

[연수강좌]

고혈압 ARB 약물 처방의 국내 경험

김 영 식

울산의대 서울아산병원 가정의학과

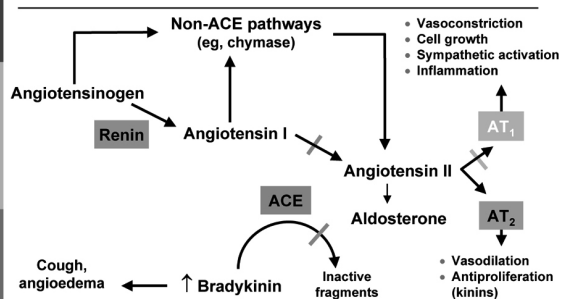
2006.5.21. 대한임상건강증진학회 연수강좌

고혈압에서 ARB제제 치료경험

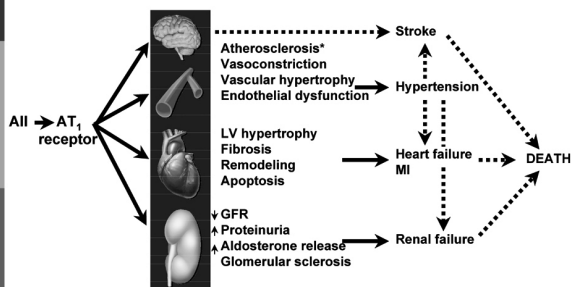
울산의대 서울아산병원 가정의학과

김 영 식

Renin Angiotensin Aldosterone System



Angiotensin II plays a central role in organ damage



*Predclinical data.

LV = left ventricular; MI = myocardial infarction; GFR = glomerular filtration rate.

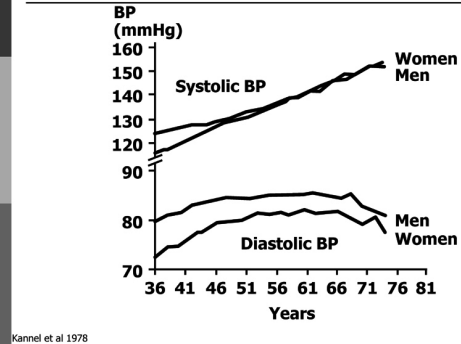
수축기 고혈압에서 ARB의 역할

수축기 고혈압

□ Isolated SHT의 유병률 증가

- 수축기 혈압은 30-80세 동안 linear하게 증가
- 이완기 혈압은 50-55세까지는 증가하다가 그 후로 감소하는 경향
- 노인고혈압의 70%는 Isolated SHT (Framingham study)

연령에 따른 혈압 증가



수축기 고혈압

□ 수축기 혈압: 심혈관질환의 강력한 위험요인

- 최근 수축기 혈압이 cardiovascular & all-cause mortality의 강력한 독립 예측인자로 밝혀짐.
- 수축기 혈압이 이완기 혈압보다 관상동맥질환, 뇌졸중, 신부전증에 대해 더 강력한 위험요인으로 밝혀짐.
- 근거: Framingham Study, Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), Copenhagen City heart Study, Honolulu Heart Study.

수축기 고혈압

□ 수축기 혈압: 심혈관질환의 강력한 위험요인

- 노인 ISHT 치료결과 심혈관 위험을 감소시키는 것으로 나타남.
 - Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): 이노제
 - Systolic Hypertension in Europe Trial (Syst-Eur): CCB
- 2003년 ESH-ECS와 WHO-ISH: 노인 ISHT에 이노제와 CCB 권장
- 최근 메타분석: 치료로 수축기 혈압의 감소가 유의한 결과 확인됨.
- 2003년 ESH-ECS, WHO-ISH, JNC7: 50세 이후 환자에서 수축기 혈압이 이완기 혈압보다 더 강력한 심혈관 위험요인.

수축기 고혈압

□ 수축기 혈압: 심혈관질환의 강력한 위험요인

- 10개 대규모 연구: 4년간 추적조사에서 수축기 혈압을 12-13 mmHg 감소시키면 심혈관질환과 사망을 감소시킴.
- Cardiovascular events:
 - Coronary events 21(10-31) % 감소
 - Stroke 37(28-45) % 감소
- Deaths:
 - Coronary 27(13-38) %
 - Stroke 36(18-50) %
 - All cardiovascular 25(15-34) %
 - All-cause 13(4-21) %

수축기 고혈압

□ 조절되지 않는 수축기 고혈압: 중요한 보건문제

- NHANES에 의하면, 조절되지 않는 고혈압의 대부분이 이완기 혈압이 90mmHg 이하인 수축기 고혈압이었다.
- 최근 연구에 의하면 의사들이 고혈압치료에 적극적이지 않다.
- 일차의료에서 150-155mmHg 수축기 혈압의 치료에 소극적이다.
- 일차의료에서 6개월 치료후 목표치 도달율이 이완기 혈압은 85%에 달하는 반면에 수축기 혈압은 50%에 불과함.
- 조절되지 않는 수축기 고혈압환자의 31%에서 단독요법, 43%에서 2개 약물만을 복용하고 있음.
- 10개의 대규모 연구에서도 수축기 혈압의 조절률은 50%정도 나타남.

수축기 고혈압

- 맥압: 심혈관질환의 독립 위험요인 및 동맥경직의 표지자
 - 연령증가에 따라 이완기 혈압에 비해 수축기 혈압의 증가가 크기 때문에 맥압은 평생에 걸쳐 꾸준히 증가하는데, 50세 이후 이완기 혈압의 감소로 맥압의 증가가 더욱 가속화됨.
 - 최근 연구에서 맥압이 심혈관질환의 강력한 독립 예측인자이다.
 - 노인고혈압 성과연구들에서 맥압이 수축기 혈압보다 심근경색에 대해 더 강력한 예측인자로 밝혀짐.
 - 맥압은 관상동맥질환, 평균혈압은 뇌혈관질환의 예측인자임.

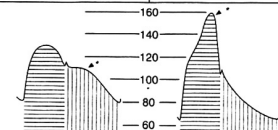
수축기 고혈압

- 맥압: 심혈관질환의 독립 위험요인 및 동맥경직의 표지자
 - 맥압은 목표장기손상(LVH, 경동맥협착, 미세알부민뇨)과 관련됨.
 - 맥압이 65mmHg 이상이면 심혈관 위험이 증가.
 - 맥압은 외래에서 측정하는 것 보다 24시간 측정이 더 정확하다.
 - 맥압은 LV ejection과 동맥경직에 의존되는데, 연령이 증가할수록 동맥경직이 주된 요인이 된다.
 - 맥압의 증가(수축기말 압력의 증가)는 심장벽의 stress를 증가시켜 좌심실비후가 증가되고, 심부전이 자주 발생된다.

수축기 고혈압

- 동맥경직: 표적장기손상의 surrogate marker
 - 혈압이 동맥경직의 주된 결정요인이다.
 - Pulse Wave Velocity (PWV: 맥파속도)로 간단히 측정한다.
 - 고혈압환자에서 Carotid-femoral PWV는 관상동맥질환의 발생과 심혈관 및 총 사망의 독립 예측인자이다.
 - PWV는 동맥에서 표적장기손상을 정량화하고, 동맥벽에 대한 항고혈압제의 효과를 평가하는 유용한 도구이다.

노인 맥파의 변화

	Normal Aorta (Young Adults)	Stiff Aorta (Older Adults)
1. Aortic BP (mm Hg)	130 80	Systolic 140 Diastolic 70
2. PWV (m/s)	5.0	10.0
3. Reflected Wave	Early Diastole	Late Systole
4. Pulse Wave Shape		
5. Aortic BP (mm Hg)	130 80	Systolic 160 Diastolic 70

수축기 고혈압

- 동맥경직과 Renin-angiotensin system
 - 안지오텐신2는 AT1 receptor를 통해서 동맥경직에 중요한 국소적 작용을 담당한다.
 - 계열별 동맥경직에 대한 효과가 다르다.
 - ACEI, CCB, Diuretics > BB
 - ACEI=ARB > CCB
 - ARB > BB
 - ARB > Diuretics

심혈관 질환의 예측인자

- 50세 이전; 확장기혈압
- 50-60세; 수축기혈압
- 60대 이후; 맥압

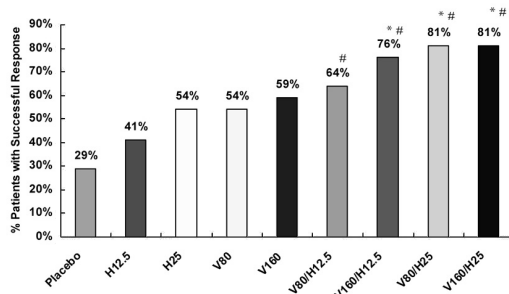
수축기 고혈압

- 수축기 고혈압치료에 ARB의 우수성
 - 수축기 혈압이 목표치에 도달하려면 환자의 50%이상에서 2가지 이상의 약물이 필요함.
 - JNC7에서 2개 약물로 치료 시작 권장 기준:
 - 2단계 고혈압(160/100)
 - 목표치 보다 20/10mmHg 초과시
 - 비용절감과 순응도 향상을 위해 fixed combination drug 선호
 - ARB + low dose thiazide, ARB + CCB
 - 3개 약물 병용: 30%에서, ARB + low dose thiazide + CCB

수축기 고혈압

- ARB와 low dose thiazide 병합제제
 - 병합시 혈압강하 효과 극대화
 - 단독요법: 10.4~11.8/8.2~8.9mmHg 감소
 - 병합요법: 16.1~20.6/9.9~13.6mmHg 감소
 - 목표 도달률 65~75%
 - 수축기 감소가 더 커서 맥압도 감소함.
 - 이노제의 dose related biochemical abnormality도 개선시킴.
 - 이상반응 적고, 내약성 우수
 - 비용 절감
 - 2가지 약물복용에 대한 거부감 없이 처방 가능 → 목표 도달률 향상

ARB와 thiazide 단독 및 병합요법간 수축기혈압 목표 도달률



ARB제제: 탁월한 안정성과 내약성

증례 1

- CC: 고혈압으로 약물치료중인 83세 남자가 하지에 부종을 호소함.
- PI: 10년전부터 norvasc 10mg 을 복용함.
- P/E: pitting edema(++). BP 136/88
- Norvasc를 중단하고 Aprovel 150mg으로 대체함.
- 4주 후 pitting edema(-). BP 138/86

증례 2

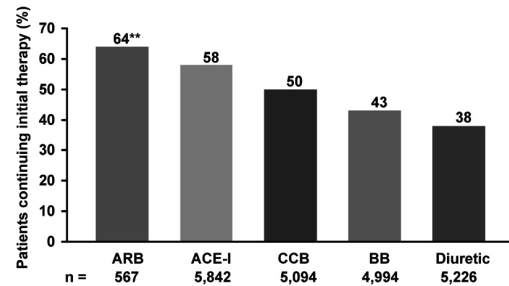
- CC: 56세 여자환자가 치과진료 후 치은증식증이 발견됨.
- PI: 2년전부터 norvasc 5mg 을 복용함.
- P/E: 치간유두 일부가 치아 하방 1/3까지 증식됨.
BP 126/74.
- Norvasc를 중단하고 ARB제제로 대체함.

한국 가정의학에서 항고혈압제 계열별 추적결과

	CCB 522 (44.2)	ACEI 248 (21.0)	ARB 139 (11.8)	β -blocker 113 (9.6)	α -blocker 46 (3.9)	Diuretics 43 (3.6)
투여 지속	320 (61.3)	101 (40.7)	92 (66.2)	63 (55.8)	29 (63.0)	23 (53.5)
투여 중단	62 (11.9)	52 (21.0)	8 (5.8)	12 (10.6)	9 (19.6)	3 (7.0)
이상반응	41 (7.9)	39 (15.7)	3 (2.2)	6 (5.3)	7 (15.2)	1 (2.3)
기타	21 (4.0)	13 (5.3)	5 (3.6)	6 (5.3)	2 (4.3)	2 (4.7)
미방문	140 (26.8)	95 (38.3)	39 (28.1)	38 (33.6)	8 (17.4)	17 (39.5)

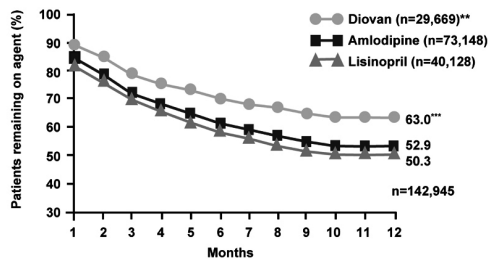
YS Kim, et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;9:603-9.

치료 1년에 항고혈압제 치료지속률



*p<0.007 vs ACE-I, Bloom B. Clin Ther 1998;20:671-81

계열별 치료지속률



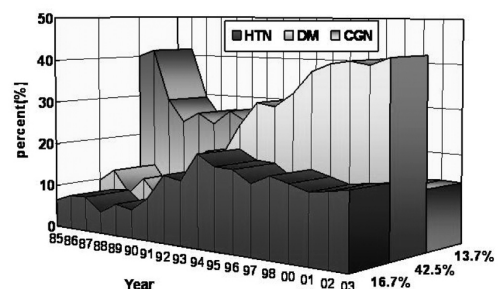
*p<0.001 for mean duration of therapy vs amlodipine and vs lisinopril
***p<0.0001 vs amlodipine and vs lisinopril
Wogen J et al. J Managed Care Pharm 2003;9:424-9

Irbesartan과 관련된 이상반응

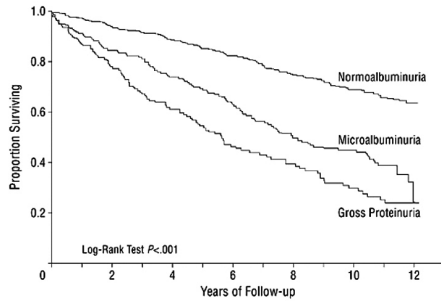
	Men (n=505)		Women (n=529)		Total (n=1,034)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Dizziness	5	(1.0)	7	(1.3)	12	(1.2)
Headache	4	(0.8)	5	(0.9)	9	(0.9)
Edema	2	(0.4)	6	(1.1)	8	(0.8)
Erectile dysfunction	4	(0.8)	0	(0.0)	4	(0.4)
Indigestion	2	(0.4)	2	(0.4)	4	(0.4)
Flushing	3	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.3)
Nausea	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.3)
Heartburn	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.3)
Feel oppressed in the breast	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.3)
Dyspnoea	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.3)
Pruritus	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.3)
Weakness	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Abdominal pain	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Cough	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
Fatigue	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
Total	38	(7.5)	41	(7.8)	79	(7.6)

미세알부민뇨에서 신장보호효과

한국에서 ESRD의 3대 원인 (2003)



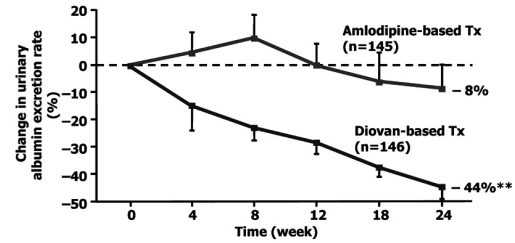
Proteinuria and Mortality in Type 2 DM (n=840)



Valmadrid C, et al. Arch Int Med, 2000, 160:1093

MARVAL

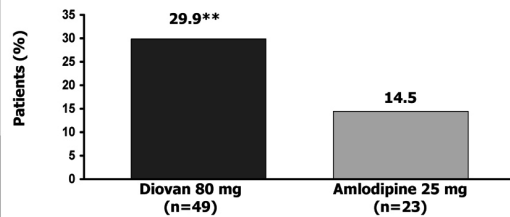
Diovan significantly lowers UAR in NIDDM with Microalbuminuria



** $p < 0.001$ vs amlodipine
Viberti G et al. Circulation 2002;106:672-8

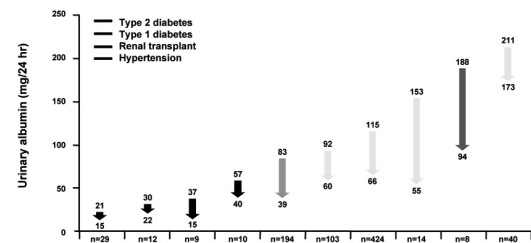
MARVAL

24주째 미세알부민뇨가 정상화되는 백분율

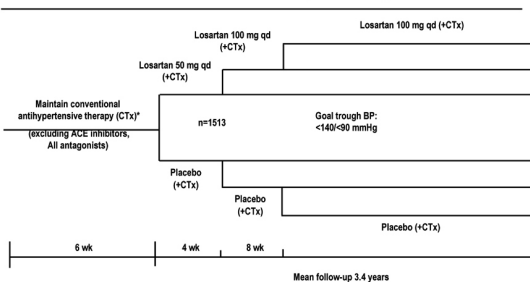


*Defined as urinary albumin excretion rate $< 20 \mu\text{g}/\text{min}$; ** $p < 0.001$ vs amlodipine
Viberti G et al. Circulation 2002;106:672-8

Effect of Losartan on Microalbuminuria

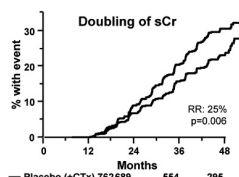


RENAAL: Study Design

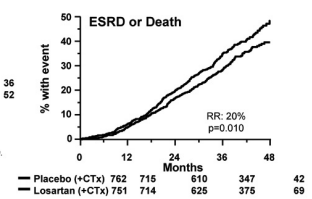
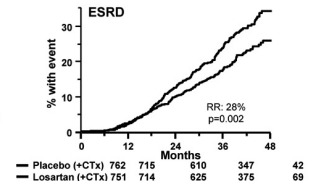


qd=once daily
*CTx=conventional therapy: Open-label calcium-channel blocker, diuretic, beta blocker, alpha blocker, or centrally acting agents.
Adapted from Brenner BM et al. J Renin-Angiotensin-Aldoster Syst 2001;1(4):328-334.

RENAAL Primary Components

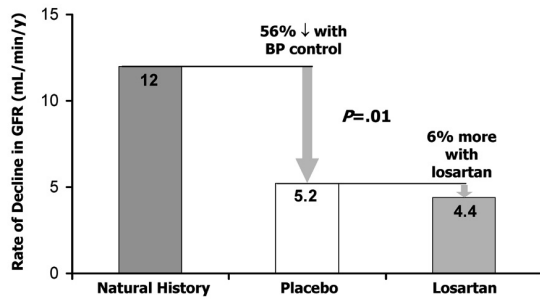


sCr=serum creatinine; RR=risk reduction
Adapted from Brenner BM et al. N Engl J Med 2001;345(12):861-869.



Slide 34

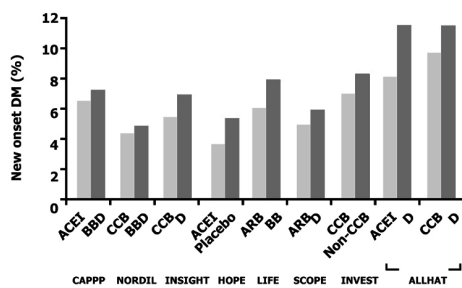
RENAAL: Effect of BP Control, ARB on GFR Decline



고혈압환자에서 당뇨병 발생 예방

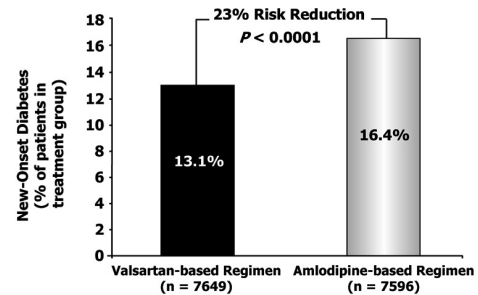
Incidence of New Cases of DM in Different Studies

Comparison of CCB, ACEI & ARB versus BB & Diuretics



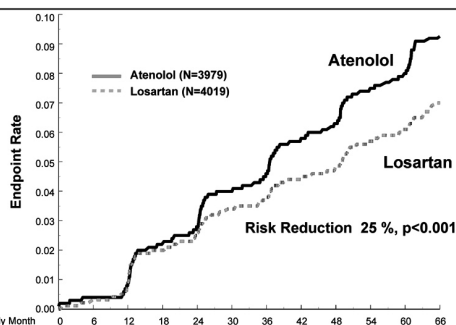
Mancia G et al. J Hypertension 2005, submitted

VALUE: Incidence of New-onset Diabetes



Julius S et al. Lancet. June 2004;363.

LIFE: New-Onset Diabetes in ISH



B. Dahlöf at the American College of Cardiology, Atlanta, GA, March 17-20, 2002.

당뇨병과 고혈압에서 합병증 예방

당뇨병환자의 고혈압

□ 당뇨병 환자에서 고혈압의 유병률

- 당뇨병이 없는 경우에 비해 1.5 ~ 3배 높다.
- 제1형 당뇨병의 경우: 약 30% 고혈압 가짐
- 제2형 당뇨병의 경우: 20 ~ 60%
- 당뇨병 진단 당시나 발병 전에 이미 고혈압이 있기도.

당뇨병환자의 고혈압관리

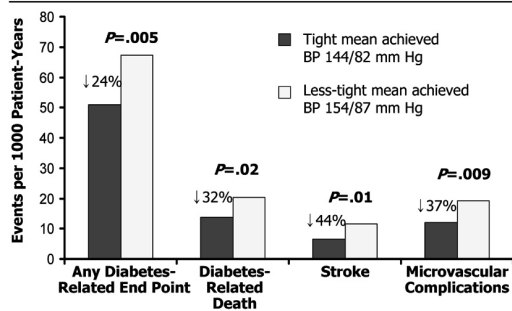
□ 당뇨병환자에서 고혈압 관리의 일차 목표

- 심혈관 질환, 중풍과 같은 대혈관 합병증 예방

□ 혈압 강하 정도가 클수록 합병증의 발생이 적다.

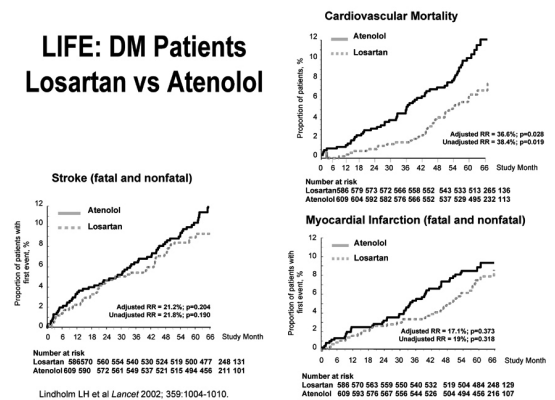
- UKPDS 자료

UKPDS: 혈압조절과 당뇨병성 합병증 감소

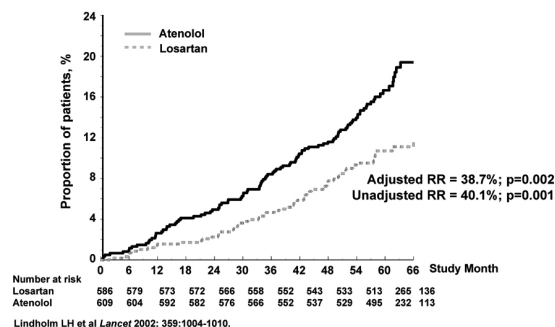


UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317:703-713.

LIFE: DM Patients Losartan vs Atenolol



LIFE: DM Patients – Total Mortality



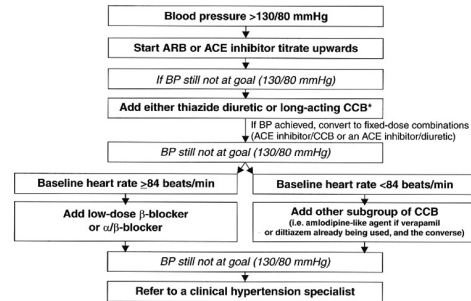
당뇨병환자의 항고혈압제제 선택 조건 ?

- 고혈압의 정도
- 혈당 조절 정도
- 신기능 손상 정도, 미세단백뇨 유무
- 심혈관 합병증 유무
- 나이, 당뇨병 유병기간

당뇨병성 고혈압 환자에 이용 가능한 항고혈압제

1. 안지오텐신 전환효소 억제제 : 일차 선택약물
 - 단백뇨 감소, 신증의 진행을 늦춤
 - 인슐린저항성 감소
 - 심혈관 질환의 위험도를 줄임
 - 기침이 심하면 ; Angiotensin Receptor Blocker
2. 칼슘차단제 - 병합요법
3. 알파차단제
 - 병합요법, 부정맥을 일으킬 수 있음
 - 금기: 기립성 저혈압 환자
4. 이뇨제
 - 안지오텐신 전환효소억제제와 병합
 - 노인에게 유용, 수축성 고혈압환자에게도 유용
5. 베타차단제
 - 심근경색증 발병 후 유용, 심한 저혈당의 경우 피해야 함

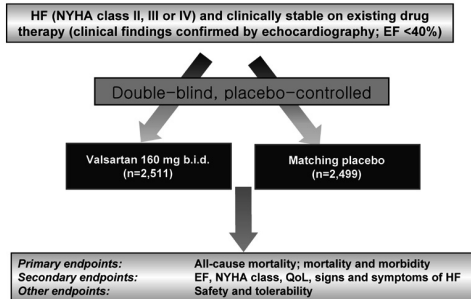
당뇨병에서 고혈압치료 지침



Am J Kidney Dis 36:646-661, 2000

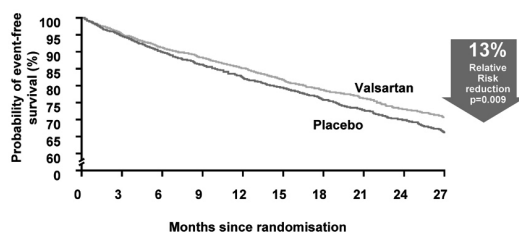
LVH에서 심장 보호효과

The Val-HeFT Study



Cohn et al. for Val-HeFT Investigators. N Engl J Med 2001;345:1667-75

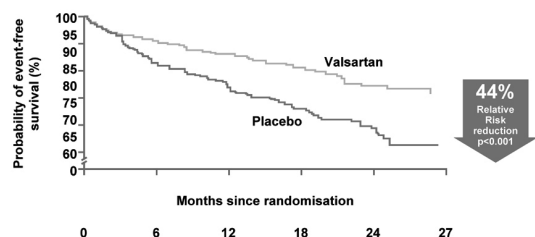
Val-HeFT: Valsartan이 생존율을 개선시킴



Mortality and morbidity rates: placebo 32%; valsartan 29%

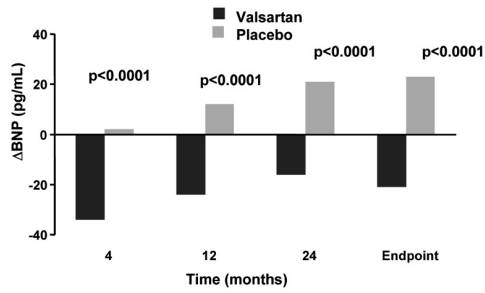
Cohn et al. for Val-HeFT Investigators. N Engl J Med 2001;345:1667-75

Val-HeFT: ACEI 미복용자에서 Valsartan의 효과 증대



Maggioni et al. for Val-HeFT Investigators. J Am Coll Cardiol 2002;40:1414-21

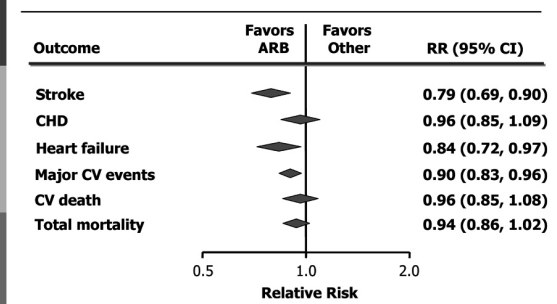
Val-HeFT: Change in BNP levels



BNP = brain natriuretic peptide

Adapted from Latini et al. for Val-HeFT Investigators. Circulation 2002;106:2454-8

BP-lowering treatment trialists: ARB vs other



Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet. 2003;362:1527-1535.

요약: ARB 제제의 특성

- 심혈관질환의 주된 위험요인인 수축기고혈압, 맥압, 동맥경직에 **ARB**의 효과가 우수하며, 이뇨제 병합시 효과 증대
- **Placebo**와 동등한 안전성과 내약성
- **Microalbuminuria**에서 신장보호 효과
- 당뇨병 발생 예방 및 당뇨병의 합병증 예방
- **LVH**에서 심장보호 효과

요약: ARB 제제의 특성

- 심혈관질환의 주된 위험요인인 수축기고혈압, 맥압, 동맥경직에 **ARB**의 효과가 우수하며, 이뇨제 병합시 효과 증대
- **Placebo**와 동등한 안전성과 내약성
- **Microalbuminuria**에서 신장보호 효과
- 당뇨병 발생 예방 및 당뇨병의 합병증 예방
- **LVH**에서 심장보호 효과