

## 저항성 고혈압의 감별진단 및 치료

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

### 편 육 범

고혈압은 가장 영향력이 높은 심장혈관질환의 위험인자로 전 세계 인구의 3분의 1이 이에 해당되며 그 중 3분의 1은 고혈압인지 모르고 있으며 전체 고혈압 환자의 3분의 1만이 140/90 mmHg미만으로 혈압이 조절되고 있다. 이는 간단히 혈압을 측정하기만 하면 진단이 가능하고 오랜 동안 그 안전성과 효과가 증명된 약제가 수 십 종에 달하는 등 치료가 비교적 쉬운 면에서 본다면 놀라운 사실이고 의료진과 환자의 관심과 노력이 더욱 요구된다. 이에 더 하여 3가지 이상의 약제를 투여하여도 혈압이 140/90 mmHg미만으로 조절되지 않는 저항성 고혈압이 연구자와 진단 방법에 따라 9-18%로 다양하지만 약제를 투여함에도 적정혈압으로 조절되지 않는 60-70%의 환자에 중요한 부분 임은 분명하다. 이에 저항성 고혈압의 원인과 치료에 대해 알아보하고자 한다.

### 저항성 고혈압의 원인 및 감별 질환

그 원인 진단에 앞서 가성 저항성 고혈압(pseudo-resistant hypertension)의 여부를 판단해야 한다. 이 에는 정확한 혈압 측정의 실패와 백의성 고혈압, 그리고 복약순응도가 주요 원인이다. 여러 보고에서 진료실에서 의료진에 의해 측정된 혈압으로 진단된 저항성 고혈압이 혈압 측정 방법을 철저히 지켜서 측정 만 하여도 혈압 조절율이 2배로 상승하고 가정혈압이나 24시간 활동혈압으로 다시 혈압을 측정하여 백의성 혈압 상승을 배제하면 저항성 고혈압의 50%이상 이 가성으로 판명된다. 복약 순응도의 면에서도 현실은 매우 심각하여 고혈압으로 투약을 시작한 환자의 반이 1년 후 약을 유지하지 못하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 진정한 저항성 고혈압을 진단하기 위해선 가성 저항성 고혈압을 배제하여야 하는데 가성 고혈압의 원인으로는

- Improper blood pressure measurement
- Heavily calcified or atherosclerotic arteries

- White coat hypertension
- Poor patient adherence
- Inadequate drug doses
- Inadequate drug combinations

등을 들 수 있다.

그러므로 저항성 고혈압의 진단은 이노제를 포함하여 적절한 용량의 고혈압 약제를 3가지 이상 복용하는 환자에서 1) 고혈압의 측정 원칙에 입각하여 철저히 혈압을 2회이상 측정하고 낮은 마지막 2번의 혈압을 기록하여 140/90 mmHg 이상인 경우 2) 백의성 혈압 상승을 배제하기 위해 우선적으로 활동혈압을 측정하고 활동혈압이 여의치 않은 경우 가정혈압을 측정하여 주간혈압의 평균이 135/85 mmHg초과인 경우 3) 혈압약을 매일 꾸준히 복용하였는 지를 검증하여야 한다. 그래도 혈압이 높은 경우 저항성 고혈압으로 진단이 가능하다. 저항성 고혈압의 원인으로는

- Older age
- High baseline blood pressure
- Obesity
- Excessive dietary salt ingestion
- Chronic kidney disease
- Diabetes
- Left ventricular hypertrophy

를 들 수 있으며 우리나라 환자를 대상으로 한 연구에서는

	Adjusted odds ratio (95% confidence interval)	p-value
Initial SBP above 160 mmHg	4.912 (2.266-10.652)	< 0.001
Renal disease	3.426 (1.602-7.324)	0.001
WHO ISH medium or high risk group	2.270 (1.228-4.197)	0.008
Initial DBP above 100 mmHg	2.113 (1.105-4.041)	0.024
Diabetes	2.057 (1.292-3.247)	0.002

등이 중요한 것으로 나타났다.

그 외에 병용하는 약제를 알아보는 것도 중요한데 다음의 약제가 투여되고 있는 지 확인하여야 한다.

- Nonnarcotic analgesics

- NSAID
- Selective COX-2 inhibitors
- Sympathomimetic agents (decongestants, diet pill, cocaine)
- Alcohol
- Oral contraceptives
- Cyclosporine
- Erythropoietin
- Natural licorice
- Herbal compounds

### 저항성 고혈압의 약물 치료

저항성 고혈압으로 진단 된 다음에는 바로 약제를 선택할 것이 아니라 지나친 음주나 비만, 고염분 식이 등 조절 가능한 원인들에 대한 중재가 우선되어야 한다. 그리고 투약하고 있는 약제 중 혈압을 상승하게 하는 약제 유무도 반드시 확인하여야 한다. 그리고 저항성 고혈압의 원인인 만성 신부전증, 고알도스테론혈증, 폐쇄성 수면무호흡증, 신장동맥 협착증 등에 대한 검사도 필요하다.

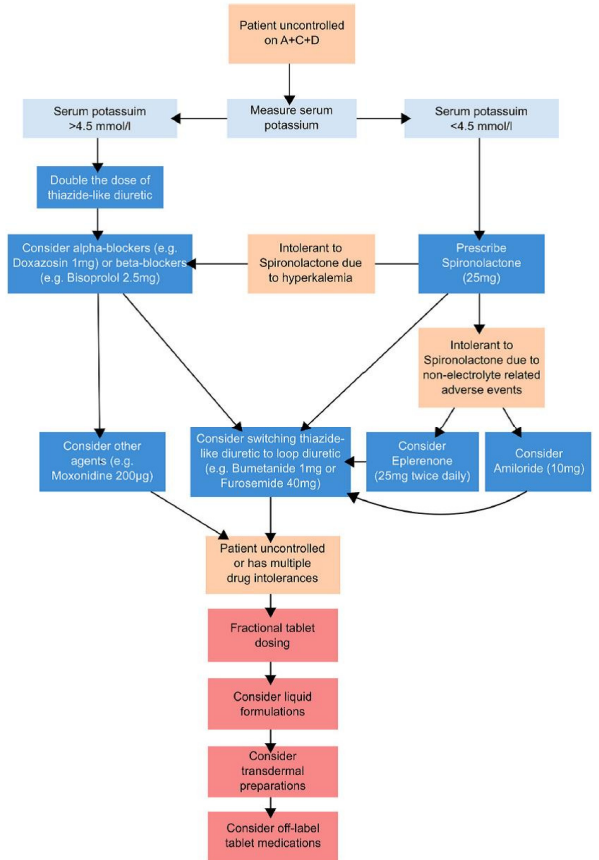
이를 시행 한 후에 추가할 4번째 약제를 선택하여야 하는데 알도스테론 수용체 차단제인 스피로노락톤의 효과를 알아보기 위한 연구인 PATHWAT-2연구를 통해 저항성 고혈압의 치료에 대한 지침을 얻을 수 있다.

혈중의 K 농도를 측정하여  $\geq 4.5$  mEq/L인 경우 저칼륨혈증의 합병증이 없으므로 하이드로클로로티아젯(다이클로젯)의 용량을 올리고 추가적으로 알파차단제나 베타차단제를 투여하고  $<4.5$  mEq/L인 경우 더 이상 약제를 올릴 수 없으므로 스피로노락톤을 추가할 수 있다. 이에 더하여 2차 고혈압 약제인 미녹시딜, 다른 이뇨제인 푸로세미드, Eplerenone, amiloride를 추가할 수 있다.

만약에 이에도 조절이 되지 않는다면 약제의 분할 투여, 액체 투여, 피하투여, 타 약제의 off-the-label투여도 고려해 볼만하다.

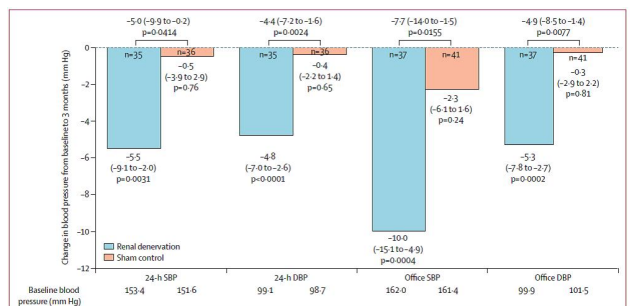
### 저항성 고혈압의 중재적 치료

저항성 고혈압의 치료에 있어 2차 약제를 증가시킴에 따라 약제에 의한 합병증의 위험성이 증가하고 이에 비하여 혈압 강하 효과는 미미하여 이전부터 있던 수술적인 치료를 의료 기술의 발전에 따른 중재적인 치료로의 전환과 혈압 강하



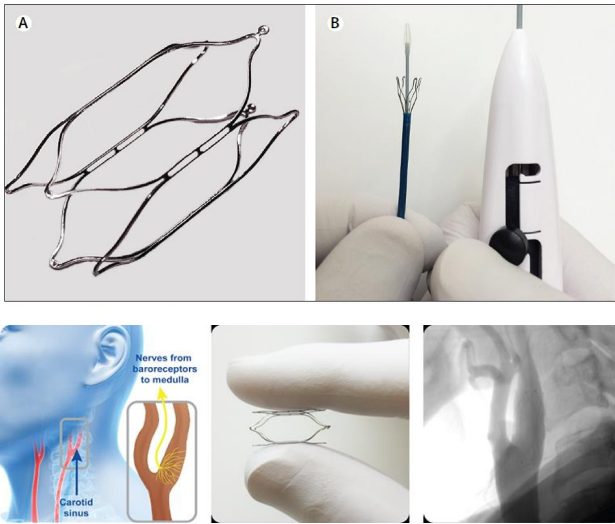
치료에 응용하는 방법이 시도되었다. 이런 시도의 2가지 주요 방법인 경피적 신장 신경 차단술(RND; renal denervation)과 경동맥의 압력반사 강화요법(baroreflex amplification)에 대해 최근 연구 결과가 NEJM와 LANCET지에 발표되었다.

우선 RND에 관한 무작위 대조 연구인 SYMPPLICITY HTN-3 연구에서 저항성 고혈압 환자에서 경피적인 방법으로 신장신경 차단술을 시행한 경우 대조 시술에 비해 혈압을 의미있게 낮추지 못해 실망스러웠으며 2017년 발표된 연구에서는 이전의 device에 비해 신경차단의 성공율을 대폭 높

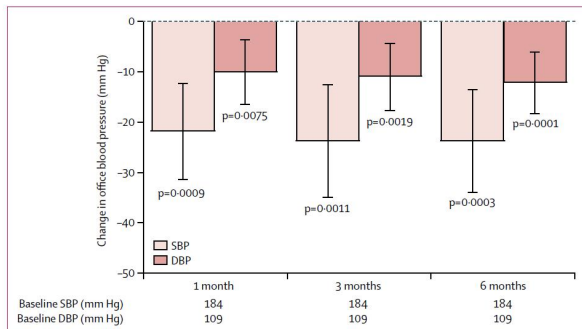


인 SPYRAL 형태의 기구를 이용하여 약제를 복용하고 있지 않거나 약제를 끊은 환자에서 RND를 시행하여 대조 시술에 비해 의미있는 혈압을 낮추었으나 그 정도는 수축기 5.0 mmHg/이완기 4.4 mmHg로 그리 크지 않아 약제 한 알 이상의 혈압 강하 효과를 보이지는 못했다.

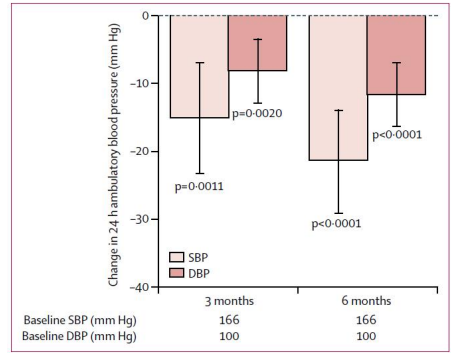
이와 더불어 2017년에 발표된 baroreflex amplification을 이용한 논문에서는 그림과 같은 기구를 이용하여 내경 동맥에 다음과 같은 형태의 그물을 삽입한 후 혈압의 변화를 관찰하였다.



그 효과는 비교적 안전하게 유지되고 혈압 강하 정도도 20 mmHg 정도였으며 6개월 후까지 지속되었다.



진료실 혈압



24시간 활동혈압

비록 저항성 고혈압 환자에서 혈압 강하 라는 측면에서는 통계적인 의미를 가지는 정도로 성공적이었지만 좀 더 많은 환자를 대상으로 장기적인 효과를 증명해야하는 숙제를 남겼다. 이 외에도 동맥경화나 섬유근성형성이상 (fibromuscular dysplasia)으로 좁아진 신장동맥의 확장 시술을 통해 혈압 강하를 기대할 수 있지만 그 효과를 증명한 보고가 거의 없어 적어도 혈압 강하를 목적으로는 임상에서 시술하지 않고 있다.

결론

저항성 고혈압은 가성 저항성 고혈압을 배제한 후에 매우 다양한 원인과 위험인자에 의해 진단되며 이 들 중 교정이 가능한 방법을 우선적으로 시행하고 그 외에 제 4, 5의 약제를 추가하여 효과적으로 조절할 수 있다. 이에 더하여 최근 경피적 시술을 이용한 중재적인 방법이 비교적 안전하고 안정하게 혈압 강하에 효과를 보이고 있지만 후속의 연구를 통해 장기적인 안정성과 혈압 강하 효과를 증명해야 한다.