

고혈압 치료 지침 VI에 의한 항고혈압제의 사용평가

김경화 · 이숙향

숙명여자대학교 임상약학대학원, 서울특별시 용산구 청파동 2가 53-12 우)140-7

Drug Use Evaluation of Antihypertensive Agents by JNC VI Guidelines

Kyung Hwa Kim and Suk Hyang Lee

Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul, Korea

Hypertension is an important public health problem because it increases the risk of stroke, angina, myocardial infarction, heart failure, and end-stage renal disease. If it is not actively treated, morbidity and mortality increase with hypertension-induced complications and quality of life decreases. This study was to evaluate the use of antihypertensive drugs and blood pressure changes and to compare algorithms chosen for the 1st and 2nd line therapy of hypertension based on the JNC VI recommendations. The medical charts of 222 patients with essential hypertension at St. Vincent's Hospital in Suwon from January 1997 to January 2000 were reviewed retrospectively. Data collection and analysis included baseline BP, underlying diseases and complications, administered antihypertensives, BP changes, changes of antihypertensive regimen, and adverse effects with treatments. As results, the higher BP the patients had, the more frequent they had target organ damages and clinical cardiovascular diseases. Mean duration to reduce blood pressure less than 140/90 mmHg was 8 weeks in 85.3% of the patients. The rate of control in BP was 82.4% at 6 months. The major antihypertensive drugs prescribed were calcium channel blockers (61.8%), ACE inhibitors (19.1%), β -blockers (13.7%) and diuretics (5.3%) as the 1st-line monotherapy. The methods of treatment used as the 1st-line therapy were monotherapy (59%) and combination therapy (41%). Blood pressure change was significantly greater for combination therapy than monotherapy (-26.2 ± 21.4 vs. -18.56 ± 16.7 mmHg for systolic blood pressure; $p < 0.003$, -16.9 ± 13.2 vs. -9.2 ± 12.8 mmHg for diastolic blood pressure; $p < 0.001$). When blood pressure was not completely controlled with the first antihypertensive selected, the 2nd line therapy had 4 options: addition of 2nd agent from different class; 66.2%, substitution with another drug, 21.9%; increase dose 11.9%; continue first regimen 27.9%. Calcium channel blockers were the most frequently prescribed agents. This was not comparable to the JNC VI guideline which recommended diuretics and β -blockers for the 1st-line therapy. Most of patients achieved the goal BP and maintained it until 6 months, but the remaining patients should be controlled more tightly to improve their BP with combination of life style modification, patient education, and pharmacotherapy.

□ Key words—Hypertension, Antihypertensives

고혈압은 심혈관계 질환의 가장 중요한 위험요사이며 특히 고령화되는 현대사회에서 흔한 질병의 하나로 적극적인 치료를 필요로 한다. 고혈압을 치료하지 않을 경우에는 주요기관이 영향을 받아 이상이 생기

며, 동맥성 고혈압은 특히 좌심실비대와 같이 존재할 경우 허혈성 심질환(ischemic heart disease)과 뇌혈관질환(cerebrovascular disease)을 일으키는 가장 중요한 요소이다.¹⁻³⁾ 또한 고혈압은 신질환, 울혈성 심부전증, 말초혈관질환을 일으키며 말기 신부전 원인의 큰 비율을 차지하고 이에 의한 혈액 투석 등 의료비용의 상승에 주요 원인이 되기도 한다. 눈에 대한 영향도 크며 망막내의 모세혈관의 파열이나 망막 삼출 등이 나타나고,^{5,6)} 이러한 영향은 나이, 성별 구분 없이 나타

교신저자: 이숙향 Pharm. D.
숙명여자대학교 임상약학대학원
서울시 용산구 청파동 2가
TEL. 02-710-9579, FAX. 02-712-9725
E-mail. slee@sdic.sookmyung.ac.kr

난다. 따라서 고혈압치료의 목표는 혈압을 조절함으로써 합병증을 예방하고 사망률을 감소시키는데 있다.⁴⁾

고혈압치료에 있어 과거와 크게 다른 점의 하나는 혈압 상승의 정도만이 아니라 개개인의 동반된 심혈관계질환의 위험인자와 고혈압 관련 합병증을 함께 고려한 총체적 위험도를 평가하여 그것에 따라 치료를 정해야 한다는 점이다.⁷⁾

1997년 11월 미국에서 발표된 미국립보건원의 고혈압 예방, 발견, 평가 그리고 치료에 관한 합동위원회 6차 보고서(The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure-이하 JNC VI 보고서는) 임상실험에서 이노제와 베타차단제가 이병률과 사망률을 낮춘다는 장기간의 많은 임상결과 분석으로 이들을 다른 질병이 없는 고혈압 환자의 치료에 1차 치료약물로 하고, 공존 질환이 있는 환자의 경우는 그룹별로 1차 치료약물을 구별하여 권하고 있다.⁴⁾

JNC VI 보고서는 한가지 약으로 치료를 시작하는 것을 권장하고 있으나 낮은 용량의 다른 작용기전을 가진 약물을 사용하는 것도 한 가지 방법이라 하겠다. 단독제제가 충분한 혈압강하를 이루지 못했을 경우, 그 약물의 용량을 최대용량까지 증가시키는 것보다 다른 종류의 항고혈압제를 더하는 것이 부작용을 줄이고 효과적인 혈압강하를 가져올 수 있다. 그러므로 환자의 혈압, 표적장기의 손상, 임상적 심혈관계 질환 또는 다른 위험인자를 고려한 개별화치료의 고혈압약제의 선택에 있어서 현재 우리나라의 의료환경에서 외래를 방문한 고혈압 환자 중에서 어느 정도 개별화되는지에 대한 연구와 이를 위한 항고혈압제의 사용현황이 필요하다고 하겠다.

본 연구에서는 항고혈압제의 사용경험이 없는 고혈압 환자를 대상으로 항고혈압제 복용 후의 혈압변화를 고혈압 치료시 목표로 삼는 140/90 mmHg 이하를 기준으로 분석하고 부작용을 알아보고자 하였다. 또한 JNC VI 보고서에 준하여 1차 치료약물의 사용에 대한 연령, 공존질환, 혈압변화에 따라 분석해 보고 2차 치료약물과 경향을 분석하여 항고혈압제의 사용현황을 파악하고 우리나라 의료환경에 맞는 치료지침에 도움이 되도록 한다.

연구방법

연구대상

1997년 1월부터 2000년 1월까지 성빈센트병원 내과 외래를 처음으로 방문한 환자 중에서 본태성 고혈압으로 진단된 신환을 대상으로 하였다. 연구대상은 내

원초기 수축기 혈압이 140 mmHg를 초과하고 항고혈압제를 복용 중이며, 정기적인 혈압측정으로 6개월 이상 추적관찰이 가능했던 환자로 하였으며, 이전에 항고혈압제의 사용경험이 있거나, 입원으로 혈압이 안정화되어 퇴원한 후 외래에서 진료를 받는 환자, 임신부의 고혈압치료, 신장내과 환자, 임상기록이 미비한 환자는 조사대상에서 제외하였다.

조사방법

후향적인 방법으로 의무기록지를 통하여 환자의 성별, 나이, 초기 검사를 통해 진단된 병명, 수축기 및 확장기혈압, 내원일, 복용 중인 항고혈압제의 종류, 부작용을 조사하였다.

평가 및 분석방법

- 1) 연구 대상인 환자의 성별과 연령의 분포를 살펴 보고, 1997년 11월 미국에서 발표된 JNC VI 보고서의 기준에 따라 고혈압을 분류하였다.
- 2) 초기 내원 시기에 검사를 통하여 진단 받은 공존질환을 연령과 혈압에 따라 분류하여 영향을 받은 장기가 있는지의 여부와 심혈관계의 위험을 높일 수 있는 인자들을 파악하였다.
- 3) 항고혈압제의 복용에 따른 혈압변화는 고혈압 치료시 목표로 삼는 140/90 mmHg 이하를 기준으로 평가하고, 1차 치료약물(first-line therapy)의 종류와 병용요법을 연령 및 혈압 분류에 따라서 분석하였다.
- 4) 공존질환 없이 본태성 고혈압으로만 진단 받은 환자군과 공존질환이 있는 환자군의 1차 치료약물의 선택경향을 분석하고 JNC VI 보고서의 지침과 비교하였다.
- 5) 환자의 2차 치료약물의 선택 경향을 JNC VI 보고서의 치료원칙에 준하여 분석하였다.
- 6) 추적관찰 기간 중에 발생한 부작용의 발생빈도와 약물의 종류, 약물 투여를 중지한 경우를 평가하였다.
- 7) 분석방법은 평균과 빈도분석을 하였으며, 혈압강하 효과의 분석은 성별, 연령별, 약물 그룹별, 병용요법간에 t-test를 실시하였고, $p < 0.05$ 일 때 통계학적 유의성이 있는 것으로 하였다.

연구결과

연구대상

1997년 1월부터 2000년 1월까지 내과 외래를 처음으로 방문한 환자 중에서 본태성 고혈압으로 진단된 환자는 548명이었다. 후향적인 방법으로 의무기록지를 조사하였을 때 포함기준 및 제외기준에 적합한 환자는 222명(40%)이었다.

환자의 특성

대상 환자의 성별 분포는 남자가 73명(32.9%), 여자가 149명(67.1%)이었으며 평균연령은 55.2세(중앙값은 55세. 범위는 25-82세)로 조사되었다. 연령별 분포는 50대가 32.9%로 남녀 모두에서 가장 많았고 60대, 40대, 70대 이상, 39세 이하 순이었다. 남녀 및 연령 분포에서 내원초기의 혈압에 대한 측정치는 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. JNC VI 보고서에 따라 혈압을 분류했을 때 stage 1, stage 2, stage 3 각각 39명(17.6%), 86명(38.7%), 97명(43.7%)이었다. 남녀 모두 stage 3에서 가장 많았고, 각 연령군에서도 stage 3에 해당하는 환자가 40대를 제외하고 가장 많았다(Table 1).

공존질환의 분석

환자의 공존질환별 분포를 보면 연구 대상 222명중에서 127명(57.2%)이 공존질환이 있었고, 본태성 고혈압만으로 진단된 환자는 95명(42.8%)이었다. 혈압분류에 따라 공존질환을 가진 그룹의 stage 1, 2, 3는 각각 20명, 45명, 62명 순으로 혈압이 높을수록 공존질환을 동반하는 환자가 많다(Figure 1).

공존질환을 질병별로 분류하면 공존질환군 127명중에서 고지혈증(hyperlipidemia)이 51명(40%)으로 가장 많았고, 그 다음으로 고혈압성 안질환(hypertensive

retinopathy), 심장질환(좌심실 비대, 심부전, 협심증, 부정맥, 심근허혈), 말초혈관질환(말초혈관 순환장애), 뇌혈관질환(뇌경색), 당뇨, 폐질환(폐쇄성 폐질환, 천식), 신장질환(신부전, 신염증후군)으로 나타났다. 기타 질환으로는 십이지장궤양, 지방간, 신경성장애 등으로 조사되었으며 2가지 이상의 공존질환을 가진 경우는 각각 포함시켰다. 각각의 공존질환과 혈압분류에 따라서 분석해 보면 각 질환은 혈압이 높을수록 환자가 많았으나 특히 고혈압성 안질환을 동반한 환자 33명은 stage 1, 2, 3에서 각각 1명, 6명, 26명으로 stage 3에서 가장 큰 차이를 보였다(Table 2).

혈압의 조절

혈압조절까지의 기간

항고혈압제 복용에 따른 수축기 및 확장기 평균 혈압변화는 항고혈압제 복용전 평균 170/103 mmHg에서 복용 4주, 8주, 12주에 각각 141/86.7 mmHg, 138/83.8 mmHg, 136/82.9 mmHg로써 고혈압 치료시 목표로 삼은 140/90 mmHg 이하를 유지하고 있었다(Figure 2).

연구 대상 222명 환자 중에서 내원초기 수축기 및

Table 1. Classification of hypertension by sex and age

	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Total (%)
Male (%)	12(5.4)	27(12.2)	34(15.3)	73(32.9)
Female (%)	27(12.2)	59(26.6)	63(28.4)	149(67.1)
≥ 39	2(0.9)	5(2.3)	10(4.5)	17(7.7)
40-49	12(5.4)	21(9.5)	18(8.1)	51(23.0)
50-59	10(4.5)	31(14.0)	32(14.4)	73(32.9)
60-69	10(4.5)	23(10.4)	25(11.3)	58(26.1)
70≤	5(2.3)	6(2.7)	12(5.4)	23(10.4)
Total (%)	39(17.6)	86(38.7)	97(43.7)	222(100.0)

Table 2. Classification of the underlying diseases by hypertension stage (n=127)

Disease	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Total (%)
Hyperlipidemia	6	20	25	51(40.0)
Retinopathy	1	6	26	33(26.0)
Heart disease	10	11	9	30(23.6)
Peripheral vascular disease	3	2	6	11(8.7)
Cerebrovascular disease	2	1	4	7(5.5)
Diabetes mellitus	-	5	2	7(5.5)
Lung disease	-	2	4	6(4.7)
Renal disease	-	2	3	5(3.9)
Other diseases	2	8	10	20(15.7)

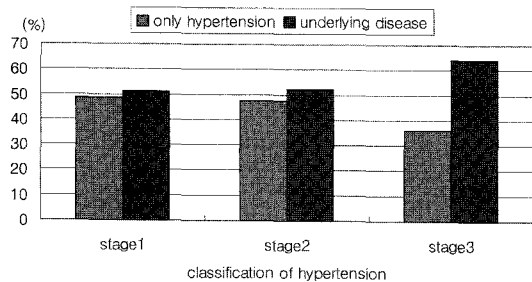


Fig. 1. Classification of the underlying diseases and the only essential hypertension by hypertension stage 1, 2, 3 (n=222).

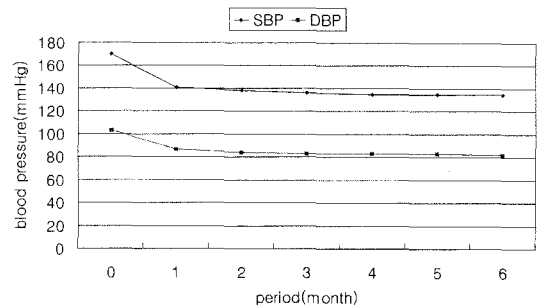


Fig. 2. Change of mean blood pressure during follow-up period (n=222).

확장기 혈압이 140/90 mmHg을 모두 초과했던 198명을 대상으로 하여 고혈압 치료시 목표인 140/90 mmHg 이하로 감소하는데 걸린 시간을 조사해 본 결과, 1-4주가 61.6%, 5-8주가 23.7%로 8주 이내에 전체 환자의 85.3%가 치료목표에 도달할 수 있었다. 그러나 14.7%의 환자는 140/90 mmHg이하로 감소하는데 8주 이상이 소요되었다(Table 3).

혈압조절의 비율

추적관찰 6개월 시점의 혈압을 기준으로 고혈압 치료시 목표인 140/90 mmHg 이하를 혈압조절로 정의하였을 때, 그 혈압조절의 비율은 연구대상 222명중에서 183명(82.4%)이며, 나머지 39명(17.6%)은 치료에 도달하지 못한 것으로 조사되었다. 그 39명을 분석해 보면, 남녀 각각 12명, 27명이고, 혈압이 높을수록 혈압 조절의 비율이 낮았다.

1차 치료약물(First-Line Therapy)의 사용 분석

병용요법에 의한 항고혈압제의 분석

1차 치료약물로 선택된 약제의 병용 분포를 살펴보면, 연구 대상 222명중에서 131명(59.0%)이 1종류(이하 monotherapy)의 항고혈압제를 사용하였고, 2종류(이하 dual therapy)를 사용한 경우가 84명(37.8%), 3종류(이하 triple therapy)를 사용한 경우가 7명(3.2%)으로

90% 이상에서 1종류와 2종류의 항고혈압제를 처방한 것으로 나타났다(Figure 3).

고혈압 분류에 의한 1차 치료약물의 병용 분포를 살펴보면 혈압이 높을수록 2종류 이상의 복합처방이 많음이 관찰되었다(Figure 4).

연구에 사용되어진 약제는 Angiotensin converting enzyme inhibitors와 angiotensin II receptor antagonist (losartan), β -blockers와 α,β -blockers(carvedilol), calcium channel blockers, diuretics(hydrochlorothiazide)의 4가지 그룹이었다. 본 연구에서 Angiotensin converting enzyme inhibitors와 angiotensin II receptor antagonist (losartan)를 한 그룹으로 평가하고 ACE inhibitors로 표현하였고, β -blockers and α,β -blockers(carvedilol)도 한 그룹으로 평가하였다.

1차 치료약물의 항고혈압제를 약물그룹으로 사용된

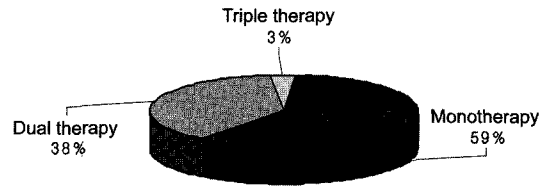


Fig. 3. Combination of first-line therapy (n=222).

Table 3. Duration to reduce blood pressure to less than 140/90 mmHg*

Duration (weeks)	Number of patients (%)
1-4	122(61.6)
5-8	47(23.7)
9-12	13(6.6)
13-	16(8.1)
Total (%)	198(100.0)

*(n=198): number of patients with the base-line blood pressure >140/90 mmHg.

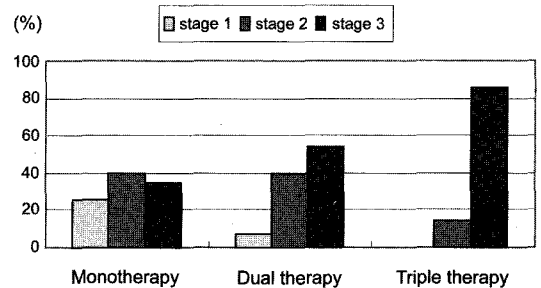


Fig. 4. Combination of first-line therapy by hypertension stage (n=222).

Table 4. Combination of antihypertensive drugs used as first-line therapy (n=222)

Monotherapy		Dual therapy		Triple therapy		Total
A	25(11.3)	AB	2(0.9)	ABC	1(0.5)	A52(23.4)
B	18(8.1)	AC	1(0.5)	ABD	2(0.9)	B50(22.5)
C	81(36.5)	AD	18(8.1)	ACD	3(1.4)	C139(62.6)
D	7(3.2)	BC	14(6.3)	BCD	1(0.5)	D80(36.0)
		BD	12(5.4)			
		CD	37(16.7)			
Total (%)	131(59.0)	Total (%)	84(37.8)	Total (%)	7(3.2)	222(100.0)

A: angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonist.

B: β -blockers and α,β -blockers, C: calcium channel blockers, D: diuretics.

도를 살펴보면 calcium channel blockers가 연구 대상 222명중에 139명(62.6%)으로 가장 많았으며 다음으로 diuretics 80명(36.0%), ACE inhibitors 52명(23.4%), β -blockers and α,β -blockers 50명(22.5%)의 순으로 사

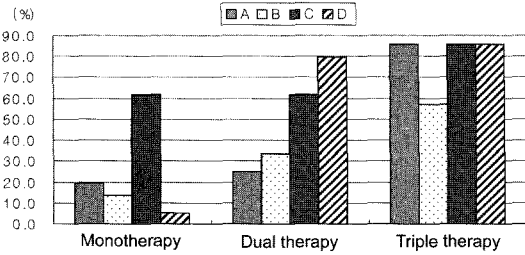


Fig. 5. Frequency of antihypertensive drugs used as first-line therapy by combination. A: angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonist, B: β -blockers and α,β -blockers, C: calcium channel blockers, D: diuretics.

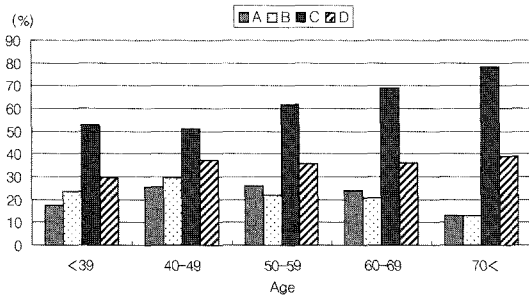


Fig. 6. Frequency of antihypertensive drugs used as first-line therapy by age (n=222). A: angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonist, B: β -blockers and α,β -blockers, C: calcium channel blockers, D: diuretics.

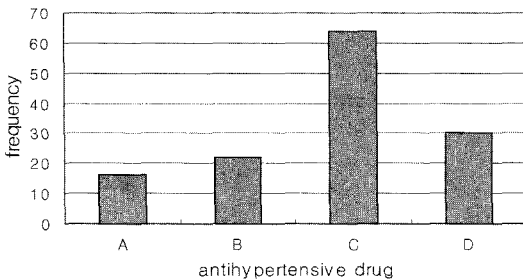


Fig. 7. Frequency of antihypertensive drugs used as first-line therapy in patients with hypertension only (n=95) A: angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonist, B: β -blockers and α,β -blockers, C: calcium channel blockers, D: diuretics.

용되었다. diuretics의 사용이 많은 것은 monotherapy에서 보다는 병용요법에서 처방이 선호되기 때문이며, monotherapy에서는 calcium channel blockers와 ACE inhibitors의 처방이 선호되고 있는 것으로 나타났다. monotherapy의 경우 diuretics의 사용이 3.2%이었으나, 2종류 이상의 복합처방을 포함시켰을 경우에는 36%로 diuretics가 단독으로 처방되기보다는 다른 항고혈압제와 병용하여 보다 많이 사용하는 경향을 보였다. 또한 1차 치료약물의 병용조합을 보면 calcium channel blockers와 diuretics의 병용이 가장 많았다(Table 4, Figure 5).

1차 치료약물에 처방된 항고혈압제를 약물종류별로 살펴보면 ACE inhibitors중에는 enalapril(38.5%)을 가장 선호하였고, 다음으로 lisinopril, losartan의 순으로 처방되었다. β -blockers and α,β -blockers중에서 α,β -blockers인 carvedilol이 50건 중 39건(78%)으로, calcium channel blockers에서는 amlodipine이 139건 중 102건(73%)으로 가장 많이 처방되었다. Diuretics는 hydrochlorothiazide만이 처방되었다.

성별에 의한 항고혈압제의 분석

1차 치료약물의 성별에 따른 항고혈압제의 사용빈도는 monotherapy의 경우 남녀 모두에서 calcium channel blockers의 사용이 가장 많았고, diuretics의 사용이 가장 적었다. 그러나, 병용요법을 포함하는 사용빈도를 살펴보면 calcium channel blockers와 diuretics의 사용이 가장 많았다.

연령에 의한 항고혈압제의 분석

1차 치료약물의 연령에 따른 항고혈압제의 사용빈도를 보면 각 연령군에서 calcium channel blockers의 사용이 가장 높았다. ACE inhibitors는 전체 연령군에서 비슷한 사용빈도를 보였으며, β -blockers와 α,β -blockers는 연령이 낮을수록 사용빈도가 증가하고, calcium channel blockers와 diuretics는 연령이 높을수록 사용빈도가 증가하는 것으로 관찰되었다(Figure 6).

Table 5. Frequency of antihypertensive drugs used as first-line therapy by underlying diseases (n=127)

Antihypertensive drugs	Number of patients				
	Hyperlipidemia	Heart	DM	Brain	Renal
A	11	10	1	2	4
B	9	8		2	1
C	31	18	5	6	3
D	27	4	2	-	4

A: angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonist.
 B: β -blockers and α,β -blockers, C: calcium channel blockers, D: diuretics.

공존질환에 의한 항고혈압제의 분석

공존질환이 없는 본태성 고혈압으로만 진단 받은 95명을 대상으로 항고혈압제의 사용빈도를 살펴보면 monotherapy에서는 calcium channel blockers와 ACE inhibitors의 사용빈도가 높았으나, 병용요법을 포함시켰을 경우에는 calcium channel blockers와 diuretics의 사용빈도가 높았다(Figure 7).

1차 치료약물의 공존질환에 따른 항고혈압제의 사용빈도를 살펴보면 고지혈증 환자에게 calcium channel blockers와 diuretics를 많이 사용하였고, 심장질환에 calcium channel blockers와 ACE inhibitors를, 당뇨병에 calcium channel blockers와 β -blockers and α,β -blockers를 뇌혈관질환에는 calcium channel blockers, 신장질환에는 calcium channel blockers와 ACE inhibitors를 많이 사용하였다(Table 5).

1차 치료약물의 혈압강하 효과에 대한 분석

성별 및 연령에 의한 혈압변화

1차 치료약물의 사용에 따른 혈압강하 효과를 성별에 따라 분석해보면, 평균 수축기 혈압강하가 남녀 각각 20.4 mmHg, 22.2 mmHg이고 평균 확장기 혈압강하는 남녀 각각 13.9 mmHg, 11.5 mmHg로 성별에 따른 혈압강하 효과는 유의성이 없었다. 또한 1차 치료약물의 사용에 따른 혈압강하 효과를 연령에 따라 살펴보면, 평균 수축기 혈압에서는 70대 이하에서 23.2 mmHg로 가장 크게 감소하였고, 평균 확장기 혈압에

서는 50대에서 13 mmHg로 가장 크게 감소하였으나 모든 연령군에서 통계학적 유의성은 없었다($p>0.05$, Table 6).

병용요법에 의한 혈압변화

1차 치료약물의 사용에 따른 단일처방과 복합처방을 혈압강하 효과에 따라 비교분석하면, 단일처방은 131명에서, 2 또는 3종류의 약물을 사용한 복합처방은 91명에서 사용되었으며, 이에 대한 혈압강하 효과를 살펴보면, 단일처방과 복합처방의 수축기 혈압강하는 각각 18.5 mmHg, 26.2 mmHg($p<0.003$)이고, 확장기 혈압강하는 각각 9.2 mmHg, 16.9 mmHg($p<0.001$)로 복합처방에서 보다 유의성 있게 감소하였다(Table 7).

Monotherapy를 중심으로한 혈압변화

1차 치료약물 중 단일처방을 사용한 131명을 대상으로 성별에 의한 혈압강하 효과를 살펴보면, 평균 수축기 혈압강하는 남녀 각각 18.9 mmHg, 18.3 mmHg이고, 확장기 혈압강하는 남녀 각각 11 mmHg, 8.4 mmHg로 성별에 따른 혈압강하 효과는 유의성이 없었다. 또한 연령에 의한 혈압강하 효과를 살펴보면, 평균 수축기 혈압에서는 50대에서 21 mmHg로 가장 크게 감소하였고, 평균 확장기 혈압에서도 50대에서 10 mmHg로 가장 크게 감소하였으나 모든 연령군에서 통계학적 유의성은 없었다($p>0.05$).

1차 치료약물 중 단일처방을 사용한 131명을 대상으로 항고혈압제의 종류에 의한 혈압강하 효과를 살펴보면, 평균 수축기 혈압에서는 calcium channel blockers가 21.5 mmHg로 가장 크게 감소하였고, 평균 확장기 혈압에서도 calcium channel blockers가 10.1 mmHg로 가장 크게 감소하였다. 각 약물군의 혈압강하 효과는 평균 수축기 혈압에서만 calcium channel blockers와 ACE inhibitors에서 통계학적 유의성이 있는 것으로 관찰되었다($p=0.028$, Table 8).

2차 치료약물의 분석

연구 대상 222명중 62명(27.9%)만이 1차 치료약물

Table 6. Mean change of blood pressure by sex and age with first-line therapy (n=222)

	Systolic BP (mmHg) \pm SD	Diastolic BP (mmHg) \pm SD
Male (n=73)	-20.4 \pm 19.7	-13.9 \pm 14.4
Female (n=149)	-22.2 \pm 18.8	-11.5 \pm 13
≥ 39 (n=17)	-16.4 \pm 15.5	-12.5 \pm 12.1
40-49 (n=51)	-22.1 \pm 17.5	-12.6 \pm 14.6
50-59 (n=73)	-21.9 \pm 20	-13.0 \pm 13.7
60-69 (n=58)	-21.9 \pm 19.2	-11.0 \pm 12.1
70 \leq (n=23)	-23.2 \pm 22.2	-12.7 \pm 15.3

$p>0.05$ in all groups.

Table 7. Mean change of blood pressure by monotherapy and combination therapy with first-line therapy (n=222)

	Monotherapy n=131	Combination n=91	P
Systolic BP(mmHg) \pm SD	-18.5 \pm 16.7	-26.2 \pm 21.4	<0.003
Diastolic BP(mmHg) \pm SD	-9.2 \pm 12.8	-16.9 \pm 13.2	<0.001

Table 8. Mean change of blood pressure by antihypertensive drugs with first-line monotherapy (n=131)

	Systolic BP(mmHg) \pm SD	Diastolic BP(mmHg) \pm SD
A (n=25)	-12.8 \pm 12	-8.2 \pm 8.2
B (n=18)	-16.9 \pm 13.2	-7.6 \pm 10.5
C (n=81)	-21.5 \pm 18.3*	-10.1 \pm 14.6
D (n=7)	-7.9 \pm 9.9	-5.7 \pm 8.4

*C vs. A is statistically significant ($p=0.028$).

A: angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonist.

B: β -blockers and α,β -blockers, C: calcium channel blockers, D: diuretics.

Table 9. Therapeutic alternatives for goal blood pressure (n=222)

Continue first regimen	62(27.9)
Increase dose	19(8.6)
Add 2nd agent from different class	106(47.7)
Substitute with another drug	35(15.8)
Total (%)	222(100.0)

Table 10. Frequency of antihypertensive drugs used as 2nd agent and substitute another drug

Antihypertensive drugs	Add 2nd agent n=106(%)	Substitute with another drug n=35(%)
A	15(14.2)	16(45.7)
B	52(49.1)	14(40.0)
C	31(29.2)	11(31.4)
D	13(12.3)	3(8.6)

A: angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonist.

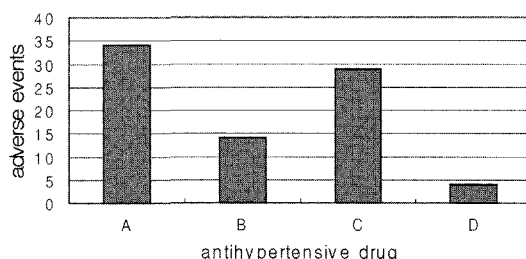
B: β -blockers and α,β -blockers, C: calcium channel blockers, D: diuretics.

로 혈압조절에 계속해서 사용하였으며, 이 중 남자가 19명, 여자가 43명이었고, 혈압이 높을수록 1차 치료 약물만으로 혈압이 조절된 환자는 적었다. 나머지 160명(72.1%)의 경우 2차 치료약물을 사용하였으며, JNC VI 보고서의 고혈압 치료원칙에 의하여 2차 치료약물의 선택경향을 살펴보면, 160명중에서 다른 항고혈압제를 추가하여 사용한 경우가 106(66.2%)건으로 가장 많았고, 용량을 증가시킨 경우가 19건(11.9%), 사용 중이던 약을 중지하고 새로운 약제를 대체 시도한 경우가 35건(21.9%)이었다(Table 9).

2차 치료약물의 종류를 살펴보면, 다른 항고혈압제를 추가하여 사용한 경우에는 calcium channel blockers (29.2%), β -blockers and α,β -blockers(49.1%), ACE inhibitors(14.2%), diuretics(12.3%)순으로 사용하였다. 그러나 추가 약제를 1차 치료약물로 사용하지 않았던 경우만을 기준으로 볼 때는 calcium channel blockers, β -blockers and α,β -blockers, diuretics, ACE inhibitors의 순으로 추가되었으며 이때의 diuretics의 추가 사용은 20%였다. 사용 중이던 약을 중지하고 새로운 약제를 대체 시도한 경우에는 ACE inhibitors, β -blockers and α,β -blockers, calcium channel blockers, diuretics순으로 사용하였다. 이것은 calcium channel blockers 약제가 1차 치료단계에서 많이 사용했으므로 다음 선택에서 ACE inhibitors 약물을 선호한 것으로 관찰되었다(Table 10).

부작용 분석

추적관찰기간 중 부작용과 관련된 발생빈도는 전체

**Fig. 8. Adverse drug events according to antihypertensive drugs. A: angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonist, B: β -blockers and α,β -blockers, C: calcium channel blockers, D: diuretics.****Table 11. Adverse drug events by antihypertensive drugs**

	A	B	C	D	total
dry cough	27	-	-	-	27
dizziness	1	3	7	2	13
dyspepsia	1	5	1	2	9
edema	-	1	8	-	9
headache	1	-	6	-	7
itching	2	1	1	-	4
constipation	-	1	2	-	3
insomnia	-	-	2	-	2
palpitation	-	-	2	-	2
bradycardia	-	1	-	-	1
dipsia	1	-	-	-	1
impotence	-	1	-	-	1
skin rash	1	-	-	-	1
weakness	-	1	-	-	1
total(%)	34	14	30	4	81

A: angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonist.

B: β -blockers and α,β -blockers, C: calcium channel blockers, D: diuretics.

적으로 81건이었다. 마른기침이 27건(33.3%)으로 가장 많이 발생하였고, 어지럼증, 소화불량, 부종, 두통, 가려움, 변비 등의 순으로 발생하였다.

각 약물군의 부작용 발생 중 ACE inhibitors에서 34건으로 가장 많이 발생하였고, 그 다음으로 calcium channel blockers에서 30건이 발생하였다. β -blockers and α,β -blockers는 14건, diuretics는 4건이었다. 가장 많이 발생한 마른기침 27건은 모두 angiotensin II receptor antagonist를 제외한 angiotensin enzyme inhibitors에서 나타났다. 약물 종류별로 살펴보면, enalapril에서 13건으로 가장 많이 발생하였다. 어지러움은 α,β -blockers and α,β -blockers와 calcium channel blockers에서 많이 발생하였고, 9건의 부종은 8건이

calcium channel blockers 에서 발생하였다(Figure 8).

부작용 발생으로 약물 투여를 중지했던 경우는 부작용 81건 중에서 30건(37%)이었으며, 이러한 높은 비율은 ACE inhibitors 에서 발생한 27건의 마른기침 중 20건(74%)에서 약물 투여를 중단했기 때문이다.

기타 β -blockers and α,β -blockers에서 4건의 약물 투여 중지가 calcium channel blockers, diuretics에서 각각 3건, 1건이 발생하였다(Table 11).

고찰 및 결론

환자의 공존질환에 대해서는 52.7%가 표적장기의 장애나 심혈관계의 위험을 높일 수 있는 인자들을 갖고 있었으며, 혈압이 높을수록 공존질환의 빈도가 높았다. 특히 고혈압의 유병기간 및 예후를 알 수 있는 가장 좋은 지표로 알려져 있는 안저검사(fundoscopy)를 통한 고혈압성 retinopathy는 고지혈증을 제외하고 가장 많이 발생했으며, 33명중 26명이 고혈압 분류인 stage 3에 해당하여 높은 혈압에서 많이 발생하였다. 주은희 등¹¹⁾의 연구에 따르면 200명의 고혈압 환자를 대상으로 조사한 결과, 고지혈증을 제외하고 고혈압성 retinopathy가 가장 많이 발생한 합병증으로 유사한 결과를 보였다.

고혈압 치료시 목표인 140/90 mmHg 이하로 감소하는데 걸린 시간은 85.3%가 8주 이내에 도달하였으며, 이는 김옥선 등¹⁰⁾의 연구에서 77.7%, 신장질환을 가진 고혈압 환자를 대상으로 한 연구¹²⁾에서는 77.8%가 치료 목표에 도달한 것과 비교할 수 있다. 추적관찰 6개월 시점의 혈압을 기준으로 할 때, 그 혈압조절의 비율(140/90 mmHg이하)은 82.4%였다.

1차 치료약물의 항고혈압제를 종류별로 그 사용빈도를 살펴보면 calcium channel blockers 가 연구 대상 222명중에서 139명(62.6%)으로 가장 많은 사용을 보였으며 monotherapy인 경우에는 calcium channel blockers와 ACE inhibitors의 처방이 선호되고 있음을 보여 주었다. 복합처방의 경우는 calcium channel blockers와 diuretics의 처방이 많았다. 이것으로써 JNC VI 보고서의 치료원칙에 의한 1차 약물의 선택이 잘 지켜지지 않음을 보여주고 있다. 모든 성별 및 연령군에서도 calcium channel blockers의 사용이 많았으며, β -blockers and α,β -blockers는 연령이 낮을수록, calcium channel blockers, diuretics은 연령이 높을수록 많이 사용하였다.

1984년 JNC V 보고서에서는 1차 치료약물로 제시되었던 이노제 및 베타 차단제 외에 칼슘차단제 및 전효소 억제제를 추가하였다. 이후 1차 치료약물의 선택에서 이노제가 차지하는 비중이 점차 줄어들고 칼

슘차단제와 전효소 억제제가 점차 증가하는 추세이다.¹³⁻¹⁶⁾ 본 연구의 결과에서도 이러한 경향이 잘 반영된 것으로 보인다. 백승호 등⁹⁾의 연구에 따르면 calcium channel blockers가 64%로 가장 자주 선택되었으며, 다음으로 ACE inhibitors가 56.5%로 선택되었다. 김옥선 등¹⁰⁾의 연구에서 calcium channel blockers가 91.8%, ACE inhibitors가 72.8%로 1, 2위의 사용을 보였다. diuretics의 단독사용은 3.2%로 매우 낮았으나, 2종류 이상의 복합처방을 포함시켰을 경우에는 36%로 그 사용빈도가 증가한다. 따라서 적은 용량의 이노제를 다른 항고혈압제와 병용시 혈압강하 효과가 증대되며 2차, 3차 약물의 추가시 이노제를 권장하는 것과 유사한 경향을 보였다.

1차 치료약물에 의한 혈압강하 효과는 단독요법에서 보다 병용요법에서 유의성 있게 평균 수축기혈압 ($p<0.003$) 및 확장기혈압($p<0.001$)이 감소하였다. 단독요법중에서 혈압강하 효과를 분석한 결과 성별, 연령에 의한 혈압강하 효과의 차이는 없었으나, 약물그룹을 분석한 결과 평균 수축기 혈압에서 calcium channel blockers가 ACE inhibitors보다 유의성 있게 혈압강하에 효과적이었다($p=0.028$). 따라서 나머지 약물그룹간은 비슷한 혈압강하 효과를 보였으므로 환자의 동반된 질환에 대한 1차 약물치료를 위한 선택을 제외하고 특별히 고가약제인 calcium channel blockers와 ACE inhibitors를 선호한다는 것은 고려해야 할 일이다. calcium channel blockers와 다른 항고혈압제의 효과를 비교한 meta-analysis의 연구¹⁸⁾에서 calcium channel blockers는 고혈압의 중요 합병증의 위험도를 감소시키는데 있어서 1차 치료약물요법으로써 다른 항고혈압제보다 효과가 떨어졌으므로 1차 치료약물로서 추천하지 않고 있다.

1차 치료약물요법을 그대로 유지하는 경우는 27.9%이었고 2차 치료요법으로 160명이 시도하였으며, JNC VI 보고서의 고혈압 치료알고리즘에 의하여 2차 치료약물의 선택 경향을 살펴보면, 160명중에서 다른 항고혈압제를 추가하여 사용한 경우가 106(66.2%)건으로 가장 많았고, 사용 중이던 약을 중지하고 새로운 약제를 대체 시도한 경우가 35(21.9%)건, 용량을 증가시킨 경우가 19건(11.9%)이었다.

김옥선 등¹⁰⁾의 연구에서 다른 항고혈압제를 추가하여 사용한 경우가 43.2%로 가장 많았고, 사용 중이던 약을 중지하고 새로운 약제를 대체 시도한 경우가 39.2%, 용량을 증가시킨 경우가 17.6%이었다. 신장질환을 가진 고혈압 환자를 대상으로 한 연구¹²⁾에서는 다른 항고혈압제를 추가하여 사용한 경우가 66.6%로 가장 많았고, 사용 중이던 약을 중지하고 새로운 약제를 대체 시도한 경우가 16.7%, 용량을 증가시킨 경우

가 16.7%로 본 연구와 유사한 결과를 보였다. 이것으로 2차 치료약물의 선택 경향은 다른 항고혈압제를 추가하여 사용한 경우가 가장 많았고, 사용 중이던 약을 중지하고 새로운 약제를 대체 시도한 경우, 용량을 증가시킨 경우의 순으로 선택되었고, 이것은 그 약물의 용량을 최대용량까지 증가시키는 것보다 다른 종류의 항고혈압제를 추가하는 것이 부작용을 줄이고 효과적인 혈압강하를 가져올 수 있다는 원칙을 잘 지키고 있음을 보여 준다.

부작용 발생은 81건이며 이 중에서 33.3%인 27건이 마른기침으로 인하여 발생하고, 27건의 마른기침이 모두 ACE inhibitors (losartan 제외)에서 발생하였으며, 이 중에서 20건은 약물투여를 중지하였다. Julian 등¹⁷⁾의 연구에서 Captopril의 마른기침으로 인한 약물투여 중지가 13%이고, Losartan에서 1%를 보여 주었다. 이것은 알고있는 바와 같이 ACE inhibitors 에서 마른기침이 호발하며 이로 인하여 약물투여 중지가 잦음을 보여주고 있다. 이 연구에서도 마른기침의 발생이 호발함은 물론 이로 인하여 약물투여 중지가 잦음이 관찰되었다. ACE inhibitors와 관련된 마른기침의 높은 발생빈도를 인식하여 환자를 교육시킴으로써 기침 발생에 따른 불필요한 검사와 치료를 방지하고 환자의 순응도를 높일 수 있을 것이다.

이 연구의 제한점은 내과 환자만을 대상으로 조사함으로써 산부인과 환자의 폐경기 여성, 신경외과 환자의 뇌혈관질환 환자, 신장내과의 신장질환 환자 등이 조사에서 제외되어 고혈압의 위험요인으로써의 영향이 생략되었으며, 강재현 등⁸⁾의 연구에서처럼 환자의 초진 당일부터 항고혈압제 처방을 시작함으로써 환자에게 표적장기의 손상, 임상적 심혈관계 질환 또는 다른 위험인자를 고려한 개별화치료의 고혈압약제의 치료지침을 처음부터 충분히 고려해 볼 수 없다는 점이다. 또한 의무기록지를 통한 조사였으므로 환자의 가족력, 병력, 키, 몸무게, 흡연유무 등에 대한 기록이 부족하여 혈압에 대한 위험도를 고려할 수 없었으며, 약물치료와 함께 중요한 생활습관 개선 정도와 이에 대한 교육 등을 알 수 없었으므로 고혈압 관리 측면에서 영향을 충분히 고려할 수 없었다. 그러나 이러한 제한점에도 불구하고 고혈압 환자에 대해 보다 적극적인 관리가 요구된다는 점에서 항고혈압제의 사용현황과 치료지침 준수에 대한 평가가 필요하다고 하겠다.

고혈압은 비약물요법과 적절한 약물치료가 지속적으로 유지되어야 하는 만성질환이다. 그러므로 생활습관의 개선(Lifestyle Modification)은 약물치료와 함께 치료의 기본을 이룬다. 금연, 알코올 섭취 제한, 나트륨 섭취 제한, 체중감소와 적당한 운동은 모든 고혈압 환

자에게 적용되도록 교육이 필요하다. 특히 고지혈증은 비약물요법의 적극적 권장을 필요로 하므로, 본 연구에서 공존질환중 가장 많았던 고지혈증에 대하여 적극적인 비약물요법을 실시함으로써 혈압조절에 더 큰 효과를 가져올 것으로 기대한다.

고혈압 환자의 치료에 있어서 질병의 심각성에 비하여 증상이 없고 환자가 생활에 불편을 느끼지 않는다는 점이 문제 중 하나이므로 환자에게 포기하지 않고 지속적인 혈압관리를 할 수 있는 동기 부여를 하여 환자 삶의 질을 향상시켜야 할 것이다.

본 연구에서 항고혈압제의 선택에 있어서 calcium channel blockers와 ACE inhibitors의 비중이 높아지는 것을 보면서 새롭고 더 비싼 약제를 선택함으로써 약제비 상승으로, 저소득층의 고혈압환자에서는 치료에 대한 순응도가 떨어지게 되므로 그 부정적인 영향이 도리어 고가약제의 선택으로 인한 이점을 상쇄할지도 모른다는 것과 따라서 항고혈압제의 선택에서 비용을 고려하는 태도가 필요하리라 본다.

감사의 말씀

본연구는 과학기술부/KISTEP 지원 숙명여자대학교 연구기반 확충사업 연구비에 의해 수행되었으므로 이에 감사드립니다.

문 헌

1. Hopkins PN, Williams RR. Identification and relative weight of cardiovascular risk factors. *Cardiol Clin.* 1986; 4: 300-310
2. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood Pressure, stroke, and coronary heart disease, part 1: prolonged differences in blood pressure prospective observational studies corrected for regression dilution bias. *Lancet.* 1990; 335: 650-774
3. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood Pressure, stroke, and coronary heart disease, part 2: short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet.* 1990; 335: 827-838
4. The Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood pressure. The 6th report of the National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood pressure(JNC VI). *Atch Intern Med.* 1997; 2413-2446
5. Messerli FH, Ventura HO. Cardiovascular pathophysiology of essential hypertension: a clue to therapy. *Drugs.* 1985; 30 Suppl 1: S25-S341
6. Bobik A, Campbell JH. Vascular derived growth fac-

- tors cell biology, pathophysiology and pharmacology. pharmacological reviews. 1993; 45: 1-31
7. 전재은. 고혈압치료의 실제: 새로운 guideline 및 약제의 선택. 대한내과학회지. 1999; 57(4): 817-822.
 8. 강재현, 유선미, 오현주, 전옥희, 유태우, 허봉렬. 고혈압 초진시 선택된 초치료제처방 및 임상검사항목의 분석: 1998년 전후의 가정의학과 전공의 비교 및 1988년 이후의 가정의학과와 내과 전공의의 비교. 가정의학회지. 1992; 13(5): 402-409
 9. 백승호, 조홍준. 종합병원에 근무하는 내과와 가정의학과 전문의의 고혈압 관리형태. 가정의학회지. 1997; 18(8): 793-800
 10. 김옥선, 김보영, 최형욱, 유덕심. 고혈압환자에서 항고혈압제의 사용경험. 병원약사회지. 1995; 12(2): 98-102
 11. 주은희, 서세민, 이용복, 고익배. 항고혈압약물 사용 실태조사. 병원약사회지. 1995; 12(2): 113-120
 12. 김옥선, 이연수, 김보영, 손혜란, 유덕심, 김형규. 고혈압이 있는 신장질환 환자에서 항고혈압제의 사용경험. 병원약사회지. 1995; 12(1): 28-32
 13. Psaty BM, Savage PJ, Tell GS, Polak F, Hirsch CH, Gasdin JM, et al. Temporal Patients of Antihypertensive Medication Use Among Elderly Patients. JAMA. 1993; 270(15): 1837-1841
 14. Psaty BM, Savage PJ, Tell GS, Polak F, Hirsch CH, Gasdin JM, et al. Temporal Patients of Antihypertensive Medication Use in older adults 1989 through 1992. JAMA. 1995; 273(18): 1436-1438
 15. David S, Julio L. Trend in Antihypertensive Drug Use in the United States. JAMA. 1997; 278: 1745-1748
 16. Teri A, Jeffrey A, Curt D, Bruce M, Paul K, William B. Trends in pharmacologic Management of Hypertension in the United States. Arch Intern Med. 1995; 155: 829-837
 17. Julian A, Nigel G, Leila I, et al. A Randomized, Double-Masked Comparison of the Antihypertensive Efficacy and Safety of Combination Therapy with Losartan and HCTZ versus Captopril and HCTZ in Elderly and Younger Patients. Current Therapeutic Research. 1996; 57(5): 392-407
 18. Marco P, Bruce P, Michael A, et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2000; 356: 1949-54