고혈압 치료의 최신지견

김 영 식
울산의대 서울아산병원 가정의학과

발표 내용

- 고혈압 진단
- 고혈압 관련 역학
- 항고혈압제 순응도
- 고혈압 약물요법
- 항고혈압제 병합요법
- 항고혈압제 부작용 및 대처방법

고혈압 진단

혈압의 측정과 고혈압의 진단

- 진료실에서 혈압을 측정할 때는 혈압 측정의 원리를 적용하여 정확하게 측정해야 한다.
- 문제점
  - 백의고혈압(white coat hypertension)
  - 가면고혈압(masked hypertension)
- 대책
  - 가정자기혈압 측정(home BP monitoring)
  - 24시간 활동혈압(24h ambulatory BP monitoring)

측정방법에 따른 고혈압 기준

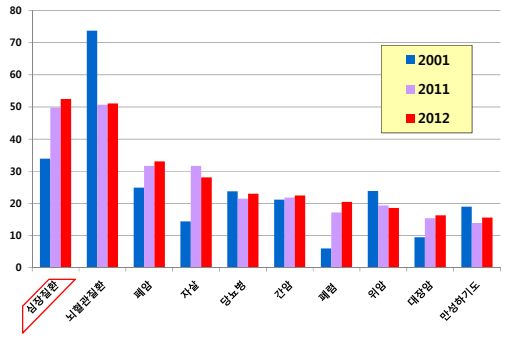
	수축기 혈압(mmHg)	확장기 혈압(mmHg)
진료실 혈압	≥140	≥90
24시간 활동중 혈압		
일일 평균혈압	≥125	≥80
주간 평균혈압	≥135	≥85
야간 평균혈압	≥120	≥75
가정혈압	≥135	≥85

2013 ESH/ESC 지침

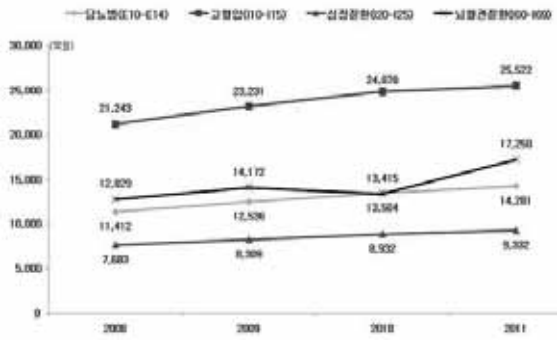
- 심혈관 위험에 상관없이 혈압목표 < 140/90mmHg
- 당뇨병 환자 : DBP 치료목표 < 85mmHg
- 고령환자 수축기 고혈압
  치료기준 > 160mmHg,
  치료목표: 140~150mmHg

고혈압 관련 역학

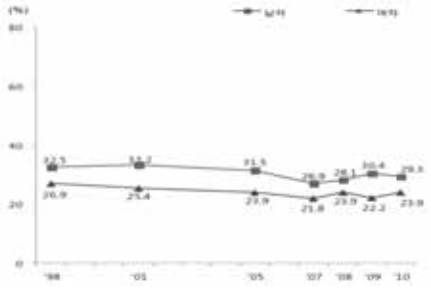
주요 질병 사망률 순위 변화



만성질환 진료비 추이

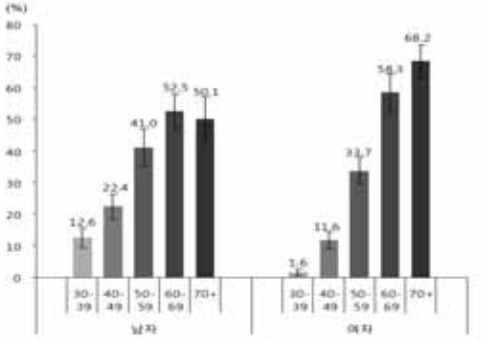


고혈압 유병률 추이

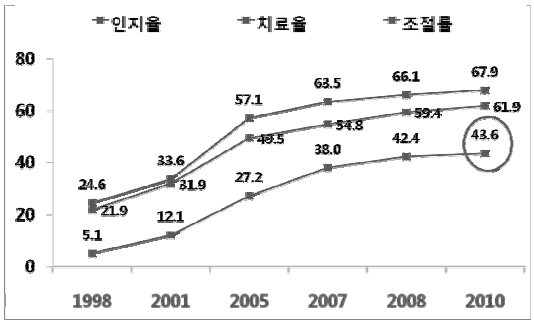


* 일본 평생 고혈압 유병률: 90%(2009 JSH)

연령별 고혈압 유병률



고혈압 인지율, 치료율, 조절률



항고혈압제 치료에 장애요인

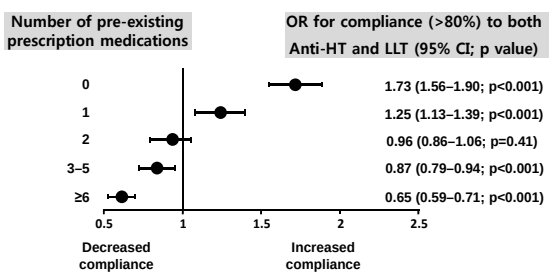
- Lack of knowledge
- Noncompliance with therapy
- Medication adverse events
- Complexity of regimens

항고혈압제 순응도

투약 불순응의 주요 요인

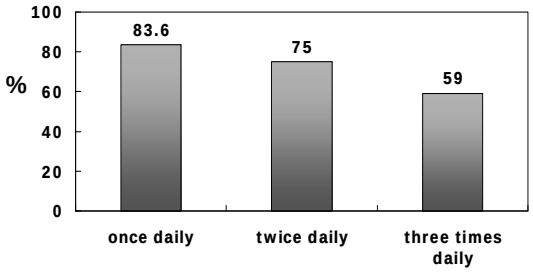
약물	◆ 1일 복용횟수 증가/동시에 복용하지 않는 약물 종류 증가 ◆ 부작용 경험,인식/ 장기간의 치료
환자	◆ 정신질환/약물남용/경제문제/사회지지 부족/불안정한 환경 ◆ 바쁜 스케줄/신체적 기동력이 떨어지거나 활동 불능 ◆ 의료인 언어에 무지/질병에 대한 부정 ◆ 질병이나 합병증에 대한 민감성 낮음/질병 위중도 낮음 ◆ 복약순응 중요하지 않게 여김/복약순응에 대한 자신감 부족
의료 서비스 제공자	◆ 의사소통 기술 부족 ◆ 환자와 건강신념 불일치 ◆ 긍정적 강화를 제공하지 않음
보건의료 체계	◆ 비싼 약값 ◆ 외래이용 또는 약품비 본인부담율이 높음 ◆ 의료기관이나 약국에 접근성 낮음

기존 약제 갯수와 복약순응도



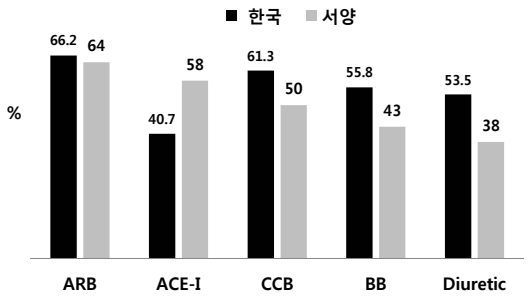
Chapman et al. Arch Intern Med 2005;165:1147–52

약물 복용 회수와 순응도



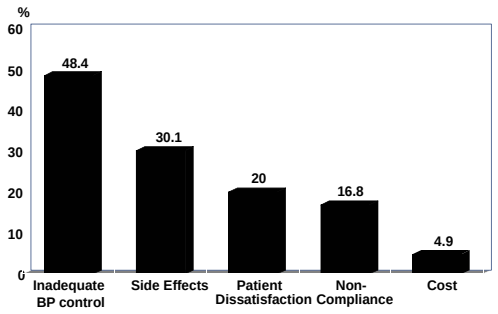
Eisen SA et al. *Arch Intern Med 1990;150:1881-1884*

항고혈압제 계열별 투약 지속률



한국: 3개월, 서양: 1년

항고혈압제 중단 사유: 외국



Mancia G, et al. AJH 2003;16:1066-73

항고혈압제 중단 사유

- 병원 고혈압환자 145명중 중단자 45명
- 중단 사유
  - 혈압이 안정된 것 같아서: 20명(44.5%)
  - 평생 먹어야 하므로 스스로 조절하려고: 10명(22.2%)
  - 귀찮아서: 9명(20.0%)
  - 속이 쓰려서: 5명(11.1%)
  - 의식저하: 1명(2.2%)

항고혈압제 약물유해반응에 의한 투약 중단율(%)

	CCB	ACEI	ARB	β-blocker	α-blocker	Diuretics	Total
	No. %	No. %	No. %	No. %	No. %	No. %	
	522	248	139	113	46	43	1111
Cough	1	26(10.5)	1	0	1	0	29(2.6)
Headache	8(1.5)	1	0	2	1	0	12(1.1)
Flush	10(1.9)	1	0	0	0	0	11(1.0)
Dizziness	2	1	0	1	2(4.3)	0	6(0.5)
Fatigue	1	1	0	2 (1.8)	1	0	5(0.5)
Palpitation	3(0.6)	0	0	0	1	1	5(0.5)

항고혈압제 이상반응에 의한 투약 중단율(%)

	CCB	ACEI	ARB	β-blocker	α-blocker	Diuretics	Total
	No. %	No. %	No. %	No. %	No. %	No. %	
	522	248	139	113	46	43	1111
Skin Rash	2	2	0	0	1	0	4 (0.4)
Edema	3(0.6)	1	0	0	0	0	4 (0.4)
Impotence	1	2	0	1	0	0	4 (0.4)
Depression	1	1	0	0	0	0	2 (0.2)
Indigestion	1	1	0	0	0	0	2 (0.2)

치매발생과 항고혈압제 정상+MCI

약물계열	정상 인지기능 환자 (95% CI, p-value)	경도의 인지손상 환자 (95% CI, p-value)
이뇨제	HR = 0.51 (0.31 - 0.82, 0.006)	HR = 0.38 (0.20 - 0.73, 0.004)
ARB	HR = 0.31 (0.14 - 0.68, 0.003)	HR = 0.37 (0.14 - 0.68, 0.06)
ACE-I	HR = 0.50 (0.29 - 0.83, 0.008)	HR = 0.53 (0.29 - 0.83, 0.08)
BB	HR = 0.58 (0.36 - 0.93, 0.02)	HR = 0.56 (0.30 - 1.01, 0.05)
CCB	HR = 0.62 (0.35 - 1.09, 0.10)	HR = 0.79 (0.37 - 1.66, 0.53)

고혈압 약물요법

심혈관 위험 분류 ESH/ESC 2013

Other risk factors, asymptomatic organ damage or disease	Blood Pressure (mmHg)			
	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP ≥180 or DBP ≥110
No other RF		Low risk	Moderate risk	High risk
1–2 RF	Low risk	Moderate risk	Moderate to high risk	High risk
≥3 RF	Low to Moderate risk	Moderate to high risk	High risk	High risk
OD, CKD stage 3 or diabetes	Moderate to high risk	High risk	High risk	High to very high risk
Symptomatic CVD, CKD stage ≥4 or diabetes with OD/RFs	Very high risk	Very high risk	Very high risk	Very high risk

RF = blood pressure, CKD = chronic kidney disease, CV = cardiovascular, CVD = cardiovascular disease, DBP = diastolic blood pressure, HT = hypertension, OD = organ damage, RF = risk factor, SBP = systolic blood pressure.

고혈압과 심혈관 위험별 치료지침

	혈압 (mmHg)			
	높은 정상	제1기 고혈압	제2기 고혈압	제3기 고혈압
여타 위험인자 없음	혈압치료 없음	몇 달간 생활요법 이후 140/90 미만 목표의 약물요법	몇 주간 생활요법 이후 140/90 미만 목표의 약물요법	생활요법 140/90 미만 목표의 즉각적인 약물요법
위험인자 1~2개	생활요법 혈압치료 없음	몇 주간 생활요법 이후 140/90 미만 목표의 약물요법	몇 주간 생활요법 이후 140/90 미만 목표의 약물요법	생활요법 140/90 미만 목표의 즉각적인 약물요법
위험인자 3개 이상	생활요법 혈압치료 없음	몇 주간 생활요법 이후 140/90 미만 목표의 약물요법	생활요법 140/90 미만 목표의 약물요법	생활요법 140/90 미만 목표의 즉각적인 약물요법
표적장기 손상, 3기 CKD, 당뇨병	생활요법 혈압치료 없음	생활요법 140/90 미만 목표의 약물요법	생활요법 140/90 미만 목표의 약물요법	생활요법 140/90 미만 목표의 약물요법
증상성 CVD, 4기 이상 CKD, 표적장기 손상과 위험인자 동반된 당뇨병	생활요법 혈압치료 없음	생활요법 140/90 미만 목표의 약물요법	생활요법 140/90 미만 목표의 약물요법	생활요법 140/90 미만 목표의 약물요법

*CKD : 만성 신장질환, CVD : 심혈관 질환, ■ 저위험군, ■ 중등도 위험군, ■ 고위험군, ■ 초고위험군

2013 ESH/ESC 요약

- 1차 선택약 :
  - 이뇨제(티아자이드, 클로르탈리돈, 인다파마이드),
  - CCB, ACEI, ARB, BB
- 심혈관 위험에 상관없이 혈압목표 < 140/90mmHg
- 당뇨병 환자 : DBP 치료목표 < 85mmHg
- 고령환자 :
  - SBP 치료기준 > 160mmHg
  - SBP 치료목표: 140~150mmHg

항고혈압제 적응증 2013 ESH/ESC

Condition	Drug
Asymptomatic organ damage	
LVH	ACE inhibitor, calcium antagonist, ARB
Asymptomatic atherosclerosis	Calcium antagonist, ACE inhibitor
Microalbuminuria	ACE inhibitor, ARB
Renal dysfunction	ACE inhibitor, ARB
Clinical CV event	
Previous stroke	Any agent effectively lowering BP
Previous myocardial infarction	BB, ACE inhibitor, ARB
Angina pectoris	BB, calcium antagonist
Heart failure	Diuretic, BB, ACE inhibitor, ARB, mineralocorticoid receptor antagonists
Aortic aneurysm	BB
Atrial fibrillation, prevention	Consider ARB, ACE inhibitor, BB or mineralocorticoid receptor antagonist
Atrial fibrillation, ventricular rate control	BB, non-dihydropyridine calcium antagonist

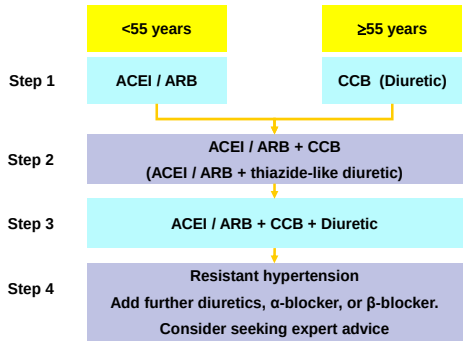
항고혈압제 적응증 2013 ESH/ESC

ESRD/proteinuria	ACE inhibitor, ARB
Peripheral artery disease	ACE inhibitor, calcium antagonist
Other	
ISH (elderly)	Diuretic, calcium antagonist
Metabolic syndrome	ACE inhibitor, ARB, calcium antagonist
Diabetes mellitus	ACE inhibitor, ARB
Pregnancy	Methyldopa, BB, calcium antagonist
Blacks	Diuretic, calcium antagonist

항고혈압제의 금기증 2013 ESH/ESC

Drug	Compelling	Possible
Diuretics (thiazides)	Gout	Metabolic syndrome Glucose intolerance Pregnancy Hypercalcaemia Hypokalaemia
Beta-blockers	Asthma A-V block (grade 2 or 3)	Metabolic syndrome Glucose intolerance Athletes and physically active patients Chronic obstructive pulmonary disease (except for vasodilator beta-blockers)
Calcium antagonists (dihydropyridines)		Tachyarrhythmia Heart failure
Calcium antagonists (verapamil, diltiazem)	A-V block (grade 2 or 3, trifascicular block) Severe LV dysfunction Heart failure	
ACE inhibitors	Pregnancy Angioneurotic oedema Hyperkalaemia Bilateral renal artery stenosis	Woman with child bearing potential
Angiotensin receptor blockers	Pregnancy Hyperkalaemia Bilateral renal artery stenosis	Woman with child bearing potential
Mineralocorticoid receptor antagonists Spironolactone	Acute or severe renal failure (eGFR <30 mL/min) Hyperkalaemia	

영국 NICE guidelines 2011



영국 NICE guidelines 2011

- Step 1:
  - 55세 미만
    - ACEI 또는 ARB
  - 55세 이상
    - CCB 우선
    - Thiazide-like 이뇨제:
      - 적응증: CCB에 의한 부작용(부종), 심부전증
      - Chlortalidone 12.5-25mg, Indapamide 1.5/2.5mg > Thiazide 12.5-25mg

영국 NICE guidelines 2011

- Step 1:
  - 베타차단제: 젊은 환자
    - ARB/ACEI 부작용 또는 금기
    - 임신 가능 여성: Labetalol
      - (methyldopa, nifedipine, hydralazine)
    - 교감신경 활성화가 확인된 경우
  - BB에 2차 약물 추가하는 경우
    - CCB >> 이뇨제
    - 이유: 당뇨병 발생 위험↓

영국 NICE guidelines 2011

- Step 2:
  - ARB/ACEI + CCB
  - ARB/ACEI + Diuretics

영국 NICE guidelines 2011

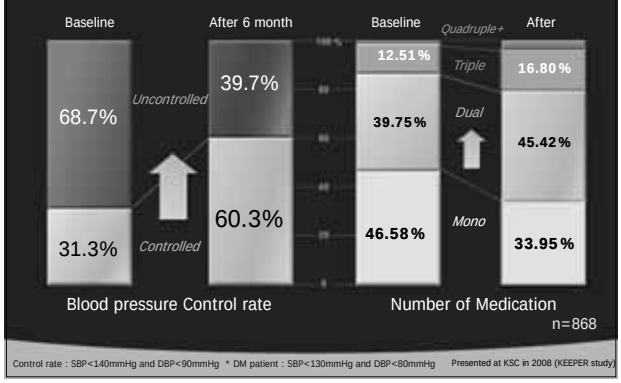
- Step 3:
  - ARB/ACEI + CCB + Diuretics

영국 NICE guidelines 2011

- Step 4: Resistant HTN
  - A + C + D +
  - 이뇨제 추가
    - K ≤ 4.5: Spironolactone 25mg
    - K > 4.5: high dose Thiazide-like D
    - Na, K, Cr monitor
  - 다른 약제 추가
    - 알파차단제
    - 베타차단제

항고혈압제 병합요법

10개 대학병원 고혈압환자 6개월 추적조사



병합요법에 대한 외국 가이드라인

- JNC 7 guidelines:

  "When BP is more than 20/10 mmHg above goal, consideration should be given to initiate therapy with 2 drugs..."

- ESH/ESC guidelines:

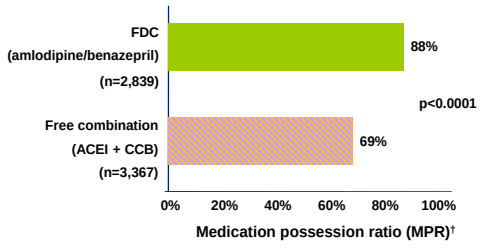
  "Evidence has continued to grow that in the vast majority of hypertensive patients, effective BP control can only be achieved by combination of at least 2 antihypertensive drugs."

  "Whenever possible, use of fixed dose combinations should be preferred, because simplification of treatment carries advantages for compliance to treatment."

병합요법의 장점

- 부작용이 적다: 저용량 병합 > 고용량 단독
  - 작용 기전이 상호 보완적
  - CCB-related edema, diuretic-related hypokalemia ↓
- 단독요법의 실패나 목표장기 손상을 방지할 수 있다.
- 고정용량 복합제는 순응도가 높다.
  - 사용이 간편하고, 비용이 저렴.
- 병합요법으로 시작하는 경우 목표도달이 빠르다.

순응도: FDC vs Free combination

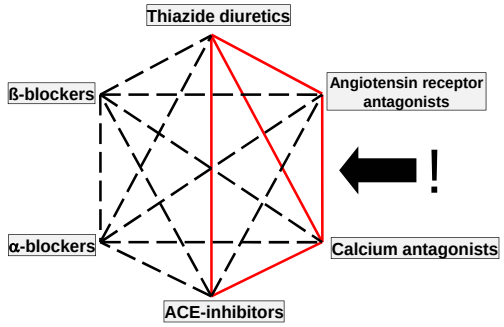


†복약순응도: 처방일수/추적일수

Gerbino, Shoheiber.
Am J Health System Pharm 2007;64:1279–83

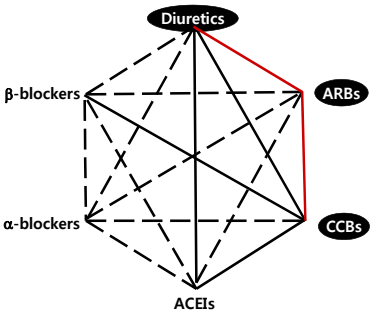
고혈압제 단독요법과 병합요법

ESH–ESC 2013 병합요법 권고사항 및 FDC



— Preferred & Available as FDC(5)

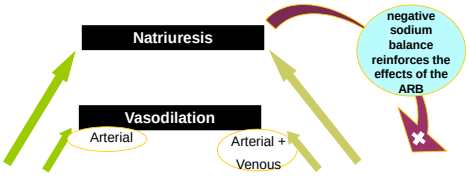
한국인에서 병합요법 및 FDC



Why CCB/ARB Combination?

- CCB/ARB complementary mode of action
- Superior tolerability of ARB
- Wealth of CV outcome data for CCB and ARB

CCBs and ARBs Interact Synergistically

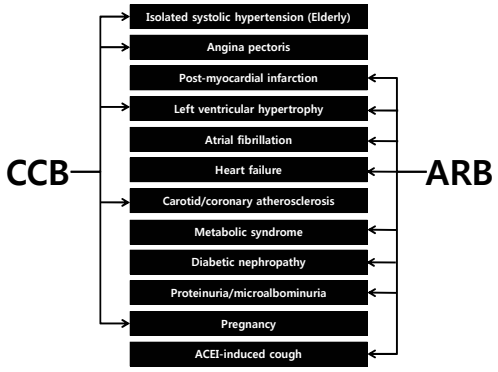


CCB
- ↑ SNS → ↑ RAS
- Arteriodilation
- Effective in low-renin patients
- No renal or congestive heart failure benefits
- Peripheral edema
- Reduces cardiac ischemia

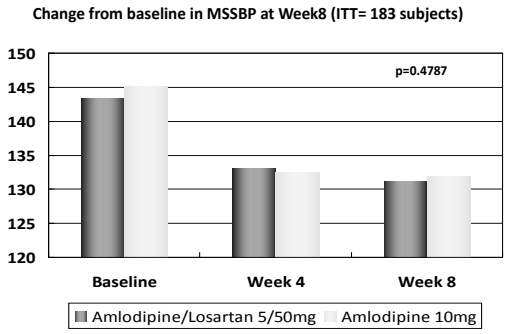
ARB
- ↓ RAS → ↓ SNS
- Arterio- and venodilation
- Effective in high-renin patients
- Congestive heart failure and renal benefits
- Attenuates peripheral edema
- No effect on cardiac ischemia

SNS = sympathetic nervous system; RAS = renin-angiotensin system

ARB와 CCB 사용에 바람직한 조건



ARB+CCB와 CCB 2배 용량



Less ADR with CCB+ARB vs CCB

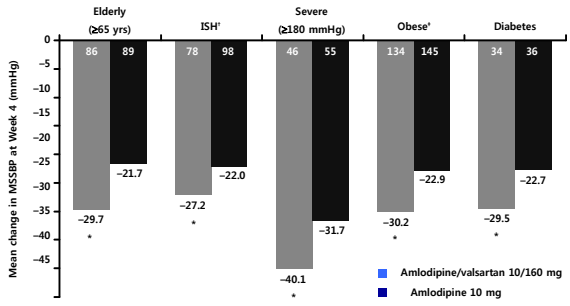
Total subjects(n)	Amlo+Val 1,437	Val 921	Amlo 460	Placebo 337	Total 3,155
Peripheral edema (%)	5.4*	2.1	8.7	3.0	4.6
Headache (%)	4.3	4.8	7.6	5.9	5.1
Nasopharyngitis (%)	4.3	4.0	3.5	1.8	3.8
Upper RTI (%)	2.9	1.4	2.4	2.1	2.3
Dizziness (%)	2.1	2.4	1.5	0.9	2.0

*p=0.0138 vs. amlodipine

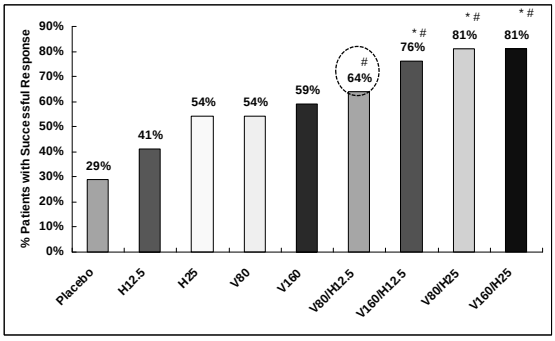
Philipp et al. Clin Ther 2007;29:563–80

RTI = respiratory tract infection

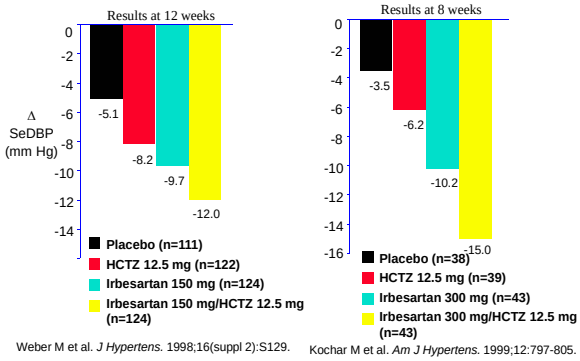
Amlodipine/Valsartan 병합요법과 Amlodipine 단독요법 효과 비교



ARB와 thiazide 병합요법간 목표혈압 도달율



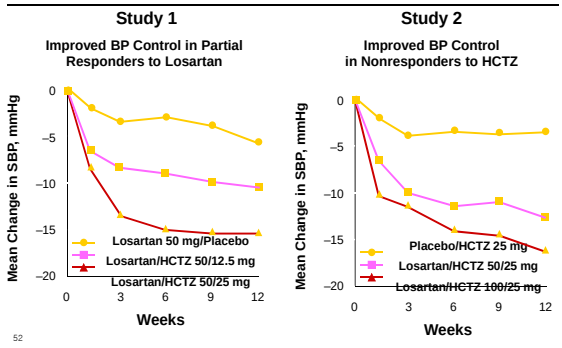
ARB와 thiazide 병합요법간 혈압강하 비교



Weber M et al. *J Hypertens.* 1998;16(suppl 2):S129.

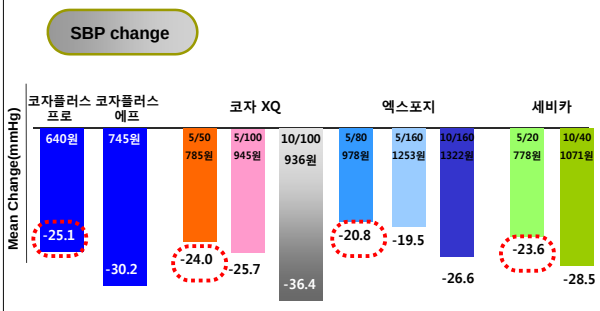
Kochar M et al. *Am J Hypertens.* 1999;12:797-805.

ARB와 thiazide 병합요법간 혈압강하 비교



52

복합제별 혈압강하 효과



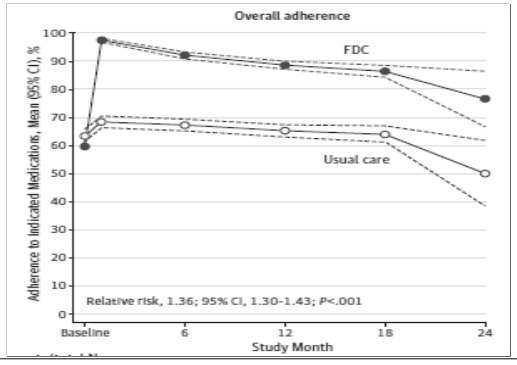
FDC(polypill) vs Usual care

The UMPIRE Randomized Clinical Trial

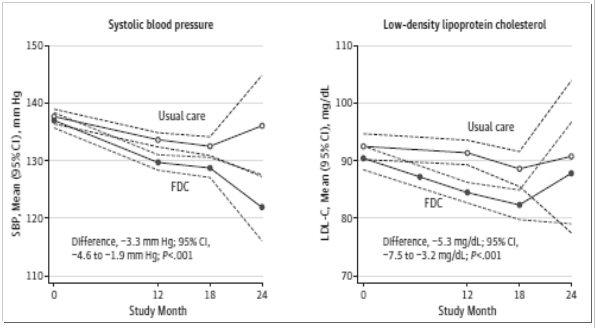
- Version 1
  - aspirin 75 mg
  - simvastatin 40mg
  - lisinopril 10mg
  - atenolol 50mg
- Version 2
  - aspirin 75 mg
  - simvastatin 40mg
  - lisinopril 10mg
  - hydrochlorothiazide, 12.5 mg

Effects of a Fixed-Dose Combination Strategy on Adherence and Risk Factors in Patients With or at High Risk of CVD ***JAMA. 2013***;*310(9):918-929.*

순응도



혈압 및 LDL-cholesterol ↓



항고혈압제 부작용 및 대처방법

칼슘차단제의 유해사례

- 혈관확장과 관련된 증상이 흔함
  - 두통, 심계항진, 안면홍조, 부종, 잇몸비후
- 투여 초기에 발생하나 2-6주후 대부분 소실하여 장기 복용에는 어려움이 없다.
- 여성, 젊은 사람, 작용시간이 짧은 약물에서 흔히 발생.
- 대처방안
  - 경증의 경우 2-6주 관찰하여 tolerable하면 지속한다.
  - 다른 계열의 항고혈압제로 대체한다.
  - 3세대 CCB로 대체한다.

ACEI 유해사례

- ACEI에 의한 AE는 기침(남 19%, 여 36%)이 가장 흔하며, 약제간 차이가 있다.
- 그외 두통, 현기증, 오심, 피로감 등이 있다.

- 대처방안
  - 경증의 경우 관찰하여 tolerable하면 지속한다.
  - 다른 계열의 항고혈압제로 대체한다.

ARB 유해사례

- ARB에 의한 AE는 현기증(1.2%)이 가장 흔하다.
- 그외 두통, 부종, 소화불량, 발기부전 등이 있다.

- 대처방안
  - 경증의 경우 관찰하여 tolerable하면 지속한다.
  - 다른 계열의 항고혈압제로 대체한다.

베타차단제 유해사례

- 서맥, 기립성 저혈압, 심부전, 심전도장애, 현기증, 피로감, 우울증, 천식 악화, 혈당 이상, 고지혈증, 레이노증후군
- 그외 두통, 부종, 발기부전 등이 있다.

- 대처방안
  - 경증의 경우 관찰하여 tolerable하면 지속한다.
  - 다른 계열의 항고혈압제로 대체한다.
  - Cardioselective beta 1 blocker를 고려한다.

알파차단제 유해사례

- 기립성 저혈압, 현기증, 두통, 피로가 흔하다.
- 그외 부종, 발기부전 등이 있다.

- 대처방안
  - 경증의 경우 관찰하여 tolerable하면 지속한다.
  - 취침 전에 복용한다.
  - 다른 계열의 항고혈압제로 대체한다.

이뇨제 유해사례

- 기립성 저혈압, 고뇨산증, hypokalemia, hyponatremia, hypercalcemia.
- 그외 현기증, 두통 등이 있다.

- 대처방안
  - 경증의 경우 관찰하여 tolerable하면 지속한다.
  - 다른 계열의 항고혈압제로 대체한다.
  - 다른 이뇨제 병합 또는 대체 한다: spironolactone, furosemide

요약

- 고혈압진단에 가정혈압이나 24시간 활동혈압 활용
- 단독요법으로 조절이 안되거나 2단계 고혈압부터 병용요법 권장
- ARB와 CCB를 우선적으로 병용, CCB 부작용시 ARB와 Thiazide계 이뇨제 병용
- 3제 병용은 ARB, CCB, Thiazide계 이뇨제를 권장
- 3제로 조절이 안되는 경우는 이뇨제를 추가/증량하거나, 알파차단제 또는 베타차단제를 추가한다.
- 계열별 부작용을 파악하여 적절한 약물로 대체한다.