

## 고혈압환자에서 수종의 이뇨제가 혈청 및 뇨중 전해질에 미치는 영향

서울적십자병원 내과

김기철 · 김석필 · 이영민 · 송치명 · 양상기 · 송창섭

= ABSTRACT =

### Effects of Diuretics on Serum and Urinary Electrolytes in Patients with Hypertension

Ki Cheol Kim, M.D., Seok Pil Kim, M.D., Young Min Lee, M.D.,  
Chi Myoung Song, M.D., Sang Ki Yang, M.D., Chang Sup Song, M.D.

*Department of Internal Medicine, Seoul Red Cross Hospital*

In order to investigate electrolyte changes in serum and urine after diuretic therapy, we studied 98 patients with hypertension not optimally controlled by previous treatment.

After we divided the patients into three groups in randomized trial, group A were given Amiloride 10mg/day, group B were given Dihydrochlorothiazide 50mg/day, group C were given Amiloride 5mg/day combined with Dihydrochlorothiazide 25mg/day for 7 days.

Blood pressure and electrolyte changes in serum and urine after diuretic therapy for 7 days were as follows.

- 1) Serum sodium concentrations were not significantly changed in all three groups ( $p > 0.05$ ).
- 2) Serum potassium concentrations were increased in group A and C ( $p < 0.05$ ), but there were no significant changes in group B ( $p < 0.05$ ).
- 3) Urinary sodium excretions were increased in all three groups ( $p < 0.05$ ).
- 4) Urinary potassium excretion were decreased in group A and C ( $p < 0.05$ ), but there were increased in group B ( $p < 0.05$ ).
- 5) Blood pressure were decreased in all three groups ( $p < 0.05$ ).

## 서 론

고혈압환자에서 이뇨제는 여타제제보다 널리 쓰이고 있다.<sup>2-9)</sup> 이는 다른 고혈압제제의 강압효과와 이에 따른 부작용등을 고려하여 아직도 이뇨제가 제일 먼저 선택되는 것이 일반화 되어있다.<sup>2-9, 15, 19)</sup> 그러나 고혈압자체가 장기간 치료를 요하는 질환으로 이뇨제를 계속투여하게 되는데 특히, Thiazide 계 이뇨제의 장기간 투여는 저칼륨혈증이나 저나트륨혈증을 가져와 이의 예방을 위해 칼륨을 외부에서 병용투여하거나, 칼륨저류형 이뇨제의 병용투여가 효과적이라는 보고가 있다.<sup>10-17)</sup> 이에 저자들은 Thiazide 계 이뇨제인 Dihydrochlorothiazide와 칼륨저류형 이뇨제인 Amiloride를 각각 또는 병용 투여한 후, 혈청 및 소변내 전해질의 변화를 관찰하였다.

## 관찰대상 및 방법

### 1) 관찰대상

1984년 6월부터 1985년 5 월말까지 서울적십자병원 내과에 입원한 환자로 이미 고혈압 진단을 받았으나 치료를 시행하지 않은 환자 98명을 대상으로 관찰하였다.

혈압은 3 회이상 측정하여 수축기혈압이 150~220 mmHg 였고, 확장기혈압이 100~150mmHg 인 환자중에서 당뇨병, 갑상선질환, 췌장질환, 심한 간질환, 신장질환, 경구피임약이나 부신피질 호르몬제제를 사용한 환자, 임신부등을 제외한 98명을 연구대상으로 하여 이뇨제를 제외한 여타 항고혈압제제를 사용하지 않았으며 기타투약은 신경안정제나 소화제에 국한 하였다. 환자의 식사나 운동, 흡연은 제한하지 않았다.

### 2) 관찰방법

98명의 연구대상 환자는 입원시 혈압 및 혈압전해질, 소변내 전해질을 측정한 후 투약을 시작하였으며, 투약 후 7일째 되는 날 다시 혈압 및 혈청전해질, 소변내 전해질을 측정하였다.

측정방법은 혈압과 맥박은 30분간 안정 후 앉은 자세에서 상완에서 3회를 측정하여 중간값을 취하였으며, 채혈은 전날 밤 8시부터 절식시킨후 다음날 아침 8시 공복상태에서 채혈하였으며, 소변은 입원 다음날 아침 9시 방뇨후 소변을 수집하여 의의 9시 잔뇨까지 모아 소변량 및 전해질을 측정하였는데, 혈청 및 소변내 전해질 측정은 Flame Photometer를 이용하여 측정하였다.

이뇨제의 투여는 무작위로 세 집단으로 구분한 후 A 집단 35명에는 Amiloride 10mg/day, B 집단 36

Table 1. Baseline Characteristics of Patients

	Group A	Group B	Group C
Age ( years )	56±6.8	54±9.1	57±7.2
Sex ( M : F )	1.1 : 1	1.3 : 1	1.1 : 1
Serum creatinine ( mg / dl )	1.0±0.2	1.1±0.2	1.0±0.2
Uric acid ( mg / dl )	5.9±1.4	5.4±1.2	5.6±1.3
Systolic B P ( mmHg )	175±14	170±10	178±18
Diastolic B P ( mmHg )	112±6	110±8	105±7
Serum sodium ( mEq / L )	137.2±3.5	136±3.7	137.1±2.9
Serum potassium ( mEq / L )	3.79±0.42	3.89±0.33	3.85±0.33
Urinary sodium excretion ( mEq / day )	82±11	86±10	88±13
Urinary potassium excretion ( mEq / day )	40.8±8.6	36.2±6.9	43.5±5.2
Total cholesterol ( mg / dl )	192.4±21.2	187.7±26.8	191.6±22.7

명에는 Dihydrochlorothiazide 50mg / day, C 집단 27명에는 Amiloride 5mg / day 와 Dihydrochlorothiazide 25mg / day 를 7일간 투여하였는데, 연구 종결 된 환자는 A 집단 24명, B 집단 25명, C 집단 18명으로 총 67명이었다.

### 3) 통계처리

각 집단에서 치료 전과 치료 후의 혈청 전해질의 변화, 소변내 전해질 변화를 Paired t-test를 이용하여 유의성을 검정하였다.

## 관찰 성적

### 1) 치료전 환자의 특성

투약 전 환자의 특성은 Table 1에 나타나 있듯이 이들 세 집단에 있어서 나이, 성별, 혈청 Creatinine, Uric acid, 혈압, 혈청내 전해질 및 소변내 전해질에는 큰 차이가 없었다.

### 2) 혈청 나트륨의 변화

세 집단에서 치료 전과 치료 후의 혈청나트륨의 변

화는 Figure 1에서와 같이 Group A에서는  $137.2 \pm 3.5$  mEq/L에서 치료 후  $134.8 \pm 3.3$  mEq/L였으며, Group B에서는  $136.3 \pm 3.7$  mEq/L에서 치료 후  $135.7 \pm 2.2$  mEq/L였고, Group C에서는  $137.1 \pm 2.9$  mEq/L에서  $135.1 \pm 3.5$  mEq/L로 변화하였으나 모두 유의있는 변화는 없었다. ( $P > 0.05$ )

### 3) 혈청칼륨의 변화

세 집단 간의 치료 전과 치료 후의 혈청 칼륨의 변화는 Figure 2에서와 같이 Group A에서는  $3.7 \pm 0.30$  mEq/L에서 치료 후  $4.30 \pm 0.42$  mEq/L로 많이 증가가 있었고 ( $P < 0.05$ ), Group B에서는  $3.89 \pm 0.33$  mEq/L에서 치료 후  $3.78 \pm 0.30$  mEq/L으로 감소하였으나 그 차이는 미미 하였으며 ( $P > 0.05$ ), Group C에서  $3.85 \pm 0.33$  mEq/L에서  $4.33 \pm 0.32$  mEq/L로 증가하였다. ( $P < 0.05$ )

### 4) 소변내 나트륨 배설의 변화

세 집단 간의 치료 전과 치료 후의 소변내 나트륨 배설의 변화는 Figure 3에서와 같이 Group A에서는 입원당시  $82 \pm 11$  mEq/day에서 치료후  $105 \pm 14$  mEq/day로, Group B에서는  $86 \pm 10$  mEq/day에서  $112$

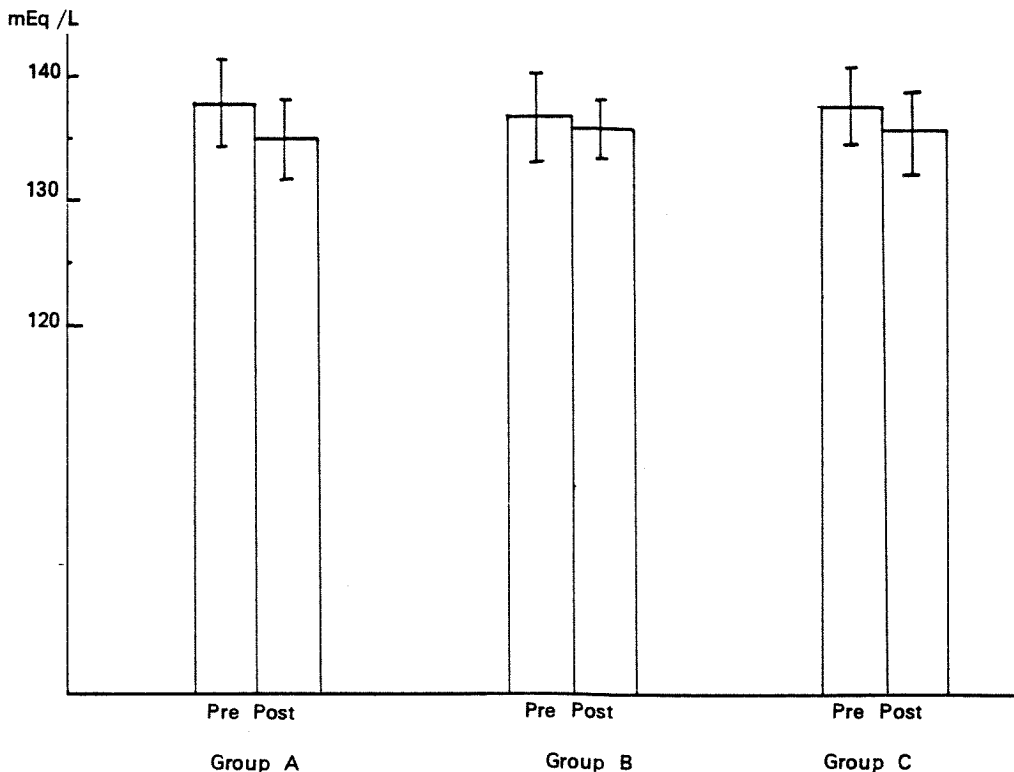


Fig. 1. Changes of Serum Sodium Concentration after Diuretic Therapy.

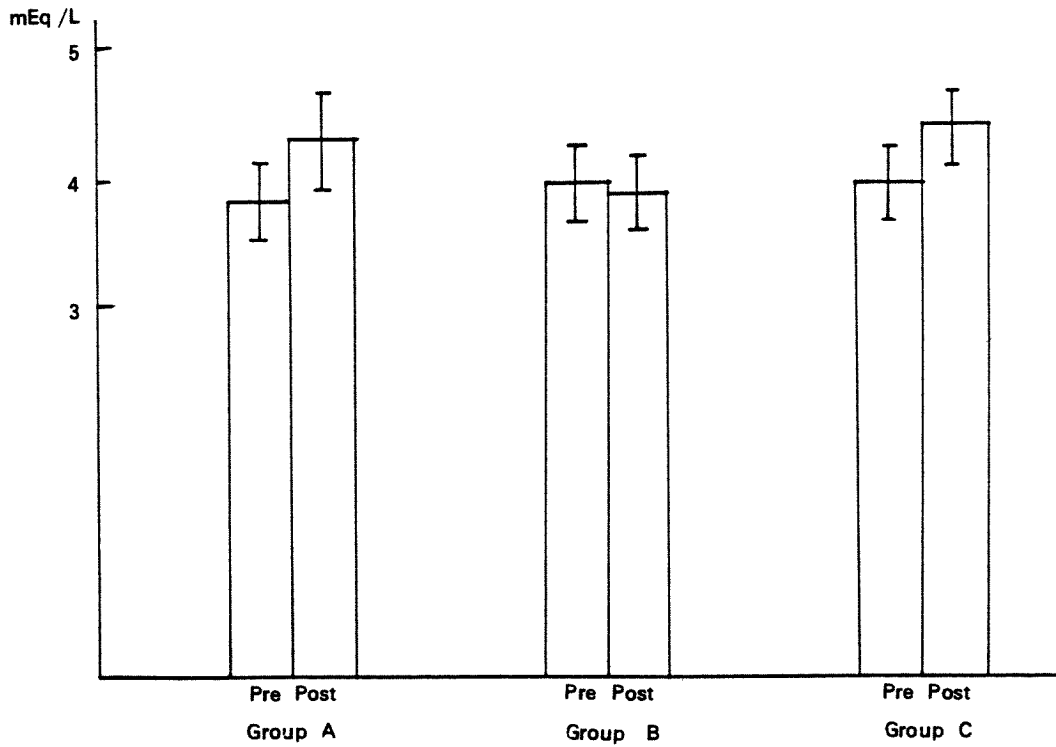


Fig. 2. Changes of Serum Potassium Concentration after Diuretic Therapy.

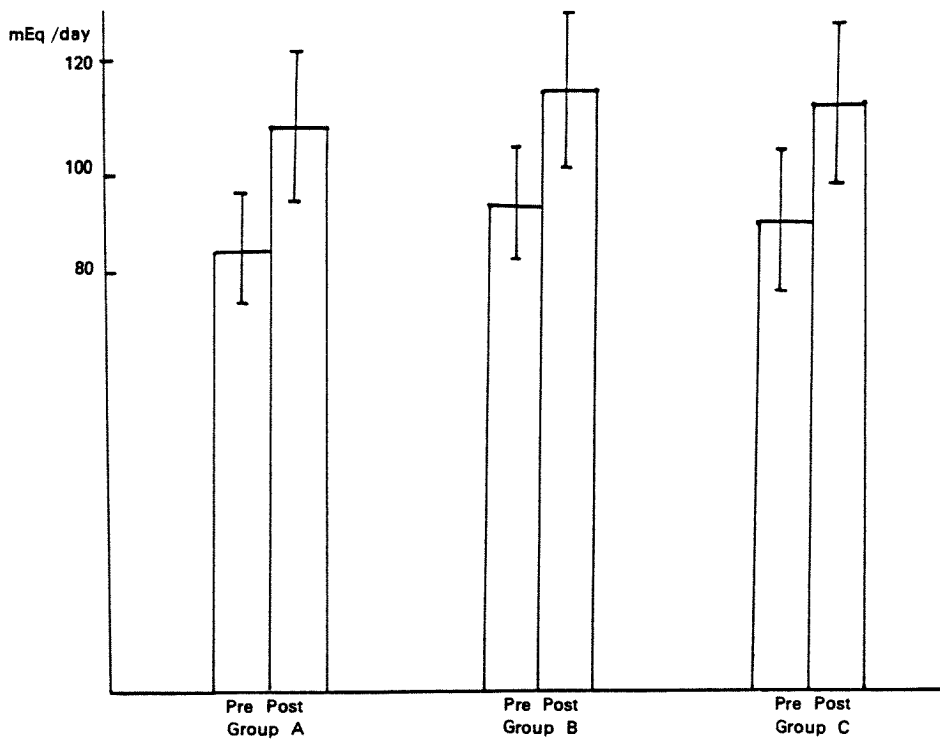


Fig. 3. Changes of Urinary Sodium Excretion after Diuretic Therapy.

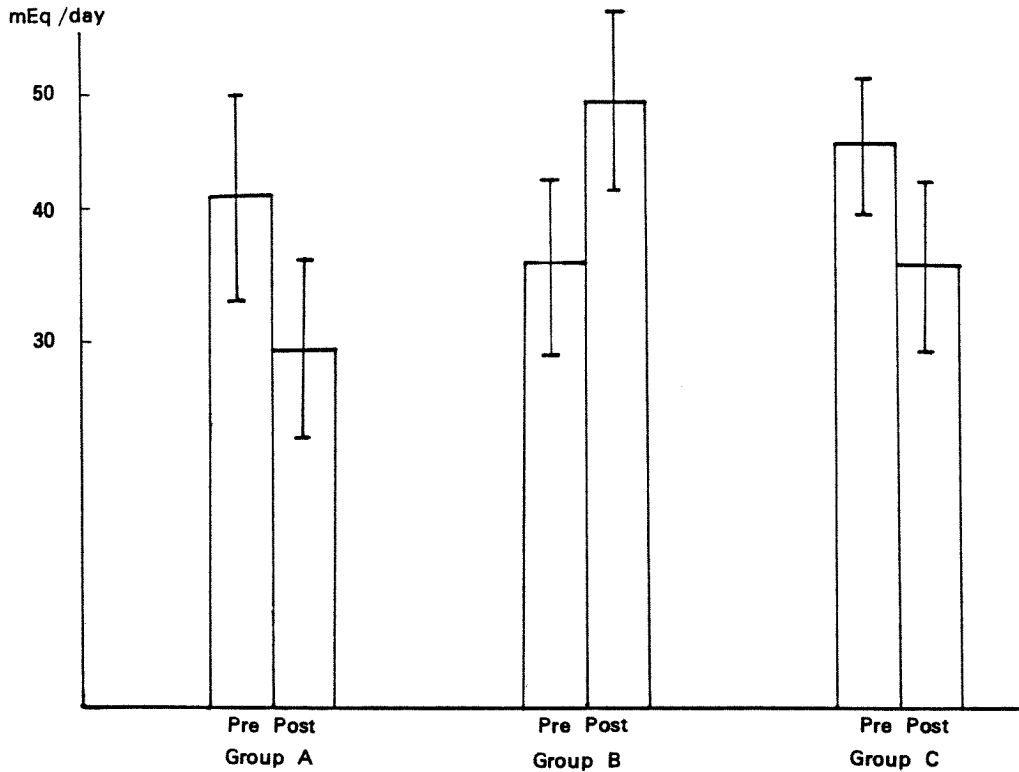


Fig. 4. Changes of Urinary Potassium Excretion after Diuretic Therapy.

Table 2. Changes of Blood Pressure after Diuretic Therapy

	Group A		Group B		Group C	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Systolic B P (mmHg)	175±14	157±12	170±10	153±13	178±18	150±12
Diastolic B P (mmHg)	112±6	98±5	110±8	103±9	105±7	94±10

±16mEq/day 로, Group C에서는 88±13mEq/day 에서 110±15mEq/day 로 모두 유의있는 증가가 있었다. (P < 0.05).

##### 5) 소변내 칼륨 배설의 변화

세 집단 간의 치료 전과 치료 전과 치료 후의 소변내 칼륨의 배설은 Figure 4 에서와 같이 Group A 에서는 40.8±8.6mEq/day 에서 치료 후 29.3±7.5mEq/day 로 감소하였으며 (P < 0.05), Group B에서는 36.2±6.9mEq/day 에서 46.3±7.3mEq/day 로 증가하였으며 (P < 0.05), Group C에서는 43.5±5.2mEq/day 에

서 35.2±6.5mEq/day 로 감소하였다. (P < 0.05)

##### 6) 혈압의 변화

치료 전과 치료 후의 혈압의 변화는 Table 2 에서와 같이, Group A 에서는 수축기 혈압이 175±14mmHg 에서 157±12mmHg 로 감소하였으며 (P < 0.05), 이완기 혈압도 112±6mmHg 에서 98±5mmHg 로 감소하였다 (P < 0.05). Group B 에서는 수축기 혈압이 170±10 mmHg 에서 153±13mmHg 로 감소하였으며 (P < 0.05), 이완기 혈압은 110±8mmHg 에서 103±9mmHg 로 감소하였다 (P > 0.05). Group C 에서는 수축기 혈압이

178±18mmHg 에서 150±12mmHg 로 감소하였으며 ( $P < 0.05$ ), 이완기 혈압은 105±7mmHg 에서 94±10mmHg 로 감소하였다. ( $P < 0.05$ )

## 고 안

고혈압치료에 있어 Thiazide 계 이뇨제의 사용은 일반화 되어있다. 그러나, 많은 보고에서 장기간 사용시 혈청내 나트륨 및 칼륨의 감소는 혈압의 상승 및 부정맥의 위험성 증가, 당불내성 (Glucose Intolerance)의 증가 및 혈청 cholesterol 의 증가를 가져온다는 보고가 많다.<sup>13-17)</sup> 이러한 부작용을 막기위해 칼륨을 외부에서 같이 공급해 주거나, Thiazide 계 이뇨제와 칼륨저류형 이뇨제를 병용투여하여 효과적이라는 보고가 있어왔다.<sup>10-17)</sup>

이에 저자들은 Thiazide 계 이뇨제와 칼륨저류형 이뇨제를 각 각 또는 병용투여하여 소변내 전해질배설의 변화 및 혈청전해질의 변화를 관찰하였다. 칼륨저류형 이뇨제는 Spironolactone, Amiloride, Triamterene 등이 있으나, 흔히 쓰는 Spironolactone 은 Aldosterone 길항제로 장기간 투여시 Gynecomastia, Hyperuricemia, 통풍등을 초래하여 이러한 부작용이 적고, 적은 용량으로도 칼륨저류작용이 강한 Amiloride 를 사용하였다.

저자들이 사용한 이뇨제의 작용기전을 보면, Thiazide 계 이뇨제는 신장의 원위세뇨관에 작용하여 나트륨과 칼륨의 배설을 증가시키며, Amiloride 도 신장의 원위세뇨관에 작용하나, GFR 에 큰변화없이 나트륨과 염소의 배설을 촉진시키며 칼륨의 배설을 억제시킨다. 이런기전으로 Thiazide 계 이뇨제의 장기간 투여는 특히, 저칼륨혈증을 초래하여 근무력증, 윤행성 심부전이나 부정맥을 초래할 수 있으며, Digitalis 와 병용투여시 중독현상을 쉽게 초래하는 등의 위험이 따른다.<sup>2-9)</sup>

이번 연구에서는, 이러한 위험을 막기위해 실제 Thiazide 계 이뇨제사용시, 저나트륨혈증 및 저칼륨혈증을 초래하는지, 또한 소변내 나트륨과 칼륨의 배설이 증가하는지의 여부의 관찰과, 칼륨저류형 이뇨제만 단독 투여시와 Thiazide 계 이뇨제의 병용투여시, 소변내 나트륨과 칼륨의 배설이 여하히 변화하는지를 관찰하였다.

관찰한 바에 따르면 Thiazide 계 이뇨제의 사용시, 소변내 나트륨과 칼륨의 배설은 현저히 증가하나, 혈청내 나트륨과 칼륨의 농도는 감소하였으나 유의있는 정도는 아니었으며, 일주일간의 단기간 투여한 결과이므로 수개월간 지속적으로 투여시 저나트륨혈증 및 저

칼륨혈증이 심해질 수 있으리라 본다.<sup>2-9)</sup> Amiloride를 단독 또는 Thiazide 계 이뇨제와 병용투여시 모두 소변에 나트륨의 배설은 증가하나 칼륨의 배설이 감소하였으며, 혈청내 나트륨의 농도는 미미하였으나 감소하였고 혈청칼륨은 현저한 증가가 있었다. 일주일간 투여에도 불구하고 혈청칼륨의 증가는 0.1~1.2mEq/L 까지 다양한 증가가 있었다. 그러나, 수개월간 사용시 이런 일시적인 증가는 더이상 지속되지 않고 오히려 떨어지는 결과를 얻었다.

저자들의 연구는, Thiazide 계 이뇨제의 장기간사용에 따른 저칼륨혈증의 예방 및 치료를 위해 칼륨저류형 이뇨제의 병용투여가 효과적이라는 사실을 보여주고 있다.<sup>10-15)</sup> 그러나, Amiloride 사용시 때로 고칼륨혈증을 초래할 수 있어 신부전환자나 고령환자에게 칼륨저류형 이뇨제의 사용은 세심한 주의를 요할 것으로 사려된다.

## 결 론

저자들은 수종의 이뇨제 투여 후 혈청과 뇨중 전해질변화를 관찰하기위해 전에 고혈압진단을 받았으나 적절히 치료하지 못한 98명의 환자를 대상으로 하여 연구하였다. 이들 환자들을 무작위로 세 집단으로 분류한 후 A 집단에는 Amiloride 10mg/day, B 집단에는 Dihydrochlorothiazide 50mg/day, C 집단에는 Amiloride 5mg/day 와 Dihydrochlorothiazide 25mg/day 를 7일간 투여한 후 혈압과 전해질의 변화를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 혈청나트륨은 세 집단 모두 유의있는 변화가 없었다. ( $P > 0.05$ )
- 2) 혈청칼륨의 변화는 A 집단과 C 집단에서 증가하였으나 ( $P < 0.05$ ), B 집단에서는 유의있는 변화가 없었다. ( $P > 0.05$ )
- 3) 뇨중 나트륨배설은 세 집단에서 모두 증가하였다. ( $P < 0.05$ )
- 4) 뇨중 칼륨의 배설은 A 집단과 C 집단에서 감소하였다. ( $P < 0.05$ )
- 5) 혈압은 세 집단 모두 감소하였다. ( $P < 0.05$ )

## REFERENCES

- 1) 김대하 : 한국인 고혈압증에서의 총 가치환성 나트륨과 혈장량에 관한 연구. 대한 순환기 학회잡지 5:2, 1975

- 2) Alexander RR : *Depletion of body potassium by diuretics*. *Cir* 33 : 796, 1966
- 3) B Jarne, D Seven D : *Effects of diuretics on blood pressure and serum potassium*. *Acta Med Scan* 193 : 407, 1973
- 4) Healy JJ : *Body composition changes in hypertensive subjects on long-term oral diuretic therapy*. *British Med J* 1 : 716, 1970
- 5) Mackey M : *Hyponatremia and diuretics*. *NZ Med J* 10 : 96, 1983
- 6) Steiness E : *Serum potassium and thiazide-beta-blocker combinations*. *Lancet* 24 : 1, 1982
- 7) Oster JR, et al : *Combined therapy with thiazide type and loop diuretic agent for resistant sodium retention*. *Ann Intern Med* 8 : 405-6, 1983
- 8) Licht JR, et al : *Diuretic regimen in essential hypertension. A comparison of hyperkalemic effects, blood pressure control and cost*. *Arch Intern Med* 143 : 194-9, 1983
- 9) Aston Lynd Crabiel, Jonas sode : *Diuretics potassium depletion and carbohydrate intolerance*. *Lancet* 31 : 265, 1971
- 10) JPR MacFarlane, RD Kennedy : *Clinical experience with amiloride in elderly*. *Age and ageing* 1 : 103, 1972
- 11) AC Antcliff, M Hamilton, DG Beevers, JE Harpur : *The use of amiloride hydrochloride in the correction of hypokalemic alkalosis induced by diuretics*. *Post Med J* 47 : 644-647, 1971
- 12) David T Nash, MD, FACP : *A clinical study of cohydrodiuril A combination of an antikaliuretic (amiloride) and hydrochlorothiazide*. *Current Thera Research* 14 : 9, 1972
- 13) Ginsberg, DJ, Saad A and Gabuzada, GJ : *Metabolic studies with the diuretic triamterene in patients with cirrhosis and ascites*. *NEJM* 271 : 1229, 1964
- 14) Surveyer, I and Saunders, RA : *amiloride and plasma potassium*. *Lancet* 11 : 516, 1968
- 15) Rosse, EJ : *Importance of potassium supplements during the use of spironolactone and thiazide diuretics*. *British Med J* 1 : 1508, 1961
- 16) Down, CF, Polak A, RAO, R & Mead, JA : *Fate of potassium supplements in six outpatients receiving long term diuretics for edematous disease*. *Lancet* 2 : 721, 1972
- 17) NM Kaplan, A Carnegie, P Raskin, JA Heller, and M Simmons : *Potassium Supplementation in hypertensive patients with diuretic-induced hypokalemia*. *NEJM* 312 : 746, 1985
- 18) 박정숙 : 심장 및 신장질환에 있어서의 혈장 및 적혈구의 Sodium 과 Potassium에 관한 연구. 대한 내과학회잡지 6 : 12, 1963
- 19) 김성현 · 이명목 · 서정돈 · 이영우 · 이성호 : 수종의 이노제가 적혈구내 전해질에 미치는 영향. 대한 내과학회잡지 20 : 12, 1976
- 20) Thomas, WA : *Health of a Carnivorous Race*. *JAMA* 88 : 1927, 1959
- 21) Dahl, LK : *Possible role of chronic excess salt consumption in the pathogenesis of essential hypertension*. *Am J Cardiol* 1 : 571, 1961
- 22) Dahl LK : *Evidence for increased intake of sodium, in hypertension based on urinary excretion of sodium* *Proc Soc Exper Biol Med* 94 : 23, 1957
- 23) Dahl, LK and Love, RA : *Evidence for relationship between sodium chloride intake and human essential hypertension*. *Arch Int Med* 94 : 525, 1954
- 24) Dahl, LK and Love, RA : *Etiological role of sodium chloride intake in essential hypertension in humn*. *JAMA* 164 : 397, 1957
- 25) Gifford, KW, Mattox, VR, Oris, AL : *Effect of thiazide diuretics on plasma volume, body electrolyte, and excretion of aldosterone in hypertension*. *Circulation* 24 : 1197, 1961
- 26) Friedman, SM, and Friedman, GL : *Effects of ions on vassular smooth masde*. *Handbook of physiology* II pp1135:1166, 1963
- 27) Dahl, LK : *Essential hypertension. An internal symposium*. Berlin, springer Verlag. 1960
- 28) Tarazi, RC, Dustan, HP, ED : *Relation of plasma to interstitial fluid volume in essential hypertension*. *Cir* 40-357, 1969
- 29) Friedman, SM and Friedman, CL : *The ion matrix of vasoconstriction*. *Circulation Res* 20-21 : 147-155, 1966
- 30) Davidov, M, Gavrilovich, L, Mroczek, W and Finnerty F : *Relation of extracellular fluid volume*

- me to arterial fluid volume during induced salturesis. Circulation 40:349, 1969*
- 31) Tobian, L : *The relationship of sodium to hypertension. In hypertension:Recent advances pp 90-94, 1961*
- 32) Hollander, W and Wilkins, RW : *Chlorothiazide, a new type of drug for treatment of arterial hypertension. Boston M Quart 8 : 69, 1957*
- 33) Fries, ED and Wilson, IM : *Potentiating effect of chlorothiazide in combination with antihypertensive agents. Preliminary report M Ann District of columbia 26:468, 1957*
- 34) Hansen, J : *Hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension. Acta Med Scand 183:317, 1968*
- 35) Weller, JM and Hoobler, SW : *Salt metabolism in hypertension. Ann Int Med 50 : 1, 1959*
-