

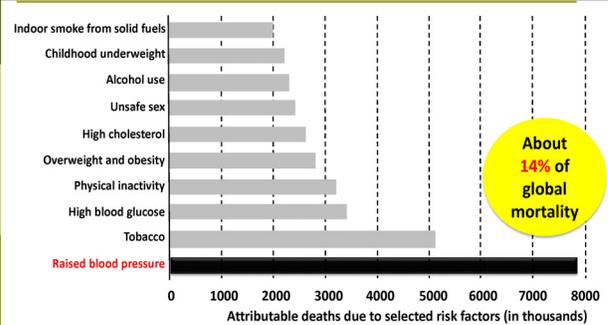
고혈압 병용요법

김영식
울산의대

연수강좌

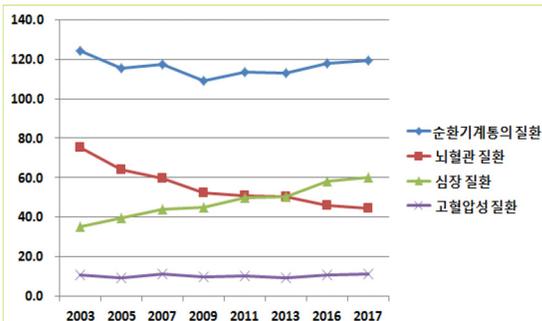
고혈압 관련 역학

고혈압: 전세계 사망원인 1위



World Health Organisation. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. 2011.

순환기 질환 사망률 추이

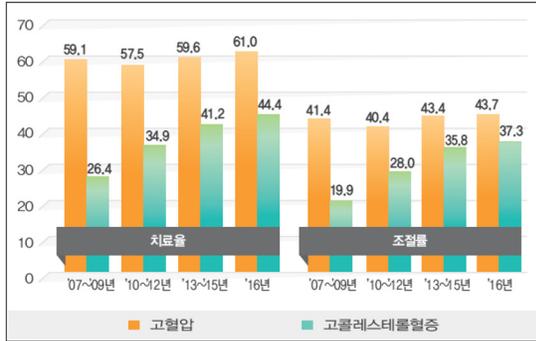


만성질환 진료 통계 2010-17

구분	진료실인원(천 명)				진료비(억 원)					
	2010년	2016년	2017년	전년 대비	연평균	2010년	2016년	2017년	전년 대비	연평균
계	14,025	16,790	17,297	3.0	3.0	168,106	260,447	282,813	8.6	7.7
고혈압	5,133	5,899	6,054	2.6	2.4	24,904	30,177	31,124	3.1	3.2
당뇨병	2,019	2,704	2,863	5.9	5.1	13,516	20,434	22,239	8.8	7.4
심장질환	1,038	1,200	1,450	5.0	5.0	13,034	20,666	23,396	13.2	8.8
대뇌혈관질환	746	746	746	-	-	25,915	25,915	25,915	2.5	7.0
악성신생물	960	960	960	-	-	66,224	66,224	66,224	11.8	8.2
간염질환	1,522	1,522	1,522	-	-	9,797	9,797	9,797	3.6	7.0
정신 및 행동장애	2,167	2,167	2,167	-	-	37,091	37,091	37,091	8.6	10.2
호흡기질환	89	89	89	-	-	1,353	1,353	1,353	10.1	6.0
신경계질환	2,340	2,340	2,340	-	-	22,796	22,796	22,796	15.8	12.4
갑상선의 장애	1,024	1,264	1,299	2.8	3.5	2,019	2,921	3,127	7.1	6.4
만성신장병	97	191	206	7.9	11.4	10,731	16,914	18,126	7.2	7.8
관절염	3,907	4,636	4,709	1.6	2.7	14,018	20,279	21,625	6.6	6.4

2017년
진료인원: 600만명,
진료비: 3조 1천억 (1위)

고혈압, 고지혈증 치료율/조절률 추이



고혈압 진단

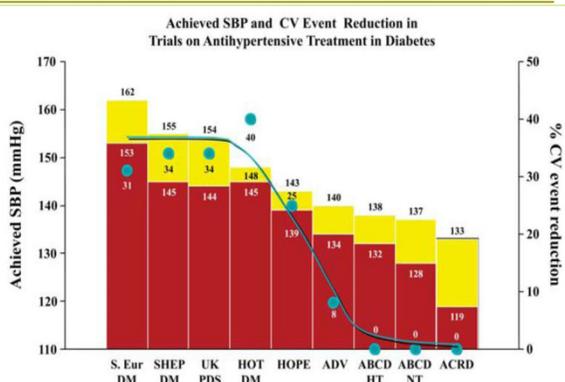
혈압분류와 고혈압 진단 KSH 2013

혈압분류	수축기혈압 (mmHg)	이완기혈압 (mmHg)
정상혈압*	< 120 그리고	< 80
고혈압 전단계	17기 120 - 129 또는	80 - 84
	27기 130 - 139 또는	85 - 89
고혈압	17기 140 - 159 또는	90 - 99
	27기 ≥ 160 또는	≥ 100
수축기 단독고혈압	≥ 140 그리고	< 90

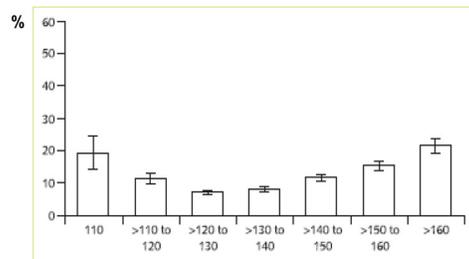
혈압분류와 고혈압 진단 2017 ACC/AHA

SBP	DBP	JNC7	2017ACC/AHA
<120	And <80	Normal BP	Normal BP
120-129	And <80	Prehypertension	Elevated BP
130-139	or 80-89	Prehypertension	Stage 1 hypertension
140-159	or 90-99	Stage 1 hypertension	Stage 2 hypertension
≥160	or ≥100	Stage 2 hypertension	Stage 2 hypertension

'lower the better' vs. J-shaped curve

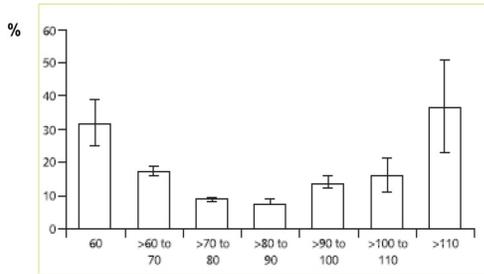


Death, MI, Stroke 발생 vs SBP



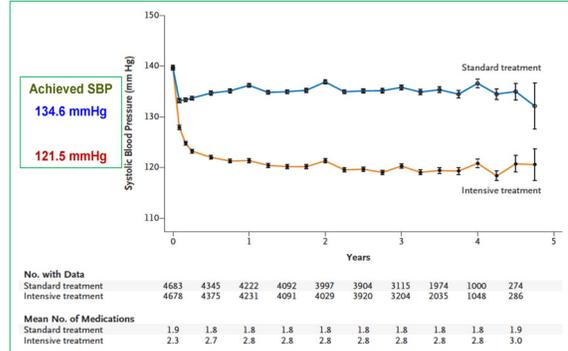
INVEST: 관상동맥질환에서 혈압조절 정도, 2006

Death, MI, Stroke 발생 vs DBP



INVEST: 관상동맥질환에서 혈압조절 정도, 2006

SPRINT - BP levels & CVD Outcome Intensive vs Standard BP Control



SPRINT Research Group. New Eng J Med, 2015

SPRINT - BP levels: Intensive vs Standard

	Intensive		Standard		HR (95% CI)	P value
	No. of Events	Rate, %/year	No. of Events	Rate, %/year		
Primary Outcome	243	1.65	319	2.19	0.75 (0.64, 0.89)	<0.001
All MI	97	0.65	116	0.78	0.83 (0.64, 1.09)	0.19
Non-MI ACS	40	0.27	40	0.27	1.00 (0.64, 1.55)	0.99
All Stroke	62	0.41	70	0.47	0.89 (0.63, 1.25)	0.50
All HF	62	0.41	100	0.67	0.62 (0.45, 0.84)	0.002
CVD Death	37	0.25	65	0.43	0.57 (0.38, 0.85)	0.005

SPRINT Research Group. New Eng J Med, 2015

2017 ACC/AHA 주요 내용

- 정확한 혈압 측정: 여러번 측정, 가정혈압 강조
- 1기 고혈압 기준을 130/80mmHg 이상으로 개정
- 약물치료는 심혈관 위험도를 반영할 것
- 치료중인 고혈압은 목표혈압을 낮출 것
- 혈압조절을 위해 생활습관개선을 강조할 것

미국가정의학회 반대

- 새로운 기준으로 고혈압이 32%에서 46%로 증가
- 개정 근거가 불충분: SPRINT연구 >> 다른 연구 결과
- 심혈관위험도 평가도구의 문제점
 - 유효성이 검증되지 않았고
 - 임상에 활용했을 때 예후가 개선됐다는 근거가 없다.
- 참여 위원의 이해충돌을 배제할 수 없다.
- 긍정적 측면:
 - 정확한 혈압측정의 중요성 강조: 2회 이상 평균치, 1일 2회
 - 병원 측정 외에 가정혈압 강조
 - 고혈압 위험을 낮추기 위해 생활습관 개선 강조

혈압분류와 고혈압 진단 2018 ESC/ESA

Category	Systolic(mmHg)	and	Diastolic(mmHg)
Optimal	< 120	and	< 80
Normal	120-129	and/or	80-84
High Normal	130-139	and/or	85-89
Grade 1 hypertension	140-159	and/or	90-99
Grade 2 hypertension	160-179	and/or	100-109
Grade 3 hypertension	≥ 180	and/or	≥ 110
Isolated systolic hypertension	≥ 140	and	< 90

KSH Guideline 2013 vs 2018

2013			2018		
혈압 분류	수축기 혈압 (mmHg)	확장기 혈압 (mmHg)	혈압 분류	수축기 혈압 (mmHg)	확장기 혈압 (mmHg)
정상	<120	그리고 <80	정상	<120	그리고 <80
고혈압전단계 1기	120-129	또는 80-84	주의혈압	120-129	그리고 <80
고혈압전단계 2기	130-139	또는 85-89	고혈압 전단계	130-139	또는 80-89
고혈압1기	140-159	또는 90-99	고혈압1기	140-159	또는 90-99
고혈압2기	≥160	또는 ≥100	고혈압2기	≥160	또는 ≥100

KSH Guideline 2013 vs 2018

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	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

*10년 심뇌혈관질환 발생률 > 15%, **관상동맥질환, 말초혈관질환, 대동맥질환, 심부전 및 좌심실비대

측정방법에 따른 고혈압 기준 KSH 2013 ESH/ESC 2018

혈압 측정법	수축기혈압 (mmHg)	이완기혈압 (mmHg)
진료실 혈압	≥ 140	≥ 90
24시간 활동혈압		
일일 평균 혈압	≥ 130	≥ 80
주간 평균 혈압	≥ 135	≥ 85
야간 평균 혈압	≥ 120	≥ 70
가정혈압	≥ 135	≥ 85

미국-한국-유럽 고혈압 가이드라인 비교

	미국 2017년 11월 (AHA 2017)	한국 2018년 5월 (KSH 2018)	유럽 2018년 6월 (ESH 2018)
발표시기	2017년 11월 (AHA 2017)	2018년 5월 (KSH 2018)	2018년 6월 (ESH 2018)
혈압 분류	정상혈압 120/80 미만 상승혈압 120-129/80 미만 고혈압 1단계 130-139/80-89 고혈압 2단계 140/90 이상	정상혈압 120/80 미만 주의혈압 120-129/80 미만 고혈압 전단계 130-139/80-89 고혈압 1기 140-159/90-99 고혈압 2기 160/100 이상 수축기 단독 고혈압 140 이상/90 미만	최적혈압 120/80 미만 정상혈압 120-129/80-84 정상보다 높은 혈압 130-139/85-89 고혈압 1단계 140-159/90-99 고혈압 2단계 160-179/100-109 고혈압 3단계 180/110 이상 수축기 단독 고혈압 140 이상/90 미만
목표 혈압	단순 고혈압 130/80 미만 노인 고혈압 130/80 심혈관질환 고위험군 단일화된 목표혈압 130/80 미만 만성콩팥병 심혈관질환 동반 140/85	단순 고혈압 140/90 고위험군 130/80 심혈관질환 130/80 노인 고혈압 140/90 당뇨병 심혈관질환 없음 140/85 심혈관질환 있음 130/80 만성콩팥병 알부민뇨 없음 140/90 알부민뇨 있음 130/80 뇌졸중 140/90	65세 미만 120-130/70-80 65세 이상 130-140/70-80 당뇨병 130 이하/70-80 관상동맥질환 만성콩팥병 130-140/70-80 혈압 조절 하한치 120/70

고혈압 약물요법



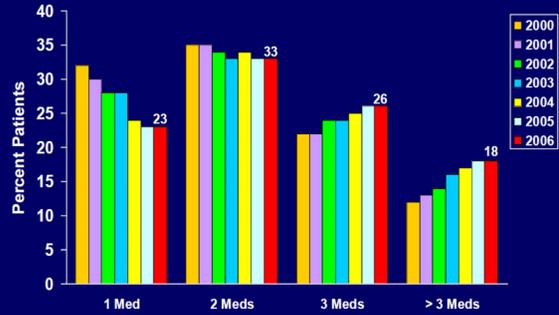
Requirements for Modern BP Lowering Therapy

- Effective 24hr BP control
- Cardiovascular disease prevention
- Metabolically “friendly”
- Well tolerated
- Fewer tablets is better
- Simple guidelines

항고혈압제 병합요법

병합요법 근거

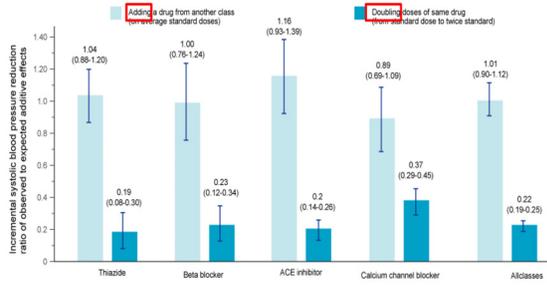
Treated Hypertensive Veterans: Number of Antihypertensive Meds Percent Prescribed



Furmaga, et al. J Clin Hypertens. 2008;10:770-78

Adding is More Effective Than Titrating

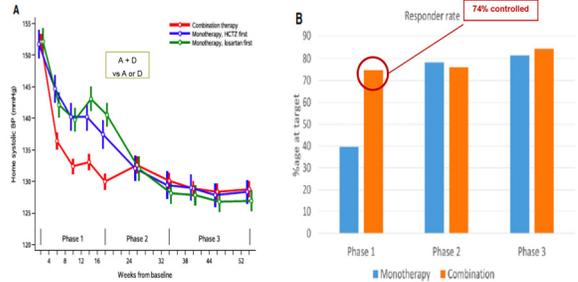
Combining 2 different classes: 5X > doubling 1 drug'



Wald et al. Am J Med 2009;122:290-300

ORIGINAL RESEARCH

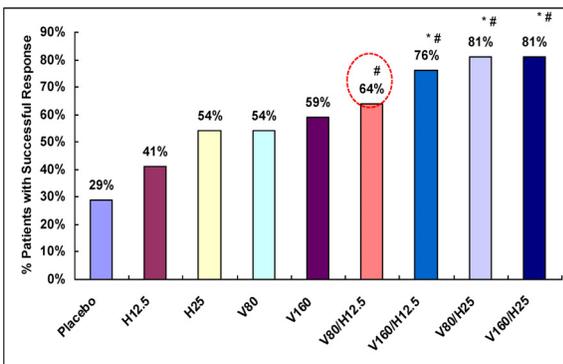
Combination Therapy Is Superior to Sequential Monotherapy for the Initial Treatment of Hypertension: A Double-Blind Randomized Controlled Trial



605 patients, untreated, mean age 53yrs, Clinic BP 159/99mmHg

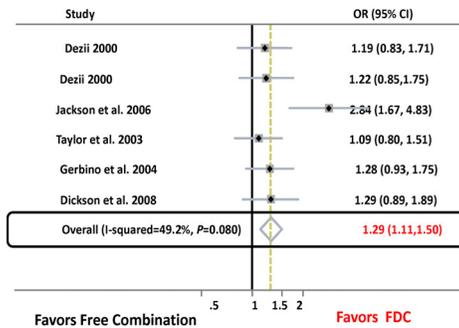
MacDonald T, Williams B, et al. J Am Heart Assoc 2017

ARB와 thiazide 병합요법간 목표혈압 도달율



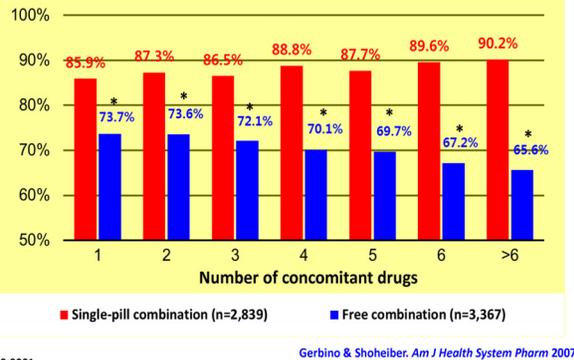
FDC increase persistence and compliance

Meta-analysis of 6 Studies



Gupta AK, et al. Hypertension. 2010

순응도: FDC vs Free combination

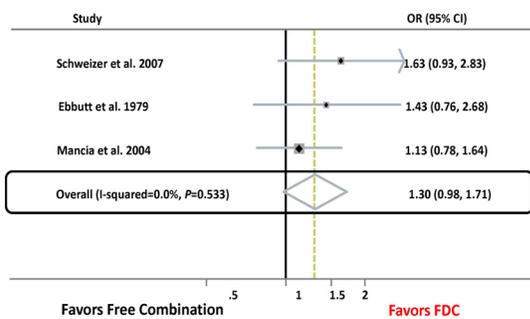


Why CCB-ARB Combination?

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

FDC increase normalization of BP

Meta-analysis of 3 Studies



Less ADR with CCB+ARB vs CCB

Total subjects(n)	Amlo+Val	Val	Amlo	Placebo	Total
	1,437	921	460	337	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

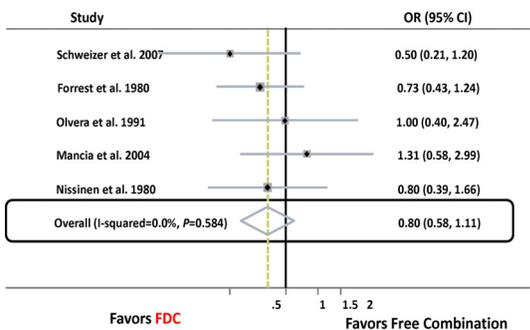
*p=0.0138 vs. amlodipine

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

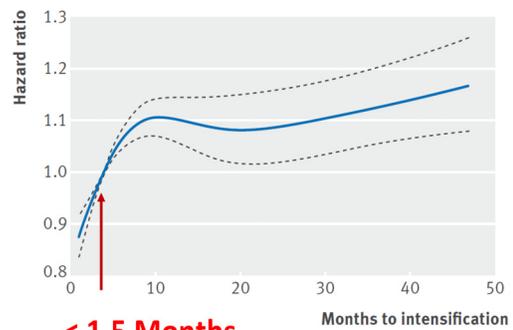
RTI = respiratory tract infection

FDC decrease risk of AEs

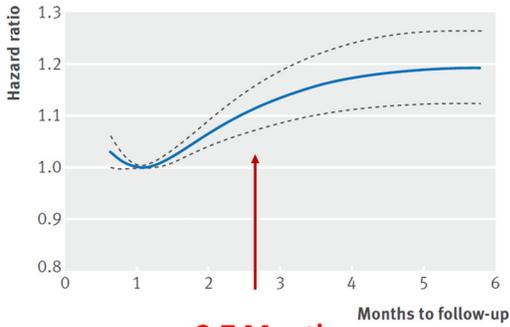
Meta-analysis of 5 Studies



Delay SBP Control: Acute CVDs/ Death ↑

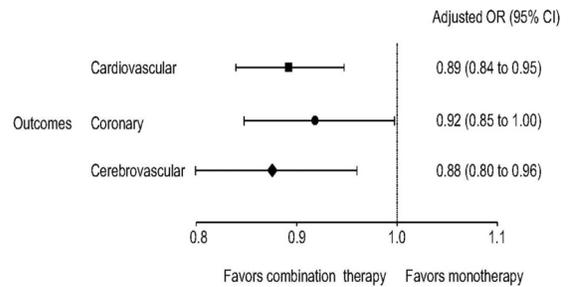


Delay BP F/U: Acute CVDs/ Death ↑



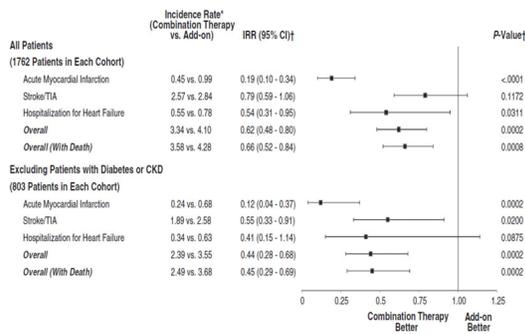
Xu et al. BMJ 2015;350:h158

Initial Combination vs Monotherapy Incidence of CV outcomes (11% ↓)



Corrao, G et al. Hypertension 2011;58:566-572.

Combination Therapy vs Add-On CV events or Death



Gradman AH et al. Hypertension 2013;61:309-318

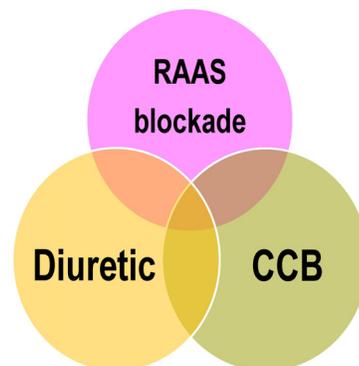
병합요법의 장점

- 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.(FixedDC, SinglePC)
 - 사용이 간편하고, 비용이 저렴.
- 병합요법으로 시작하는 경우
 - 목표도달이 빠르다.
 - 심혈관질환 발생과 사망을 감소시킴.
- 최근의 진료지침

항고혈압제 병합요법

진료지침 활용

Evidence-based combination therapy



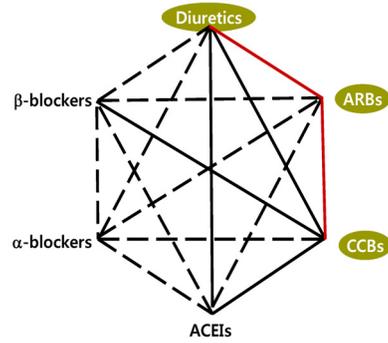
Impact of Specific BP-lowering Treatments versus alternative class on CV Outcomes & Mortality

Studies	Intervention		Control		RR (95% CI)	
	Events	Participants	Events	Participants		
Major cardiovascular events						
ACE inhibitor	10	5379	31652	9766	50805	1.03 (1.00-1.06)
ARB	8	3647	27140	3779	29331	0.98 (0.93-1.02)
β blocker	9	2863	25989	2520	27231	1.17 (1.11-1.24)
CCB	21	7857	63693	12808	82904	0.97 (0.94-0.99)
Diuretic	11	5830	38353	6782	42410	0.97 (0.94-1.00)
All-cause mortality						
ACE inhibitor	14	3321	33104	5865	52263	1.01 (0.97-1.05)
ARB	11	2546	29282	2638	31404	0.99 (0.94-1.04)
β blocker	12	2805	40953	2688	42170	1.06 (1.01-1.12)
CCB	26	5602	76672	8428	95932	0.97 (0.94-1.00)
Diuretic	12	3425	41625	3806	45707	1.02 (0.97-1.06)

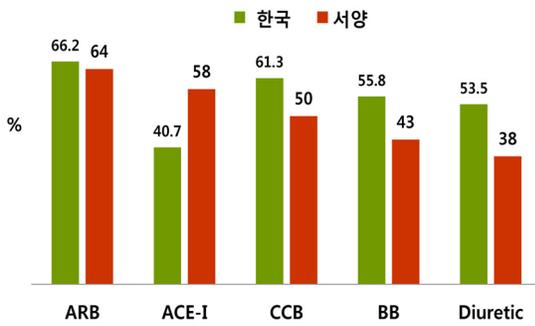
Justifies the focus of treatment on ACE-I or ARB, CCB or Diuretic

Ettehad D, et al. Lancet 2016; 387: 957-967

한국인에서 병합요법 및 FDC



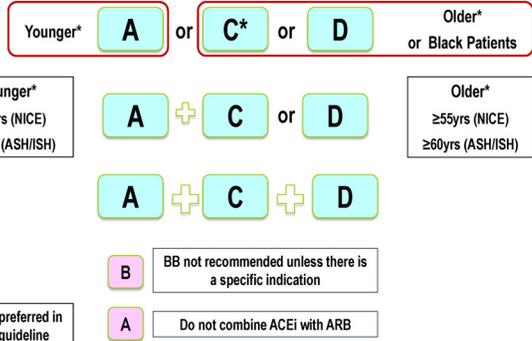
항고혈압제 계열별 투약 지속률



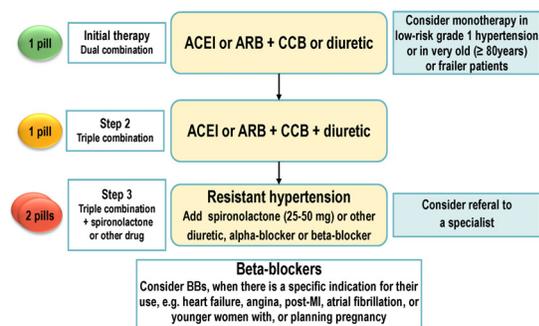
한국: 3개월, 서양: 1년

Hypertension Treatment Strategies

NICE, ASH / ISH, JNC8



2018 ESC/ESH Uncomplicated HT

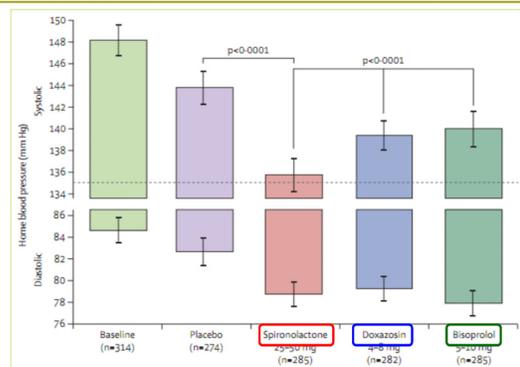


www.escardio.org/guidelines

HMOD = hypertension-mediated organ damage; PAD = peripheral arterial disease

4

3제 요법에 추가한 항고혈압제 효과 비교



Williams B, et al, Lancet 2015

2018 ESC/ESH Treatment Target Range

Age group	Office SBP treatment target ranges (mmHg)					Office DBP treatment target range (mmHg)
	Hypertension	+ Diabetes	+ CKD	+ CAD	+ Stroke/TIA	
18-65 years	Target to 130 <i>or lower if tolerated</i> Not <120	Target to 130 <i>or lower if tolerated</i> Not <120	Target to <140 to 130 <i>if tolerated</i>	Target to 130 <i>or lower if tolerated</i> Not <120	Target to 130 <i>or lower if tolerated</i> Not <120	70-79
65-79 years ^b	Target to 130-139 <i>if tolerated</i>	Target to 130-139 <i>if tolerated</i>	Target to 130-139 <i>if tolerated</i>	Target to 130-139 <i>if tolerated</i>	Target to 130-139 <i>if tolerated</i>	70-79
≥80 years ^b	Target to 130-139 <i>if tolerated</i>	Target to 130-139 <i>if tolerated</i>	Target to 130-139 <i>if tolerated</i>	Target to 130-139 <i>if tolerated</i>	Target to 130-139 <i>if tolerated</i>	70-79
Office DBP treatment target range (mmHg)	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79	

항고혈압제의 금기증 2018 ESH/ESC

Drug	Contraindications	
	Compelling	Possible
Diuretics (thiazide/thiazide-like, e.g. chlorthalidone and indapamide)	Gout	<ul style="list-style-type: none"> Metabolic syndrome Glucose intolerance Pregnancy Hypercalcaemia Hypokalaemia
Beta-blockers	<ul style="list-style-type: none"> Asthma Any high-grade sinoatrial or atrioventricular block Bradycardia (heart rate <60 beats per min) 	<ul style="list-style-type: none"> Metabolic syndrome Glucose intolerance Athletes and physically active patients
Calcium antagonists (dihydropyridines)		<ul style="list-style-type: none"> Tachyarrhythmia Heart failure (HFrEF, class III or IV) Pre-existing severe leg oedema
Calcium antagonists (verapamil, diltiazem)	<ul style="list-style-type: none"> Any high-grade sinoatrial or atrioventricular block Severe LV dysfunction (LV ejection fraction <40%) Bradycardia (heart rate <60 beats per min) 	<ul style="list-style-type: none"> Constipation
ACE inhibitors	<ul style="list-style-type: none"> Pregnancy Previous angioneurotic oedema Hyperkalaemia (potassium >5.5 mmol/L) Bilateral renal artery stenosis 	<ul style="list-style-type: none"> Women of child-bearing potential without reliable contraception
ARBs	<ul style="list-style-type: none"> Pregnancy Hyperkalaemia (potassium >5.5 mmol/L) Bilateral renal artery stenosis 	<ul style="list-style-type: none"> Women of child-bearing potential without reliable contraception

요약

- 2018년 진료지침기준 고혈압 치료 목표
 - 140/90 > 합병증(-), 노인
 - 130/80 > 고위험군(심혈관질환, 알부민뇨)
- 고혈압진단에 가정혈압(HBPM), 24시간 활동혈압(ABPM) 활용
- 1단계 고혈압부터 병용요법 권장(저위험군, 고령 제외)
- 고정용량 복합제의 순응도가 좋다.
- 3제 병용은 ARB, CCB, Thiazide계 이뇨제를 권장
- 3제로 조절이 안되는 경우는 spironolactone, 알파차단제 또는 베타차단제를 추가한다.