

강압제의 부작용

주 승 재

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

Abstract

Side-effects of antihypertensive drugs

Seung-Jae Joo, MD, PhD

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Each antihypertensive drug has different major side-effects, and practice guidelines describe the absolute and relative contraindications of antihypertensive drugs. Sometimes patients taking antihypertensive drugs complain of minor side-effects, resulting in the obstacle to the adequate control of blood pressure, and poor compliance. Although old drugs such as diuretics or beta-blockers have unavoidable, dose-related side-effects, new drugs such as calcium antagonists, angiotensin converting enzyme inhibitors, or angiotensin receptor blockers are relatively well-tolerated. Not only short-term side-effects, but long-term safety of antihypertensive drug must be considered in individual prescription. Low-dose combination therapy is a recommended strategy to minimize the side-effects of anti-hypertensive drugs. Short-term and long-term side-effects of diuretics, beta-blockers, calcium antagonists, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers will be reviewed. (J Med Life Sci 2010;7:60-65)

Key Words : Side-effects, Drug, Hypertension

서 론

강압제는 약제 종류에 따른 서로 다른 부작용을 갖고 있기 때문에 고혈압 진료 지침에는 강압제 선택 시 반드시 고려해야 할 금기증에 대해서 기술하고 있다¹⁾. 금기증을 피해서 약제를 선택 하여도 고혈압 환자가 처음 강압제를 복용하였을 때 다양한 부작용을 경험할 수 있다. 부작용의 발생은 개인차가 있어서 예측하기 힘들다. 하지만 부작용이 발생하면 강압제 복용을 임의 중단 하여 고혈압 환자의 치료율을 떨어뜨리는 원인으로 작용하기 때문에 강압제 투약 전에 부작용에 대한 설명을 하고 부작용 발생 시 담당 의사와 상의 후 약물 교체 등의 해결 방법을 찾으려 노력 인지 시켜야 한다. 일반적으로 강압제의 부작용은 복용 후 단기간 내에 발생하는 것을 주로 말하지만 10년 이상 장기간 투약하였을 때 타 약제와 비교하여 사망률과 이환률에 영향을 미치는 부작용이 있을 수 있다. 여기서는 고혈압 치료의 일차 약제로 선택되는 강압제의 부작용과 아직 논란이 있는 장기 부작용에 대하여 고찰하고자 한다.

1. 이뇨제

1950년대 후반부터 thiazide 이뇨제가 고혈압 치료에 사용되었다. 그 당시에는 부작용 없이 사용될 수 있는 경구 투약 강압제에 제한이 있었기 때문에 혈압 조절을 위하여 고용량의 thiazide 이뇨제가 처방되었고 그에 따른 부작용이 흔히 발생하였다. 하지만 저용량(12.5~25 mg/day)의 이뇨제 사용 후에는 강압 효과의 차이는 없지만 부작용 발생은 현저히 감소하였다. SHEP 연구에서 chlorthalidone 1일 12.5 mg을 투약했을 때 50% 이상의 환자에서 혈압이 조절되었고 1일 25 mg으로 중량 시 약 20%의 환자에서만 추가로 혈압이 조절되어서²⁾, 혈압을 더 떨어뜨리기 위한 고용량 이뇨제 사용 보다는 부작용이 적은 저용량 이뇨제와 타 강압제의 병용 투약이 추천된다.

혈압 조절을 위해서 주로 사용되는 이뇨제는 thiazide 이뇨제이다. Loop 이뇨제는 작용 시간이 짧아서 하루 1회 투약 시 약 6시간만 이뇨 효과를 나타내고 나머지 18시간에는 나트륨 배설이 감소하여 하루 동안의 총 나트륨 배설량은 변화가 없거나 오히려 줄어들 수 있기 때문에 신기능이 떨어져서(GFR<30~40 mL/min) thiazide 이뇨제의 효과가 없는 고혈압에 제한적으로 사용된다³⁾.

이뇨제의 부작용은 이뇨제가 갖고 있는 이뇨 작용 기전에 의해서 발생하기 때문에 용량과 기간에 비례하여 증가한다. Thiazide 이뇨제와 loop 이뇨제에 의해서 나트륨과 마그네슘의 재흡수가 감소하면 저나트륨혈증과 저마그네슘혈증이 발생하고 염분과

Address for correspondence : Seung-Jae Joo
Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, 66 Jejudaehakno, 690-756, Jeju, Korea
E-mail : sejjoo@jejunu.ac.kr

수분의 배설이 증가하여 체내 혈장량이 감소한다. 혈장량이 감소하면 ① 심박출량이 감소하여 기립성 저혈압이 발생하고, ② 신혈류량이 감소하여 콩팥전 질소혈증(prerenal azotemia)과 근위세뇨관의 노산과 칼슘 재흡수 증가에 의한 고노산혈증과 고칼슘혈증이 발생하며, ③ 레닌-안지오텐신-알도스테론계가 활성화되어 칼륨 배설이 증가하여 저칼륨혈증이 생기는데 저칼륨혈증은 내당능 장애와 연관이 있다.

(1) 저칼륨혈증

Thiazide 이노제에 의한 저칼륨혈증은 원위네프론의 노량 증가에 따른 칼륨 분비, 혈장량 감소에 의한 바조프레신(vasopressin)과 레닌-알도스테론 분비 증가, 저염소성(hypochloremic) 대사성 알칼리혈증 발생에 의한 칼륨의 세포내 이동 등에 의해서 발생한다.

이노제 용량이 증가할수록 저칼륨혈증이 심해지는데, 1일 thiazide 이노제 50~100 mg 복용시 칼륨치가 0.1~1.4(평균 0.7) mmol/L 감소하지만 25 mg 복용시에는 0.2~0.7 mmol/L, 12.5 mg 복용시에는 0.3 mmol/L 이하로 감소한다. ALLHAT 연구에서 chlorthalidone을 4년간 투약하였을 때 혈중 평균 칼륨치는 4.3에서 4.1 mmol/L로 감소하였다⁴⁾.

경도의 저칼륨혈증이 있을 때는 근무력감, 하지근육경련, 다뇨 등의 증상이 발생하고 저칼륨혈증이 심하면 심실성 빈맥이 발생하여 급사할 수 있다. 특히 디지털리스 복용 중인 환자에서 디지털리스 중독증 발생 가능성이 높기 때문에 주의를 요한다. SHEP 연구에서 혈중 칼륨치가 정상인 환자에 비해서 3.5 mmol/L 미만인 환자의 관동맥사건 발생 감소 효과가 크지 않았다⁵⁾. 저칼륨혈증은 thiazide 이노제에 의한 내당능장애 발생 기전으로 작용한다.

이노제에 의한 저칼륨혈증은 저염식이, 칼륨 함유 음식물 섭취 증가, 저용량 이노제 사용 등으로 예방할 수 있다. 안지오텐신 전환효소 억제제나 안지오텐신 수용체 길항제를 병용 투약하면 저칼륨혈증의 발생을 감소시킨다. 이노제 투약 전후 혈중 칼륨치를 반드시 측정하여야 하며 투약 전 칼륨치가 <3.8 mmol/L이면 칼륨보존 이노제 병용 투약을 고려한다.

(2) 저마그네슘혈증

고용량의 loop 이노제나 thiazide 이노제를 투약하였을 때 마그네슘의 노 배설이 증가하여 저마그네슘혈증이 발생할 수 있지만 저용량의 이노제 투약 시에는 거의 발생하지 않는다. 무력감, 오심, 신경근육 자극 과민성 등의 증상과 심한 경우 심실성 부정맥이 발생할 수 있다. 심실성 부정맥은 저칼륨혈증과 저마그네슘혈증을 동시에 교정하여야 치료된다. 저용량 이노제를 사용하고 칼륨보존 이노제를 병용 투약하면 저마그네슘혈증을 예방할 수 있다.

(3) 고노산혈증

Thiazide 이노제에 의한 고노산혈증의 일년 발생률은 약 5%이지만 이로 인한 통풍의 발생은 드물다. 노로 결석이나 통풍 등의 증상이 없는 고노산혈증의 치료는 필요 없다. 만약 급성 통풍성 관절염이 발생하면 혈중 노산치를 측정하고 상승되어 있으면

thiazide 이노제를 중단한다. 급성 통풍성 관절염이 치료된 후 혈중 노산치를 다시 측정하여 probenecid 등과 같은 노산배설촉진제의 예방적 투약 필요성을 판단한다. 노산배설촉진제의 예방적 투약을 할 수 없으면 타 강압제로 교체한다.

(4) 저나트륨혈증

Thiazide 이노제의 수분 배설 감소 효과에 의해서 증상이 없는 저나트륨혈증이 발생할 수 있다. 이러한 경우 thiazide 이노제의 득과 실을 따져서 지속 투약을 결정한다. 환자의 수분 섭취량이 많으면 제한시킨다.

(5) 내당능 장애와 인슐린 저항성

Thiazide 이노제를 복용 중인 환자에서 인슐린 저항성, 내당능 장애, 당뇨병의 발생, 당뇨병 환자의 혈당 조절 악화 등이 관찰된다. 고혈압 환자에서 복용 중인 강압제의 종류에 관계없이 당뇨병이 발생한다. 다년간 thiazide 이노제를 복용하면 새로운 당뇨병의 발생이 약 3~4% 더 증가한다⁶⁾.

이러한 당뇨병 발생의 증가가 사망률의 증가로 이어지는가에 대해서는 아직 논란이 있다. ALLHAT 연구에서 비록 chlorthalidone군의 당뇨병 발생률(11.6%)이 amlodipine군(9.8%)과 lisinopril군(8.1%)에 비해서 높았지만 심근경색의 발생률은 차이가 없었다^{4, 7)}. 하지만 4~6년간의 단기간 연구에서 당뇨병 발생률의 차이가 사망률이나 이환률의 증가로 이어지지 않았다고 해서 10년 이상 장기 복용 시에도 차이가 없을 거라고 말할 수 없다⁸⁾. 최근 16년간의 고혈압 장기 관찰 연구에서 당뇨병이 새로 발생하였거나 기존에 당뇨병이 있었던 환자의 심혈관질환 발병 위험이 약 3배 높았다⁹⁾. 반면에 SHEP 대상군을 장기 추적 관찰한 다른 연구에서는 chlorthalidone 복용하여 새로운 당뇨병이 발생한 환자의 심혈관질환 발병이 증가하지 않았다¹⁰⁾. 두 연구의 상반된 결과를 설명하기 어렵지만 유럽 고혈압 학회 진료 지침에서 새로운 당뇨병의 발생을 증가시키는 이노제와 베타차단제 두 가지로 구성된 병용 투약을 금기하고 있다¹⁾. 또한 내당능장애나 당뇨병 환자를 thiazide 이노제 투약의 가능한 금기증으로 분류하고 있지만¹⁾ 당뇨병 환자의 고혈압 치료는 목표 혈압에 도달하는 것이 최우선이기 때문에 thiazide 이노제 투약이 필요한 경우가 흔하다.

(6) 고지혈증

1일 50 mg 이상의 thiazide 이노제를 복용하면 혈중 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방이 증가한다. HDL 콜레스테롤에는 영향을 미치지 않는다. 이러한 지질치 변화가 장기 예후에 미치는 영향은 아직 알려져 있지 않다.

(7) 기타 부작용

혈장량 감소에 의한 기립성 저혈압을 노인성 고혈압 환자에서 흔히 관찰할 수 있다. 앉은 자세와 서있는 자세에서 혈압을 측정하고 필요시 이노제 용량을 줄이고 환자에게 천천히 일어날 것을 교육시킨다.

Thiazide 이노제를 장기간 복용하였을 때 신세포암의 발생이 증가한다는 보고가 있지만 절대 위험률은 입증된 심혈관계 장기 이득에 미치지 못한다.

발기 부전의 발생률은 타 강압제에 비해서 다소 높은 것으로 알려져 있다¹¹⁾.

2. 베타차단제

베타차단제는 베타-1 수용체를 차단하여 심근수축력과 심박수를 떨어뜨려서 심박출량과 혈압을 감소시키는 것이 주된 작용기전이기 때문에 이에 따른 어느 정도의 피로감, 현훈, 운동 능력의 저하 등은 필연적이다. 베타-1 특이성이 없는 베타차단제를 투약하면 천식 환자에서 베타-2 수용체 차단에 의한 기관지경련이 유발될 수 있다. 말초혈관의 베타-2 수용체와 관련있는 혈관 확장 작용을 차단하면 손발이 차갑고, Raynaud 현상을 유발할 수 있다. 하지만 폐쇄성 동맥경화 환자의 간헐성 파행을 악화시키지는 않고 강압제와 발기 부전에 대한 전향적인 연구에서 이노제를 제외한 타 종류의 강압제의 발기 부전 발생은 대조군과 차이가 없었다¹¹⁾. 베타-1 특이성은 베타차단제의 대사성 부작용인 혈당 증가, 체중 증가, 이상지혈증(중성지방치의 증가, HDL 콜레스테롤치의 감소) 등과도 관련이 있다. 베타-1 특이성이 있는 베타차단제도 어느 정도 베타-2 수용체를 차단하기 때문에 이에 따른 부작용이 발생할 수 있다.

베타차단제는 췌장의 인슐린 분비를 억제하고 인슐린 저항성을 증가시켜서 포도당 대사에 영향을 미친다¹²⁾. 고용량의 베타-1 수용체 비특이성 베타차단제를 투약하였을 때 혈당이 가장 증가하지만 혈관확장 효과가 있는 베타차단제인 carvedilol이나 nebivolol은 포도당 대사에 영향을 미치지 않고 오히려 인슐린 저항성을 개선시킨다고 알려져 있다¹³⁻¹⁵⁾. 고혈압 환자에서 베타차단제와 새로운 당뇨병 발생에 관한 메타 분석에서 베타차단제는 이노제와 유사한 당뇨병 발생 증가를 보였다¹⁶⁾.

베타차단제의 단기 부작용은 아니지만 최근 장기 투약 시 얻을 수 있는 심혈관계 보호 효과에 대한 의문점이 제기되고 있다. 특히 노인성 고혈압 환자의 베타차단제 효과에 대한 메타 분석에서 베타차단제는 심혈관계 질환, 관동맥 질환, 사망률 등을 감소시키지 않는다고 보고되었다¹⁷⁾. 심전도에 좌심실비대가 있는 노인성 고혈압 환자를 대상으로 한 LIFE 연구에서 losartan군에 비해서 atenolol군의 뇌졸중 발생이 현저히 증가하였다¹⁸⁾. ASCOT 연구에서 amlodipine군에 비해서 atenolol군의 심혈관계 사건과 당뇨병의 발생이 많았다¹⁹⁾. 베타차단제와 다른 강압제의 효과를 비교한 메타 분석에서 베타차단제의 뇌졸중 발생 상대 위험도가 16% 높았다^{20, 21)}. 결론적으로 노인성 고혈압 환자에서 베타차단제는 혈압은 떨어뜨렸지만 뇌졸중과 심근경색은 감소시키지 못하였기 때문에 합병증이 없는 노인성 고혈압 환자의 일차 강압제로 선택하는 것은 부적절하다는 의견이 지배적이다.

3. 칼슘길항제

칼슘길항제는 이노제나 베타차단제가 갖고 있는 전해질과 대사성 부작용이 없는 강압제이지만 두통 등과 같은 심각하지

않은 부작용이 발생하여 투약을 중단해야 하는 경우가 흔하다. 칼슘길항제의 3가지 군별 부작용 발현에 차이가 있다.

Verapamil의 가장 흔한 부작용은 변비이고 가장 심각한 부작용은 방실 차단이다. 2도~3도 방실차단, 심부전 환자는 투약의 금기증이다¹⁾.

Diltiazem은 verapamil에 비해서 변비와 방실 차단의 발생이 심하지 않지만 verapamil과 마찬가지로 2도~3도 방실차단, 심부전 환자는 투약의 금기증이다¹⁾.

Dihydropyridine계 칼슘길항제는 혈관 확장 효과가 강하기 때문에 두통, 안면 홍조, 하지 부종 등의 부작용이 발생할 수 있다. 이러한 부작용은 작용 시간이 짧은 1세대 칼슘길항제 투약 시 특히 심했지만 작용 시간이 긴 2, 3세대 칼슘길항제를 투약하면 부작용 발생을 감소시킬 수 있다. 하지 부종은 이노제로 해결되지 않으며 타 약제로 교체하거나 안지오텐신 전환효소 억제제나 안지오텐신 수용체 길항제와 병용 투약하는 것을 고려한다. 이외에도 치주 팽윤(gingival swelling)이 발생하여 약제를 중단해야 하는 경우를 간혹 관찰할 수 있다. 빈맥성 부정맥이나 심부전은 가능한 금기증으로 분류되어 있는데¹⁾ 심부전 환자의 혈압 조절은 위해서 칼슘길항제가 필요할 때는 amlodipine과 felodipine이 추천된다.

90년대 중반에 작용 시간이 짧은 dihydropyridine계 칼슘길항제를 관동맥질환 환자에게 사용했을 때 심근경색의 위험이 증가한다는 관찰적 연구 보고들이 있었지만^{22, 23)}, 이후 작용 시간이 긴 dihydropyridine계 칼슘길항제를 사용한 전향적 연구에서는 심혈관계 이환률과 사망률이 감소함이 밝혀졌다^{4, 19, 24, 25)}. 하지만 관동맥 질환 환자에서 작용 시간이 짧은 dihydropyridine계 칼슘길항제는 여전히 추천되지 않는다. 칼슘길항제는 이노제와 안지오텐신 전환효소 억제제에 비해서 심부전을 예방하는데 덜 효과적이고 안지오텐신 전환효소 억제제나 안지오텐신 수용체 길항제에 비해서 심부전을 예방하는데 덜 효과적이지만 심혈관계 이환률과 사망률을 감소시키는 효과는 동등 이상으로 증명되었다^{8, 26, 27)}.

4. 안지오텐신 전환효소 억제제

안지오텐신 전환효소 억제제는 칼슘길항제와 같이 대사부작용이 없는 약물이지만 임상 도입 초기에 만성신질환 환자에게 고용량을 사용했을 때 과립구 감소증과 신부전 악화가 흔히 발생하였다. 신기능이 정상인 환자에게 소량 투약하면 이러한 부작용의 발생이 드물다. 안지오텐신 전환효소 억제제의 부작용은 약리 작용에 의한 것, 화학적 구조에 의한 것, 비특이적 부작용 등으로 분류할 수 있다.

(1) 약리 작용에 의한 부작용

가) 기침

안지오텐신 전환효소 억제제의 작용 기전에 의하여 bradykinin의 분해가 억제되는데 bradykinin이 기침을 유발한다고 알려져 있다. 마른 기침이 발생하는데 서양인은 12%에서 발생하지만 동양인의 발생 비율은 더 높아서 50% 까지 보고되었

다. 우리나라는 약 20~30% 환자에서 마른 기침이 발생한다고 한다. 약물을 중단하면 수 주 내에 증상이 소실되며 다시 투약하면 재발한다. 마른 기침이 발생하면 안지오텐신 수용체 길항제로 교체한다.

나) 신기능의 악화

양측 신동맥 협착이 있는 환자의 레닌-안지오텐신계를 억제하면 신혈류량이 감소하여 신기능이 급격히 악화되기 때문에 투약의 절대 금기증으로 분류된다. 신기능 협착이 없어도 안지오텐신 전환효소 억제제 투약 후 신기능이 일시적으로 악화될 수 있는데 혈중 크레아티닌치가 30%까지 상승하여도 첫 2개월 내에 안정되면 장기적으로는 신기능을 보호하는 효과를 나타내기 때문에 첫 2개월 내에 혈중 크레아티닌치가 30% 이상 상승하거나 고칼륨혈증이 있을 때만 안지오텐신 전환효소 억제제 투약을 중단한다²⁸⁾. 안지오텐신 전환효소 억제제 투약전과 투약 1주 후, 혹은 용량 증량 1주 후에 혈청 크레아티닌치와 칼륨치를 측정하도록 권고되고 있다. 투약 초기에 혈압이 크게 감소하면서 혈청 크레아티닌치가 30% 이상 상승하면 신동맥 협착에 대한 검사가 필요하다²⁹⁾.

다) 혈관부종(angioedema)과 아나필락시스

혈관부종은 투약 수 시간 내에 0.1~0.2%의 환자에서 발생한다. 안지오텐신 전환효소 억제제를 복용하여 혈액 투석이나 성분채집술(apheresis) 도중 생성되는 bradykinin을 분해하지 못하면 아나필락시스가 발생할 수 있다.

라) 고칼륨혈증

알도스테론 생성이 억제되어 칼륨의 신배설이 감소하기 때문에 발생한다. 특히 만성 신질환 환자나 안지오텐신 수용체 길항제, 알도스테론 길항제를 복용하는 환자에서 주의가 필요하다.

마) 임신

임신 두 번째, 세 번째 석달에 안지오텐신 전환효소 억제제를 복용하면 태아 손상과 사망이 발생할 수 있다. 임신 첫 석달에 복용하였을 때 태아 손상 발생 여부는 아직 확실치 않다.

바) 저혈당

인슐린 감수성을 증가시켜서 당뇨병 환자에서 저혈당이 발생할 수 있다.

(2) 화학적 구조에 의한 부작용

과립구감소증이 발생할 수 있는데 특히 면역억제제를 복용 중인 만성신질환 환자에서 관찰된다. 쓴 맛이 나거나 입맛을 느끼지 못하는 부작용이 발생하여 약물을 중단해야 하는 경우도 있다. 복용 첫 수 주 내에 가려운 피부 발진이 발생할 수 있다.

(3) 비특이적 부작용

두통, 현훈, 피로감, 설사, 오심 등이 발생할 수 있다.

5. 안지오텐신 수용체 길항제

안지오텐신 수용체 길항제는 레닌-안지오텐신계를 차단하기 때문에 안지오텐신 전환효소 억제제와 마찬가지로 양측 신동맥 협착, 임신, 고칼륨혈증이 절대 금기증이지만 부작용이 거의 없는 약물로 알려져 있다. 안지오텐신 전환효소 억제제와 비교하여 혈압 강하 효과, 사망률과 심혈관계 사건의 감소 효과는 동등하지만 bradykinin과 관련있는 마른 기침과 같은 부작용이 없어서 약물을 중단하는 경우가 적다³⁰⁾.

VALUE 연구에서 칼슘길항제인 amlodipine에 비해서 안지오텐신 수용체 길항제인 valsartan의 심근 경색 예방 효과가 떨어진다고 보고된 후²⁶⁾ 안지오텐신 수용체 길항제가 고혈압 환자의 심근 경색 발병을 증가시킬 수 있다는 의문점이 제기되었다³¹⁾. 그러나 메타 분석과 대규모 연구에서 안지오텐신 수용체 길항제의 심근 경색 예방 효과는 타 약제와 동등하다고 보고되었다^{32, 33)}.

결론

모든 종류의 강압제는 어느 정도의 부작용을 갖고 있으며 각 개인 차이가 있어서 부작용 발생 예측이 힘들다. 부작용 발생 시에는 타 종류의 강압제로 교체하는 것을 우선적으로 고려하지만 목표 혈압에 도달하기 위해서 불가피하게 사용해야 하는 경우도 있다. 일반적으로 약제의 용량을 2배 증가시켰을 때 약효는 20~30% 증가하지만 부작용 발생은 급격히 증가한다. 부작용 발생을 줄이면서 강압 효과를 높이기 위해서는 저용량 병용 요법이 좋은 대안이 될 수 있을 것이다.

참고 문헌

- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final result of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-64.
- Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. *N Engl J Med* 2009;361:2153-64.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
- Franse LV, Pahor M, Di Bari M, Somes GW, Cushman WC, Applegate WB. Hypokalemia associated with diuretic

- use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 2000;35:1025-30.
- 6) Carter BL, Einhorn PT, Brands M, He J, Cutler JA, Whelton PK, et al. Thiazide-induced dysglycemia: call for research from a working group from the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Hypertension* 2008;52:30-6.
 - 7) Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, Pressel SL, Whelton PK, Basile J, et al. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2006;166:2191-201.
 - 8) Grossman E, Messerli FH. Long-term safety of antihypertensive therapy. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;49:16-25.
 - 9) Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004;43:963-9.
 - 10) Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR; SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005;95:29-35.
 - 11) Grimm RH, Grandits GA, Prineas RJ, McDonald RH, Lewis CE, Flack JM, et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. *Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS)*. *Hypertension* 1997;29:8-14.
 - 12) Cooper-DeHoff RM, Pacanowski MA, Pepine CJ. Cardiovascular therapies and associated glucose homeostasis: implications across the dysglycemia continuum. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:S28-34.
 - 13) Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens* 1998;11:1258-65.
 - 14) Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al; GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227-36.
 - 15) Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, Kardesoglu E, Kilic S, Turhan H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble p-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006;24:591-6.
 - 16) Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201-7.
 - 17) Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U: Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? a systematic review. *JAMA* 1998;279:1903-07.
 - 18) Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
 - 19) Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
 - 20) Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364:1684-9.
 - 21) Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? a meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-53.
 - 22) Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995;92:1326-31.
 - 23) Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Raghunathan TE, Weiss NS, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995;274:620-5.
 - 24) Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
 - 25) Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a

- Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366-72.
- 26) Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
- 27) Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-25.
- 28) Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000;160:685-93.
- 29) Martin U, Coleman JJ. Monitoring renal function in hypertension. *BMJ* 2006;333:896-9.
- 30) Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med* 2008;148:16-29.
- 31) Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *BMJ* 2004;329:1248-9.
- 32) McDonald MA, Simpson SH, Ezekowitz JA, Gyenes G, Tsuyuki RT. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: systematic review. *BMJ* 2005;331:873.
- 33) ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.