

임신 중 경증 만성 고혈압에 대한 최신 치료 지침 및 항고혈압 요법

안태규 · 황종윤

강원대학교 의과대학 산부인과학교실

Current Treatment Guidelines and Antihypertensive Therapy of Mild Chronic Hypertension During Pregnancy

Tae Gyu Ahn · Jong Yun Hwang

Department of Obstetrics and Gynecology, Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon, Korea

〈ABSTRACT〉

Up to 5% of pregnant females experience chronic hypertension, which is linked to poor pregnancy outcomes, and along with hemorrhage, is considered one of the main causes of maternal morbidity and mortality. The combined occurrence of preeclampsia, cesarean sections, preterm birth, birth weight less than 2,500 g, neonatal unit admission, and perinatal death was higher in females with chronic hypertension. Pregnancy with systolic blood pressure of 140-159 mmHg or diastolic blood pressure of 90-109 mmHg was considered to have mild-to-moderate chronic hypertension. Blood pressure management during pregnancy is a very important issue and is directly related to fetal growth and maternal health. Many studies have reported that antihypertensive therapy during pregnancy halves the incidence of severe hypertension in all types of hypertensive diseases. However, guidelines for optimal blood pressure management goals during pregnancy remain unclear. This is because the benefits to the mother from lowering blood pressure are uncertain, and there is a risk of fetal disorders due to the possibility of reduced uteroplacental blood flow. In light of a recently released CHAP (Chronic Hypertension and Pregnancy) randomized controlled trial, the purpose of this review was to provide a summary of the current recommendations for pregnant females with mild-to-moderate chronic hypertension.

Key Words: Antihypertensive therapy, Chronic hypertension, Chronic hypertension and pregnancy, Hypertensive disorder of pregnancy, Preeclampsia

서 론

임신 중 고혈압성 질환은 만성 고혈압, 임신성 고혈압, 전자간증/자간증 및 만성 고혈압에 중첩된 전자간증으로 구성된다.

Corresponding Author: Jong Yun Hwang
Department of Obstetrics and Gynecology, Kangwon National University Hospital, Kangwon National University School of Medicine, 156 Baengnyeong-ro, Chuncheon 24289, Korea
Tel: +82-33-258-2307, Fax: +82-33-257-4636
Email: rapidhwang@kangwon.ac.kr
ORCID: 0000-0002-4653-0774
Received: July 3, 2023, Revised: July 21, 2023
Accepted: July 25, 2023

Copyright©2023 by The Korean Society of Maternal and Child Health

만성 고혈압은 임신 20주 이전에 이미 고혈압이 있거나 고혈압약을 복용하고 있는 경우이며, 임신성 고혈압은 임신 20주 이후에 새로운 고혈압이 진단되었으나 단백뇨 및 혈액학적 이상소견과 같은 말단 장기 합병증이 없는 경우이다. 전자간증은 임신 20주 이후에 고혈압이 진단되고, 동시에 단백뇨(24시간 요단백이 300 mg 이상 또는 요단백/크레아티닌 비가 0.3 이상) 혹은 하나 이상의 말단 장기 합병증이 동반된 경우이고 중첩 전자간증은 임신 전 만성 고혈압이 있는 환자에서 전자간증이 발병한 경우로 정의한다(European Society of Gynecology et al., 2011). 만성 고혈압은 미국 임신부의 약 2%에서 발생하며 임신부 및 주산기 이환율과 사망률의 주요 원인 중 하나로 전자간증, 폐부종, 급성 신장 손상, 심근병증, 뇌졸중, 조산, 태반 박리, 자궁

본 론

1. 임신 중 혈압 관리에 관한 각국의 가이드라인

국제적으로 모든 임신 중 고혈압성 질환들에서 고혈압은 blood pressure $\geq 140/90$ mmHg로 정의되지만, 치료 시작 시점과 치료 목표는 다양하다(Table 1). 임신 중 고혈압성 질환의 진단 및 치료에 대해 발표된 가이드라인의 권장 사항은 Table 1에 요약되어 있다. 이런 각 단체 간의 가이드라인 차이는 이 부분의 논란을 더욱 보여주며, 이러한 기준의 차이로 인해 동일한 질환에 대한 연구가 앞으로 나아가지 못하는 가능성이 있다. 2021년까지 ACOG에서는 수축기 혈압이 160 mmHg 이상이거나 이완기 혈압이 110 mmHg 이상인 전자간증이 있는 임신부와 수축기 혈압이 160 mmHg 이상이거나 이완기 혈압이 110 mmHg 이상인 만성 고혈압 혹은 임신성 고혈압이 있는 임신부에게 항고혈압제 사용을 권장하며, 치료 목표는 120–160/80–110 mmHg 제시하였다. 이와 달리 국제적으로 대부분의 고혈압 학회(International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, Hypertension Canada Guidelines, National Institute for Health and Care Excellence, World Health Organization)에서 치료 목표는 미국심장학회에서 제시한 목표인 130/80 mmHg과 유사하며 혈압 $\geq 140/90$ mmHg일 때 치료를 권장하는 보다 적극적인 항고혈압 치료 접근법을 지지한다(Brown et al., 2018; Butalia et al., 2018; National Institute for Health

Table 1. Antepartum antihypertensive medication initiation and blood pressure goals by hypertensive disorder of pregnancy guideline and/or country

| Guideline and/or society | Year | Recommended medication initiation (mmHg) | Target BP (mmHg) |
|--------------------------|------|--|------------------|
| ACOG | 2019 | ≥ 160 | <160 |
| | | ≥ 110 | <110 |
| ISSHP | 2018 | ≥ 140 | 110–140 |
| | | ≥ 90 | 85 |
| SOGC | 2018 | ≥ 140 | NR |
| | | ≥ 90 | 85 |
| NICE | 2016 | ≥ 140 | 135 |
| | | ≥ 90 | 85 |
| SOMANZ | 2014 | ≥ 160 | <160 |
| | | ≥ 110 | <110 |

ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologist; ISSHP, the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; SOGC, Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; SOMANZ, The Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand; BP, blood pressure; NR, no recommendation.

내 성장 지연, 임신부 사망 및 주산기 사망의 위험 증가와 관련이 있다(American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy, 2013). 미국산부인과학회(American College of Obstetricians and Gynecologist, ACOG)의 임신 중 고혈압에 대한 최신 정의는 2013년에 발표되었으며, 2019년과 2020년에 업데이트 및 권장 사항이 작성되었다(American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, 2019). 전통적으로 임신 중 고혈압의 기준은 수축기 혈압이 140 mmHg 이상이거나 이완기 혈압이 90 mmHg 이상이거나 둘 다인 경우로 정의하며 이 기준은 수십년간 변화없이 적용되어 왔다(Moser et al., 2012). 임신부와는 대조적으로, 일반 성인에 대한 고혈압 진단 및 치료 기준은 수년에 걸쳐 변화되어 왔다. 2017년 미국심장학회와 미국심장협회에서는 고혈압 임상 지침에서 1기 고혈압 진단을 위한 기준이 140/90 mmHg에서 130/80 mmHg으로 낮추었으며 이는 더 낮은 치료 기준 시 심혈관질환 감소를 입증하는 관찰 연구 및 임상 시험을 기반으로 한다(Lewington et al., 2002). 변화된 미국의 고혈압 지침서와는 달리 국내의 일반 성인에 대한 고혈압 진단 기준은 140/90 mmHg로 유지하고 있고, 다만 120/80 mmHg과 140/90 mmHg 사이의 혈압인 과거 고혈압 전 단계를 2분화하여 주의 혈압과 고혈압 전 단계로 분류하여 범위를 축소하였다. 일반 성인에서 일차적 치료의 목표 혈압은 140/90 mmHg 미만으로 하여 변화를 주지 않았으나, 심혈관 질환이 동반된 당뇨병 환자에서의 목표 혈압은 130/80 mmHg로 낮추었다(Choi et al., 2019). 정상 성인과 달리 임신부의 혈압 조절에 대한 기준은 다소 불명확한데 그 이유는 혈압을 낮춤으로써 얻는 임신부의 이점과 그에 따른 자궁 태반 혈류의 감소 가능성 및 항고혈압제에 대한 자궁 내 노출에 따른 태아 위험 등에 대한 불확실성 때문이다(American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy, 2013). 임신 전부터 고혈압을 진단받았거나 임신 20주 이전 발생한 고혈압인 만성 고혈압을 가진 임신부에서 임신 중 혈압 조절과 관련하여 중증의 만성 고혈압에 대한 치료를 지지하는 합의가 있지만, 경증의 만성 고혈압(140 mmHg 초과 및 160 mmHg 미만의 수축기 혈압 또는 90 mmHg 초과 및 110 mmHg 미만의 확장기 혈압 또는 둘 다로 정의됨)의 치료와 관련하여 국제 지침에는 상당한 차이가 있다(Sinkey et al., 2020). 최근에 대규모 연구인 Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) 연구 결과 발표 이후 개정된 경증의 만성 고혈압 치료 지침에 대한 내용 및 임신 중 항고혈압제 사용에 대해 다루고자 한다.

and Care Excellence 2019; World Health Organization, 2018). 임신 중 고혈압 치료 시작 시기 및 치료 목표 결정을 위한 임신 중 최적의 혈압 기준을 정하려면 임신부의 고혈압 합병증 예방과 태아 위험 방지 사이의 균형이 필요하다. 다른 국제적인 고혈압 단체들과 달리 미국에서의 임신 중 고혈압 치료 시작 시점이 높은 이유는 다음의 이유 때문이다. 첫 번째는 소규모 연구를 기반으로 한 심혈관계 질환의 위험이 없는 젊은 여성의 비교적 짧은 임신 기간(임신 중 고혈압성 질환의 유형에 따라 4-9개월) 동안의 엄격한 혈압 관리가 단기적 또는 장기적 건강상의 이점이 없다는 일반적인 관점이다. 둘째, 임신부의 혈압을 낮추면 자궁 태반 순환이 손상되고 태아의 안녕과 성장에 부정적인 영향을 미칠 수 있다는 우려가 있다. 셋째, 잠재적인 태아 부작용, 특히 항고혈압제에 대한 자궁 내 노출로 인한 기형에 대한 우려 때문에 치료 옵션이 제한된다(American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, 2019). 국제 지침 간의 불일치는 지침이 개발된 국가별 상황을 반영한 이유도 있으나, 더욱 중요한 이유는 여러 소규모 무작위 통제 시험의 제한된 데이터에 기반하기 때문이다.

2. 과거 무작위 대조 연구

여러 소규모 무작위 대조 시험의 제한된 데이터에 따르면 임신 중 경증에서 중등도의 고혈압 치료가 중증 고혈압으로의 진행을 50% 감소시키는 것과 관련이 있는 것으로 나타났다. 이는 치료하지 않은 임신부의 약 10%-20%에서 중증 고혈압이 발생하는 비율과 비교하여 볼 때, 치료효과가 두드러진다. 그러나 중첩된 전자간증을 포함하여 주요 임신부족 결과 및 주산기의 불량한 결과의 감소는 입증되지 않았다(Groupo di Studio Ipertensione in Gravidanza, 1998; Magee et al., 1999; Sibai et al., 1990). 1990년에 Sibai 등(1990)은 임신 6-13주의 경증의 만성 고혈압 여성 300명을 대상으로 임신 중 항 고혈압제 투약에 따른 임신 결과를 비교해보고자 하였다. 경증의 만성 고혈압이 있는 여성을 항고혈압제 투약군(메틸도파 혹은 라베탈롤)과 비투약군으로 나누어 비교하였다. 제외기준에 해당 임신부를 제외하고 나머지 263명의 환자 중 87명은 메틸도파를, 86명은 라베탈롤을 투여받았고, 90명은 약물을 투여받지 않았다. 연구 결과로 약물 치료를 받은 환자는 약물 치료를 받지 않은 그룹에 비해 임신 기간 내내 수축기 및 확장기 혈압이 유의하게 낮았다($p < 0.0001$). 그러나 중첩된 전자간증(각각 15.6%, 18.4%, 16.3%), 태반박리(각각 2.2%, 1.1%, 2.3%) 또는 조산의 발생률에

대해서는 그룹 간에 차이가 없었다(각각 11.2%, 11.6%). 또한 분만 시 재태연령, 출생 체중, 태아발육지연, 신생아 머리둘레 등에서도 그룹 간의 차이가 없었다(Sibai et al., 1990). 1998년 Gruppo di Studio Ipertensione in Gravidanza은 임신 12-34주의 만성 고혈압 혹은 임신성 고혈압이 있는 283명의 여성을 대상으로 니페딘핀 투여 여부에 따라 임신 결과를 비교하였고, 연구 결과로 보고자 했던 태아발육지연, 제왕절개, 전자간증, 신생아 중환자실 입원 비율 등에서 두 군에서 유의미한 차이가 없었다. 2000년에 시행된 메타 분석에서는 임신 중 항고혈압 요법으로 혈압을 낮추면 태아발육지연의 위험이 1.5-2배 증가하고, 출생 시 체중 감소 가능성을 제시하였다(Von Dadelszen et al., 2000). 과거 시행된 연구들에서 경증의 고혈압에 대한 임신 중 혈압 조절이 대조군에 비해 중증 고혈압의 위험은 감소시켰으나 임신 결과의 향상으로 이어지지 않았기 때문에 혈압 조절의 필요성이 높지 않았다. 또한 임신 중 항고혈압제 사용이 임신부족 평균 동맥압의 강하와 함께 태아 성장 속도 감소와 관련이 있다는 메타 회귀 분석의 결과에 따라 약제 사용에 따른 주산기 결과에 대한 해결되지 않은 우려가 지속되어 임상의로 하여금 임신 중 혈압 조절에 대해 더욱 보수적인 입장을 고수하게끔 하였다. 하지만 과거 연구들의 제한점으로 무엇보다 규모가 작다는 점과 연구 구성상의 문제점들이 지적되었다. 이런 제한점으로 첫째, 대부분의 과거 연구들에서 여러가지 형태의 임신 중 고혈압성 질환이 있는 임신부들이 참여하였다는 점이 있었고 둘째, 임신 20주 이상에 등록되었을 때는 종종 만성 고혈압이 있는 여성과 정의상 20주 이상에 발생한 임신성 고혈압 또는 전자간증이 있는 여성을 구별하지 않았거나 구별할 수 없었다는 점이였다. 이런 연구 구성상의 문제로 인해 조금 더 잘 조직된 대규모 연구가 필요하였다.

3. Control of Hypertension in Pregnancy Study

The Control of Hypertension in Pregnancy Study (CHIPS) 연구는 임신 중 비단백뇨, 경증 고혈압에 대하여 엄격한 혈압 조절과 덜 엄격한 혈압 조절 시 주산기 결과 및 임신 결과를 비교하고자 설계된 대규모 연구였다(Magee et al., 2015). CHIPS 연구는 공개, 다기관, 국제, 무작위, 통제 시험으로 동반 질환이 없는 단태아 임신 14주에서 33주사이의 만성 또는 임신성 고혈압 여성 987명을 대상군으로 하였다. 연구에서는 대상자 임신부를 이완기 혈압 목표에 따라 '덜 엄격한' 조절 그룹(100 mmHg)과 '엄격한' 조절 그룹(85 mmHg)으로 무작위 배정하였다. 대

상 임신부들은 무작위 배정 후 권장 알고리즘에 따라 각 그룹의 100–104 mmHg 또는 81–85 mmHg의 목표 이완기 혈압을 달성하기 위해 약물 사용 여부 및 약물 용량 조절을 시행하였다. 두 그룹에서 대상자들의 기본 특성은 전반적으로 비슷하였다. 평균적으로 대상자들은 약 24주에 무작위 배정되었고 대부분의 여성(약 75%)이 만성 고혈압을 가지고 있었다. 무작위 배정 시 평균 혈압은 약 140/92 mmHg였으며 당시 임신부의 절반 이상이 항고혈압제 치료를 받고 있었는데, 대개 라베탈롤 또는 메틸도파였다. 흡연자이거나 임신성 당뇨병이 있는 임신부는 거의 없었다(각각 약 6%). 연구 결과로 임신 중 혈압은 '덜 엄격한' 혈압관리 그룹($138.8 \pm 0.5/89.9 \pm 0.3$ mmHg)이 '엄격한' 혈압관리 그룹($133.1 \pm 0.5/85.3 \pm 0.3$ mmHg)에 비해 평균 수축기 혈압 5.8 mmHg, 이완기 혈압 4.6 mmHg 더 높았다($p < 0.001$). 연구에서 우선적으로 보고자 하였던 유산(초기 유산, 자궁 외 임신, 임신 중절, 사산 또는 신생아 사망) 혹은 48시간 초과의 높은 수준의 신생아 관리 빈도는 그룹 간에 차이가 없었다. 태아 성장과 관련된 주요 요소인 출생 체중(g), 1,250 g 또는 2,500 g 미만의 출생 체중 빈도, 또는 태아 성장 장애(10백분위 미만 또는 3백분위 미만) 빈도 및 성별에 있어서도 두 그룹에서 유의한 차이를 보이지는 않았다(Magee et al., 2015). 이차적으로 보고자 했던 심각한 임신부 합병증의 결과 또한 그룹 간에 차이가 없었다. 가장 흔한 임신부 합병증은 수혈이었으며 태반 조기 박리의 빈도는 그룹 간에 크게 다르지 않았다. 가장 심각한 임신부 합병증은 주로 전자간증이 있는 여성에서 발생하였으나(덜 엄격한 혈압 관리 그룹의 여성 18명 중 15명, 엄격한 혈압 관리 그룹의 10명 중 6명), 전자간증의 빈도는 그룹 간의 유의한 차이가 없었다. 중증 고혈압의 빈도는 덜 엄격한 혈압 관리 그룹의 여성에서 더 높았으며, 혈소판 수가 리터당 100×10^9 미만이거나 관련 증상을 동반한 간 효소 수치 상승 빈도 또한 덜 엄격한 혈압 관리 그룹에서 유의하게 높았다(Pels et al., 2018). 그리하여 CHIPS 연구의 결론은 임신 중 고혈압에 대한 엄격한 혈압관리가 중증 고혈압의 빈도를 유의하게 낮추는 효과는 있었지만, 유산과 높은 수준의 신생아 관리 또는 전반적인 임신부 합병증의 위험에서는 덜 엄격한 혈압 관리군과 비교하여 그룹 간의 차이를 없다고 결론 지었다.

4. CHIPS 연구 결과에 대한 논란

대규모 연구였던 CHIPS 연구 결과 발표 이후 결과에 대한 해석으로 의견이 분분하였다. 가장 큰 논란은 임신 중 덜 엄격

한 혈압 관리와 관련된 중증 고혈압의 증가가 엄격한 혈압 관리를 하도록 권장할 만한 가치가 있는지에 대한 사항이었다. 임신 중 엄격한 혈압관리가 중증 고혈압의 발생을 감소시킨다는 이점과 태아에 대한 영향이 적다는 측면에서 적극적인 치료를 지지하는 관점과 전반적인 임신 결과 및 주산기 결과에 뚜렷한 영향을 주지 않으므로 기존대로 치료 방침을 유지하자는 보수적인 관점이 부딪히게 되었다. 적극적인 치료를 지지하는 관점은 CHIPS 연구의 2차 분석 결과를 통해 엄격한 혈압 관리의 중요성을 더욱 강조하였다. CHIPS 연구의 이차 분석에서는 중증 고혈압의 발생이 불량한 주산기 및 임신부측 결과와 관련이 있는지 알아보고자 하였다. CHIPS 연구 대상자를 중증 고혈압 여부에 따라 그룹을 나누어 임신 결과를 비교해 보았을 때, 중증 고혈압은 10 백분위수 미만의 출생 체중, 전자간증, 조산(34주 이전, 37주 이전), 혈소판 $< 100 \times 10^9/L$, 증상이 있는 간 효소 상승, 10일 이상의 모성 입원 기간과 연관성이 있었다. 덜 엄격한 혈압 관리를 받는 여성들 사이에서만 중증 고혈압이 있었고, 이 여성들에서 심각한 임신부 합병증(CHIPS 2차 결과) 및 산후 6주 이내에 임신부 재입원도 더 자주 발생하였다. 이러한 결과는 전자간증의 부정적인 영향을 조정한 후에도 동일하여, 중증 고혈압은 혈압 조절 또는 전자간증 발생과 무관하게 임신부 및 주산기의 불량한 결과에 대한 위험 지표로 결론지었고, 임신 중 중증 고혈압 발생을 줄이는 것이 임신 결과 향상으로 이어질 수 있을 것으로 제시하였다(Magee et al., 2016). 반면에 반대측 입장은 다음과 같은 주요 이유로 경증에서 중등도의 만성 고혈압을 가진 여성의 혈압 관리에 일반화할 수 없다는 보수적인 자세를 고수하였다. 우선, 연구 참여자 구성에 있어 임신 20주 미만의 경증에서 중등도 고혈압을 가진 임신부의 비율이 적었다는 점이다. 또한 각 그룹의 대상자의 절반 이상이 연구 참여 당시 항고혈압제를 유지하고 있던 상태였기 때문에 항고혈압제 치료를 받은 여성과 받지 않은 여성 간의 결과에 대한 적절한 비교가 없었다. 그리고 CHIPS 연구는 1차 주요 임신 결과를 평가할 수 있는 충분한 표본 크기를 가지고 있었지만, 자궁 내 성장 제한 비율 및 조산과 같은 다른 2차 임신 결과를 다루기에는 적합하지 않았다. 마지막으로 CHIPS 연구는 단기 결과만 제공하였기 때문에 임신 중 항고혈압제 치료를 제공하거나 보류하는 것의 잠재적인 장기적 이점과 위험은 아직 알려지지 않았다. 이러한 이유로 미국 모체태아의학회(Society for Maternal-Fetal Medicine, SMFM)는 임상의가 경증에서 중등도의 만성 고혈압이 있는 임신부 관리에 대하여 기존 지침을 계속 따를 것을 권장하였다(SMFM Publications Committee, 2015). CHIPS 연구

이후에도 경증에서 중등도의 만성 고혈압이 있는 임신부에 대한 약물 치료의 이점과 위험이 불확실하였기 때문에 이후에 적절하게 강화된 대규모 연구가 필요하게 되었다.

5. Chronic Hypertension and Pregnancy Study

CHIPS 연구 이후 제기된 몇 가지 문제들을 보완하기 위해 기존보다 잘 조직되고 대규모 연구가 진행되었다. CHAP 연구는 다기관, 실용적, 공개 라벨 무작위 통제 시험이었다(Tita et al., 2022). 경증 만성 고혈압(수축기 혈압 <160 mmHg 및 확장기 혈압 <105 mmHg로 정의됨)을 가지고 있거나 임신 초기에 고혈압을 진단받은 임신 23주 미만의 단태아 임신부가 모집 대상이었고, 중증 고혈압(수축기 혈압 >160 mmHg 또는 이완기 혈압 >105 mmHg), 이차성 고혈압, 다태 임신 또는 기타 고위험 내과적 동반 질환이 있는 경우 제외되었다. 대상 임신부들은 적극 치료 그룹(수축기 혈압 <140 mmHg 및 이완기 혈압 <90 mmHg에 도달하는 것을 목표로 하는 항고혈압 요법을 시작) 또는 표준 치료 그룹(수축기 혈압이 >160 mmHg로 증가하거나 이완기 혈압이 >105 mmHg로 증가한 경우 항고혈압 요법 시작)에 무작위 배정되었다. 연구 결과로 주로 보고자 했던 1차 결과는 산후 2주까지 발생하는 중증의 전자간증, 의학적으로 필요한 임신 35주 미만의 조산, 태반 조기 박리, 태아 사망 또는 신생아 사망으로 표시된 복합 지수였다. 태아 성장의 안전성 결과는 재태 연령 및 영아 성별에 대해 출생 체중 <10 번째 백분위수로 정의되는 자궁 내 성장 제한의 발생률을 결정하여 평가되었다. 주요 2차 결과에는 심각한 임신부의 심혈관 결과와 심각한 신생아 이환율이 포함되었다. 미국 내 70개 이상의 모집 센터에서 총 29,772명의 환자를 선별하였고, 최종적으로 24,08명의 환자가 포함되었다. 이 중 1,208명은 적극 치료 그룹에 무작위로 할당되었고, 1,200명은 표준 치료 그룹에 할당되었다. 등록된 환자의 대부분(56%)은 만성 고혈압을 가진 상태였으며 40% 이상에서 임신 14주 이전에 무작위 배정되었다. 연구 결과 분만 시까지 평균 혈압은 적극 치료 그룹에서 유의하게 낮았다(수축기 혈압; 129.5 vs. 132.6 mmHg, 이완기 혈압; 79.1 vs. 81.5 mmHg). 특히, 1차 임신 결과는 표준 치료군보다 적극 치료군에서 더 낮았으며 치료에 필요한 숫자는 14.7명이었다. 적극 치료그룹은 또한 중증 전자간증(23.3% vs. 29.1%; adjusted risk ratio [aRR], 0.80; 95% confidence interval [CI], 0.70–0.92) 및 의학적으로 필요한 임신 35주 미만의 조산(12.2% vs. 16.7%, aRR, 0.73, 95% CI, 0.60–0.89)의 감소와 관련이 있었

다. 안전성 측면에서 10 백분위수 미만의 자궁 내 성장 제한 비율은 그룹 간에 유의미한 차이가 없었다(aRR, 1.04; 95% CI, 0.82–1.31). 적극 치료그룹은 또한 중증 고혈압(36.1% vs. 44.3%; RR, 0.82; 95% CI, 0.74–0.90), 전체 전자간증(24.4% vs. 31.1%; RR, 0.79; 95% CI, 0.69–0.89), 임신 37주 미만의 조산(27.5% vs. 31.4%; RR, 0.87; 95% CI, 0.77–0.99), 저체중 신생아(19.2% vs. 23.1%; RR, 0.83; 95% CI, 0.71–0.97) 비율이 유의하게 낮았다(Tita et al., 2022). 그리하여 CHAP 연구의 저자들은 임신 중 경증 만성 고혈압에 대하여 목표 혈압을 140/90 mmHg 미만으로 치료하면 태아 성장에 부정적인 영향을 미치지 않으면서 임신부 및 주산기 결과를 개선한다고 결론지었다.

6. CHAP 연구 결과의 의미 및 향후 연구 방향

CHAP 연구는 임신 중 경증 만성 고혈압의 관리에 대한 중요한 데이터를 제공하며 이전에 해결되지 않은 두 가지 질문에 대해 명확히 한다. 첫째, 경증 만성 고혈압을 가진 임신부에서 근거기반의 안전하고 적절한 혈압 목표에 대한 물음과 둘째, 경증 만성 고혈압이 있는 임신부에게 항고혈압제 치료를 계속해야 하는지 아니면 중단해야 하는지에 대한 물음이다. 이 임상 시험의 결과는 지속적인 항고혈압 요법을 포함하여 140/90 mmHg 미만의 혈압 목표까지 경증 만성 고혈압에 대한 약물 치료를 권장하는 접근법을 뒷받침한다. 다른 주목할만한 연구 강점은 연령, 인종 및 민족의 다양성을 입증했으며 연구 결과가 만성 고혈압이 있는 미국 임신 환자 인구에 일반화될 수 있다는 것이다. 또한, 임신 초기에 환자를 등록했기 때문에 만성 및 임신성 고혈압 환자가 포함되어도 연구 결과가 혼동되지 않았다. 이 대규모 연구는 이전 연구의 한계인 중요한 임신부측 및 신생아측 결과의 차이를 감지할 수 있는 충분한 수의 대상으로 연구가 진행되었다. 하지만 이런 결과에도 불구하고 다른 중요한 고려 사항과 의문점이 CHAP 연구 이후에도 남아 있다. 특히, CHAP 연구의 하위 그룹 분석에서 임신 중 새로 진단된 만성 고혈압 환자와 체질량 지수가 40 kg/m² 이상인 환자에서는 주요 1차 임신 결과에서 표준치료 그룹과 유의미한 차이를 보이지 않았다. 그러나 CHAP 연구는 이러한 하위 그룹 간의 차이를 평가할 수 있는 대상자가 부족했으며, 향후에는 이러한 일반적으로 접하는 환자에 대하여 항고혈압 요법의 영향에 대한 추가 평가가 필요하다. 또한 CHAP 연구에서 이차성 고혈압 또는 기타 중요한 동반 질환(예: 심장 또는 신장 질환)이 있는 환자를 제외했다는 점을 감안할 때 이러한 고위험 임신 환자의 증거 기반 혈압 목

표는 아직 결정되지 않았다. 마지막으로 CHAP 연구는 단기 임신부 및 신생아 결과에 대한 데이터만 제공했다. 향후에 임신 중 항고혈압 요법이 임신부의 심혈관 위험 및 임신부와 자녀의 미래 건강 위험에 미치는 장기적인 영향에 대한 연구가 임신 중 만성 고혈압에 대한 관리 접근 방식을 알려줄 수 있을 것이다.

7. 임신 중 항고혈압 약제의 사용

항고혈압제 약물 치료가 필요한 임신부의 장기 치료를 위해 라베탈롤 또는 니페디핀이 합리적인 선택이며 다른 모든 항고혈압제보다 권장된다(Abalos et al., 2014) (Table 2). 모든 유형의 임신 중 고혈압에 대한 무작위 임상시험의 체계적 검토에 따르면 한 약물이 다른 약물보다 선호된다는 명확한 증거는 없었다(Abalos et al., 2018). 안지오텐신 전환 효소 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제, 레닌 억제제 및 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제의 사용은 일반적으로 권장되지 않는다(American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy, 2013). 또한, 만성 고혈압 치료를 위한 아테놀롤은 태아 성장 제한과 관련이 있었으며, 특히 더 오랜 기간 동안 투여되었을 때 연관성이 뚜렷하였기 때문에 임신 중에 권장되지 않는다(Lydakis et al., 1999). 수많은 임상 시험에서 임신 중 급성, 중증 고혈압 상황에서 다양한 속효성 항고혈압제를 비교했을 때 가장 일반적으로 사용되는 약물은 비경구 하이드랄라진, 비경구 라베탈롤 및 경구 니페디핀(단기, 중간 또는 장기 작용)이다. 코크란 검토에서는 이러한 약물이 안전성과 효능 면에서 유사하다고 결론을 내렸고 전문가가 특정 약물에 대한 경험과 친숙도를 기준으로 선택하도록 권장했다(Duley et al., 2013). 이러한 약물로 대부분의 중증 고혈압 사례는 전문 학회에서 권장하는 복용량과 프로토콜을 사용하여 성공적으로 조

절할 수 있다(Chiriaco et al., 2019). 특히, 이노제는 비 임신 성인의 고혈압 치료의 주류이나 임신부에게 자주 사용되지 않는다. 이런 견해는 주로 전자간증이 있는 여성의 혈장량이 적고 이노제가 체내 수분 부족을 더욱 악화시키고 반응성 혈관 수축을 촉진할 수 있음을 시사하는 초기 연구에 의해 알려졌다(Collins et al., 1985). 그러나 이후 연구에서 전자간증이 없는 임신부에서 안전성이 입증되었으며(Churchill et al., 2007), 보다 최근의 지침에서는 염분 민감성 만성 고혈압 또는 만성 신장질환이 있고 사구체 여과율이 감소한 여성의 경우 이노제를 더 적은 용량으로 안전하게 사용할 수 있음을 인정했고, 산후 고혈압에 특히 효과적이었다(Lopes Perdigao et al., 2021). 임신 중 항고혈압제 사용에 대한 안전성에 대해서는 항고혈압제에 대한 자궁 내 노출 및 불량한 태아측 결과를 다루는 연구의 체계적 검토에 의해 기존 데이터의 한계가 지적되었다. 47건의 연구 중 5건만이 잘 조직된 연구로 간주되었고, 선천성 기형을 포함하여 항고혈압제를 투여받지 않은 여성에 비해 투여받은 여성에서 부작용의 확률이 증가했다고 보고한 연구는 거의 없었으며, 동일한 약물을 사용하는 여러 연구에서 효과가 균일하게 관찰되지 않았다. 또한 치료를 받지 않은 고혈압 여성에서도 유사한 부작용이 보고되어 대부분의 항고혈압제의 기형유발 가능성에 대한 증거가 약하다는 결론에 이르렀다. 임신 초기에 약물에 노출되면 구조적 기형에 대한 우려가 제기되지만 태아 중추 신경계는 임신 기간 내내 발달하며 어느 시점에서든 노출의 영향을 받을 수 있다. 그러나 관련된 고품질 연구의 부족으로 장기적인 아동 결과에 대한 확고한 결론을 도출할 수 없었다(Fitton et al., 2017). 향후 임신 중에 현재 사용되는 항고혈압제의 안전성에 대한 더 많은 태아 및 신생아 데이터가 필요하다.

Table 2. Common oral antihypertensive agents in pregnancy

| Drug | Dosage | Comment |
|---------------------|--|---|
| Labetalol | 200–2,400 mg/day orally in 2 to 3 divided doses. Commonly initiated at 100–200 mg twice daily | Potential bronchoconstrictive effects. Avoid in women with asthma, preexisting myocardial disease, decompensated cardiac function, and heart block and bradycardia |
| Nifedipine | 30–120 mg/day orally of an extended-release preparation. Commonly initiated at 30–60 mg once daily | Do not use sublingual form. Immediate-release formulation should generally be reserved for control of severe, acutely elevated blood pressures in hospitalized patients. Should be avoided in tachycardia |
| Methyldopa | 500–3,000 mg/day orally in 2 to 4 divided doses. Commonly initiated at 250 mg twice or three times daily | Safety data up to 7 years of age in offspring. May not be as effective as other medications, especially in control of severe hypertension. Use limited by side effect profile (sedation, depression, dizziness) |
| Hydrochlorothiazide | 12.5–50 mg daily | Second-line or third-line agent |

Adapted from American College of Obstetricians and Gynecologists, Obstet Gynecol 2019;133:e26–50.

결 론

임신 중 혈압 관리는 태아 성장 및 임신부의 건강과 직결되는 매우 중요한 문제이다. 많은 연구들에서 임신 중 항고혈압 요법은 모든 유형의 임신 중 고혈압성 질환의 중증 고혈압 발생률을 절반으로 줄인다고 보고하고 있다(Abalos et al., 2018). 하지만, 아직까지는 임신 중 최적의 혈압 관리 목표 지침은 모호한 상태이다. 경증의 만성 고혈압을 가진 임신부의 치료 기준이 대규모 연구인 CHAP 연구를 통해 기존보다 낮은 140/90 mmHg 미만으로 권고되었다. CHAP 연구는 임신 중 경증 만성 고혈압의 치료가 고혈압이 심각해지지 않는 한 치료를 하지 않는 것과 비교했을 때 자궁 내 성장 제한 또는 기타 신생아 이환율의 위험을 증가시키지 않으면서 임신부 및 주산기 이환율의 위험을 감소시킨다는 증거를 제공하였다(Tita et al., 2022). 이런 연구 결과를 바탕으로 SMFM은 임신 중 경증 만성 고혈압에 대한 항고혈압 요법으로 치료 목표 혈압을 140/90 mmHg 미만으로 권장하였고, 치료 중인 만성 고혈압 환자는 임신 중에 확립된 항고혈압 요법을 계속하거나 이 치료 목표를 달성하기 위해 임신에 적합한 요법으로 변경해야 한다고 권고하였다(Society for Maternal-Fetal Medicine; Publications Committee, 2022). 하지만 목표혈압 달성 후 어느 정도까지 혈압을 낮추어도 되는지에 대해서는 아직 연구가 부족한 상태이며, 몇몇 단체들의 가이드라인에서는 수축기 혈압 110 mmHg와 이완기 혈압 80-85 mmHg를 제시하고 있다(Brown et al., 2018). 임신 중 혈압 조절을 위한 약제 선택 시 라베탈롤 또는 니페디핀의 사용이 합리적인 선택이며 다른 모든 항고혈압제보다 권장된다. 또한 임신 중 급성, 중증 고혈압 상황에서는 비경구 하이드랄라진, 비경구 라베탈롤 및 경구 니페디핀이 추천된다(Clark & Hankins, 2012). 권장되는 항고혈압제의 약제 간의 우월성은 아직 입증되지 않았으며 병용 요법도 테스트되지 않은 상태이다. 아직까지 임신 중 혈압 조절에 대한 연구가 부족한 상태로 향후 연구들에서는 최적의 혈압 치료 역치에 대한 내용을 다루어야 할 것이며 임신부 및 태아/신생아 결과에 대한 다양한 혈압 목표의 영향을 평가할 수 있도록 적절하게 강화되어야 하겠다. 마지막으로, 글로벌 수준에서 임신 중 고혈압성 질환의 진단 및 치료 임계값, 치료 목표, 장기 심혈관 질환 위험 평가 및 임신 중 고혈압성 질환 용어에 대한 증거 기반 합의가 필요하며, 이는 임상 현장에서의 발전을 촉진하고 많은 여성들이 임신 전, 임신 중 및 임신 후에 최적의 관리를 받을 수 있는데 도움을 줄 것으로 생각한다.

이해상충(CONFLICT OF INTEREST)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

REFERENCES

- Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(2):CD002252.
- Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10:CD002252.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2019;133:e26-50.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122-31.
- Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension* 2018;72:24-43.
- Butalia S, Audibert F, Côté AM, Firoz T, Logan AG, Magee LA, et al. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for the management of hypertension in pregnancy. *Can J Cardiol* 2018;34:526-31.
- Chiriaco M, Pateras K, Virdis A, Charakida M, Kyriakopoulou D, Nannipieri M, et al. Association between blood pressure variability, cardiovascular disease and mortality in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:2587-98.
- Choi YJ, Kim SH, Kang SH, Yoon CH, Lee HY, Youn TJ, et al. Reconsidering the cut-off diastolic blood pressure for predicting cardiovascular events: a nationwide population-based study from Korea. *Eur Heart J* 2019;40:724-31.
- Churchill D, Beevers GD, Meher S, Rhodes C. Diuretics for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2007:CD004451.
- Clark SL, Hankins GD. Preventing maternal death: 10 clinical diamonds. *Obstet Gynecol* 2012;119(2 Pt 1):360-4.
- Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:17-23.
- Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD001449.
- European Society of Gynecology (ESG); Association for European Paediatric Cardiology (AEPIC); German Society for Gender

- Medicine (DGesGM); Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:3147-97.
- Fitton CA, Steiner MFC, Aucott L, Pell JP, Mackay DF, Fleming M, et al. In-utero exposure to antihypertensive medication and neonatal and child health outcomes: a systematic review. *J Hypertens* 2017;35:2123-37.
- Gruppo di Studio Ipertensione in Gravidanza. Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:718-22.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
- Lopes Perdigao J, Lewey J, Hirshberg A, Koelper N, Srinivas SK, Elovitz MA, et al. Furosemide for accelerated recovery of blood pressure postpartum in women with a hypertensive disorder of pregnancy: a randomized controlled trial. *Hypertension* 2021;77:1517-24.
- Lydakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12:541-7.
- Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999;318:1332-6.
- Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015;372:407-17.
- Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, Ross S, et al. The CHIPS randomized controlled trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): is severe hypertension just an elevated blood pressure? *Hypertension* 2016;68:1153-9.
- Moser M, Brown CM, Rose CH, Garovic VD. Hypertension in pregnancy: is it time for a new approach to treatment? *J Hypertens* 2012;30:1092-100.
- National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management: NICE guideline [NG133] [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2019 [updated 2023 Apr 7; cited 2019 Jul 29]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/chapter/Recommendations#management-of-chronic-hypertension-in-pregnancy>.
- Pels A, Mol BWJ, Singer J, Lee T, von Dadelszen P, Ganzevoort W, et al. Influence of gestational age at initiation of antihypertensive therapy: secondary analysis of CHIPS trial data (Control of Hypertension in Pregnancy Study). *Hypertension* 2018;71:1170-7.
- Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Villar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:960-6; discussion 966-7.
- Sinkey RG, Battarbee AN, Bello NA, Ives CW, Oparil S, Tita ATN. Prevention, diagnosis, and management of hypertensive disorders of pregnancy: a comparison of international guidelines. *Curr Hypertens Rep* 2020;22:66.
- SMFM Publications Committee. Electronic address: pubs@smfm.org. SMFM Statement: benefit of antihypertensive therapy for mild-to-moderate chronic hypertension during pregnancy remains uncertain. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:3-4.
- Society for Maternal-Fetal Medicine; Publications Committee. Electronic address: pubs@smfm.org. Society for Maternal-Fetal Medicine Statement: antihypertensive therapy for mild chronic hypertension in pregnancy-The Chronic Hypertension and Pregnancy trial. *Am J Obstet Gynecol* 2022;227:B24-7.
- Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, et al. Treatment for mild chronic hypertension during pregnancy. *N Engl J Med* 2022;386:1781-92.
- von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:87-92.
- World Health Organization. WHO recommendations: drug treatment for severe hypertension in pregnancy [Internet]. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2018 [cited 2023 Jul 21]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550437>.