

2. 급성기뇌졸중진료

2.3 급성기치료

2.3.1. 일반적 보존치료

2.3.1.4. 혈압 (Blood pressure)

서론

허혈성 뇌졸중의 급성기에는 혈압상승이 흔히 관찰되므로, 혈압의 모니터링과 치료는 중요하다. 허혈성 부위는 뇌혈류 자동조절능(cerebral blood flow autoregulation)에 장애가 발생하여, 평균동맥압이 직접적으로 뇌혈류에 영향을 미치게 된다. 그러므로, 적절한 뇌관류를 위해서는 혈압의 갑작스런 하강을 피하여야 한다. 급성기 뇌졸중 환자에서 혈압하강은 비교적 드물지만, 만일 일어날 경우, 수액공급이나 심장수축 촉진제(inotropic agents)에 의해 혈압상승을 유도할 수 있다.

근거

고혈압약을 사용하고 있던 발병 48시간이내의 급성 뇌졸중환자 763명에서 급성기에 고혈압약을 중단한 그룹과 고혈압약을 지속적으로 사용한 그룹간의 2주째 사망 또는 의존성을 비교한 COSSAC 연구에서는 고혈압약을 계속 사용한 것이 2주째 사망 또는 의존성을 감소시키지 못했다. SCAST 연구에서는 발병 30시간이내면서 수축기 혈압이 140 mmHg 이상인 급성 뇌졸중환자 2029명에서 candesartan 치료군과 위약군을 비교하였다. 7일째 혈압은 candesartan군 147/82 mmHg, 위약군 152/84 mmHg 로 candesartan군에서 유의하게 혈압이 더 낮았으나, 6개월째 복합 심혈관계 사건 발생율은 두 군간 차이가 없었으며, 6개월째 modified Rankin Scale (mRS) score distribution은 혈압약 투여군에서 나쁜 경향을 보였다. CATIS연구에서는 발병 48시간이내면서 수축기 혈압이 140-220 mmHg인 급성 허혈성 뇌졸중환자 2038명에서 입원기간 중 혈압치료를 하지 않고 관찰한 군에 비해 즉시 혈압강하치료를 시작한 군에서 2주째 사망 또는 의존성이 감소하지 않았다. 48시간 이내 급성 허혈뇌졸중 환자 393명을 valsartan 치료군과 혈압약을 투여하지 않은 군과 비교한 국내 무작위배정 임상시험(VENTURE) 결과, 비치료군에 비해 valsartan 치료군에서 90일 예후가 호전되지 않았으며, 주요 심뇌혈관사건도 줄이지 못했다. Early neurological deterioration은 valsartan 치료군에서 오히려 증가하였다. 13개 임상시험에 포함된 12,703명 환자 자료의 메타분석에서 급성 허혈뇌졸중 발생 후 3일 이내 혈압강하치료를 사망이나 의존성을 감소시키지 못했으며, 3 또는 6개월 이내 주요 심뇌혈관사건도 감소시키지 못했다.

Intravenous recombinant tissue plasminogen activator (IV-TPA) 치료를 받는 환자에서 현재 혈압기준 (치료 전 185/100 mmHg, 치료 후 24시간 180/105 mmHg)보다 높은 경우와 낮은 경우를 비교한 임상시험은 없었으며, 관찰연구도 후향적 관찰연구 수준이다. SITS-ISTR 분석을 통해 정맥내 혈전용해치료를 시행한 환자의 수축기혈압이 높을수록 불량한 예후와 강력한 관련성이 확인되었다. 즉, 수축기 혈압 141-150 mmHg인 군에서 가장 좋은 예후를 보여 U-shaped association이 관찰되었다. 그러나 IV-TPA 후 recanalization status에 따라 적정혈압에 차이가 있을 수 있으며, 최근 발표된 관찰연구에서는 recanalization이 된 환자의 경우에는 혈압이 낮을수록 예후도 좋았고 symptomatic ICH 위험도 감소하였다. 현재까지 IV-TPA 치료 전과 투여 후 24시간 동안 임상현장에서 적용할 수 있는 적정 혈압을 제시할 수 있는 높은 수준의 근거는 부족하다. 그러나 IV-TPA

치료의 근거를 마련한 NINDS-tPA 및 ECASS3 trial에서 expert consensus를 바탕으로 IV-TPA 투여 전에 혈압을 185/110 mmHg 이하로 낮추고, 이후 24시간 동안 180/105 mmHg 이하로 유지하도록 하였다.

ENCHANTED BP lowering trial 은 IV-TPA 투여 후 72시간 동안 target SBP 130-140 mmHg 군 (intensive BP lowering group)과 target SBP <180 mmHg군 (guideline-based lowering group)을 비교하였다. Primary outcome 인 mRS score distribution에서 두 군은 차이가 없었다 (unadjusted odds ratio [OR] 1.01, 95% CI 0.87–1.17, $p=0.8702$). Safety outcome 인 any (asymptomatic or symptomatic) intracranial hemorrhage는 intensive BP lowering group에서 유의하게 낮았으나 (OR 0.75, 0.60–0.94, $p=0.0137$), symptomatic intracranial hemorrhage는 두 군에서 차이가 없었다. 따라서 intensive BP lowering을 권고할 뚜렷한 근거는 제시하지 못하였다.

급성 허혈뇌졸중환자에서 혈관내 재개통치료의 효과를 입증한 일련의 임상시험에서 뇌출혈 위험을 줄이기 위해 시술전 혈압이 185/110 mmHg를 초과하는 경우 연구참여를 배제하였다(MR CLEAN, SWIFT PRIME, EXTEND IA, REVASCAT, THRACE, DAWN, DEFUSE3). Acute large artery occlusion 에서 reperfusion therapy 후 혈관재개통 여부가 확인이 안된 상태에서 혈압을 낮추는 경우 perfusion 이 떨어진 영역에 ischemic damage 를 더 조장할 수 가능성이 있다. IV-TPA 치료의 경우 혈관재개통 여부를 바로 확인할 수 없지만 혈관내 재개통 치료의 경우 혈관재개통 여부를 바로 확인할 수 있다. 따라서 혈관이 재개통 된 경우에는 혈압을 180/105 mmHg 보다 더 낮추는 경우 intracranial hemorrhage 위험을 낮출 수 있는 이득이 ischemic damage를 더 나쁘게 할 위험보다 상회할 수 있으므로, 개별환자의 clinical and imaging profiles을 고려하여 혈관재개통 후 혈압을 180/105 mmHg 보다 더 낮추는 것을 고려할 수 있다. 실제로 ESCAPE 과 DAWN 임상시험 protocol에서도 다음과 같이 권고하였다. ESCAPE trial은 프로토콜상 뇌혈관이 폐쇄된 상태에서는 수축기 혈압 ≥ 150 mmHg이 뇌혈류 측부순환 유지에 도움이 될 것으로 기술하였고, 뇌혈관이 개통되어 재관류가 이뤄지면 short acting beta blocker등을 사용하여 혈압을 정상수준으로 낮추는 것을 권고하였다. DAWN trial은 프로토콜상 혈관내 재개통치료후 재관류가 된 환자에서 첫 24시간 동안 수축기 혈압은 140 mmHg 미만으로 유지할 것을 권고하였다.

SPS3 BP study - 3020 명의 열공성 뇌경색 환자에서 목표 수축기혈압을 130-149mmHg 또는 <130mmHg로 무작위 배정했다. 평균 3.7 년 동안, 수축기 혈압의 평균 차이는 11 mmHg였다. 뇌졸중 재발은 BP 목표치가 낮은 환자군 (2.25 % vs. 2.77 %)에서 더 적게 발생했지만, 이 차이는 통계적으로 유의하지 않았다 (HR 0.81; 95% CI 0.64–1.03). 하지만 혈압이 낮을수록 뇌내출혈은 유의하게 감소하였다. (HR, 0.37; 95% CI 0.15–0.95).

외국의 권고사항

AHA/ASA Guideline: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke (Stroke. 2019;50:e344–e418)

3.2. Blood Pressure

(4. In-Hospital Management of AIS: General Supportive Care – 4.4. Blood Pressure와 동일)

1. Hypotension and hypovolemia should be corrected to maintain systemic perfusion levels necessary to support organ function (Class of Recommendation [COR] I, Level of evidence [LOE] C-Expert opinion).
2. Patients who have elevated BP and are otherwise eligible for treatment with IV alteplase should have their BP carefully lowered so that their SBP is <185 mm Hg and their diastolic BP is <110 mm Hg before IV fibrinolytic therapy is initiated (COR I, LOE B-Nonrandomized).
3. In patients for whom mechanical thrombectomy is planned and who have not received IV fibrinolytic therapy, it is reasonable to maintain BP \leq 185/110 mm Hg before the procedure (COR IIa, LOE B-Nonrandomized).
4. The usefulness of drug-induced hypertension in patients with AIS is not well established (COR IIb, LOE B-Randomized).

3.5. IV Alteplase

3.5.6. Post-alteplase Treatment

1. BP should be maintained at <180/105 mm Hg for at least the first 24 hours after IV alteplase treatment (COR I, LOE B-Randomized).

3.7 Mechanical Thrombectomy

3.7.5. Blood Pressure Management

1. In patients who undergo mechanical thrombectomy, it is reasonable to maintain the BP at \leq 180/105 mm Hg during and for 24 hours after the procedure (COR IIa, LOE B-Nonrandomized).
2. In patients who undergo mechanical thrombectomy with successful reperfusion, it might be reasonable to maintain BP at a level <180/105 mm Hg (COR IIb, LOE B-Nonrandomized).

6.9. Institution of Antihypertensive Medications

1. Starting or restarting antihypertensive therapy during hospitalization in patients with BP >140/90 mm Hg who are neurologically stable is safe and is reasonable to improve long-term BP control unless contraindicated (COR IIa, LOE B-Randomized).

국내의 권고사항

기존의 국내의 권고사항(발간: 2009.11)

1. 급성기 허혈성 뇌졸중 환자에서 수축기 혈압 220mmHg 또는 확장기 혈압 120mmHg이하인 경우에는 적극적인 강압제의 사용을 유보하는 것이 권장된다. (근거수준IV, 권고수준C)
2. 혈전용해치료를 시행하였을 경우에는 수축기 혈압185mmHg, 확장기 혈압110mmHg를 기준으로 하여 혈압 강하제 사용을 고려한다. (근거수준IV, 권고수준C)

3. 급성기 허혈성 뇌졸중 환자에서 일률적인 혈압 강하는 추천되지 않지만, 고혈압으로 인한 합병증 발생이 우려되는 다음 상황에서는 적절한 혈압 강하가 필요하다. 고혈압성 뇌병증, 신동맥이 침범된 대동맥파리 (근거수준 Ia, 권고수준 A), 심장기능부전, 대동맥박리, 급성심근경색, 급성신장 기능부전, 정맥내 헤파린 정주(근거수준IV, 권고수준C).

4. 급성기 뇌졸중 환자에서 저혈압이 발생한 경우에는 원인을 조사하는 것이 권장된다. 저혈량증 (hypovolemia)이 원인인 경우에는 생리식염수로 교정하고, 심박출량을 감소시키는 심장부정맥은 교정하는 것이 권장된다. (근거수준IV, 권고수준C)

개정된 국내의 권고사항(2023.4 발간 준비 중)

1. 정맥내 혈전용해치료나 혈관내 재개통치료 대상이 아니며 혈압강하가 필요한 적응증이 없는 급성 허혈뇌졸중 환자에서 혈압이 220/120 mmHg 미만인 경우, 처음 48~72 시간 이내에 혈압을 떨어뜨리는 것이 뇌졸중 발병후 3개월에서 6개월 사이의 기능적 장애 개선이나 주요 심뇌혈관 사건을 감소시키는 데에 도움이 되지 않는다. (근거수준Ib, 권고수준A)

2. 정맥내 혈전용해치료나 혈관내 재개통치료 대상이 아니며, 혈압강하가 필요한 적응증이 없는 급성 허혈뇌졸중 환자에서 혈압이 220/120 mmHg 이상인 경우, 처음 48~72 시간 이내에 혈압강하로 인한 이득은 확실하지 않다. 임상적 판단에 의해 혈압강하가 필요하다면 발병 첫 24시간 동안 혈압을 15% 정도 낮추는 것을 고려할 수 있다. (근거수준IV, 권고수준C)

3. 정맥내 혈전용해제 (intravenous recombinant tissue plasminogen activator) 치료를 받는 환자의 경우, 뇌출혈 위험을 감소시키기 위하여 혈전용해제 투여 전 혈압을 185/110 mmHg 이하로 유지하고, 치료 후 24시간 동안 180/105 mmHg 이하로 유지하는 것이 바람직하다. (근거수준IV, 권고수준C)

4. 정맥내 혈전용해제 (intravenous recombinant tissue plasminogen activator) 치료를 받는 환자의 경우, 첫 72시간 동안 수축기혈압을 130-140 mmHg로 유지하는 것이 180 mmHg 이하로 유지하는 것보다 분명한 이득은 없다. (근거수준Ib, 권고수준A). 그러나 수축기혈압을 130-140 mmHg 유지하는 것이 무증상 또는 증상성 두개강내 출혈 위험을 낮출 수 있으므로, 임상적 판단에 따라 수축기혈압 130-140 mmHg로 유지하는 것을 고려할 수 있다. (근거수준IV, 권고수준C)

5. 혈관내 재개통치료를 받는 환자의 경우, 뇌출혈 위험을 감소시키기 위하여 시술 전 혈압을 185/110 mmHg 이하로 유지하는 것이 바람직하다. (근거수준IV, 권고수준C) 치료 후 첫 24시간 동안 적정혈압에 대한 근거는 불충분하며 개개 환자의 임상소견 및 영상소견을 고려하여 개별화하는 것이 필요하다. 일반적으로는 180/105 mmHg 이하로 유지하는 것이 적절하지만, 성공적인 재개통이 이루어진 환자에서는 더 낮은 혈압을 유지하는 것을 고려할 수 있다. (근거수준IV, 권고수준C)

6. 급성 허혈뇌졸중으로 입원 중 지속적으로 혈압이 140/90 mmHg 이상이고, 혈압치료에 금기가

없으며, 신경학적으로 안정적인 환자에서는 장기적 혈압조절을 위해 입원 중 또는 퇴원 시 고혈압 약물치료를 시작하는 것이 합리적이다. (근거수준IIb, 권고수준B)

7. 급성뇌졸중 환자에서 저혈압이 동반된 경우에는 그 원인을 찾아서 교정하는 것이 권장된다. (근거수준IV, 권고수준C)

참고문헌

1. Robinson TG, Potter JF, Ford GA, Bulpitt CJ, Chernova J, Jagger C, et al. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010;9:767-75.
2. Sandset EC, Bath PM, Boysen G, Jatuzis D, Korv J, Luders S, et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2011;377:741-50.
3. He J, Zhang Y, Xu T, Zhao Q, Wang D, Chen CS, et al. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: the CATIS randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:479-89.
4. Oh MS, Yu K-H, Hong K-S, Kang D-W, Park J-M, Bae H-J, et al. Modest blood pressure reduction with valsartan in acute ischemic stroke: A prospective, randomized, open-label, blinded-end-point trial. *Int. J. Stroke*. 2015;10:745-751
5. Lee M, Ovbiagele B, Hong K-S, Wu Y-L, Lee J-E, Rao NM, et al. Effect of blood pressure lowering in early ischemic stroke: Meta-analysis. *Stroke*. 2015;46:1883-1889
6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. A report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension*. 2018;71:1269-1324
7. National Institute of Neurological D, Stroke rt PASSG. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.
8. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-29.
9. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, Castillo J, Ford GA, Kaste M, et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke* 2009;40:2442-9.
10. Martins AI, Sargento-Freitas J, Silva F, Jesus-Ribeiro J, Correia I, Gomes JP, et al. Recanalization modulates association between blood pressure and functional outcome in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2016;47:1571-1576

11. Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, Chen X, Arima H, Chen G, et al. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. *The Lancet*. 2019;393:877-888
12. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med*. 2014;372:11-20
13. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N. Engl. J. Med*. 2015;372:1019-1030
14. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-pa vs. T-pa alone in stroke. *N. Engl. J. Med*. 2015;372:2285-2295
15. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N. Engl. J. Med*. 2015;372:1009-1018
16. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N. Engl. J. Med*. 2015;372:2296-2306
17. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): A randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2016;15:1138-1147
18. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N. Engl. J. Med*. 2018;378:11-21
19. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N. Engl. J. Med*. 2018;378:708-718
20. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46:2032-2060.
21. Liu L, Wang Z, Gong L, Zhang Y, Thijs L, Staessen JA, et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens Res*. 2009;32:1032-40.
22. Lakhan SE, Sapko MT. Blood pressure lowering treatment for preventing stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Med*. 2009;2:30.
23. Progress Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41.