

저항성고혈압의 원인, 치료, 임상적 중요성 및 국내 현황

연세대학교 의과대학 심장내과 이찬주, 박성하*
질병관리본부 국립보건연구원 심혈관질환과 이승희, 이정원, 김원호*

*교신저자 : shpark0530@yuhs.ac, 02-2228-8455
jhkwh@nih.go.kr, 043-719-8650

초 록

전체 고혈압 환자 전체 고혈압 환자의 10~20%가 저항성고혈압 환자인 것으로 알려져 있다. 일반적인 고혈압 환자들에 비해 저항성고혈압 환자들에서 심혈관질환 발생의 위험도가 높기 때문에 철저한 사전 원인 감별 및 혈압 조절이 필요한 상황임에도 불구하고 국내 저항성고혈압 환자 대상 예방관리, 진단 및 치료를 위한 관련 연구는 매우 부족한 실정이다.

이에 질병관리본부 국립보건연구원에서는 2018년부터 저항성고혈압의 적정 진단 및 관리를 위한 근거 창출을 위해 저항성고혈압 환자 등록사업을 수행 중이다. 본 연구는 국내 12개 기관이 참여하였고, 20세 이상의 저항성고혈압 환자들을 대상으로 등록을 진행하고 있는 사업으로 대상군에서 약제 사용력, 질병력을 조사하고 혈액 및 뇨 검사를 실시하였다. 진료실 혈압, 24시간 활동 혈압, 가정 혈압을 측정하였으며, 각 측정 방법의 목표 혈압 기준(진료실 혈압 <140/90 mmHg, 24시간 활동 혈압 검사의 낮 시간 평균 혈압 <135/85 mmHg, 가정 혈압 <135/85 mmHg)에 따라 조절군과 비조절군의 비율을 분석하였다. 2년차까지 등록된 총 420명의 저항성고혈압 환자들의 평균 나이는 60.8세였으며 남자가 239명 (56.9%)이었고, 대사성 질환의 동반 비율이 높게 나타났다. 진료실 목표 혈압이 140/90 mmHg 미만으로 조절되고 있는 환자는 206명 (49.0%)이었으나 진료실 바깥 목표 혈압이 낮 평균 혈압이나 가정 혈압 중 하나라도 목표 혈압에 도달하지 못한 가면성 비조절 고혈압 환자는 136명 (66.1%)으로 높게 나타났다.

본 연구를 통해 진료실에서 혈압이 잘 조절되는 저항성고혈압 환자라도 진료실 바깥 혈압이 목표 혈압에 도달하지 못하는 경우가 빈번히 나타남을 확인하였다. 따라서, 저항성고혈압 환자에서 적극적인 진료실 바깥 혈압 측정을 통한 지속적인 관리가 필요하다.

주요 검색어 : 저항성고혈압, 진료실 혈압, 진료실 바깥 혈압, 심혈관질환

들어가는 말

우리나라 전체 인구의 고혈압 유병률은 약 20~30%로 추정하고 있으나, 2019년 대한고혈압학회가 발표한 「고혈압 Fact Sheet 2019」에서 30세 이상 인구(연령표준화)에서의 고혈압 유병률은 2018년 기준 28.3%에 이른다고 발표를 한바 있다(국민건강영양조사, 1998~2018). 이들 중 남성 유병률이 33.2% 인데 반해 여성 유병률은 23.1%로 낮았다. 고혈압은 당뇨병, 이상지질혈증 및 흡연과 함께 심혈관질환 발생의 가장 주요한 위험요인으로 알려져 있다[1]. 특히, 고혈압은 초기에 진단 선별을 통해 관리 또는 치료하는 경우 심근경색증, 뇌졸중, 심부전, 심지어

동맥경화 등의 발생 위험과 합병증 발생으로 인한 사망을 현저하게 낮출 수 있는 것으로 보고되고 있다[2]. 고혈압의 예후는 목표 혈압 이하로의 혈압 조절에 의해 달라지며, 최근에는 혈압 강하 효과가 우수하고 부작용이 적으며 심혈관질환의 예방효과가 입증된 다양한 항고혈압제들의 사용으로 혈압 조절이 훨씬 용이해졌다. 고혈압 환자의 80~85%에서 1~3개 약제의 복용 및 적절한 생활습관 조절을 통해 목표 혈압 이하로 혈압 조절이 잘되고 있지만, 나머지 약 15%는 적절한 약물치료에도 불구하고 혈압 조절이 안 되거나 더 많은 약제를 사용해야만 혈압이 조절되는 특성을 나타내는 저항성고혈압 환자들이다[3].

저항성고혈압은 1) 이노제를 포함한 3가지 이상의 항고혈압제를 적절한 용량¹⁾으로 병용하여 사용하였음에도 불구하고 목표 혈압에 도달하지 못하는 경우와 2) 4가지 이상의 항고혈압제를 사용해야만 목표 혈압에 도달하는 경우로 정의된다[4]. 일반적으로 치료 목표 혈압은 진료실 혈압 140/90 mmHg, 24시간 활동 혈압의 낮 평균 혈압과 가정 혈압의 평균 혈압은 135/85 mmHg이다.

저항성고혈압의 발생 원인으로 고령, 비만, 염분의 과량 섭취, 지나친 음주 및 당뇨병, 신장 질환, 좌심실 비대 등이 알려져 있으나, 발생 기전이나 원인은 아직까지 정확하게 밝혀져 있지 않다. 특히, 만성신장질환자의 약 50% 이상에서 저항성고혈압의 임상적 특성을 보이고 있어 환자의 예후관리 및 치료 효과성을 저해하는 주요 요인으로 알려져 있다[5].

저항성고혈압이 임상적으로 문제가 되는 또 다른 이유는 다음과 같다. 저항성고혈압을 가진 환자들의 경우, 첫째, 장기간 목표 혈압 이하로 혈압 조절이 안되어 향후 심혈관질환의 발생 위험을 증가시키기 때문이며, 둘째, 심혈관질환 발생 위험을 올리는 다양한 동반 질환들이 높게 나타나기 때문이다. 실제로, 다양한 많은 연구들에서 저항성고혈압 환자들의 말기 신부전증의 위험이 32%, 허혈성 심장질환의 위험이 24%, 심부전증의 위험이 46%, 그리고 뇌졸중의 위험이 14% 증가한다고 보고되어진바 있다[6,7].

다음은 고혈압 조절을 저해하는 몇 가지 요인들이다.

1. 약물 순응도

낮은 약물 순응도는 고혈압 조절을 어렵게 만드는 가장 주된 원인 중 하나이다. 고혈압은 증상이 없고 오랜 기간 매일 약을 복용해야 되기 때문에 순응도(약물복용습관)를 유지하기가 쉽지 않으며, 여러 연구 결과에서 고혈압 환자의 50~80%가 약을 제대로 복용하지 않는 것으로 보고되고 있다[8,9]. 따라서 혈압 조절이 안 되는 환자의 경우라도 저항성고혈압으로 정확하게 진단하기 위해서는 약물 복용에 대한 순응도를 우선적으로 확인하는 것이 중요하다.

2. 백의 효과(White coat effect)

백의 효과란 말 그대로 백의를 입고 있는 의료진 앞에서만 혈압이 상승한다는 의미로 약물치료를 받고 있는 고혈압 환자들 중 진료실 혈압은 높는데 진료실 외 혈압은 목표 혈압 이하로 조절되고 있는 경우를 일컫는다. 진료실 혈압 140/90 mmHg 이상이면 낮 동안 활동성 혈압은 135/85 mmHg 미만으로 정의되는 백의 고혈압 환자는 전체 고혈압환자의 약 15~25%를 차지하고 있다고 보고된 바 있다[10]. 따라서 진료실 혈압이 높더라도 반드시 24시간 활동 혈압이나 가정 혈압을 활용하여 진료실에서만 혈압이 올라가는 건 아닌지 정확한 확인이 필요하다.

3. 적절치 못한 생활습관

비만, 음주 및 과도한 염분섭취는 고혈압 조절을 저해하는 주요 원인들이다[11,12]. 비만은 당뇨, 대사증후군 및 이상지질혈증 발생의 주요 위험요인으로 잘 알려져 있고, 이로 인한 심혈관질환 발생 위험 증가에 밀접하게 관련되어 있음이 잘 알려져 있다. 더욱이, 비만은 염분에 대한 민감도의 증가, 교감신경의 활성화 및 레닌-안지오텐신-알도스테론계(Renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)의 활성화 등을 통해 혈압을 상승시켜 저항성고혈압을 유발하는 것으로 보고된 바 있다[13]. 또한, 비만은 수면 무호흡증의 발생 위험을 증가시키고, 이는 혈압 상승 및 혈압 조절을 저해하는 주요 원인으로 최근에 보고 된 바가 있다. 실제 한 연구 결과에서 체중 10kg 감소 시 수축기 혈압이 최대 20 mmHg까지 감소한다고 보고하고 있어 적절한 체중 관리가 혈압 조절에 반드시 필요함을 보여주고 있다[14]. 그러나 비만과 저항성고혈압 발생 간의 관련성과 조절기전 등은 아직 정확하게 알려져 있지 않다.

1) 최적용량(Optimal dose): 최대용량(Maximal dose)을 의미하지 않음.

표 1. 혈압 조절을 방해하는 약물들

• 스테로이드	• 경구용 여성호르몬
• 비스테로이드계 소염진통제	• 사이클로스포린(Cyclosporine)
• 혈관수축제	• 에리스로포이에틴(Erythropoietin)
• 각성제	• 감초
• 알코올	• 항우울제

한편, 염분의 과도한 섭취와 지나친 음주 역시 저항성고혈압 발생의 원인이 되는 것으로 알려져 있어, 적절한 이뇨제의 사용과 염분 제한, 그리고 금주 등 생활습관 개선이 반드시 필요하다. 먼저, 과도한 염분 섭취는 혈압 조절 저해의 중요한 원인이 된다고 알려져 있으며, 고혈압 환자에서 염분 섭취를 제한할 경우 유의한 혈압 감압 효과가 있는 것으로 확인되고 있다[15,16]. 특히, 나이가 많거나, 신장기능이 저하되어 있는 사람에서 염분 섭취가 혈압 상승에 미치는 효과가 더 크다고 보고되고 있어 사전 예방관리를 통한 염분 섭취를 줄이는 것이 필요하다[17]. 실제, 고혈압 환자들에서 1일 평균 염분 섭취량을 4.6g 줄인 결과 평균 혈압이 5.06/2.70 mmHg가 감소하는 것으로 보고된 바 있고, 반면, 혈압이 정상인 사람들을 대상으로 18개월 동안 1일 염분 섭취량을 2g 감소시키게 한 후 7년 동안 추적 관찰한 결과, 고혈압 발생률이 35%까지 감소되는 것으로 보고된 바 있다[18]. 현재, 우리나라의 나트륨 섭취량은 2018년 3,255 mg에 이르는 것으로 이는 1998년에 비해 2/3 수준으로 감소된 양이지만 세계보건기구(WHO)에서 권장하는 나트륨 하루 권장 섭취량 2,000 mg에 훨씬 웃도는 수준으로 이를 통해 한국인에서의 염분 섭취 제한은 매우 힘든 건강 실천 목표임을 알 수 있다[19]. 하지만, 염분 섭취를 조금만 줄여도 혈압 조절효과가 큰 것으로 나타나고 있어 대국민 교육 및 홍보 등을 통한 실천력 제고를 위한 노력이 필요하다. 그뿐만 아니라, 염분 섭취는 혈압 수준과 독립적으로 뇌졸중, 심비대, 당뇨병 발생과 매우 밀접하게 관련되어 있으며 특히, 심부전증이 동반된 환자들에서는 심부전증의 악화와 밀접하게 연관된 것으로 알려져 있다[20].

4. 혈압 조절 방해 약물 복용

혈압을 상승시키거나 혈압 약의 작용을 방해하는 약물들의 복용으로 혈압 조절이 제대로 안 되는 경우가 경우가 많다[21]. 이에 해당하는 대표적인 약물로는 스테로이드, 비스테로이드계 소염진통제(Nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)를 비롯해 감기약, 경구피임약, 사이클로스포린(Cyclosporine), 에리스로포이에틴(Erythropoietin), 심지어 한약재인 감초 등이 있다(표 1). 특히, 비스테로이드계 소염진통제는 관절염 등의 통증 완화 목적으로 많이 사용되는 약물들로 평소 혈압 조절이 잘 되던 사람이 갑자기 혈압 조절이 안 될 경우에는 이러한 약물들의 복용 여부를 반드시 확인하는 것이 중요하다.

5. 이차성 고혈압

고혈압 환자의 대부분은 유전적인 요인, 환경적인 요인, 그리고 나이 등의 요인에 의해 혈압이 상승하는 본태성 고혈압 특성을 가지는 반면, 약 10%의 고혈압 환자들은 직접적인 원인질환을 갖는 이차성 고혈압 특성을 보이고 있다[22]. 실제, 조절이 잘 안 되는 고혈압 환자들에서는 이차성 고혈압의 동반빈도가 상대적으로 높기 때문에, 중등도 이상의 고혈압 환자나 고혈압이 잘 조절되던 환자에서 갑자기 혈압이 상승하는 경우에는 이차성 고혈압의 동반여부를 반드시 검사해야 한다. 가능한 원인들로는 폐쇄성 수면 무호흡증, 만성신장질환, 신동맥 협착에 의한 신동맥성 고혈압, 일차성 고알도스테론혈증(Primary aldosteronism), 갈색세포종(Pheochromocytoma), 갑상선 항진증, 갑상선 저하증, 부갑상선 항진증, 쿠싱증후군 등이 있다.

따라서 위에서 제시한 여러 저해요인들에 의한 고혈압 조절에 어려움이 나타나는 경우와 함께 문진, 진찰 검사, 혈액검사 및 영상검사 등을 활용하여 진성 저항성고혈압을 사전에 진단하고 판별하는 것은 매우 중요하다. 우선, 약물 순응도 및 생활습관 평가를 위해 문진과 신체검사를 하게 되고 가정 혈압이나 24시간 활동 혈압 측정을 통해 환자의 정확한 혈압 상태를 평가한다. 혈압 상승을 유발하는 약물을 복용하는 경우 진료 및 처방 지침에 따라 그 약제 사용을 중단시키거나 대체약물로 변경해야 하고, 그 외 이차성 고혈압 특성을 보이는 환자의 경우에는 보다 정밀한 검사를 실시해야 한다. 또한, 저항성고혈압은 이노제(염분 배출촉진)를 반드시 포함한 3제 이상의 고혈압 약물을 복용하면서도 조절이 안 되는 고혈압이므로, 이노제 사용 여부는 저항성고혈압 진단의 중요한 판별 기준이라 할 수 있다.

저항성고혈압 환자들은 일반 고혈압 환자들보다 심혈관질환 발생률이 현저하게 높기 때문에, 일반 고혈압 환자들보다 더욱더 철저하게 관리되어야 한다. 미국, 유럽, 일본 등은 각 나라별 연구 결과들을 바탕으로 저항성고혈압 환자들의 관리를 위한 진료지침을 마련하여 사용하고 있다. 국내에서도 국외 진료지침을 기반으로 한국인 저항성고혈압 환자들의 특성을 고려한 예방, 관리, 치료 등에 대한 진료 및 치료지침을 마련하여 사용하고 있다. 그러나 한국인에 적절한 진료지침 마련을 위한 근거 생산 연구들은 여전히 미흡한 수준으로, 아직까지 대부분 소규모 대상의 연구이고, 추적 관찰 기간이 짧거나 다른 인종 대상 고혈압 연구의 파생 결과를 바탕으로 하고 있어 한국인에 적절한 진료지침이 마련되었다고 하기에는 한계가 있다고 할 수 있다. 많은 연구에서, 저항성고혈압은 사회적, 환경적 요인에 의해서 영향을 크게 받는 것으로 알려져 있고 특히, 나라별, 인종별 차이에 따라 진단기준, 진료 또는 치료 효과가 다른 것으로 보고되고 있다. 따라서 국내 저항성고혈압 환자의 적절한 치료를 위해서는 한국인을 대상으로 한 연구 결과를 바탕으로 체계적 진단 알고리즘 및 치료 가이드라인을 마련하고 제시하는 것이 필요하다. 이 일환으로 본 연구를 통해 국내 저항성고혈압의 원인, 치료, 현황 및 환자의 임상적 특성을 분석하고, 국내 상황에 알맞은 적절한 저항성고혈압 관리 방안 및 치료 가이드라인의 근거를 마련하고자 한다.

몸 말

질병관리본부 국립보건연구원 심혈관질환과는 2018년에 “저항성고혈압의 진단 및 관리를 위한 근거 창출”이라는 학술연구 개발용역과제를 기획 및 발주하여 저항성고혈압 환자들의 정밀 검사를 통한 원인 감별 진단의 토대를 마련하고 추적관찰을 통해 원인별 혈압 조절, 심혈관질환 합병증 발생 여부 등을 조사하기 위한 전향적 환자 등록 및 추적관찰 연구를 수행하고 있다. 본 연구에는 국내 12개 기관(연세대 세브란스병원, 동국대 일산병원, 가톨릭대 부천성모병원, 연세대 원주세브란스기독병원, 조선대병원, 서울대병원, 충북대병원, 계명대 동산병원, 영남대병원, 한양대병원, 부산대병원, 노원을지대병원)이 참여하고 있다.

1. 연구방법

가. 연구대상

20세 이상의 성인이면서, 고혈압을 진단받고 이노제를 포함한 서로 다른 계열의 항고혈압 약제 3개 이상 복용 중에도 진료실 혈압이 130/80 mmHg 미만으로 조절되지 못하는 환자 또는 이노제를 포함한 서로 다른 계열의 항고혈압 약제 4개를 복용 중인 고혈압 환자들을 모집/등록하였다. 등록 시 진료실 혈압, 가정 혈압, 24시간 활동 혈압 검사의 결측치가 없는 환자들을 분석의 대상자로 하였다.

나. 조사항목

환자 등록 시에 질병력, 약물 복용력에 대한 조사, 일반 혈액 및 일반화학 검사, 뇨 검사를 실시하였다. 진료실 혈압, 24시간 활동 혈압 검사는 dabl® Educational Trust에서 권고하는 기기를 이용하여 측정하였으며 환자가 보고하는 수면 및 기상 시간을 토대로 24시간 평균 혈압, 낮 평균 혈압, 밤 평균 혈압을 산출하였다. 가정 혈압은 7일 동안 매일 일정한 장소에서 일정한 시간에 아침에 2회, 저녁에 2회 측정하였다. 각 측정 방법에 따른 목표 혈압의 기준은 진료실

표 2. 대상자들의 기초 임상 정보(n=420)

변수명	결과
나이, 세	60.8±13.3
남성	239 (56.9%)
키, cm	163.9±9.7
몸무게, kg	75.7±15.5
체질량 지수, kg/m ²	28.0±4.2
현재 흡연 여부	64 (15.2%)
음주 여부	253 (60.2%)
당뇨	283 (67.4%)
이상지질혈증	417 (99.3%)
만성신장질환	29 (6.9%)
심부전	38 (9.0%)
심근경색	17 (4.0%)
협심증	91 (21.7%)
뇌졸중	40 (9.5%)
일과성 허혈	5 (1.2%)
BUN, mg/dl	18.8±11.6
Creatinine, mg/dL	1.0±0.3
Glucose, mg/dL	117.5±32.7
Total cholesterol, mg/dL	165.4±35.0
LDL-cholesterol, mg/dL	89.6±32.3
HDL-cholesterol, mg/dL	49.0±11.4
Triglyceride, mg/dL	166.8±103.4
Na+, mmol/L	140.9±3.8
K+, mmol/L	4.3±0.4
Urine albumin creatinine ratio	188.6±602.7

혈압 140/90 mmHg 미만, 24시간 활동 혈압 검사의 낮 시간 평균 혈압 135/85 mmHg 미만, 가정 혈압 135/85 mmHg 미만으로 하였고, 이들 각 목표 혈압 기준에 따라서 조절군과 비조절군으로 나누어 분석하였다. 진료실 혈압과 진료실 바깥 혈압(24시간 활동 혈압 검사의 낮 평균 혈압 또는 가정 혈압)의 조절 여부를 분석하여 진료실 혈압 기준으로는 조절군에 속하나 진료실 바깥 혈압 기준으로 비조절군에 속하는 경우를 가면성 비조절 고혈압(Masked uncontrolled hypertension)으로 정의하였다.

2. 연구결과

총 420명의 저항성고혈압 환자들을 대상으로 중간 분석을 수행한 결과는 다음과 같다.

가. 기초 임상 정보

전체 등록 대상자의 평균 나이는 60.8±13.3세였으며 남자가 239명 (56.9%)으로 여자보다 더 많은 것으로 나타났다. 체질량 지수는 28.0±4.2 kg/m²로 국내 기준으로 비만인 사람들이 주로 포함되어 있었고, 특히, 당뇨와 이상지질혈증을 동반하고 있는

표 3. 사용 중인 항고혈압제의 종류 및 개수(n=420)

변수명	결과
티아지드 계열 이뇨제	413 (98.3%)
레닌 안지오텐신계 차단제	406 (96.7%)
칼슘 채널 차단제	410 (97.6%)
베타 차단제	350 (83.3%)
알파 차단제	37 (8.8%)
스피로노락톤	72 (17.1%)
미녹시딜	2 (0.5%)
나이트라이트	6 (1.4%)
항고혈압제 개수	
3	61 (14.5%)
4	294 (70.0%)
5	54 (12.9%)
6	10 (2.4%)
7	1 (0.2%)

표 4. 진료실 목표 혈압(<140/90 mmHg)에 도달한 환자 중 진료실 바깥 목표 혈압별 도달률
(낮 평균 혈압 <135/85 mmHg 또는 가정 혈압 <135/85 mmHg)

	진료실 혈압<140/90 mmHg(n=206)	
	가정 혈압 <135/85 mmHg	가정 혈압 ≥135/85 mmHg
낮 평균 혈압 <135/85	70 (33.9%)	19 (9.2%)
낮 평균 혈압 ≥135/85	77 (37.4%)	40 (19.4%)

경우가 283명 (67.4%), 417명 (99.3%)으로 매우 높은 비율로 나타났고, 대부분 대사성 질환들을 동반하고 있었다(표 2).

나. 복용 중인 항고혈압제

티아지드(Thiazide) 계열 이뇨제, 레닌 안지오텐신계 차단제(Renin-angiotensin system blocker), 칼슘 채널 차단제(Calcium channel blocker)는 95% 이상의 환자들에서 사용 중이었으며, 이 약제들이 저항성고혈압 환자들에서 기본적으로 사용하는 3종류의 약제인 것을 확인하였다. 최신 가이드라인에서는 스피로노락톤(Spironolactone)을 저항성고혈압의 4번째 약제로 추가할 것을 권고하고 있으나 이번 연구를 통해 실제 진료 현장에서는 스피로노락톤은 17.1%의 사용 빈도를 보인 반면, 베타차단제(Beta blocker) 사용률이 83.3%에 이르는 것으로

나타났다. 294명 (70%)의 환자들이 4종류의 항고혈압제를 복용하고 있었으며, 65명 (15.5%)의 환자들은 5종류 이상의 항고혈압제를 복용하고 있었다.

다. 혈압 측정 방법에 따른 목표 혈압 도달률

본 연구에서 진료실 혈압이 140/90 mmHg 미만으로 조절되고 있는 환자는 206명 (49%)이었다. 그러나 이들에서 24시간 활동 혈압의 낮 혈압의 목표 혈압인 135/85 mmHg 보다 높은 경우는 117명 (56.8%), 가정 혈압의 목표 혈압인 135/85 mmHg 보다 높은 경우는 59명 (28.6%)이었다. 낮 시간 평균 혈압과 가정 혈압 중 하나라도 목표 혈압에 도달하지 못한 경우는 136명 (66.1%)이었다.

맺는 말

저항성고혈압을 가진 환자의 경우, 일반 고혈압 환자에 비해 임상적으로 표적장기 손상이 흔하게 나타나고 심혈관질환 발생 고위험군이 훨씬 많은 것으로 알려져 있다. 따라서 저항성고혈압이 의심되는 경우 약물 순응도에 문제가 없는지, 백의 고혈압은 아닌지, 생활습관에 이상은 없는지, 그리고 함께 복용하는 약물이나 식품은 어떠한지, 이차성 고혈압과 관련된 병력이나 의학적, 검사실 소견은 없는지 등을 확인한 후에 진성 저항성고혈압을 정확하게 진단하는 것은 예후관리 측면에서 중요하다. 특히, 저항성고혈압 환자 치료에 있어서 가장 중요한 점은 환자 특성에 따라 가장 적절한 이뇨제를 선택하고, 적절한 농도로 처방하여 치료하는 것이 매우 중요하기 때문에, 이를 위한 과학적 근거들이 충분히 생산될 필요가 있다.

현재 진행 중인 저항성고혈압의 진단 및 관리를 위한 근거 창출 연구의 중간 분석 결과에 따르면 국내 저항성고혈압 환자들이 상당히 높은 비율의 대사성 질환들을 동반하고 있다. 또한, 최신 가이드라인에서는 저항성고혈압의 네 번째 약제로 스피로노락톤(Spirolactone)의 사용이 권고되고 있으나 아직까지 국내 임상 현장에서 잘 반영되고 있지 않음을 알 수 있었다. 국내 저항성고혈압 환자 중에서 상당수가 진료실 목표 혈압에 도달하여 잘 치료되고 있는 것으로 보이나 진료실 바깥 목표 혈압에서는 치료 조절효과가 낮은 가면성 비조절 고혈압(Masked uncontrolled hypertension)이 높은 것으로 확인되었다. 가면성 고혈압 환자들의 경우, 심혈관질환 발생의 위험도가 유의하게 높기 때문에 진료실에서 혈압이 잘 조절되는 저항성고혈압 환자라도 적극적인 진료실 바깥 혈압 측정을 통해 실제로 혈압이 잘 조절되고 있는지 지속적인 관리가 필요하며 치료 계획 수립 시 이를 적극 반영해야 한다.

① 이전에 알려진 내용은?

전체 고혈압 환자 중에서 10~20%는 저항성고혈압으로 알려져 있으며, 일반 고혈압 환자들에 비해서 저항성고혈압 환자들에서 심혈관질환 발생 위험도가 높기 때문에 철저한 원인 감별 및 혈압 조절이 필요하다.

② 새로이 알게 된 내용은?

진료실 혈압 기준으로는 목표 혈압에 도달하여 잘 치료되고 있는 것으로 보이는 저항성고혈압 환자 중에서 상당수가 진료실 바깥 혈압의 기준으로는 목표 혈압까지 치료되지 않고 있는 가면성 비조절 고혈압 환자이다.

③ 시사점은?

국내 다기관에서 이루어지고 있는 저항성고혈압 전향적 추적관찰연구의 중간 결과로 국내 저항성고혈압 환자들의 약제사용 현황과 목표 혈압 도달 정도를 파악하였다. 향후 추가적인 환자 등록과 함께 한국인 특성에 따른 저항성고혈압 예방, 관리, 치료 등의 연구 결과 생산을 통하여 국내 저항성고혈압 환자들의 적정 진료 지침 개발에 기여 할 수 있을 것으로 기대한다.

참고문헌

- Olsen MH, Angell SY, Asma S, Boutouyrie P, Burger D, Chirinos JA, *et al.* A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *The Lancet*. 2016;388(10060):2665–2712.
- Lee CJ, Ryu J, Kim H-C, Ryu D-R, Ihm S-H, Kim Y-J, *et al.* Clinical benefit of treatment of stage-1, low-risk hypertension: Korean National Health Insurance Database analysis. *Hypertension*. 2018;72(6):1285–1293.
- Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension: incidence, prevalence, and prognosis. *Am Heart Assoc*; 2012.
- Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, *et al.* Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72(5):e53–e90.
- Kaplan NM. Resistant hypertension. *Journal of hypertension*. 2005;23(8):1441–1444.

6. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Reynolds K, Calhoun DA, Kalantar-Zadeh K, *et al.* Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney international*. 2015;88(3):622–632.
7. Wei F–F, Zhang Z–Y, Huang Q–F, Staessen JA. Diagnosis and management of resistant hypertension: state of the art. *Nature Reviews Nephrology*. 2018;14(7):428–441.
8. Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H, *et al.* Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *Journal of hypertension*. 2013;31(4):766–774.
9. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*. 2008;336(7653):1114–1117.
10. Gorostidi M, Vinyoles E, Banegas JR, de la Sierra A. Prevalence of white-coat and masked hypertension in national and international registries. *Hypertension Research*. 2015;38(1):1–7.
11. Booth III JN, Li J, Zhang L, Chen L, Muntner P, Egan B. Trends in prehypertension and hypertension risk factors in US adults: 1999–2012. *Hypertension*. 2017;70(2):275–284.
12. Polonia J, Martins L, Pinto F, Nazare J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal: changes over a decade. The PHYSA study. *Journal of hypertension*. 2014;32(6):1211–1221.
13. Sarzani R, Salvi F, Dessì–Fulgheri P, Rappelli A. Renin–angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans. *Journal of hypertension*. 2008;26(5):831–843.
14. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta–analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003;42(5):878–884.
15. Sarafidis PA, Bakris GL. State of hypertension management in the United States: confluence of risk factors and the prevalence of resistant hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2008;10(2):130–139.
16. Cappuccio FP, Markandu ND, Carney C, Sagnella GA, MacGregor GA. Double–blind randomised trial of modest salt restriction in older people. *The Lancet*. 1997;350(9081):850–854.
17. Eliyovich F, Weinberger MH, Anderson CA, Appel LJ, Bursztyn M, Cook NR, *et al.* Salt sensitivity of blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2016;68(3):e7–e46.
18. He FJ, Li J, MacGregor GA. Effect of longer–term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane database of systematic reviews*. 2013(4).
19. Korea Health Statistics 2018: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES VII–3)
20. He FJ, Burnier M, MacGregor GA. Nutrition in cardiovascular disease: salt in hypertension and heart failure. *European heart journal*. 2011;32(24):3073–3080.
21. Grossman E, Messerli FH. Drug–induced hypertension: an unappreciated cause of secondary hypertension. *The American journal of medicine*. 2012;125(1):14–22.
22. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, *et al.* Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51(6):1403–1419.

※ 이 글은 질병관리본부 국립보건연구원 심혈관질환과에서 발주한 다년도 과제 「저항성고혈압의 진단 및 관리를 위한 근거 창출(2018~2020)」을 통해 수행한 중간 연구결과의 주요 내용을 요약·정리하였습니다.

Abstract

Causes, treatment, clinical significance, and the current status of resistant hypertension in Korea

Lee Chan Joo, Park Sungha

Division of Cardiology, Severance Cardiovascular Hospital and Integrative Research Center for Cerebrovascular and Cardiovascular diseases, Yonsei University College of Medicine

Lee Seung Hee, Lee Joung-Won, Kim Won-Ho

Division of Cardiovascular diseases, Center for Biomedical Science, KNIH, KCDC

Hypertension (HTN), also known as high blood pressure (HBP), is a long-term medical condition in which the blood pressure (BP) in the arteries is persistently elevated. The prevalence of HTN in Korean adults is about 30.5%. Among patients with hypertension, 10-20% are reported to have resistant hypertension. Resistant hypertension is defined as BP that is controlled with the use of more than three medicines, one of which should be a diuretic.

Previous studies state that differential diagnosis and treatment of resistant hypertension are necessary because patients with resistant hypertension have a higher risk of cardiovascular disease than patients with well-controlled hypertension. However, applying these finding to the Korean context is challenging since there are few comparable studies on resistant hypertension in Korea. Therefore, to address this lack of research, the aim of this study was to exam the current status of resistant hypertension in Korea. This study recruited and enrolled 420 patients with resistant hypertension who were over 20 years of age from 12 tertiary hospitals in Korea. Past medical history and information on antihypertensive medications were investigated, and blood and urine tests were performed. In addition, office blood pressure (BP), out-of-office BP (ambulatory BP [24-hr BP, daytime BP, and nighttime BP] and home BP) were measured. The ratio of the control group and the non-control group was analyzed according to the target blood pressure of each BP measurement (office BP <140/90 mmHg; daytime BP <135/85 mmHg; home BP <135/85 mmHg). The mean age of the 420 resistant hypertensive patients enrolled up to the second year was 60.8 ± 13.3 years. Of these, the number of male patients was 239 (56.9%) and the accompanying rate of metabolic disease was high. There were 206 patients (49.0%) who had controlled office BP below the target BP of 140/90 mmHg. However, the number of patients with masked uncontrolled hypertension, defined as those who did not reach the target BP of out-of-office BP (either daytime mean BP or home BP [daytime BP $\geq 135/85$ mmHg or home BP $\geq 135/85$ mmHg]), was 136 (66.1%).

This study revealed that even in patients with resistant hypertension whose office BP is well- controlled, there are frequent cases in which out-of-office BP does not reach the target BP. Therefore, it is necessary to continuously monitor and evaluate whether resistant hypertension, both office and out-of-office BP, is well controlled through frequent measurements of out-of-office BP.

Keywords: Resistant hypertension, Office blood pressure, Out-of-office blood pressure, Cardiovascular disease

Table 1. Medications that can raise blood pressure

• Steroids	• Oral contraceptives
• Nonsteroidal anti-inflammatory drug	• Cyclosporine
• Decongestants	• Erythropoietin
• Stimulants	• Licorice
• Alcohol	• Antidepressants

Table 2. Baseline characteristics (n=420)

Variables	Results
Age, years	60.8±13.3
Male	239 (56.9%)
Height, cm	163.9±9.7
Weight, kg	75.7±15.5
Body mass index, kg/m ²	28.0±4.2
Current smoker	64 (15.2%)
Alcohol drinking	253 (60.2%)
Diabetes	283 (67.4%)
Dyslipidemia	417 (99.3%)
Chronic kidney disease	29 (6.9%)
Heart failure	38 (9.0%)
Myocardial infarction	17 (4.0%)
Angina	91 (21.7%)
Stroke	40 (9.5%)
Transient ischemic attack	5 (1.2%)
BUN, mg/dl	18.8±1.6
Creatinine, mg/dL	1.0±0.3
Glucose, mg/dL	117.5±32.7
Total cholesterol, mg/dL	165.4±35.0
LDL-cholesterol, mg/dL	89.6±32.3
HDL-cholesterol, mg/dL	49.0±11.4
Triglyceride, mg/dL	166.8±103.4
Na ⁺ , mmol/L	140.9±3.8
K ⁺ , mmol/L	4.3±0.4
Urine albumin creatinine ratio	188.6±602.7

Table 3. Type and number of antihypertensive drugs in use (n=420)

Variables	Results
Thiazide-like diuretics	413 (98.3%)
Renin-angiotensin system blocker	406 (96.7%)
Calcium channel blocker	410 (97.6%)
Beta blocker	350 (83.3%)
Alpha blocker	37 (8.8%)
Spirolactone	72 (17.1%)
Minoxidil	2 (0.5%)
Nitrate	6 (1.4%)
Number of medications	
3	61 (14.5%)
4	294 (70.0%)
5	54 (12.9%)
6	10 (2.4%)
7	1 (0.2%)

Table 4. Target out-of-office blood pressure (daytime blood pressure <135/85 mmHg or home blood pressure <135/85 mmHg) achievement rate in patients with office BP <140/90 mmHg

Office blood pressure <140/90 mmHg (N=206)		
	Home blood pressure <135/85 mmHg	Home blood pressure ≥135/85 mmHg
Daytime blood pressure <135/85 mmHg	70 (33.9%)	19 (9.2%)
Daytime blood pressure ≥135/85 mmHg	77 (37.4%)	40 (19.4%)