

## 고혈압의 약물치료

인하대학교 의과대학 내과학교실

### 김문재

고혈압은 심장, 신장 및 혈관을 포함하는 순환기계 질환 중 가장 높은 빈도로 관찰되는 질환으로서 인종에 따라서는 성인 인구의 약 25%가 가지고 있으며 동서양을 막론하고 유병률이 가장 높은 병이다.

본태성 고혈압이 생기는 원인에 대해서는 아직 확실하지는 않지만 여러 가지 요인들이 모여서 고혈압을 발생시키는 것으로 규명되고 있다. 따라서 혈압강화제도 고혈압의 발생기전에 따라서 작용기전이 다른 새로운 약제들이 계속해서 개발되어 소개되고 있다. 또한 혈압 조절의 기준과 치료의 목표도 미국 고혈압 통합관리 위원회(US Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, JNC)나 세계 보건기구와 국제 고혈압학회(World Health Organization - International Society of Hypertension, WHO-ISH)의 전문기관별로 시기에 따라서 새로운 관리 지침들이 개정되어 발표되고 있다.

항고혈압 약제를 이용하여 혈압을 조절하면 심혈관계 질환의 유병률과 사망률을 감소시키는 것이 이미 많은 연구들을 통하여 입증되었다. 고혈압 환자의 관리에 있어서 약물요법은 저염식사와 절주, 육체적인 운동, 체중 감량, 스트레스 감소 등의 생활습관의 개선법과 같은 비약물 요법과 함께 가장 중요한 기본적인 치료법이다. 항고혈압제로는 기존에 널리 사용되어온 이뇨제와 베타 차단제 이외에도 알파 차단제, 지속형 칼슘 차단제, 안지오텐신 전환효소 억제제, 최근에 소개되고 있는 안지오텐신 수용체 차단제 등의 많은 약제들이 사용되고 있다.

본 강좌에서는 실제적으로 임상에서 주로 많이 사용되고 있는 혈압강화제의 종류와 각 약제별로 기본적인 작용기전과 장단점에 대해서 검토하고, 고혈압의 약물요법의 원리와 일반적인 치료방식에 대해서 기술하고자 한다.

#### 항고혈압제의 종류 및 작용기전

##### 1. 이뇨제 (Diuretics)

이뇨제는 고혈압치료의 중요한 약제로 가장 널리 사

용되어 왔으며, 특히 thiazide계 이뇨제와 Loop계 이뇨제는 다른 혈압강화제와 병합요법으로 혈압을 낮추는데 저렴한 비용으로 가장 효과적인 약제이다.

대표적인 thiazide 이뇨제로는 hydrochlorothiazide와 chlorthalidone이 있으며 이들은 원위부 세뇨관에서 Na<sup>+</sup>와 Cl<sup>-</sup>의 재흡수를 억제하여 Na<sup>+</sup> 배설에 의하여 체액량을 감소시켜서 혈압이 조절되며 장기간 사용시에는 말초혈관 저항을 감소시켜서 강압효과를 나타낸다. 부종이나 심부전을 동반한 고혈압에서 효과적이며, 일일 용량이 12.5 mg 이나 6.25 mg과 같은 저용량에서도 강압효과가 나타난다. 또 반감기가 긴 chlorthalidone이 장기적인 혈압조절에는 더 유리하다. 그러나 사구체 여과율이 40ml/min 이하로 신기능이 감소된 경우에는 효과가 나타나지 않으므로 혈청 크레아티닌이 2mg/dL 이상일 때는 사용하지 않는 것이 원칙이다.

Thiazide는 투여량에 비례하여 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증, 고요산혈증, 저나트륨혈증, 고칼슘혈증이 생길 수 있다. 장기간 사용시에는 중등도의 고지혈증이 유발될 수도 있으며 콜레스테롤이 6%, 트리글리세리드가 15% 상승되며, 혈당조절에 영향을 주어서 혈당이 상승하기도 한다.

Loop계 이뇨제로는 furosemide, torsemide, bumetanide가 주로 사용되는데, Henle's loop 상행각에서 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> 재흡수 억제로 그에 따른 체액량 감소가 강압 효과의 기전이다. 이들 약제는 thiazide계 이뇨제에 비하여 작용시간이 짧고 말초혈관 저항의 감소작용이 적어서 강압효과는 상대적으로 약하다. 따라서 신기능 저하상태에서는 이뇨효과의 역가가 높아서 혈압 강하효과가 있으나 정상 신기능환자에서는 thiazide에 비하여 강압효과가 떨어진다. 포타슘 보존 이뇨제로는 triamterene, amiloride, 알도스테론 길항제인 spironolactone이 있으며, thiazide와 병합 사용시 저칼륨혈증이 예방되며 혈압조절효과도 있으며, 알도스테론 길항제는 울혈성 심부전에서 사망률 감소효과가 입증되어 최근 단독요법

**Table 1. Diuretics used in treatment of hypertension**

Drug	Dosage	Indication	Contraindication/ Caution	Peculiar Side effect
Thiazides: hydrochlorothiazide	Depends on specific drug as Oral:12.5~25 mg	Mild hypertension: adjunct in treatment of moderate to severe hypertension	Diabetes mellitus, hyperuricemia, primary aldosteronism	Potassium depletion hypercholesterolemia, dermatitis, purpura, depression, hypercalcemia
Loop-acting : furosemide	Oral:20~80 mg 2 or 3times a day	Mild hypertension: as adjunct hypertension particularly with renal failure	Hyperuricemia, primary aldosteronism	Potassium depletion, hyperuricemia, renal failure, hypocalcemia, blood dyscrasias, rash, nausea, vomiting, diarrhea
Potassium- sparing: Spironolactone Triamterene	Oral:25 mg 2~3 times daily Oral: 25~100 mg daily	Hypertension due to hypermineralo- corticoidism; as adjunct to thiazide therapy	Renal failure	Hyperkalemia, diarrhea, gynecostasia menstrual irregularities  Hyperkalemia, nausea, vomiting, leg cramps, nephrolithiasis, GI disturbances
Amiloride	Oral: 5~10 mg daily			

으로도 심부전을 동반한 고혈압에서 다시 널리 쓰이고 있다(표 1).

## 2. 혈관 확장제 (Vasodilator)

혈관 확장제는 말초혈관의 평활근에 직접적으로 작용하여 혈관을 이완시켜서 항고혈압 효과를 나타내는 약물로서 hydralazine, minoxidil, diazoxide, nitroprusside 등이 사용되고 있으며 이중 diazoxide와 nitroprusside는 정맥주사용 약물로 주로 중증의 고혈압증에서 응급으로 사용된다.

혈관확장제들은 대부분 동맥혈관에 직접 작용하여 혈관을 이완시키므로써 반사성 교감신경 활성화로 인한 염분과 수분 저류, 반사성 빈맥이 발생되기 쉽다. 따라서 심장근의 산소 소모가 증가되어 기존의 심혈관질환 환자에서 혈관 확장제의 사용은 주의를 필요로 한다. 베타 차단제, 이뇨제, 그리고 비dihydropyridine계 칼슘차단제 등을 병용함으로써 상기의 부작용을 줄이면서 강압 효과를 높일 수 있다.

Hydralazine은 경구나 주사용으로 사용되는 혈관 확장제로서 주로 소동맥에 작용하고 정맥 확장효과는 영향이 적은 것으로 알려져 있다. Hydralazine은 투여 후에 반사적으로 교감 신경이 활성화되어 빈맥과 심박출

량이 증가하므로 심혈관질환이 있는 환자에서 사용에 주의해야 한다. Hydralazine 투여시에 베타 차단제 또는 methyl dopa, clonidine을 같이 투여하면 교감신경의 활성화를 방지하여 강압효과가 더욱 높아진다. 하루 300mg 이상의 hydralazine을 복용하면 홍반성 낭창성 증후군(lupus erythematosus-like syndrome)의 발생 빈도가 높아지며 오심, 구토, 설사, 진전, 감각이상, 수액 저류 등의 부작용이 있다.

Minoxidil도 소동맥의 평활근에 직접 작용하여 혈관을 이완시키며 정맥에 대한 작용은 적은 약제로, 강압 효과는 hydralazine보다 강하다. 반사성 교감신경 활성화와 레닌-안지오텐신계의 활성화로 인한 빈맥, 심박출량 증가 등을 관찰할 수 있다. 주로 간에서 대사되는 약물이므로 신부전 환자에서 용량을 조절할 필요는 없으며, 흔한 부작용으로는 다모증과 심낭삼출이 있으며 그 외에 폐고혈압, 수분저류, 심계항진 등이 있을 수 있다 (표 2).

## 3. 알파 수용체 차단제(Alpha blocker)

교감신경 차단제중에서 중추 또는 말초 신경계의 교감신경 활성도를 억제하는 약물로서 중추성 교감신경 차단제(central acting adrenergic blocker)와 알파 수용

**Table 2. Vasodilators used in treatment of hypertension**

Drug	Dosage	Indication	Contraindication/Caution	Peculiar Side effect
Hydralazine	Oral:10~75 mg 4 times daily IV or IM: 10~50 mg every 6h (tolerance may develop)	As adjunct in treatment of moderate to severe hypertension(oral), malignant hypertension (IV or IM),renal disease with hypertension	Lupus erythematosus, severe coronary artery disease	Headache, tachycardia, angina pectoris anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, lupus like syndrome, rash, fluid retention
Minoxidil	Oral:2.5~40 mg twice daily	Severe hypertension	Severe coronary artery disease	Tachycardia, aggravates angina, marked fluid retention, hair growth on face and body, coarsening of facial features, possible pericardial effusions Hyperglycemia, hyperuricemia, sodium retention
Diazoxide	IV:1~3 mg/kg up to 150 mg rapidly	Severe or malignant hypertension	Diabetes mellitus. hyperuricemia, Congestive heart failure	sodium retention
Nitroprusside	IV 0.5~8 ug/kg/min	Malignant hypertension		Apprehension, weakness, diaphoresis, nausea, vomiting, muscle twitching,

**Table 3.  $\alpha$  blockers used in treatment of hypertension**

Drug	Dosage	Indication	Contraindication/Caution	Peculiar Side effect
Phentolamine	IV:1~5 mg bolus	Suspected or proved pheochromocytoma	Severe coronary artery disease	Tachycardia, weakness, dizziness, flushing
Phenoxybenzamine	Oral:10~50 mg once or twice daily	Proved pheochromocytoma		Postural hypotension, tachycardia, miosis, nasal congestion, dry mouth
Prazosin	Oral:1~10 mg twice daily	Mild to moderate hypertension	Use with caution in S the elderly sedation,	udden syncope, headache, dizziness, tachycardia, anticholinergic effect, fluid retension
Terazosin	Oral:1~20 mg daily			
Doxazosin	Oral:1~16 mg daily			

체 차단제( $\alpha$ -1 receptor blocker)가 실제적으로 주로 사용되고 있다.

알파 차단제는 아드레날린성  $\alpha$ -1 수용체를 차단하여 말초혈관을 확장시켜 말초혈관 저항을 감소시켜 혈압을 내린다. 또 혈관을 확장시키지만 교감신경이 미약하게 활성화되기 때문에 심박출량을 감소시키지 않으면서 강압효과를 나타낸다. 즉, prazosin, bunazosin, terazosin, doxazosin 등의 알파 차단제는  $\alpha$ -1 수용체만을 선택적으로 차단하여 catecholamine에 의한 혈관수축을 억제하여 혈압이 내려가고  $\alpha$ -2 수용체 자극에 의한 피드백 기전에 의하여 norepinephrine이 더 분비되지는 않는다. 따라서 norepinephrine 분비 증가에 따른 빈

맥, 심박출량 증가, renin의 상승 등은 나타나지 않아서 심장에 부담을 주지 않는다.

알파 차단제는 지방이나 당대사 등에 대한 영향이 없다. 즉, 인슐린의 저항성을 개선시키고, 혈중 저밀도 지단백(LDL)을 감소시키고, 고밀도 지단백(HDL)을 증가시키는 혈중 지방질에 좋은 영향을 주기 때문에 당뇨병 고지혈증이 있는 경우에 사용하는 것이 유리하다. 말초혈관을 확장시켜 말초혈관 저항을 감소시켜 심장의 부담을 줄여 줄 수 있는 장점이 있으며 50대 이후의 남자에게 발생하는 전립선 비대의 감소 효과도 있어서 투여량에 비례하여 배뇨속도를 증가시키는 것으로 되어 있다. 부작용으로는 현기증이 발생할 수도 있으며, 다른 혈

**Table 4. Central adrenergic agents used in hypertension**

Drug	Dosage	Indication	Contraindication	Peculiar Side effect
Clonidine	Oral : 0.05~0.6 mg twice daily			Postural hypertension, drowsiness, dry mouth, rebound hypertension after abrupt withdrawal,
Guanabenz	Oral : 4~16 mg twice daily	Mild to moderate hypertension renal disease	Pheochromocytoma active hepatic disease(IV) during MAO inhibitor administration	insomnia Postural hypotension, sedation, fatigue, diarrhea, impaired ejaculation, fever, gynecomastia, lactation, positive Combs'test, chronic hepatitis, acute ulcerative colitis, lupus like syndrome
	Oral : 250~1000 mg twice daily	Mild to moderate hypertension (oral),		
Methyldopa	IV : 250~1000 mg every 4~6h	malignant hypertension(IV)		

관 확장제처럼 수분저류가 일어날 수도 있다.

알파 차단제의 부작용으로는 기립성 저혈압을 유발하거나 악화시킬 수 있다. 주로 체액량이 부족한 고령자나 이뇨제를 사용중인 경우에 자주 발생되므로 처음 투약시에 유의해야 된다. 적은 용량으로 투약한 후에 점차 증량하는 방식으로 사용하는 것이 좋으며 처음 사용시에는 취침전에 복용하는 것이 좋다(표 3).

#### 4. 중추성 교감신경 차단제(Central adrenergic agent)

중추성 교감신경 차단제로는 clonidine, methyldopa가 있으며, 이들은 뇌간에 위치한 교감신경 억제중추의  $\alpha$ -2 수용체를 자극하여 교감신경 활성도를 감소시키고 말초동맥 혈관저항과 심박출량을 감소시킴으로써 혈압을 하강시킨다. 이들 약제들은 장기간 사용중에 갑자기 중단하면 catecholamine의 분비가 많아져서 혈압이 급상승하는 현상이 발생할 수 있다.

이들 약제들은 다른 약제와 병용하여 투여시 강압효과가 우수하다. 혈압강하 효과 이외에도 좌심실 비대를 감소시키는 작용도 있다. Methyldopa는 임신부의 고혈압 치료에서 일차적인 선택제이며 단독사용보다는 병용요법의 하나로서 흔히 쓰인다.

부작용으로는 구강건조, 기립성 저혈압, 진정작용 등이 있어 그 사용에 제한이 있다. 또 약을 갑자기 중단하면 반동으로 혈압이 상승하므로 순응도가 좋지 않을 것으로 우려되는 환자에서는 처방을 피하는 것이 좋다. 베타 차단제와 병용하는 경우 서맥이 유발될 수 있으므로 동시에 사용은 피하는 것이 좋다(표 4).

#### 5. 베타 차단제 (Beta blocker)

베타 차단제는 심폐혈관계의  $\beta$ 1,  $\beta$ 2 수용체의 아유형에 따른 선택적 차단효과의 차이에 따라서 비선택적인 베타차단제( $\beta$ 1,  $\beta$ 2 수용체에 동시에 작용:propranolol, nadolol)와 심장에 선택적으로 작용하는 선택적  $\beta$ 1차단제(예, atenolol, metoprolol)로 나누고, 내인성 교감신경 활성도(intrinsic sympathomimetic activity, ISA)의 유무에 따라서 ISA를 가지면서  $\beta$ 1선택적 차단제(예, acebutolol)와 ISA는 있으나 비선택적인 차단제(예, pindolol)로 세분된다. 또  $\alpha$ ,  $\beta$  수용체 차단효과를 동시에 가지고 있는 알파-베타 차단제(예, labetalol, carvedilol)로 분류된다.

베타 차단제는 심장의  $\beta$ 1 수용체를 차단하여 심장에 작용하는 교감신경 활성도를 감소시켜서 심박출량을 감소시킴으로서 혈압을 떨어뜨린다. 또 베타 차단제는 renin의 분비를 감소시키고, 신경접합부를 차단하여 catecholamine의 분비를 감소시키고, 말초혈관의 저항을 감소시켜 혈압을 낮춘다.

두 가지 베타 수용체는 중복되어 각 장기에 서로 다른 비율로 분포하지만  $\beta$ 1 수용체는 주로 심장에 분포하고  $\beta$ 2 수용체는 주로 폐와 말초 혈관에 분포한다. 따라서 비선택적인 베타 차단제가 더 기관지 수축을 일으킬 수 있으므로 기관지 폐질환을 가진 환자에서는 선택적인 베타 차단제를 사용하는 것이 좋다. 그러나 말초장기에 하나의 아유형만이 분포하는 것이 아니기 때문에 선택적인 베타 차단제도 기관지 수축을 유발할 수 있으므로 기관지천식을 가진 환자에서는 베타 차단제는 가끔씩 피하는 것이 좋다.

ISA 작용이 있는 베타 차단제는 부분적으로 베타 수

Table 5.  $\beta$  blockers used in treatment of hypertension

Drug	Dosage	Indication	Contraindication/Caution	Peculiar Side effect
Propranolol	Oral: 10~120 mg 2 to 4 times daily	Mild to moderate hyper- tension (sepecially with mellitus	Congestive heart failure, asthma, diabetes	Dizziness, depression, bronchospasm, nausea, vomiting, diarrhea, constipation, heart failure, fatigue,
Metoprolol	Oral: 25~150 mg twice daily	evidence of hyperdynamic circulation) : as adjunct to hydralazine therapy	(on hypoglycemic therapy)	Raynaud's phenomenon, hallucinations, hypertriglyceridemia,
Nadolol	Oral: 20~120 g daily		during MAO inhibitor administration, COPD,	hypercholesterolemia,
Atenolol	Oral: 25~100 mg daily		sick sinus syndrome,	psoriasis: sudden withdrawal may precipitate angina or myocardial injury in patients with heart diseae
Timolol	Oral: 5~15 mg twice daily		AV heart block	Less resting bradycardia than other beta blocker
Betaxolol	Oral: 10~20 mg daily			
Carteolol	Oral: 2.5~10 mg daily			
Pindolol	Oral: 5~30 mg twice daily			
Acebutolol	Oral: 200~600 mg twice daily			

용체를 흥분시키는 내인성 교감신경 유사 작용이 있어서 심박수 감소가 적고, 기관지 수축이 덜하며, 말초혈관 혈류감소가 적고 혈중지질에 대한 영향이 적다. 그러나 일부에서는 이런 잇점이 없는 것으로 보고하고 있다. ISA가 없는 베타 차단제는 심근경색의 병력이 있는 환자의 혈압조절에 유용하고 심장보호 효과가 있어서 사망률을 낮추는 것으로 보고 되고 있다.

베타 차단제는 단독 또는 이노제와 병용시에 강압 작용이 뛰어나다. 또 dihydropyridine계 칼슘 차단제 (nifedipine, amlodipine, felodipine)와 병합 투여가 가능하고 강압효과도 좋다. 그러나 non-dihydropyridine계 칼슘 차단제(예, verapamil, diltiazem)와 동시 사용은 심각한 심장 전도장애를 일으킬 수 있으므로 병합사용은 좋지 않다.

베타 차단제는 노인보다는 젊은 사람과 협심증이 있는 환자에게 더 좋은 적응이 된다. 심박출량을 감소시키므로 위약감, 피로감, 운동능력 감소등을 일으킬 수 있으며 말초혈관 증상이 더 악화되기도 한다. 또 수면장애, 성기능장애, 맥박수 감소, 사지냉감 등이 발생할 수 있고, 중성지방을 올리고 HDL 콜레스테롤을 감소시킨다. 이들 약제들은 심부전을 악화시킬 수도 있으나 최근의 유효성 심부전 환자에서 이노제, 안지오테신 전환효소 억제제와 소량의 베타 차단제를 병용 사용시에는 유용한 것으로 보고되고 있다. 인슐린 치료를 받고 있는 당뇨병 환자에서 저혈당이 발생했을 때 나타나는 교감신경 흥분에 의한 맥박수 증가가 차단되기 때문에 당뇨병 환자에서 베타 차단제의 사용시에는 주의를 요한다(표 5).

### 6. 칼슘 차단제(Calcium channel blocker, CCB)

칼슘 차단제는 인종과 연령에 관계없이 강압 효과가 우수하여 경증 또는 중증도의 고혈압 환자에서 보편적으로 사용할 수 있다. 이 약제는 혈관에 작용하는 약제로서 혈관 확장 작용과 다양한 혈액학적 영향과, 심장 수축력, 맥박수, 신경호르몬에 영향을 준다. 대체로 칼슘 차단제는 이노제 또는 ACE 억제제와 병합 투여시 전신적인 강압효과가 증강된다.

칼슘 차단제는 dihydropyridine계 그룹과 non-dihydropyridine계 그룹 약제로 크게 2 분류되는 데, 전자 그룹에는 nifedipine, amlodipine, felodipine, nicardipine, lercardipine 등이 있으며 후자 그룹은 심장전도에 영향을 주는 rate-limiting 약제들로서 benzothiazepine계 약물인 diltiazem과 phenylalkylamine계 약물인 verapamil이 있다.

dihydropyridine계 약물은 non-dihydropyridine계에 비하여 혈관의 평활근에 보다 선택적으로 작용하여 말초혈관 이완작용이 강하고 이에 따라서 반사적인 빈맥이 발생하기도 한다. 그러나 심근 수축력에는 영향을 미치지 않는다. Non-dihydropyridine계 약물은 심근 수축력의 감소효과와 방실전도 장애가 더 많고 말초혈관 이완효과는 dihydropyridine계 보다 적다.

따라서 non-dihydropyridine계는 심근경색 후에 좌심실 기능이 잘 유지되는 상황에서 발생된 고혈압증이나 심실상 빈맥증에 사용된다. 반면에 dihydropyridine계 약물은 말초혈관 질환을 동반한 고혈압증에 유효하다.

**Table 6. Calcium channel blockers used in treatment of hypertension**

Drug	Dosage	Indication	Contraindications	Peculiar Side Effects
<b>Dihydropyridines:</b>				
Nifedipine XL	Oral:30~90 mg daily			
Amlodipine	Oral:2.5~10 mg daily	Mild to moderate hypertension	Heart failure, AV heart block	Tachycardia, flushing, edema, headache, GI disturbance
Felodipine XL	Oral:5~10 mg daily			
Isradipine	Oral:2.5~10 mg daily			
Nicardipine	Oral:20~40 mg 3times daily			
<b>Benzothiazepines:</b>				
Diltiazem	Oral: 30~90 mg 4 times daily or as CD form 180~300 mg daily	Mild to moderate hypertension heart block	Heart failure 2d or3d degree	Same as amlodipine, except no tachycardia or edema, but can cause heart block, constipation, liver dysfunction
<b>Phenylalkylamine:</b>				
Verapamil	Oral:30~120 mg 4times daily or as SR form 120~480 mg daily	Mild to moderate hypertension	Heart failure. 2d or 3d degree heart block	

그러나 작용시간이 짧은 nifedipine은 반사성 빈맥을 일으킬 수 있으므로 허혈성 관상동맥 질환을 가진 환자에서는 피하는 것이 좋고 최근에는 작용시간이 짧은 칼슘 차단제는 어떠한 경우에도 고혈압 치료에 적합하지 않는 것으로 밝혀지고 있어서 서방형 제제나 장시간 지속형 형태의 약제들이 개발되고 있다. Verapamil이나 diltiazem은 방실전도 장애를 일으키고 심근의 수축력을 저하 시킴으로 심부전이 있는 경우에는 주의해야 하며 베타 차단제와 병합사용을 해서는 안된다. Sick sinus syndrome에서는 칼슘 차단제를 사용해서는 안된다.

칼슘 차단제는 신장의 수입세동맥을 선택적으로 이완시켜서 신장 혈류량이 증가하고 사구체 여과율이 증가되어 이뇨효과를 유발한다. Non-dihydropyridine계 칼슘 차단제는 신장 자동 조절능을 유지시키고 사구체 여과막의 선택적 투과성을 개선시키기 때문에 안지오텐신 전환효소억제제와 유사한 뇨단백 감소 효과를 발휘하는 것으로 보고되고 있다. Dihydropyridine계 칼슘 차단제는 항단백뇨 효과가 경미하거나 거의 없으며 사구체 자동 조절능을 오히려 악화시키며, 사구체막 투과도를 개선시키지 못하고 세뇨관의 단백 재흡수를 감소시키는 것으로 밝혀졌다.

Dihydropyridine계 약물은 직접적인 혈관확장 작용으로 하지부종, 안면홍조, 두통, 빈맥이 생길 수 있고, non-dihydropyridine계는 심수축능 감소, 변비, 서맥, 방

실전도 장애등을 일으킬 수 있으며 베타 차단제와 병용 투여시에는 심부전이나 심각한 전도 장애도 발생할 수 있으므로 사용시에 유의해야된다(표 6).

### 7. 안지오텐신 전환효소 억제제(Angiotensin converting enzyme inhibitor)

안지오텐신 전환효소 억제제는 강력한 혈관수축물질인 안지오텐신-II(angiotensin-II)의 합성을 억제하는 작용이 있다. 즉, 안지오텐신-I(angiotensin-I)에서 안지오텐신-II로 전환시키는 안지오텐신 전환효소를 억제하여 혈장내 안지오텐신-II와 알도스테론을 감소시키고 혈관확장물질인 bradykinin의 분해를 억제하여 혈압을 강하시킨다. 안지오텐신 전환효소 억제제는 혈역학적으로 심장 비대와 혈관 비대를 반전시킬 수 있다. 안지오텐신 전환효소 억제제는 진신 혈압을 감소시키는 것이 외에도 사구체내에 모세 혈관 혈압을 감소시켜 단백뇨를 줄임으로써 신장 보호효과를 나타낸다. 안지오텐신 전환효소 억제제는 공복 혈당에 영향이 적고 오히려 인슐린 감수성을 증가시키므로 당뇨병 환자의 고혈압 치료에 적합하고 당뇨병 신증의 전 단계인 미세단백뇨(microalbuminuria)의 발생을 억제하는 것으로 입증되어 고혈압의 유무에 관계없이 사용할 수 있다.

단백뇨가 있는 당뇨병 신증 환자의 고혈압, 심부전과 고혈압이 동반된 경우, 심근 경색 후에 동반되는 고혈압

**Table 7. Angiotensin-converting enzyme inhibitors used in treatment of hypertension**

Drug	Dosage	Indication	Contraindication/Caution	Peculiar Side effect
Captopril	Oral: 12.5~75 mg twice daily	Mild to severe hypertension.	Renal failure(reduction of dose) bilateral renal artery stenosis, pregnancy	Leukopenia, pancytopenia, hypotension, angioedema, cough, urticaria, rash, fever, loss of taste, acute renal failure in bilateral renal artery stenosis, hyperkalemia
Benazepril	Oral:5~40 mg daily			Same as captopril, but little evidence
Enalapril	Oral:2.5~40 mg daily			for leukopenia, cough and angioedema.
Enalaprilat	IV:0.625~1.25 mg over 5 min every 6~8 h			All can be given once daily, but side effects are reduced if half dose is given twice daily. Fosinopril is excreted more in bile than the others.
Fosinopril	Oral:10~40 mg daily			
Lisinopril	Oral:5~40 mg daily			
Quinapril	Oral:5~80 mg daily			
Ramipril	Oral:1.25~20 mg daily			

및 신혈관성 고혈압(renovascular hypertension) 환자에서 안지오텐신 전환효소 억제제가 유용하게 사용할 수 있으며, 말초혈관 질환이 수반된 경우, 악성 고혈압, 가속성 고혈압(accelerated hypertension), 그리고 아무런 합병증이 없는 경증의 고혈압에서도 사용할 수 있다. 안지오텐신 전환효소 억제제는 다른 항고혈압 약물, 즉 이뇨제 또는 칼슘 차단제와 같이 사용할 때 강압효과가 증강되며, 특히 thiazide와 같이 투여하는 경우에 thiazide에 의해 발생하는 저칼륨혈증을 감소시킬 수 있다.

안지오텐신 전환효소 억제제는 양측성 신장 혈관성 고혈압이 있는 경우에는 사용해서는 안 되며 심한 심부전 및 이뇨제를 사용하는 경우 그리고 저염식을 하는 경우와 같이 레닌-안지오텐신계(renin-angiotensin system)가 활성화된 경우에 사용하면 심한 저혈압이 발생할 수 있으므로 투여할 때 주의해야 한다. 태아 기형을 유발할 수도 있으므로 임신 초기에는 투여하지 않아야 되며 가임 여성에서 안지오텐신 전환효소 억제제를 투여하는 경우에는 피임을 권유하여야 한다.

안지오텐신 전환효소 억제제를 사용하면 마른 기침이 약 20%에서 발생하며 그 기전으로는 bradykinin이 증가하기 때문으로 추정하고 있다. 혈관 부종은 흔하지 않지만 치명적일 수 있으며, 약제 투여 수 개월 후에도 발생할 수 있다. 고칼륨혈증이 발생은 1%미만에서 발생되며 신기능 저하된 경우, 칼륨제제, 비스테로이드성 소염제, 칼륨 보존성 이뇨제, 헤파린 등을 동시에 투여하는 경우

에 잘 발생하므로 이런 환자에서는 안지오텐신 전환효소 억제제를 사용하는 경우에는 고칼륨혈증에 주의할 해야 한다. 양측성 신동맥 협착이 있는 경우는 금기이며, 일측성 신동맥 협착이 있는 경우에는 일시적인 신기능이 악화되거나 급성 신부전의 양상을 보이므로 주의하여 사용하여야 한다. 처음 투여시 혈압이 격감할 수 있으며, 저혈당이 발생할 수도 있고, 신이식 후에는 erythropoietin의 효과가 감소될 수도 있다. 또 식염섭취가 많은 환자에서는 많은 용량을 써야한다(표 7).

#### 8. 안지오텐신II 수용체 차단제(Angiotensin II receptor blocker, ARB)

안지오텐신II 수용체 차단제로서는 losartan, candesartan, valsartan, irbesartan 등이 있으며 최근에 고혈압의 치료에 사용되기 시작한 약물로서 안지오텐신II가 작용하는 수용체 중에서 제 1형 수용체(AT<sub>1</sub>)에 길항작용을 하여 용량에 비례하여 혈압 강하작용을 한다. 안지오텐신II 수용체 차단제가 안지오텐신 전환효소 억제제와 공통점은 renin-angiotensin계의 차단 효과가 있는 점이지만 안지오텐신 전환효소 억제제와 다른 점은 kinin의 대사에 영향을 주지 않는 점이다. 따라서 기침의 발생 빈도가 적다. Losartan은 요산 배설 촉진 효과가 있다.

안지오텐신II 수용체 차단제의 적응증과 강압효과는 안지오텐신 전환효소 억제제와 비슷하며, 양측성 신동맥 협착성 고혈압이 있는 경우에는 투여 금기이다. 고칼륨혈증의 발

**Table 8. Angiotensin II receptor blockers used in treatment of hypertension**

Drug	Dosage	Indication	Contraindication/Cautions	Peculiar Side Effects
Losartan	Oral: 25~50 mg once or twice daily	Mild to severe	Pregnancy, Bilateral	Hypotension, acute renal
Valsartan	Oral: 8~320 mg	hypertension	renal artery stenosis	failure in bilateral renal
Irbesartan	Oral: 150~300 mg daily	renal artery stenosis		stenosis, hyperkalemia

생 가능성이 높은 경우에도 주의해야 한다(표 8).

### 항고혈압제의 선택과 투여방식

혈압 강하제의 기본적인 사용목표는 단일약제나 병합요법으로 약제에 의한 부작용을 최소화하면서 혈압을 정상으로 유지하는 것이다.

혈압 상승의 주된 원인 기전에 맞춰서 치료계획을 특수하게 수립하고 특정한 약제를 선택하는 것이 가장 이상적인 방법일 것이다. 예를 들면, 일차성 알도스테론증에 의한 고혈압일 때는 spironolactone을 선택하는 방법이다. 이런 방법일수록 약제의 사용에 따른 부작용을 줄이면서 강압효과를 기대할 수 있다. 그러나 이런 원인 기전을 모르는 경우가 많기 때문에 일반적으로는 약제의 효용성, 안전성, 생활의 질에 미치는 영향, 약제 복용법의 편이도, 처방에 따른 환자의 순응성, 장기적인 사용에 따른 경제적인 약제비를 고려하여 경험적인 접근 방식으로 약제를 선택하게 된다.

대부분의 환자에서는 초기 투약시에는 단일 약제로 시작하며, 확장기 혈압이 130 mmHg 이상인 중증 고혈압에서와 같이 집중적인 강력한 치료를 처음부터 시작해야 될 때 병합요법이 필요한 경우에는 작용기전과 작용 부위가 다른 약물들을 2가지 이상 조합 선택하는 것이 필요하다.

#### 1. 항고혈압제의 선택

현재로서는 많은 종류의 고혈압 약물이 사용 가능하고 각기 다른 투약법이 소개되고 있지만 1997년에 개정된 미국의 6차 JNC 관리지침과 1999년에 발표된 WHO-ISH 고혈압 관리지침이 가장 보편적이면서 대표적인 치료방식이다. 이들 두 기관의 치료지침은 무작위로 수행된 대규모의 임상 연구결과에 기초하여 만들어져서 초치료 약제선택의 기준만 서로 다를 뿐 대체로 내용이 비슷하다. 다른 특별한 적응증이 없는 경우에 제 6차 JNC 지침에서는 이노제 또는 베타 차단제를 일차적으로 사용하는 것을 추천하고 있는데 그 이유로는 이 두

약제가 장기적으로 실시된 임상 연구에서 사망률과 이완율을 감소시키는 것으로 확실하게 입증되었기 때문이다. WHO-ISH 지침에서는 지속형 칼슘 차단제, 안지오텐신 전환효소 억제제, 알파 차단제들도 일차 약으로 사용할 수 있다. 이러한 두 기관의 치료지침의 차이는 최근에 완료된 대규모의 여러 기관의 임상연구에서 지속형 칼슘차단제 단독요법이나 안지오텐신 전환 효소 억제제에 의한 단독요법도 이노제와 베타 차단제 요법에 의한 유사한 사망률의 감소효과 나와서 이를 근거로 하여 WHO-ISH는 치료지침을 만들었기 때문이다. 그러나 혈관확장제와 중추성 교감 신경 차단제는 부작용의 빈도가 높아서 일차 치료제로서 처음부터 단독 사용하는 것은 바람직하지 않다.

항고혈압제를 처음 선택할 때는 고혈압과 동반된 다른 질환 또는 상태를 고려하여 약물을 선택한다. 예를 들면 고혈압과 동반된 질환이 심근 경색이면 베타 차단제, 전립선 비대증이 동반되면 알파 차단제, 심부전이면 안지오텐신 전환효소 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제, 협심증이 수반되면 칼슘 차단제, 갑상선 기능 항진증, 편두통을 동반한 환자에서는 베타 차단제, 당뇨병성 신증 또는 단백뇨가 있는 사구체 질환 환자에서는 안지오텐신 전환효소 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제, 그리고 고지혈증이 동반된 환자에서는 알파 수용체 차단제를 각각 유용하게 사용할 수 있다. 임신부에서는 methyl-dopa, hydralazine 등의 사용이 추천된다.

반면에 천식이나 말초 혈관 질환을 동반한 환자에서는 베타 차단제 사용이 금기이며, 통풍 환자에서는 이노제의 사용을 피하는 것이 좋다. 안지오텐신 전환효소 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제는 양측성 신동맥 협착증 환자의 경우 신기능이 악화될 수 있으므로 주의를 요하며 신기능이 감소된 환자에서는 thiazide계 이노제가 효과적이지 못하므로 루우프 이노제를 사용하는 것이 좋다. 임신부에서는 안지오텐신 전환효소 억제제는 사용이 금지되어 있다. 베타 차단제와 중추성 교감 신경 억제제는 졸음, 기면 등을 유발할 수 있으므로 운동 선

**Table 9. Guidelines for selection drug treatment of hypertension**

Class of Drug	Compelling Indication	Possible Indications	Compelling Contraindications	Possible Contraindications
Diuretics	Heart failure Elderly patients Systolic hypertension	Diabetes	Gout	Dyslipidemia Sexually active males
β-Blockers	Angina After myocardial infarct Tachyarrhythmias	Heart failure Pregnancy Diabetes	Asthma and COPD Heart block	Dyslipidemia Athletes and physically active patients Peripheral vascular disease
ACE inhibitors	Heart failure Left ventricular dysfunction After myocardial infarct Diabetic nephropathy		Pregnancy Hyperkalaemia Bilateral renal artery stenosis	
Calcium channel blockers	Angina Elderly patients Systolic hypertension	Peripheral vascular disease	Heart block	Congestive heart failure
α-Blocker	Prostatic hypertrophy	Glucose intolerance Dyslipidaemia		Orthostatic hypotension
Angiotensin II receptor blocker	ACE inhibitor cough	Heart failure	Pregnancy Bilateral renal artery stenosis Hyperkalaemia	

수, 운전을 요하는 직업에 종사하는 사람에서는 사용을 피하는 것이 좋다. 베타 차단제와 이뇨제는 발기부전증을 유발할 수 있으므로 성 기능이 활발한 연령의 환자에서는 주의를 요한다(표 9).

**2. 항고혈압제의 투여방식**

대부분 처음 선택하는 약제는 한 가지를 사용하지만 처음 혈압이 180/110 mmHg 이상으로 상승한 경우에는 이뇨제를 포함한 다른 약물을 병용 투여하는 것이 효과적이다.

낮은 용량의 항고혈압제 2가지를 병용하여 처음 치료로서 사용하기도 한다. 이때는 hydrochlorothiazide (1일 25mg 이하)와 같은 이뇨제를 사용 금지 상황이 아니면 기본적으로 병용요법에 포함 시키는 것이 좋다. 예를 들면 이뇨제를 기본으로 이뇨제+베타 차단제, 이뇨제+안지오텐신 전환효소 억제제, 이뇨제+안지오텐신 수용체 차단제와 같은 2제 요법이 적합하다. 또 다른 소량의 2제 병합요법으로는 칼슘 차단제를 기본으로 칼슘 차단제+안지오텐신 전환효소 억제제, 칼슘 차단제+베타 차

단제도 효과적인 방법이다.

1일 1회 투여로 약효가 24시간 지속되는 약제가 가장 이상적이다. 고혈압 치료에 있어서 일일 단회 용법이 선호되는 이유는 아침에 잠자리에서 일어날 때 급작스러운 혈압 상승을 방지하여 급사, 심장 마비 및 뇌졸중의 발생을 줄일 수 있고, 하루 한 번 복용하는 방법이 가격이 저렴하며, 혈압이 하루종일 지속적으로 조절될 수 있으며, 환자의 약물복용의 순응도를 높일 수 있는 장점이 있기 때문이다.

처음 약제를 선택한 후에 저용량으로 투여하면서 혈압이 감소하는 정도와 환자의 나이 등을 고려하여 증량하여야 한다. 일반적으로 1개월 이상을 투약한 다음에 혈압이 조절되지 않으면 용량을 증가 시킨다. 안지오텐신 전환 효소 억제제를 투여한 경우에는 진단되지 않은 신혈관성 고혈압이 동반되어 신기능이 감소될 수 있으므로 혈청 크레아티닌을 측정하여 투약전후의 수치를 비교해야된다.

충분한 약제와 적절한 용량을 일정기간 사용하였음에도 불구하고 혈압조절이 불충분할 때는 다음과 같은 사

**Table 10. Reasons for poor therapeutic response for hypertention treatment**

Inadequate patient compliance
Volume expansion
Caused by excessive sodium intake
Caused by nondiuretic antihypertensive agent
Caused by renal damage
Excessive weight gain
Inadequate doses
Drug antagonism
Cold remedies
Sympathomimetics
Oral contraceptives (estrogens)
Adrenal steroids
Secondary forms of hypertension

항을 확인해 봐야 된다.

첫째로 환자가 약물을 제대로 복용하는지의 순응도를 체크해야 되고 둘째로는 고염식사, 비이뇨성 강압제로 인해서 또는 신기능 저하로 인하여 환자의 체액량이 과다 상태가 아닌지도 확인해 볼 필요가 있으며, 셋째로는 환자의 체중이 증가되지는 않았는지를 확인해야 되며, 네째로는 부적합한 강압제의 조합 병용요법은 아니었는지를 검토해야 되고, 다섯째는 환자가 임의로 감기약이나 피임약, 스테로이드 제제, 교감신경 흥분제 등의 약물을 사용하고 있지는 않는지를 조사해야 되며, 마지막으로 이차성 고혈압이 아닌지를 조사해 봐야 된다(표 10).

고혈압 약물을 투여하면서 삶의 질이 나아지도록 치료 방향을 정해야 하며 몸무게, 심장 박동수, 혈장 레닌 활성도, 그리고 가타의 혈액학적인 측정을 정기적으로 실시하여 치료에 반영하여야 한다.

항고혈압 약제를 선택할 때에는 약 자체의 비용뿐 아니라 부수적인 비용까지 고려하여야 한다. 장기간 치료를 받아야 하는 고혈압 환자들에게는 약물의 비용이 증가함에 따라 순응도가 감소될 수 있으므로, 강압 효과가 확실하면서 부작용이 적은 약제 중에서 비교적 값이 싼 약제를 선택하고, 투약 횟수가 적고 2가지 약물이 단일 약제로 복합되어 사용법이 단순하고 간편한 방법이 바람직하다.

**REFERENCES**

1) Bertowitz DR, Ash AS, Hickey EC, et al. *Inadequate*

*management of blood pressure in a hypertensive population. N Engl J Med* 339:1957-1963, 1998

2) Conlin PH, Williams GH. *Use of calcium blockers in hypertension. Adv Intern Med*, 43:533-538, 1998

3) Epstein M, Bakris G. *Newer approaches to antihypertensive therapy. Arch Intern Med* 156:1969-1978, 1996

4) Ferdinand KC. *Update in pharmacologic treatment of hypertension. Cardiology Clinics* 19:279-294, 2001

5) Flack JM. *Optical blood pressure on medication. Curr Hypertens Rep* 1:381-386, 1999

6) Flack JM, Cushman W. *Evidence of the efficacy of low-dose diuretic monotherapy. Am J Med* 101 (Suppl 3A):53s-60s, 1996

7) Robertson JIS. *Which antihypertensive drug classes have been shown to be beneficial? What are their benefits? A critique of hypertension treatment trials. Cardiovascular Drugs and Therapy* 14:357-366, 2000

8) Joint National Committee. *The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of high Blood Pressure(JNC VI). Arch Intern Med* 157(21):2413-2446, 1997

9) Kjeldsen SE, Erdine S, Farsang C et al. *Update on Hypertension management -1999 WHO/ISH Hypertension guidelines-highlight & ESH update. J Hypertension* 20:153-158, 2002

10) Lakshman MR et al. *Diuretics and beta-blockers do not have adverse effects at 1 year on plasma lipid and lipoprotein profiles in men with hypertension. Arch Intern Med* 159:551-557, 1999

11) Lewis CE, Grandits GA, Flack JM, et al. *Efficacy and tolerance of antihypertensive treatment in men and women with stage 1 diastolic hypertension. Arch Intern Med* 156:377 385, 1996

12) Puschett JB. *Diuretics and therapy of hypertension. Am J Med Sci* 319:1-9, 2000.

13) 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertension* 17:151-183, 1999

14) Izzo JL, Black HR. *Hypertension primer. 2nd ed p358-389, Dallas, American Heart Association. 1999.*

15) Sowers JR, Reed J. *2000clinical advisory treatment of hypertension and diabetes. J Hypertension* 2:132-133, 2000

16) UK Prospective Diabetes Study Group. *Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2diabetes. UKPDS 39. BMJ* 317:703-713, 1998

17) Wright J, Lee C-H, Chambers K. *Systemic review of antihypertensive therapy:Does the evidence assist in choosing the first-line drug ? CMAJ* 161:25-32, 1999

- 18) 김문재. 고혈압 치료에 의한 신장보호 작용은 약제에 따라 차이가 있는가?, 대한고혈압학회지 1999년도 추계학술대회집 74-82, 1999
- 19) 강성귀, 김문재. 고혈압의 치료약물, 임상 신장학 제1판 p372-389, 서울, 광문출판사, 2001
- 20) 김문재. 신장과 고혈압, 신장과 건강 p9-15, 서울, 대한신장학회, 2002
-