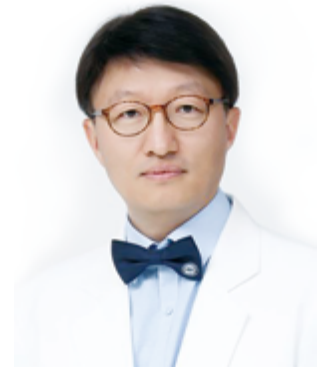


## 초고령(> 80세) 고혈압 환자에서 혈압약 감량이 필요할까?



신 진 호

한양의대 한양대학교병원 심장내과



AT A GLANCE

복합질환을 동반한 초고령 환자에서 2가지 이상의 약제로써 혈압이 150/90 mmHg 미만으로 잘 조절될 때 3개월간 약제를 1개 정도 감량하면서 주의 깊게 경과를 관찰한 결과 노쇠, 혈압약제에 의한 부작용 감소나 삶의 질 개선과 같은 단기적 효과는 없었던 반면에 수축기 혈압은 3.4 mmHg 상승하였다.

초고령 환자들이 갈수록 늘어나는 시대인 만큼 혈압약제를 복용하는 초고령 환자들 중 복합질환을 동반하고 있고 힘들다거나 전신상태가 허약해진다고 호소하는 환자들을 대할 때면 혈압을 너무 엄격하게 조절해서 환자의 노쇠, 삶의 질 저하, 약제에 의한 부작용 등이 우려될 때가 많다. 이러한 직관에 의지하여 약제를 일부 감량하고자 하는 충동을 느낄 때가 있는데 이에 대한 해답을 줄 만한 연구결과가 발표되어 해당 논문을 자세히 살펴보고 논평을 가해 보고자 한다.

### 서론

고혈압은 심혈관계 질환의 주요 위험인자로서 노인에서 가장 흔하다. 고위험군 노인에 대한 혈압치료는 뇌졸중과 심혈관 질환을 방지하고 80세 이상의 노인의 약 절반 정도가 여전히 혈압약을 복용하고 있다. 이러한 치료의 근거가 되고 있는 연구 중 SPRINT 연구는 일반인구 집단의 노인 중 약 3분의 1 정도만을 포함하고 있어서 대표성에 문제가 제기된 바 있다. 특히 이 연구의 결과가 노쇠한 노인에게 적용될 수 있는지에 대해서 논란이 가라앉지 않고 있다. 여러가지 약제를 복용 중인 복합질환을 앓는 노인에서 혈압을 낮추기 위해 고혈압약제를 여러 개를 투여하는 것이 해로울 수 있다는 관찰연구 결과도 있다. 진료지침에서는 노쇠한 노인에 대해서 임상가의 판단에 의해 개별화된 접근법을 취할 것을 권고하고 있으며 삶의 질의 관점에서 약제 감량(deprescribing)을 고려할 수 있다고 하였다. 그러나 이러한 권고는 근거에 의한 것이 아니기 때문에 임상 연구가 필요하다.

임상진료 환경에서 약제를 감량하는 조치의 안전성과 효과에 대한 무작위 임상시험은 거의 없다. 복합질환을 가지고 있으면서 혈압이 150/90 mmHg 미만으로 조절되는 노인은 약제를 계속 지속할 때 이득과 손해를 고민하게 된다. 약제를 유지하는 것의 이득보다는 위험성이 더 커 보이는 환자에게 적용할 만한 근거를 도출하기 위해서 본 연구에서는 2개 이상의 약제로 혈압이 조절되는 노인에서 약제를 감량하는 것을 체계적인 방법으로 연구하기 위하여 약제를 일부 감량한 후 12주 동안 혈압조절상태, 노쇠 정도, 삶의 질, 부작용, 심각한 사건, 수축기 및 확장기 혈압의 변화를 측정하였다.

### 연구방법

The Optimising Treatment for Mild Systolic Hypertension in the Elderly (OPTIMISE) 연구는 일차의료 기관 기반의 무작위 배정, 비맹검, 평행군, 비열등성 연구이며

통상치료 군과 약제 감량 군의 무작위 배정 비율은 1대1이었으며 12주동안 진행되었다.

## 1. 연구참여자

중남부 영국의 1차 진료기관에서 80세 이상이면서 2개 이상의 약제로 150/90mmHg 미만으로 혈압이 조절되는 환자에게 최소 12주간 진행되었으며 약제 감량의 잠재적 이득이 있을 것인지 아닌지는 사전에 표준 진료지침에 대한 교육을 받은 연구 참여자의 판단에 따라 결정되었으며 다중약제 복용, 동반질환, 순응도 불량, 또는 노쇠와 같은 특성을 기반으로 하였다. 이러한 임상가의 자의적 판단에 의존할 수밖에 없었던 이유는 결정에 도움이 될 만한 표준진료지침이 현재는 없기 때문이다. 그러나 12개월 이내에 좌심실기능 이상, 심근경색, 뇌졸중에 의한 심부전, 이차성 고혈압, 동의 절차를 진행할 수 없는 환자는 제외되었다. 병원 의무기록을 스크리닝함으로써 대상자를 선정하였고 개별적으로 초청장을 발송하여 관심을 보이는 대상자를 모집하였다.

## 2. 무작위 배정과 눈가림

Nondeterministic minimization algorithm을 이용하여 양군 간 연구기관과 기저 수축기 혈압을 최소한으로 조정하여 배정하였으며 첫 3 환자는 단순한 무작위 배정을 진행한 이후부터는 양군 간 균형을 확보하기 위해 0.8의 확률로 대상자를 배정하였다. 참여자는 동의서 작성과 기저 검사가 완료된 이후에 어느 군에 배정되었는지 알게 되었다. 본 연구는 눈가림이 없는 상태에서 진행되었으며 통계 분석은 눈가림 상태에서 진행되었다.

## 3. 연구진행 절차

연구자는 약제감량 군에 배정될 경우 어느 약을 중단할 것인지를 미리 주어진 알고리즘에 따라 결정하였으며 고정부합제는 영국에서는 사용되지 않기 때문에 별도의 조치는 없었다. 약제 감량 후 안전성 관찰 지침을 준수하여 4주 후 경과를 관찰하고 혈압이 150/90 mmHg 이상으로 1주 이상 지속되거나, 부작용 발생, 혈압이 빠르게 상승하는 경우에는 다시 약제를 투약하였다. 약제 감량군에 배정된 환자들은 원하

면 자가혈압측정을 할 수 있었다. 그러나 자가혈압측정자의 비율은 체계적으로 기록되지 않았다. 기저 상태의 독립적 기능성과 인지기능을 측정하기 위해 Modified Rankin scale과 Montreal Cognitive Assessment를 활용하였다. 인종은 백인, 비백인, 모름으로 구분하였다.

## 4. 결과지표

일차결과지표는 12주 시점에서 수축기 혈압 조절 상태(150mmHg 미만)의 상대위험도(relative risk, RR)로 표시하였다. 이차결과지표는 12주 시점에서 약제감량 군에서 약제 감량을 유지하는 대상자의 비율, 양군 간 노쇠, 삶의 질, 부작용, 심각한 사건, 수축기 및 확장기 혈압의 변화 차이였다. 노쇠는 Frailty index (54항목), Electronic Frailty Index (36항목), Morley FRAIL scale (5영역)으로 측정하였고 삶의 질은 EQ-5D-5L로 측정하였으며 약제의 부작용은 Revised Illness Perception Questionnaire (24증상 중 개수)로 표시하였고, 심각한 사건은 사망 또는 사망 위험, 입원 또는 입원기간 연장, 지속적이고 뚜렷한 장애, 또는 이러한 위험을 유발하거나 미리 예방하기 위한 조치가 필요한 기타의 의학적 사건으로 표시하였다. 추가적인 사후지표는 초기 결과를 살펴본 후 약제감량 군의 효과를 더 잘 이해하기 위해 약제 개수 변화의 평균치 차이, 수축기 혈압이 상승하지 않은 환자의 비율, 의료비용의 차이, 12주 기간 동안의 심각하지 않은 부작용의 차이를 지정하였다.

## 5. 통계분석

12주 시점에서 대조군 100%, 약제감량군 96%가 혈압이 조절된다는 전제하에 연구대상자 수는 비열등성 한계 0.90, 검정력 90%, 단측검정 유의수준 2.5%, 추적 소실 10%, 양군간 교차에 의한 희석효과 10%에 근거하여 540명의 대상자 수가 산출되었다. 비열등성 한계는 특별히 근거는 없지만, 약제를 감량할 때 대상자에게 10명 중 9명은 혈압이 조절된 상태로 유지되면 비열등하다고 설명하기 위해서 특정되었다. 일차결과지표는 fixed effect로서 기저수축기 혈압을, random effect로서 연구기관을 포함하는 generalized linear mixed-effects model을 이용하여 분석하였다. 그러나 실제 분석 때는 convergence로 인해 연구기관 변수는

제거하고 기저수축기 혈압에 대해 보정한 robust Poisson regression model을 이용하였다. 결손자료에 대해서는 기저 특성이 1차 결과 변수의 결손과 관련성이 있는지 여부를 logistic regression model로 확인하여 1차결과 변수의 결손과 관련된 성별, Montreal Cognitive Assessment score, EQ-5D-5L Index, 및 frailty Index를 1차 결과 지표의 분석에 공변량으로 보정하였다. 6개의 EQ-5D-5L scores와 10개의 EQ-5D VAS scores는 평균값으로 대체하였다. 비열등성은 RR의 신뢰구간의 하한치가 0.9를 침범하지 않을 때로 판정

하였다. 이차결과지표 분석에 있어서도 일차결과지표 분석과 동일한 수순에 따라 모델을 적용하여 분석하였다.

일차결과지표는 약제를 감량하지 않은 대상자와 다시 약제를 증량한 대상자를 제외하는 per-protocol 분석을 시행하였다. 민감도 분석으로 결측치와 수축기 혈압의 극단 값의 영향을 분석하였으며 유의수준은 비열등성은 단측검정 2.5%, 우월성은 양측검정 5%로 판정하였다. 이차결과변수의 중복비교에 따른 유의수준 문제 때문에 탐색적 분석 결과로 해석되어야 한다.

표 1. 항암제에 의한 대표적인 심장 합병증 및 유발 약제

심부전	Medication reduction group		Usual care group		Adjusted mean difference (95% CI)	P value <sup>a</sup>
	No. analyzed	Mean (95% CI)	Mean (95% CI)	Mean (95% CI)		
SBP <sup>b,c</sup>	265	133.7(131.7 to 135.6)	269	130.8 (128.9 to 132.7)	3.4 (1.0 to 5.8)	.005
DBP <sup>b,d</sup>	265	70.9 (69.6 to 72.1)	269	69.7 (68.5 to 70.8)	2.2 (0.9 to 3.6)	.001
Quality of life at 12 weeks <sup>e,f</sup>						
EQ-5D-5L index	260	0.79 (0.77 to 0.81)	263	0.79 (0.77 to 0.81)	-0.01 (-0.03 to 0.01)	.50
EQ-5D-5LVAS	259	78.5 (76.6 to 80.4)	259	78.3 (76.5 to 80.1)	-0.76 (-2.86 to 1.33)	.47
Frailty at 12 weeks <sup>e,f</sup>						
Frailty index	282 <sup>g</sup>	0.137 (0.130 to 0.145)	287 <sup>g</sup>	0.145 (0.136 to 0.152)	-0.00003 (-0.005 to 0.005)	.77
Electronic frailty index	278 <sup>g</sup>	0.134 (0.126 to 0.141)	285 <sup>g</sup>	0.140 (0.132 to 0.148)	0.001 (-0.003 to 0.005)	.77
Morley frailty score	265	0.74 (0.62 to 0.86)	269	0.83 (0.71 to 0.96)	0.01 (-0.10 to 0.12)	.88
Post hoc outcomes						
SBP (per-protocol analysis, mm Hg) <sup>c,h</sup>	185	134.4 (132.1 to 136.7)	269	130.8 (128.9 to 132.7)	4.9 (2.4 to 7.5)	<.001
DBP (per-protocol analysis, mm Hg) <sup>d,h</sup>	185	71.6 (70.2 to 73.1)	269	69.7 (68.5 to 70.8)	3.4 (1.8 to 4.9)	<.001
Change in antihypertensive prescriptions	276 <sup>g</sup>	-0.68 (-0.74 to -0.61)	283 <sup>g</sup>	-0.05 (-0.08 to -0.01)	-0.63 (-0.70 to -0.56)	<.001

Abbreviation : DBP, diastolic blood pressure ; EQ-5D-5L, EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels questionnaire ; SBP, systolic blood pressure ; VAS, visual analog scale.

<sup>a</sup> P values are given for superiority, in contrast to Table 2 (in which they are given for noninferiority).

<sup>b</sup> Analyses conducted in the primary analysis population (all available participants) unless otherwise stated.

<sup>c</sup> Adjusted for baseline SBP, sex, cognitive function (Montreal Cognitive Assessment score), and EQ-5D-5L Index and Frailty Index (both of which were predictive of missingness. eTable 13 in Supplement 3) with a random effect for primary care site.

<sup>d</sup> Adjusted for baseline SBP and DBP, sex, cognitive function Montreal Cognitive Assessment score, and EQ-5D-5L Index and Frailty Index (both of which were predictive of missingness. eTable 13 in Supplement 3)with a random effect for primary care site.

<sup>e</sup> Adjusted for baseline level of the outcome ; baseline SBP fitted as a fixed effect. Six missing baseline EQ-5D-5L scores and 10 missing baseline EQ-5D VAS scores were replaced with the overall mean of the covariate at baseline.

<sup>f</sup> See Table 1 for definitions of quality of life and frailty indices. The EQ-5D-5L VAS has values between 0 (worst health) and 100 (best health).

<sup>g</sup> The number analyzed includes all participant for whom data could be collected from the electronic health record and therefore exceeds the numbers (265 and 269) who underwent 12-week face-to-face follow-up.

<sup>h</sup> The per-protocol population excluded patients from the intervention group who did not reduce treatment or who had medication reinstated during follow-up as part of the safety algorithm (although this latter action was part of the medication reduction protocol).

## 결 과

6,194명이 초청되어 739명이 스크리닝을 시행하였고 그 중 569 명(7.0%)이 무작위 배정되었다. 대상자의 특성을 일반 인구의 특성과 유사했다. 284명은 약제감량군, 287명은 대조군에 배정되었고 12주 시점에 534명이 분석 가능했다.

### 1. 일차결과지표

약제감량군과 대조군 중 각각 229명(86.4%), 236명(87.7%)이 수축기 혈압이 150mmHg 미만이었으며 (RR, 0.98 [97.5% 신뢰구간 0.92 to 무한대]), 민감도 분석과 per-protocol 분석에도 일관된 결과를 보였다.

### 2. 이차결과지표

약제감량군의 66.3%에서 약제감량이 유지되었다. 기저 평균 수축기 혈압은 약제감량군과 대조군 각각 129.4mmHg, 130.5mmHg 였고 12주 시점에는 각각, 133.7mmHg, 130.8mmHg였다. 노쇠, 삶의 질, 부작용, 심각한 부작용은 양군 간 차이가 없었다. 기저혈압을 보정한 약제감량군은 수축기 혈압이 3.4mmHg, 확장기 혈압이 2.2mmHg 상승하였다. 노쇠, 삶의 질, 부작용 및 심각한 사건에 있어서 차이는 없었다 (표1).

### 3. 하위군분석

사전에 정의된 하위군과 일차 및 이차 결과 지표 간 유의한 상호작용은 없었다.

### 4. 사후분석

약제감량군의 평균 약제 개수는 대조군에 비해 0.6개가 적었다. Per-protocol 분석에서 약제감량군에서 수축기 혈압이 상승하지 않은 환자는 34.6%였다. 최소한 하나 이상의 부작용을 겪을 위험은 약제감량군에서 유의하게 높았고 (RR, 1.28 [95% CI, 1.06 to 1.54]) 약제감량군의 27%는 약제감량과 관련된 부작용으로 평가되었다. 순환계통의 부작용이 유의하게 높았으나 심각한 사건은 관찰되지 않았다. 또한, 약

제감량군이 유의하게 더 많은 건강자원을 이용하였다.

## 5. 논평

2제 이상의 혈압약으로 혈압이 150/90mmHg 미만으로 조절되는 여러 동반질환을 갖는 80세 이상 환자에서 잠재적인 부작용을 고려하여 혈압약제를 감량하면 3개월 후 혈압이 150/90mmHg 미만으로 조절되는 비율은 열등하지 않다. 그러나 약제감량군은 수축기 혈압이 상승하여 장기적인 관점에서 심혈관계 사건에 대한 잠재적인 위험을 고려하여야 할 것이다.

기존의 연구 중 비록 무작위 임상 시험은 아니지만 Luymes 등이 보고한 연구에서도 deprescribing은 일단 67.8%에서 감량은 가능했지만 수축기 혈압은 7.4mmHg 상승하였다. 본 연구에서 이 연구에 비해 혈압상승의 정도가 덜 했던 이유는 객관화된 약제감량 알고리즘에 따라 수축기 혈압이 20mmHg 상승할 때까지는 약제를 중단하도록 하였기 때문일 가능성이 있고 Luymes 등의 연구에서는 약제감량군의 기전 혈압이 148/81mmHg로 더 높았기 때문으로 볼 수도 있겠다. 약제감량에 찬성하는 입장에서는 삶의 질을 높이고 부작용을 줄일 수 있으며 인지기능 개선도 기대하겠지만 본 연구에서는 단기간에 나타날 법한 부작용의 감소나 삶의 질 개선과 같은 이득은 관찰되지 않았으며 인지기능과 같이 장기간의 관찰결과가 필요한 이득에 대해서는 본 연구로는 부족하고 더 큰 규모의 무작위 임상시험이 필요하다. 낮은 혈압과 인지기능감소의 연관성에 대한 주요 관찰연구의 결과를 고려하면 고령환자에서 혈압이 낮아지면 인지기능 감소로 이어지는 임상경과가 우려되나 이들 연구에서 혈압이 낮아지는 현상이 인지기능장애와 관련이 있는 다른 인자들로 대사 지표 이상, 신체활동, 후각장애 등과 밀접하게 연관이 되어 있기 때문에 혈압 약제 치료의 영향으로 혈압이 낮아진 것과 관련성이 있을지는 완전히 미지수라고 봐야 할 것이다. 오히려 SPRINT와 같은 무작위 임상 시험결과를 고려한다면 환자가 감내할 수 있는 범위 내에서 혈압을 엄격히 조절하는 것이 인지기능의 악화를 지연시키는 관점에서는 더 유리한 접근 방식이라 할 수 있다. 본 연구가 가지고 있는 임상적 의의는 오히려 혈압이 비교적 잘 조절되고 있는 환자에서 의사의 지시와 관찰 하에 일시적으로 투약이 중단될 때의 심각한 위험성

은 250명 정도의 규모에서는 그다지 문제가 되지 않는다는 점이 더 중요한 의미가 있을 수 있겠다. 여행, 치과 치료 문제로 인한 섭식 문제, 수술 후 전신 허약 등, 다양한 이유로 3개월 정도 혈압약제를 1개 정도 중단하게 되는 상황이 얼마큼 위험한지에 대해 간접적으로 도움이 되는 정보를 제공하고 있어서 큰 위험 없이 약제를 감량한 상태로 관찰해 볼 수 있음을 알 수 있다.

장기적인 관점에서 혈압이 2mmHg 감소하면 심혈관계 사건이 10% 감소하는 것으로 알려져 있기 때문에 약제감량에 의한 3mmHg 정도의 혈압 상승이 매우 중요한 위험을 야기할 수 있음에 유의하여야 하며 특히 고령환자는 약간의 혈압 상승과 더불어 혈압변동성 증가도 큰 잠재적 위험인자가 될 수 있으므로 단기간 감량을 시도할 경우라 하더라도 반드시 면밀하게 경과를 관찰해야 한다. [HeartBit](#)

#### 참고문헌

1. Luymes CH, Poortvliet RKE, van Geloven N, et al. Deprescribing preventive cardiovascular medication in patients with predicted low cardiovascular disease risk in general practice—the ECSTATIC study: a cluster randomized non-inferiority trial. *BMC Med.* 2018;16(1):5
2. Evaluation of the Concurrent Trajectories of Cardiometabolic Risk Factors in the 14 Years Before Dementia Maude Wagner, Catherine Helmer, Christophe Tzourio, Claudine Berr, Cécile Proust-Lima, Cécilia Samieri *JAMA Psychiatry.* 2018 Oct; 75(10): 1033–1042. Published online 2018 Jul 24.
3. Association of Intensive vs Standard Blood Pressure Control With Cerebral White Matter Lesions The SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. *JAMA.* 2019 Aug 13; 322(6): 524–534. Published online 2019 Aug 13. doi: 10.1001/jama.2019.10551