



2012 대한임상건강증진학회 추계 통합학술대회

연수강좌

일차진료에서 고혈압 치료-맞춤 처방

선우 성

울산대학교 의과대학 서울아산병원 가정의학과

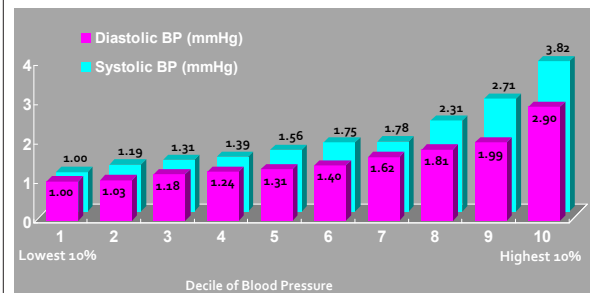
Hypertension is a key modifiable risk factor for cardiovascular disease (CVD)

• Modifiable risk factors

- Hypertension
- Dyslipidemia
- Diabetes
- Cigarette smoking
- Obesity
- Physical inactivity

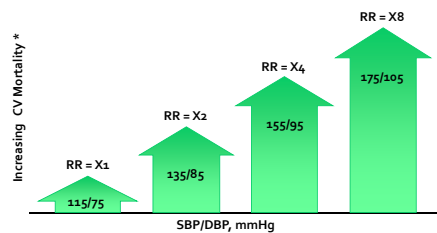
Grundy et al, Circulation, 1998; Grundy et al, Circulation, 1999.

The Lower the BP, the Lower the Risk



CV Mortality Doubles

With Each 20/10 mmHg Increase in BP



BP=Blood Pressure, RR=Relative Risk
*Individuals aged 40-69 years (N=1 million)

Lewington S et al. Lancet. 2002;60:1903-1913.

Benefits of Therapy

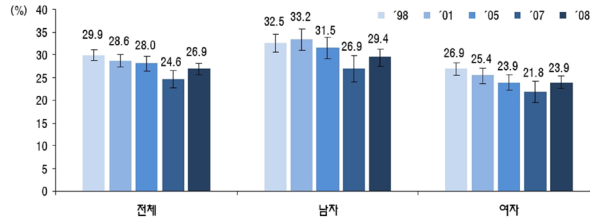
Hypertension

“Silent Killer”

Lowering of DBP and SBP by 5 – 10 mmHg

: Reduction of stroke by 40%
and CV death by 20%

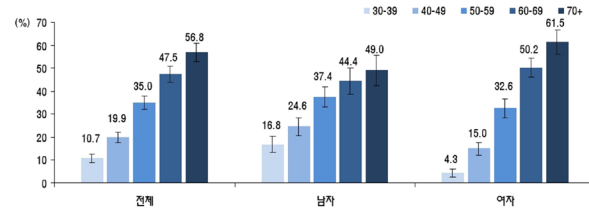
고혈압 유병률의 연도별 변화



*고혈압 유병률 : 수축기혈압이 140mmHg 이상이거나 이완기혈압이 90mmHg 이상 또는 혈압강하제를 복용한 분을, 만30세 이상
*2005년 추계인구로 연령표준화

*고혈압 전단계 유병률(만30세 이상) 전체 23.4%, 남자 28.4%, 여자 18.7%

고혈압 유병률의 연령별 변화



*고혈압 유병률 : 수축기혈압이 140mmHg 이상이거나 이완기혈압이 90mmHg 이상 또는 혈압강하제를 복용한 분을, 만30세 이상

* 평생 고혈압 유병률 90%(2009 JSH)

고혈압 관리현황

	한국	미국
인지율	66.1%	78%
치료율	59.4%	68%
조절률	42.4%	64%

* 2008년 국민건강영양조사 만30세 이상, 2005표준인구 표준화

* 미국(NHANES 2005-2006, 만18세 이상)

고혈압 관리 현황

	남성	여성
인지율	56.9%	74.5%
치료율	48.3%	69.9%
조절률	33.9%	50.4%

• 2008년 국민건강영양조사

• 특히, 남자 30~40대의 관리현황이 인지율 27~36%, 치료율 14~23%, 조절률(유병자 기준) 10~18%로 다른 연령대에 비해 낮은 수준이었다

권고사항 1

- 일차의료에서 고혈압은 매우 흔한 건강문제이므로, 일차의료의사는 이에 대한 선별검사, 진단, 치료 및 상담에 대한 능력을 갖춰야 한다.

권고사항 2

- 18세 이상 모든 성인은 1~2년마다 혈압을 측정해야 한다.

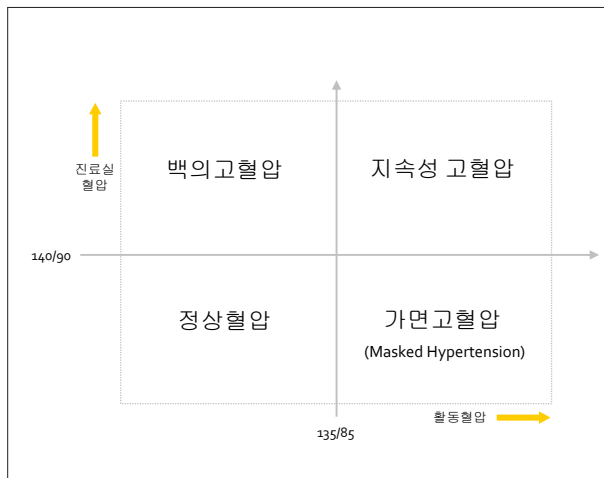


권고사항 3

- 일차의료의사는 고혈압을 진단할 때 1주 이상에서 걸쳐서 2회 이상 측정한 혈압을 근거로 신중하게 결정해야 한다.

혈압의 측정과 고혈압의 진단

- 진료실에서 혈압(office BP monitoring)을 측정할 때는 혈압 측정의 원리를 적용하여 정확하게 측정해야 한다.
- 백의고혈압(white coat hypertension), 혹은 가면고혈압(masked hypertension)이 의심되는 등 진료실에서 측정한 혈압만으로 결론을 내리기 힘들 때는 가정자기혈압 측정(home BP monitoring), 혹은 24시간 활동 혈압 측정(24h ambulatory BP monitoring)을 활용해야 한다.



혈압의 분류

혈압 분류	수축기혈압(mmHg)	확장기혈압(mmHg)
정상(Normal)	<120	그리고 <80
고혈압 전단계(Prehypertension)	120~139	또는 80~89
1기 고혈압(Stage 1 Hypertension)	140~159	또는 90~99
2기 고혈압(Stage 2 Hypertension)	≥160	또는 ≥100

• 대한고혈압학회. 혈압모니터지침 2007
 • U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. JNC7(7th Joint National Committee) 2004

ESH/ESC 분류

분 류	수축기압(mmHg)	확장기압(mmHg)
최적(optimal)	< 120	< 80
정상(normal)	< 130	< 85
높은 정상(high normal)	130 ~ 139	85 ~ 89
고혈압		
1단계(경도)	140 ~ 159	90 ~ 99
2단계(중등도)	160 ~ 179	100 ~ 109
3단계(고도)	≥ 180	≥ 110
수축기고혈압(ISH)	≥ 140	< 90

* 2009 JSH 기준도 같음

Suggested Values for the Upper Limit of Normal Ambulatory Pressure

	Optimal	Normal	Abnormal
Daytime	<130/80	<135/85	>140/90
Nighttime	<115/65	<120/70	>125/75
24-hour	<125/75	<130/80	>135/85

한국 고혈압 지침서
 일일 평균 ≥ 125/80 mmHg
 주간 평균 ≥ 135/85 mmHg
 야간 평균 ≥ 120/75 mmHg

Pickering TG. Hypertension. 2005;45:142

권고사항 4

- 일차의료의사는 고혈압을 진단한 후, 병력, 진찰, 검사실 검사를 통해서 다음 사항을 평가해야 한다.
 - 위험 요인 및 교정이 필요한 생활 습관
 - 동반 질환
 - 표적장기질환 손상 여부
 - 2차 고혈압 유무

• U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. JNC7(th Joint National Committee) 2004
• ESH/ESC Practice Guideline for the Management of Arterial Hypertension 2007

고혈압 예후에 미치는 영향 요인

- 1. 위험 요인
 - 수축기 혹은 이완기 혈압 수준
 - 고령에서는 맥압(pulse pressure) 수준
 - 연령(남>55세, 여>65)
 - 흡연
 - 이상지질혈증(TC>190mg/dl, LDL-C>115, TG>150, HDL-C 남<40, 여<46)
 - FBS>102 mg/dl
 - AC 남>102cm, 여>88
 - 조기심혈관질환의 가족력 남<55세, 여<65

고혈압 예후에 미치는 영향 요인2

- 2. 당뇨병
- 3. 전임상기 표적장기질환
 - 심전도상 좌심실 비대
 - 심음초상 좌심실 비대
 - 경동맥 IMT>0.9 mm, or plaque 존재
 - Ankle/Brachial BP index<0.9
 - Creatinine 미세한 증가(남 1.3-1.5mg/dl, 여 1.2-1.4)
 - eGFR<60ml/min/1.73M²
 - Microalbuminuria 30-300mg/24h, albumin creatinine ratio 남>=22 여 >=31

고혈압 예후에 미치는 영향 요인3

- 4. 확진된 심혈관 혹은 신장 질환
 - 심혈관질환(뇌졸중, TIA)
 - 신장질환
 - 말초혈관질환
 - 진행된 고혈압성 망막질환

고혈압 평가에서 항상 포함시킬 정례적 검사

- CBC
- 혈청 칼륨(potassium), 요산, 갑상선자극호르몬(TSH)
- 지질검사(Total cholesterol, high-density and low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides)
- 크레아티닌, 또는 추정 사구체투과율(estimated GFR)
- 공복시 혈당
- 요 분석(단백뇨, 혈뇨, 현미경적 검사)
- 심전도

• ESH/ESC Practice Guideline for the Management of Arterial Hypertension 2007

A New Treatment Paradigm

Old targets:

BP levels

- Measure and treat levels
- Goal is "normal" levels
- Based on epidemiologic and observational data



New target:

Atherosclerosis

- Find patients at risk
- Goal is reducing a life-long risk
- Based on randomized clinical trial evidence



Adapted from Fonarow GC, et al. Am J Cardiol. 2000;85:10A-17A.



(선별검토)고혈압 평가에 포함시켜야 하지만 비용 등 다른 요인에 따라 달라질 수 있는 검사

- Echocardiography
- Carotid Ultrasound(Carotid intima-media thickness)
- Arterial stiffness(Pulse wave velocity)
- Ankle-brachial index
- 노인 :인지검사 > Brain MRI, 우울증 선별
- 미세단백뇨
- 안저검사

권고사항 5

- 고혈압에 대한 관리는 전고혈압단계부터 시작되어야 한다.
- 수 개월 내 목표혈압(<120/80mmHg)에 도달하지 못하는 경우, 당뇨병, 임상적 심혈관계질환 혹은 신장질환이 있는 경우는 약물요법을 시작한다.

권고사항 6

- 고혈압 치료에서 비약물요법은 매우 중요하다. 표적장기 질환이 없는 1단계 고혈압의 경우는 고혈압 진단과 동시에 약물요법을 시작하기 보다는 수 주간 비약물요법으로 혈압을 정상화할 수 있는 시도를 한다.



권고사항 7

- 목표 기간 이내에 목표혈압에 도달하지 못하면 항고압제에 의한 약물요법을 시작한다.
- 항고혈압제의 선택은 표적장기질환의 유무 및 종류, 동반 질환에 따라 선택한다.
- 각 약물의 적응증과 금기증이 고혈압 환자의 상태에 맞는지를 점검한다.

항고혈압제 적응증(2009JSH)

Table 5-1 Positive indications of major antihypertensive drugs

	Ca channel blockers	ARB/ACE inhibitors	Diuretics	β -Blockers
Left ventricular hypertrophy	0	0		
Heart failure	0 ^a	0	0	0 ^a
Prevention of atrial fibrillation		0		
Tachycardia	0 ^b			0
Angina pectoris	0			0 ^c
Postmyocardial infarction		0		0
Proteinuria		0		
Renal insufficiency		0	0 ^d	
Chronic phase of cerebrovascular disorders	0	0	0	
Diabetes mellitus/MetS ^e		0		
Elderly patients	0 ^f	0	0	



항고혈압제의 금기증(2009JSH)

Table 5-2 Contraindications of major antihypertensive drugs or conditions that require careful use of drugs

	Contraindications	Conditions that require careful use
Ca channel blockers	Bradycardia (non-DHPs)	Heart failure
ARB	Pregnancy Hyperkalemia	Renal artery stenosis ^a
ACE inhibitors	Pregnancy Angioneurotic edema Hyperkalemia	Renal artery stenosis ^a
Diuretics	Gout Hypokalemia	Pregnancy Impaired glucose tolerance
β-Blockers	Asthma Marked bradycardia	Abnormal glucose tolerance Obstructive pulmonary disease Peripheral artery disease

권고사항 8

- 항고혈압제 복합제 투여는 초기부터 적극 고려한다.

권고사항 9

- 일차의료의사는 다음과 같은 경우에는 고혈압 전문가에게 의뢰를 고려한다.
 - 2차성 고혈압이 의심될 때
 - 고혈압의 합병증이 의심되어 추가적인 정밀검사가 필요할 때
 - 항고혈압제로 혈압이 조절이 안 되어 4가지 이상의 약제를 써야 할 때

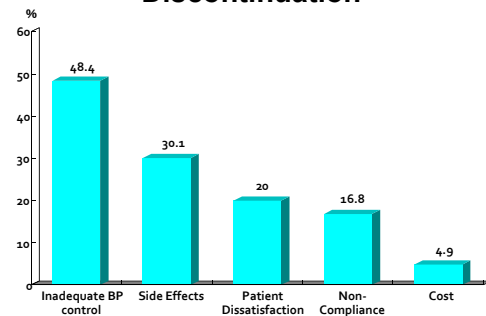
권고사항 10

- 일차의료의사는 고혈압 환자의 복약 순응도 수준을 평가하고 이를 높이기 위한 상담을 제공해야 한다.

Barriers to Adherence in HT Control

- Lack of knowledge
- Noncompliance with therapy
- Medication side effects
- Complexity of regimens

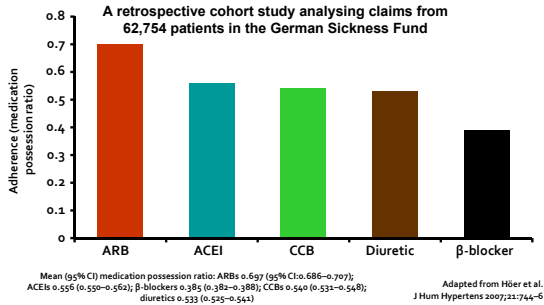
Reasons for Antihypertensive Drug Discontinuation



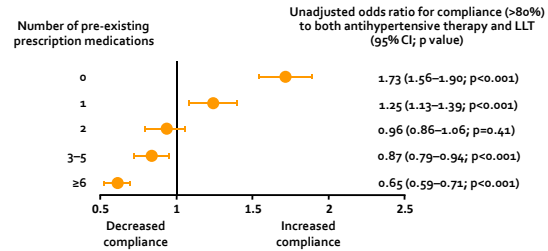
Mancia G, et al. *AJH* 2003;16:1066-73



ARBs are associated with higher adherence rates compared with other antihypertensive drug classes

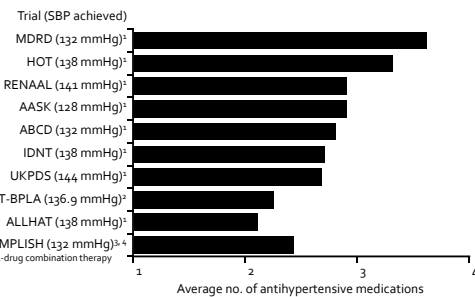


Compliance Decreases as the Number of Medications Increases



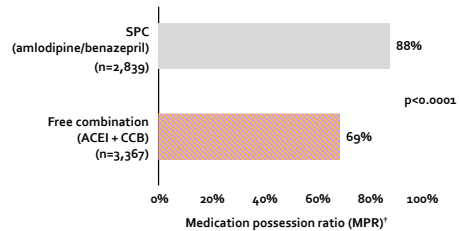
Retrospective cohort study of MCO population. N=8,406 patients with hypertension who added antihypertensive therapy and LLT to existing prescription medications within a 90-day period. Compliance to concomitant therapy: sufficient antihypertensive and LLT prescription medications to cover 80% of days per 90-day period
CI=confidence interval; LLT=lipid-lowering therapy
Chen et al. Arch Intern Med 2005;165:1147-52

Multiple Antihypertensive Agents are Needed to Reach Blood BP Goal



¹Bakris, et al. Am J Med 2004;116(5A):305-8; ²Dahlöf, et al. Lancet 2005;366:895-906
SBP = systolic blood pressure; ³Griffin, et al. Blood Press 2007;16:80-6; ⁴Jamerson, et al. N Engl J Med 2008;359:2437-48

Improved Compliance with Single-pill Combination (SPC) Therapy Compared with Free-combination Therapy



¹Defined as the total number of days of therapy for medication dispensed/365 days of study follow-up

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; CCB = calcium channel blocker

Germino, Shoelber. Am J Health System Pharm 2007;64:1279-83

Initiating therapy with SPC is associated with improved BP control and lower risk of developing a CV event vs switching to combination therapy

■ Retrospective (real-world), matched-cohort study (2,432 patients in each of the single-pill combination (SPC) and switcher/add-on cohorts); mean blood pressure (BP) at baseline in each study group: 149/83 mmHg

■ More patients achieved BP control* in the SPC vs switcher/add-on cohort at months 3 (24.7% vs 20.4%), 6 (46.6% vs 42.4%), and 12 (72.0% vs 69.3%), resulting in a shorter median time to BP goal: 6.5 vs 7.0 months, respectively; log-rank p=0.0367

	No. of patients with event		Incidence rate (No. of patients with an event per 100 person-years)		Conditional Poisson [95% CI]		p value
	SPC (n=2,432)	Switch (n=2,432)	SPC (n=2,432)	Switch (n=2,432)	IRR (95% CI)		
Acute MI	82	129	1.29	1.79	0.45 (0.32-0.64)		<0.0001
Stroke	357	426	6.14	6.53	0.85 (0.70-1.02)		0.0814
Hospitalization for HF	83	135	1.30	1.87	0.46 (0.33-0.64)		<0.0001
Overall	454	573	8.00	9.13	0.72 (0.61-0.84)		<0.0001
Overall (with death)	473	587	8.34	9.36	0.74 (0.63-0.86)		0.0001

IRR = incidence rate ratio of cardiovascular (CV) events (incidence rate of CV event [SPC cohort]/incidence rate of CV event [Switcher/Add-on cohort]); SPC = free combination; ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI); calcium channel blocker (CCB); angiotensin receptor blocker (ARB); diuretic, ARB/diuretic.

* <140/90 mmHg, or <130/80 mmHg for patients with compelling indications. SPC = patients initiated on SPC therapy for at least 60 days. Switcher/add-on = patients initiated on monotherapy for at least 60 days, subsequently switched to combination therapy/added a second agent for at least 60 days.
HF = heart failure; MI = myocardial infarction

Gradman et al. Poster presented at the American Society of Hypertension, New York, May 2013



Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy

Allemano Y, Fraile B, Lambert M, et al. J Clin Hypertens (Greenwich) 2008;10:185-194

EX-FAST

Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy

◆ 목적

기존 항고혈압제 단일요법으로 조절되지 않는 고혈압 환자를 대상으로, 엑스포지 투여 후 목표혈압*에 도달한 환자 비율 평가

* BP level < 140/90 mm Hg or 130/80 mm Hg for diabetics

◆ 대상환자

단일요법으로 혈압이 조절되지 않는 고혈압 환자 894명 (≥ 140/90 mm Hg 또는 당뇨병 환자의 경우 ≥ 130/80 mm Hg, 평균 연령 59세, SBP ≥ 180 mm Hg 및 당뇨병 환자의 경우 ≥ 160 mm Hg인 경우는 제외)

◆ 시험 디자인

- 이중맹검, 무작위배정, 평행군, 다국가, 다기관 임상시험 (washout 기간 없이 단일요법에서 엑스포지 투여로 전환)
- 엑스포지 5/160 mg (n=443) 또는 10/160 mg (n=451)으로 무작위배정, 8주 후 혈압이 조절되지 않는 경우 비맹검으로 HCTZ 12.5 mg 추가; 12주 후 여전히 혈압이 조절되지 않는 경우 HCTZ 용량을 25 mg으로 적정

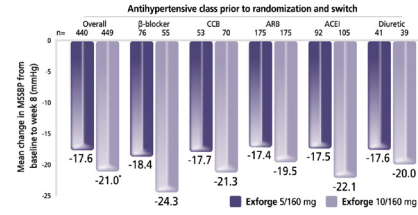
Alleman Y, Fralle B, Lambert M, et al. J Clin Hypertens. (Greenwich) 2008;10:185-194

amlodipine and valsartan은

단일제로 혈압이 조절되지 않았던 환자에서 추가적인 혈압 강하 효과를 나타내었습니다

EX-FAST

Result at 8 week in patients with HTN not controlled by antihypertensive monotherapy



*p<0.0001 (Exforge 10/160 mg vs. 5/160 mg)

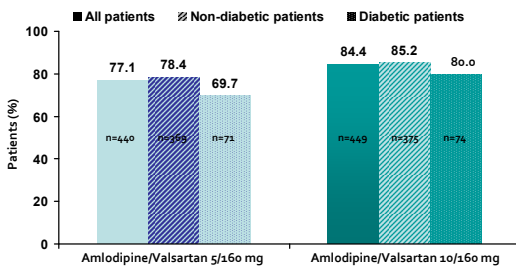
MSBP (Mean Systolic Blood Pressure) was significantly lower in 5/160 mg and 10/160 mg groups, respectively at baseline

ACEI=Angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB=Angiotensin receptor blocker, β-blocker=beta blocker, BP=Blood pressure, CCB=Calcium channel blocker, DBP=Diastolic blood pressure, HTN=Hypertension, MSBP=Mean systolic blood pressure, SBP=Systolic blood pressure

Alleman Y, Fralle B, Lambert M, et al. J Clin Hypertens. (Greenwich) 2008;10:185-194

Amlodipine/Valsartan :

Up to 9 Out of 10 Patients Reach BP Goal <140/90 mmHg



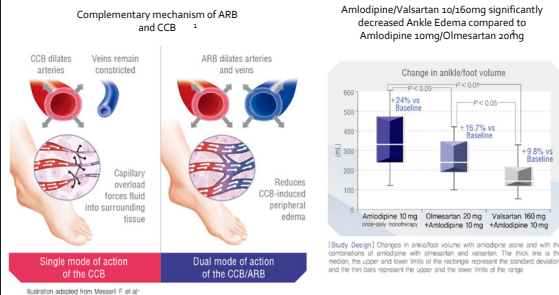
Diabetic patients with BP <130/80 mmHg at Week 8 were 47.0% and 49.2% for 5/160 mg and 10/160 mg doses, respectively

Data shown are at Week 8
No hydrochlorothiazide add-on was permitted until after Week 8
Randomized, double-blind, multinational, parallel-group, 16-week study

Adapted from
Alleman Y, Fralle B, Lambert M, et al. J Clin Hypertens. 2008;10:185-94. Copyright © 2008, with permission from Blackwell Publishing

Tolerability and risk factor modification:

CCB-induced peripheral edema minimized by the ARB



*Messerli F et al. Am J Hypertens. 2003;14:978-9

*Fogari R et al. Adv Ther. 2010;27:48-55

Summary

- 고혈압은 아직도 인지, 발견, 치료율이 낮은 편이라 일차의료에서 적극적인 발견과 치료를 요한다.
- 적절히 조절되지 않는 고혈압 환자에서는 흔히 여러 약물의 사용이 복합제제가 순응도 유지에 유리하다.
- CCB와 ARB의 복합은 이상적인 고혈압 치료약제 중의 하나이다.
- 좀 더 알아보야 할 문제들:
혈압의 일중 변동 / 백의고혈압