대한소아신장학회지 제 15 권 제 1 호 2011년
DOI 10.3339/jkspn.2011.15.1.1

□종 설□

소아의 신성 고혈압

을지대학교 의과대학 소아청소년과

한 혜 원

= Abstract =

Renal and Renovascular Hypertension in Children

Hyewon Hahn, M.D.

Department of Pediatrics, Eulji University School of Medicine

Hypertension is a major risk factor of atherosclerosis which results in cardiovascular disease, and remains a major health problem worldwide. While children are more likely to have secondary hypertension, recent studies support the theory that the prevalence of essential hypertension in children and adolescents is increasing with the global epidemic of childhood obesity, and close attention is needed. Evaluation of hypertension in the pediatric age group should be guided by the age at presentation, and renal diseases must be considered in every child with hypertension, because of the prevalence of renovascular and renal parenchymal disorders as the etiology in any age group. The majority of children with chronic kidney disease are hypertensive, and many have associated end organ damage. Thus, once hypertension has been confirmed, end organ care as well as pharmacologic therapy must be continued. In renovascular hypertension, as cure could be gained with surgical/endovascular intervention, accurate diagnosis is important and it is recommended that every suspected child should undergo angiography. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2011;15:1-13)

Key Words : Adolescent, Children, Renal hypertenion, Renovascular hypertension

서 론

고혈압은 심혈관계 질환을 유발시키는 죽상경화증의 주요한 위험 인자로, 전 세계적으로 중요한 보건 문제이다. 문제가 되는 소아와 청소년기의 고혈압은 주로 이차성으로, 일차성 고혈압의 빈도는 상대적으로 낮은 것으로 알려져 왔으나, 최근 광범위한 비만의 증가와 함께 일차성 고혈압의 빈도가 증가하면서 소아 청소년 고혈압의 양상이 바뀌고 있는 추세이다. 죽상경화증이 청소년기에 이미 생성을 시작한다는 보고가 많으며, 고혈압 자체도 말기 신부전 진행의 위험 인자이므로, 소아 신장 영역에서는 혈압의 관리에 지속적인 관심과 연구가 필요하다. 본 연구에서는 최근 소아와 청소년 연령에서 고혈압의 변화를 살펴보고 그 중 신성 고혈압과 신 혈관성 고혈압을 중점적으로 논하고자 한다.

역 학

성인에서는 질병유병율/사망률을 증가시키는 일

접수 : 2011년 3월 25일, 수정 : 2011년 4월 13일
승인 : 2011년 4월 14일
책임저자 : 한혜원, 서울시 노원구 하계1동 280-1
을지대학교 의과대학 소아청소년과
Tel : 02)980-9222 Fax : 02)976-5441
E-mail : petercat67@gmail.com

정 시점을 기준으로 고혈압을 정의하나, 소아에서는 혈압과 유관한 질병유병율의 자료가 거의 없어 이러한 기준을 적용할 수 없으므로, 정상 분포 상의 통계학적 범위로 고혈압을 정의한다. 즉, 소아와 청소년에서 고혈압은 수축기혈압(systolic blood pressure, SBP) 그리고/혹은 이완기 혈압(diastolic blood pressure, DBP)이 삼회 연속하여 연령별/성별/신장군별 95백분위수 이상일 경우로 정의한다. 측정한 혈압이 90에서 95백분위수에 위치할 경우 전고혈압(prehypertension)으로 정의하며, 성인에서와 마찬가지로 SBP가 120 mmHg 이상, DBP가 80 mmHg 이상인 청소년에서 전고혈압을 고려하여야 한다[1]. 고혈압 발견 후 적극적인 진단과 치료를 필요로 하는 중증 환자를 제한적인 처치만 필요로 하는 경증 환자와 구별하기 위해 고혈압 단계를 1단계(stage 1)과 2단계(stage 2)로 나누어 접근한다. 즉, 99백분위수에 5 mmHg 더한 수를 기준으로 초과할 경우 2단계, 이하일 경우 1단계 으로 구분한다(Table 1).

역사적으로 소아와 청소년에서는 고혈압 환자가 드물고 주로 이차성 고혈압이 원인으로 알려져 있으나[2], 미국에서 1963년부터 2002년까지 8세에서 17세의 소아를 대상으로 혈압을 측정한 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)의 연구 결과는 소아에서 고혈압환자가 명백히 증가했음을 보여준다[3]. 1970년대 중반 고혈압으로 진단받은 환아는 전체 소아와 청소년의 1-2%였으나 2000년대 초반에는 3-5%에 달했으며, 고혈압 환자의 수와 함께 측정된 혈압 자체도 계속 상승하여 1988-1994년 구간보다 1999-2000년에서 SBP는 1.4 mmHg, DBP는 3.3 mmHg 상승하였다[4]. 혈압 측정 방법과 대상 환아 선별 등의 표준화가 이루어지지 않아 국가별 빈도의 비교는 어려우나, 소아청소년기 고혈압 환자의 수는 전 세계적으로 증가하고 있다[5]. Chiolero 등은 이러한 고혈압 환자의 증가세를 비만의 증가에만 전가하기는 아직 증거가 부족하다고 보고하였으나[6], 소아와 청소년에서 고혈압 환자가 증가하는데 비만이 주요한 인자로 작용함은 여러 보고에서 뒷받침되고 있다[4, 7]. 최근 증가하는 환자의 대부분은 일차성으로 이들은 대개 1단계 혈압으로 고혈압이나 심혈관질환(cardiovascular disease, CVD)의 가족력을 가지고 있으며 흔히 과체중이다[1]. 이러한 환자에서는 약물 치료보다 체중 조절과 식이 요법이 우선 처방되나, 최근 청소년기 고혈압 환자의 58%에서 미세알부민뇨(microalbuminuria)를 보이고[8] 사구체 여과율(glomerular filtration rate, GFR)이 감소한다는[9] 보고가 있어 소아 신장 전문의의 주의를 요한다.

Table 1. Classification of Hypertension in Children and Adolescents

	SBP or DBP percentile (‰)*
Normal	<90th
Prehypertension	90th to <95th or if BP exceeds 120/80 mmHg even if 90th ‰ upto <95th ‰†
Stage 1 hypertension	95th-99th ‰ plus 5 mmHg
Stage 2 hypertension	>99th ‰ plus 5 mmHg

*For gender, age, and height measured on at least 3 separate occasions; if systolic and diastolic categories are different, categorize by the higher value.
†This occurs typically at 12 years old for SBP and at 16 years old for DBP

대부분의 소아 고혈압 환자는 일차성으로, 혈압도 경도로 증가되어있으나, 일부분의 환자에서 이차성의 중증도 고혈압을 보인다. 나이가 어릴수록 이차성의 가능성이 높으며 성인 고혈압 환자군과 비교해서 이차성 고혈압의 빈도가 높아, 소아 고혈압 환자의 28%가 이차성이다. 이는 성인 고혈압 환자군에서 5% [10], 전체 대상 인구 중 0.1% [11]를 차지하는 이차성 고혈압 환자의 비율과 비교하여 월등히 높은 비율이다.

연령에 따라 고혈압의 원인이 상이하므로, 소아 고혈압 환자를 평가할 때는 고혈압이 발견된 시기와

중증도를 먼저 고려하여야 한다(Table 2). 신성 고혈압과 신 혈관성 고혈압은 전 소아 연령에서 발견될 수 있으므로 모든 소아 고혈압 환자에서 신장 질환은 원인으로 고려되어야 하며 신장 질환에서 기인한 이차성 고혈압은 진단 당시 중증도가 높은 경우가 많다.

신 혈관성 고혈압

1. 원 인

신 혈관성 고혈압은 일측 혹은 양측 신장의 혈류를 저해하는 동맥 병변에 의해 유발되며, 소아 고혈압의 5-10%를 차지한다[12]. 다양한 종류의 신 혈관 이상이 고혈압을 유발할 수 있으나(Table 3), 섬유성근이형성증(fibromuscular dysplasia, FMD)이 가장 흔하여 소아 신 혈관성 고혈압의 70%를 차지하여[13], 죽상경화증이 원인의 85-90%를 차지하는 성인과 큰 차이를 보인다[14]. 동맥의 중막(media)을 침범하는 경우가 가장 많으며, 신경섬유종증 1형(neurofibromatosis type 1, NF 1)이나 윌리엄스 증후군(Williams syndrome)에서 드물게 내막(intima)이 침범된다[12, 15, 16]. FMD의 원인은 알려져 있지 않으며, 현 시점에서 FMD는 원인 불명의 분절적, 비염증성, 비죽상경화적 동맥 벽의 병변으로 정의되며, 중소 동맥을 주로 침범하는 것으로 알려져 있다[15]. NF에서는 병변이 신 동맥 기시부에 주로 위치하며 FMD의 병변은 더 원위부에 위치한다[17].

FMD 이외에 많은 혈관염들이 신 혈관성 고혈압을 유발하며(Table 3), 그 중에서 다카야수 병(Takayasu's disease)이 가장 흔하다[12]. FMD는 여러 협착 부위가 협착 후 동맥류와 이어져 있을 경우, 혈관 조영술에서 구슬이 연결된 모양(string-of-beads appearance)으로 보이며, 다카야수 병과 FMD는 혈관 조영 영상만으로는 정확한 구별이 어려우나 치료를 위해서는 양자간의 명확한 진단이

Table 2. Most Common Causes of Hypertension by Age at Presentation

Age group	Cause
Newborn	Renal artery thrombosis or embolus (umbilical artery catheter)
	Renal vein thrombosis
	Congenital renal malformations
	Coarctation of aorta
	Renal artery stenosis
	Bronchopulmonary dysplasia
Infancy to 6 years	Renal parenchymal disease
	Renal artery stenosis
	Coarctation of aorta
	Medications (corticosteroids, albuterol, pseudoephedrine)
	Endocrine causes
6-10 years	Renal parenchymal disease
	Renal artery stenosis
	Primary hypertension
	Endocrine causes
Adolescence	Primary hypertension
	White coat hypertension
	Renal parenchymal disease
	Substance abuse
	Endocrine causes

Table 3. Renovascular Causes of Hypertension

Intrinsic renal artery disease
Fibromuscular dysplasia
Intimal fibromuscular dysplasia
(Neurofibromatosis type 1, Williams syndrome)
Arteritis (Kawasaki, Takayasu, or Moyamoya disease)
Renal transplant artery stenosis
Chronic renal allograft nephropathy
Newborn with umbilical vessel catheters
Renal transplant artery or venous thrombosis
Renal trauma
Extrinsic compression
Neoplasia (Wilms' tumor, Neuroblastoma, Pheochromocytoma,
Lymphoma, Neurofibroma, Paraganglioma)
Perirenal hematoma, trauma
Retroperitoneal fibrosis
Congenital fibrous band

반드시 필요하지는 않다[18, 19].

드물게 종양이나 혈종과 같은 종괴가 외부에서 신 동맥을 압박하여 고혈압을 유발한는 경우가 있으며[20], 종양 치료로 방사선을 조사한 후 유발된 신 혈관의 협착이나 제대동맥 삽관으로 발생한 혈전증에서도 신 혈관성 고혈압이 초래될 수 있다[21]. 소아 신 이식 환자의 1-2%에서도 신 동맥 협착이 발생하는 것으로 보고되었다[22].

53-78%의 소아 신혈관 질환 환자에서 신 동맥 협착은 양측성이다[17]. 일측성일 경우, 고혈압이 늦게 발현할 수 있다. 분지 동맥이나 신장 내 말초 동맥이 함께 이환될 수 있으며, Deal 등의 보고에 의하면 44%의 환자에서는 신장 내 병변만 발견되고 신장 내 병변과 주 동맥의 협착이 병발하는 경우가 31% 이다[17]. 신 동맥 이외 다른 동맥에 병발하는 경우도 흔하며, 특히 NF나 Williams 증후군에서 복부 대동맥의 협착이 동반될 수 있다[16, 23]. 두개 내외의 뇌혈관 질환도 다수의 환자에서 관찰된다[17].

2. 병리 기전

일측성 신 혈관 협착은 레닌(renin)에 의해 고혈압을 유발한다. 레닌-안지오텐신 축(rennin-angiotensin system, RAS)에 의한 고혈압 유발 기전은 신성 고혈압에서 자세히 기술하였다. 신장 관류 압력은 신 동맥 협착이 50% 이상 진행하면 영향을 받지만, 실제로 신 혈류가 감소하고 혈압이 증가하려면 신 동맥 내경의 협착이 적어도 70% 이상 진행하여야 한다[24]. RAS의 활성화는 산화 스트레스와 죽상경화증의 가속화를 초래하므로, 병변이 지속하면 차후에 협착된 신장을 제거하여도 혈압이 계속 높은 상태를 유지하는데, 이는 반대쪽 신장의 손상과 전신 혈관의 변형에 기인한다고 추정된다[25].

3. 진 단

신 혈관성 고혈압은 외과적/중재적 병변의 제거로 치료가 가능하므로 정확한 진단이 중요하다. 환아의 대부분은 무증상으로 소아에서는 정기적으로 혈압을 측정하는 일이 드물어 대부분의 환자에서 진단이 늦어지기 쉽다. 기본이 되는 검사는 디지털 감산 혈관 조영술(digital substraction angiography, DSA)이나, 침습적인 방법으로 위험을 동반한다. Diethylenetriamine pentaacetic acid (DTPA) 혹은 mercaptoacetyltriglycine (MAG3) 스캔 중 captopril 등의 안지오텐신 전환 효소 저해제(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)에 대한 반응으로 신 동맥 협착을 진단할 수 있으나, 민감도(50-70%)가 낮고 침습적인 방법으로, DSA으로 대체되었다[12]. 복부 동맥의 초음파 검사(duplex ultrasonography with color and pulsed-wave Doppler, USG)는 비침습적으로 안전하게 시행될 수 있으므로 소아에서 스크리닝 검사로 흔히 이용된다. 성인에서의 연구 결과 USG의 민감도와 특이도는 각각 73-85%, 71-92%로 자기공명혈관조영(magnetic resonance angiography, MRA)의 92-98%, 70-96%와 비교하여 유효성이 떨어진다[26]. Brun 등은 신 혈관성 고혈압 소아에서 USG가 원위부 협착을 발견하지 못 할 수 있다고 지적하였다[27]. 따라서 신 혈관성 고혈압이 의심되는 모든 소아에서 USG가 음성인 경우에도 DSA는 반드시 시행되어야 하며, USG의 역할은 신 혈관성 고혈압의 가능성이 낮은 환아에서 비 혈관성 원인을 찾는 것이 주가 되어야 할 것이다. USG는 진단 목적으로 사용하기에는 제한점이 있으나 외과적/중재적 혈관 성형술 이후 재협착여부를 판단하는 데는 유용하게 쓰일 수 있다[28]. MRA는 방사선조사를 피해서 비침습적으로 진단이 가능하므로 성인에서 사용이 증가하고 있으나, 소아에서는 장시간의 진정을 필요로 하는 단점과 낮은 해상도, FMD가 원인일 때 진단이

어려운 단점이 있어 현재까지는 정보가 부족하다[29]. 그러나 신 혈류와 관류의 정량을 포함하는 새로운 기술의 개발로 향후 소아에서도 이용이 증가될 전망이다. CTA는 MRA와 비교하여 더 해상도가 높으나 방사선 조사량이 많은 것이 단점이다. 3차원 영상 재조합으로 여러 단면에서 병변을 투시할 수 있으나, 소동맥의 병변을 발견할 수 있는 지 여부는 아직 증명되지 않았다[26]. 소아는 성인과 달리 동맥내경이 작고 동맥 병변의 분포가 상이하므로 현재까지는 신 혈관성 고혈압이 의심되는 모든 환자에서 DSA를 시행하는 것이 추천된다[12, 26, 30].

4. 치 료

1) 항고혈압제

신 혈관성 고혈압이 진단되면 모든 환아는 항 고혈압제로 치료를 시작하여야 한다. 이들은 대부분 진단 당시 혈압이 상당히 높은 경우가 대부분으로 서서히 혈압을 떨어뜨리는 것이 중요하다. 성인과 마찬가지로 칼슘 통로 길항제(calcium channel blocker, CCB), 베타 차단제(β blocker)를 먼저 시도하나, 내과적 치료에 반응이 중증도인 것이 신 혈관성 고혈압의 특징이다. ACEI나 안지오텐신 수용체 저해제(angiotensin receptor blocker, ARB)와 같이 RAS에 영향을 줄 수 있는 약제는 금기이다. 이들 약제는 작용 기전은 다르나 수출사구체세동맥 확장에 의한 사구체 여과 압력의 감소로 떨어뜨려 급성 신부전을 유발할 수 있다[31]. 탈수가 동반된 소아에서 신 손상이 더 커지므로 이뇨제를 혈압 강하 목적으로 사용할 때는 충분한 주의가 필요하다[12]. 그러나 아주 작은 소동맥의 광범위한 병변을 가진 소아에서, 혈관성형확장술이나 수술의 적용이 어려우며 약제 다중요법에도 반응을 보이지 않을 경우 주의하여 ACEI나 ARB의 투여를 고려할 수 있다. 이 경우 dimercaptosuccinic acid (DMSA) 스캔으로 신 기능을 추적하는 것이 필요하다[12].

2) 경피적 중재술

(1) 경피적신혈관성형술

혈압이 항고혈압제로 조절이 되지 않거나 심각한 부작용이 동반될 경우 경피적신혈관성형술(percutaneous transluminal renal angioplasty, PTRA)을 고려할 수 있다[32]. 성인의 관상동맥성형을 위한 도구들이 소아 신 혈관에 적합하게 쓰일 수 있다. 시술 중의 부작용은 드물지 않다. 동맥 연축, 혈관 박리 등이 일어날 수 있으나 혈역학적인 문제를 야기하는 경우는 드물다. 비가역적인 신 동맥 폐쇄나 파열이 드물지만 동반될 수 있으므로 혈관외과의와의 연계가 필요하다. PTRA의 성적은 다양하여 보고자에 따라 28-94%에 이른다[12, 33-35]. 이는 진단의 범위가 광범위하고 다수의 환자들에서 FMD이외 다카야수 병과 같은 염증성 질환이 동반된 경우가 많기 때문으로 해석된다. 또한 병변의 침범 범위, 신장 내 혈관 침범 여부, 신장 혈관 이외 혈관의 침범 여부가 PTRA의 성적을 결정하는 데 중요한 역할을 한다. PTRA로 혈관 내경을 확보하는 것이 어려울 경우 스텐트 삽입을 고려하여야 한다.

(2) 신 혈관 스텐트 삽입

신 혈관 스텐트 삽입(renal artery stenting)은 장기 예후가 알려져 있지 않기 때문에 소아에서 적용이 논란의 대상이다. 그러나 PTRA 직후 재발하는 협착에는 좋은 대안일 수 있다. 성장 후에 풍선으로 재 확장이 가능한 스텐트가 소아에서는 더 선호된다[36]. 대다수의 환자가 혈관내막증식이나 혈전증에 의해 스텐트 내 재협착이 발생하며[37], 이는 스텐트 삽입술 적용의 최대 약점이다. 또한 향후의 수술적 치료에 제한이 될 수 있다는 점도 적용시 고려되어야 하는 문제이다[38].

3) 수술

수술적 치료의 대상이 되는 환자는 약물 치료나 중재시술에 실패한 환자이다. 수술적 방법은 혈관재형성 또는 신절제술이다.

신 혈관성 고혈압 환자는 대동맥, 상부 및 하부 장간막동맥, 복강 동맥에 병변을 동반하는 경우가 흔하므로 수술 전 정확한 평가가 필요하다. 심한 대동맥 협착이 있는 경우에도 소아에서는 우회혈관이 잘 발달되어 있는 경우가 많으므로 보행 파행이나 하지 발달 부전이 동반되는 경우 이외에는 대동맥 재건은 제한된다[12].

이상적인 우회 혈관은 자가로 소아의 성장과 함께 자랄 수 있어야 하나 이러한 요건을 갖춘 혈관은 찾기 어렵다. 성인에서 쓰이는 복재 정맥(saphenous vein)은 시술 후 동맥류성 퇴화의 위험이 20% 이상으로 소아에서는 금기이다[39]. 우측에는 간 동맥 혹은 위십이지장 동맥, 좌측에는 비장 동맥이 통로로 이용될 수 있으나, 대개의 환아에서는 인공 혈관 이외 방법이 없으며, 이러한 경우 경피적 중재적 시술로 환아가 사춘기에 혈관성형수술을 받을 때까지 혈류를 유지하여 주는 방법이 선호된다[12].

신절제는 과거 약물 치료에 반응하지 않는 고혈압의 치료로 처음 시행된 외과적 치료이나 최근에는 고혈압을 유발한는 퇴축되고 신기능이 떨어진 신장의 제거로 그 적응증이 축소되었다.

외과적 혈관 성형술의 성적은 우수하여 고혈압의 치료가 36-70%, 호전이 26-56%에 달한다. 시술의 치사율은 무시할 수 있는 정도이며 부작용은 크지 않아 소아에서 적용에 문제는 없다[12, 40, 41]. Stadermann 등은 단일 기관에서 30년간 추적 결과, 신 혈관성 고혈압의 90%가 수술적 방법으로 치료되었음을 보고하여 수술이 유효한 치료법임을 보였다[13].

신성 고혈압

1. 원 인

다양한 종류의 사구체 질환, 간질세뇨관 질환이 소아와 청소년에서 고혈압을 유발하며(Table 4), 가장 흔한 원인은 사구체질환과 방광요관역류이다[42, 43].

신장에 이환하는 유전 질환의 일부에서도 고혈압이 동반된다. 상염색체우성 다낭종신(autosomal dominant polycystic kidney, ADPKD), 상염색체열성 다낭종신(autosomal recessive polycystic kidney, ARPKD), 신수질낭종(medullary cystic kidney), 연소성신로(juvenile nephronophthsis), Denys-Drash 증후군, 겸상 적혈구증에서 고혈압이 동반되며, 이전에는 내분비계 이상으로 알려졌던 Liddle 증후군도 원위세관에 위치한 내피소디움채널(epithelial sodium channel, ENaC) 유전자의 변형이 원인으로, 그 결과 초래된 소디움 재흡수가 고혈압을 초래함이 밝혀졌다[44].

Table 4. Renal Parenchymal Diseases Associated with Hypertension

Glomerulonephritis
Acute post infectious glomerulonephritis
IgA nephropathy
Membranoproliferative glomerulonephritis
Rapidly progressive glomerulonephritis
Focal segmental glomerulonephritis
Systemic vasculitis with renal involvement
Henoch-Schönlein purpura
ANCA vasculitis
Polyarteritis nodosum
Systemic lupus erythematosis
Hemolytic uremic syndrome
Interstitial nephritis
Hereditary diseases
Autosomal recessive or dominant polycystic kidney disease
Medullary cystic kidney disease
Juvenile nephronophthsis
Denys-Drash syndrome
Sickle cell disease
Liddle syndrome
Congenital renal anomalies
Vesicoureteral reflux
Obstructive uropathy
Muticystic dysplastic kidney
Horseshoe kidney
Segmental hypoplasia

선천성 신장 기형에 동반된 고혈압은 방광요관역류에 동반된 경우가 대표적으로, 이들은 전형적으로 소아기 후기나 청소년기 초기에 발견되는 경우가 많다. 선별검사로 USG가 유용하며 반복되는 요로감염의 병력이 있을 경우 배뇨성방관요도조영검사(voiding cystourethrography, VCUG)가 필요하다. 역류는 자연 소실이 되어도 신 반흔이나 역류성 신증은 남아 고혈압을 유발할 수 있으나, 고혈압의 발병을 예측할 수 있는 검사는 부재하여 정기적인 혈압 측정만이 필요하며, DMSA 스캔으로 신반흔의 정도는 측정할 수 있다[45, 46].

사구체 신염 이외에도 다양한 종류의 신염이 만성 신질환(chronic kidney disease, CKD)으로 진행하면서 고혈압을 유발한다. 신염의 정확한 진단을 위해서는 신 생검이 필요하나, 어떠한 종류의 신손상도 종국에는 동일한 병리소견을 보이는 CKD로 진행하므로 치료는 동일하다. 비교적 늦게 나타나는 CKD의 다른 합병증과는 달리 고혈압은 CKD 진행 중 일찍 나타나, CKD 1기에 63%의 환아에서, CKD 4기와 5기에는 80%에 이르는 환아에서 고혈압이 동반되며, 말기 신부전(end stage renal disease, ESRD) 환아의 50%가 광범위한 항고혈압제 투여에도 반응하지 않는 난치성 고혈압을 보인다. 일찍부터 많은 환자에서 고혈압이 동반됨에도 불구하고 자각증상이 뚜렷하지 않고 혈압 자체가 CKD를 악화시키는 주요한 인자이므로 CKD 환자에서는 철저한 혈압관리가 필요하다. 대다수의 CKD 환자들은 혈압이 높을 뿐 아니라, 좌심실 부전(left ventricular hypertension, LVH)과 같은 고혈압의 합병증이 동반되는 경우가 많다[47]. 더욱이 CVD는 소아기에 시작된 CKD 환자가 성인기에 이르렀을 때 사망률의 주요한 원인으로 40-50%에 이른다[48]. 따라서 CKD 환자에서 고혈압이 확인되면, 약물 치료 이외에 표적 장기의 손상을 막기 위해 관리가 필요하다. 심장 초음파와 안과 검사는 가장 중요한 검사로 정기적으로 시행되어야 한다.

2. 병리 기전

RAS는 혈압에 영향을 주는 주된 내분비계이고, 신성 고혈압에서는 RAS의 활성화가 가장 중요한 역할을 한다. 레닌은 수입사구체세동맥(glomerular afferent arteriole)의 사구체옆장치(juxtaglomerular apparatus)에서 사구체 관류 저하, 소디움 감소, 교감신경계의 항진에 반응하여 분비된다[49]. 레닌 이외 RAS의 구성원들은 혈중에 존재하다가 활성화된다. 신장에서 분비된 레닌은 간에서 분비된 안지오텐시노겐(angiotensinogen)을 안지오텐신I (ANG I)으로 전환시키고, 이는 안지오텐신 전환 효소(angiotensin converting enzyme, ACE)에 의하여 강력한 혈관 수축제인 안지오텐신 II (ANG II)로 전환된다. ACE는 또한 혈중의 강력한 혈관확장제인 bradykinin을 불활성화 시킨다[50]. 낭종이나 신반흔, 미세혈관손상이나 세뇨관간질의 염증 부위의 관류가 감소하면, 이에 반응하여 레닌이 증가하고 이는 ANG II에 의해 중개된 혈관 축소를 유발하여 혈압을 높힌다[51]. ANG II의 증가는 염증과 심근비대, 혈관 내피세포의 손상과 메산지움(mesangium) 세포의 증식과 섬유화를 유발하여 2차적으로 고혈압을 악화시킨다[52]. 또한 ANG II는 부신의 zona glomerulosa에서 알도스테론의 분비를 촉진시킨다. 알도스테론은 소디움 저류와 포타슘 분비를 중개하여 염분 축적과 혈류량증가를 초래하여 혈압을 높힌다[53]. 최근 연구에서 알도스테론 수용체 길항제인 spironolactone과 eplerenone이 혈관내피세포 기능 부전을 호전시키고 혈관 경직도를 완화시키며 CKD에서 신섬유화와 CVD를 저해하는 것이 보고되면서 고혈압과 CVD에서 알도스테론의 역할이 주목을 받고 있다[54, 55].

소디움 저류와 이에 따른 혈장량 증가도 CKD의 고혈압에 원인으로 지적된다. ESRD와 CKD 환자에서 모두 총 체액량과 세포외액량이 증가하였다[56]. 그러나 투석 중인 환자에서 체중 증가와 혈압 상승간

의 상관 관계가 약하여 체액량 증가 이외 독립적인 변수가 있을 것으로 생각된다. 이는 투석 중인 환자에서 신 절제술을 시행하였을 때 무뇨가 초래됨에도 불구하고 혈압이 강하된다는 보고에서도 뒷받침 된다[51]. 체액량 증가는 말초 혈관의 저항이 동시에 강하되지 않는 일부 환자에서만 고혈압을 유발한다는 주장도 제시되었다[57].

최근 자율신경계(sympathetic nervous system, SNS)의 항진이 체액량 증가와 무관하게 고혈압을 유발시킨다는 연구 결과가 보고된다. 신장 혈관과 세뇨관, 사구체옆장치는 SNS의 조절을 받는다. 신장 SNS의 항진은 혈관을 수축시키며 GFR을 감소시키고 신 혈류를 감소시킨다[58]. 동물 고혈압 모델과 사람의 고혈압 환자에서 노르아드레날린의 증가로 증명된 신장 SNS의 항진이 확인되었으며, 신장신경 절제가 고혈압과 항진된 SNS를 동시에 호전시키는 것이 보고되었다[59]. CKD는 비정상적인 SNS의 항진을 초래하며 신혈관 협착이나 신 낭종과 같은 신허혈에서도 SNS의 항진이 보고되어 혈압 상승에 기여할 것으로 추정된다[60, 61].

CKD의 치료에서 흔히 쓰이는 많은 약들도 고혈압을 유발한다. Erythropoietin (EPO)은 수주에 걸쳐 혈압을 상승시킨다. 여기에는 직접적인 혈관 축소효과와 Nitric oxide 반응의 감소, 혈장 endothelin의 증가, 혈관벽의 재형성등의 여러가지 인자가 관여한다[62, 63]. Glucocorticoid는 mineralocorticoid 효과에 의해 수분 저류를 유발하고 RAS를 자극한다[64, 65]. Cyclosporin A는 SNS를 자극하고 endothelin 1 분비를 증가시키며 RAS를 자극한다[66, 67]. 성장 호르몬도 원위 세뇨관에서 수분과 염분 저류를 유발할 수 있다[68].

3. 치 료

1) 일 반

비만이 환아의 혈압에 기여하는 바가 있다면 체중을 줄여야 한다. 하지만 CKD 환자에서는 가족력이 있는 경우나 glucocorticoid 치료와 연관된 경우가 아니면 비만은 드물다. 또한 정상 신기능을 가진 비만 환아와 달리, 체중 이외에도 혈압을 상승시키는 요인이 다양하므로 체중 조절만으로 혈압을 조절하기는 어렵다[51].

투석 중인 환아에서는 약물 치료에 앞서 투석 처방을 변경하는 것이 우선이다. 세포외체액의 제거는 투석으로 가능하며, 정상 혈압까지 돌아오는 데 시간이 걸리기는 하나 많은 수의 환자에서 약물 투여없이 투석만으로 혈압 조절이 가능하다[69].

2) 약물 치료

약물 치료는 모든 시기의 CKD에서 고혈압의 주된 치료이다. CKD 환자가 고혈압으로 진단을 받고 일반적인 생활 방식의 조절로 혈압이 조절되지 않는 것이 확인되고나면, 약물 치료를 시작하여야 한다. 신성 고혈압이 사춘기 전 고혈압 환아의 60-70%를 차지하므로, 소아 영역에서는 ACEI와 ARB가 성인에서 보다 널리 쓰이고 있다[70, 71]. 북미에서 소아신장전문의를 대상으로 시행한 설문조사 결과 47%가 ACEI, 37%가 CCB, 7.6%가 β blocker를 일차성 고혈압의 1차 약제로 선택하였으며, 신성 고혈압에서는 84%에서 ACEI를 1차 약제로 선택하였다[71]. 약제를 선택할 때는 적응증 이외에 다른 의학적 상황을 고려하여야 한다. 즉, thiazide 는 통풍, 당뇨 혹은 고지혈증 환자에서는 처방하지 않아야 하며, β blocker는 일반적으로 기관지협착, 천식, 말초혈관질환이 있는 경우 금기이다. CCB는 CVD가 있는 경우 주의를 요하며, ACEI는 임신 중에는 금기이다.

(1) ACEI와 ARB

ACEI와 ARB는 혈압 강하 효과 이외에 신기능 보호 효과를 기대할 수 있어 널리 쓰인다. RAS 억제에 의한 신기능 보호 효과는 단백뇨 감소, 수출사구체세동맥(efferent glomerular arteriole)의 선택적 확장에 의한 사구체 내부 압력의 저하, 그리고 항염증효과, 항섬유화효과에 기인한다[52]. 이외에도

RAS 억제는 CKD의 SNS 항진을 감소시킨다[72]. 성인에서는 단일약제투여에도 단백뇨가 지속할 경우, ACEI와 ARB의 병합치료로 단백뇨를 감소시키고 CKD의 진행을 저해할 수 있다고 보고되었으나[73, 74] 소아에서는 경험이 부족하고[75], 고칼륨혈증과 신부전의 부작용을 증가시킬 수 있다는 점을 고려하여야 한다.

(2) CCB

CCB는 강력한 혈관확장제로 1차 약제에 잘 반응하지 않는 고혈압환자에서 1차 약제에 부가하여 많이 쓰인다. Dihydroproline (DHP) 계의 약물은 심장에 부작용을 일으키지 않는 대신 사구체내부 혈압을 증가시키고 단백뇨를 유발하는 반면, non-DHP 계의 약물은 단백뇨 감소효과를 보인다. 그러나 성인에서 PR 간격을 증가시키는 것이 보고되어 사용에 주의를 요한다[76].

(3) β blocker

β blocker는 2차 약제로 쓰일 수 있다. 심부전이 동반된 환아에서는 주의를 요한다. 서방형propranolol은 하루 한번 복용하므로 큰 아이들에서 사용할 수 있으나, β 1 선택형 atenolol이 임상에서 선호된다[51].

(4) 이뇨제

소아 CKD 환자에서는 염분소실성 신증의 비율이 높아 성인 환자와 비교하여 이뇨제의 처방이 흔하지 않다. 혈장량 증가가 증명된 환아에서 thiazide와 loop 이뇨제가 수분 저류를 조절하는 데 유용한 것으로 알려져 있다. Thiazide는 1차 약제로 널리 쓰이나 GFR이 감소하면 유효성이 떨어져, 중증도 이상의 CKD에서는 furosemide가 더 유효하다[51].

(5) 새로운 RAS 저해제

Aldosterone 수용체 길항체인 spironolactone은 이전부터 임상에 적용되어 왔다. 혈압을 강하시키는 이외에 심부전이 동반된 환자에서 치사율을 감소시키는 것이 보고되어 왔으나, mineralocorticoid 수용체의 선택성이 떨어져 progesterone 혹은 testosterone과 연관된 부작용으로 사용이 제한되었다. 최근 선택적 mineralocorticoid 수용체 길항제인 eplerenone이 임상에 도입되면서 aldosterone이 고혈압 치료의 새로운 목표로 주목받고 있다[77, 78].

Renin은 RAS의 시발점이므로 이론적으로 RAS 억제의 첫번째 목표가 되어야 하나 ACEI의 성공으로 간과되어왔다. ACEI와 ARB 투여 중에 renin이 증가해 있다는 사실은 renin억제가 고혈압 조절의 목표가 될 수 있다는 것을 시사한다. 선택적 renin 억제제인 aliskiren이 최근 소개되어 다른 약제와 비교하여 혈압강하 효과가 떨어지지 않음이 증명되었으나, 생체활성도가 2-7%로 낮은 단점을 극복하여야 한다[79, 80].

소아 환자에서는 나이, 체격, 생체활성도의 다양성으로 성인에서 처방이 되고 있는 다양한 약제들을 바로 적용하기에는 제한이 따른다. 또한, 환자 수의 부족으로 임상 시험도 제한될 수 밖에 없다. 이러한 제한점을 감안하고 미국 연방 식약청(Food and Drug Administration)에서 소아에게 처방을 허용한 약제는 http://www.fda.gov/oc/fdama/default.htm에서 확인할 수 있다.

3) 신 신경절제

앞서 기술한 바대로 신장 SNS의 항진이 고혈압을 유발하는 한가지 기전이므로 이를 외과적으로 절제하여 고혈압을 조절하려는 시도가 있다. 신 신경의 제거(percutaneous, catheter based radio frequency ablation)가 치료에 반응하지 않는 고혈압 환자에게 시행되어 유효한 성적을 내었다는 보고가 있다[81]. 도관 삽관에 따른 죽상경화증 등의 위험에 대한 향후의 연구가 필요하나, 약물치료에 반응하지 않는 고혈압에서 치료의 대안으로 고려의 대상이다[82].

결 론

소아의 신성 고혈압이나 신 혈관성 고혈압은 질병 자체로도 높은 유병율과 치사율을 보이며 상승된 혈

압이 신기능 저하와 CVD의 위험을 증가 시키므로 정확한 진단과 철저한 관리가 필요하다.

References

1) The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
2) Londe S. Causes of hypertension in the young. Pediatr Clin North Am 1978;25:55-65.
3) Din-Dzietham R, Liu Y, Bielo MV, Shamsa F. High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002. Circulation 2007;116:1488-96.
4) Flynn JT. Pediatric hypertension update. Curr Opin Nephrol Hypertens 2010;19:292-7.
5) Feber J, Ahmed M. Hypertension in children: new trends and challenges Clin Sci (Lond) 2010;119:151-61.
6) Chiolero A, Bovet P, Paradis G, Paccaud F. Has blood pressure increased in children in response to the obesity epidemic? Pediatrics 2007;119:544-53.
7) Flynn JT. Hypertension in the young: epidemiology, sequelae and therapy. Nephrol Dial Transplant 2009;24:370-5.
8) Assadi F. Relation of left ventricular hypertrophy to microalbuminuria and C-reactive protein in children and adolescents with essential hypertension. Pediatr Cardiol 2008;29:580-4.
9) Lubrano R, Travasso E, Raggi C, Guido G, Masciangelo R, Elli M. Blood pressure load, proteinuria and renal function in pre-hypertensive children. Pediatr Nephrol 2009;24:823-31.
10) Feld LG, Springate JE. Hypertension in children. Curr Probl Pediatr 1988;18:317-73.
11) Rames LK, Clarke WR, Connor WE, Reiter MA, Lauer RM. Normal blood pressure and the evaluation of sustained blood pressure elevation in childhood: the Muscatine study. Pediatrics 1978;61:245-51.
12) Tullus K, Brennan E, Hamilton G, Lord R, McLaren CA, Marks SD, et al. Renovascular hypertension in children. Lancet 2008;371:1453-63.
13) Stadermann MB, Montini G, Hamilton G, Roebuck DJ, McLaren CA, Dillon MJ, et al. Results of surgical treatment for renovascular hypertension in children: 30 year single centre experience. Nephrol Dial Transplant 2010;25:807-13.
14) Baumgartner I, Lerman LO. Renovascular hypertension: screening and modern management. Eur Heart J 2011 Jan 27 [E pub ahead of print].
15) Plouin PF, Perdu J, La Batide-Alanore A, Boutouyrie P, Gimenez-Roqueplo AP, Jeunemaitre X. Fibromuscular dysplasia. Orphanet J Rare Dis 2007;2:28.
16) Ingelfinger JR, Newburger JW. Spectrum of renal anomalies in patients with Williams syndrome. J Pediatr 1991;119:771-3.
17) Deal JE, Snell MF, Barratt TM, Dillon MJ. Renovascular disease in childhood. J Pediatr 1992;121:378-84.
18) Slovut DP, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. N Engl J Med 2004 29;350:1862-71.
19) D'Souza SJ, Tsai WS, Silver MM, Chait P, Benson LN, Silverman E, et al. Diagnosis and management of stenotic aorto-arteriopathy in childhood. J Pediatr 1998;132:1016-22.
20) Deal JE, Sever PS, Barratt TM, Dillon MJ. Phaeochromocytoma--investigation and management of 10 cases. Arch Dis Child 1990;65:269-74.
21) Koskimies O. Arterial hypertension developing 10 years after radiotherapy for Wilms's tumour. Br Med J (Clin Res Ed. 1982;285:996-8.
22) Sozen H, Dalgic A, Karakayali H, Baskin E, Saatci U, Arslan G, et al. Renal transplantation in children. Transplant Proc 2006;38:426-9.

23) Han M, Criado E. Renal artery stenosis and aneurysms associated with neurofibromatosis. J Vasc Surg 2005;41:539-43.
24) Nystrom HC, Jia J, Johansson M, Lambert G, Bergstrom G. Neurohormonal influences on maintenance and reversal of two-kidney one-clip renal hypertension. Acta Physiol Scand 2002;175:245-51.
25) Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Matsuura H, Oshima T, Chayama K. Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension. N Engl J Med 2002;346:1954-62.
26) Tullus K, Roebuck DJ, McLaren CA, Marks SD. Imaging in the evaluation of renovascular disease. Pediatr Nephrol 2010;25:1049-56.
27) Brun P, Kchouk H, Mouchet B, Baudouin V, Raynaud A, Loirat C, et al. Value of Doppler ultrasound for the diagnosis of renal artery stenosis in children. Pediatr Nephrol 1997;11:27-30.
28) Gao J, Ng A, Shih G, Goldstein M, Kapur S, Wang J, et al. Intrarenal color duplex ultrasonography: a window to vascular complications of renal transplants. J Ultrasound Med 2007;26:1403-18.
29) Dellegrottaglie S, Sanz J, Macaluso F, Einstein AJ, Raman S, Simonetti OP, et al. Technology Insight: magnetic resonance angiography for the evaluation of patients with peripheral artery disease. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2007;4:677-87.
30) Vo NJ, Hammelman BD, Racadio JM, Strife CF, Johnson ND. Anatomic distribution of renal artery stenosis in children: implications for imaging. Pediatr Radiol 2006;36:1032-6.
31) Wong H, Hadi M, Khoury T, Geary D, Rubin B, Filler G. Management of severe hypertension in a child with tuberous sclerosis-related major vascular abnormalities. J Hypertens 2006;24:597-9.
32) Konig K, Gellermann J, Querfeld U, Schneider MB. Treatment of severe renal artery stenosis by percutaneous transluminal renal angioplasty and stent implantation: review of the pediatric experience: apropos of two cases. Pediatr Nephrol 2006;21:663-71.
33) Hughes RJ, Scoble JE, Reidy JF. Renal angioplasty in non-atheromatous renal artery stenosis: technical results and clinical outcome in 43 patients. Cardiovasc Intervent Radiol 2004;27:435-40.
34) Watson AR, Balfe JW, Hardy BE. Renovascular hypertension in childhood: a changing perspective in management. J Pediatr 1985;106:366-72.
35) Tyagi S, Kaul UA, Satsangi DK, Arora R. Percutaneous transluminal angioplasty for renovascular hypertension in children: initial and long-term results. Pediatrics 1997;99:44-9.
36) Ing FF, Goldberg B, Siegel DH, Trachtman H, Bierman FZ. Arterial stents in the management of neurofibromatosis and renovascular hypertension in a pediatric patient: case report of a new treatment modality. Cardiovasc Intervent Radiol 1995;18:414-8.
37) Imamura H, Isobe M, Takenaka H, Kinoshita O, Sekiguchi M, Ohta M. Successful stenting of bilateral renal artery stenosis due to fibromuscular dysplasia assessed by use of pressure guidewire technique: a case report. Angiology 1998;49:69-74.
38) McLaren CA, Roebuck DJ. Interventional radiology for renovascular hypertension in children. Tech Vasc Interv Radiol 2003;6:150-7.
39) Stanley JC, Zelenock GB, Messina LM, Wakefield TW. Pediatric renovascular hypertension: a thirty-year experience of operative treatment. J Vasc Surg 1995;21:212-26; discussion 26-7.
40) McTaggart SJ, Gulati S, Walker RG, Powell HR, Jones CL. Evaluation and long-term outcome of pediatric renovascular hypertension. Pediatr Nephrol 2000;14:1022-9.
41) Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, Gagnon N, Plouin PF. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by

fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. Hypertension 2010;56: 525-32.
42) Arar MY, Hogg RJ, Arant BS, Jr., Seikaly MG. Etiology of sustained hypertension in children in the southwestern United States. Pediatr Nephrol 1994;8:186-9.
43) Simoes e Silva AC, Silva JM, Diniz JS, Pinheiro SV, Lima EM, Vasconcelos MA, et al. Risk of hypertension in primary vesicoureteral reflux. Pediatr Nephrol 2007;22:459-62.
44) Warnock DG. Liddle syndrome: genetics and mechanisms of Na+ channel defects. Am J Med Sci 2001;322:302-7.
45) Dillon MJ, Goonasekera CD. Reflux nephropathy. J Am Soc Nephrol 1998;9:2377-83.
46) Gordon I. Vesico-ureteric reflux, urinary-tract infection, and renal damage in children. Lancet 1995;346:489-90.
47) Flynn JT, Mitsnefes M, Pierce C, Cole SR, Parekh RS, Furth SL, et al. Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children study. Hypertension 2008;52: 631-7.
48) Groothoff JW. Long-term outcomes of children with end-stage renal disease. Pediatr Nephrol 2005;20:849-53.
49) Griendling KK, Murphy TJ, Alexander RW. Molecular biology of the renin-angiotensin system. Circulation 1993;87:1816-28.
50) Muller DN, Luft FC. The renin-angiotensin system in the vessel wall. Basic Res Cardiol 1998;93 Suppl 2:7-14.
51) Hadtstein C, Schaefer F. Hypertension in children with chronic kidney disease: pathophysiology and management. Pediatr Nephrol 2008;23:363-71.
52) Wolf G, Butzmann U, Wenzel UO. The renin-angiotensin system and progression of renal disease: from hemodynamics to cell biology. Nephron Physiol 2003;93:P3-13.
53) Williams GH. Aldosterone biosynthesis, regulation, and classical mechanism of action. Heart Fail Rev 2005;10:7-13.
54) Savoia C, Touyz RM, Amiri F, Schiffrin EL. Selective mineralocorticoid receptor blocker eplerenone reduces resistance artery stiffness in hypertensive patients. Hypertension 2008;51:432-9.
55) Susic D, Varagic J, Ahn J, Matavelli L, Frohlich ED. Long-term mineralocorticoid receptor blockade reduces fibrosis and improves cardiac performance and coronary hemodynamics in elderly SHR. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007;292:H175-9.
56) Alvarez-Lara MA, Martin-Malo A, Espinosa M, Rodriguez-Benot A, Aljama P. Blood pressure and body water distribution in chronic renal failure patients. Nephrol Dial Transplant 2001;16 Suppl 1:94-7.
57) Weidmann P. Pathogenesis of hypertension associated with chronic renal failure. Contrib Nephrol 1984;41:47-65.
58) Dubinion JH, Mi Z, Jackson EK. Role of renal sympathetic nerves in regulating renovascular responses to angiotensin II in spontaneously hypertensive rats. J Pharmacol Exp Ther 2006;317:1330-6.
59) Campese VM, Krol E. Neurogenic factors in renal hypertension. Curr Hypertens Rep 2002;4:256-60.
60) Boero R, Pignataro A, Ferro M, Quarello F. Sympathetic nervous system and chronic renal failure. Clin Exp Hypertens 2001;23: 69-75.
61) Miyajima E, Yamada Y, Yoshida Y, Matsukawa T, Shionoiri H, Tochikubo O, et al. Muscle sympathetic nerve activity in renovascular hypertension and primary aldosteronism. Hypertension 1991;17:1057-62.
62) Carlini RG, Reyes AA, Rothstein M. Recombinant human erythropoietin stimulates angiogenesis in vitro. Kidney Int 1995;47: 740-5.
63) Vaziri ND. Mechanism of erythropoietin-induced hypertension. Am J Kidney Dis 1999;33:821-8.
64) Sato A, Suzuki H, Murakami M, Nakazato Y,

Iwaita Y, Saruta T. Glucocorticoid increases angiotensin II type 1 receptor and its gene expression. Hypertension 1994;23:25-30.
65) Krakoff L, Nicolis G, Amsel B. Pathogenesis of hypertension in Cushing's syndrome. Am J Med 1975;58:216-20.
66) Scherrer U, Vissing SF, Morgan BJ, Rollins JA, Tindall RS, Ring S, et al. Cyclosporine-induced sympathetic activation and hypertension after heart transplantation. N Engl J Med 1990;323:693-9.
67) Busauschina A, Schnuelle P, van der Woude FJ. Cyclosporine nephrotoxicity. Transplant Proc 2004;36:229S-33S.
68) Johannsson G, Sverrisdottir YB, Ellegard L, Lundberg PA, Herlitz H. GH increases extracellular volume by stimulating sodium reabsorption in the distal nephron and preventing pressure natriuresis. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1743-9.
69) Charra B, Bergstrom J, Scribner BH. Blood pressure control in dialysis patients: importance of the lag phenomenon. Am J Kidney Dis 1998;32:720-4.
70) Bartosh SM, Aronson AJ. Childhood hypertension. An update on etiology, diagnosis, and treatment. Pediatr Clin North Am 1999;46:235-52.
71) Woroniecki RP, Flynn JT. How are hypertensive children evaluated and managed? A survey of North American pediatric nephrologists. Pediatr Nephrol 2005;20:791-7.
72) Ligtenberg G, Blankestijn PJ, Oey PL, Klein IH, Dijkhorst-Oei LT, Boomsma F, et al. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. N Engl J Med 1999;340:1321-8.
73) 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 2003;361:117-24.
74) Campbell R, Sangalli F, Perticucci E, Aros C, Viscarra C, Perna A, et al. Effects of combined ACE inhibitor and angiotensin II antagonist treatment in human chronic nephropathies. Kidney Int 2003;63:1094-103.
75) Lubrano R, Soscia F, Elli M, Ventriglia F, Raggi C, Travasso E, et al. Renal and cardiovascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor plus angiotensin II receptor antagonist therapy in children with proteinuria. Pediatrics 2006;118:e833-8.
76) Sahney S. A review of calcium channel antagonists in the treatment of pediatric hypertension. Paediatr Drugs 2006;8:357-73.
77) Krum H, Nolly H, Workman D, He W, Roniker B, Krause S, et al. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in hypertensive patients. Hypertension 2002;40:117-23.
78) Pitt B, White H, Nicolau J, Martinez F, Gheorghiade M, Aschermann M, et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. J Am Coll Cardiol 2005;46:425-31.
79) Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C, Brunner HR. Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor Aliskiren (SPP100): comparison with enalapril. Hypertension 2002;39:E1-8.
80) Stanton A, Jensen C, Nussberger J, O'Brien E. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. Hypertension 2003;42:1137-43.
81) Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. Lancet 2009;373:1275-81.
82) Paulis L, Unger T. Novel therapeutic targets for hypertension. Nat Rev Cardiol 2010;7:431-41.