

고혈압 환자의 약제선택과 병용요법

고려대학교 의과대학 내과학교실

박 창 규

요약

합병증이 없는 160/100 mmHg 이하의 고혈압 환자는 우선 생활요법을 3~6개월 시행할 것을 권장한다. 중등도 이상(160/100 mmHg 이하)의 고혈압 환자나 당뇨병, 심혈관 질환을 포함한 표적장기 손상이 있으면 처음부터 약물요법을 시행해야 한다. 초기 약제 선택에는 위험인자, 표적장기손상 유무, 종족, 연령, 동반질환, 생활의 질, 비용 등을 고려하여야 한다.

협심증, 급성심근경색 등 관동맥질환을 동반한 고혈압 환자는 베타차단제가 우선적으로 고려된다. 칼슘차단제도 만성 안정형 협심증에 동반된 고혈압에 효과적이며 특히 베타차단제를 사용하기 곤란한 경우나 변이형 협심증을 동반한 고혈압에서 매우 유용하다. 안지오텐신 전환효소억제제는 급성심근경색 후 좌심실 재성형 과정을 억제하여 심부전의 진행을 억제하고 예후를 호전시킬 수 있다. 심방세동을 동반한 고혈압 환자는 베타차단제나 nonDHP계-칼슘길항제가 좋다. 울혈성 심부전증이 있는 환자는 ACE 억제제 혹은 AII 수용체 차단제를 이노제와 같이 선택하고 α_1 - β 차단제(Carvedilol) 혹은 일부 베타차단제와 spironolactone도 사용한다. 신장 보호작용은 ACE 억제제와 안지오텐신 수용체 차단제가 효과가 좋다. 칼슘길항제 중에서는 dihydropyridine계보다는 non-dihydropyridine계가 더 효과적이며 ACE 억제제와 non-dihydropyridine계 칼슘길항제를 병합하면 단백뇨 감소효과가 있다.

당뇨병이나 당뇨병성 신증에서는 우선적으로 ACE 억제제와 안지오텐신 수용체 차단제를 1차 약제로 사용한다. 당뇨병 환자의 목표 혈압치는 130/85 mmHg 이하이며, 이완기 혈압 80 mmHg 이하에서도 혈압강화에 비례하여 심혈관 질환 감소효과가 나타나는 것으로 알려져 있다. 노인은 수축기 고혈압의 비율이 많고 맥압은 점점 증가하게 되는데 맥압이 클수록 심혈관 질환 위험이 증가된다. 노인은 신장의 기능이 저하되어 있으므로 약제의 부작용이 발생하기 쉽기 때문에 약제의 투여는 젊은 사람의 절반 용량부터 시작하여야 한다. 수축기 고혈압인 경우 thiazide 이노제와 dihydropyridine계 칼슘길항제가 추천된다. 임신고혈압에서는 methyldopa, hydralazine이 안전하며 베타차단제와 칼슘길항제 중 nifedipine이 임신초기를 제외하고는 비교적 안전하게 사용할 수 있다.

기전이 다른 소량의 약제를 병용투여하는 것은 약의 효과를 높이고 부작용을 줄일 수 있다. 병용요법으로는 이노제와 베타차단제, 이노제와 ACE 억제제, 이노제와 AII 수용체 차단제 그리고 ACE 억제제와 칼슘길항제 등이 현재 많이 사용되고 있다. (가정의학회지 2002;23:565-572)

중심단어: 고혈압, 1차약, 약제선택, 병용요법

서론

교신저자: 박창규
Tel: 02-818-6635, Fax: 02-864-3062
E-mail: kuhpark@yahoo.com

1950년대 Thiazide 이노제가 개발된 이후 고혈압 약제도 눈부시게 발전하고 그 종류도 다양해져서 이

제는 약제로 치료되지 않는 고혈압이 거의 없다시피 할 정도가 되었다. 그러면 고혈압을 치료하기 위해 처음부터 곧바로 약물복용을 시작해야 할까? 대답은 “No”다.

1990년도부터 식생활과 생활습관의 개선에 의해 혈압이 하강한다는 연구가 많이 이루어졌고 특별한 합병증이 없는 160/100 mmHg 이하의 고혈압 환자는 우선 생활요법을 3~6개월 시행할 것을 우선적인 고혈압치료로 제안하고 있다(Table 1). 하지만 식생활과 생활습관의 개선에 의해서도 혈압이 조절되지 않으면 약물을 복용해야 한다. 경증(160/100 mmHg 이하)의 고혈압에서 심혈관계 위험인자가 없을 때는 1년간 적절한 생활요법을 먼저 시도하며, 당뇨병이나 심혈관 질환을 포함한 표적장기 손상은 없으면서 적어도 한 개 이상의 심혈관계 위험인자가 있을 때는 6개월까지 생활요법을 시도한 뒤 효과가 없을 경우 약물요법을 시행한다. 중등도 이상(160/100 mmHg 이하)의 고혈압 환자나 당뇨병, 심혈관 질환을 포함한 표적장기 손상이 있으면 처음부터 약물요법을 시행해야 한다.¹⁾ 고혈압 치료의 목표는 대부분의 환자에서 140/90 mmHg 미만이나 당뇨와 신부전이 있는 경우는 더 적극적 혈압강하(130/85 mmHg 미만)가 요구되며 신부전이 있으면서 1일 1 g 이상의 단백뇨가 나오는 경우는 혈압을 125/75 mmHg 미만을 유지시키는 것이 추천되고 있다, 자가측정(Home BP)이나 ambulatory BP 측정에 의한 경우는 혈압을 135/85 mmHg 미만으로 유지하여야 한다.

Table 1. 고혈압의 예방·관리를 위한 생활습관의 개선 방안.

* 체중 감량(과체중 시)
* 절주: 하루 에탄올 30 ml (15 ml) 이내 (여자와 체중이 적은 사람)
* 유산소 운동: 매일 30~40분
* 저염식: 하루 6그램 이내
* 식사성 칼륨: 적정량(하루 90 mmol) 섭취
* 식사성 칼슘과 마그네슘 적정량 섭취
* 금연
* 포화지방산과 콜레스테롤 섭취를 줄일 것

초기 약제 선택에는 위험인자, 표적장기 손상 유무, 종족, 연령, 동반질환, 생활의 질, 비용 등을 고려하여야 한다. 이상적인 1차 고혈압약제의 선택은 하루 한번의 투여로 장시간 효과적으로 강압작용을 나타내며, 부작용이 적고 비교적 값이 저렴해야 환자의 순응도가 높아져 치료효과가 좋다. 과거에는 단지 혈압을 정상으로 내리는 것이 혈압치료의 목적이었다면 최근의 고혈압 치료는 혈압강하 이외에도 약제 사용 후 심혈관 질환 발생률과 사망률의 감소에 더욱 초점을 맞추고 있다.²⁾ 현재 고혈압의 1차 약제로 일반적으로 추천되는 약제는 강압효과와 안정성이 입증된 thiazide계 이뇨제, 베타차단제, 칼슘길항제, ACE억제제와 최근에 개발된 Angiotensin II type 1 수용체 차단제(ARB제제)가 주로 사용되고 있다.

1. 허혈성 심장병을 동반한 고혈압 환자에서 약제선택

베타차단제가 강압효과 외에 급성심근경색 등 심혈관계 합병증의 일차 및 이차예방에 효과가 있다는 것이 증명되어 관동맥질환을 동반한 고혈압 환자에서 우선적으로 고려된다.³⁾ 만성 안정형 협심증과 불안정형 협심증을 동반한 고혈압 환자에서 가장 효과적이며 혈압이나 협심증상의 조절을 위해 칼슘길항제를 추가하여 사용할 수 있으나 verapamil과 함께 사용하는 경우 서맥이나 방실 차단과 같은 부작용을 조심해야 한다.

급성심근경색증 초기에 베타차단제의 사용은 사망률과 비치명적 재경색과 심장마비를 줄일 수 있음이 알려져 있고 4시간 이내 사용할 경우 경색의 크기도 줄일 수 있으므로 급성심근경색증 환자에서 고혈압이 동반된 경우 심부전이나 기관지경련 같은 금기가 없는 한 베타차단제를 우선적으로 사용한다. 또 심근경색 후 회복기에도 고혈압이 동반된 경우 장기간 베타차단제의 사용은 사망률을 감소시킬 수 있는데, 베타차단제 자체의 항부정맥 효과로 인한 급사의 예방과 심근경색의 재발 방지가 주된 기전으로 생각되고 있다.

칼슘차단제도 혈관확장으로 강압 효과 외에 심근 수축력 감소를 통해 심근 산소요구량을 줄이고 관동맥 확장과 심박수 저하로 인한 심근으로의 산소공급

증가를 통해 항허혈작용을 가지고 있다. 만성 안정형 협심증에 동반된 고혈압에 효과적이며 베타차단제와 동시에 사용하기도 하고 특히 천식, 만성폐질환, 말초혈관질환 등으로 베타차단제를 사용하기 곤란한 경우나 관동맥의 경련에 의한 변이형 협심증을 동반한 고혈압에서 매우 유용하다.⁴⁾

안지오텐신 전환효소억제제는 급성심근경색 후 좌심실 재성형 과정을 억제하여 심부전의 진행을 억제하고 예후를 호전시킬 수 있음이 알려져 있으며 관동맥질환으로 인한 심부전 및 좌심실기능부전 환자에서 심부전으로 인한 사망이나 심근경색의 재발과 같은 관동맥 발작을 줄일 수 있음이 여러 임상연구에서 확인된 바 있으므로 급성심근경색증이나 좌심실기능저하를 동반한 고혈압 환자에서 우선적으로 선택된다.⁵⁾

2. 심방세동을 동반한 고혈압 환자의 치료

베타차단제나 nonDHP계-칼슘길항제가 좋다. 이들 약제는 심방세동의 심실반응을 감소시키고 운동시의 심실반응의 증가를 억제하는 작용이 digoxin(디곡신)보다 우수하므로 심실기능의 저하가 동반되지 않은 경우에는 우선적으로 선택하는 것이 좋다. 그러나 두 약제를 병용할 때는 방실차단, 서맥 등의 위험이 있으므로 주의하여야 한다.

3. 심부전을 동반한 고혈압 환자에서 약제선택

울혈성 심부전증이 있는 환자에게는 ACE억제제 혹은 AII 수용체 차단제(이노제와 같이 사용)를 선택한다.⁶⁾ α1-β차단제(Carvedilol) 혹은 일부 베타차단제도 울혈성 심부전증을 동반한 환자에서 통상적 치료에 추가하여 사용할 수 있다. 심근경색의 병력이 있는 환자에게는 내인성 교감신경 유사작용(ISA)이 없는 베타차단제를 사용하는 것이 바람직하다. 고지혈증이나 고혈당이 있는 환자에게도 이노제나 베타차단제를 사용 못할 이유가 없다. 물론 베타차단제는 중성지방을 증가시키고, high-density lipoprotein(HDL)을 장기간에 걸쳐 감소시키기는 하나 임상적으로 그다지 중요하지 않으며 만일 심한 변화가 오면 생화학적 검사를 계속하여 투약을 중지하거나 용량을 감소한다. 그 외 aldosterone 길항제인 spironolac-

tone이 심부전 환자에서 생존율을 높이는 것으로 알려져 있다.

4. 신질환을 동반한 고혈압 환자에서 약제선택

신질환의 고혈압은 크게 신혈관성 질환과 신실질성 질환에 의한 고혈압으로 나눌 수 있다.

신혈관성 질환으로는 신혈관성 고혈압(renovascular hypertension)과 허혈성 신병증(ischemic nephropathy)이 있고, 손상받은 신장에서 레닌-안지오텐신계가 활성화되어 고혈압이 발생하는 것이 특징이다. 급성 신질환 환자의 40%에서 고혈압이 관찰되며 특히 사구체 신염이나 혈관염에 의한 급성 신부전의 경우 80%에서 관찰된다. 이러한 급성 신질환에서의 고혈압은 갑작스런 사구체여과율 감소에 의한 염분 및 수분 저류가 주된 기전으로 흔히 부종이 동반된다. 만성 신질환 환자의 경우 고혈압은 만성 사구체 신증에서 80%, 당뇨병성 신증에서 80%, 고혈압성 신증에서 100% 관찰된다. 빈혈을 치료하는 recombinant human erythropoietin의 사용 후에는 30~50%의 환자에서 고혈압이 관찰된다.

신질환의 고혈압치료는 저염식을 시작으로 ACE 억제제와 이노제를 병용투여하고, 그래도 효과가 없을 때에는 다른 신장보호 효과가 있는 항단백뇨제를 쓰게 되는데 이 때 칼륨이 5.5 MEQ/L이거나 그 이하이면 안지오텐신 수용체 차단제를 사용하고 칼륨이 5.5 MEQ/L 이상이면 칼슘길항제를 사용한다.

신장 보호작용은 ACE 억제제와 안지오텐신 수용체 차단제가 칼슘길항제보다 효과가 좋은 것으로 보고되고 있다. 칼슘길항제 중에서는 dihydropyridine 계보다는 non-dihydropyridine계가 더 효과적이다. ACE 억제제와 non-dihydropyridine계 칼슘길항제를 병합하면 단백뇨 감소효과가 증가하는 것으로 알려져 있다. 또한 ACE 억제제와 AII 수용체 차단제의 병합요법의 효과에 대해서도 향후 연구결과들이 주목되고 있다.^{7,8)}

5. 당뇨병 고혈압 환자에서 약제선택

고혈압 환자에서 당뇨병 발생의 위험은 일반인보다 2.5배 높으며, 특히 베타차단제를 사용하면 당뇨병 발생률이 증가하는 반면, ACE 억제제를 사용하면 당

노발생률이 감소하는 것으로 알려졌다. 당뇨병을 동반한 고혈압이 당뇨병을 동반하지 않은 고혈압보다 고혈압 치료 효과가 훨씬 높았다.⁹⁾ Syst-Eur 연구에 의하면 수축기 혈압의 감소정도는 두 군에서 유사하지만 심혈관 질환의 감소 효과는 당뇨병을 동반한 군에서 우수하였다(73% vs. 12%).¹⁰⁾

당뇨병은 심혈관 질환의 위험인자가 아니라 심혈관질환 그 자체로 간주해야 한다. 당뇨병을 동반한 고혈압에서 혈당의 철저한 관리도 중요하지만, 혈압의 관리가 심혈관 질환과 합병증의 예방을 위해서 더욱 중요하다고 할 수 있다. 당뇨병의 미세혈관 합병증과 대혈관 합병증을 줄이기 위해선 적절한 혈압 조절이 필요하다. UKPDS 연구¹¹⁾에 따르면 평균 53세의 제2형 당뇨병을 동반한 환자 5,102명을 대상으로 합병증 발생에 대해 10년간 추적 조사한 결과 혈압의 조절이 혈당 조절보다 합병증 예방에 훨씬 효과적이며, 베타차단제와 ACE 억제제의 효과는 동일한 것으로 나타났다. 또한 혈압을 철저하게 조절(144/82 mmHg)한 것이 덜 철저하게 조절(154/87 mmHg)한 것에 비해 뇌졸중을 44%, 당뇨병에 의한 사망을 32%, 미세혈관 합병증을 37% 감소시켰다. 또한 수축기 고혈압에서 10 mmHg씩 혈압을 감소시킬 때마다 당뇨병의 합병증 발생률이 12% 감소되었고 당뇨병에 의한 사망률은 15%, 심근경색은 11%, 미세혈관 합병증은 13% 감소되어, 수축기 혈압이 낮을수록 합병증 발생률이 감소되는 것이 입증되었다.^{2,12)}

그러나 최근 여러 연구들은 심혈관 질환의 위험이 있는 환자들에서 ACE 억제제와 안지오텐신 수용체 차단제가 당뇨병의 진행과 새로운 당뇨병 발생을 줄이는 것으로 나타났기 때문에 당뇨병이나 당뇨병성 신증에서는 우선적으로 ACE 억제제와 안지오텐신 수용체 차단제를 1차 약제로 사용할 것이 추천되고 있다.¹³⁻¹⁵⁾ 이후 목표혈압인 130/85 mmHg에 도달하지 못할 경우 칼슘길항제를 추가하고 이 때에도 효과가 나타나지 않으면 베타차단제를 사용한다. 그래도 혈압이 조절되지 않으면 인슐린 예민도와 지질대사 개선작용이 있는 것으로 알려진 알파차단제를 사용한다. 그 외에 알파-베타차단제(Carvedilol)를 추가할 수 있다. 당뇨병 환자의 목표 혈압치는 130/85 mmHg 이하이며 이완기 혈압 80 mmHg 이하에서도

혈압강하에 비례하여 심혈관 질환 감소효과가 나타나는 것으로 알려져 있다.

6. 노인 고혈압 환자의 억제선택

노인의 고혈압에서는 다음과 같은 특징이 발생된다. 혈압의 자연경과를 보면 일정한 패턴이 있는데 수축기 혈압은 30대부터 80대까지 계속하여 증가하고 이완기 혈압은 60세까지는 계속 증가하다가 60세 이후가 되면 점차 감소하게 된다. 따라서 노인은 수축기 혈압은 높고 이완기 혈압은 낮은 수축기 고혈압의 비율이 많아진다. 혈관이 노화되면 맥압은 점점 증가하게 된다. 중요한 사실은 노년층에서는 맥압이 클수록 심혈관 질환 위험이 증가되며, 혈압의 구성요소 중 심장병 사망률 예측에 맥압이 가장 중요하다는 사실이 최근 발표되고 있다. 예를 들면 같은 수축기 혈압을 가졌을 때 혈압이 160/70 mmHg (맥압 90 mmHg)인 사람이 혈압이 160/110 mmHg (맥압 50 mmHg)인 사람에 비해 심혈관 질환의 발생률이 훨씬 높다는 것이다. 일반적으로 맥압이 10 mmHg 증가하면 통계적으로 32% 정도 심부전 위험률이 증가하고 심장발작 위험률은 24% 증가하는 것으로 보고되고 있다.^{16,17)}

노인에서 혈압은 일중변동이 많다. 순간 순간에 혈압이 변화되기 때문에 외래에서 한 번 측정한 혈압을 기준으로 치료를 시작하면 부작용이 발생하는 경우가 많다. 특히 아침 고혈압은 생체 리듬의 관점에서 볼 때 아주 중요한 현상의 하나이다. 즉 노령자에게 많은 뇌혈관질환, 협심증, 심근경색이 아침에 많이 발생하는데 이것은 아침에 혈압이 급격하게 상승하기 때문으로 생각된다. 이러한 현상은 대동맥의 경화와 함께 압력 수용체의 이상, 자율신경계의 이상 및 반응성의 이상 등이 원인으로 작용한다.

노인은 고혈압 이외의 다른 질환이 동반되어 있는 경우가 많다. 예를 들어 당뇨, 만성폐쇄성 폐질환, 신장장애 등이 동반되어 있는 경우가 많고 신장의 기능이 저하되어 있으므로 약제의 부작용이 발생하기 쉽다. 따라서 약제의 투여는 젊은 사람의 절반 용량부터 시작하여야 하며 조심스럽게 용량을 증가시켜야 한다. 특별한 합병증이 동반되지 않은 수축기 고혈압인 경우 thiazide 이뇨제와 dihydropyridine계 칼슘길

항제가 심혈관 질환을 감소시켰다는 대규모 장기 추적연구 결과들이 있다.^{18,19)}

7. 임신 고혈압 환자의 약제선택

Central acting adrenergic inhibitor인 methyldopa가 초기부터 연구되었고 안정성이 확립되어 있다. 임신 중 이 약을 투여받은 산모에서 낳은 소아의 추적 관찰 시 별다른 이상이 관찰되지 않아서 임신 시 고혈압에서 안심하고 사용할 수 있는 첫 선택약으로 권장된다.

베타차단제는 비교적 안전하지만 atenolol은 임신 초기에 사용할 때 태아의 성장에 장애를 주는 것으로 보고되어 임신 초기에 베타차단제의 사용은 신중을 기해야 한다. Alpha-beta blocker인 labetalol은 비교적 methyldopa와 비슷한 안전성을 가진 것으로 알려져 있다. 그러나 alpha-blocker는 사용해서는 안 된다. 혈관확장제인 hydralazine은 임신 중 고혈압성 응급상황에 가장 먼저 사용할 수 있으며, 지속적인 치료제로도 사용 가능하다.

칼슘차단제 중 nifedipine은 임신 말기의 심한 고혈압에서 비교적 안전하게 사용될 수 있다. 고혈압성 응급 상태에서 경구 투약으로 치료가 빠르고 효과적이다.

Thiazide 이뇨제는 만약 산모가 임신 전부터나 임신 20주 이내부터 사용해왔거나 저용량 투여 시는 계속 사용해도 안전한 것으로 알려져 있다. 그러나 furosemide는 태아에서 기형발생 가능성이 있기 때문에 사용해서는 안 된다. 특히 안지오텐신 전환요소 억제제는 태아 사망을 포함해서 oligohydroamnios, 태아 성장부진, 신생아 신부전, 무뇨, 신생아 저혈압 등을 유발시켜 절대 금기이다. 비슷한 작용을 하는 angiotensin II receptor antagonist 또한 사용해서는 안 된다.

8. 고혈압 약제의 병용요법

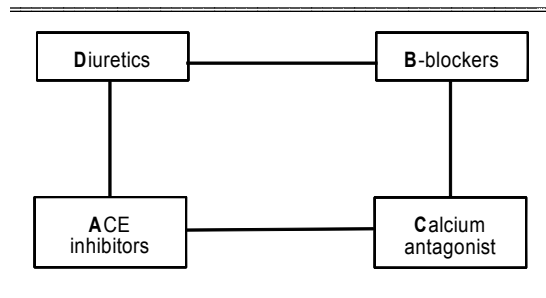
고혈압은 다양한 원인에 의해 발생한다. 따라서 한 가지 약제만 사용할 때보다 서로 다른 두 가지의 약을 소량씩 사용하는 것이 좋다. 고혈압을 초래할 수 있는 기전을 차단할 가능성이 한 가지 약을 최대량까지 증가시켜 사용하는 것보다 더욱 높기 때문이다.

실제로도 혈압의 강하가 대체로 더 효과적이다. 일반적으로 1년간 투약 시 한 가지 약제에 만족할 만한 강압효과를 얻는 것은 60% 내외인 반면 두 약의 병용요법에는 환자의 약 80~90%가 원하는 강압효과를 달성하는 것으로 보고되고 있다. 중증 이상의 고혈압은 말할 것도 없고 경증 고혈압 환자의 50% 이상에서도 적절한 혈압을 유지하기 위해 병용요법이 필요하다. 이 비율은 당뇨병이나 신기능 저하, 심부전이 동반 시에는 더 높아진다.

또한 약제사용 중 약제에 대한 인체의 보상작용에 의해 약의 효과가 감소하는 것도 이같은 병용요법으로 최소화할 수 있다. 예를 들면 이뇨제는 renin-angiotensin 활동을 증가시킴으로 일부 환자에서 혈압의 정상화를 방해시킨다. 이러한 경우 ACE 억제제나 AII 수용체 차단제, 혹은 베타차단제의 첨가는 이런 효과를 상쇄시킬 수 있다. 또 약을 소량 사용함으로써 부작용과 약제로 인한 대사장애를 줄일 수 있고 약제의 상승효과로 인해 적은 양으로도 혈압조절이 가능하여 약제 순응도도 향상되고 약값도 줄일 수 있는 이점이 있다.

일반적인 병용요법의 예는 ACEI와 저용량 이뇨제의 조합이다. 이 두 계열의 약제는 표적장기 손상과 혈압조절에 상승적 효과를 일으킨다. 중증의 고혈압에서 이 두 약제에 칼슘 길항제를 추가하면 혈압조절에 효과적이다. 현재 사용되는 병용요법으로는 이뇨제와 베타차단제, 이뇨제와 ACE 억제제, 이뇨제와 AII 수용체 차단제 그리고 ACE 억제제와 칼슘길항제

Table 2. 항고혈압제의 병합요법.



최초 치료로 AB조합(ACE억제제와 베타차단제)과 CD 조합(칼슘길항제와 이뇨제)은 피하는 것이 좋다.

등을 들 수 있다. ACE 억제제와 베타차단제는 두 약제 모두 renin-angiotensin계 억제작용과 교감신경 억제 작용이 있어 기전이 중복되므로 병용 투여 시 기대만큼 효과를 보기 힘들어 최초 병용요법으로 잘 사용되지 않는다. 마찬가지로 칼슘길항제도 다소간의 이노 작용이 있어 이노제와 기전이 중복되는 관계로 처음부터의 사용은 권장되지 않는다(Table 2).

참 고 문 헌

1. Joint National Committee. The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
2. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an ACE inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
3. Fishman WH. Multifactorial actions of beta-adrenergic blocking drugs in ischemic heart disease: Current concepts. *Circulation* 1983;67(suppl D):I 11-18.
4. Ad Hoc Subcommittee of the Liaison Committee of the World Health Organization and the International Society of Hypertension. Effects of calcium antagonists on the risks of coronary heart disease, cancer and bleeding. *J Hypertens* 1997;15:105-15.
5. Pfeffer M, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
6. The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection and congestive heart failure. *N Engl J med* 1991;325: 293-302.
7. Weir MR, Henrich WL. Theoretical basis and clinical evidence for differential effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor subtype 1 blockers. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000;9:403-11.
8. Agarwal R. Add-on angiotensin receptor blockade with maximized ACE inhibition. *Kidney Int* 2001; 59:2282-9.
9. Deedwania PC. Pharmacotherapy of hypertension in patients with diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 2001;10:21-6.
10. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997 Sep 13;350(9080): 757- 64.
11. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998 Sep 12;317(7160):703-13.
12. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000 Jan 22;355(9200):253-9.
13. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 Sep 20; 345(12):910-2.
14. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001 Sep 20; 345(12):861-9.
15. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 Sep 20;345(12):870-8.
16. National High Blood Pressure Education Program Working Group. Report on hypertension in the elderly. *Hypertension* 1994;23:275-85.
17. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Implications of the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 1993;21:335-43.
18. Staessen J, Fagard R, Amery A. Isolated systolic hypertension in the elderly: implications of Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) for clinical practice and for the ongoing trials. *J Hum*

- 박창규: 고혈압 환자의 약제선택과 병용요법 -

Hypertens 1991 Dec;5(6):469-74.
19. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension.

Systolic Hypertension in China (Syst-China). Collaborative Group. J Hypertens 1998 Dec;16(12 Pt 1):1823-9.

