

고혈압이 조절 안 되는 원인과 대책

울산대학교 의과대학 서울아산병원 심장내과

박 종 훈

Resistant hypertension: Causes and management

Chong Hun Park, M.D.

Department of Internal Medicine, University of Ulsan University Collage of Medicine,
Asan Medical Center, Seoul, Korea

Resistant hypertension is defined as when the blood pressure cannot be reduced to below 140/90 mmHg in patients who are adhering to an adequate and appropriate triple drug regimen that includes a diuretic, in near full doses. Before changing or increasing the antihypertensive medication, several factors should be checked. A careful evaluation of the patient's adherence to therapy and adequate measurement of blood pressure are needed to exclude pseudoresistance secondary to poor medical adherence or white coat hypertension. Patients should be asked regularly about medications or substances that could interfere with blood pressure control. Successful treatment requires the identification of causes and a reversal of life style factors contributing to treatment resistance. Diabetes, chronic kidney disease, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, high salt intake, obesity, and alcohol abuse are frequent causes of uncontrolled hypertension in Korea. The diagnosis and appropriate treatment of secondary hypertension is also needed. When multiple medications are used, vasodilators are the most commonly used antihypertensive drugs that cause subsequent fluid retention or sympathetic tone elevation. Adequate, effective, and sufficient diuresis and catecholamine suppression are needed for patients who do not respond to several vasodilators. (Korean J Med 76:398-401, 2009)

Key Words: Resistant hypertension; Refractory hypertension

서 론

국제 고혈압 학회의 정의¹⁾에 따르면 이뇨제를 포함한 세 가지 이상의 약물을 충분히 적절하게 투여하고 있음에도 불구하고 혈압이 140/90 mmHg 이하로 조절 되지 않는 고혈압을 저항성 고혈압(resistant hypertension)이라 한다.

환자의 특성

저항성 고혈압을 나타내는 환자는 고령인 경우가 많고, 기본혈압이 높은 경우, 비만, 염분을 과량 섭취한 경우, 만성

신장질환, 당뇨, 좌심비후가 있는 예들을 들 수 있다(표 1). 프레밍햄 연구에서 보여주듯이 확장기 혈압은 90%에서 90 mmHg 미만으로 조절되었으나 수축기 혈압이 140 mmHg 이하로 조절은 49%에 불과하였고, 60세 이하에서 수축기 혈압의 조절률이 60%를 넘는데 반하여 75세의 고령에서는 40% 미만의 조절률을 보였다²⁾. 연령 다음으로 수축기 혈압이 잘 조절되지 않을 것을 보여주는 예측인자는 좌심비후와 비만이다. ALLHAT 연구에서 고령 수축기 기본혈압이 높은 것, 좌심 비후, 비만은 모두 두 가지 이상의 혈압약이 필요한 것의 예측인자였으며 크레아티닌치가 1.5 mg/dL 이상인 만성

Table 1. Patient characteristics associated with resistant hypertension

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

신장 질환이나 당뇨병 혹은 여성 등도 혈압 조절에 저항을 보이는 인자들이다³⁾.

위 저항성(Pseudoresistance)

진료실 밖에서는 혈압이 조절되고 있으나 진료실에서는 혈압이 높은 백의 고혈압 환자가 있다. 진료실 확장기 혈압이 90에서 104 mmHg인 환자의 약 20%는 24시간 혈압측정에서 정상이다. 백의고혈압은 24시간 활동혈압 측정이나 자가혈압 측정을 통해 구별할 수 있다. 혈관의 심한 경직으로 인해 실제 동맥 내의 압력보다 수은 혈압계로 측정된 혈압이 높은 경우를 노인 환자 또는 당뇨가 있는 환자, 만성 신부전 환자들에서 흔하지는 않지만 볼 수 있다. 이러한 동맥의 심한 경직을 보이는 환자들은 Osler's maneuver를 통해 수축기 압력보다도 높게 수은혈압계 커프 압력을 올렸으나 박동은 없는 동맥이 촉지되면 혈관의 심한 경직으로 인해 혈관이 커프 압력으로 눌러지지 않아 수축기 혈압이 높게 측정되는 것을 의심할 수 있으나 정확하게 하려면 직접 동맥 내 압력을 측정해보아야 한다⁴⁾.

이러한 위저항성에서는 과잉 약물투여가 일어날 수 있기 때문에 혈압약이 증량되었음에도 불구하고 혈압은 내려가지 않을 때 기립성 저혈압 증상을 보이는지 세심히 살펴보고 혈압과 비교하여 표적장기 손상이 없거나 적은 경우에는 위저항성을 염두에 두는 것이 필요하다.

치료를 잘 받지 않은 것(Nonadherent to therapy)

고혈압약을 잘 먹고 있지 않은 것은 저항성 고혈압의 중요한 원인으로 혈압이 조절되지 않는 환자에서 약물에 대한 순응도를 체크하는 것은 의사가 해야 할 일중 하나이다. JNC 6차 지침에서 환자의 고혈압 치료에 대한 순응도를 높이기 위해 의사가 해야 할 일에 대한 지침을 정리하면 표 2와 같다⁵⁾.

Table 2. Guidelines⁵⁾ to improve patient adherence to anti-hypertensive therapy

Be aware of signs of patient non-adherence to antihypertensive therapy
Establish the goal of therapy: to reduce blood pressure to target levels with minimal or no adverse effects
Educate patients about the disease, and involve them and their families in its treatment
Have them measure blood pressure at home
Maintain contact with patients; consider telecommunication
Keep care inexpensive and simple
Encourage lifestyle modification
Integrate pill-taking into routine activities of daily living
Prescribe medications according to pharmacologic principles, favoring long-acting formulations
Be willing to stop unsuccessful therapy and try a different approach
Anticipate adverse effects and adjust therapy to prevent, minimize, or ameliorate side effects
Continue to add effective and tolerated drugs, stepwise, in sufficient doses to achieve the goal of therapy
Encourage a positive attitude about achieving therapeutic goals

Table 3. Medications that can interfere with blood pressure control

NSAID (nonsteroidal anti-inflammatory agents)
Selective COX-2 inhibitors
Stimulants (methylphenidate, dexamethylphenidate, dextroamphetamine, amphetamine, methamphetamine, modafinil)
Alcohol
Oral contraceptives
Cyclosporine
Erythropoietin
Licorice
Ephedra
Anabolic steroids
Caffeine
Nicotine
Chlorpromazine
Corticosteroids
MAO inhibitors
Tricyclic antidepressants

혈압 조절을 저해할 수 있는 약물들⁶⁾

비스테로이드계 소염제를 필두로 하여 여러 종류의 진통소염제, 교감신경계 약물, 각성제, 알코올, 카페인, 니코틴 등과 스테로이드제제, 경구피임제, 감초 마황과 같은 한약물질, 체중 감소를 위해 사용되는 약품규제를 받지 않는 건강

Table 4. Secondary causes of resistant hypertension

Sleep apnea
Renal parenchymal disease
Primary aldosteronism
Renal artery stenosis
Pheochromocytoma
Cushing syndrome
Hyperparathyroidism
Coarctation of aorta
Intracranial tumor

보조제[특히 에페드린(마황) 성분이 포함되어 있는 체중감소제], 에리스로포이에틴, 한약 보약에 포함되어 있는 알도스테론양 물질, 클로르프로마진, MAO 억제제, 삼환계 항우울제, 이식 후 사용되는 사이클로스포린 등은 혈압을 상승시킨다.

약물 이외의 질환으로써 저항성 고혈압을 일으킬 수 있는 원인으로는 수면 시 무호흡증, 신장질환, 일차성 알도스테론증, 신동맥협착, 갈색종, 쿠싱증후군, 부갑상선 기능 항진증, 대동맥축착, 두개강 내 종양 등이 있으며(표 4)와 같다⁶⁾.

이들에서는 환자의 병력과 적절한 검사가 진단의 열쇠가 된다.

적절한 치료와 대책

Taler 등⁷⁾은 저항성 고혈압 환자를 용적과다, 카테콜아민 항진, 말초저항의 증가 세군으로 분류하여 저항성 고혈압 환자 치료의 기준으로 하였다. 부종이나 경정맥압의 상승 등을 보아 용적상태를 판단하고, 심박수가 84회가 넘으면 카테콜아민항진군으로, 부종이나 용적과다가 없으면서 심박수가 84회 미만이면 말초저항군으로 정하여 여기에 대한 대책으로 각각 이노제, 베타차단제, 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제를 투여하였다^{7,8)}.

용적과다로 인한 저항성 고혈압: 그 대책은 이노제

저항성 고혈압에서 용적과다의 중요성은 잘 알려져 있다⁹⁾. 고혈압에서 혈관 확장제의 사용은 이차적으로 용적의 축적을 유발한다⁷⁻¹⁰⁾. 또한 고혈압 환자에서는 압력과 염분배출 관계가 비정상적인 경우가 많은데 이들에서 혈압이 내려가면 이차적인 나트륨의 저류가 일어나게 된다¹¹⁾. 뿐만 아니라 저항성 고혈압 환자에서는 알도스테론이 증가되어 있는 경우가 많다¹²⁾. 이러한 원인들로 인하여 대부분의 만성 신질환이 있는 저항성 고혈압 환자들은 용적과다 상태에 빠져 있다. 충분한 이노작용을 얻기까지에는 이노제의 용량 조절과

시간이 필요하다⁸⁾. 이노제의 증량으로 충분한 이노작용을 얻지 못하는 경우도 있는데 이때에는 염분제한이 필요하고 이노제의 반감기가 짧은 경우에는 하루 두 번에 나누어 투여하면서 용량을 증량하여 용적과다가 충분히 교정되도록 한다.

이노제의 사용

Hydrochlorothiazide 50 mg과 chlorthalidone 25 mg을 일일 용량으로 비교하였을 때 chlorthalidone이 야간 혈압에서 강압 효과가 뚜렷하여 24시간 혈압조절에서 우세하여 저항성 고혈압에서 chlorthalidone의 사용이 선호되어 권장되었다^{13,14)}. 크레아티닌 청소율이 분당 30 mL 이하인 경우에는 loop 이노제가 필요하게 되는데 furosemide는 반감기가 짧아 하루에 2회 이상 투여가 필요하다. 이에 대체품으로 반감기가 긴 torsemide를 사용할 수 있다⁹⁾.

저항성 고혈압 환자에서 일차성 알도스테론증이 높은 빈도로 보고되고 있다. 여러 고혈압 약제를 복용함에도 혈압 조절이 되지 않을 때 mineralocorticoid 수용체 길항제의 투여는 혈압조절에 도움을 줄 수 있다.

하루 12.5 mg에서 50 mg의 sprironolactone 투여로 수축기 혈압 25 mmHg 확장기 혈압 12 mmHg의 강압효과가 있다¹⁵⁾. Amiloride는 원위수뇨관에 작용하는 sodium 경로 길항제로 간접적인 알도스테론 길항제이다. Amiloride/hydrochlorothiazide 복합제로 기존의 이노제를 대체하였을 때 수축기 31 mmHg 확장기 15 mmHg의 강압효과를 보인 보고가 있다¹⁶⁾.

교감신경계의 항진으로 인한 저항성 고혈압 그 대책은 베타차단제

이노제와 직접적인 혈관확장제는 카테콜아민의 분비를 자극하여 빈맥을 유발한다. 여러 가지의 항고혈압 제제를 복용 중에 있으면서 혈압이 조절되지 않고 빈맥이 있으면 용적과다와 더불어 교감신경계가 항진되어 있지 않은가 생각해 볼 필요가 있다⁸⁾. 여러 가지 항고혈압제를 복합적으로 사용할 때 환자의 반응은 어떻게 나타날지 예측하기 어려우므로 경과를 보아가며 적절한 용적상태와 교감신경계 항진, 혈관 저항을 고려한 약물의 조절이 필요하다.

요 약

어떤 고혈압 환자에서는 부작용 없이 목표 혈압에 도달하기 어려운 경우도 있을 수 있다. 그러나 단순히 고혈압 약물을 증량하기 전에 살펴보아야 할 요소와 단계가 있다. 혈압

측정 시 혈압이 정확하게 측정되었는지 백의 고혈압이나 백의 효과는 없는지 확인한다. 환자가 자신의 적정한 혈압조절과 유지를 위한 마음가짐을 가지고 있으며 치료에 적극적으로 참여하기 위해 의사와 의사소통이 잘되고 있는지 생각해 보고 항고혈압 약물을 잘 복용하도록 한다. 약물요법뿐만 아니라 체중조절 식이염분의 제한, 알코올 절제와 같은 비약물요법도 충분히 노력할 가치가 있음을 인식하도록 한다.

이차 고혈압의 원인이 되는 질환에 대한 병력청취와 이에 대한 진단검사를 한다. 혈압을 상승시킬 수 있는 약물을 같이 복용하고 있지 않은지 체크한다. 복합적인 다수의 항고혈압 약제를 복용 중에는 혈관확장제의 과다사용으로 인해 용적과부하 또는 교감신경계의 이차적 항진이 일어났는지 살펴보고 충분한 이노제 사용과 적절한 베타차단제를 사용한다. 이노제는 반감기, 작용기전, 신기능 상태를 고려하여 적절히 선택하고 알도스테론 차단제도 고려한다. 그러나 무엇보다도 필요한 요소는 환자의 혈압조절에 대한 순응도를 높이기 위한 전반적인 배려일 것이다.

중심 단어: 저항성고혈압

REFERENCES

- 1) Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 17:151-183, 1999
- 2) Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Rocella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 36:594-599, 2000
- 3) Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, Black HR, Hamilton BP, Holland J, Nwachuku C, Papademetriou V, Probstfield J, Wright JT Jr, Alderman MH, Weiss RJ, Piller L, Bettencourt J, Walsh SM. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering and treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens* 4:393-404, 2002
- 4) Messerli FH, Ventura HO, Amodeo C. Osler's maneuver and pseudohypertension. *N Engl J Med* 312:1548-1551, 1985
- 5) Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 157:2413-2446, 1997
- 6) Barenbrock M, Rahn KH. Resistant hypertension. In: Mancia G, Chalmers J, Julius S, Saruta T, Weber M, Ferrari A, Wikinson I, eds. *Manual of hypertension*. p. 614-620, London, Churchill Livingstone, 2002
- 7) Taler S, Textor S, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension* 39:982-988, 2002
- 8) Hirsch S. A different approach to resistant hypertension. *Clev Clin J Med* 74:449-456, 2007
- 9) Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. *Hypertension* 51:1403-1419, 2008
- 10) De Nicola L, Minutolo R, Bellizzi V, Zoccali C, Cianciaruso B, Andreucci VF, Fuiano G, Conte G. Achievement of target blood pressure levels in chronic kidney disease: a salty question? *Am J Kidney Dis* 43:782-795, 2004
- 11) Kaplan N. Resistant hypertension. *J Hypertens* 23:1441-1444, 2005
- 12) Calhoun D. Aldosteronism and hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol* 1:1039-1045, 2006
- 13) Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB, Bergus GR. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 47:352-358, 2006
- 14) Sica DA. Chlorthalidone: has it always been the best thiazide-type diuretic? *Hypertension* 47:321-322, 2006
- 15) Ouzan J, Pérault C, Lincoff AM, Carré E, Mertes M. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens* 15:333-339, 2002
- 16) Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 22:2217-2226, 2004