

의학 박사학위 논문

만성 신질환 환자에서 Angiotensin II
차단 효과가 혈청 크레아티닌 및
칼륨에 미치는 영향

아주대학교 대학원

의학과

정혁준

만성 신질환 환자에서 Angiotensin II
차단 효과가 혈청 크레아티닌 및
칼륨에 미치는 영향

지도교수 김 홍 수

이 논문을 의학 박사학위 논문으로 제출함.

2006년 2월

아 주 대 학 교 대 학 원

의 학 과

정 혁 준

정혁준의 의학 박사학위 논문을 인준함.

심사위원장 배 기 수 인

심 사 위 원 김 홍 수 인

심 사 위 원 신 규 태 인

심 사 위 원 신 준 한 인

심 사 위 원 박 형 천 인

아 주 대 학 교 대 학 원

2005년 12월 22일

감사의 글

본 논문이 완성함에 있어서 항상 관심과 자상함으로 지도해 주신 김홍수 교수님, 신규태 교수님께 깊은 감사를 드리며, 연구기간 많은 조언을 아끼지 않으신 배기수 교수님, 신준한 교수님, 박형천 교수님께 감사드립니다.

언제나 사랑해주시고 믿어주신 부모님께 감사드리며 또한 곁에서 힘이 되어준 아내를 포함한 많은 사랑하는 분들께 감사드립니다.

2006년 2월 일

저자 씀

만성 신질환 환자에서 Angiotensin II 차단 효과가 혈청 크레아티닌 및 칼륨에 미치는 영향

배 경 : 레닌 안지오텐신계 억제제 (renin-angiotensin system blocker)는 고혈압, 울혈성 심부전, 만성 신 질환의 주요 치료제로 사용되고 있고 여러 만성 신 질환 환자에서 신부전의 진행을 늦추는 장점이 있으나 이러한 약제로 인한 고칼륨혈증과 갑작스러운 신장기능의 악화로 약을 중단해야 하는 경우가 생긴다. 약제 시작 후 2개월 내에 발생하는 30%이하의 혈청 크레아티닌 상승은 고칼륨혈증이 발생하지 않을 때는 약제를 계속 사용하면서 경과를 관찰하도록 권유하고 있으나 이 범위를 벗어났을 때는 특별한 지침이 없으며, 또한 약제 중단 후 이러한 고칼륨혈증 및 혈청 크레아티닌 상승이 어떻게 변하는지에 대하여도 임상연구가 부족한 실정이다.

방 법 : 1995년 3월부터 2005년 5월까지 본원에서 당뇨병성 신병증 및 사구체 신염으로 진단받고 안지오텐신 전환요소 억제제 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI) 및 안지오텐신 II 수용체 차단제 (angiotensin II receptor blocker, ARB) 단독 혹은 병합 투여를 받고 있는 외래환자 1,154명 (당뇨병성 신병증 574명/ 사구체 신염 580명) 중 담당 의사의 판단에 따라 ACEI 혹은 ARB가 신장 기능의 악화 및 고칼륨혈증의 원인으로 판단되어 약제가 중단된 후 추적관찰이 이루어진 61명 중 병합투여 1명을 제외한 60명의 환자를 대상

으로 약제 중단 원인에 따라 크레아티닌 증가군과 고칼륨혈증군 두 군으로 나누었다. 크레아티닌 증가군에는 중단 시점의 혈청 크레아티닌이 중단 전 가장 가까운 (이하 pre-withdrawal 로 표기) 검사 수치의 15% 이상 증가된 환자를 포함시켰으며, 15% 이하이면서 혈청 칼륨이 5.6 mEq/L 이상으로 증가된 환자는 고칼륨혈증 군으로 분류하여 혈청 크레아티닌과 사구체 여과율 및 혈청 칼륨을 비교 관찰하였다. 또한 각 월별 평균 사구체 여과율을 구한 후 중단 6개월 전부터 중단까지의 기울기와, 중단 후부터 6개월까지의 기울기를 구하여 변화 양상을 알아보았다. 연구의 종결시점은 ACEI 혹은 ARB 약제 중단 후 6개월, 약제중단 후 신 대체요법의 개시 혹은 약제의 재투여 중 먼저 오는 시점으로 하였다.

결 과 : 크레아티닌 증가군은 37명이었고 고칼륨혈증 군은 23명이었다. 크레아티닌 증가군에서 처음 약제의 사용부터 중단까지의 기간은 24.9 ± 27.3 개월 이었고 약제 중단 시점의 혈청 크레아티닌은 pre-withdrawal 시점보다 1.1 ± 0.7 mg/dL 증가하였다. 약제 중단 시점의 혈청 크레아티닌은 4.0 ± 1.8 mg/dL이었으며 중단 1개월 후에 3.8 ± 1.9 mg/dL로 감소하는 경향을 보이다가 2개월부터는 증가되어 중단 후 6개월에 5.9 ± 3.4 mg/dL로 중단 시에 비해 유의하게 증가된 소견을 나타내었다. 크레아티닌 증가군의 사구체 여과율의 변화를 보면 중단 시점에 pre-withdrawal 시점보다 8.0 ± 6.9 mL/min/1.73m² 감소하였으며 이때 사구체 여과율은 18.2 ± 10.4 mL/min/1.73m²이었고 중단 1개월 후에 21.2 ± 14.8 mL/min/1.73m²로 유의하게 증가하다가 2개월부터 다시 감소되어 중단 후 6개월에는 15.7 ± 14.2 mL/min/1.73m²로 중단 시에 비해 감소된 소견을 나타내었다. 사구체 여과율의 중단 전 6개월부터 중단까지의 기울기와, 중단부터 중단 후 6개월까지의 기울기는 각각 -2.108 mL/min/1.73m²/month에서 -0.722 mL/min/1.73m²/month로 차이를 보였으며 중단 후 1개월 이후부터 사구체 여과

율이 다시 감소되는 소견을 보였기에 중단시를 제외하고 중단 후 1개월부터 6개월까지의 기울기를 알아본 바 $-1.132 \text{ mL/min/1.73m}^2/\text{month}$ 로 중단전 6개월부터 중단까지의 기울기보다는 역시 완화되는 소견이었다. 크레아티닌 증가군의 혈청 칼륨의 변화를 살펴보면 혈청 칼륨은 중단 시 $5.1 \pm 0.9 \text{ mEq/L}$ 에서 중단 후 1개월에 $4.7 \pm 0.7 \text{ mEq/L}$ 로 통계적으로 유의하게 감소되어 6개월까지 유의한 감소 소견을 나타내었다.

고칼륨혈증 군에서 처음 약제의 사용부터 중단까지의 기간은 23.5 ± 24.0 개월 이었고 약제 중단 시점에서의 혈청 칼륨은 $6.4 \pm 0.4 \text{ mEq/L}$ 이었다. 혈청 칼륨은 중단 시점에 pre-withdrawal 시점보다 $1.0 \pm 0.6 \text{ mEq/L}$ 증가하였으며 중단 1개월에 $4.5 \pm 0.6 \text{ mEq/L}$ 으로 통계적으로 유의하게 감소되어 이후 6개월까지 감소를 나타내었다. 혈청 크레아티닌은 약제 중단 시점에서 $3.0 \pm 1.0 \text{ mg/dL}$ 이었고 크레아티닌 증가군과는 달리 중단 시에 비해 중단 1개월 후에 $3.0 \pm 1.1 \text{ mg/dL}$ 로 변화가 없었으며 중단 6개월 후에는 $4.4 \pm 2.6 \text{ mg/dL}$ 로 중단 시 보다 높은 수치를 나타내었다. 고칼륨혈증 군의 사구체 여과율의 변화를 살펴보면 중단 시점에 pre-withdrawal 시점보다 $1.5 \pm 3.9 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 감소하였으나 통계적으로 유의하지 않았고 약제 중단 시점의 사구체 여과율은 $24.1 \pm 12.7 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 이었다. 중단 1개월 후에는 $25.4 \pm 18.6 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 로 크레아티닌 증가군과는 달리 사구체 여과율의 일시적인 유의한 증가가 관찰되지 않았고 중단 3개월 후에는 $16.2 \pm 7.1 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 로 유의하게 감소를 보였다.

결론 : 만성 신부전 환자에서 ACEI 혹은 ARB에 의한 혈청 크레아티닌의 상승으로 인해 약제가 중단 된 경우에는, 중단 직후 혈청 크레아티닌 및 사구체 여과율이 일시적으로 회복이 되며, 혈청 칼륨은 약제 중단 원인에 관계없이 중단이후 지속적으로 감소되는 것으로 나타났다. 향후 ACEI 혹은 ARB 사용 중 혈청 크

레아티닌이 급속히 상승하는 환자에서 약제 중단에 의한 효용성과 약제사용의 지속여부에 관한 지침을 확립하는 데에는 더 많은 연구가 필요하다 하겠다.

핵심어 : 레닌 안지오텐신계 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 만성 신부전, 고칼륨혈증

차 례

국문요약	i
차례	iv
그림 차례	v
표 차례	vi
I. 서론	1
II. 연구대상 및 방법	3
A. 연구대상	3
B. 방법	3
C. 통계학적 분석	4
III. 결과	5
IV. 고찰	19
V. 결론	27
참고문헌	28
ABSTRACT	34

그림 차례

Fig. 1. Changes of Serum Creatinine in the Elevated Creatinine Group	13
Fig. 2. Changes of Glomerular Filtration Rate in the Elevated Creatinine Group	14
Fig. 3. Changes of Serum Potassium in the Elevated Creatinine Group	15
Fig. 4. Changes of Serum Potassium in the Hyperkalemia Group	16
Fig. 5. Changes of Serum Creatinine in the Hyperkalemia Group	17
Fig. 6. Changes of Glomerular Filtration Rate in the Hyperkalemia Group	18

표 차례

Table 1. Baseline Clinical Characteristics of the Patients Receiving Renin-Angiotensin System Blockers at the Point of Drug Start	8
Table 2. Baseline Clinical Characteristics of the Patients Receiving Renin-Angiotensin System Blockers at the Point of Drug Withdrawal according to the Etiology of Drug Withdrawal	9
Table 3. Laboratory Variables at the Time of Drug Withdrawal	10
Table 4. Types of Renin-Angiotensin System Blockers Given to the Patients Groups	11
Table 5. Changes of Glomerular Filtration Rate in the Patients Groups from 6 Months Period before the Drug Withdrawal to the Point of Drug Withdrawal	12

I. 서 론

레닌 안지오텐신계 억제제는 고혈압, 울혈성 심부전, 만성 신 질환의 주요 치료제로 사용되고 있으며 (Ambrosioni 등, 1995; Yusuf 등, 2000; Brenner 등, 2001; Mann 등, 2005) 당뇨병성 신병증을 포함한 (Bauer 등, 1992; Bjorck 등, 1992; Mulec 등, 1994; Ravid 등, 1994; Hoelscher 등, 1995; Lewis 등, 2001; Parving 등, 2001; Andersen 등, 2003; Nakao 등, 2003) 여러 만성 신질환 환자에서 신부전의 진행을 완화시키는 효과가 있는 것이 잘 알려져 있다 (Kamper 등, 1992; Keilani 등, 1999; Brenner와 Zagrobelny, 2003; Barnett 등, 2004). 이러한 신장 보호 효과는 기본적으로 안지오텐신 II 효과의 차단이 수출세동맥을 이완시켜 사구체 모세 혈관압을 감소시키는 것에 기인한다. 그러나 사구체 모세 혈관압의 감소는 사구체 여과율의 감소로 이어져서 안지오텐신 II 사용 시 초기 혈청 크레아티닌의 상승을 가져올 수 있다. 레닌 안지오텐신계 억제제로 인한 갑작스러운 신장기능 악화 (Toto, 1994; Mangrum와 Bakris, 2004) 또는 고칼륨혈증 (Textor 등, 1982; Palmer, 2004)으로 약을 중단해야 하는 경우가 생기며 이로 인해 신장 보호 효과의 소실 및 원하는 혈압조절에도 실패하게 된다. 현재 약제 시작 후 2개월 내에 발생하는 30%이하의 혈청 크레아티닌 상승은 고칼륨혈증이 발생하지 않는 경우 약제를 계속 사용하면서 경과를 관찰하도록 권유하고 있으나 (Bakris와 Weir, 2000) 이 범위를 벗어났을 때는 특별한 지침이 없으며 또한 약제 중단 후 이러한 고칼륨혈증 및 혈청 크레아티닌 상승이 어떻게 변하는지에 대하여도 임상연구가 부족한 것이 현실이다.

이에 본 연구는 만성 신부전 환자 중 안지오텐신 전환요소 억제제

(angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ACEI) 혹은 안지오텐신 II 수용체 차단제 (angiotensin II receptor blocker, ARB)의 투여를 받고 있다가 고칼륨혈증 또는 혈청 크레아티닌의 상승으로 약제가 중단된 환자를 대상으로 약제 중단 후 혈청 크레아티닌과 사구체 여과율 및 혈청 칼륨의 변화를 관찰하였다.

II. 연구대상 및 방법

A. 연구대상

1995년 3월부터 2005년 5월까지 본원에서 당뇨병성 신병증 (574명) 및 사구체 신염 (580명) 으로 진단받고 ACEI 및 ARB 단독 혹은 병합 투여를 받고 있는 외래환자 1,154명 중 ACEI 혹은 ARB에 의한 신장 기능의 악화 및 고칼륨혈증으로 판단되어 약제가 중단 된 이후 추적관찰이 이루어진 61명 중 병합투여 1명을 제외한 60명의 환자를 대상으로 하였다.

B. 방법

약제 중단 원인에 따라 크레아티닌 증가군과 고칼륨혈증 군의 두 군으로 나누었으며, 크레아티닌 증가군에는 중단 시 혈청 크레아티닌이 중단 전 가장 가까운 (이하 pre-withdrawal로 표기) 검사 수치의 15%이상 증가된 환자가 포함되었으며, 이러한 크레아티닌의 증가가 15%이하이면서 혈청 칼륨이 5.6 mEq/L 이상으로 상승한 환자는 고칼륨혈증 군으로 분류하였다. ACEI 및 ARB 병합요법인 경우는 대상에서 제외시켰다. 각 군에 있어 약제 투여 시작 시 및 중단 시의 임상 양상과 약제 사용비율을 살펴보고 또한 중단 시점, pre-withdrawal 시기 및 중단 후의 혈청 크레아티닌, 사구체 여과율 및 혈청 칼륨을 비교 관찰하였다. 또한 각 월별의 평균 사구체 여과율을 구한 후 중단 6개월 전부터 중단까지의 기울기 및 변화와, 중단시점부터 중단 후 6개월 혹은 중단 후 1개월부터 6개월까지의 기울기를 구하여 변화 양상을 알아보았다. 중단 후 혈압은 주로 칼슘 차단제를 사용하여 조절하였고 그 외 α -차단제 혹은 β -차단제가 병합되기도 하였다. 연구의 종결시점은 ACEI 혹은 ARB 약제 중단 후 6개월 시점, 신 대체요법의

개시 혹은 약제의 재투여 중 먼저 오는 시점으로 하였다. 사구체 여과율은 abbreviated MDRD 공식을 이용하여 계산하였다 [GFR (mL/min/1.73m²) = 186 x Pcr^{-1.154} x Age^{-0.203} x 1.0 x 0.742 (if female)] (Levey 등, 2000).

C. 통계 방법

대상자의 특성은 평균 ± 표준편차 또는 빈도 (%)로 나타내었고 paired Student *t*-test를 이용하여 각 시점의 혈청 크레아티닌, 사구체 여과율 및 혈청칼륨의 평균값을 비교하였다. 기울기는 선형회귀 분석을 이용하여 계산하였고 각군의 비교는 p값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

III. 결 과

포함된 전체 환자 60명 중 크레아티닌 증가군은 37명이었고 고칼륨혈증 군은 23명이었다. 크레아티닌 증가군에서 남자의 비율은 40.5%이었고 평균 연령은 54 ± 12 세이었다. 당뇨병성 신병증은 28명으로 당뇨병의 유병기간은 17.6 ± 12.2 년이었다, 비당뇨병성 환자는 9명이었다. 37명 중 약제를 본원에서 처음 사용한 경우는 30명이었고 이때의 사구체 여과율은 46.6 ± 25.7 mL/min/1.73m²이었고 (Table 1) 약제를 처음 사용부터 중단까지의 기간은 24.9 ± 27.3 개월이었으며 중단 시 평균 수축기 및 이완기 혈압은 각각 145 ± 24 mmHg, 85 ± 17 mmHg이었다 (Table 2). 또한 약제 중단 시점에서의 혈청 크레아티닌은 4.0 ± 1.8 mg/dL, 혈청 칼륨은 5.1 ± 0.9 mEq/L이었다 (Table 3). ACEI 혹은 ARB 약제의 사용비율은 Table 4와 같다. Pre-withdrawal 시점은 중단 전 1.4 ± 0.9 개월이었다. 크레아티닌 증가군의 혈청 크레아티닌의 변화를 살펴보면 중단 시점에 pre-withdrawal 시점과 비교하여 1.1 ± 0.7 mg/dL 증가하였으며 (P<0.001) 혈청 크레아티닌은 중단 시 4.0 ± 1.8 mg/dL에서 중단 1개월 후에 3.8 ± 1.9 mg/dL로 감소하는 경향을 보이다가 (P=0.071) 2개월부터 유의하게 증가되어 중단 후 6개월에 5.9 ± 3.4 mg/dL로 중단 시에 비해 유의하게 증가된 소견을 나타내었다 (Fig. 1). 크레아티닌 증가군의 사구체 여과율의 변화를 보면 중단 시점에 pre-withdrawal 시점과 비교하여 8.0 ± 6.9 mL/min/1.73m² 감소하였으며 (p<0.001) 약제가 중단된 시점에서의 사구체 여과율은 18.2 ± 10.4 mL/min/1.73m²이었다. 사구체 여과율은 중단 1개월 후에 21.2 ± 14.8 mL/min/1.73m²로 유의하게 증가하였으며 (P=0.014), 2개월부터 다시 감소되어 중단 후 6개월에는 15.7 ± 14.2 mL/min/1.73m²로 중단 시에 비해 감소된 소견을

나타내었으나 통계적으로 유의하지는 않았다 (Fig. 2). 사구체 여과율의 중단 전 6개월부터 중단까지의 기울기와, 중단부터 중단 후 6개월까지의 기울기는 각각 $-2.108 \text{ mL/min/1.73m}^2/\text{month}$ 에서 $-0.722 \text{ mL/min/1.73m}^2/\text{month}$ 로 차이를 보였다. 중단 후 2개월부터 사구체 여과율이 다시 감소되는 소견을 보였기에 중단시를 제외하고 중단 후 1개월부터 6개월까지의 기울기를 알아본 바 $-1.132 \text{ mL/min/1.73m}^2/\text{month}$ 로 중단전 6개월부터 중단까지의 기울기보다는 역시 완화되는 소견이었다. 크레아티닌 증가군의 혈청 칼륨의 변화를 살펴보면 혈청 칼륨은 pre-withdrawal 시점에 $4.9 \pm 0.6 \text{ mEq/L}$ 이었고 중단 시 $5.1 \pm 0.9 \text{ mEq/L}$ 에서 중단 후 1개월에 $4.7 \pm 0.7 \text{ mEq/L}$ 로 통계적으로 유의하게 감소되었고 1개월부터 6개월까지 유의한 감소 소견을 나타내었다 (Fig. 3).

고칼륨혈증 군을 살펴보면 남자의 비율은 52.2%이었고 평균 연령은 53 ± 11 세이었다. 23명 환자 중 당뇨병성 신병증은 18명으로 당뇨병의 유병기간은 18.9 ± 7.6 년이었고, 비당뇨병성 환자는 5명이었다. 23명 중 약제를 본원에서 처음 사용한 경우는 19명이었고 이때의 사구체 여과율은 $43.4 \pm 22.4 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 이었고 (Table 1) 약제를 처음 약제의 사용부터 중단까지의 기간은 23.5 ± 24.0 개월이었다 (Table 2). 또한 약제 중단 시점에서 혈청 크레아티닌은 $3.0 \pm 1.0 \text{ mg/dL}$ 이었고 혈청 칼륨은 $6.4 \pm 0.4 \text{ mEq/L}$ 이었다 (Table 3). ACEI 혹은 ARB 약제의 사용비율은 Table 4와 같다. 고칼륨혈증 군의 pre-withdrawal 시점은 중단 전 1.8 ± 1.3 개월이었다. 혈청 칼륨은 중단 시점에 pre-withdrawal 시점과 비교하여 $1.0 \pm 0.6 \text{ mEq/L}$ ($P < 0.001$) 증가하였으며 혈청 칼륨은 중단 시 $6.4 \pm 0.4 \text{ mEq/L}$ 에 비해 중단 1개월에 $5.0 \pm 0.6 \text{ mEq/L}$ 으로 통계적으로 유의하게 감소되어 이후 6개월까지 중단 시점과 비교하여 통계적으로 유의하게 감소를 나타내었다 (Fig. 4). 이때 calcium polysulfonate (kalimate[®]) 사용은 12명에서 평균 $19 \pm$

24 일간으로 중단 이후 대부분 1개월 이내로 사용되었다. 혈청 크레아티닌은, 크레아티닌 증가군과는 달리 중단 시 3.0 ± 1.0 mg/dL에서 중단 1개월 후에 3.0 ± 1.1 mg/dL로 유의한 변화를 보이지 않았고 중단 2개월 이후 통계적으로 유의하게 증가되어 중단 후 6개월에는 4.4 ± 2.6 mg/dL로 중단 시 보다 높은 수치를 6개월까지 나타내었다 (Fig. 5). 사구체 여과율의 변화를 보면 중단 시점에 pre-withdrawal 시점과 비교하여 1.5 ± 3.9 mL/min/1.73m² 감소하였으나 통계적으로 유의하지 않았고 약제가 중단된 시점에서의 사구체 여과율은 24.1 ± 12.7 mL/min/1.73m²이었다. 중단 시 24.1 ± 12.7 mL/min/1.73m²에서 중단 1개월 후에는 25.4 ± 18.6 mL/min/1.73m²로 크레아티닌 증가군과는 달리 사구체 여과율의 일시적인 유의한 증가가 관찰되지 않았고 (P=0.254), 중단 3개월 후에는 16.2 ± 7.1 mL/min/1.73m²로 유의하게 (P=0.001) 감소를 보였으나 이후 포함된 환자수가 적은 영향으로 중단 6개월 후에는 23.8 ± 20.3 mL/min/1.73m²로 중단 시에 비해 유의한 차이를 보이지 않았다 (Fig. 6). 사구체 여과율의 중단 전 6개월부터 중단까지의 기울기 및 중단부터 중단 후 6개월까지의 기울기는 각각 -1.214 mL/min/1.73m²/month, -0.566 mL/min/1.73m²/month로 고칼륨혈증 군에서도 완화되는 소견을 보였다. 크레아티닌 증가군과 고칼륨혈증 군에서 중단 6개월 전부터 중단하기까지의 6개월간의 평균 사구체여과율의 변화 (Δ GFR)를 비교해 보면 각각 14.3 mL/min/1.73m²와 6.6 mL/min/1.73m²로 차이를 나타내었다 (Table 5).

Table 1. Baseline Clinical Characteristics of the Patients Receiving Renin-Angiotensin System Blockers at the Point of Drug Start

	Total (n=49)	Elevated Creatinine Group (n=30)	Hyperkalemia Group (n=19)
Age (years)	51 ± 12	52 ± 12	51 ± 11
Male sex (%)	24 (49.0%)	13 (43.3%)	11 (57.9%)
Etiology			
Diabetes	35 (71.4%)	20 (66.7%)	15 (78.9%)
Non diabetes	14 (28.6%)	10 (33.3%)	4 (21.1%)
Blood pressure			
Systolic BP (mmHg)	146 ± 20	146 ± 23	146 ± 16
Diastolic BP (mmHg)	85 ± 12	87 ± 12	82 ± 11
GFR (mL/min/1.73m ²)	45.4 ± 24.3	46.6 ± 25.7	43.4 ± 22.4
Serum creatinine (mg/dL)	1.81 ± 0.7	1.78 ± 0.8	1.86 ± 0.6
Urinary protein excretion (g/day)	2.8 ± 2.3	2.7 ± 2.4	2.9 ± 2.2

Abbreviations : GFR, glomerular filtration rate; BP, blood pressure.

Table 2. Baseline Clinical Characteristics of the Patients Receiving Renin-Angiotensin System Blockers at the Point of Drug Withdrawal according to the Etiology of Drug Withdrawal

	Total (n=60)	Elevated Creatinine Group (n=37)	Hyperkalemia Group (n=23)
Age (years)	54 ± 12	54 ± 12	53 ± 11
Male sex (%)	27 (45.0%)	15 (40.5%)	12 (52.2%)
Etiology			
Diabetes	46 (76.7%)	28 (75.7%)	18 (78.3%)
Non diabetes	14 (23.3%)	9 (24.3%)	5 (21.7%)
Blood pressure			
Systolic BP (mmHg)	140 ± 22	145 ± 24	132 ± 15
Diastolic BP (mmHg)	82 ± 14	85 ± 17	78 ± 10
Mean arterial pressure* (mmHg)	101 ± 15	104 ± 17	96 ± 10
Duration of therapy (months)	24.4 ± 25.9	24.9 ± 27.3	23.5 ± 24.0
GFR (mL/min/1.73m ²)	20.3 ± 11.6	8.2 ± 10.4	24.1 ± 12.7
Urinary protein excretion (g/day)	4.0 ± 3.6	4.4 ± 4.0	3.4 ± 2.9
Drug therapy			
Beta-blockers	11 (18.3%)	6 (16.2%)	5 (21.7%)
Insulin	26 (43.3%)	15 (40.5%)	11 (47.8%)
Diuretics	35 (58.3%)	24 (64.9%)	11 (47.8%)

Abbreviations : GFR, glomerular filtration rate; BP, blood pressure. *Mean arterial pressure calculated as diastolic arterial pressure plus (systolic arterial pressure minus diastolic arterial pressure) / 3.

Table 3. Laboratory Variables at the Time of Drug Withdrawal

	Elevated Creatinine Group (n=37)	Hyperkalemia Group (n=23)
Serum urea nitrogen (mg/dL)	52.5 ± 21.3	45.8 ± 14.2
Serum creatinine (mg/dL)	4.0 ± 1.8	3.0 ± 1.0
Serum sodium (mEq/L)	139.2 ± 2.9	139.3 ± 2.8
Serum potassium (mEq/L)	5.1 ± 0.9	6.4 ± 0.4
Serum chloride (mEq/L)	107.2 ± 4.6	109.5 ± 5.8
Serum bicarbonate (mEq/L)	21.1 ± 4.2	20.3 ± 3.2
Serum calcium (mg/dL)	8.5 ± 0.9	8.8 ± 0.7
Serum phosphorus (mg/dL)	5.7 ± 6.8	4.4 ± 0.9
Serum albumin (g/dL)	3.4 ± 0.8	3.7 ± 0.5
Hemoglobin (g/dL)	9.7 ± 1.6	10.6 ± 2.0
Hematocrit (%)	28.6 ± 4.5	31.8 ± 6.4
Urinary protein excretion (g/day)	4.4 ± 4.0	3.4 ± 2.9
GFR (mL/min/1.73m ²)	18.2 ± 10.4	24.1 ± 12.7

Abbreviation : GFR, glomerular filtration rate. Values are mean ± SD.

Table 4. Types of Renin-Angiotensin System Blockers Given to the Patients Groups

	Elevated Creatinine Group (n=37)	Hyperkalemia Group (n=23)
ACEI	17 (45.9%)	11 (47.8%)
ARB	20 (54.1%)	12 (52.2%)

Abbreviations : ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, Angiotensin II receptor blockers.

Table 5. Changes of Glomerular Filtration Rate in the Patients Groups from 6 Months Period before the Drug Withdrawal to the Point of Drug Withdrawal

Months of Treatment	Elevated Creatinine Group (n=37)	Hyperkalemia Group (n=23)	Total (n=60)
6 mo before WD (mL/min/1.73m ²)	32.5 ± 19.5	30.2 ± 9.6	31.7 ± 16.8
5 mo before WD (mL/min/1.73m ²)	34.6 ± 20.1	27.2 ± 8.5	31.8 ± 16.9
4 mo before WD (mL/min/1.73m ²)	31.5 ± 23.5	29.3 ± 17.0	30.5 ± 20.4
3 mo before WD (mL/min/1.73m ²)	35.1 ± 19.1	27.0 ± 17.3	30.9 ± 18.3
2 mo before WD (mL/min/1.73m ²)	27.5 ± 17.1	27.2 ± 17.5	27.7 ± 17.0
1 mo before WD (mL/min/1.73m ²)	28.5 ± 16.4	19.4 ± 7.4	25.6 ± 14.4
WD (mL/min/1.73m ²)	18.2 ± 10.4	23.6 ± 12.7	20.4 ± 11.5
ΔGFR (6 mo before WD ~ WD) (mL/min/1.73m ²)	14.3	6.6	11.3

NOTE. WD represents withdrawal of RAS blockers. ΔGFR represents the change of glomerular filtration rate. Values are mean ± SD.

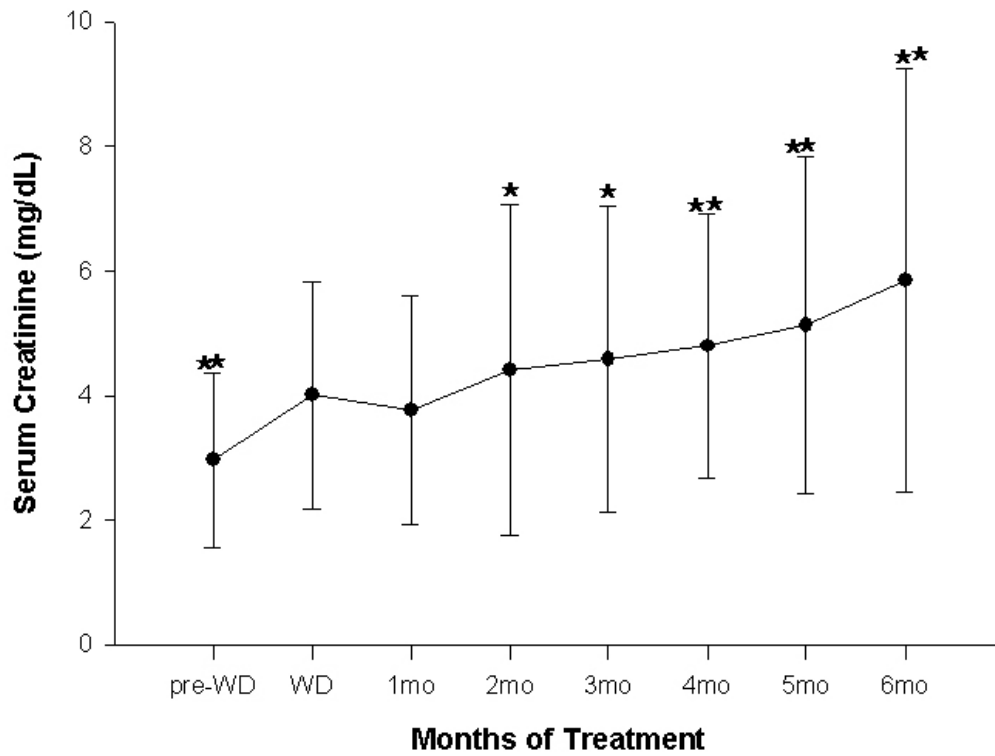


Fig. 1. Changes of Serum Creatinine in the Elevated Creatinine Group. Note a transient decline of serum creatinine levels ($P=0.071$) during one month after the withdrawal of angiotensin II blockers. WD represents withdrawal of RAS blockers. $*P < 0.05$ compared with the point of withdrawal. $**P < 0.01$ compared with the point of withdrawal. The vertical bars represent standard deviation.

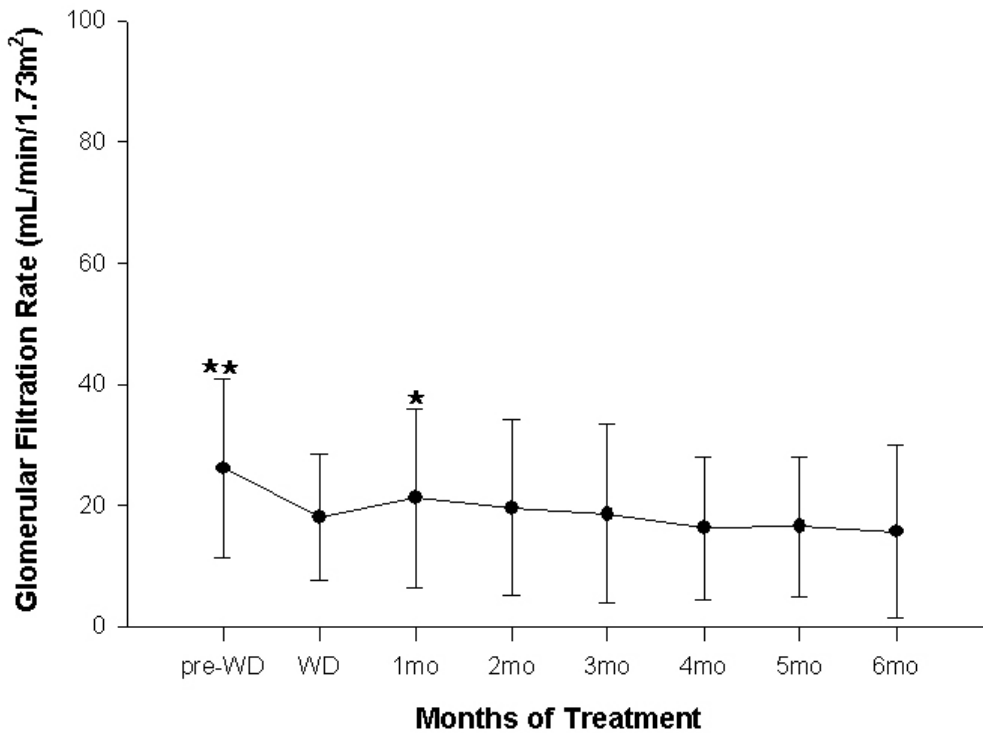


Fig. 2. Changes of Glomerular Filtration Rate in the Elevated Creatinine Group. Note a significant recovery of glomerular filtration rate ($P=0.014$) at one month after the withdrawal of angiotensin II blockers. WD represents withdrawal of RAS blockers. $*P < 0.05$ compared with the point of withdrawal. $**P < 0.01$ compared with the point of withdrawal. The vertical bars represent standard deviation.

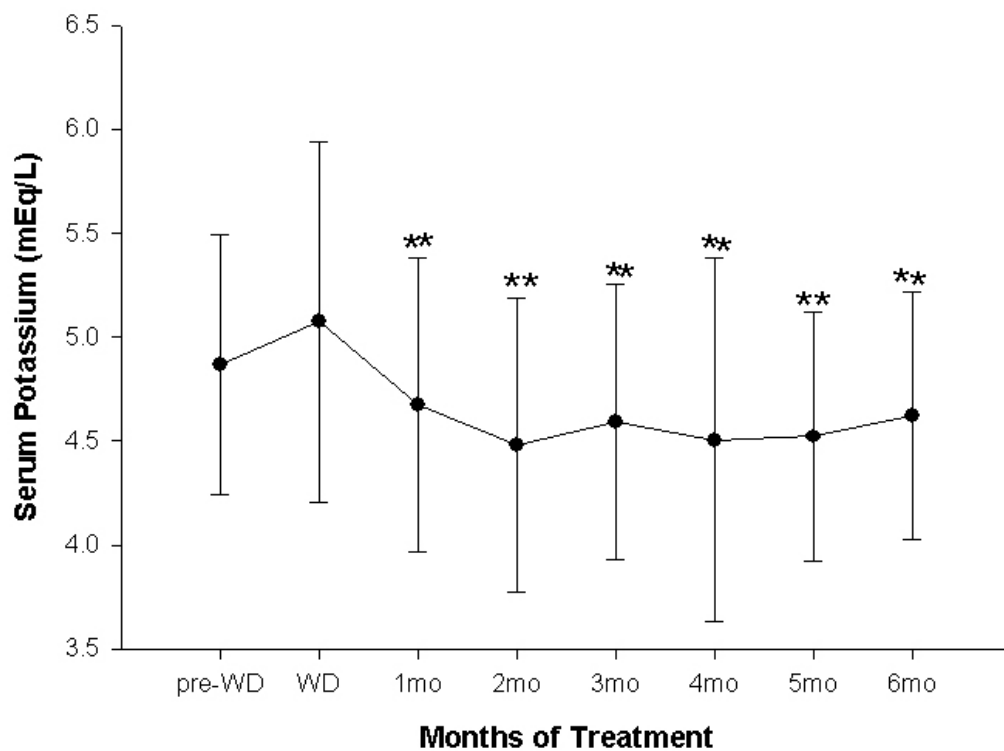


Fig. 3. Changes of Serum Potassium in the Elevated Creatinine Group. Serum potassium levels were significantly decreased after the withdrawal of angiotensin II blockers until the end of the study period. WD represents withdrawal of RAS blockers. *****P* < 0.01** compared with the point of withdrawal. The vertical bars represent standard deviation.

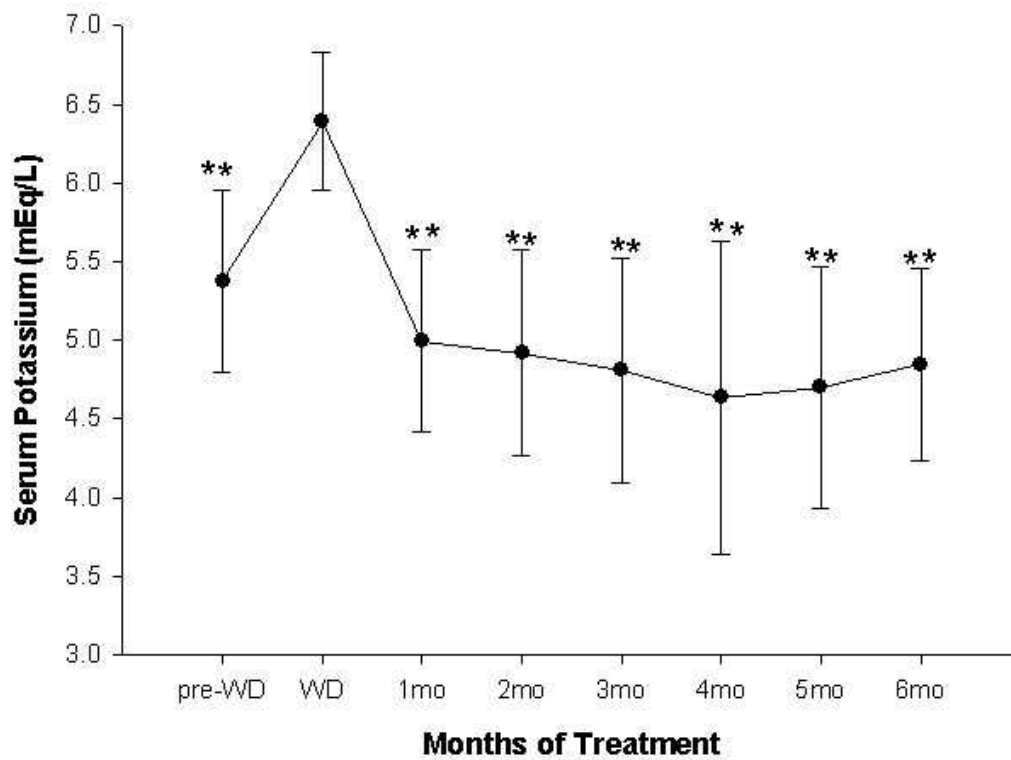


Fig. 4. Changes of Serum Potassium in the Hyperkalemia Group. Serum potassium levels were significantly decreased after the withdrawal of angiotensin II blockers until the end of the study period. WD represents withdrawal of RAS blockers. $**P < 0.01$ compared with the point of withdrawal. The vertical bars represent standard deviation.

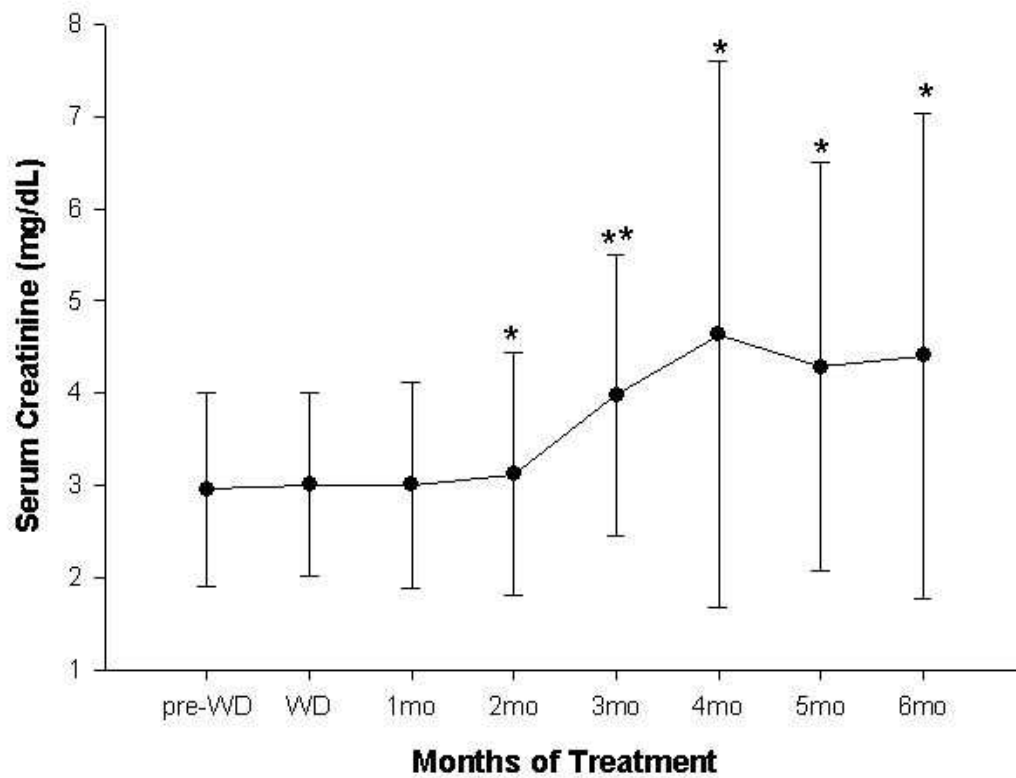


Fig. 5. Changes of Serum Creatinine in the Hyperkalemia Group. Note the absence of a decline in serum creatinine levels after the withdrawal angiotensin II blockers. WD represents withdrawal of RAS blockers. $*P < 0.05$ compared with the point of withdrawal. $**P < 0.01$ compared with the point of withdrawal. The vertical bars represent standard deviation.

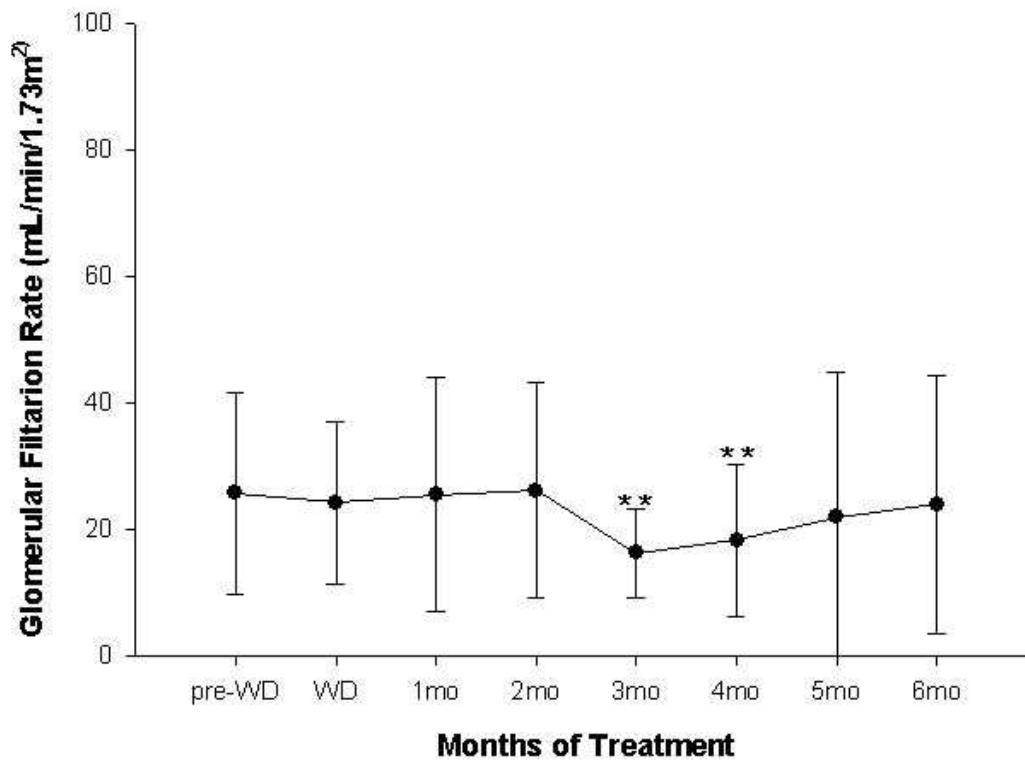


Fig. 6. Changes of Glomerular Filtration Rate in the Hyperkalemia Group. Note the absence of a recovery in glomerular filtration rate after the withdrawal of angiotensin II blockers. WD represents withdrawal of RAS blockers. ****** $P < 0.01$ compared with the point of withdrawal. The vertical bars represent standard deviation.

IV. 고 찰

본 연구는 2개월 이상 ACEI 혹은 ARB를 투여해 온 만성 심부전 환자에서 신장 기능의 악화 혹은 고칼륨혈증 발생으로 약제를 중단한 후 약제의 혈청 크레아티닌 사구체 여과율 및 혈청 칼륨 등 임상상의 변화를 장기간 추적 관찰한 첫 번째 보고이다. 즉 중단 후 1개월처럼 중단 직후 사구체 여과율의 회복을 보고하는 다른 연구와 달리 약제 중단 이후 6개월의 기간동안에 이러한 변화를 살펴본 연구는 없어 임상적으로 혈청 크레아티닌이 지속적으로 상승하고 있는 환자에서 투약 중인 ACEI 혹은 ARB를 중단 할 것인지 지속할 것인지를 여부를 결정하는데 도움을 줄 것으로 기대한다.

레닌 안지오텐신계의 억제제는 이와 연관된 고혈압의 치료 및 심부전, 급성 심근경색 후 심장 보호 및 심혈관계 관련 사망률을 줄이는 것 외에도 (Ambrosioni 등, 1995; Yusuf 등, 2000; Brenner 등, 2001; Mann 등, 2005) 당뇨병성 신병증을 포함한 (Bauer 등, 1992; Bjorck 등, 1992; Mulec 등, 1994; Ravid 등, 1994; Hoelscher 등, 1995; Lewis 등, 2001; Parving 등, 2001; Andersen 등, 2003; Nakao 등, 2003) 여러 사구체 신염에서 비롯된 만성 신질환 환자에서 신장보호 효과가 있다 (Kamper 등, 1992; Keilani 등, 1999; Brenner와 Zagrobelny, 2003; Barnett 등, 2004). 이러한 보호 효과는 가장 기본적으로 안지오텐신 II 효과의 차단이 수출세동맥을 이완시켜 사구체 모세 혈관압을 감소시키는 것에 기인한다. 사구체 모세 혈관압의 감소는 초기에 사구체 여과율의 감소로 이어져서 안지오텐신 II 사용 시 초기 혈청 크레아티닌의 상승을 가져올 수 있다. 그러나 장기적으로는 이러한 사구체압의 감소는 사구체 질환의 악화를 완화시키는 효과를 가져온다. (Hansen 등, 1995)은 당뇨병성 신병증 환자에서 ACEI 사용 초기 4~6개

월 동안에는 사구체 여과율이 1.5 ml/min/month로 다소 빨리 감소되나, 6개월부터 6년간은 0.3 ml/min/month로 천천히 지속된다고 하였고, 초기의 빠른 사구체 여과율의 감소는 혈액학적인 효과 때문이며 이후의 느린 감소가 결국 신병증 진행에 이로운 효과를 나타낸다고 하였다. 또한 그들은 기저 사구체 여과율이 76 mL/min/1.73m²을 보이는 42명의 당뇨병성 신증환자를 2년 이상 ACEI이외 이노제와의 병합 또는 칼슘 차단제, α-차단제, β-차단제 등의 투여를 통해 사구체 여과율의 감소율은 3.5 ml/min/yr 라고 보고하였다. 본 연구에서는 크레아티닌 증가군의 경우 중단 까지 사용된 약제의 투여 기간은 24.9 ± 27.3 개월이었고 중단 전 6개월부터 중단까지의 사구체 여과율의 감소 기울기는 2.1 mL/min/1.73m²/month이었으며 중단 6개월 전의 사구체 여과율은 32.5 ± 19.5 mL/min/1.73m²로 이러한 수준의 Stage 3 신부전의 경우에는 ACEI 혹은 ARB 투여에 따른 사구체 여과율의 감소 속도가 일반적인 당뇨병성 신증의 사구체 여과율의 감소인 12 ml/min/yr (Parving 등, 1987)보다 더 빨리 진행되는 것으로 생각되어 이러한 시기부터는 보다 세밀한 추적 관찰이 필요하다고 생각한다. (Bakris와 Weir, 2000)는 혈청 크레아티닌 1.5 mg/dL 이상인 환자에서 ACEI 투여 시 초기 첫 2개월 이내와 기저치보다 30%를 넘지 않는 혈청 크레아티닌의 중등도 상승사이에 강한 연관이 있으며 2개월 이후에서 결국 신 질환 진행을 늦춘다고 하였다. 따라서 ACEI 투여개시 후 첫 2개월 동안 혈청 크레아티닌이 기저치보다 30%를 넘지 않거나 고칼륨혈증 (5.6 mmol/L 이상)이 발생하지 않는다면 중단하지 말 것을 주장하였고 반대로 혈청 크레아티닌 1.4 mg/dL를 초과한 신부전 환자에서 ACEI 사용 첫 2개월 이내에 기저치의 30% 이상 크레아티닌이 증가하거나, 혈청칼륨이 5.6 mmol/L 이상인 경우에는 ACEI를 중단해야 한다고 하였다. 그러나 혈청 크레아티닌의 증가했을 때 ACEI 혹은 ARB를 중단하면 어

떠한 변화가 오는가에 대한 연구결과는 없으며 또한 2개월 후 혈청 크레아티닌이 상승한 환자에 대한 명확한 치료방향도 없는 것이 현실이다. 이에 본 연구에서는 평균 24.9개월간의 ACEI 혹은 ARB 사용 중 혈청 크레아티닌의 상승으로 약제 사용이 중단된 37명과 평균 23.5개월간의 사용 중 고칼륨혈증의 발생으로 약제 사용이 중단된 23명의 환자를 대상으로 약제 중단 후 혈청 크레아티닌과 사구체 여과율 및 혈청 칼륨의 변화를 관찰하였다. 그 결과 크레아티닌 증가군에서 중단 1개월째 사구체 여과율은 유의하게 회복되었으나 이후 부터는 다시 악화되는 것이 관찰되었다. 사구체 여과율의 기울기는 각 월별에 모든 환자의 자료가 있지 않은 이유로 다소 추정에 제한점이 있으나, ACEI 혹은 ARB 중단 이후가 중단 이전보다 감소된 것으로 나타나 사구체 여과율의 감소 속도가 약제 중단 이후 완화되는 것을 알 수 있었다. 또한 이를 통해 ACEI 혹은 ARB를 2개월 이상 장기간 사용하고 있는 만성 신질환 환자에서 혈청 크레아티닌이 지속적으로 상승할 경우 만일 어느 혈청 크레아티닌 수준부터 사구체 여과율의 감소 기울기가 급격해 진다면 이러한 수준에 도달하기 전에 약제가 중단될 경우 감소 기울기를 완화시킬 수 있으리라 생각한다. 그러나 약제를 중단하지 않았다면 어떠한 속도로 계속 감소하였을 것인지에 대한 것은 현재 연구로는 알 수 없다. 하지만 본 연구처럼 ACEI 혹은 ARB 사용이 2개월 이상의 장기간인 경우 혈청 크레아티닌이 지속적으로 상승될 때에는, 약제를 언제 또한 반드시 중단해야 하는가에 대해 대규모 전향적인 비교연구가 필요하며 중단에 관한 명확한 지침도 필요하다고 본다. 이는 약제의 장기간 사용과 함께 원인 질환도 진행되는 상황에서, 약제를 너무 늦게 중단한 경우에는 사구체의 가역적인 혈액학적 변화를 기대하기 어려워 사구체 여과율이 회복은 쉽게 이루어지지 않을 것으로 생각되기 때문이다.

또한 안정적으로 사용하던 ACEI 혹은 ARB가 단기간의 혈청 크레아티닌의 급상승을 가져온 이유로 분명치 않으나 이들 약제를 중단 한 것으로 보아 담당 의사가 약제이외 및 타 약제가 원인이 아닌 ACEI 혹은 ARB에 급상승원인이 있다고 판단하였고 중단 시 평균 수축기 및 이완기 혈압으로 추정하건데 과도한 혈압저하는 혈청 크레아티닌의 상승에 별 영향을 미치지 않은 것으로 생각한다. 또한 크레아티닌 증가군에서 이뇨제의 사용 빈도는 64.9% (24/37)이었는데 24시간 요 나트륨 검사는 실시하지 않아 이뇨제의 사용이 어느 정도 영향을 미쳤는지 알 수는 없었으나 약제 중단 시 뚜렷한 체액 결핍소견은 관찰되지 않았으며 이뇨제는 대부분 약제 중단 후에도 유지되었다. 또한 중단 시 요 단백양으로 보아 기존의 만성 신장 질환자체가 이뇨제의 사용보다 ACEI 혹은 ARB 투여에 의한 혈청 크레아티닌 악화에 더 큰 영향을 주었을 것으로 보인다.

혈청 크레아티닌이 1.5~3.0 mg/dL인 중등도 및 중증 신장애 환자에서 ARB 혹은 ACEI 투여에 따른 고칼륨혈증의 발생 빈도를 보면 (Lewis 등, 2001)은 1.9%로 보고하고 있고 (Carlsen 등, 1989; Reardon와 Macpherson, 1998)는 Stage 3 이상의 신부전 환자에서 ACEI를 사용할 경우 고칼륨혈증의 발생 빈도는 정상 신장 기능을 가진 사람인 0~6%보다 높은 5~50%로 특히 중증 고칼륨혈증이 잘 발생할 수 있다고 하였다. 또한 (Reardon와 Macpherson, 1998)는 ACEI 사용 중 특히 혈중 요소 질소가 25 mg/dl 이상 및 고령 (70세 이상)이 중증 고칼륨혈증발생과 연관된 예측인자라고 제시하였다. 본 연구에서는 ACEI 혹은 ARB 투여 중 혈청 크레아티닌 5.5 mEq/L 이상일 경우에 약제가 모두 즉시 중단되지는 않아 ACEI 혹은 ARB 투여에 따른 고칼륨혈증의 발생 빈도보다는 고칼륨혈증으로 인한 약제가 중단 된 빈도를 살펴보면 1.99% (23/1,114)이었고 중단 시 나이는 53 ± 11 세이었다. 발생 빈도가 아닌 이러한 중단 빈도는

(Maschio 등, 1996)이 주장한 ACEI를 투여한 기저 혈청 크레아티닌 2.1 mg/dL 을 보이는 만성 신질환 300명 중 1.67% (5/300)의 보고에 비해 다소 높게 나타났는데 이러한 차이는 본 연구에서의 고칼륨혈증 군의 약제 처음 투여 시의 사구체 여과율 43.4 ± 22.4 mL/min/1.73m²로 미루어 보아 ACEI 혹은 ARB의 효용을 주장하는 다른 연구의 대상 환자들보다 기저 신기능이 더 감소된 환자를 대상으로 하였기 때문으로 보인다. 하지만 기저 혈청 크레아티닌 1.6 mg/dL 이상이 ACEI 혹은 ARB 투여 시에 고칼륨혈증 발생에 중요한 인자라고 한 (Reardon와 Macpherson, 1998) 보고처럼 본 연구의 고칼륨혈증 군에서 기저 혈청 크레아티닌은 1.9 ± 0.6 mg/dL이었고 중단 시 혈청 크레아티닌은 3.0 ± 1.0 mg/dL로 역시 기저 혈청 크레아티닌의 수치가 고칼륨혈증 발생에 가장 중요한 인자로 작용되는 것으로 보인다. 혈청 칼륨 농도는 ACEI 혹은 ARB 중단 후 현저한 감소를 보였으며 1개월 이후에는 대부분이 calcium polysulfonate (kalimate[®])를 사용하지 않는 상태에서 혈청 칼륨의 농도가 안정적으로 잘 유지되는 것으로 나타나 ACEI 혹은 ARB 중단이 신부전 환자의 칼륨조절에 중요한 역할을 하는 것으로 알 수 있었다. 흥미롭게도 고칼륨혈증 군에서는 크레아티닌 증가군과는 달리 ACEI 혹은 ARB 중단 후에도 혈청 크레아티닌 및 사구체 여과율의 변화가 없어 혈청 크레아티닌이 안정적인 환자에서는 ACEI 혹은 ARB 중단이 사구체 여과율의 변화와는 관계가 없음을 보여주었다. 즉 크레아티닌 증가군과는 달리 중단 전 사구체 여과율과 혈청 크레아티닌이 안정적인 양상을 보이며 중단 시 혈청 크레아티닌이 3.0 ± 1.0 mg/dL 정도를 나타내는 경우에는 약제를 중단하여도 혈청 크레아티닌 및 사구체 여과율이 일시적인 유의한 감소 및 회복을 보이지 않았다. 이에 대한 이유로는 명확치 않으나 레닌 안지오텐신계 차단이 혈청 칼륨의 조절 기능과 사구체의 혈역학적인 조절기능에 균등하지 않게 작용됨에 기인하는 것으

로 보인다. 즉 레닌 안지오텐신계 작용 중 혈청 칼륨 조절기능과 사구체의 자가 조절 (autoregulation) 기능에서 어느 한쪽이 더 우세하게 지배되어 있다가 먼저 자가조절 기능이 한계를 넘어 사구체의 압력을 유지하지 못할 때에는, ACEI 혹은 ARB를 중단하여 고칼륨혈증은 회복되더라도 이미 상실된 사구체의 자가 조절 기능의 회복에는 큰 영향을 미치지 못해 결국 혈청 크레아티닌 및 사구체 여과율의 회복을 보이지 않았다고 생각한다. 이것은 당뇨병성 신증을 가지는 제1형 당뇨병환자의 경우에는 사구체 여과율에 있어 정상의 자가조절 기능이 손상되어 있으며 (Parving 등, 1984) 이러한 사구체 모세혈관은 허혈 또는 고혈압에 모두 취약성 (vulnerability)이 증가되어 있어 혈압 변화에 따른 hyper 또는 hypoperfusion에 있어 보호되지 못하며 (Christensen 등, 1997) 또한 비당뇨병성 신증의 동물 모델에서도 신 혈류량과 사구체 여과율의 자가조절의 손상이 보고되고 있어 이러한 점으로 보아 자가조절 기능이 쉽게 손상될 수 있다고 여겨지기 때문이다.

또한 크레아티닌 증가군에 있어서도 중단 후 1개월 이후부터는 다시 혈청 크레아티닌이 증가되고 사구체 여과율은 감소되었는데 이에 대한 이유로는 명확치 않으나 중단 시의 요 단백양에서 알 수 있듯이 진행된 기존 신장 질환 자체의 진행에 따른 사구체 여과율의 자가조절 기능의 한계 초과로 인해, 약제를 중단하여도 가역적인 변화는 기대하기 어려워지며 사구체 여과율의 회복은 일어난다하여도 단기적이며 이내 결국 악화되는 것으로 생각한다. 이처럼 사구체 여과율의 빠른 감소는 혈압 저하에 따른 혈액학적 효과이외 신장 질환 자체의 진행에 따른 신원의 파괴일 수 있어 어느 순간부터 실질적인 신장 악화의 징후를 보이는지 정확히 알 수 없으나 본 연구의 크레아티닌 증가군의 약제 중단 1, 2개월 전의 사구체 여과율 수준으로 미루어 보아 Stage 4의 신부전 (사구체 여과율 15~

30 mL/min/1.73m²)에 들어선 순간부터는 ACEI 혹은 ARB를 중단 하더라도 사구체의 가역적인 혈역학적 변화를 더 이상 얻기가 어려워며 결국 혈청 크레아티닌 및 사구체 여과율의 회복이 어려울 것으로 생각되며 이러한 전환 중요 시점 (critical point)에 해당하는 사구체 여과율의 수준을 찾는 것이 중요하다고 본다.

ACEI와 ARB 간에 고칼륨혈증을 일으키는 정도의 차이를 보면 (Barkris 등, 1999)은 최고 용량의 ARB를 사용한 경우 평균 혈청 칼륨의 증가는 0.05~0.3 mEq/L정도이나 ACEI를 투여한 경우는 약 두 배 가량 증가시킨다고 하였고, (Pitt 등, 1997)은 기저치보다 혈청 칼륨이 0.5 mEq/L이상 지속적으로 상승하는 경우가 ARB (losartan)군에서는 18.8%, ACEI (captopril)군은 22.7%을 보여 두 군 간에 유의한 차이가 없었으나 (p=0.069), 고칼륨혈증의 빈도는 ARB (losartan)군은 0.57%, ACEI (captopril)군은 1.4%로 ARB 경우가 고칼륨혈증을 덜 일으키는 것으로 보고하였다. 본 연구의 중단 시 사용된 약제의 비율에서는 혈청 크레아티닌 상승 및 고칼륨혈증을 일으키는데 있어서 ACEI와 ARB사이에 뚜렷한 차이를 보이지는 않았다. 이러한 ACEI와 ARB사이의 비교를 위해서는 보다 많은 특히 진행된 만성 신질환 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에 있어 제한점은 첫째, ARB 혹은 ACEI 중단 이후 혈압은 주로 칼슘차단제로 대체되었고 또한 NSAID 및 기타 혈청 칼륨에 영향을 주는 칼륨 보존 이뇨제 등을 복용하고 있지는 않았으나, 고칼륨혈증 군에서 β-차단제와 인슐린이 각각 5명 (21.7%), 11명 (47.8%) 사용되었는데 이처럼 일부 환자에서 β-차단제, 인슐린 및 이뇨제 등 혈청칼륨 변화에 영향을 줄 수 있는 약제가 사용되었다는 것이다. 둘째, 본 연구에서는 당뇨병성 신병증 및 사구체 신염 환자를 대상으로 살펴보았는데 환자수가 적어 이러한 환자들이 만성 신장 질환 환자를 정확

히 대표하거나 단일 질환에서의 변화를 정확히 나타내기 어려워, 각각 세분하여 보다 많은 환자를 대상으로 한 연구를 할 수 없었다는 것이다. 셋째, 크레아티닌 상승군에서 ACEI 혹은 ARB를 지속했을 때 신기능의 변화에 대한 비교 분석을 할 수 없었기 때문에 ACEI 혹은 ARB 중단에 대한 타당성에 대한 명확한 결론을 내리기가 힘들다는 것이다.

V. 결 론

본 연구는 ACEI 혹은 ARB 사용 도중 이를 중단 하였을 때 혈청 크레아티닌 및 혈청 칼륨의 변화를 장기간 관찰한 첫 번째 보고이며 만성 신부전 환자에서 이들 약제 사용에 임상적인 도움이 될 것으로 기대한다.

Stage 3 이상의 신부전에서는, ACEI 혹은 ARB 투여에 따른 혈청 크레아티닌 상승에 대한 보다 더 주의 깊은 평가가 요구되며 이러한 환자에서 약제를 중단 한다면 중단 후에 기대되는 사구체 여과율의 회복효과는 장기적이지 않아 보이며 특히 중단 후 1개월 이후에도 신기능의 세심한 평가가 필요하다. ACEI 혹은 ARB 투여에 따른 고칼륨혈증이 발생되었을 때는 약제 중단으로 혈청 칼륨은 신속히 회복되어 6개월까지 유지되나 신기능의 일시적인 회복 현상은 관찰하기 어렵다.

2개월 이상의 ACEI 혹은 ARB 투여에 따른 혈청 크레아티닌이 지속적으로 상승할 경우 약제 중단의 지침을 만들려는 접근이 요구되며 ACEI 혹은 ARB를 투여하는 Stage 3의 신부전 환자에서 Stage 4 이상으로 진행되기 전에 약제가 언제 중단되어야 하며 미리 중단되는 것이 오히려 유용한 지 그리고 사구체 여과율이 지속적으로 감소를 보일 경우에 중단이 과연 사구체 여과율의 감소속도를 둔화시키는지에 대하여는 더욱 많은 연구가 필요하다. 또한 ACEI 혹은 ARB는 효용과 이에 따른 위험사이의 균형조절이 중요하므로 약제 투여에 따른 혈청 크레아티닌의 지속적인 상승 및 고칼륨혈증에 대한 양상과 이에 대한 원인규명을 통해 기존의 신질환 및 만성 신장 질환의 진행을 평가하는 데에 있어서도 더욱 많은 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

1. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B : The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 332:80-85, 1995
2. Andersen S, Mortensen JB, Parving HH : Kidney function during and after withdrawal of long-term irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes care* 26: 3296-3302, 2003
3. Bakris GL, Siomos M, Kasprovicz S : Differential effect of ACE inhibitors and angiotensin-1 receptor blockers on potassium homeostasis in nephropathy [abstract]. *Am J Hypertens* 12:36A, 1999
4. Bakris GL, Weir MR : Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated elevations in serum creatinine: Is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 160:685-693, 2000
5. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J, for the Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group : Angiotensin-receptor blockade versus Converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 351:1952-1961, 2004
6. Bauer JH, Reams GP, Hewett J, Klachko D : A randomized,

- double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effect of enalapril in patients with clinical diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 5:443-457, 1992
7. Bjorck S, Mulec H, Johnsen SA, Norden G, Aurell M : Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ* 304:339-343, 1992
 8. Brenner BM, Cooper ME, Zeeaw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Hhang 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
 9. Brenner BM, Zagrobelny J : Clinical renoprotection trials involving angiotensin II-receptor antagonists and angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Kidney int* 63:S77-S85, 2003
 10. Carlsen JE, Hansen FM, Jensen HA : Efficacy and safety of cilazapril in hypertensive patients with moderate to severe renal impairment. *Am J Med* 87:79S-82S, 1989
 11. Christensen PK, Hansen HP, Parving HH : Impaired autoregulation of GFR in hypertensive non-insulin dependent diabetic patients. *Kidney Int* 52:1369-1374, 1997
 12. Hansen HP, Rossing P, Tarnow L, Nielsen FS, Jensen BR, Parving HH : Increased glomerular filtration rate after withdrawal of long term antihypertensive treatment in diabetic nephropathy.

Kidney Int 47:1726-1731, 1995

13. Hoelscher DD, Weir MR, Bakris GL : Hypertension in diabetic patients : an update of interventional studies to preserve renal function. *J Clin Pharmacol* 35:73-80, 1995
14. Kamper AL, Strandgaard S, Leyssac PP : Effect of enalapril on the progression of chronic renal failure. *Am J Hypertens* 5:423-430, 1992
15. Keilani T, Danesh FR, Schlueter WA, Molteni A, Battle D : A subdepressor low dose of ramipril lowers urinary protein excretion without increasing plasma potassium. *Am J Kidney Dis* 33:450-457, 1999
16. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ, MDRD Study Group : A Simplified Equation to predict GFR from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 11:A0828, 2000
17. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I : 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
18. Mangrum AJ, Bakris GL : Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in chronic renal disease: safety issues. *Semin Nephrol* 24:168-175, 2004

19. Mann JFE, Yi QL, Sleight P, Dagenais GR, Gerstein HC, Lonn EM, Bosch J, Yusuf S : Serum potassium, cardiovascular risk, and effects of an ACE inhibitor : results of the HOPE study. *Clinin Nephrol* 63:181-187, 2005
20. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JFE, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli : Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency *N Engl J Med* 334:939-945, 1996
21. Mulec H, Johnsen SA, Bjorck S : Long-term enalapril treatment in diabetic nephropathy. *Kidney int* 45:S141-S144, 1994
22. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T : Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 361:117-124, 2003
23. Palmer BF : Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 351:585-592, 2004
24. Parving HH, Kasrup J, Smidt UM, Andersen AR, Feldtrasmussen B, Christiansen JS : Impaired autoregulation of glomerular filtration rate in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with nephropathy. *Diabetologia* 27:574-552, 1984
25. Parving HH, Andersen AR, Smidt UH, Hommel E, Mathiesen ER,

- Svendsen PA : Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Br Med J* 294:1443-1447, 1987
26. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P : The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:870-878, 2001
 27. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DB, Chang PI. (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE) : Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. *Lancet* 349:747-752, 1997
 28. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Lang R, Lishner M : Long-term effect of ACE inhibition on development of nephropathy in diabetes mellitus type II. *Kidney int* 45:S161-S164, 1994
 29. Reardon LC, Macpherson DS : Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. How much should be worry? *Arch Intern Med* 158:26-32, 1998
 30. Textor SC, Bravo EL, Fouad FM, Tarazi RC : Hyperkalemia in azotemic patients during angiotensin-converting enzyme inhibition and aldosterone reduction with captopril. *Am J Med* 73:719-725, 1982
 31. Toto D : Renal insufficiency due to angiotensin-converting

enzyme inhibitors. *Miner Electrolyte Metab* 20:193-200, 1994

32. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G :
Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on
cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*
342:145-153, 2000

- ABSTRACT-

**The Effect of Withdrawal of Angiotensin II Blockers
on Serum Creatinine and Potassium
in Patients with Chronic Kidney Diseases**

Hyuck-Joon Chung

Department of Medical Sciences
The Graduate School, Ajou University

(Supervised by Professor Heungsoo Kim)

Background : Renin-angiotensin system (RAS) blockers have been used to delay the progression of various renal diseases, but these medications cause hyperkalemia and the elevation of serum creatinine which impede the continuation of the medications. So far, there have been no data which observe the changes of serum creatinine or serum potassium after withdrawal of the RAS blockers. In addition, no guidelines have been established regarding the continuation of the RAS blockers in case of rapidly rising serum creatinine in patients who have been on these medications more than 2 months. Hence, we sought to determine the changes of serum creatinine,

glomerular filtration rate (GFR) and serum potassium after withdrawal of RAS blockers in the current study.

Method : We retrieved medical records of 1,154 outpatients with chronic kidney diseases (diabetic nephropathy n=574, chronic glomerulonephritis n=580) who received angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin II receptor blockers (ARB) between March 1995 and May 2005. Of these 1,154 patients, 60 patients were found to stop the RAS blocker treatment due to the elevation of serum creatinine (elevated creatinine group, n=37) or hyperkalemia (hyperkalemia group, n=23). The end points of the study were the initiation of renal replacement therapy, restart of ACEI / ARB therapy or 6 months after withdrawal of ACEI / ARB, whichever comes first.

Results : Sixty patients were enrolled for the study (elevated serum creatinine n=37, hyperkalemia n=23). In the elevated serum creatinine group, the duration of therapy before the withdrawal was 24.9 ± 27.3 months. The serum creatinine and serum potassium values at the point of withdrawal were 4.0 ± 1.8 mg/dL and 5.1 ± 0.9 mEq/L, respectively. After discontinuation of the medications, a decrease in serum creatinine and an increase in GFR were noted at one month. After one month, however, serum creatinine was continuously increased up to 6 months. The mean slope of GFR indicates that the rate of the decline of GFR was lower after the withdrawal of the medications compared to the period before the withdrawal ($-0.722 / -1.132$ versus -2.108 mL/min/ 1.73m^2 /month). In the hyperkalemia group, the duration of therapy before the withdrawal was 23.5 ± 24.0 months. The serum

creatinine and serum potassium values at the point of withdrawal were 3.0 ± 1.0 mg/dL and 6.4 ± 0.4 mEq/L, respectively. Significant decrease in serum potassium was noted after withdrawal which was persistent up to 6 months. The transient decrease of serum creatinine, observed in the creatinine group, was not seen in this group.

Conclusion : It was found that there is a beneficial effect on serum creatinine and GFR in the immediate period after the withdrawal of RAS blockers when such agents were stopped due to a relatively rapid rise in the serum creatinine concentration. The serum potassium levels were consistently decreased after the withdrawal of RAS blockade in both elevated creatinine and hyperkalemia groups. Further studies are required to establish the guideline on the continuation of RAS blockade in patients with rapidly rising serum creatinine levels.

Key Words : Renin-angiotensin system (RAS) blockers, Angiotensin II receptor blockers, Chronic kidney disease, Hyperkalemia.