[연수강좌]

고혈압 ARB 약물 처방의 국내 경험

김 영 식

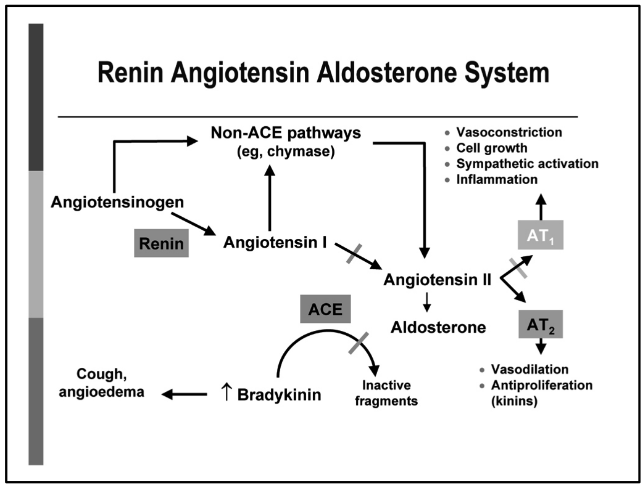
울산의대 서울아산병원 가정의학과

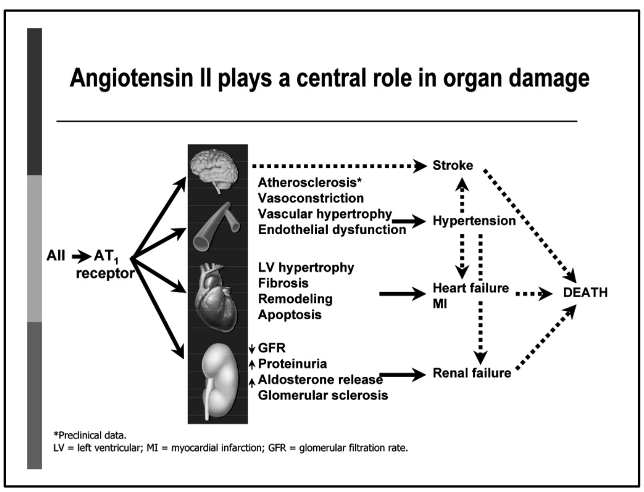
2006.5.21. 대한임상건강증진학회 연수강좌

고혈압에서 ARB제제 치료경험

울산의대 서울아산병원 가정의학과

김 영 식



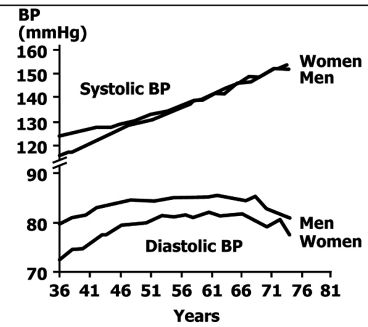


수축기 고혈압에서 ARB의 역할

수축기 고혈압

- Isolated SHT의 유병율 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



Kannel et al 1978

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): 이뇨제
    - Systolic Hypertension in Europe Trial (Syst-Eur): CCB
  - 2003년 ESH-ECS와 WHO-ISH: 노인 ISHT에 이뇨제와 CCB 권장
  - 최근 메타분석: 치료로 수축기 혈압의 감소가 유익한 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 조절율은 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.

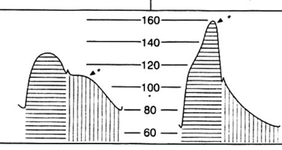
수축기 고혈압

- 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 Diastolic	140 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 Diastolic	160 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

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

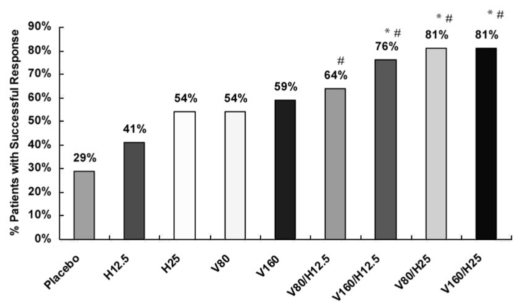
수축기 고혈압

- 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 도달율 65-75%
  - 수축기 감소가 더 커서 맥압도 감소함.
  - 이뇨제의 dose related biochemical abnormality도 개선시킴.
  - 이상반응 적고, 내약성 우수
  - 비용 절감
  - 2가지 약물복용에 대한 거부감 없이 처방 가능 ➔ 목표 도달율 향상

ARB와 **thiazide** 단독 및 병합요법간 수축기혈압 목표 도달율



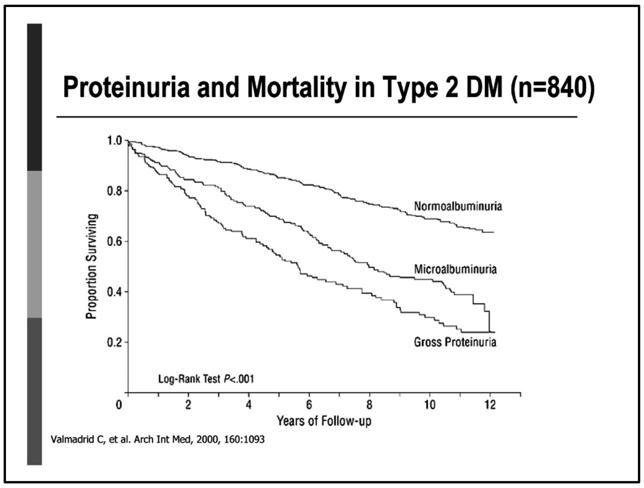
ARB제제: 탁월한 안정성과 내약성

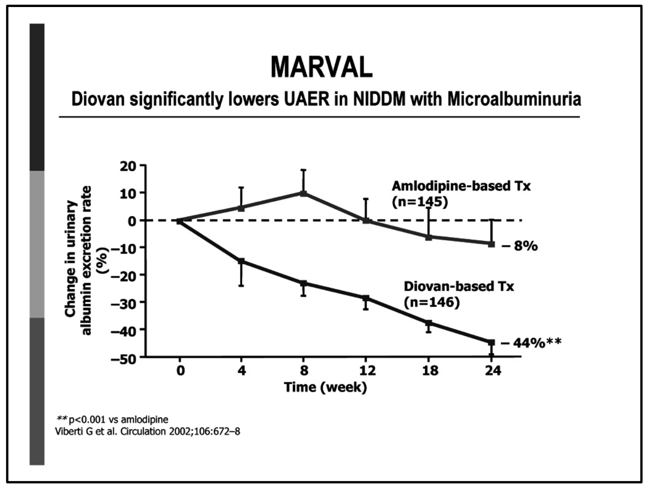
증례 1

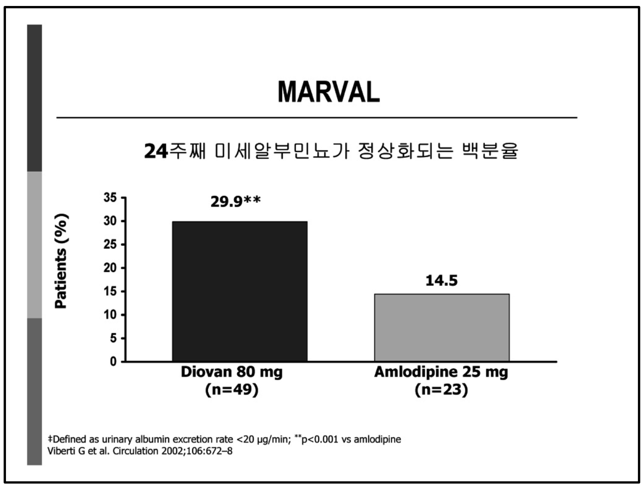
- CC: 고혈압으로 약물치료중인 83세 남자가 하지에 부종을 호소함.
- PI: 10년전부터 norvasc 10mg 을 복용함.
- P/E: pitting edema(++). BP 136/88
- Norvasc를 중단하고 Aprovel 150mg으로 대체함.
- 4주 후 pitting edema(-). BP 138/86

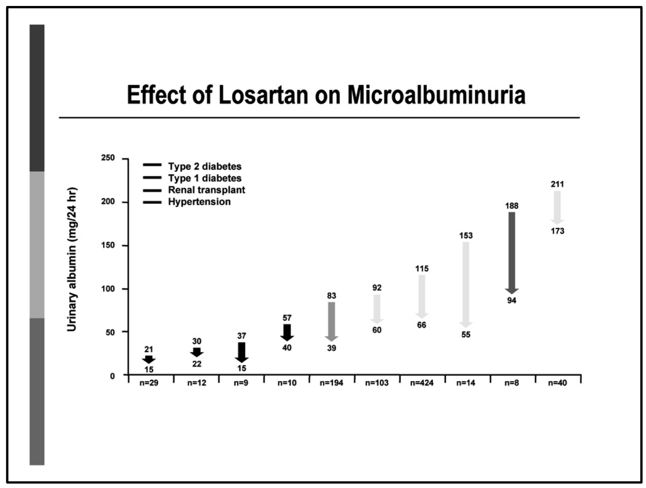
증례 2

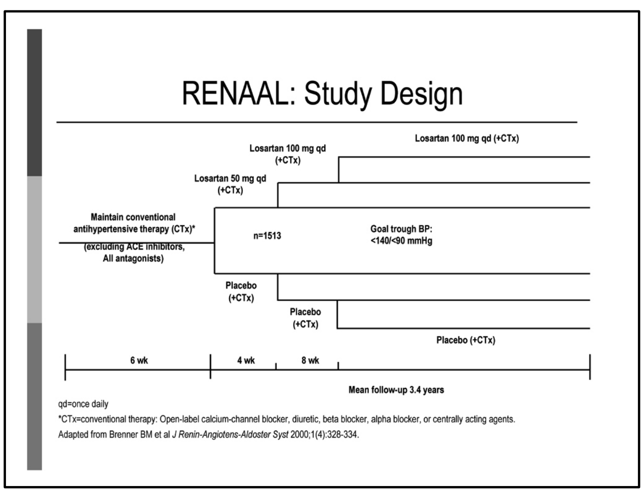
[redacted]

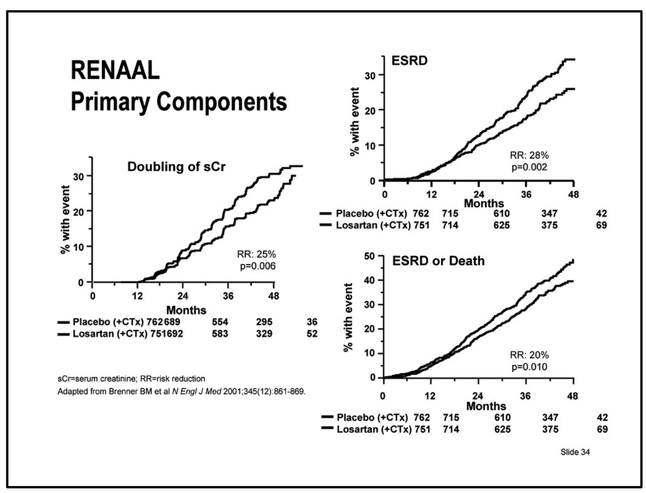

Proteinuria and Mortality in Type 2 DM (n=840)
Proportion Surviving
Normoalbuminuria
Microalbuminuria
Gross Proteinuria
Log-Rank Test P<.001
Years of Follow-up
Valmadrid C, et al. Arch Int Med, 2000, 160:1093

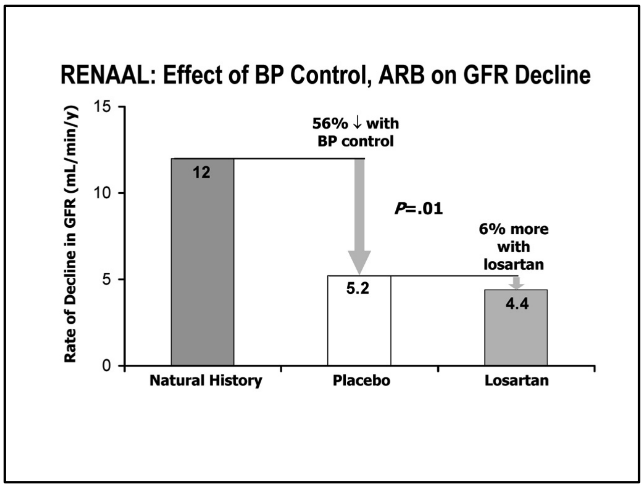

MARVAL
Diovan significantly lowers UAER in NIDDM with Microalbuminuria
Change in urinary albumin excretion rate (%)
Amlodipine-based Tx (n=145)
– 8%
Diovan-based Tx (n=146)
– 44%**
Time (week)
** p<0.001 vs amlodipine
Viberti G et al. Circulation 2002;106:672–8


MARVAL
24주째 미세알부민뇨가 정상화되는 백분율
Patients (%)
29.9**
14.5
Diovan 80 mg (n=49)
Amlodipine 25 mg (n=23)
‡Defined as urinary albumin excretion rate <20 μg/min; **p<0.001 vs amlodipine
Viberti G et al. Circulation 2002;106:672–8

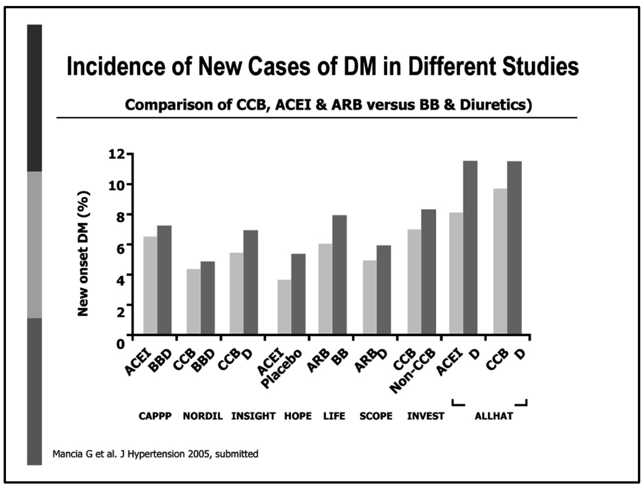

Effect of Losartan on Microalbuminuria
Urinary albumin (mg/24 hr)
Type 2 diabetes
Type 1 diabetes
Renal transplant
Hypertension
n=29
n=12
n=9
n=10
n=194
n=103
n=424
n=14
n=8
n=40

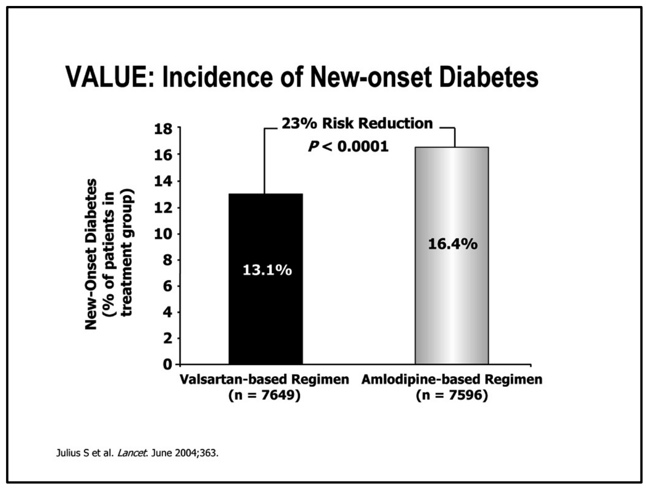

RENAAL: Study Design
Losartan 100 mg qd (+CTx)
Losartan 100 mg qd (+CTx)
Losartan 50 mg qd (+CTx)
Maintain conventional antihypertensive therapy (CTx)*
(excluding ACE inhibitors, All antagonists)
n=1513
Goal trough BP: <140/<90 mmHg
Placebo (+CTx)
Placebo (+CTx)
Placebo (+CTx)
6 wk
4 wk
8 wk
Mean follow-up 3.4 years
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-Angiotens-Aldoster Syst 2000;1(4):328-334.

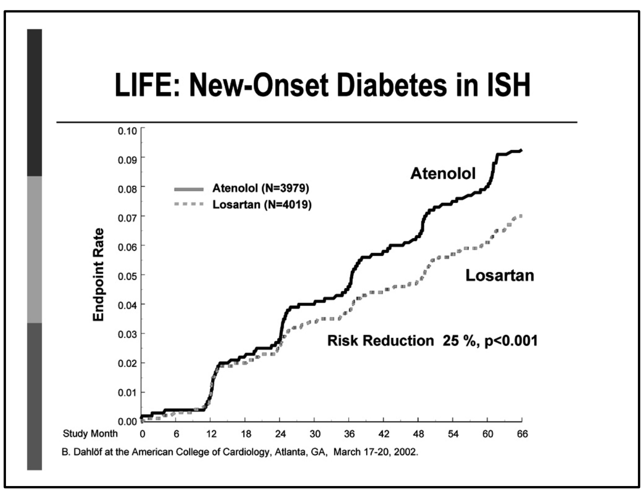

RENAAL
Primary Components
Doubling of sCr
% with event
RR: 25%
p=0.006
Months
Placebo (+CTx) 762689 554 295 36
Losartan (+CTx) 751692 583 329 52
ESRD
RR: 28%
p=0.002
Placebo (+CTx) 762 715 610 347 42
Losartan (+CTx) 751 714 625 375 69
ESRD or Death
RR: 20%
p=0.010
Placebo (+CTx) 762 715 610 347 42
Losartan (+CTx) 751 714 625 375 69
sCr=serum creatinine; RR=risk reduction
Adapted from Brenner BM et al N Engl J Med 2001;345(12):861-869.
Slide 34



고혈압환자에서 당뇨병 발생 예방







당뇨병과 고혈압에서 합병증 예방

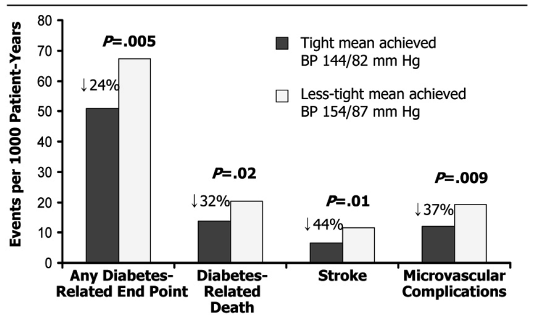
당뇨병환자의 고혈압

- 당뇨병 환자에서 고혈압의 유병율
  - 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

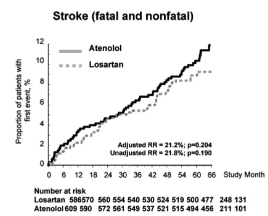
- 당뇨병환자에서 고혈압 관리의 일차 목표
  - 심혈관 질환, 중풍과 같은 대혈관 합병증 예방
- 혈압 강하 정도가 클수록 합병증의 발생이 적다.
  - UKPDS 자료

UKPDS: 혈압조절과 당뇨병성 합병증 감소

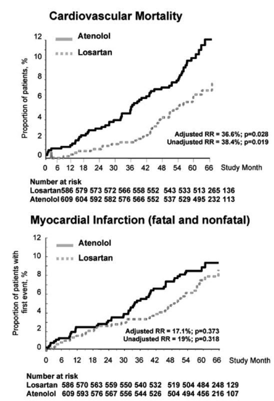


UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998;317:703-713.

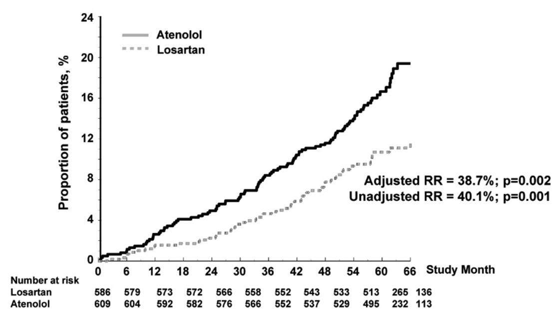
LIFE: DM Patients Losartan vs Atenolol



Lindholm LH et al *Lancet* 2002; 359:1004-1010.



LIFE: DM Patients – Total Mortality



Lindholm LH et al *Lancet* 2002; 359:1004-1010.

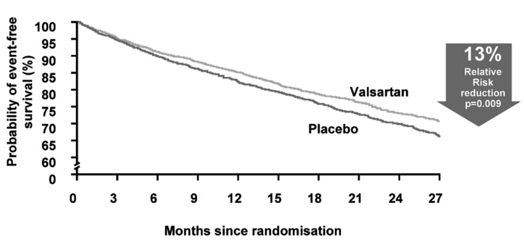
당뇨병환자의 항고혈압제제 선택 조건 ?

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

당뇨병성 고혈압 환자에 이용 가능한 항고혈압제제

1. 안지오텐신 전환효소 억제제 : 일차 선택약물
   - 단백뇨감소, 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

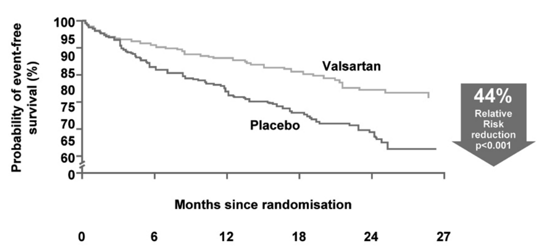
Val-HeFT: Valsartan이 생존율을 개선시킴



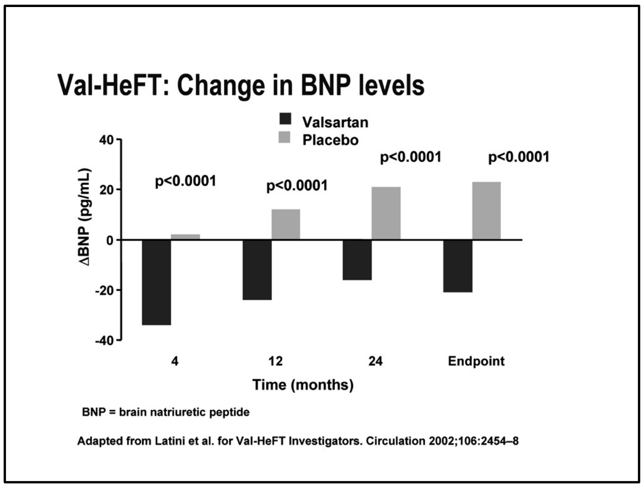
Mortality and morbidity rates: placebo 32%; valsartan 29%

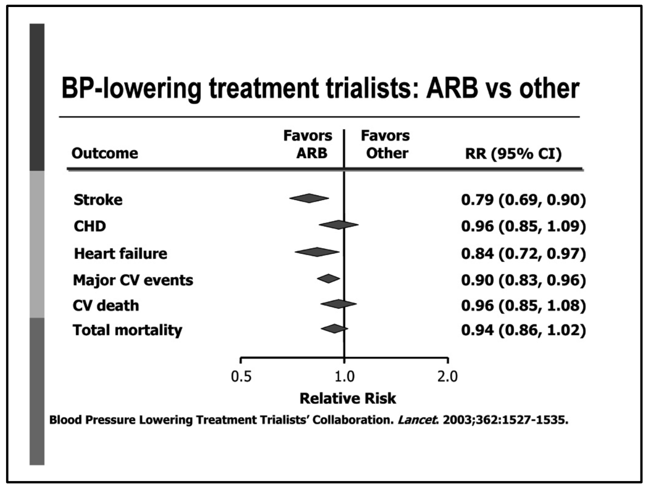
Cohn et al. for Val-HeFT Investigators. N Engl J Med 2001;345:1667–75

Val-HeFT: ACEI 미복용자에서 Valsartan의 효과 증대



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





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