으나, 월경불순, 여성형 유방, 발기부전 등의 부작용이 잘 나타난다. Eplerenone은 선택적 알도스테론 차단제로 이러한 부작용이 거의 나타나지 않으며, EPHEBUS 연구에서 좌심실 비대와 심부전이 동반한 심근경색 환자에서 심혈관계 질환 발생을 감소시켰다⁷⁾.

3. Vaccination against high BP

최근에 경증 및 중등도 고혈압 환자에서 angiotensin II에 대한 백신 접종 효과가 보고되었다⁸⁾. 72명의 환자를 대상으로 0, 4, 12주에 백신을 투여한 결과, 14주의 주간 혈압이 유의하게 감소하였으며 조조 혈압 상승을 줄이는데도 효과가 있었다. 아직까지 연구결과가 제한적이지만 특히 약물 순응도가 문제가 되는 환자들에게 유용할 것으로 보인다. 향후에 좀더 많은 환자들을 대상으로 한 연구가 필요하다.

References

- 1) Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA: Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med* 139:761-776, 2003
- 2) Sever P: New hypertension guidelines from the National Institute for Health and Clinical Excellence and the British Hypertension Society. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 7:61-63, 2006
- 3) Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.: 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 25:1105-1187, 2007
- 4) ONTARGET Investigators: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 358:1547-1559, 2008
- 5) Strauss MH, Hall AS: Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox. *Circulation* 114:838-854, 2006
- 6) Messerli FH, Williams B, Ritz E: Essential hypertension. *Lancet* 370:591-603, 2007
- 7) Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure: Efficacy and Survival Study Investigators: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 348:1309-1321, 2003
- 8) Tissot AC, Maurer P, Nussberger J, Sabat R, Pfister T, Ignatenko S, Volk HD, Stocker H, Müller P, Jennings GT, Wagner F, Bachmann MF: Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study. *Lancet* 371:821-827, 2008