

만성콩팥병 환자에서 고혈압의 치료지침

1. 만성콩팥병에서 고혈압의 치료목적

권고안

1.1 고혈압은 만성콩팥병에서 흔하며, 콩팥질환의 악화와 심혈관질환 발생의 위험인자이다. 만성콩팥병에서 고혈압치료는 다음과 같은 이유에서 시행되어야 한다.

1.1a 혈압을 낮춘다. (A)

1.1b 심혈관계 위험도를 낮춘다. (B)

1.1c 콩팥질환의 진행을 지연시킨다. (A)

1.2 고혈압 치료는 단백뇨의 정도에 따라 항고혈압제의 사용을 조절할 것을 제안한다. (C)

1.3 만성콩팥병의 진행 지연과 심혈관계 질환의 위험도 감소에 대한 치료지침에 차이가 있을 때는 위험도에 근거하여 담당의사가 치료 방향을 결정할 것을 제안한다. (C)

<배 경>

만성콩팥병에서 고혈압은 중요한 원인질환이면서 합병증으로 만성콩팥병 환자의 50-70%에서 고혈압이 동반된다. 고혈압은 콩팥병의 진행과 심혈관계 질환의 중요한 위험인자이다¹⁻³⁾. JNC 7에서는 만성콩팥병을 심혈관계 질환의 최고위험 (highest-risk)군으로 제시하고 있으며, 최고위험군은 생활요법과 함께 약물요법을 시작하도록 권고하고 있다⁴⁾. 대부분 만성콩팥병은 시간이 경과함에 따라 사구체여과율이 점진적으로 감소한다. 고혈압은 콩팥병의 진행에 중요한 위험인자이다²⁾. 또한, 단백뇨는 콩팥의 손상 증거이며, 콩팥병의 진행을 가속화시키며, 심혈관질환 발생의 위험 인자로서 만성콩팥병에서 중요하다⁵⁾. 아직까지 연구결과가 충분하지는 않지만 치료중 단백뇨 양의 변화는 콩팥질환의 진행에 영향을 줄 수 있다는 가설이 제시되고 있다. 따라서, 만성콩팥병의 경과 중에 단백뇨는 추적관찰 하여야 하고, 단백뇨의 양을 줄이고 목표 혈압에 도달하기 위해서 항고혈압제를 적절하게 사용해야 한다. 만성콩팥병 환자의 대부분은 만성콩팥병의 악화인자와 심혈관계 질환의 위험인자를 포함하고 있으므로 적절한 치료를 위해 항고혈압제의 투여와 함께 금연, 고지질혈증의 치료, 당뇨 조절, 생활습관의 개선 등이 이루어져야 하며 여러 방면에서 포괄적인 중재가 필요하다.

2. 만성콩팥병과 고혈압 환자의 평가

권고안

- 2.1 혈압은 진료실을 방문할 때마다 매번 측정하여야 한다. (A)
- 2.2 초기 평가에는 다음과 같은 항목이 포함되어야 한다. (A)
 - 2.2a 만성콩팥병의 평가
 - 진단: 원인질환, 사구체여과율 정도, 단백뇨정도
 - 사구체여과율 감소에 따른 합병증
 - 콩팥질환 진행의 위험도
 - 2.2b 심혈관계 질환의 유무 및 위험인자
 - 2.2c 동반질환
 - 2.2d 식이요법, 생활양식 개선 및 약물요법에 대한 순응도
 - 2.2e 항고혈압제의 부작용
- 2.3 만성콩팥병의 단계에 따라 치료 계획을 수립할 것을 고려해야 한다. (B)
- 2.4 추적관찰에 대한 간격은 임상상황에 따라 결정할 것을 제안한다. (C)
- 2.5 저항성 고혈압 환자에서 원인 감별을 위해 추가적인 검사를 고려해야 한다. (B)

<배 경>

만성콩팥병에서 고혈압 치료를 효과적으로 하기 위해서는 초기에 신중한 평가와 잦은 재평가가 필수적이다. 만성콩팥병과 고혈압은 종종 함께 존재하고 일반적으로 무증상이므로 고혈압과 만성콩팥병의 상황을 고려하여 평가한다. 고혈압 환자의 평가에 대한 일반적인 JNC 7 지침은 만성콩팥병의 모든 단계에서 적용할 수 있다⁴⁾. 고혈압 환자의 초기 평가에는 1) 고혈압의 원인 진단, 2) 표적장기 손상여부, 손상 정도, 치료반응 평가 3) 심혈관계 질환의 위험인자 또는 예후에 영향을 줄 수 있는 동반질환을 평가한다. 사구체여과율의 정도와 단백뇨의 유무도 심혈관계 질환의 위험인자에 포함된다¹⁾.

만성콩팥병을 가지는 고혈압 환자에 있어서 초기평가에는 만성콩팥병의 자세한 평가가 포함되어야 하며, 만성콩팥병의 원인질환 및 병력, 신체검사, 검사실 소견, 단백뇨 정도, 신동맥혈관 질환의 유무, 사구체여과율 감소에 따른 합병증, 사구체여과율의 감소 속도 및 만성콩팥병의 진행의 위험인자 등의 평가가 포함된다 (표 1-3). 만성콩팥병은 당뇨병성, 비당뇨병성 질환, 신이식 등 원인질환에 따라 분류되며, 비당뇨병성 만성콩팥병은 사구체질환, 혈관성 질환, 세뇨관간질질환, 낭종성 질환으로 구분된다. 원인질환에 따라 당뇨병성 만성콩팥병에서는 고혈압이 동반되지 않더라도 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제가 만성콩팥병의 진행을 지연시키는데 효과적이므로 원인질환의 감별이 중요하다. 또한, 단백뇨 정도에 따라 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제의 용량 증가 및 병용투여가 필요할 수 있으므로 단백뇨에 대한 평가도 중요하다. 만성콩팥병에서 사구체여과율의 감소속도가 4 mL/min/1.73m²/year 이상으로 빠른 경우 만성콩팥병의 진행이 빠른 것으로 고려되며, 교정 가능한 위험인자로는 고혈압, 단백뇨, 당뇨, 흡연 등이 포함된다. 동반질환이 콩팥 기능과 혈압에 영향을 주는 경우, 항고혈압제의 투여가 필요한 상황, 혈압을 올리는 약제를 투여하는 경우, 항고혈압제의 투여에 금기증이 동반되는 경우 등을 파악하여 치료계획을 수립해야 한다⁴⁾. 저항성 고혈압은 이뇨제를 포함하여 3제의 항고혈압제를 최

대용량으로 사용하여도 목표혈압에 도달하지 못한 경우 고려해야 한다. 만성콩팥병에서 고혈압의 조절이 제대로 이루어지지 않는 경우 콩팥질환의 진행이 가속화될 수 있으므로 원인감별에 유의하여야 한다⁴⁾ (표 4).

추적평가는 생활습관 개선 및 약물요법에 순응도, 고혈압의 정도, 체액상태, 사구체여과율, 단백뇨 정도, 혈중 전해질 농도, 항고혈압제의 부작용, 만성콩팥병의 합병증, 심혈관계 질환 및 동반질환 상황에 따라 추적주기를 설정한다 (표 5). 목표혈압에 도달한 경우 사구체여과율이 60 mL/min/1.73m² 이하이고, 빠른 감소율 (<4 mL/min/1.73m²/year)을 보이며⁶⁾, 만성콩팥병의 빠른 진행을 보이는 위험인자나 동반질환을 가진 경우는 1-6개월마다 추적관찰할 것을 제안하고 있다.

표 1. 만성콩팥병의 초기평가

만성콩팥병의 진단
원인질환
병력
신체검사
검사실 소견
단백뇨 정도
신동맥질환의 동반유무
사구체여과율감소에 따른 합병증
만성콩팥병의 진행 위험도
사구체여과율 감소속도
만성콩팥병의 악화 진행의 위험인자
급성신부전 동반원인

표 2. 만성콩팥병 확인을 위한 검사

만성콩팥병의 위험인자를 가진 환자
혈청 크레아티닌 또는 사구체여과율 계산
임의요 알부민/크레아티닌 비 또는 단백뇨/크레아티닌 비
소변검사 적혈구, 백혈구, 요침사
만성콩팥병 환자
신장초음파
혈청 전해질 검사

표 3. 만성콩팥병에서 심혈관계 질환의 유무 및 위험인자 확인을 위한 검사

심부전	병력, 심폐 신체검사, 부종여부, 심전도, 심초음파
최근 심근경색증	병력, 심전도
협심증	병력
부정맥	병력, 심전도
좌심실비대	심전도
뇌혈관질환	병력, 안저검사, 신경학적 검사
말초혈관질환(신동맥혈관)	병력, 복부 잡음, 말초맥박 확인
위험도 평가	
당뇨	혈중 포도당
고지혈증	공복 지질검사
비만	키, 체중, 체질량지수
흡연	병력

표 4. 저항성 고혈압의 원인

만성콩팥병의 악화
체액증가: 식이 염분 섭취 과다, 이뇨제의 용량부족
Pseudoresistance- 백의고혈압, 노인에서 가성고혈압, 혈압계의 크기가 작을 때
치료약제에 대한 순응도 평가
이차성 고혈압 원인감별
약제원인
용량이 작은 경우, 이뇨제 선택이 잘못된 경우, 부적절한 병합요법,
혈압을 올리는 다른 약제를 사용하는 경우, 상호작용 약제를 복용
동반 원인
흡연, 비만, 수면무호흡증, 인슐린 저항성, 알코올섭취, 우울증, 만성통증

표 5. 만성콩팥병에서 추적관찰 주기

	항고혈압제 투여 또는 증량후	
	4-12주	<4주
수축기혈압 (mmHg)	120-139	>140 or <120
사구체여과율 (mL/min/1.73m ²)	>60	<60
초기 사구체여과율감소	<15	>15
	목표혈압 도달후	
사구체여과율 (mL/min/1.73m ²)	>60	<60
GFR감소속도(mL/min/1.73m ² /year)	<4	>4
빠른진행 위험인자	무	유
급성적으로 GFR 감소시키는 요인	무	유
동반질환	무	유

3. 고혈압의 측정방법

권고안

3.1 혈압 측정은 미국 심장협회와 JNC 7에서 동맥압 혈압의 간접적 측정에 대한 추천방법으로 측정해야 한다.

(A)

3.2 가능한 환자가 혈압을 측정하고 기록하도록 교육할 것을 제안한다. (C)

3.3 만성콩팥병 환자에서 활동중 혈압측정은 다음과 같은 사항에서 고려할 것을 제안한다. (C)

3.3a 백의 고혈압이 의심될 때

3.3b 저항성 고혈압

3.3c 항고혈압제 투약시 저혈압증상

3.3d 간헐적인 고혈압이 있을 때 (episodic hypertension)

3.3e 자율신경장애 (autonomic dysfunction)

<배 경>

고혈압의 진단, 치료 및 예후 평가에 첫번째로 중요한 것은 정확한 혈압측정이다. JNC 7에서 고혈압의 진단과 분류는 2회 이상 진료실 방문시 매번 2회 이상 안정시 측정된 진료실 혈압의 평균을 기준으로 제시하고 있다⁴⁾ (표 6). 특히 만성콩팥병은 고혈압의 빈도가 높을 뿐만 아니라, JNC 7에서 만성콩팥병은 적극적인 약물요법을 해야하는 심혈관계 질환의 최고위험군으로 분류하였으므로 정확한 혈압측정이 중요하다. 고혈압은 진료실에서 안정시 측정하는 진료실혈압 (casual BP, CBP), 환자가 집에서 스스로 측정된 자가측정혈압 (self-measured BP, SMBP), 또는 활동중 혈압측정 (ambulatory BP monitoring, ABPM)으로 결정한다. 진료실혈압은 만성콩팥병에서도 일반인의 혈압측정에 추천되는 방법과 동일하게 적용되며 수은혈압계로 측정하는 것이 기준방법이다⁷⁾. 자가측정혈압은 진료실혈압에 보완적으로 사용되며, 백의고혈압과 지속적 고혈압의 감별, 항고혈압제의 효과 판정, 저혈압과 관련된 증상 확인, 치료 순응도를 높이고, 치료비를 감소시킬 수 있다는 장점을 가지고 있다^{4, 7)}. 아직까지 정상 자가측정혈압의 기준이 정하여 있지 않으나, 진료실혈압의 기준보다 낮아 135/85 mmHg 이상인 경우 고혈압으로 고려되고 있다. 자가측정혈압이 표적장기 손상에 대한 정도를 예측하는지에 대한 연구결과는 아직까지 부족한 상태이다.

만성콩팥병에서는 혈압의 일중 변동에 변화로 야간 혈압의 하강이 없는 “non-dipper” 또는 야간 고혈압이 흔하게 동반된다. 따라서 만성콩팥병에서 24시간 활동중 혈압의 측정은 일중 변동 양상을 파악할 수 있으며, 표적장기 손상과도 좋은 상관관계를 보이므로 진단에 유용하다⁸⁻¹¹⁾. 만성콩팥병에서는 활동중 혈압을 이용한 일중 변동 양상을 파악하는 것은 항고혈압제의 적극적인 투여 및 투여시기를 결정하는데 이용될 수 있다. 또한, 활동중 혈압측정은 진료실혈압에 비해 표적장기 손상과 더 좋은 상관관계를 보이며, 활동중 혈압의 비정상적인 일중 혈압 변동양상은 단백뇨 정도, 콩팥병의 빠른 진행, 심혈관계의 합병증과 연관성을 보인다고 보고되고 있다⁸⁻¹¹⁾. JNC 7은 활동중 혈압측정은 백의고혈압이 의심될 때, 저항성 고혈압, 항고혈압제 투여후 저혈압 증상을 보일 때, 간헐적 고혈압, 자율신경장애의 진단에 유용하다고 제시하고 있다⁴⁾.

표 6. 올바른 혈압측정방법

혈압 측정 전 최소 5분 동안 안정한다.
혈압 측정 30분전에는 흡연이나 카페인을 금한다.
2분 시간 간격을 두고 적어도 2번 이상 혈압을 측정한다.
환자의 심장높이에 혈압 측정띠를 둔다.
팔의 80% 이상을 감을 수 있는 적당한 크기의 커프(cuff)를 사용한다.
Korotkoff음의 I과 V를 각각 수축기 및 확장기 혈압으로 측정한다.
처음에는 양팔에서 혈압을 측정하고 이후에는 높은 쪽에서 측정한다.

4. 신동맥질환 (renal artery disease)의 평가

권고안

- 4.1 임상적으로 신동맥질환이 의심되는 환자에서 다음 사항 중 한가지 이상을 시행하도록 고려해야 한다. (B)
 - 4.1a 임상적 특징에 따른 예측도 (predictive index)를 이용하여 신동맥질환에 대한 확률 (probability)을 예측한다. (B)
 - 4.1b 비침습성 선별검사를 시행하여야 한다. (A)
 - 4.1c 진단과 평가를 위해 신장 전문의에게 의뢰할 것을 제안한다. (C)
- 4.2 혈액학적으로 의미있는 신동맥질환을 가진 환자는 치료를 위해 신장전문의에게 의뢰할 것을 제안한다. (C)

<배 경>

신동맥질환 (renal artery disease, RAD)은 만성콩팥병과 고혈압의 원인중의 하나이며, 다른 원인의 만성콩팥병의 환자 즉, 당뇨병성 신증, 고혈압성 신경화증, 신이식 환자의 만성콩팥병에서 동반될 수 있다. 혈액학적으로 의미있는 신동맥질환은 신장에 허혈을 유발하여 고혈압과 사구체여과율의 감소를 야기한다. 신동맥질환은 고혈압과 만성콩팥병의 가역적인 원인질환 중의 하나로서 의심되는 임상상황에서 선별검사를 통해 진단하는 것이 중요하다. 신동맥질환을 의심할 수 있는 임상적 근거는 표 7과 같다. 한 연구에서는 혈액학적으로 유의한 신동맥질환에서는 안지오텐신 전환효소 억제제 및 안지오텐신 수용체 차단제의 사용후 혈중 크레아티닌 농도가 기저치에 비해 40% 이상 증가하였다고 보고하였고¹²⁾, 무작위 임상연구에서 만성콩팥병의 진행을 분석한 결과 치료초기 2개월 이내에 혈중 크레아티닌 농도가 30% 증가한 경우 유의한 상관관계가 있었다고 보고하면서 치료 초기 2개월 내에 혈중 크레아티닌이 30% 이상 상승하거나 고칼륨혈증이 동반된 경우 약제를 중단할 것을 권고하고 있다¹³⁾. K/DOQI 지침에서는 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제의 사용후 사구체여과율의 감소가 30%이상인 경우 신동맥질환을 의심할 것을 추천하고 있다⁶⁾.

신동맥질환의 진단은 임상증상, 나이, 성별, 체질량지수, 혈청 크레아티닌 농도, 혈청 콜레스테롤 농도에 따라 점수화하여 예측지표 (predictive index)를 이용하여 확률을 고려하고, 중등도 이상의 위험도를 가진 경우 비침습적 선별검사를 시행한다¹⁴⁾. 비침습적 선별검사로는 도플러 초음파검사 (duplex ultrasonography), 경구용 captopril 검사 (oral captopril test), captopril 신장 동위원소 검사 (captopril renography), computerized tomographic angiography (CTA), magnetic resonance angiography (MRA)가 있다¹⁵⁻¹⁷⁾. 대규모 임상연구 분석에서는 MRA와 CTA가 선호되는 선별검사로 제시되었으며, MRA와 CTA는 주신동맥의 해부학적인 협착을 확인하는데 유용하다¹⁸⁾. 도플러 초음파는 조영제를 사용하지 않고 신동맥혈관을 해부학적, 기능적으로 평가할 수 있는 장점이 있으나, 비만한 환자에서 시행하기 어려우며, 검사자에 의존적이며, 시간이 오래 걸리는 단점이 있다¹⁹⁾. Captopril renography는 콩팥기능이 유지되는 일측성 신동맥혈관 질환에서 민감도, 특이도가 높으나 해부학적 평가가 되지 못하며 사구체여과율이 감소된 경우 민감도와 특이도가 감소하는 단점이 있다. 신동맥질환에서 목표 혈압에 대해서는 충분한 증거는 없으나 심혈관계 질환의 고위험군이므로 130/80 mmHg 미만으로 조절하는 것이 유익할 것으로 생각된다. 안지오텐신 전환효소 억제제가 다른 약제에 비해 고혈압을 조절하는데 효과적이라는 연구가 있으나 특정 약물이 콩팥질환의 진행과 심혈관계 질환을 예방한다는 대규모 연구 결과는 없는 상태이다²⁰⁻²³⁾. 치료면에서도 약물 요법이나 수술요법, 중재적 시술 등에 대한 대규모 연구 증거가 충분하지 않은 상태로 최적의 치료방법에 대해서는

아직까지 논란이 되고 있다²⁴⁻²⁵⁾.

표 7. 만성콩팥병과 고혈압의 원인으로서는 신동맥질환을 의심할 임상상황

고혈압의 발병연령 <30세 또는 >55세
고혈압의 급격한 발병
이전에 잘 치료되던 고혈압의 악화
저항성 고혈압
악성고혈압
고혈압성 망막증 악화
복부잡음
전반적 동맥경화증의 증거
신장크기의 비대칭
안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제 사용후 급성신부전

5. 만성콩팥병의 고혈압에서 식이요법과 생활습관 개선

권고안

5. 식이요법 및 생활습관 개선은 혈압을 낮추고 심혈관계 위험도를 낮추기 위한 포괄적인 전략으로 필요하다.
- 5.1 염분섭취는 하루 나트륨 100 mmol (1일 2.4 g) 이하로 섭취해야 한다. (A)
- 5.2 다른 식이요법은 만성콩팥병의 단계에 따라 조절할 것을 고려해야 한다. (B)
- 5.3 심혈관계 위험도 감소를 위한 체중조절 (체질량지수 $<25 \text{ kg/m}^2$), 운동, 절주, 금연 등의 생활습관 개선은 만성콩팥병의 치료의 한 부분으로 고려해야 한다. (B)
- 5.4 식이요법을 위해 영양사에게 의뢰할 것을 제안한다. (C)
- 5.5 환자와 가족 교육은 환자의 이해 정도, 사회 문화적, 경제적 정도에 근거할 것을 고려해야 한다. (B)
- 5.6 모든 환자에서 자가 치료의 순응도를 측정할 것을 고려해야 한다. (B)

<배 경>

식이요법, 운동, 금연, 절주 등과 같은 생활습관의 개선은 모든 고혈압 환자에서 치료와 예방을 위해 유익하며, 심혈관계 위험을 줄일 수 있다⁴⁾. 포화지방산과 지방섭취를 줄이고, 야채와 채소가 풍부하고, omega-3지방산이 풍부한 식이습관에 따라 심혈관계 위험을 감소시키는 데 효과적이며²⁶⁾, 이런 식이요법은 규칙적인 운동, 금연, 체중 감량과 함께 심혈관계 위험을 감소시킨다²⁷⁾. JNC 7은 고혈압 환자에서 약물치료와 함께 저염식, 체중 감량, 절주, 흡연 등의 생활습관 개선을 보조적인 치료로 권장하고 있다⁴⁾ (표 8, 9). 체질량지수 (BMI)가 25 kg/m^2 이상이면 혈압 상승과 밀접한 관계가 있으며, 과도한 알코올 섭취는 혈압을 상승시키며 항고혈압제에 대한 저항성을 높인다. 운동은 혈압을 낮추고, 심폐기능을 개선시키며, 체중감소를 유발하며, 고지혈증 개선 등으로 고혈압 환자에게 유용하다.

만성콩팥병에서 콩팥에서 나트륨의 배설 장애가 관찰되고²⁸⁾, 나트륨 저류는 만성콩팥병의 고혈압 발생에 주된 원인으로 세포외액량의 증가를 일으킨다²⁹⁾. 저염식은 세포외액량을 감소시키고 혈압을 낮추기 위해 추천된다. DASH 연구에 근거하여 만성콩팥병에서는 하루 나트륨 100 mmol (2.4 g) 이하를 섭취하는 저염식을 권장한다²⁸⁾. 하지만 일부 만성콩팥병의 원인 중 세뇨관간질질환에서는 나트륨의 재흡수에 장애가 있어 세포외액량이 감소를 보일 수 있고, 간헐적인 저혈압을 보일 수 있으므로 이런 경우는 저염식을 피하도록 한다. DASH 식이는 저염식이지만, 단백질, 칼륨, 인은 만성콩팥병에서 추천되는 섭취량보다 많다³⁰⁾. 따라서 만성콩팥병 3단계 이상에서는 DASH 식이를 따르는 것은 피해야 하며, 만성콩팥병의 단계에 따라 식이요법의 보완이 필요하고³¹⁾, 영양사에게 의뢰하여 적절한 식이요법을 처방받도록 하는 것이 추천된다.

표 8. 만성콩팥병의 단계에 따른 식이요법

Nutrient	Stage of CKD	
	Stages 1-4	
Sodium (g/d [*])	<2.4	
Total fat (% of calories)	<30	
Saturated fat (% of calories)	<10	
Cholesterol (mg/d)	<200	
CHO (% of calories)	50-60	
	Stage 1-2	Stage 3-4
Protein (g/kg/d, % of calories)	1.4	0.6-0.8
Phosphorus (g/d)	1.7	0.8-1.0
Potassium (g/d)	>4	3-4

표 9. 생활습관 개선(JNC 7)

Lifestyle component	Recommendation
Weight maintenance if BMI<25 kg/m ²	Balanced diet to maintain desirable body weight
Weight loss if overweight of obese	Calorie restricted, balanced diet
Exercise and physical activity	Moderate intensity for 30 min/d, most days of the week
Moderate of alcohol intake	≤2 drinks/day(men) ≤1 drinks/day(women)
Smoking cessation	Counseling, nicotine suppl

6. 약물요법 치료: 만성콩팥병에서 항고혈압제의 사용

권고안

- 6.1 만성콩팥병 환자는 원인질환에 관계없이 약물요법이 필요한 심혈관계질환의 최고위험 (highest-risk)군으로 고려해야 한다. **(A)**
- 6.2 만성콩팥병에서 심혈관계 위험인자를 낮추기 위한 목표혈압은 130/80 mmHg 미만으로 해야 한다. **(B)**
- 6.3 항고혈압제는 가능하면 다음과 같이 처방되어야 한다.
- 6.3a 만성콩팥병에 대한 선호약제는 우선적으로 사용되어야 한다. **(A)**
 - 6.3b 대부분의 만성콩팥병 환자에서 이뇨제는 포함되어야 한다. **(A)**
 - 6.3c 추가되는 항고혈압제는 심혈관계 질환의 치료 및 예방적 목표에 부합하고 상호작용과 부작용에 근거하여 선택할 것을 고려해야 한다. **(B)**
- 6.4 항고혈압제의 조합은 가능한 간소화할 것을 고려해야 한다. **(B)**
- 6.4a 가능한 장시간 작용형 (1일 1회 복용)인 항고혈압제를 선택할 것을 고려해야 한다. **(B)**
 - 6.4b 만성콩팥병의 단계와 심혈관계 질환의 위험도에 따라 치료목표보다 수축기혈압이 20 mmHg 이상 높은 경우 일차치료에 우선약제를 포함한 2가지 이상의 항고혈압제를 선택할 것을 제안한다. **(C)**
 - 6.4c 고정-용량 (fixed-dose) 병용요법은 항고혈압제의 효과가 안정된 후 유지요법을 위해 사용할 것을 고려해야 한다. **(B)**

<배 경>

고혈압 환자에서 항고혈압제의 사용이 심혈관계의 위험을 낮출 수 있다고 알려져 있으나, 만성콩팥병의 환자를 대상으로 한 대규모 연구는 부족한 상태이다. 그러나 만성콩팥병에서 고혈압과 심혈관계 질환의 유병율이 높고, 심혈관계 질환의 발생 기전이 일반인과 다르지 않으며, 항고혈압제의 사용에 있어서도 부작용, 약동학적 상호작용 등에서 일반인과 다르지 않다. 일반인에서 심혈관계 위험성을 줄이기 위해 시도된 치료 기간이 만성콩팥병의 여명 (life expectancy)을 초과하지 않기 때문에 일반 고혈압 환자에서 시도된 여러 연구결과를 만성콩팥병의 고혈압 환자에 적용시킬 수 있는 근거가 된다³²⁾.

JNC 7은 만성콩팥병을 원인질환에 관계없이 약물요법이 필요한 심혈관계 질환의 최고위험 (highest-risk)군으로 제시하고 있으며, 심혈관계 위험도를 낮추기 위해서 목표혈압을 130/80 mmHg 미만으로 제시하고 있다⁴⁾. 전세계적으로 여러 치료지침에서 만성콩팥병에서 고혈압 치료의 목표 혈압은 130/80 mmHg 미만으로 권장하고 있다^{6, 33-37)}. MDRD 연구에서는 1g 이상의 단백뇨를 보인 만성콩팥병에서 목표혈압을 125/75 mmHg 미만으로한 군에서 사구체여과율의 감소속도가 둔화되었다고 보고하였으며³⁸⁾, 추적 관찰한 결과 말기신부전 발생과 사망률에서도 125/75 mmHg 미만으로 목표혈압이 낮은 군에서 유의하게 위험도가 낮았다고 보고한 바 있어 단백뇨가 동반된 군에서는 더 낮은 목표혈압이 효과적일 수 있음을 제시해 주고 있다³⁹⁾. 대규모 분석 연구에서는 수축기 혈압 110 mmHg 미만 군에서는 만성콩팥병의 위험도가 증가되고⁴⁰⁾, 다른 연구에서는 수축기 혈압 120 mmHg 미만에서는 사망률이 증가되었다는 보고가 있으므로 수축기 혈압을 120 mmHg 미만으로 조절하는 것은 주의할 것을 제안하고 있다^{6, 41)}.

만성콩팥병의 고혈압치료에 있어서 모든 종류의 항고혈압제는 효과적이며 다른 고혈압 환자와 동일한 원칙으로

사용될 수 있다⁴⁾. 만성콩팥병에서 안지오텐신 전환효소 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제의 사용은 다른 기전의 약제에 비하여 혈압조절, 단백뇨 감소, 콩팥질환의 진행과 심혈관계 위험도의 감소에 효과적이므로 우선 약제로 권장되고 있다^{5, 40, 42-45)}. 3단계 이상의 만성콩팥병 환자 대부분에서 목표혈압에 도달하기 위해서는 3제 또는 4제의 항고혈압제가 필요하다⁴⁶⁾. 고혈압치료의 우선 약제인 안지오텐신 전환효소 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제의 사용에도 목표혈압에 도달하지 않은 경우 체액이 증가된 대부분의 만성콩팥병 환자에게 이뇨제를 처방하는 것이 유용하다^{28, 29)}. 목표 수축기 혈압보다 20 mmHg 이상 높은 혈압을 보이는 경우에는 한가지 약물로는 최대용량을 처방하더라도 목표 혈압에 도달하기 어려우므로 처음부터 서로 다른 기전의 두가지 약물 이상을 사용하는 것이 유익할 수 있다⁴⁾. 칼슘통로 차단제는 dihydropyridine계와 non-dihydropyridine계의 약물로 분류되며 관상동맥 확장작용이 있어 안정성 협심증에 효과적인 것으로 알려져 있다⁴⁷⁻⁴⁹⁾.

7. 약물요법: 당뇨병성 만성콩팥병

권고안

7.1 당뇨병성 만성콩팥병에서 목표 혈압은 130/80 mmHg 미만으로 한다. (A)

7.2 당뇨병성 만성콩팥병 환자에서 고혈압 유무와 관계없이 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제로 치료해야 한다. (A)

<배 경>

당뇨병은 만성콩팥병의 가장 흔한 원인이며, 당뇨병성 콩팥병은 미세단백뇨, 고혈압, 사구체여과율 감소를 특징으로 한다. 당뇨병성 콩팥병 환자에서 고혈압은 단백뇨의 정도에 따라 1형 당뇨병에서는 30-88%, 2형 당뇨병에서는 40-96%의 유병율을 보인다. 고혈압의 정도가 높을수록 콩팥질환의 위험도가 증가하고, 특히 수축기 혈압이 콩팥질환의 진행에 중요한 것으로 보고되고 있다⁵⁰). 여러 대단위 임상 연구에서 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제는 미세알부민뇨를 보이는 당뇨병성 콩팥병에서 미세알부민뇨를 감소시키고, 현성 단백뇨로 진행을 지연시킨다고 보고하였으며⁵¹⁻⁵⁹), 혈압을 보정한 후 분석한 결과 항고혈압 효과 이외에도 유의한 효과가 있는 것으로 보고하였다⁶⁰). 현성 단백뇨를 동반한 당뇨병성 콩팥병에서도 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제는 다른 기전의 약제에 비하여 단백뇨를 줄이고 사구체여과율의 감소를 지연시키는데 유용한 것으로 알려져 있으며 항고혈압효과 이외의 다른 기전에 의해 유용한 효과를 보일 것으로 생각되고 있다⁶¹⁻⁶³). 따라서 당뇨병성 콩팥병에서는 고혈압 유무와 관계없이 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제의 사용이 우선적으로 선택되어야 한다.

당뇨병성 콩팥병에서는 고혈압의 목표 혈압에 도달하기 위해서 평균 2.4-2.7개의 다제 약물이 필요하다^{42, 64}). 이뇨제의 사용은 당뇨병성 콩팥병에서 안지오텐신 전환효소 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제의 유의한 효과를 증진시킬 수 있어 유용한 약제이므로 목표혈압에 도달하기 위해서 이들 약제와 이뇨제를 병용투여 하는 것이 추천된다⁶⁵⁻⁶⁷).

칼슘길항제는 dihydropyridine계와 non-dihydropyridine계로 분류하며, non-dihydropyridine계는 단백뇨를 감소시키는 효과가 있는 것으로 알려져 있으며, 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제와 병용하여 사용하였을 때 단백뇨 감소 효과는 상승되는 것으로 보고되고 있다⁶⁸⁻⁶⁹). Dihydropyridine계 칼슘길항제는 단백뇨의 감소나 콩팥 질환의 진행 지연에 효과가 적은 것으로 보고되고 있다⁷⁰). 그러나 당뇨병성 콩팥병에서 dihydropyridine계 칼슘길항제는 우선약제인 안지오텐신 전환효소 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제와 병용하여 안전하게 사용할 수 있다⁶).

8. 약물요법: 비당뇨병성 만성콩팥병

권고안

- 8.1 비당뇨병성 만성콩팥병에서 목표혈압은 130/80 mmHg 미만으로 한다. (A)
- 8.2 비당뇨병성 만성콩팥병 환자에서 단백뇨 (임의요 단백뇨/크레아티닌 비 200 mg/g)가 동반된 경우 우선 약제로 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제를 선택해야 한다. (A)
- 8.3 단백뇨가 동반된 만성콩팥병의 목표 단백뇨량은 임의요 단백뇨/크레아티닌 비 500 mg/g 미만으로 할 것을 제안한다. (C)

<배 경>

비당뇨병성 만성콩팥병은 당뇨병 이외의 사구체질환, 신동맥질환 이외의 혈관질환, 신세뇨관간질질환, 낭종성 질환을 포함한다. 이들 질환에서 단백뇨의 정도는 진단과 예후 판정에 유용하다^{2, 5)}. 사구체질환은 다른 질환보다 단백뇨가 심하며 단백뇨의 양이 많을수록 만성콩팥병의 진행이 빠르고 심혈관계 질환의 위험도가 증가한다^{2, 5)}. 비당뇨병성 만성콩팥병에서 고혈압의 유병율은 62-100%로 상당히 높으며⁷¹⁾, 고혈압의 정도와 콩팥질환의 악화 위험도는 높은 상관관계를 보이는 것으로 알려져 있고 특히 수축기 혈압이 중요한 것으로 제시되고 있다^{2, 72)}. 여러 대단위 임상 연구에서 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제는 비당뇨병성 콩팥병의 진행을 지연시키는데 다른 기전의 약제보다 효과적이며 이런 효과는 단백뇨의 양이 많을수록 유익한 효과가 있는 것으로 보고되었다^{5, 40, 45)}. 이런 효과는 각 군에서 고혈압의 정도가 비슷한 점에서 항고혈압 효과 이외의 다른 기전이 유용할 효과를 보일 것으로 생각되고 있다.

최근 비당뇨병성 만성콩팥병에서 안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 수용체 차단제를 병용투여하는 것이 콩팥질환의 진행을 지연시키는데 효과적일 것이라는 연구 결과가 보고가 있으나⁷³⁾, 대규모 연구에 의한 증거가 충분하지 않으며, 두 약제의 병용요법이 부작용을 증가시킨다는 보고가 있어⁷⁴⁾ 이에 대해서는 좀 더 검증이 필요한 것으로 생각된다.

비당뇨병성 만성콩팥병의 고혈압 치료도 목표혈압에 도달하기 위해서는 평균 2-3제의 항고혈압제가 필요한 것으로 보고되고 있다⁴⁵⁾. 비당뇨병성 콩팥병에서는 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제를 우선적으로 사용해야 한다^{4, 6, 33-37)}. 이뇨제의 사용은 비당뇨병성 만성콩팥병에서 체액량을 조절하고 안지오텐신 전환효소 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제의 유익한 효과를 증진시킬 수 있어 대부분의 만성콩팥병 환자에서 유용하며 목표혈압에 도달하기 위해서 안지오텐신 전환효소 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제와 이뇨제를 병용투여하는 것이 추천되고 있다⁶⁵⁻⁶⁷⁾. Non-dihydropyridine계 칼슘길항제는 단백뇨를 감소시키는 효과가 있는 것으로 알려져 있으며, 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제와 병용하여 사용하였을 때 단백뇨 감소 효과가 상승되는 것으로 보고되고 있다⁷⁵⁾.

전세계적으로 여러 치료지침에서 비당뇨병성 만성콩팥병에서 목표 혈압은 130/80 mmHg 미만으로 권장하고 있다^{4, 6, 33-37)}. MDRD 연구에서는 1 g 이상의 단백뇨를 보인 만성콩팥병에서 목표혈압을 125/75 mmHg 미만으로 한 군에서 사구체여과율의 감소속도가 둔화되었다고 보고하였으며³⁸⁾, 추적 관찰한 결과 말기신부전 발생과 사망률에서도 125/75 mmHg 미만으로 목표혈압이 낮은 군에서 유의하게 위험도가 낮았다고 보고한 바 있어 단백뇨가 동반된

군에서는 더 낮은 목표 혈압이 효과적일 수 있음을 제시해 주고 있다³⁹⁾. 이에 근거하여 일부 지침에서는 단백뇨가 1 g 이상 동반된 당뇨병성 만성콩팥병에서는 125/75 mmHg 미만의 목표를 제시하고 있다³⁴⁾. 반면 대규모 분석 연구에서 수축기 혈압 110 mmHg 미만인 군에서는 만성콩팥병의 위험도가 증가되었다는 보고가 있으므로⁴⁰⁾, 수축기 혈압 110 mmHg 미만으로 조절하는 것은 주의깊게 관찰할 것을 제안하고 있다^{6, 41)}.

단백뇨는 만성콩팥병의 진행에 위험인자이고⁴¹⁾, 혈압 조절에 의한 신보호 효과는 단백뇨가 1일 1 g 이상인 경우 더 효과적으로 보고되고 있다⁴²⁾. 단백뇨와 고혈압이 있는 만성콩팥병 환자에서 목표 단백뇨량에 대해서는 아직까지 기준이 정립되지는 않았으나 Canadian Society Nephrology 지침³⁷⁾에서는 1일 500 mg (500 mg/g) 미만으로 추천하고 있으며, 다른 치료지침에서는 명확히 제시하지 않았다.

9. 약물요법: 신이식 환자의 혈압조절

권고안

9.1 신이식 환자의 목표 혈압은 130/80 mmHg 미만으로 고려해야 한다. **(B)**

9.2 신이식 환자의 만성콩팥병에서 목표 혈압에 도달하기 위해서는 칼슘통로 차단제, 이뇨제, 안지오텐신 전환효소 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제, 또는 베타차단제 중 항고혈압제를 선택하여 치료할 것을 고려해야 한다. **(B)**

<배 경>

신이식 환자에서 고혈압은 80%의 유병율을 보이며⁷⁶⁾, 고혈압은 이식신의 생존을 감소시키는 위험인자이다⁷⁷⁾. 신이식 환자에서 고혈압 치료는 모든 종류의 약제가 효과적이지만 dihydropyridine계 칼슘통로 차단제가 신이식 후 cyclosporine 또는 tacrolimus 사용에 의한 혈관수축을 완화시키고, 사구체여과율을 호전시킨다는 점에서 초기 치료약제로 선호되고 있다⁷⁸⁾. 신이식 환자는 심혈관계 질환의 최고위험군으로 고려된다⁷⁹⁾. 고혈압과 단백뇨는 콩팥질환의 진행을 가속화시키는 위험인자로 고려되고 있으나^{77, 80)} 아직까지 특정약제에 대한 유용성에 대해서는 충분한 검증이 이루어지지 못한 상태이다^{81, 82)}.

10. 안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 수용체 차단제의 사용

권고안	
10.1 안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 수용체 차단제는 임상시험에서 사용된 용량, 즉 중등도 및 고용량으로 사용하여야 한다. (A)	
10.2 안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 수용체 차단제는 서로 대체약제로 사용될 수 있음을 고려해야 한다. (B)	
10.3 안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 수용체 차단제는 혈압을 낮추고 단백뇨를 줄이기 위해 병용해서 사용될 수 있음을 제안한다. (C)	
10.4 안지오텐신 전환효소 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제를 투여받고 있는 환자는 저혈압, 사구체여과율의 감소, 고칼륨혈증에 대하여 주기적으로 추적 관찰하여야 한다. (A)	
10.5 혈압, 사구체여과율, 혈중 칼륨농도의 측정 주기는 투여전의 기저치에 근거할 것을 고려해야 한다 (표 10). (B)	
10.6 안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 수용체 차단제는 다음과 같은 경우에 지속하여 사용할 것을 고려해야 한다. (B)	
10.6a 사구체여과율 감소가 기저치에 비하여 4개월에 30% 이내인 경우(B)	
10.6b 혈중 칼륨농도 ≤5.5 mEq/L (B)	
10.7 안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 수용체 차단제는 대부분의 만성콩팥병에서 안전하게 사용될 수 있으나 표 11과 같은 상황에서 조심하여 사용하거나 사용을 금해야 한다. (A)	

표 10. 안지오텐신 전환효소 억제제/ 안지오텐신 수용체 차단제 사용: 기저 혈압, 사구체 여과율, 혈중 칼륨농도에 따른 추적주기

Baseline		
SBP (mmHg)	≥120	<120
GFR (ml/min/1.73m ²)	≥60	<60
Early GFR Decline (%)	<15	≥15
Serum K (mEq/L)	≤4.5	>4.5
Interval		
After initiation or increase in dose	4-12 weeks	≤4 weeks
After BP is at goal and dose is stable	6-12 months	1-6 months

표 11. ACE inhibitor와 ARB 금기사항

	Do not use	Use with caution
ACE inhibitor	Pregnancy(A) History of angioedema(A) Cough due to ACEi(A) Allergy to ACE or ARB(A)	Women not practicing contraception(A) Bilateral renal artery stenosis(A) Drugs causing hyperkalemia(A)
ARB	Allergy to ACEi or ARB(A) Pregnancy(C) Cough due to ARB(C)	Bilateral renal artery stenosis(A) Drugs causing hyperkalemia(A) Women not practicing contraception(C) Angioedema due to ACEi(C)

〈배 경〉

안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제 사용시에는 저혈압, 사구체여과율의 감소, 고칼륨혈증에 대한 부작용을 추적관찰 하여야 한다. 각 추적 검사 주기는 투여전의 혈압, 사구체여과율, 혈중 칼륨 농도에 따라 고려한다^{13, 83-86)} (표 10). 만성콩팥병에서 안지오텐신 전환효소 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제의 사용시 van de Ven 등⁸⁶⁾의 연구에서는 혈청 크레아티닌 20% 상승은 중증의 양측 신동맥협착증을 예측하는데 민감도 100%, 특이도 70%를 보였으며, 이를 근거로 영국지침에서는 약제 투여 2주후에 혈청 크레아티닌이 20% 이상 상승한 경우 그 원인을 감별하고 신동맥협착증을 검사하고 지속시 약제를 중단할 것을 제시하였다^{13, 35)}. 혈액학적으로 유의한 신동맥질환에서는 안지오텐신 전환효소 억제제 및 안지오텐신 수용체 차단제의 사용후 혈중 크레아티닌 농도가 기저치에 비해 40% 이상 증가하였다고 보고하였고¹²⁾, 무작위 임상연구에서 만성콩팥병의 진행을 분석한 결과 치료초기 2개월 이내에 혈중 크레아티닌 농도가 30% 증가한 경우 유의한 상관관계가 있었다고 보고하면서 치료 초기 2개월 이내에 혈중 크레아티닌이 30% 이상 상승하거나 고칼륨혈증이 동반된 경우 약제를 중단할 것을 권고하고 있다¹³⁾. K/DOQI 지침에서는 사구체여과율의 감소가 30% 이내, 혈중 칼륨 농도가 5.5 mEq/L 미만인 경우는 약제 사용이 가능하다고 제시하고 있으나, 사구체여과율 감소가 30% 이상이거나, 혈중 칼륨 농도가 5.5 mEq/L 초과인 경우 원인을 감별하고, 용량을 감소하여 기저치 수준으로 회복되는지 확인하고, 지속되는 경우 다른 약제로 전환을 고려할 것을 제시하고 있다⁶⁾.

11. 만성콩팥병에서 이뇨제의 사용

권고안

11.1 대부분의 만성콩팥병에서 이뇨제는 사용되어야 한다. (A)

11.1a Thiazide계 이뇨제는 만성콩팥병 1-3단계 (사구체여과율 ≥ 30 mL/min/1.73m²)에서 1일 1회 투여하도록 선택한다. (A)

11.1b Loop계 이뇨제는 만성콩팥병 4-5단계 (사구체여과율 < 30 mL/min/1.73m²)에서 1일 1-2회 투여하도록 선택한다. (A)

11.1c 세포외액량의 증가와 부종이 있는 만성콩팥병 환자에서 loop계 이뇨제는 thiazide계 이뇨제와 병용되어 사용될 수 있다. (A)

11.1d 칼륨보존 이뇨제는 다음과 같은 경우에 조심하여 사용하여야 한다. (A)

- 만성콩팥병 4-5단계 (사구체여과율 < 30 mL/min/1.73m²) (A)
- 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제를 투여받는 경우 (A)
- 고칼륨혈증의 위험성이 있는 경우 (A)

11.2 이뇨제를 투여받는 환자는 다음과 같은 사항을 추적관찰 하여야 한다.

- 저혈압, 사구체여과율 감소등의 체액량 감소소견 (A)
- 저칼륨혈증과 마그네슘, 칼슘, 요산 등 다른 전해질 이상소견 (A)
- 내당능 저하, 지질대사 장애 등의 부작용 발생 (C)

11.3 혈압, 사구체여과율, 혈중 칼륨농도의 추적 주기는 기저치에 따라 결정할 것을 고려해야 한다 (표 12). (B)

<배 경>

만성콩팥병에서 세포외액량의 증가는 고혈압의 원인으로 중요하다^{28, 29, 86}. 이뇨제는 주로 세뇨관에서 나트륨의 재흡수를 감소하여 나트륨 배설을 증가시키고, 체액 증가를 호전시키며, 혈압을 감소시키므로 만성콩팥병의 고혈압 치료에 유용하다. 이뇨제의 선택은 만성콩팥병의 단계와 세포외액량의 정도에 따라 선택한다. Thiazide계 이뇨제는 사구체여과율 30 mL/min/1.73m²이상에서 이뇨 효과를 보이므로 만성콩팥병 1-3단계에서 1일 1회 사용된다. 단, metolazone은 사구체여과율 30 mL/min/1.73m²미만에서도 효과적인 것으로 알려져 있다⁸⁷. Loop계 이뇨제는 모든 단계의 만성콩팥병에서 가장 흔하게 사용되는 이뇨제이며, 4-5단계 만성콩팥병에서 고혈압 치료에 유용하다⁸⁷. 만성콩팥병에서 이뇨제 저항성은 세뇨관의 나트륨 재흡수의 증가와 고염식에 의해 발생할 수 있으며, 장기간의 이뇨제 사용은 원위세뇨관의 비대를 보이며 thiazide계 이뇨제와 loop계 이뇨제의 병합요법으로 극복할 수 있다^{88, 89}. 칼륨보존 이뇨제는 고칼륨혈증의 위험성이 있으므로 사구체여과율 30 mL/min/1.73m²미만에서 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제와 병용시 유의해야 한다. 칼륨보존 이뇨제는 지속적인 저칼륨혈증이 나 저항성 고혈압에서 사용할 수 있다⁹⁰. 이뇨제에 의한 부작용을 추적관찰 해야하며, 기저 혈압, 사구체여과율, 칼륨농도에 따라 추적 주기를 결정하도록 한다 (표 12).

표 12. 만성콩팥병에서 이뇨제 사용에 따른 추적주기

Baseline		
SBP (mmHg)	≥120	<120
GFR (ml/min/1.73m ²)	≥60	<60
Early GFR Decline (%)	<15	≥15
Serum K (mEq/L)	>4.5	≤4.5 (Loop)
	≤4.0	>4.0 (K-sparing)
Interval		
After initiation or increase in dose	4-12 weeks	≤4 weeks
After BP is at goal and dose is stable	6-12 months	1-6 months

참 고 문 헌

- 1) Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al.: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 108:2154-69, 2003
- 2) Shulman NB, Ford CE, Hall WD, et al.: Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* 13 Suppl 5:I80-I93, 1989
- 3) Walker WG, Neaton JD, Cutler JA, et al.: Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. *JAMA* 268:3085-91, 1992
- 4) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.: Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42:1206-52, 2003
- 5) Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al.: Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 60:1131-40, 2001
- 6) K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 43:S1-S290, 2004
- 7) O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al.: European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 21:821-48, 2003
- 8) Baumgart P, Walger P, Gemen S, et al.: Blood pressure elevation during the night in chronic renal failure, hemodialysis and after renal transplantation. *Nephron* 57:293-8, 1991
- 9) Lurbe E, Redon J, Kesani A, et al.: Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 347:797-805, 2002
- 10) Timio M, Venanzi S, Lolli S, et al.: "Non-dipper" hypertensive patients and progressive renal insufficiency: A 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol* 43:382-7, 1995
- 11) Farmer CK, Goldsmith DJ, Quin JD, et al.: Progression of diabetic nephropathy? Is diurnal blood pressure rhythm as important as absolute blood pressure level? *Nephrol Dial Transplant* 13:635-9, 1998
- 12) van de Ven PJ, Beutler JJ, Kaatee R, et al.: Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced renal dysfunction in atherosclerotic renovascular disease. *Kidney Int* 53:986-93, 1998
- 13) Bakris GL, Weir MR: Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: Is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 160:685-93, 2000
- 14) Krijnen P, van Jaarsveld BC, Steyerberg EW, et al.: A clinical prediction rule for renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 129:705-11, 1998
- 15) Wilcox CS: Screening for renal artery stenosis: Are scans more accurate than clinical criteria? *Ann Intern Med* 129:738-40, 1998
- 16) Elliott WJ, Martin WB, Murphy MB: Comparison of two noninvasive screening tests for renovascular hypertension. *Arch Intern Med* 153:755-64, 1993
- 17) Blaufox MD, Middleton ML, Bongiovanni J, et al.: Cost efficacy of the diagnosis and therapy of renovascular hypertension. *J Nucl Med* 37:171-7, 1996
- 18) Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, et al.: Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 135:401-11, 2001
- 19) Radermacher J, Chavan A, Bleck J, et al.: Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 344:410-7, 2001
- 20) Franklin SS, Smith RD: Comparison of effects of enalapril plus hydrochlorothiazide versus standard triple therapy on renal function in renovascular hypertension. *Am J Med* 79:14-23, 1985
- 21) Jackson B, Murphy BF, Johnston CI, et al.: Renovascular hypertension: Treatment with the oral angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril. *Am J Nephrol* 6:182-6, 1986
- 22) Jackson B, McGrath BP, Matthews PG, et al.: Differential renal function during angiotensin converting enzyme inhibition in renovascular hypertension. *Hypertension* 8:650-4, 1986
- 23) Hodsman GP, Brown JJ, Cumming AM, et al.: Enalapril in treatment of hypertension with renal artery stenosis. Changes in blood pressure, renin, angiotensin I and II, renal function, and body composition. *Am*

- J Med 77:52-60, 1984
- 24) Greminger P, Luscher TF, Zuber J, et al.: Surgery, transluminal dilatation and medical therapy in the management of renovascular hypertension. *Nephron* 44 Suppl 1:36-9, 1986
 - 25) Chabova V, Schirger A, Stanson AW, et al.: Outcomes of atherosclerotic renal artery stenosis managed without revascularization. *Mayo Clin Proc* 75:437-44, 2000
 - 26) Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, et al.: Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 343:16-22, 2000
 - 27) Hu FB, Willett WC: Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 288:2569-78, 2002
 - 28) Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al.: Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 344:3-10, 2001
 - 29) Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, et al.: Mechanisms of disease: Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med* 346:913-23, 2002
 - 30) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine: Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. Washington, DC, National Academy Press, 2002
 - 31) Levey AS, Greene T, Beck GJ, et al.: Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: What have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol* 10:2426-39, 1999
 - 32) Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al.: Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 32:853-906, 1998
 - 33) Li PK, Weening JJ, Dirks J, et al.: A report with consensus statements of the International Society of Nephrology 2004 Consensus Workshop on Prevention of Progression of Renal Disease, Hong Kong, 2004. *Kidney Int Suppl* 94:S2-S7, 2005.
 - 34) CARI(Caring for Australian's with Renal Impairment) Guideline, 2006
 - 35) Chronic kidney disease in adults: UK guideline for identification, management and referral of adults, 2006
 - 36) Clinical Practice Guidelines for the Care of Patients with Chronic kidney disease: UK Renal Association Clinical Practice Guidelines, 2007
 - 37) Care and referral of adult patients with reduced kidney function; position paper from the Canadian Society of Nephrology, 2006
 - 38) Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al.: Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 123:754-62, 1995
 - 39) Sarnak MJ, Greene T, Wang X, et al.: The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 142:342-51, 2005
 - 40) Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al.: AIPRD Study Group: Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 139:244-52, 2003
 - 41) Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, et al.: Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial: Clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 16:3027- 37, 2005
 - 42) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al.: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345:861-9, 2001
 - 43) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al.: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:851-60, 2001.
 - 44) The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia): Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 349:1857-63, 1997.
 - 45) Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al.: Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 288:2421-31, 2002
 - 46) Bakris GL: Maximizing cardiorenal benefit in the management of hypertension: Achieve blood pressure goals. *J Clin Hypertens* 1:141-7, 1999

- 47) Bakris GL: Effects of diltiazem or lisinopril on massive proteinuria associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 112:707-8, 1990
- 48) Bakris GL, Barnhill BW, Sadler R: Treatment of arterial hypertension in diabetic humans: Importance of therapeutic selection. *Kidney Int* 41:912-9, 1992
- 49) Bohlen L, de Courten M, Weidmann P: Comparative study of the effect of ACE-inhibitors and other antihypertensive agents on proteinuria in diabetic patients. *Am J Hypertens* 7:84S-92S, 1994
- 50) Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, et al.: Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: Results from the RENAAL study. *Arch Intern Med* 163:1555-65, 2003
- 51) Laffel LM, McGill JB, Gans DJ: The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. *Am J Nephrol* 99:497-504, 1995
- 52) Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, et al.: Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. European Microalbuminuria Captopril Study Group. *JAMA* 271:275-9, 1994
- 53) Mathiesen ER, Hommel E, Giese J, et al.: Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *BMJ* 303:81-7, 1991
- 54) Schnack C, Hoffmann W, Hopmeier P, et al.: Renal and metabolic effects of 1-year treatment with ramipril or atenolol in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 39:1611-6, 1996
- 55) Agardh CD, Garcia-Puig J, Charbonnel B, et al.: Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. *J Hum Hypertens* 10:185-92, 1996
- 56) De Cesaris R, Ranieri G, Andriani A, et al.: Effects of benazepril and nifedipine on microalbuminuria in normotensive and hypertensive patients with diabetes. *Clin Pharmacol Therapeutics* 60:472-8, 1996
- 57) Chan JC, Cockram CS, Nicholls MG, et al.: Comparison of enalapril and nifedipine in treating non-insulin dependent diabetes associated with hypertension: One year analysis. *BMJ* 305:981-5, 1992
- 58) Trevisan R, Tiengo A: Effect of low-dose ramipril on microalbuminuria in normotensive or mild hypertensive non-insulin-dependent diabetic patients. North-East Italy Microalbuminuria Study Group. *Am J Hypertens* 8:876-83, 1995
- 59) Ravid M, Lang R, Rachmani R, et al.: Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 156:286-9, 1996
- 60) Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al.: Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 61:1086-97, 2002
- 61) Lewis JB, Berl T, Bain RP, et al.: Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 34:809-17, 1999
- 62) Parving HH, Hovind P: Microalbuminuria in type 1 and type 2 diabetes mellitus: Evidence with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating early and preventing clinical nephropathy. *Curr Hypertens Rep* 4:387-93, 2002
- 63) Bakris GL, Slataper R, Vicknair N, et al.: ACE inhibitor mediated reductions in renal size and microalbuminuria in normotensive, diabetic subjects. *J Diabetes Complication* 8:2-6, 1994
- 64) Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, et al.: Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23 Suppl 2:B54-B64, 2000
- 65) Weir MR, Smith DH, Neutel JM, et al.: Valsartan alone or with a diuretic or ACE inhibitor as treatment for African American hypertensives: Relation to salt intake. *Am J Hypertens* 14:665-71, 2001
- 66) Bakris GL: The role of combination antihypertensive therapy and the progression of renal disease hypertension: Looking toward the next millennium. *Am J Hypertens* 11:158S-62S, 1998
- 67) Melian EB, Jarvis B: Candesartan cilexetil plus hydrochlorothiazide combination: A review of its use in hypertension. *Drugs* 62:787-816, 2002
- 68) Maki DD, Ma JZ, Louis TA, et al.: Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 155:1073-80, 1995
- 69) Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, et al.: Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: A meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 10:1963-74, 1995
- 70) Koshy S, Bakris GL: Therapeutic approaches to achieve desired blood pressure goals: Focus on calcium

- channel blockers. *Cardiovasc Drugs Ther* 14:295-301, 2000
- 71) Buckalew VM Jr, Berg RL, Wang SR, et al.: Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. *Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Am J Kidney Dis* 28:811-21, 1996
 - 72) Walker WG, Neaton JD, Cutler JA, et al.: Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. *JAMA* 268:3085-91, 1992
 - 73) Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al.: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): A randomised controlled trial. *Lancet* 361:117-24, 2003
 - 74) The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 358:1547-59, 2008
 - 75) Segura J, Praga M, Campo C, et al.: Combination is better than monotherapy with ACE inhibitor or angiotensin receptor antagonist at recommended doses. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 4:43-7, 2003
 - 76) Vincenti F, Jensik SC, Filo RS, et al.: A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: Evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation* 73:775-82, 2002
 - 77) Opelz G, Wujciak T, Ritz E: Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney Int* 53:217-22, 1998
 - 78) Olyaei AJ, de Mattos AM, Bennett WM: Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: New insight and preventive strategies. *Curr Opin Crit Care* 7:384-9, 2001
 - 79) Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE: Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 14:648-54, 1999
 - 80) Roodnat JJ, Mulder PG, Rischen-Vos J, et al.: Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. *Transplantation* 72:438-44, 2001
 - 81) Stigant CE, Cohen J, Vivera M, et al.: ACE inhibitors and angiotensin II antagonists in renaltransplantation: An analysis of safety and efficacy. *Am J Kidney Dis* 35:58-63, 2000
 - 82) Curtis JJ, Luke RG, Jones P, et al.: Hypertension in cyclosporine-treated renal transplant recipients is sodium dependent. *Am J Med* 85:134-8, 1988
 - 83) Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, et al.: Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals from the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. *Circulation* 104:1985-91, 2001
 - 84) Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med* 347:1256?61, 2002
 - 85) Palmer BF. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what to do if the serum creatinine and/or serum potassium concentration rises. *Nephrol Dial Transplant* 18:1973?5, 2003
 - 86) van de Ven PJ, Beutler JJ, Kaatee R, et al.: Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced renal dysfunction in atherosclerotic renovascular disease. *Kidney Int* 53:986?93, 1998
 - 86) Koomans HA, Roos JC, Boer P, et al.: Salt sensitivity of blood pressure in chronic renal failure. Evidence for renal control of body fluid distribution in man. *Hypertension* 4:190-7, 1982
 - 87) Wilcox C: Diuretics, in Brenner B, Rector F (eds): *The Kidney* (ed 6). Philadelphia, PA, W.B. Saunders, 2000, pp 2219-52
 - 88) Ellison DH: The physiologic basis of diuretic synergism: Its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med* 114:886-94, 1991
 - 89) Knauf H, Mutschler E: Diuretic effectiveness of hydrochlorothiazide and furosemide alone and in combination in chronic renal failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 26:394-400, 1995
 - 90) Ouzan J, Perault C, Lincoff AM, et al.: The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens* 15:333-9, 2002