

# 전해질 임상 토론

한양대학교 의과대학 신장내과

김 호 중

**증례:** 지난 10년간 Type II 당뇨병 환자인 58세 남자가 최근 발견된 고혈압 때문에 개인 병원에서 지난 한 달 동안 치료 받던중 갑자기 복용으로도 없어지지 않는다고 주장하는 기침의 호소와 함께 동시에 조절되지 않는 혈압과 신부전을 걱정하여 대학 병원 신장내과 외래를 찾아왔다. 혈압 약제는 enalapril을 복용중이었으며 혈압은 160/110 mmHg 이의 다른 신체 검사상 특이 사항은 없었다. 초기 검사 결과에서 혈청 Na 140 mEq/L, Cl 110 mEq/L, HCO<sub>3</sub> 20 mEq/L, K 5.5 mEq/L, Glucose 156 mg/dL, Cr 2.1 mg/dL, BUN 26 mg/dL 그리고 소변 검사상 단백뇨 2 (+)와 점적뇨의 단백/크레아티닌 비는 2.0이었다.

**문제:** 이 환자에서 enalapril을 중지 하고 angiotensin receptor blocker로 대체 사용할 경우 그 정당성과 사용시 주의할 점은 무엇인가?

약물에 의한 고칼륨혈증 (혈청 [K]<sup>+</sup>>5.5 mEq/L)의 유발은 임상에서 흔히 볼 수 있는 소견이다. 그러나, 이러한 사실을 간과하여 치료를 담당하고 있는 의사나 환자 자신도 약물복용에 따른 고칼륨혈증 발생의 사실을 모르고 이로 인한 호흡곤란이나 호흡부전, 심장마비 등의 위급한 상태에 이르러서야 비로서 사태의 심각성을 인식하는 경우를 종종 관찰할 수 있다. 대부분의 고칼륨혈증의 환자는 가성 고칼륨혈증 (pseudohyperkalemia)의 경우가 아닌 경우는 신부전이 동반되어 있다. 그러나 신부전 자체 즉 사구체 여과율 (GFR)의 감소가 20-30 ml/min 미만의 경우가 아닐 경우는 반드시 신부전 이외의 신장 외적인 원인들을 고려해야 하며 이를 위하여 약물 복용 병력의 세심한 청취가 필요하다<sup>1)</sup>.

고칼륨혈증을 유발하는 다양한 약제중 특히 칼륨 배설의 주 장소인 신장을 통한 칼륨 배설의 억제제를 일으키는 약제는 대부분 renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)의 억제에 관여하는 약물들이다. RAAS에 관여하는 약제들중 고혈압의 치료에 대표적인 약물로서는 angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEi)와 angiotensin receptor blocker (ARB)가 있다. 특히 이 두가지의 RAAS에 관여하는 약제는 다른 항고혈압 약제들과 비교시에 동등한 항고혈압의 효과 뿐 아니라 그들 특유의 단백뇨의 경감 효과 등과 더불어 고혈압과 흔히 동반되는 다양한 신장질환 특히 당뇨병성 신증 등의 진행을 억제시키는 장점을 갖고 있다는 것은 신장질환 환자들에 대한 기존의 많은 임상연구와 동물 실험에서 입증되어 있

다<sup>2)</sup>.

ARB 보다도 항고혈압제로서 수년 일찍 시판되어 널리 사용하게 된 ACEi의 경우 이와 같은 항고혈압 효과와 함께 신질환의 진행 억제에 대한 신보호 작용에도 불구하고 고칼륨혈증의 발생 때문에 상당수의 환자에서 ACEi 투여를 중지하거나 다른 약제로 대체할 수 밖에 없는 경우가 종종 보고되어 있다. 이때 ACEi에 의한 고칼륨혈증의 빈도는 복용환자의 신부전의 정도, 당뇨병의 유무, 고령 등의 인자들에 좌우된다고 한다<sup>3)</sup>. 그러나 ACEi처럼 ARB도 궁극적으로 hypoaldosteronism 상태의 유발과 함께 angiotensin II에 의한 수축 세동맥 수축 작용의 억압 효과에 따른 원위 세뇨관으로의 수분과 염분의 전달 감소에 기인한 고칼륨혈증을 유발할 수 있다고 생각된다. 실제 신부전이 동반되지 않은 고혈압 환자들에게 ARB를 투여한 이중맹검 임상 실험 결과에서 고칼륨혈증 (K<sup>+</sup> > 5.5 mEq/L)의 빈도는 losartan의 경우 1.5%, ACEi의 경우 1.3%로서 양자간 차이가 없었다<sup>4)</sup>. 고령의 환자들에게 ARB 투여한 관찰에서는 19%의 환자에서 칼륨 농도가 기저 농도보다 0.5 mEq/L 이상 증가하였고 고칼륨혈증은 7%의 환자에서 나타났다. 이 관찰에서 당뇨병과 증가된 기저 혈청 크레아티닌 (1.3 mg/dL 이상)이 혈청 칼륨농도의 의미있는 증가를 일으키는 인자들이었다<sup>5)</sup>.

따라서 다른 항고혈압제에 비하여 ACEi와 ARB는 고혈압 치료제로서 뿐만 아니라 신보호 작용에 따른 탁월한 효과 때문에 고혈압이 동반된 신부전 환자뿐 아니라 고혈압이 동반되지 않은 신부전의 환자에서도 이들 약제

의 사용 적응증이 증가하고 있는 반면 신부전의 환자는 물론 이미 신체내 칼륨 대사의 항상성 유지에 변화가 있는 환자의 경우 이들 약제의 선택에 있어서 신중해야 하며 치료 도중에 발생할 수 있는 고칼륨혈증에 주의를 기울여야 하는 점을 시사하고 있다. 특히 신장에서의 칼륨 대사가 신체내 칼륨의 항상성을 위하여 보상성으로 더욱 중요한 역할을 하는 신부전 환자의 경우 그 원인과 결과로서 흔히 동반되는 고혈압의 치료제인 ACEi와 ARB 사용에 따른 고칼륨혈증의 유발 빈도와 정도 그리고 이들 약제 복용후 고칼륨혈증이 발생된 환자들의 특성들에 대한 기준에 보고된 연구 결과 비교는 매우 중요하다. 특히 ACEi 복용중인 신장 질환 환자에서 이 약제의 중지나 다른 대체 약제로 전환할 수 밖에 없는 ACEi의 주된 부작용인 기침의 빈도가 현저히 낮은 ARB의 경우 ACEi와 같이 RAAS에 작용하여 angiotensin II 억제 효과로서 당연히 발생될 수 있는 부작용인 고칼륨혈증 유발에 대한 관찰은 흥미로운 주제이다.

일반 내과 외래에서 ACEi를 투여받은 1800여명중 투여 도중 이미 혈청 칼륨 농도가 5.1 mEq/L보다 더 높은 경우 ACEi 투여를 지속한 경우 약 11% (194명)에서 혈청 칼륨 농도는 더 증가하였으며 이 11%중 단지 19%, 즉 194명중 37명이 혈청 칼륨 농도는 5.6 mEq/L 이상이었고 11%중 단지 1.5%, 즉 194명중 3명만이 혈청 칼륨 농도는 6 mEq/L 이상이었다. 이 연구 결과에서 고칼륨혈증을 일으키는 의미있는 관련 인자는 기저 혈청 크레아티닌 농도가 1.6 mg/dL 이상 상승되어 있는 신부전 환자들이었다<sup>6</sup>. 신부전이 동반된 대규모 환자군을 대상으로 무작위로 ACEi를 투여한 서로 다른 연구 관찰들의 결과에서도 혈청 칼륨 농도는 기저 농도에서 약 15% 정도 (약 0.3-0.6 mEq/L)가 상승하였고 이로 인한 고칼륨혈증으로 약 1.2-1.6%의 환자가 ACEi 복용을 중지하였다<sup>7, 8</sup>.

ARB의 경우, 최근 type II 당뇨병성 신증 환자 1500여명 이상의 대규모 관찰에서 losartan (RENAAL 연구)과 Irbesartan (IDNT 연구)를 투여한 결과 기대한 것처럼 항고혈압 효과와 더불어서 독립적인 신보호 효과를 입증하여 주었다. 이 연구 관찰에서는 기저 혈청 크레아티닌 농도는 각각 1.9±0.5 mg/dL과 1.67±0.5 mg/dL 로서 비교적 신기능의 저하는 심하지 않았지만 고칼륨혈증으로 인한 복용 중단은 RENAAL의 경우 placebo 군의 0.5%에 비하여 1.1%가 나타났고 IDNT의 경우 placebo 군 0.4%,

amlodipine 군 0.5%에 비하여 1.9%의 증가를 보였다 ( $p < 0.01$ )<sup>9, 10</sup>. 이와 같은 사실들은 비록 연구 관찰의 접근 방법은 서로 다른지만 RAAS에 영향을 주는 약제로서 ARB도 ACEi처럼 고칼륨혈증의 부작용의 발생은 임상적인 측면에서 중요한 문제임을 시사한다.

현재까지 ACEi와 ARB의 고칼륨혈증의 부작용의 발생에 대한 동시 상호 비교한 연구 관찰의 보고는 각각 단독으로 사용한 후 고칼륨혈증의 연구 관찰에 비하여 드물다. 신부전 환자에서 ACEi를 한달 복용한 환자중 약 15% 정도에서 칼륨 농도가 상승한 반면 ARB의 복용 환자의 경우 ACEi에 비하여 10% 정도가 낮은 약 5% 만이 관찰되어 고칼륨혈증의 빈도는 상대적으로 낮다는 보고가 있다<sup>11</sup>. 이 보고에서 낮은 농도의 ARB (losartan)를 복용하는 한달 동안은 혈청 칼륨 농도가 증가하지 않았으나 이어서 가장 최대량을 한달간 복용시에 혈청 칼륨 농도의 증가 (0.3 mEq/L)가 관찰되었다. 그리고 비록 신부전 환자에 대한 연구가 아닌 심부전의 환자에서 신장기능의 변화를 연구한 ACEi와 ARB의 비교 결과이지만 역시 혈청 칼륨 농도 변화에 대한 상당한 차이가 보고되었다<sup>12, 13</sup>. 즉, 환자 1000여명 이상에게 무작위 투여후 1년 이내 혈청 칼륨 농도 6 mEq/L 이상의 고칼륨혈증이 ACEi 군에 비하여 ARB군에서 통계적으로 의미있게 훨씬 낮은 빈도가 관찰되었다.

최근 다기관 무작위 이중 교차 방법을 이용하여 신부전이 동반된 35명의 환자 (GFR, 65±5 ml/min/ 1.73 m<sup>2</sup>, 30-80 ml/min)에서 상호 비교한 보고에서 비록 전체군에서는 ACEi (lisinopril 10 mg)과 ARB (valsartan 80 mg)의 복용에 따른 칼륨 농도의 상승 정도에서 의미있는 뚜렷한 차이는 관찰되지 않았다<sup>14</sup>. 그러나, 이 결과를 GFR이 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>이하인 세부 군에서 비교한 결과 lisinopril군은 혈청 칼륨의 농도가 기저치에서 0.28 mEq/L (4.6 mEq/L에서 4.9-5.3 mEq/L로 변화) 상승한 반면 valsartan군에서는 훨씬 낮은 0.12 mEq/L (4.6 mEq/L에서 4.6-4.8 mEq/L로 변화) 상승만이 관찰되었다. 이와 같이 신부전이 진행된 환자들에서 ARB군이 ACEi군에 비하여 칼륨 농도의 43% 정도 낮은 상승의 원인으로 ARB군에서 상대적으로 ACEi군에 비하여 GFR의 변화와는 상관없는 aldosterone 농도의 낮은 감소에 연관성을 부여하였다. 이러한 사실은 고칼륨혈증의 위험인자인 진행된 신부전의 환자에서도 ARB가 ACEi 보다는 그

위험성이 비교적 낮다는 것을 지지하고 있는 연구 결과이다.

한편 혈액 투석중인 환자를 포함한 신부전이 동반된 ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) 112명의 환자들에게 ARB (losartan)를 12주간 투여한 다기관 공동 관찰에서도 6명의 환자가 부작용에 의하여 복용 중지하였는데 이중 단지 1명만이  $6.0 \text{ mEq/L}$  보다 높은 고칼륨혈증 때문이었다<sup>15)</sup>. 이 환자는 전체 환자를 경한 신부전, 중등도 신부전 그리고 혈액투석중인 환자 3군으로 분류한 군에서 중등도 신부전군 즉  $GFR$ 이  $10\text{--}29 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 에 속한 환자군의 1명이었다. 이 연구에서 대부분의 환자들은 관찰도중 혈청 칼륨 농도의 변화에도 불구하고 정상 범위내에 속하였으며 각군 사이에서도 평균 혈청 칼륨 변화도 미미하였다 ( $-0.024 \text{ mEq/L}$  에서  $0.113 \text{ mEq/L}$ ). 그리고 복용 12주후 기저치에 비하여 혈청 칼륨 농도가  $0.5 \text{ mEq/L}$  이상 저하된 환자는 8-18% 였으며  $0.5 \text{ mEq/L}$  상승한 환자는 15-23% 이었다. 그리고 최근 무작위 교차 연구 관찰로서 신부전이 동반되어 있지 않은 고혈압이 동반된 24명의 당뇨병 환자군 ( $GFR 109 \text{ ml/min}$ )에서 한달간 각각의 ACEi (lisinopril)와 ARB (candesartan)를 투여한 후 시행한 경구 칼륨 부하후 노 칼륨 배설 속도 (UkV)와 칼륨 분획 배설 (FEK)을 비교 관찰한 결과 신장의 칼륨 처리 능력에는 양자간에 차이가 없었다<sup>16)</sup>. 이와 같은 결과는 신부전이 동반된 환자에서 관찰 결과와 상반되나 ACEi와 ARB 양자간에 신장에서의 칼륨 처리 능력에 영향을 뚜렷이 줄 수 있는 신부전 정도의 한계치 (예:  $GFR 60 \text{ ml/min}$  미만)가 있다는 하나의 가설을 제시할 수 있겠다<sup>14)</sup>.

무뇨 환자를 포함한 진행된 신부전의 환자에서 칼륨 대사는 위장관, 특히 대장에서의 칼륨 배설의 증가와 세포내의 칼륨 흡수에 좌우된다. 여기에 작용 인자로서는 진행된 신부전의 환자에서 상승되어 있는 aldosterone의 직접적인 작용 또는 상향 조절된 angiotensin II 수용체가 있다고 알려져 있다<sup>17, 18)</sup>. 따라서 신기능이 거의 소실되어 있는 혈액 투석 환자에서 RAAS에 작용하는 ACEi와 ARB를 복용시 고칼륨혈증의 발생에 대한 연구 관찰은 또 다른 흥미있는 주제이다. 최근 발표된 251명의 혈액 투석 환자에서 7개월간 1,877회 환자-월의 추적 결과 367회 (약 20회/100 환자-월)에서 혈청 칼륨 농도가  $5.5 \text{ mEq/dL}$  이상인 고칼륨혈증이 관찰 되었고 RAAS 억제

제 복용 환자 71명의 경우 복용하지 않은 대조 환자군 180명에 비하여 거의 2배 이상의 의미있는 고칼륨혈증의 위험도를 보였다<sup>19)</sup>. 그러나 RAAS 복용 환자중 ARB (losartan) 복용 환자는 단지 10% (7명)이었고 나머지 90%는 ACEi 복용군이었다. 따라서 앞으로 혈액 투석 환자에서의 ACEi와 ARB의 복용후 고칼륨혈증의 위험에 대한 상호 비교 연구는 과제로 남아 있다.

최근에 ACEi와 ARB에 의한 고칼륨혈증에 대한 비교 연구중 주의를 환기시키는 보고로서 심울혈증과 고질소혈증이 동반된 환자중 ACEi 복용후 고칼륨혈증 ( $K > 5.7 \text{ mEq/L}$ )이 관찰된 5명의 연속적인 환자에게 ARB 즉 losartan으로 ACEi를 대체한 결과가 보고되었다<sup>20)</sup>. ACEi 복용중 혈중 칼륨농도가  $5.7 \pm 0.4 \text{ mEq/L}$ 이었던 것이 losartan으로 대체후  $4.9 \pm 0.3 \text{ mEq/L}$  ( $p < 0.03$ )로 의미있게 감소하였다. 이들중 ACEi 복용중 고칼륨혈증 때문에 kayexelate를 복용한 2명은 losartan으로 대체후 더 이상 이 약제가 필요하지 않게 되었고 고칼륨혈증이 소실된 5명 모두 다시 losartan으로 대체후 이 부작용은 재발되지 않았다. 비록 적은 숫자에서의 관찰 결과이지만 경한 정도의 신부전이 동반되어 있는 심울혈증 환자에서도 ACEi와 ARB 두 약제 사이에 칼륨 배설과 대사에 근본적인 차이가 있음을 시사해주고 있다.

이상의 연구 관찰 보고를 토대로 RAAS의 억제를 일으키는 ARB는 ACEi처럼 신보호 효과가 있음에도 불구하고 칼륨 배설의 장애를 일으켜 고칼륨혈증의 위험성을 일으킬 수 있다는 사실은 ACEi와 같이 ARB를 이중 낚을 가진 칼로서 비유할 수 있겠다. 그러므로 임상적인 측면에서 약제에 의한 고칼륨혈증에 따른 위험을 억제하기 위한 방법으로 ARB의 투여의 경우 ACEi 투여시와 마찬가지로 지침 방법으로서 처음 사용할 때 반드시 1주 이내에 혈청 크레아티닌의 농도 측정과 함께 혈중 칼륨 농도의 측정이 필요하다<sup>21)</sup>. 특히 고칼륨혈증을 일으킬 수 있는 위험 인자를 가진 환자, 즉 신부전 ( $GFR < 60 \text{ ml/min}$ ), 당뇨병성 신증, 고령 (60-70세 이상)의 환자의 경우 고칼륨혈증의 부작용 발생에 대한 더욱 세심한 주의와 추적 관찰이 요구되며 만약 이러한 고위험군의 환자에게 항고혈압과 신보호 효과를 위하여 RAAS의 억제제를 선택할 경우 고칼륨혈증 발생의 빈도가 비교적 낮은 ARB의 투여가 더 바람직하다고 할 수 있겠다.

## 참 고 문 헌

- 1) Perazella MA : *Drug-induced hyperkalemia: Old culprits and new offenders.* *Am J Med* **109**:307-314, 2000
- 2) Taal MA, Brenner BM : *Renoprotective benefits of RAS inhibition: From ACEI to angiotensin II antagonists.* *Kid Int* **57**:1803-1817, 2000
- 3) Ahuja TS, Freeman D, Mahnken JD, Agraharkar M, Siddiqui M, Memon A : *Predictors of the development of hyperkalemia in patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors.* *Am J Nephrol* **20**:268-272, 2000
- 4) Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS : *Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin-converting inhibitors for the treatment of systemic hypertension.* *Am J Cardiol* **75**:793-795, 1995
- 5) Savoy A, Palant CE, Patchin G, Graettinger WF : *Losartan effects on serum potassium in an elderly population.* *J Am Soc Nephrol* **9**:111A, 1998
- 6) Reardon LC, MacPherson DS : *Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors: How much should we worry?* *Arch Intern Med* **158**:26-32, 1998
- 7) Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P : *Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency: The angiotensin-converting enzyme inhibition in progressive renal disease.* *N Engl J Med* **334**:939-945, 1996
- 8) The Gisen Group : *Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy: The REIN Trial.* *Lancet* **349**:1857-1863, 1997
- 9) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MP, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I, for The Collaborative Study Group : *renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes.* *N Engl J Med* **345**:851-860, 2001
- 10) Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw DD, Keane WF, Mitch WE, Parving H, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, for The RENAAL Study Investigators : *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy.* *N Engl J Med* **345**:861-869, 2001
- 11) Gansevoort RT, de Zeeuw D, Shahinfar S, Redfield A, de Jong PE : *Effects of the angiotensin II antagonist losartan in hypertensive patients with renal disease.* *J Hypertens* **12**(Suppl 12):S37-S42, 1994
- 12) Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DB, Chang PI, the ELITE Study Investigators : *Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure.* *Lancet* **349**:747-752, 1997
- 13) McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, Tsuyuki RT, White M, Rouleau J, Latini R, Maggioni A, Young J, Pogue J : *Comparison of candesartan, enalapril and their combination in congestive heart failure: Randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study: The RESOLVD Pilot Study Investigators.* *Circulation* **100**:1056-1064, 1999
- 14) Bakris GL, Siomos M, Richardson D, Janssen I, Bolton WK, Hebert L, Agarwal R, Catanzaro D, for the VAL-K Study Group : *ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: Impact on potassium in renal failure.* *Kid Int* **58**:2084-2092, 2000
- 15) Toto R, Shultz P, Raij L, Mitchell H, Shaw W, Ramjit D, Jenny T, Shahinfar, for the Collaborative Group : *Efficacy and tolerability of losartan in hypertensive patients with renal impairment: Hypertension* **31**:684-691, 1998
- 16) Preston RA, Baltodano NM, Alonso AB, Epstein M : *Comparative effects on dynamic renal potassium excretion of ACE inhibition versus angiotensin receptor blockade in hypertensive patients with type II diabetes mellitus.* *J Clin Pharmacol* **42**:754-761, 2002
- 17) Sugarman A, Brown RS : *the role of aldosterone in potassium tolerance: studies in anephric patients.* *Kidney Int* **34**:397-403, 1988
- 18) Hatch M, Freel RW, Vaziri ND : *Local upregulation of colonic angiotensin II receptors enhances potassium excretion in chronic renal failure.* *Am J Physiol* **274**:F275-F282, 1998
- 19) Knoll GA, Sahgal A, Nair RC, Graham J, Walraven CV, Burns KD : *Renin-angiotensin system blockade and the risk of hyperkalemia in chronic hemodialysis patients.* *Am J Med* **112**:110-114, 2002
- 20) Devereux BJ : *Differential effects of direct antagonism of AII compared to ACE inhibitors on serum potassium levels and azotemia in patients with severe congestive heart failure.* *Congest Heart Fail* **6**:193-196, 2000
- 21) Nurko S : *At what level of hyperkalemia or creatinine elevation should ACE inhibitor therapy be stopped or not stopped?* *Cleveland Clinic Med* **53**:754-760, 2001