

Korean Society for Health Promotion and Disease Prevention

2020년 대한임상건강증진학회 온라인 하계학술대회
2020.9.18(금)-19(토)

고혈압 치료의 병합요법

김 양 현 (고려의대)



Contents

- 한국인의 고혈압 유병률
- 고혈압 약제 병합요법이 필요한 이유
- 고혈압 약제 병합요법의 방법
- 그 외 고려해야 할 사항들
- 요약

고혈압 정의

표 1. 혈압의 분류

혈압분류	수축기 혈압	이완기 혈압
정상혈압(*)	<120	그리고 <80
고혈압 전단계	주의 혈압 120-129	또는 80-84
	2기 130-139	또는 85-89
고혈압	1기 140-159	또는 90-99
	2기 ≥160	또는 ≥100
수축기 단독고혈압	≥140	그리고 <90

(*) 심혈관질환의 발병위험이 가장 낮은 최적 혈압

참고) 기립성 저혈압은 일어선 후 3분 이내 측정된 혈압이 앉은 상태의 혈압에 비해 수축기 혈압이 20 mmHg 또는 이완기 혈압이 10 mmHg 이상 감소할 경우로 정의한다.

일차 의료용 근거 기반 고혈압 임상진료지침

고혈압 정의

표 1 혈압의 분류

혈압 분류		수축기혈압 (mmHg)	이완기혈압 (mmHg)
정상혈압*		<120	그리고 <80
주의혈압		120~129	그리고 <80
고혈압전단계		130~139	또는 80~89
고혈압	1기	140~159	또는 90~99
	2기	≥160	또는 ≥100
수축기단독고혈압		≥140	그리고 <90

*심뇌혈관질환의 발생 위험이 가장 낮은 최적혈압.

일차 의료용 근거 기반 고혈압 임상진료지침

표 6 측정 방법에 따른 고혈압의 진단 기준

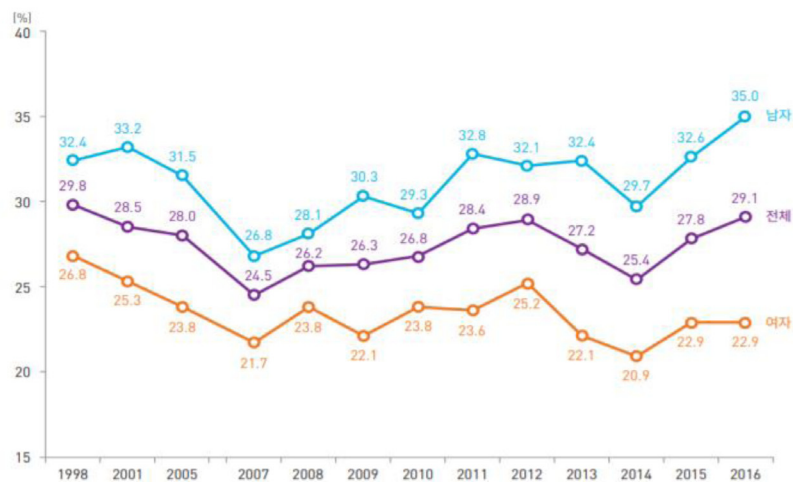
측정 방법	수축기혈압 (mmHg)	이완기혈압 (mmHg)
진료실혈압	≥140	≥90
24시간 활동혈압		
일일평균혈압	≥130	≥80
주간평균혈압	≥135	≥85
야간평균혈압	≥120	≥70
가정혈압	≥135	≥85
진료실자동혈압	≥135	≥85 ⁵²⁾

2018 고혈압 진료지침

한국인의 고혈압 유병률

고혈압 유병률 변화 (30세 이상, 연령표준화)

 **29%**



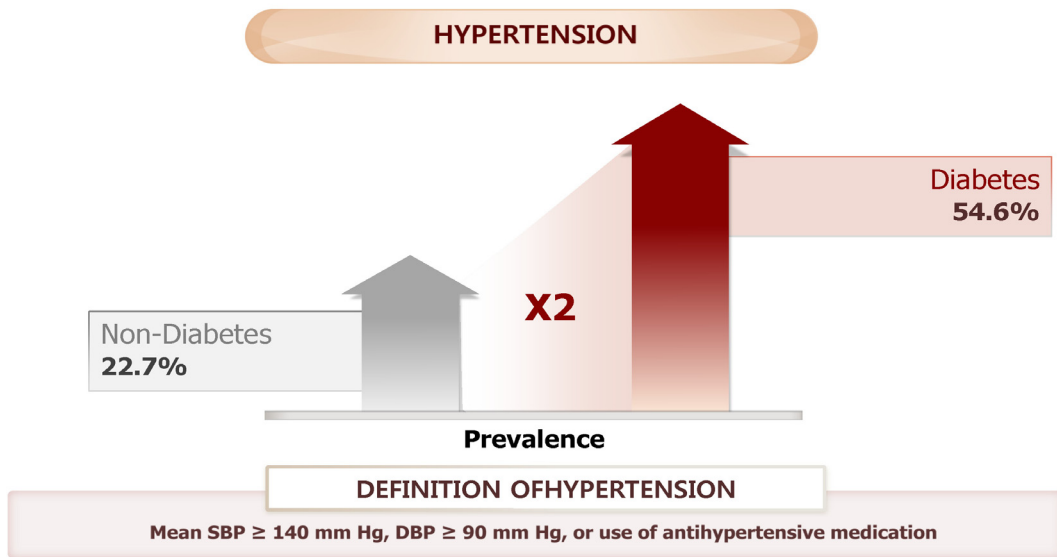
대한고혈압학회(2016)

12

자료원: 국민건강영양조사 (1998~2016)

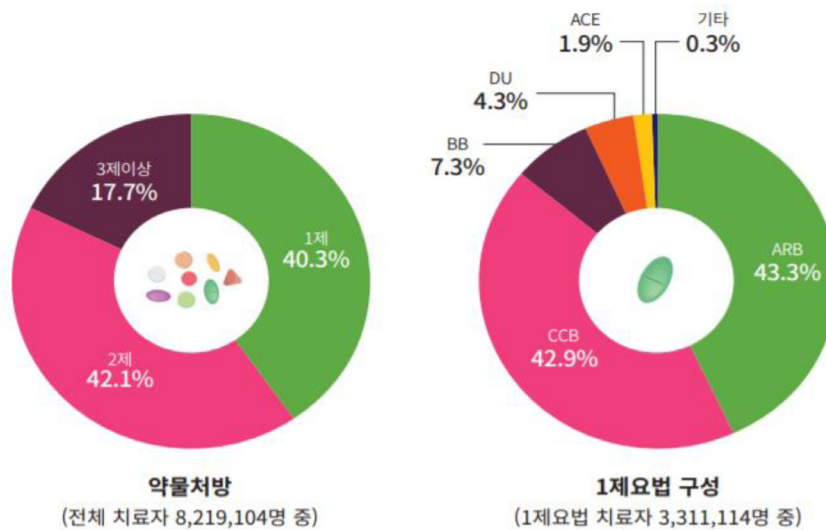
2018 고혈압 팩트시트

한국 당뇨병 환자의 고혈압 유병률



DIABETES FACT SHEET IN KOREA 2013.

고혈압 치료 현황 요약

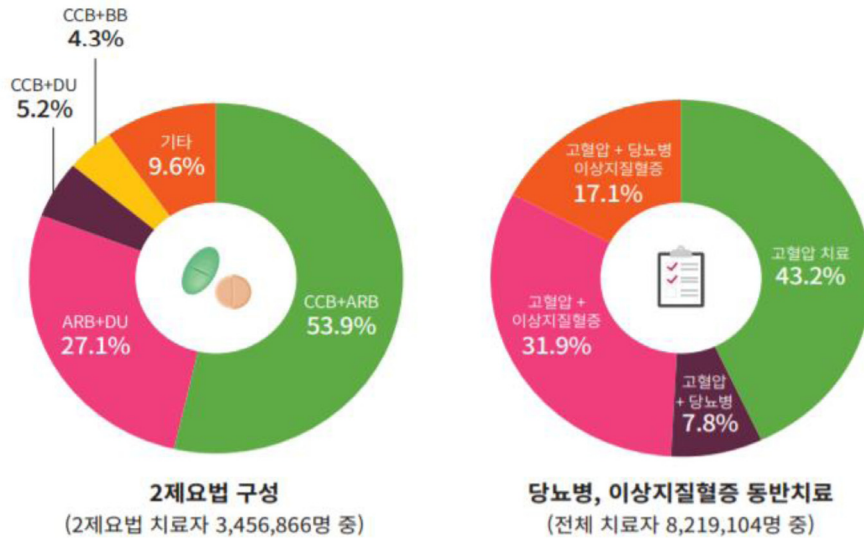


대한고혈압학회(2018)

8

자율형 국민건강보험공단(2018)

2018 고혈압 팩트시트



2018 고혈압 팩트시트

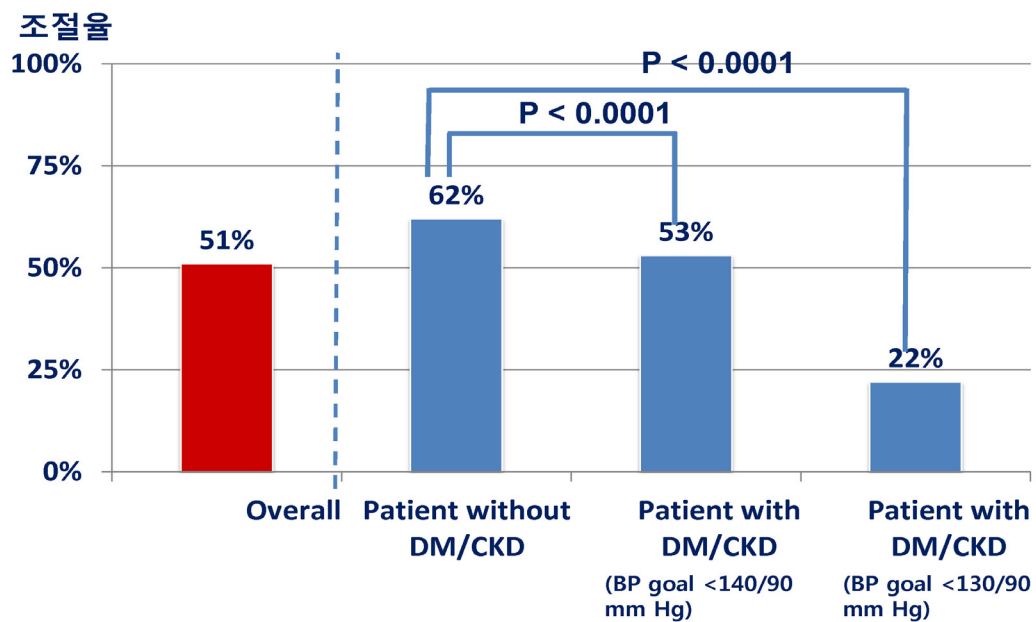
고혈압 치료가 필요한 이유

- 혈압이 20/10 mmHg 증가
→ 심혈관 질환의 위험이 2 배씩 증가.
(뇌졸중, 심근경색증, 협심증, 심부전증 등)
- 고혈압 치료의 이점
 - 뇌졸중 : 30 ~ 45% 감소
 - 심근경색증 : 20 ~ 25% 감소
 - 심부전증 : 50% 감소

고혈압 약제 병합요법이 필요한 이유

- 목표혈압으로의 조절
- 부작용의 최소화

고혈압이 있는 한국인의 ½만이 혈압 조절



Current Status and Characteristics of Hypertension Treatment by Primary Physicians in Korea: Data from Korean Epidemiology Study on Hypertension (KEY Study) *Am J Hypertens* 2008; **21**:884-889

목표 혈압

상황	2017년 미국심장협회	2018년 대한고혈압학회	2018년 유럽고혈압학회 (혈압 조절 하한치 제시 120/70)
단순고혈압(65세 미만)	130/80 미만 (단일화된 목표 혈압)	140/90	120~130/70~79
노인고혈압(65세 이상)	수축기혈압 <130 (동반질환 많고/여명 제한적이면 개별목표)	140/90	130-139/70~79
당뇨병		심혈관질환 없음 140/85 심혈관질환 있음 130/80	65세 미만 120~130/70~79 65세 이상 130-139/70~79
심혈관질환	130/80 미만 (단일화된 목표 혈압)	130/80	65세 미만 120~130/70~79 65세 이상 130-139/70~79
뇌졸중		140/90	65세 미만 120~130/70~79 65세 이상 130-139/70~79
만성콩팥병		(미세)알부민뇨 없음 140/90 (미세)알부민뇨 동반 130/80	65세 미만 130~139/70~79 65세 이상 130-139/70~79

손정식 2019 고대연수강좌

2018 KSH Guideline: Target Goal

상황	2013 SBP/DBP(mmHg)	2018 SBP/DBP(mmHg)
단순고혈압	140 / 90	140 / 90
고위험군*	-	130 / 80
심혈관질환**	-	130 / 80
노인 고혈압	140~150 / 90	140 / 90
당뇨병	140 / 85	
심혈관질환 없음	-	140 / 85
심혈관질환** 있음	-	130 / 80
만성콩팥병		
알부민뇨 없음	140 / 90	140 / 90
알부민뇨 동반됨	130 / 80	130 / 80
뇌졸중	140 / 90	140 / 90

KSH Treatment Guideline 2018

*10년 심뇌혈관질환 발생률 > 15%, 노인은 노인 기준에 따름
**관상동맥질환, 말초혈관질환, 대동맥질환, 심부전 및 좌심실비대

15

고혈압 치료의 하한치

8.3.6. 치료혈압의 하한치

권고 내용	권고등급	근거수준	참고문헌
수축기혈압이 110 mmHg, 이완기혈압이 70 mmHg 미만으로 감소할 경우 사망률, 관상동맥질환의 발생 위험이 증가할 수 있다. 특히 노인, 당뇨병, 재관류가 이루어지지 않은 다발성 관상동맥질환, 심비대가 동반된 고혈압 환자에서는 이완기혈압을 가능하면 70 mmHg 미만으로 낮추지 않도록 주의해야 한다.	IIb	C	125-128

2018 고혈압 진료지침

공통된 강조점: 고혈압 약물 병용요법

- 2017년 미국심장협회
 - 2단계 고혈압(140/90mmHg 이상)이면 고혈압 약물 병용요법 권고
- 2018년 유럽고혈압학회
 - 대부분의 고혈압 환자에게 단일제형 복합제(Single Pill Combination, SPC) 추천
 - 다음의 경우는 제외: 수축기혈압 150mmHg 미만인 저위험군 1기 고혈압, 80세 이상의 고령자, 노쇠/쇠약(frailer)한 환자

손정식 2019 고대연수강좌

고혈압 약물 병용요법

- 2018년 대한고혈압학회

- 2기 고혈압(160/100mmHg 이상)이거나 고위험 고혈압에서는 처음부터 소량의 2제 병용요법의 사용을 권고(레닌~안지오텐신계 억제제, 칼슘차단제, 이뇨제 중에서 두가지 약을 병용)

- 고위험 고혈압:

- 1기 고혈압 140/90 이상+위험인자 3개 이상, 당뇨병, 무증상장기손상
- 고혈압전단계 130/80 이상+임상적 심뇌혈관질환, 만성콩팥병, 무증상장기손상을 동반한 당뇨병

- 단일제형복합제 (single pill combination) 또는 고정용량복합제 (fixed dose combination)는 고혈압약에 대한 순응도를 향상시키고 기존의 병용요법에 비해 우월한 치료 결과를 얻는 데 도움을 줄 수 있다.

2018 고혈압 임상진료지침, 손정식 2019 고대연수강좌

Correlation of Antihypertensive Combination therapy with CV risk

- Combining 2 drugs from different classes would **reduce coronary heart disease events by 40%** (0.759/50.56), an additional 15 percentage points, **and reduce stroke by 54%** (0.659/50.46), an additional 19 percentage points.
- Every 1 incremental coronary heart disease event or stroke prevented by doubling the dose of a single drug, 4 events would be prevented by using combination therapy.



Study design : Meta-analysis of factorial trials in which participants were randomly allocated to 1 drug alone, another drug alone, both drugs together, or a placebo among thiazides, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and calcium channel blockers. 42 trials (10,968 participants) were identified.

1. Wald DS, Law M, Am J Med 2009; 122:290-300

2018 일차 의료용 근거 기반 고혈압 임상진료지침

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 일반적인 치료 목표는 140/90 mmHg 미만으로 권고한다. ¹⁾	I	A	18
• 심뇌혈관, 관상동맥질환이 동반된 고혈압의 치료 목표는 140/90 mmHg 미만으로 권고한다. ²⁾	I	A	18
• 노인성 고혈압의 목표혈압을 80세 미만은 <140/90 mmHg, 80세 이상은 <150/90 mmHg으로 고려한다. ³⁾	IIa	B	18, 19
• 고혈압 전단계는 약물치료의 적응이 안되며 적극적인 생활습관 개선과 추적관찰을 권고한다. ⁴⁾	I	A	18
• 심혈관질환의 기왕력이 있는 50세 이상의 고위험군 고혈압 환자의 경우, 심혈관질환의 발생을 줄이기 위해 140 mmHg 보다 더 낮게 철저히 혈압을 조절할 것을 고려한다.	IIa	B	20
• 이완기압이 70 mmHg 이하로 내려가는 것은 심혈관 합병증의 위험이 증가할 수 있기 때문에 내려가지 않도록 할 것을 고려할 수 있다.	IIb	B	21

2018 일차 의료용 근거 기반 고혈압 임상진료지침

고혈압 약제 병합요법의 방법

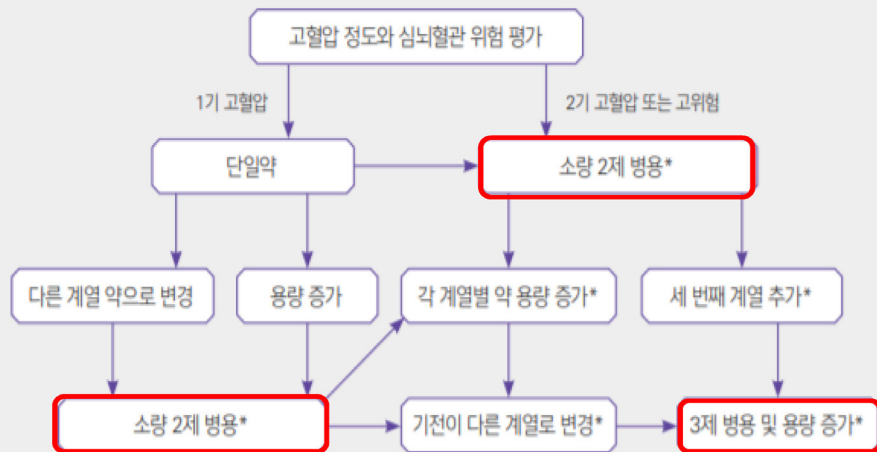
고혈압 약제 병합요법의 방법

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
• 표적장기 손상이 없는 1기 고혈압은 단일제로 시작하고 2~3개월 후 목표혈압 이하로 조절이 안되면 약제의 용량을 올리거나 약제를 추가하는 병용요법을 고려한다. ¹⁾	IIa	D	40, 44
• 표적장기 손상이 있는 1기 고혈압 또는 2기 고혈압은 처음부터 2제 이상의 병용요법을 고려한다. ¹⁾	IIa	B	40, 45
• 적절한 병용요법은 안지오텐신전환효소억제제(또는 안지오텐신수용체 차단제)/칼슘 통로 차단제, 안지오텐신전환효소억제제 (또는 안지오텐신 수용체차단제)/티아지드계 이뇨제, 칼슘 통로 차단제/티아지드계 이뇨제를 고려한다. ²⁾	IIa	B	46, 47, 48, 49, 59, 60, 61
• 베타 차단제/티아지드계 이뇨제 병용요법은 혈압강하 측면에서는 효과적이거나 인슐린 저항성의 증가에 따른 혈당상승, 이상지질혈증 발생의 위험이 증가된다. 또한 혈압강하 측면에서는 안지오텐신전환효소억제제(또는 안지오텐신수용체차단제)/베타 차단제 병용요법은 권고되지 않으며 안지오텐신전환효소억제제/안지오텐신수용체차단제의 병용요법은 권고되지 않는다. ³⁾	III	A	46, 47
• 2제요법을 사용함에도 목표혈압 이하로 조절이 되지 않는다면 금기가 있지 않은 이상 티아지드계 이뇨제를 포함한 3제요법의 사용을 고려한다. ⁴⁾	IIa	D	40

일차 의료용 근거기반 고혈압 임상진료지침

KSH 2018 Flow-Chart

그림 5 혈압의 정도와 심뇌혈관 위험도에 따른 단일약 또는 병용약의 선택



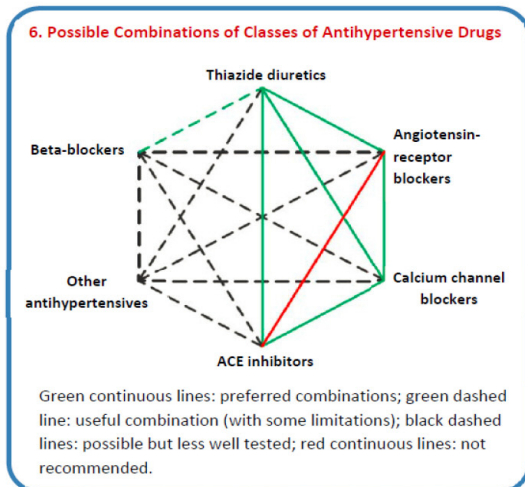
2018 고혈압 진료지침

목표혈압 도달 알고리즘

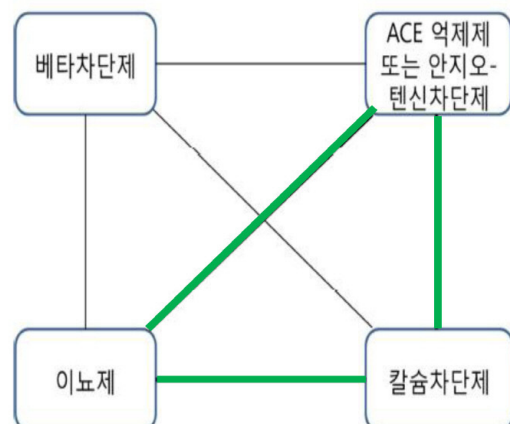


2018 고혈압 진료지침

고혈압 약제의 병용요법 Guideline – Preferred drug combination (2013 ESH/ESC, KSH)



- Combinations of ARB or ACE with diuretics or CCB are preferred
- Dual blockade of the renin-angiotensin system is not recommended



◆ 베타차단제와 이노제의 결합은 당뇨병 및 대사적 장애 등 발생을 증가시킬 수 있으므로 주기적인 모니터링이 필요

◆ 안지오텐신 차단제와 ACE 억제제의 병용 치료와 같이 두 가지 비슷한 기전의 약을 배합하면 단백뇨 감소에 약간 더 효과적일 수 있으나 말기콩팥부전, 뇌졸중 등의 심혈관 질환 발생이 오히려 더 증가하여 피하여야 한다

1. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. *The New England Journal of Medicine*. 2008;359:2417-28

Choice of Drug Rx for HTN

Non-Black

Black

1

ACEi or ARB (A)

CCB (C) or Diuretic (D)

2

A + C or D

3

A + C + D

4

A + C + D + new β or α - blocker

표 7. 특정 약제의 사용이 우선적으로 추천되는 임상 상황

특수 적응증	약제
단백뇨, 신기능장애	안지오텐신전환효소억제제, 안지오텐신수용체차단제
무증상 좌상동맥경화증	칼슘 통로 차단제, 안지오텐신전환효소억제제
심실비대	칼슘 통로 차단제, 안지오텐신차단제, 안지오텐신전환효소억제제
심근경색증	<u>베타 차단제</u> , 안지오텐신전환효소억제제, 안지오텐신수용체차단제
협심증	<u>베타 차단제</u> , 칼슘 통로 차단제
심부전증	<u>베타 차단제</u> , 안지오텐신전환효소억제제, 안지오텐신수용체차단제, <u>이뇨제</u> , 알도스테론 차단제
대동맥류	<u>베타 차단제</u>
말초혈관질환	안지오텐신전환효소억제제, 칼슘 통로 차단제
수축기 단독 고혈압	<u>이뇨제</u> , 칼슘 통로 차단제
대사증후군	안지오텐신전환효소억제제, 안지오텐신수용체차단제, 칼슘 통로 차단제
당뇨병	안지오텐신전환효소억제제, 안지오텐신수용체차단제
임신	<u>베타 차단제</u> 메틸도파(Methyldopa, 국내 가용하지 않음), 칼슘 통로 차단제

일차 의료용 근거기반 고혈압 임상진료지침

질환에 따른 추천 고혈압 약물

강제 적응	이뇨제	BB	ACEI	ARB	CCB	Aldo-Ant	alpha-B
노인성 수축기 고혈압	O				O(DHP계)		
심부전	O	O	O	O		O	
심근경색후		O	O			O	
관동맥 질환		O	O		O(nonDHP)		
당뇨병성 신증			O(1형)	O(2형)			
만성 신질환	O(loop계)	O	O				
뇌졸중	O		O				
경동맥 죽상경화					O(DHP계)		
전립성 비대							O

BB: beta-blocker, ACEI: ACE inhibitor, ARB: angiotensin receptor blocker, CCB: calcium channel blocker, Aldo-Ant: aldosterone antagonist, alpha-B: alpha-blocker

ACE inhibitor

Table 1: FDA-approved Indications of ACEIs and ACEI Combinations^{1-20,75-77}

ACEI, ACEI Combo	Hypertension	LV systolic Heart Failure	Post-MI	Nephropathy (type 1 DM)	CV risk reduction in high risk patients
benazepril	✓				
captopril	✓	✓	✓ ^a	✓	
enalapril	✓	✓	✓ ^a		
fosinopril	✓	✓			
lisinopril	✓	✓	✓		
moexipril	✓				
perindopril	✓				✓ ^c
quinapril	✓	✓			
ramipril	✓		✓ ^b		✓ ^d
trandolapril	✓	✓			
benazepril/HCTZ	✓				
captopril/HCTZ	✓				
enalapril/HCTZ	✓				
fosinopril/HCTZ	✓				
lisinopril/HCTZ	✓				
moexipril/HCTZ	✓				
quinapril/HCTZ	✓				
benazepril/amlodipine	✓				
enalapril/felodipine	✓				
trandolapril/verapamil	✓				

LV= left ventricular; MI = myocardial infarction; DM = diabetes mellitus; CV = cardiovascular; HCTZ = hydrochlorothiazide

a - with LV dysfunction and/or heart failure b - with heart failure

c - In patients with stable coronary artery disease (CAD) to reduce risk of CV mortality and nonfatal MI,

d - ≥55 years old at high risk of developing a major CV event because of history of CAD, stroke, peripheral vascular disease, DM

ARB

Table 1 Currently approved indications of ARBs in the US [123] and EU [10]

ARBs	Hypertension	Heart failure	Diabetic nephropathy	Prevention of stroke	Cardiovascular risk reduction	Following myocardial infarction
Azilsartan	x					
Candesartan	x	x				
Eprosartan	x					
Irbesartan	x		x			
Losartan	x	x ^{a,b}	x	x		
Olmesartan	x					
Telmisartan	x				x	
Valsartan	x	x ^a				x

ACE angiotensin converting enzyme, ARB angiotensin receptor blocker

^a In patients unable to take ACE inhibitors

^b Only in the EU

Am J Cardiovasc Drugs. 2016 Aug;16(4):255-66.

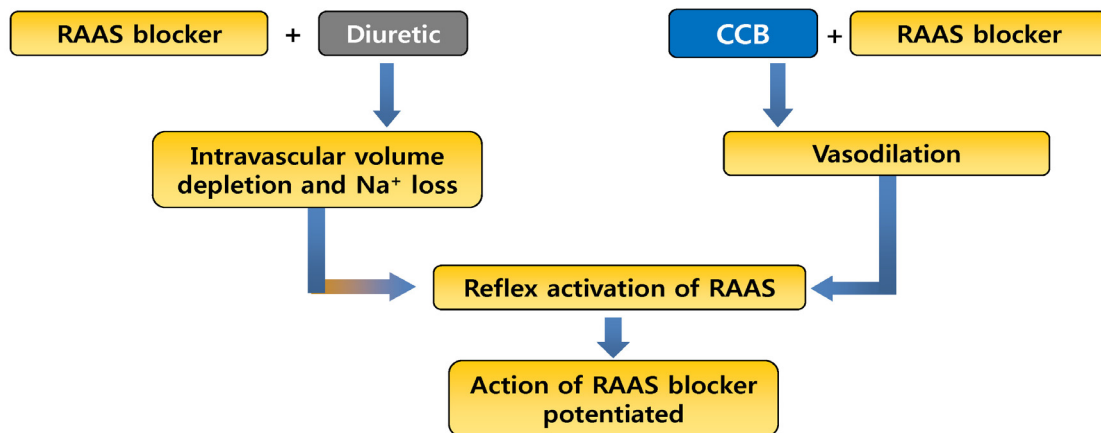
When?	Which one to give?		Which one to avoid?
Clinical condition of concern	First ARBs of choice	ARBs with potentially beneficial effects	ARBs with potentially negative effect
Cardiovascular prevention	Telmisartan [10–12]	Losartan [13]	
Heart failure	Valsartan [14] Candesartan [15, 16] Losartan [17–19]		
Myocardial infarction	Valsartan [20, 21]	Telmisartan [10, 22]	
Stroke	Losartan [23]	Telmisartan [24, 25] Candesartan [27] Eprosartan [28]	
Atrial fibrillation	Telmisartan [34–36]	Losartan [29, 33] Candesartan [30] Valsartan [31, 32]	
Diabetes mellitus	Telmisartan [47, 50, 54, 55] Valsartan [47, 53, 55]	Losartan [47, 53] Irbesartan [47] Candesartan [47, 53]	Olmesartan [47]
Diabetic nephropathy	Losartan [60] Irbesartan [61, 62]	Telmisartan [63] Valsartan [64–66] Candesartan [67]	Olmesartan [68–70]
Metabolic syndrome	Telmisartan [72, 75, 77–79]	Valsartan [81, 82]	
Hyperuricemia	Losartan [89–91]	Irbesartan [93]	Candesartan [89–91]
Erectile dysfunction	Valsartan [101–104] Losartan [105, 106] Irbesartan [106, 108]		
Cognitive decline		Candesartan [116] Irbesartan [116] Losartan [116] Valsartan [116]	

Heart failure	Valsartan [14] Candesartan [15, 16] Losartan [17–19]		
Myocardial infarction	Valsartan [20, 21]	Telmisartan [10, 22]	
Stroke	Losartan [23]	Telmisartan [24, 25] Candesartan [27] Eprosartan [28]	
Atrial fibrillation	Telmisartan [34–36]	Losartan [29, 33] Candesartan [30] Valsartan [31, 32]	
Diabetes mellitus	Telmisartan [47, 50, 54, 55] Valsartan [47, 53, 55]	Losartan [47, 53] Irbesartan [47] Candesartan [47, 53]	Olmesartan [47]
Diabetic nephropathy	Losartan [60] Irbesartan [61, 62]	Telmisartan [63] Valsartan [64–66] Candesartan [67]	Olmesartan [68–70]
Metabolic syndrome	Telmisartan [72, 75, 77–79]	Valsartan [81, 82]	
Hyperuricemia	Losartan [89–91]	Irbesartan [93]	Candesartan [89–91]
Erectile dysfunction	Valsartan [101–104] Losartan [105, 106] Irbesartan [106, 108]		
Cognitive decline		Candesartan [116] Irbesartan [116] Losartan [116] Valsartan [116] Eprosartan [121] Telmisartan [122]	

Am J Cardiovasc Drugs. 2016 Aug;16(4):255-66.

Rationale of Common Combinations

Rationale of Combination of RAAS blocker with Diuretic/CCB



Stanton T, et al. *J Hum Hypertens*. 2002; Jamerson K, et al. *Am J Hypertens*. 2004

항고혈압 약제 병용요법

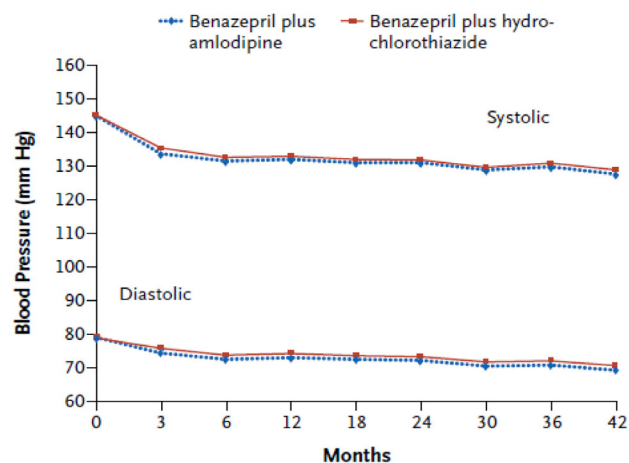
Table 2. Preferred and acceptable combinations of antihypertensive drugs based on clinical trials

Combination	Efficacy	Clinical trials: drug combination	Results
A+C	Strong reduction of BP and CV event, good tolerability	ASCOT-BPLA: amlodipine±perindopril vs. atenolol±bendroflumethiazide ACCOMPLISH : amlodipine+benazepril vs. amlodipine+thiazide	CV events by 26% ↓, stroke 23% ↓, total mortality by 11% ↓ CV event and mortality by 20% ↓
A+D	Strong BP reduction, good tolerability, less thiazide-induced diabetes	HYVET: indapamide±perindopril ADVANCE: perindopril+indapmaide	Stroke by 30%, death caused by stroke by 39%, total mortality by 21% ↓ Macro- and micro-CV events by 9% ↓, CV mortality by 18% ↓, total mortality 14% ↓
C+D	Good BP reduction	VALUE: amlodipine+thiazide vs. valsartan+thiazide	Similar in BP reduction, tolerability, CV morbidity and mortality
C+B	Good BP reduction	Rare	
B+D	Good BP reduction but increase diabetes		Diuretic or beta-blocker+diabetes by 32% ↑
A+C+D	Strong BP reduction, similar tolerability	Triple therapy with valsartan+amlodipine +hydrochlorothiazide over any 2-drug combination TRINITY vs. and 2 drug combination	Better BP reduction and less edema Better BP reduction and similar tolerability

J Korean Med Assoc 2014 March; 57(3): 253-258.

ACCOMPLISH study:

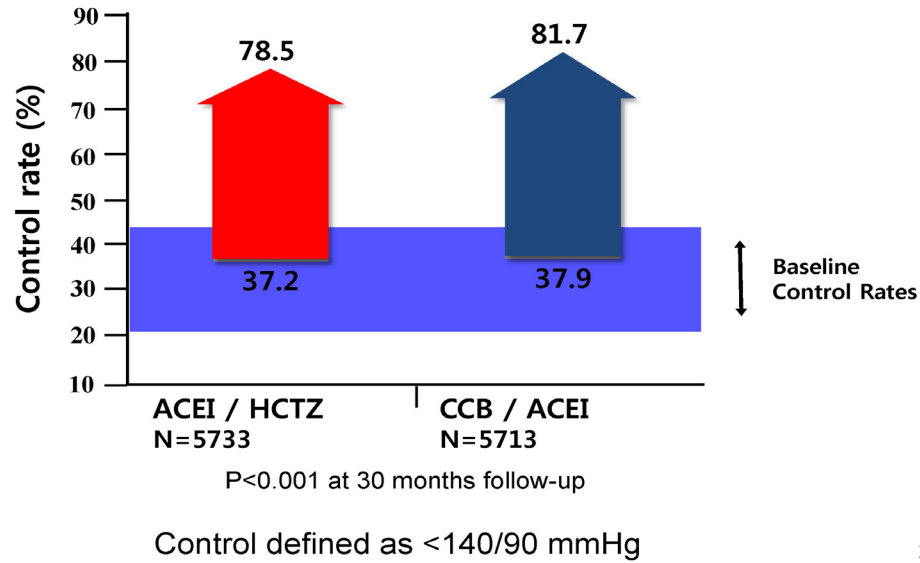
CCB+RAS blocker vs. DIU+RAS blocker



No. at Risk									
Benazepril plus amlodipine	5740	5517	5404	5178	5010	4866	4298	2804	1074
Benazepril plus hydrochlorothiazide	5757	5537	5408	5222	5033	4825	4299	2529	1042

ACCOMPLISH:

초반 복합요법(SPC)의 우수한 목표혈압 조절율

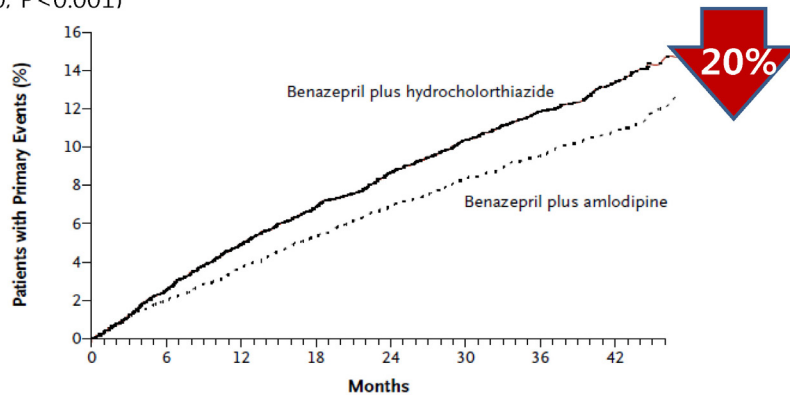


36

ACCOMPLISH study:

CCB+RAS blocker vs. DIU+RAS blocker

- Kaplan-Meier Curves for Time to **First Primary Composite End Point**
 - 20% Relative risk reduction in CCB+RAS group(hazard ratio, 0.80;95% CI, 0.72 to 0.90; P<0.001)



No. at Risk

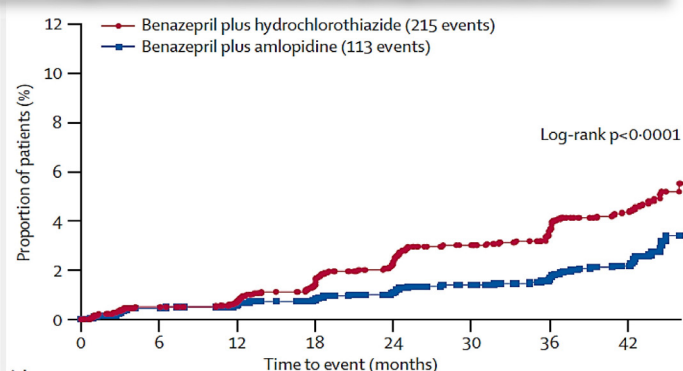
Benazepril plus amlodipine	5512	5317	5141	4959	4739	2826	1447
Benazepril plus hydrochlorothiazide	5483	5274	5082	4892	4655	2749	1390

RAS/CCB vs. RAS/DIU

- progression of CKD -

- Initial antihypertensive treatment with **benazepril/amlodipine** should be considered in preference to benazepril/HCTZ since it **slows progression of nephropathy** to a greater extent.

Kaplan-Meier curves for progression of CKD



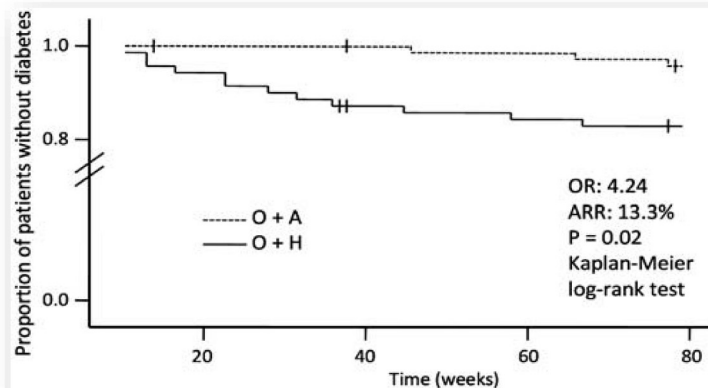
<study design> Double-blind, randomised trial undertaken in five countries of 11 506 patients with hypertension who were at high risk for cardiovascular events over an average 2.9-year follow-up period

Ref. Bakris GL et al. Lancet 2010, 375(9721):1173-1181

RAS/CCB vs. RAS/DIU

- inflammatory and metabolic parameters and **new onset DM** -

- RAS/CCB combination resulted in **metabolic and anti-inflammatory effects** that may have advantages over the HCTZ combination
- RAS/CCB combination was associated with a much **lower risk of developing diabetes** than an RAS/HCTZ combination



<Study design> PROBE study of 120 pts had stage I and II hypertension and MetS, as defined by the International Diabetes Federation for Europid populations

Ref. Martinez-Martin FJ et al. J Hum Hypertens 2011, 25(6):346-353.

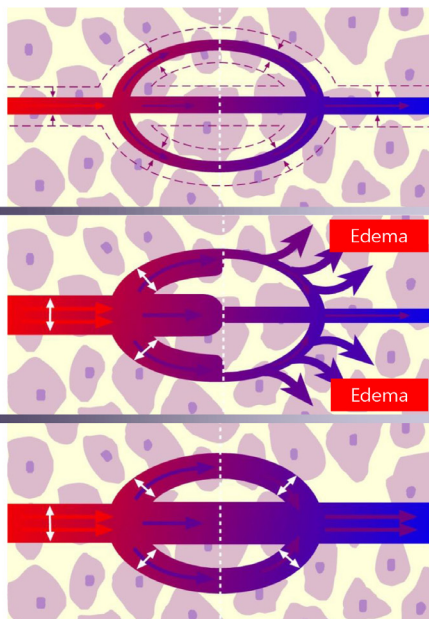
Advantages of RAS/CCB vs. RAS/DIU

- Reduce the incidence of cardiovascular events¹
- Renoprotective effects ^{2,3,4}
- Metabolic and anti-inflammatory effects⁵
- Lower the incidence of new-onset T2DM ⁵

Ref. 1. Jamerson K et al. N Engl J Med 2008;359(23):2417-2428. 2.shikawa J et al. Clinical and experimental hypertension Jul 12, 2013 3. J Kato et al. Hypertension Research (2011) 34, 331-335 4 Bakris GL et al. Lancet 2010, 375(9721):1173-1181 5.Martinez-Martin FJ et al. J Hum Hypertens 2011, 25(6):346-353 4.

CCB/RAAS Inhibitor의 부가적 이점

- CCB와 연관된 Edema 감소 효과 -



Arterial hypertension

- Constricted blood vessels, high resistance

CCBs

- BP reduction due to **arterial vasodilation**
- Tendency towards edema due to absent venodilation
- BP reduction stimulates RAS and increases angiotensin II level

CCBs + RAS inhibitors*

- Blockade of RAS inhibits effects of angiotensin II, giving rise to additional BP reduction
- **Additional venodilation** by RAS inhibitors reduces edema

41

What should be combined with CCB?

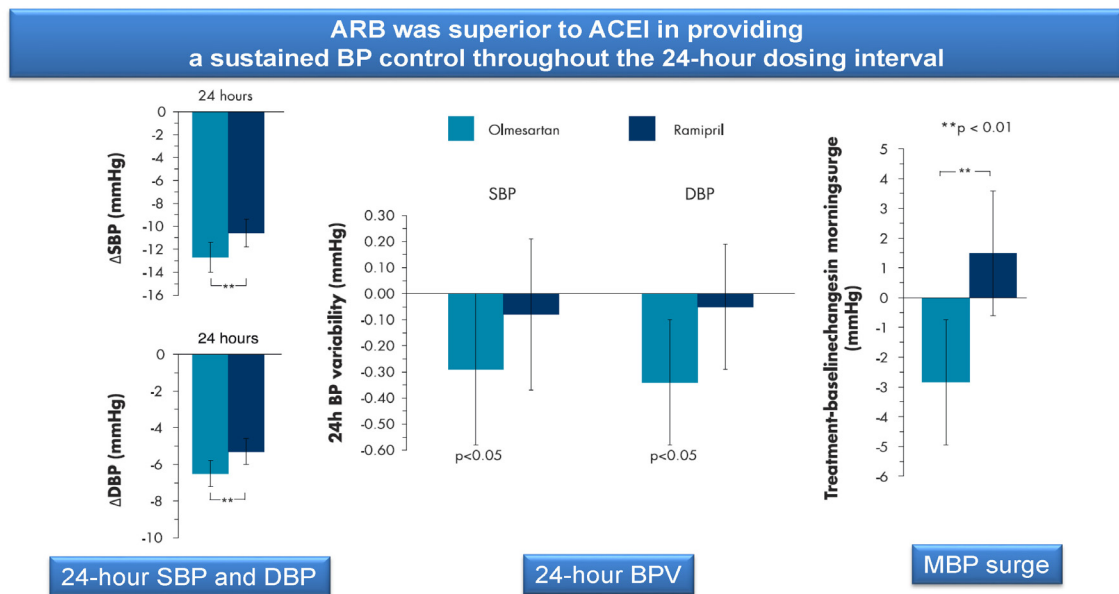
- CCBs are usually combined with an ACEI or an ARB that target the renin-angiotensin system¹
 - ACEI or ARB is favorable since they can be used at higher doses to increase efficacy without compromising tolerability²
- ARB-based combinations may be more desirable than ACEI-based combinations due to **their superior tolerability**³
- The use of **CCB/ARB** combinations has been shown to be 'capable of most effectively reducing **even severe hypertension**'³



ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; BPV, BP variability; CCB, calcium channel blocker.

1. Mancia G, et al. *Eur Heart J* 2013;34:2159-2219. 2. Kreutz R. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:183-192. 3. Erdine S. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2012;6:31-44.

Comparison between ARB vs ACEI



ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; BPV, BP variability; DBP, diastolic BP; SBP, systolic BP.

Omboni S, et al. *High Blood Press Cardiovasc Prev*.2014;21,1-19.

각 상황에 비선택되는 약제들

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	Women with child bearing potential
Angiotensin receptor blockers	Pregnancy Hyperkalaemia Bilateral renal artery stenosis	Women with child bearing potential
Mineralocorticoid receptor antagonists	Acute or severe renal failure (eGFR <30 mL/min) Hyperkalaemia	

고혈압 약제의 용량조절 방법

방법	개요	내용
A	일차약 ⇒ 최대용량 ↑ ⇒ 이/삼차약추가	일차약(4계열:D/CCB/ACEi/ARB) ⇒ 최대용량 ↑ ⇒ 2차약 추가(4계열 중) ⇒ 최대용량 ↑ ⇒ 3차약 추가(4계열 중) ⇒ 최대용량까지 사용
B	일차약 최대용량 전 이차약 추가	일차약 최대용량 전 이차약 추가 ⇒ 2차약 최대용량 ↑ ⇒ 3차약 최대용량까지 사용
C	처음부터 2약제 시작 (분리/복합)	2약제 시작(예: SBP>160 &/or DBP>100 혹은 목표보다 SBP >20 or DBP>10) ⇒ 최대량 ↑ ⇒ 3차약 최대량까지 적정

- ACEi/ARB의 병용은 세 방법 모두에서 피해야 함
- 어느 것이 더 나은지는 불확실하나 개인환경, 선호도, 약내성 정도에 따라 세 방법 모두 적절한 방법이다.

안태관, 고혈압: 최신 개정된 가이드라인을 중심으로, 2014년 대한가정의학회 추계학술대회

저항성 고혈압

- 이노제를 포함한 작용기전이 다른 충분한 용량의 항고혈압제를 3가지 이상의 항고혈압제로 치료하여도 140/90mmHg이하로 조절되지 않는 경우

표 8. 저항성 고혈압의 원인

위험요인 항목	내 용
부적절한 혈압측정	<ul style="list-style-type: none"> • 백의 고혈압 또는 진찰실에서의 혈압상승 • 노년층의 가성 고혈압 • 팔 두께에 비해 작은 커프 사용
생활습관문제	<ul style="list-style-type: none"> • 비만 • 과도한 음주 • 수면 무호흡증
체액과잉	<ul style="list-style-type: none"> • 소금섭취 과다 • 신장질환에 의한 체액과다 • 부적절한 이노제 사용
약제와 관련된 요인	<ul style="list-style-type: none"> • 약 순응도 부족 • 용량이 적거나 부적절한 병용요법
약물과의 상호작용 (약 부작용)	<ul style="list-style-type: none"> • 비스테로이드성 진통제(NSAIDs) • 피임약 • 부신피질호르몬 • Herbal compounds(감초, 마황)
이차성 고혈압	표 9. 참고

일차 의료용 근거기반 고혈압 임상진료지침

이차성 고혈압이 의심될 경우

표 9. 대표적 이차성 고혈압 원인질환의 임상양상 및 일차 선별검사 방법²⁴

원인질환	임상적 특징			일차진단
	임상증상	신체검사	검사소견	
신장 질환	요로감염 혹은 협착의 과거력, 진통제 남용, 가족력, 혈뇨 동반	복부내 종양 촉진(다낭성 신장질환경우)	1) 요검사상 단백질, 적혈구 혹은 백혈구 검출 2) 사구체 여과율 감소	신장 초음파
신혈관성 고혈압	갑작스런 발병, 3가지 이상의 약제에도 반응하지 않은 저항성 고혈압	복부잡음 청진	복부 초음파상 두 신장 길이가 1.5 cm 이상 차이가 나는 경우	신장 도플러 초음파
알도스테론증	근력감퇴, 조기 발병, 고혈압의 가족력, 40세 이전에 뇌졸중 과거력	부정맥 (아주 심한 저칼륨혈증에서 발생)	저칼륨혈증	레닌, 알도스테론 혈중 검사 (저칼륨혈증 교정 및 레닌-알도스테론 시스템에 영향을 미치는 약제 중단 이후)
쿠싱 증후군	체중 증가, 다뇨, 다모	중심비만, 월상안, 자색선조, 다모증	고혈당	24시간 소변 코티솔 측정
갈색세포종	두통, 심계항진, 발한, 창백, 심한 혈압의 변화	기립성 저혈압	부신우연종	24시간 소변 메타네프린 측정, 혈중 유리 메타네프린 측정

2018 일차 의료용 근거기반 고혈압 임상진료지침

저항성 고혈압의 치료

권고 내용	권고 등급	근거 수준	권고도출 자료원
<ul style="list-style-type: none"> 저항성 고혈압의 약제 치료에는 이노제를 포함한 서로 다른 3개 군의 고혈압 약제를 투여해야 하며 한 알 분량의 충분한 티아지드계 이노제, 칼슘 통로 차단제, 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAS) 길항제의 병합 투여가 우선적으로 권고된다. 	I	D	65
<ul style="list-style-type: none"> 3제 투여로 적절히 조절되지 않는 저항성 고혈압의 경우 치료를 위해 알도스테론 차단제, 알파 차단제, 베타 차단제의 병합요법이나 이노제의 용량 증량을 고려할 수 있다. 이 중 알도스테론 차단제의 병합요법이 다른 약제보다 혈압조절에 있어 우월하다.¹⁾ 	IIb	B	66
<ul style="list-style-type: none"> 안지오텐신전환효소억제제/안지오텐신수용체차단제 등 RAS 길항제를 복용하고 있는 환자에서 알도스테론 차단제를 추가한 경우 1-2주 이내에 혈중 포타슘 수치를 확인할 것을 권고한다. 	I	D	65

2018 일차 의료용 근거기반 고혈압 임상진료지침

그 외 고려해야 할 사항들

Advantages of Carvedilol

Neutral on Glycemic control

Improves IR and MS, Lipid Neutral

Add on to RAS blockade in DM

Improves MAU / ACR

First β blocker approved for CHF

GEMINI trial and OPTIMIZE-HF Study

Other Effects of HTN Drugs

Drug Class	Dysglycemia	Dyslipidemia
ACEi and ARB	↓ ↓	↓ ↓
CCBs	↔	↔ Manidipine
Diuretics	↑	↑
β -Blockers	↑	↑ ↑ Carvedilol Nebivolol
α -Blockers	↔	↑

생활요법치료의 효과

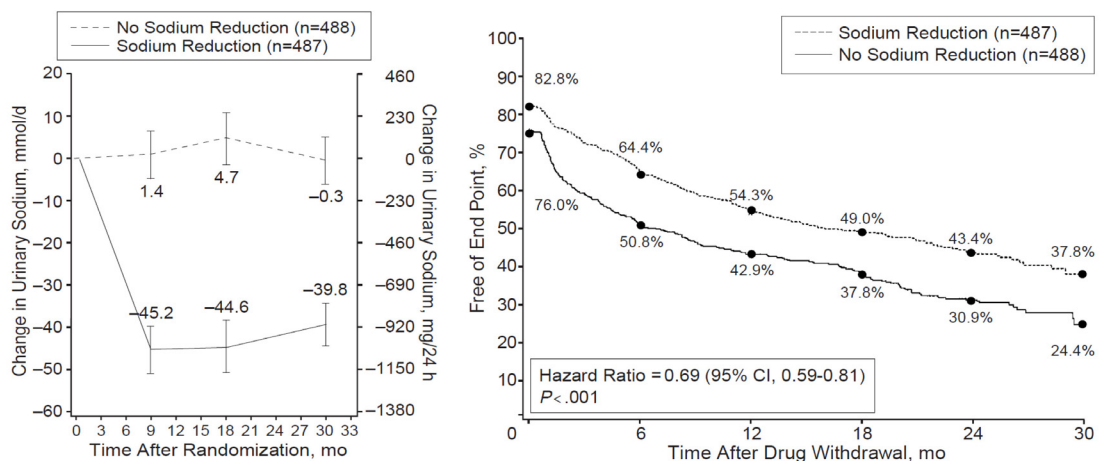
생활요법	혈압 감소	권고사항
(수축기/이완기혈압, mmHg)		
소금섭취제한	-5.1/-2.7	하루 소금 6gm 이하
체중감량	-1.1/-0.9	매 체중 1kg 감소
절주	-3.9/-2.4	하루 2잔 이하
운동	-4.9/-3.7	하루 30-60분 일주일에 4일이상
식사조절	-11.4/-5.5	채식 위주의 건강한 식습관*

건강한 식습관: 칼로리와 동물성 지방의 섭취를 줄이고 야채, 과일, 생선류, 견과류, 유제품의 섭취를 증가시키는 식이요법.

2013 대한고혈압학회진료지침

TONE연구

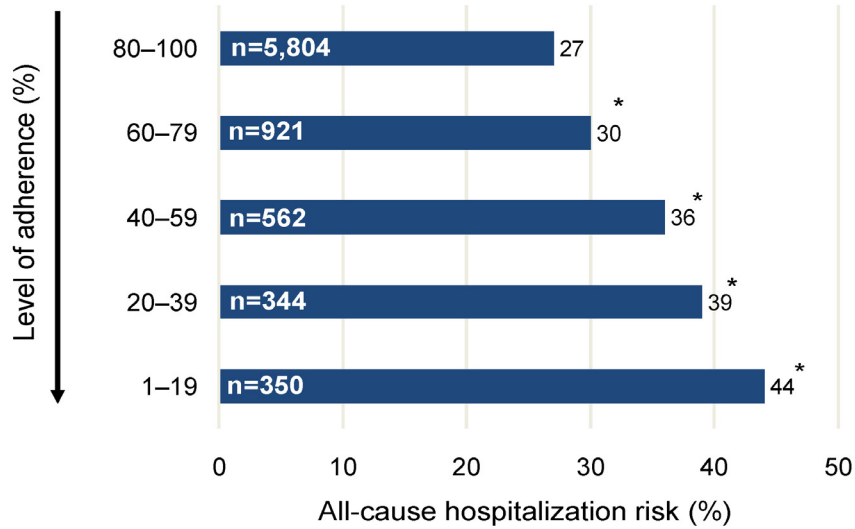
노인 고혈압 환자에서 염분 제한
→ 소변 염분과 합병증 발생 감소



A Randomized Controlled Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE)

Whelton et al, JAMA 1998

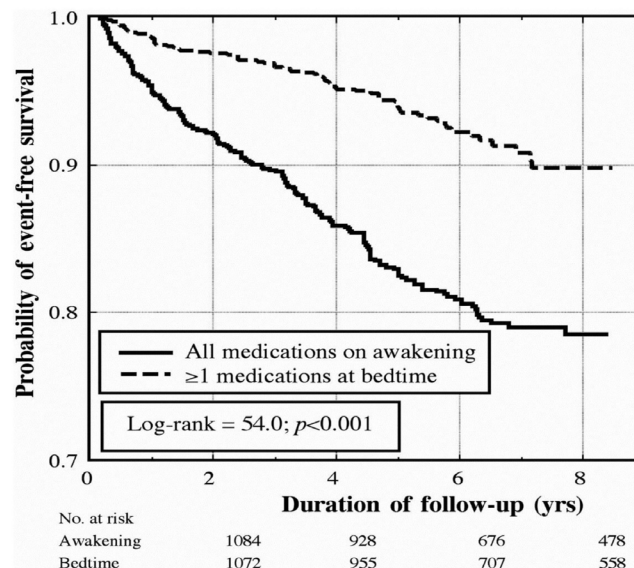
Better Adherence with Antihypertensive Drugs Leads to a Lower Risk of Hospitalization



*p<0.05 vs 80-100% compliant group

Sokol et al. Med Care 2005;43:521-30

약물 복용시간을 자기 전(HS)으로 변경



손정식, 고혈압의 개정된 진료지침, 2014년 대한가정의학회 춘계학술대회
Chronobiol Int. 2010 Sep;27(8):1629-51.

고혈압 약제의 병용요법 Guideline

2013 ESH/ESC, 2014 JNC8 Guideline, 2018 KSH

1. 초기 치료로 목표 혈압에 도달하지 못할 경우, 다른 기전의 약물과 병용 권고
 2. 다음의 경우, 처음부터 병용요법 권고
 - 혈압이 160/100 mmHg 이상인 경우
 - 목표 혈압보다 20/10mmHg 이상 높은 경우
 - 심혈관계 위험이 높은 경우
- 강압 효과를 극대화하고 혈압을 빠르게 조절하기 위해 처음부터 고혈압 약 병용 투여
- 병용요법은 강압 효과를 상승시키고 부작용을 줄이고, 환자의 약 순응도를 증가시켜, 심혈관질환과 무증상장기손상을 방지하는 데 도움이 됨

Take Home Message

- 만약 고위험군일 경우에는 140/90 mmHg 이상인 환자에게도 2제 요법가능
 - 1기 고혈압 140/90 이상+위험인자 3개 이상, 당뇨병, 무증상장기손상
 - 고혈압전단계 130/80 이상+임상적 심뇌혈관질환, 만성콩팥병, 무증상장기손상을 동반한 당뇨병
- 병용요법은 강압 효과를 상승시키고 부작용을 줄이고, 환자의 약 순응도를 증가시켜, 심혈관 질환과 무증상 장기손상을 방지하는데 도움.

Choice of Drug Rx for HTN

Non-Black

Black

1

ACEi or ARB (A)

CCB (C) or Diuretic (D)

2

A + C or D

3

A + C + D

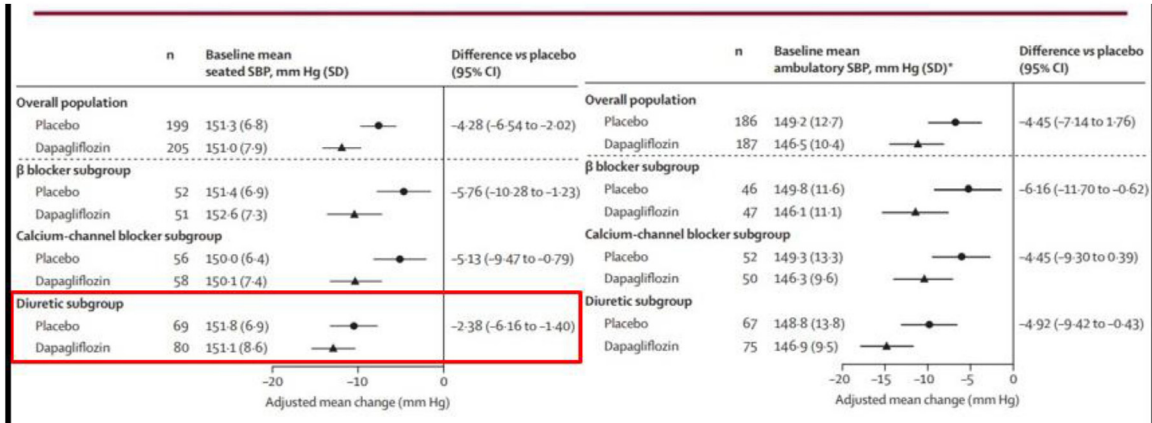
4

A + C + D + new β or α - blocker

Take Home Message

- 저항성 고혈압일 경우 알파차단제, 베타차단제, 알도스테론 차단제 등을 사용할 수 있음. (리퍼 고려)
- 노인에서는 특히 80세 이상 시 150/90 mmHg를 목표로 하되 특히 노인 환자에서는 이완기 혈압이 70mmHg 밑으로 내려가지 않도록 주의
- 단일제형복합제 (single pill combination) 또는 고정용량복합제 (fixed dose combination)는 고혈압약 사용 : 순응도를 향상시키고 우월한 치료 결과 도움
- 당뇨 환자에서 SGLT-2 inhibitor의 혈압 감소 효과 고려 필요

Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study



- Dapagliflozin was not associated with reductions in diastolic blood pressure.
- Adverse events were similar between intervention groups.
- Despite continuation of a stable dose of thiazide diuretics throughout the study, the investigators report only one hypovolaemia-related adverse event and no serum electrolyte imbalances

Lancet Diabetes Endocrinol. 2016 Mar;4(3):211-220.