

## 고혈압 치료에 있어서 칼슘길항제의 효과와 안전성

연세대학교 의과대학 심장내과

정 남 식

칼슘길항제의 임상적사용은 이미 1960년대부터 시작이 되었는데, 1995년 Furberg와 Psaty 등이 후향적 관찰연구에서 단시간 작용성 칼슘길항제가 관상동맥질환이 있는 고혈압 환자에서 용량 의존적으로 사망률을 증가시킨다는 결과를 발표하여 칼슘길항제의 안전성에 대한 논란을 불러 일으켰다. 이후 칼슘길항제가 압과 위장의 출혈 발생빈도를 증가시키지 않나 하는 논란을 불러 일으켰으나 이는 그 이후 증명되지 않았다. 최근에 장시간 작용성 칼슘길항제가 널리 이용되고 이에 대한 장기적인 임상연구결과가 발표되면서 이러한 우려에 대한 논란이 해소되었다고 할 수는 있지만 장시간 작용성 칼슘길항제도 심근 경색증을 앓은 환자에서 투여할 때 아직까지 이러한 효과가 증명되지 않았고 이러한 환자군에서는 dihydropyridine 계열의 약제의 투여가 권고되지는 않고 있다.

칼슘길항제의 장점은 첫째로 혈압 강하작용이 빨라서 환자에게 약효에 대한 자신감을 넣어주는 점일 것이다. 둘째, 칼슘길항제는 특히 염분에 예민한 환자들에게서 베타차단제나 ACE inhibitor의 효과가 만족스럽지 않을 때 더 효과적이다. 셋째, 칼슘길항제는 안정형 협심증이 동반된 환자에서 베타차단제와 병용시에 효과가 좋다. 넷째, 혈압을 엄격하게 조절하여야 하는 환자들에게 병합요법으로 추가할 때 매우 효과적이다. 다섯째, NSAID를 투여해야 하는 환자에게도 유효하게 사용할 수 있다는 장점이 있다. 하지만 칼슘길항제의 단점을 무시할 수는 없다. 특히 dihydropyridine 계열의 칼슘길항제는 두통, 발목 부종을 유발한다. 앞서 기술한대로 심근경색증 발생 후 dihydropyridine 계열의 칼슘길항제를 투여하는 것은 적절치 못하며 신장질환이나 당뇨병성 신증이 있는

환자에서는 칼슘길항제 보다는 먼저 ACE inhibitor 또는 angiotensin II receptor blocker를 고려하고 혈압의 조절이 적절치 못할 때 추가적으로 칼슘길항제의 투여를 고려하여야 한다는 점이다.

이번 강의에서는 고혈압의 치료에 있어서 칼슘길항제의 효과와 안전성에 대하여 최근에 발표된 연구를 중심으로 논의하고자 한다.

### 고혈압 치료시 칼슘길항제의 투여가 과연 사망률을 감소시키는가?

우리나라의 통계를 보면 현재 고혈압의 일차치료에서 칼슘길항제 투여가 거의 40~50%에 달하고 있다. 이렇게 많은 환자들이 칼슘길항제 투여를 받고 있는데, 과연 칼슘길항제의 투여가 수많은 고혈압 환자에서 사망률을 감소시킬 수 있는가 하는데 대한 의문점을 가지지 않을 수 없을 것이다.

1997년 WHO와 국제고혈압학회 연락위원회의 sub-committee에서는 칼슘길항제의 투여가 관동맥질환의 사고에 대하여 이로온 효과나 해로운 효과를 가져온다는 명확한 증거가 없다는 것과 압과 출혈을 증가시킨다는 증거가 없음을 결론지었다.

장시간 작용성 칼슘길항제의 투여가 심혈관 사망률을 감소시킨다는 증거는 최근 여러 연구에 의해서 밝혀지고 있다. 최근에 SHEP (Systolic Hypertension in Europe) 연구에서는 nitrendipine의 뚜렷한 이로온 효과 때문에 이 연구는 중도에 연구를 마치게 되었다. 당뇨병이 동반된 고혈압 환자에서는 nitrendipine의 투여가 확실히 사망률의 감소 효과를 가져왔다.

1998년 발표된 Syst-China (Systolic Hypertension in China Study) 연구에서 고령자에게 장시간 작용성

nifedipine을 투여한 결과 이 약제가 사망률을 감소시키는 효과를 증명하였고, 1999년 STOP-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study) 연구, 2000년 NORDIL (Nordic Diltiazem Study) 연구와 INSIGHT (Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) 연구에서 칼슘길항제의 사망률 감소 효과가 증명되었다.

2000년도 Lancet에 보고된 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists의 meta-analysis를 보면 이 연구 분석에 포함된 8개의 임상연구에서 모두 37,872명의 환자를 대상으로 각종 약제의 결과를 비교하였는데, ACE inhibitor와 칼슘길항제가 각각 뇌졸중과 심혈관 사고율 감소에 이로운 효과를 나타내었다. 칼슘길항제는 위약군에 비해 뇌졸중을 39%, 주요 심혈관 사고율을 28% 그리고 심혈관 사망률을 28% 감소시켰다. 특히 관심있는 것은 칼슘길항제가 이노제 또는 베타차단제와 비교하여 주요 심혈관 사고율, 심혈관 사망률, 총 사망률에 있어서 차이점이 없었다는 점이다.

### 신질환이 동반된 고혈압에서 칼슘길항제

2000년 JAMA에 보고된 AASK연구(African American Study of Kidney Disease and Hypertension)에서 단백뇨가 하루 300 mg 이상 배설되는 환자에서 amlodipine은 베타차단제나 ACE inhibitor에 비하여 이로운 효과가 없어 그 투여를 중단하였다.

INSIGHT연구에서는 이노제가 칼슘길항제보다 신기능의 악화를 초래하여 투여를 중단하는 예가 많아서(4.6% VS 1.8%,  $P < 0.0001$ ) 칼슘길항제의 투여가 전통적인 이노제를 이용한 고혈압의 치료보다 낮다

는 결과를 보였다. Neutel 등은 저용량의 칼슘길항제와 ACE inhibitor의 병용요법이 각각 약제의 단독 요법보다 더 단백뇨를 감소시킨다는 보고를 하여 두 약제의 병용요법의 이점을 보고하였다.

### 당뇨병이 동반된 고혈압 환자

당뇨병성 신증이 없는 환자에서도 ACE inhibitor가 칼슘길항제보다 더 심근경색의 발병률을 감소시킨다는 결론이 STOP-2 연구 분석에서 나왔으며, ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) 연구에서는 칼슘길항제 투여군에서 ACE inhibitor 투여군에 비해 심근경색증의 빈도가 훨씬 높았다. 따라서 당뇨병 환자에서는 칼슘길항제보다는 ACE inhibitor의 투여가 우선적으로 고려되어야 한다. 당뇨병환자에서 혈압을 수축기 120 mmg 이완기 85 mmHg 이하로 낮추는 것이 최근의 경향인 것을 감안해도 처음 ACE inhibitor를 투여하고 목표 혈압의 달성이 어려울 때 그 다음 칼슘길항제를 부가적으로 병용 투여하는 것이 바람직하다 하겠다.

고혈압의 치료는 환자의 위험요소와 동반질환의 여부에 따라 약제를 선택하는 것이 바람직하나, 칼슘길항제는 특히 고령자의 고립성 고혈압 환자에서 우선적으로 선택하여야 할 약제이다. 같은 정도의 혈압을 하강시켰을 때 칼슘길항제는 특히 뇌졸중의 예방 효과가 관동맥질환의 발생 위험도를 훨씬 압도하는 효과를 나타낸다. 따라서 칼슘길항제의 투여가 다른 전통적인 베타차단제나 이노제 등의 항고혈압 약제에 비해서 뇌졸중 발병의 감소에 더 효과적이라면 이는 약제를 선택할 때 꼭 고려하여야 할 점이라고 사료된다.