

What's new?

SPRINT 연구가 고혈압 가이드라인에 미치는 영향

전남대학교 의과대학 내과학교실

최홍상 · 김수완

The Impact of the SPRINT Trial on Hypertension Guidelines

Hong Sang Choi and Soo Wan Kim

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

The most recent revision of the blood pressure guidelines adopted less aggressive blood pressure targets, particularly in patients with diabetes and chronic kidney disease, and the elderly. However, the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) reported that lowering the systolic blood pressure to <120 mmHg resulted in a decreased risk of cardiovascular disease, compared with lowering the SBP to <140 mmHg, in adults with hypertension but without diabetes. This will likely lead to many changes in clinical practice. Such lowering of systolic blood pressure would benefit some categories of hypertensive patients at an increased risk of cardiovascular disease. (Korean J Med 2016;91:12-17)

Keywords: Hypertension; SPRINT; Blood pressure

서 론

2015년 11월, 미국 국립 보건원(National Institutes of Health) 산하 국립 심장·폐·혈액연구원(National Heart, Lung, and Blood institute) 주도로 진행되었던 Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) 연구 결과가 발표되었다[1]. 당뇨병이 동반되지 않은 고위험 고혈압 환자군에서 목표 수축기 혈압을 120 mmHg 또는 140 mmHg로 무작위 배정하여 임상 연구를 진행한 결과, 목표 수축기 혈압이 120 mmHg인 환자군에서 심근경색 및 기타 급성 관상동맥증후군, 뇌졸중, 심부전 그리고 심혈관 원인 사망의 1차 종료점 복합빈도(primary composite outcome)가 유의하게 낮음을 보여주었다. 이와 같은 결과

는 최근 개정된 여러 고혈압 치료 가이드라인들이 보여준 혈압 목표치 완화의 기초에 반하는 것이며 ‘the lower, the better’ 전략의 타당성을 일부 입증한 결과로서, 기존의 가이드라인 및 실제 임상 진료에 있어 변화가 불가피할 것으로 보인다.

‘The lower, the better’ vs. ‘J-curve concept’

적절한 혈압 조절 목표에 대해서는 오랜 시간 논쟁이 있어 왔다. 혈압을 낮추면 낮출수록 심혈관 질환 위험도가 높은 환자에게 유리할 것이라는 ‘the lower, the better’ 이론과, 일정 수준 이하로 지나치게 혈압을 낮추면 이득은 없고 오히려 심혈관 질환의 위험이 증가할 수 있다는 ‘J-curve concept’ 이론

Correspondence to Soo Wan Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, 42 Jebong-ro, Gwangju 61469, Korea
Tel: +82-62-220-6271, Fax: +82-62-225-8578, E-mail: skimw@chonnam.ac.kr

Copyright © 2016 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

이 서로 맞서왔다. 하지만 The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 연구나 The International Verapamil-Trandolapril study (INVEST) 연구 등에서 일부 심혈관 질환의 고위험 환자군을 제외하고는 집중 혈압 조절의 이익이 없는 것으로 나타난 바 있어, J-curve concept이 더 지지를 받는 모습이었다. ACCORD 연구는 제2형 당뇨병을 가진 심혈관 질환 위험군을 대상으로 한 무작위 다기관 연구로서 4,733명의 환자를 평균 4.7년 추적한 결과가 2010년에 발표되었다[2]. 수축기 혈압의 목표를 120 mmHg 미만으로 한 집중 치료군(intensive-therapy group, 평균 수축기 혈압 119.3 mmHg)과 140 mmHg 미만으로 한 표준 치료군(standard-therapy group, 평균 수축기 혈압 133.5 mmHg)은 비치명적(non-fatal) 심근경색, 비치명적 뇌졸중 또는 심혈관 사망 등의 일차 종료 점 복합 빈도에서 양 군 간에 유의한 차이를 보여주지 못하였다(1.87 versus 2.09%, hazard ratio 0.88, 95% CI 0.73-1.06, $p = 0.20$). 모든 원인에 의한 사망률(all-cause mortality) 역시 양 군 간에 차이는 없어(1.28 vs. 1.19%, hazard ratio 1.07; 95% CI, $p = 0.55$), 결과적으로 ACCORD 연구는 당뇨 환자군에서 심혈관계 합병증에 대한 엄격한 혈압 조절의 유익함을 증명하지 못하였다. INVEST 연구의 사후 분석(post-hoc analysis)에서도 관상동맥 심장 질환이 있는 고혈압 환자에서 일정 수준 이상의 혈압 강하는 사망률과 비치명적 심근경색의 빈도를 증가시킴을 보인 바 있다[3].

최근의 고혈압 진료 가이드라인

위와 같은 결과를 바탕으로 최근 발표된 고혈압 가이드라인은 기존 가이드라인에 비해 다소 완화된 목표치를 제시하는 추세이다. 기존에 일반적인 고혈압 환자에 140/90 mmHg 미만, 당뇨병이 있거나 신장 질환이 있는 환자에 130/80 mmHg 미만을 권고하고 있었던 반면, 당뇨병이나 신장 질환 유무에 관계없이 전반적으로 140/90 mmHg 미만을 제시하고 있으며, 특히 60세 이상의 고령 환자에 150/90 mmHg 미만을 권고하는 등 수축기 혈압의 목표치를 높게 설정하는 경향을 보이고 있다.

먼저, 2013년 12월 발표된 Joint National Committee (JNC) 8차 보고서는 18세 이상의 성인 고혈압 환자를 대상으로 9가지 권고안을 제시하고 있다[4]. 첫 번째로 60세 이상의 고혈압 환자에 있어서 수축기 혈압 150 mmHg 이상 또는 이완기 혈압 90 mmHg 이상인 경우 약물 치료를 시작하며, 목표 혈

압을 수축기 혈압 150 mmHg, 이완기 혈압 90 mmHg 미만으로 제시하고 있다(grade A). 부수적으로 60세 이상의 성인 환자에 있어서 수축기 혈압을 140 mmHg 미만으로 다소 공격적인 치료 목표를 가지고 치료하고 있을 경우, 건강이나 삶의 질에 특별히 부정적인 영향이 없다면 치료 목표를 굳이 하향 조절할 필요는 없다고 권고하고 있다. 두 번째로 60세 미만의 성인 고혈압 환자에서 이완기 혈압이 90 mmHg 이상인 경우 약물 치료를 시작하고 치료 목표는 이완기 혈압 90 mmHg 미만으로 권고하고 있다. 세 번째로 60세 미만 환자에 대한 수축기 혈압도 제시하고 있는데 140 mmHg 이상인 경우 약물 치료를 시작하고 치료 목표는 140 mmHg 미만으로 권고하고 있다. 네 번째로 만성 신질환을 가지고 있는 고혈압 환자에 있어서 140/90 mmHg 이상인 경우 약물 치료를 시작하고 치료 목표는 140/90 mmHg 미만으로 권고하고 있으며, 다섯 번째로 당뇨병이 있는 환자에 대하여도 만성 신질환을 가지고 있는 고혈압 환자와 동일한 기준을 제시하고 있다. 여섯 번째로 인종에 대한 기준을 제시하고 있는데 당뇨병 환자를 포함하여 흑인이 아닌 고혈압 환자에 대하여 1차 선택 약제로 thiazide계 이노제뿐만 아니라 calcium channel blocker (CCB), angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI), angiotensin receptor blocker (ARB)를 사용할 수 있다고 권고하고 있으며, 일곱 번째로 흑인 환자의 경우 thiazide계 이노제나 CCB를 우선 사용할 것을 권고하고 있다. 여덟 번째로 만성 신질환 환자에 있어서 단독 또는 병용 요법을 실시하는 경우 반드시 ACEI나 ARB를 포함시킬 것을 권고하고 있다(grade B). 마지막으로 치료 후 1개월내 치료 목표에 도달하지 못하는 경우 약제의 용량을 증량하거나 두 번째 약제를 추가할 것을 권고하고 있는데, 병용 요법에도 목표 혈압에 도달하지 못하는 경우 세 번째 약제를 추가하고 용량 조절할 것을 권장하고 있다. 그러나 이러한 경우라 하더라도 ACEI와 ARB를 동일 환자에게 병용 사용하는 것은 금지하고 있다. JNC 7차 보고서와 비교했을 때 JNC 8차 보고서의 가장 큰 변화는 60세 이상의 노인 환자에서 목표 혈압을 140/90 mmHg에서 150/90 mmHg로 상향 조정한 점, 당뇨병과 만성 신질환 환자에서 목표 혈압을 130/80 mmHg에서 140/90 mmHg로 상향 조정한 점, 1차 선택 약물에서 베타차단제가 제외되고 thiazide 이노제, ACEI, ARB, CCB 4종의 약제 중 어떤 약제도 우선 권고하지 않고 동등한 선택권을 둔 점이다.

다음으로 2013년 6월 발표된 European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) 가이드라인

은 진료실 혈압을 기준으로 기존과 같이 6개 카테고리 (optimal, normal, high normal, grade 1 hypertension, grade 2 hypertension, grade 3 hypertension)로 분류하였으며 수축기 단독 고혈압(isolated systolic hypertension)을 별도로 정의하고 있다[5]. ESH/ESC 가이드라인은 심혈관계 위험성을 혈압뿐 아니라 별도의 심혈관 사건 위험도 예측 모델을 사용하고 있으며, 고혈압 진단시 반드시 표적 장기 손상을 확인할 것을 강조하고 있다. 1기 고혈압의 경우 표적 장기 손상이나 3기 이상의 만성 콩팥병이 발생한 경우 약물 치료가 권장되는 고 위험군에 속하게 되고, 2기 고혈압의 경우 위험 인자가 3개 이상이면 고위험군에 해당된다. 혈압 140/90 mmHg 이상의 고위험 환자의 경우 진단과 동시에 약제를 사용하도록 권고하고 있고 그렇지 않은 경우 생활습관 개선 등을 먼저 시도한 후 재측정을 해보고, 개선이 되지 않을 때 약제를 사용하도록 권고하고 있다. ESH/ESC 가이드라인에서 제시하는 표적 장기 손상은 환자의 맥압(pulse pressure)이 60 mmHg 이상인 경우, 심전도상 좌심실비대의 증거, 심초음파상 좌심실비대, 경동맥 비후(carotid intima media thickness > 0.9 mm) 또는 죽상판의 존재, 경동맥-대퇴동맥 맥파 속도(carotid-femoral pulse wave velocity) > 10 m/s, 발목상완지수(ankle-brachial index) < 0.9, 사구체여과율 30-60 mL/min/1.73 m²인 만성 신질환, 미세 단백뇨(30-300 mg/24 h 또는 알부민/크레아티닌 비율 30-300 mg/g)인 경우를 말하고 있다. 노인 환자에 대하여도 따로 규정하고 있는데, 80세 미만의 노인에 대하여 수축기 혈압이 160 mmHg 이상인 경우 조절 목표를 140-150 mmHg 사이로

권장하고 있으며, 이러한 환자들도 부작용 없이 순응도가 높다면 수축기 혈압을 140 mmHg 미만으로 조절하는 것도 가능하다 하고 있다. 80세 이상의 노인에 있어서 수축기 혈압 160 mmHg 이상인 경우 정신적, 육체적으로 견딜 수 있다면 80세 미만의 노인과 마찬가지로 수축기 혈압의 조절 목표를 140-150 mmHg 사이로 할 수 있다고 권고하고 있다. 1차 선택 약제의 경우 JNC 8차 보고서와는 달리 베타차단제가 포함된 5가지 약제 중 선택하여 사용할 수 있다. 즉시 혈압을 낮춰야 하는 환자들을 대상으로 병용 요법을 할 수 있으며 그렇지 않은 경우 단독 요법을 우선 시행할 것을 권고하고 있다. 병용 요법의 경우 ACEI, ARB, thiazide계 이뇨제, CCB 사이에 병용할 수 있다고 되어있지만 JNC 8차 보고서와 마찬가지로 ACEI와 ARB를 동일 환자에게 병용 사용하는 것은 금지하고 있다. 과거 당뇨병성 고혈압은 130/80 mmHg을 목표로 하였으나, ACCORD 연구에서 당뇨병 환자에서 표준 치료군과 적극 치료군에서 1차 종료점에서 큰 차이가 없어, 이를 토대로 2013년 American Diabetes Association에서는 당뇨병 환자에서 140/80 mmHg을 권고한 바 있고, ESH/ESC 가이드라인은 United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 연구에서 이완기 혈압이 85mmHg 이하일 때 심혈관 질환을 감소시키는 데 유의함이 입증되었기 때문에 목표 혈압을 140/85 mmHg으로 권고했다. 만성 콩팥병을 동반한 고혈압 환자의 경우 140/90 mmHg, 단백뇨가 뚜렷한 환자들에게는 수축기 혈압을 130 mmHg로 낮추는 것을 고려해볼 수 있다고 권고했다.

Table 1. Simplified current hypertension guidelines

Guidelines	Population	Goal (mmHg)	Initial treatment
2014 JNC 8 [4]	General population ≥ 60 years old	<150/90	Nonblack : thiazide diuretics, ACEI, ARB, or CCB
	General population < 60 years old	<140/90	Black : thiazide diuretics or CCB
	Diabetes		
	Chronic kidney disease		ACEI or ARB
2013 ESH/ESC [5]	General nonelderly	<140/90	Diuretics, β-blocker, CCB, ACEI or ARB
	General elderly <80 years old	<150/90	
	General population ≥ 80 years old		
	Diabetes	<140/85	ACEI or ARB
	CKD without proteinuria	<140/90	ACEI or ARB
	CKD with proteinuria	<130/90	

JNC, Joint National Committee; ESH/ESC, European Society of Hypertension/European Society of Cardiology; CKD, chronic kidney disease; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; CCB, calcium channel blocker.

이상을 종합해 보면 JNC 8 및 2013 ESH/ESC 가이드라인이 세부적인 사항은 일부 차이가 있지만, 큰 틀에서는 치료 목표 혈압은 140/90(또는 80-90) mmHg 미만을 목표로 하고 있음을 볼 수 있으며, 노인 환자에서 150/90 mmHg 미만으로 목표 혈압을 높여 잡는 경향을 보였다(Table 1).

SPRINT 연구 결과 요약

SPRINT 연구는 최근의 목표 혈압 완화 기조에 반해, 사실상 the lower, the better 이론이 유효함을 입증하기 위해 이루어진 대규모 연구이다[1]. 당뇨병은 없지만 심혈관 질환 고위험군에 해당하는 50세 이상의 고혈압 환자 9,361명을 대상으로 목표 혈압을 수축기 혈압 120 mmHg 미만으로 하는 집중 치료군과 140 mmHg 미만으로 하는 표준 치료군으로 무작위 배정한 후 연구를 진행하였다. 약 3.2년의 관찰이 이루어졌고 1년이 된 시점에서 두 군 간의 평균 수축기 혈압은 집중 치료군 121.4 mmHg과 표준 치료군 136.2 mmHg으로 차이를 보였고, 연구기간 평균 수축기 혈압은 각각 121.5 mmHg(약물 개수 2.8개)과 134.6 mmHg(약물 개수 1.8개)으로 연구 종료 시까지 그 차이가 유지되었다. 1차 종료점 복합빈도(심근경색 및 기타 급성 관상동맥중후군, 뇌졸중, 심부전 그리고 심혈관 원인 사망)는 연간 1.65% (243건) 대 2.19% (319건)로 집중 치료군의 상대 위험도가 25% 유의하게 감소하였다(hazard ratio 0.75, $p < 0.001$). 1차 종료점을 개별적으로 살펴보면 심부전(hazard ratio 0.67, $p = 0.002$), 심혈관 원인 사망(hazard ratio 0.57, $p = 0.005$)에서 통계적으로 유의한 결과를 보인 반면, 심근경색(hazard ratio 0.83, $p = 0.19$), 관상동맥 질환(hazard ratio 1.00, $p = 0.99$) 및 뇌졸중(hazard ratio 0.89, $p = 0.50$)은 유의한 차이를 보이지 않아 집중 치료에 따른 이익은 특히 심부전과 심혈관 원인 사망의 차이에서 비롯되었음을 알 수 있다. 집중 혈압 조절에 따른 중대한 이상 반응은 저혈압, 실신, 급성 신손상 및 급성 신부전이 집중 치료군에서 유의하게 더 많았지만, 흥미롭게도 기립성 저혈압의 위험은 집중 치료군에서 유의하게 낮았다. 신기능에 대한 영향에서는, 기저에 만성 콩팥병이 없는 환자에서 estimated glomerular filtration rate (eGFR)가 30% 이상 감소하는 것에 대해서만 집중 치료군에서 위험성이 증가하였다(hazard ratio 3.49, $p < 0.001$). SPRINT 연구는 위와 같은 집중 치료군에서 긍정적인 결과를 입증하며, 당초 예정보다 1년 이상 앞서 연구를 조기 종료하고 결과가 발표되었다.

SPRINT 연구 결과의 해석 및 실제 임상에서 변화가 예상되는 부분들

위와 같은 SPRINT 연구는 결과가 발표된 후, 실제 임상 현장에 적용 가능 여부와 함께 많은 논란을 낳았다. SPRINT 연구의 해석에 있어서 혈압 조절이 어렵지 않은 환자들에서 비교적 작은 폭의 감압이 이루어졌음에 유의할 필요가 있다. 연구 시작 당시 기저 혈압이 139.7/78.0-78.2 mmHg이고, 집중 치료군의 경우라도 평균 수축기 혈압 121.5 mmHg으로 약 18 mmHg 정도의 감압만이 이루어졌음을 볼 수 있다. 즉 혈압 조절이 어렵거나 기저 혈압이 매우 높은 환자의 경우에는 위와 같은 연구 결과를 그대로 적용하기 어렵고, 50세 미만의 고혈압 환자나 심혈관 질환이 없는 50세 이상의 단순 고혈압 환자와 같은 폭넓은 배제 조건은 SPRINT 연구의 집중적 혈압 강하를 일반적으로 적용하기 어렵게 만드는 원인이다. 미국 성인 인구에 SPRINT 연구의 결과를 일반적으로 적용할 수 있는지에 대한 연구가 발표된 바 있는데, 미국 성인 인구의 7.6%, 고혈압 인구의 20% 그리고 고혈압 치료를 받고 있는 인구의 16.7%만이 SPRINT 연구의 기준에 부합하는 것으로 나타나 SPRINT 연구 결과를 적용할 수 없는 고혈압 환자가 더 많은 것으로 보인다[6]. 또한 한국인을 포함한 동양인에도 같은 결과를 적용할 수 있는지에 대해서는 숙고해 볼 필요가 있다.

심혈관 질환을 동반한 고위험 환자

SPRINT 연구는 뇌졸중을 제외한 광범위한 심혈관계 위험 인자를 가지는 고혈압 환자군을 대상으로 한 연구이므로, 사실상 이 범주가 치료 방침에 가장 많은 변화가 예상되는 환자군이다. 기존의 가이드라인에서 이들 환자군의 목표 혈압은 140/90 mmHg 미만이었지만 향후에는 SPRINT 연구 결과에서 집중적 혈압 조절의 유의함이 입증된 만큼 목표 혈압이 하향 조절될 가능성이 높을 것으로 예상된다.

노인 고혈압

노인 고혈압 환자 역시 목표 혈압에 변화가 예상된다. 기존에 노인 고혈압 환자를 대상으로 시행되었던 연구로는 일본에서 65-80세의 환자를 대상으로 하였던 Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients (JATOS) 연구와, 유럽, 중국, 호주 등의 80세 이상 초고령 환자를 대상으로 하였던 The Hypertension in The Very

Elderly Trial (HYVET) 연구를 들 수 있다. 비슷한 시기에 발표된 두 연구 모두 수축기 혈압 160 mmHg 이상의 환자를 대상으로 하였고, HYVET 연구에서는 수축기 혈압 150 mmHg 이하를 목표로 치료했다니 뇌졸중에 의한 사망(hazard ratio 0.61, $p = 0.046$) 및 모든 원인에 의한 사망(hazard ratio 0.79, $p = 0.02$)이 감소하고, 새로운 심부전(hazard ratio 0.36, $p < 0.001$)이나 전체 심혈관 사건(hazard ratio 0.66, $p < 0.001$)의 발생이 감소함을 보여 노인에서 고혈압 치료의 유의함을 입증했지만, 대체로 건강한 노인 인구를 대상으로 하였다는 한계가 있었다[7]. 그러나 JATOS 연구에서는 수축기 혈압 140 mmHg 미만으로 집중 치료한 군에서 140-160 mmHg 미만으로 조절한 군에 비해서 심혈관 질환 예방에 있어 유의함을 입증하지 못한 바 있어, 최근의 주요 가이드라인에서는 목표 혈압을 150 mmHg 미만으로 권고하는 경향이있다[8]. 그러나 SPRINT 연구에서 75세 이상의 환자들 중 집중 치료군에서 일차 종료점 복합 빈도가 약 33% 감소함을 보였으며 (hazard ratio 0.67), 75세 이상의 환자만을 대상으로 한 하위 집단 연구에서도 심혈관 질환 일차 종료점(hazard ratio 0.66, $p = 0.001$) 및 모든 원인 사망(hazard ratio 0.67, $p = 0.009$)에서 유의한 차이를 나타냈다[9]. 따라서 향후 가이드라인에서 노인 고혈압 환자의 혈압 목표치 하향 조절이 이루어질 가능성이 있겠으나, 낮은 혈압 목표치에 대한 실제 임상 현장에서의 실효성 및 개별 환자의 기저 질환 및 내약성 등을 고려해야 할 것으로 생각된다.

만성 콩팥병

기존에 혈압 조절과 신기능의 관계에 대한 연구로는 The Modification of diet in Renal Disease (MDRD) 연구와 African-American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) 연구가 대표적이며 JNC 8 및 2013 ESC/ESH 가이드라인 역시 신장 질환에 대한 목표 혈압 설정에 있어 이 두 가지 연구를 기초로 하고 있다. 두 연구 모두 SPRINT 연구와 유사하게 목표 혈압을 낮게 유지하는 집중 치료군과 표준 치료군으로 나누어 GFR의 변화를 관찰하였다. MDRD 연구에서 첫 4개월에는 집중 치료군의 GFR 감소가 더 큰 것처럼 보였으나, 3년 경과 후 두 군 간의 GFR에 유의한 차이는 없었으며, end stage renal disease (ESRD)로의 진행이나 사망에도 영향을 주지 못하였으나, 기저 소변 단백이 1 g/day 이상인 환자 군에서는 집중 치료군의 GFR 감소가 적었음을 보인다[10]. AASK 연구 역시 집중 치료군에서 혈청 크레아티

닌의 2배 증가, 말기신부전으로의 진행 및 사망 등에서 표준 치료군에 비해 우월함을 증명하지는 못하였지만, 단백-크레아티닌 비가 0.22 g/g을 초과하는 환자 하위 집단에서는 표준 치료군 대비 집중 치료군에서 주요 지표의 발생이 더 적었다 [11]. 이에 따라 JNC 8에서는 18세 이상의 만성 신질환 환자에서 목표 혈압을 140/90 mmHg 미만으로, 2013 ESC/ESH 가이드라인에서는 수축기 혈압 140 mmHg 미만, 단백뇨가 있는 환자의 경우 수축기 혈압 130 mmHg 미만을 권고한다.

SPRINT 연구는 대상자 중 약 28% (집중 치료군 28.4%, 표준 치료군 28.1%)의 환자가 eGFR 20-60 mL/min의 환자였기 때문에(다낭성 신질환 환자 제외), 고혈압 연구로서는 만성 신질환 환자의 비율이 비교적 높은 연구라고 볼 수 있다. 기저에 만성 신질환이 있는 환자에서는 eGFR의 50% 이상 감소 또는 말기신부전으로의 진행을 포함하는 복합 종료점 (composite outcome)에 있어서 양 군 간에 유의한 차이를 증명하지 못하였고, 기저에 만성 신질환이 없는 환자군에서는 eGFR의 30% 감소 또는 60 mL/min/1.73 m² 이하로의 감소하는 빈도가 집중 치료군에서 유의하게 더 증가하였다(hazard ratio 3.49, $p < 0.001$). 또한 심각한 부작용으로 전해질 이상 (hazard ratio 1.35, $p = 0.02$)이나 급성 신장 손상 또는 급성 신부전의 발생(hazard ratio 1.66, $p < 0.001$)이 집중 치료군에서 표준 치료군에 비해 유의하게 높았다. SPRINT 연구에서는 eGFR 20 mL/min/1.73 m² 미만이나 투석 중인 환자, 단백뇨가 1 g/day 이상인 환자 등은 제외되었기 때문에 신장 질환 환자 전반에 적용하기에는 부족하며, 특히 하위 집단 분석에서 신장 질환에 따른 유의한 차이를 증명하지 못하였기 때문에 만성 신장 질환 환자의 목표 혈압에 큰 변화는 없을 것으로 사료된다.

뇌졸중

SPRINT 연구에서는 뇌졸중의 병력이 있는 환자들은 대상에서 배제되었다. 뇌졸중 환자를 대상으로 혈압 조절이 미치는 영향을 평가한 임상 연구로서 2013년에 발표된 secondary prevention of small subcortical strokes (SPS3) 연구가 있다[12]. 열공 뇌졸중 환자를 대상으로 목표 수축기 혈압 130 mmHg 미만의 적극 치료군과 130-149 mmHg의 표준 치료군에서 뇌졸중의 재발을 비교한 연구로서, 적극 치료군에서 뇌졸중 재발을 일부 감소시켰으나, 통계적 유의성은 보여주지 못했다 (hazard ratio 0.81, $p = 0.08$). 그러나 아스피린과 클로피도그렐을 병용한 군에서 출혈성 뇌졸중의 발생이 유의하게 높아

연구가 조기 종료되어 관찰 기간이 부족했던 것도 원인이었을 것으로 보인다. 따라서 현재로서는 뇌졸중 환자에서 목표 혈압은 변화가 없을 것으로 예상된다.

당뇨병

뇌졸중과 마찬가지로, 당뇨병 환자 역시 SPRINT 연구에서 배제되었다. 당뇨병 환자를 대상으로 혈압 조절의 효과를 평가한 대표적인 연구는 ACCORD 연구이다. 앞에서 언급한 바와 같이 ACCORD 연구에서는 강력한 혈압 조절이 뇌졸중 발생을 제외한 일차 및 이차 종료점의 유의한 감소를 입증하지 못하였으며, 그에 따라 당뇨병 환자의 목표 혈압이 JNC 8에서 140/90 mmHg, 2013 ESC/ESH 가이드라인에서 140/85 mmHg 미만으로 상향 조정되는 배경이 되었다.

결론

SPRINT 연구는 최근의 가이드라인들이 목표 혈압을 상향 조정하는 경향을 보인 것과 달리, 혈압 조절에 대해 “the lower, the better” 이론을 지지하는 결과를 보여주었다. 이후에 발표된 메타 분석에서도 강력한 혈압 조절이 혈관 보호 효과가 있으며, 고위험군일수록 그 유의함이 커짐을 보여 SPRINT 연구 결과에 힘을 실었다[13]. 미국에서 진행된 연구로 아시아 인구가 포함되지 않았고, 고위험군이기는 하나 당뇨병과 뇌졸중 환자가 배제된 비교적 건강한 고혈압 환자만을 대상으로 하고 있는 점은 SPRINT 연구의 분명한 한계이다. 그러나 잘 설계된 대규모 무작위 연구로서, 강력한 혈압 조절에 따른 이점으로서 심혈관 원인 사망 및 모든 원인 사망의 감소를 입증하였다는 데 의의가 있으며, 기존 가이드라인에 일부 변화를 가져올 것으로 예상된다. 특히 임상 현장에서 고혈압 환자를 치료하는데 있어, 50세 이상의 비교적 건강하고 복약 순응도가 양호한 환자라면 가이드라인에서 권고하는 것보다 강력하게 혈압을 조절해주는 방향으로 방침이 변경되어야 할 것으로 생각된다. 단, 집중 치료의 부작용으로 저혈압, 전해질 이상, 급성 신기능 악화 등이 발생할 수 있으므로 정기적인 추적 관찰이 필요할 것으로 보인다.

중심 단어: 고혈압, SPRINT, 목표 혈압

REFERENCES

1. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-2116.
2. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-1585.
3. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006;144:884-893.
4. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-520.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159-2219.
6. Bress AP, Tanner RM, Hess R, Colantonio LD, Shimbo D, Muntner P. Generalizability of SPRINT results to the U.S. adult population. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:463-472.
7. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-1898.
8. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008;31:2115-2127.
9. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2673-2682.
10. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:877-884.
11. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:918-929.
12. SPS3 Study Group, Benavente OR, Coffey CS, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013;382:507-515.
13. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:435-443.