

고혈압 환자에서 Lercanidipine과 Indapamide의 부가 효과에 대한 무작위 교차 연구(Randomized Crossover Study)

한림대학교 의과대학 한강성심병원 심장내과학교실,¹ 울산대학교 의과대학 서울아산병원 심장내과학교실²
 김민규¹ · 박우정¹ · 박종훈²

A Randomized Crossover Study of the Additive Effect of Lercanidipine and Indapamide in Patients with the Mild to Moderate Hypertension

Min-Kyu Kim, MD¹, Woo-Jung Park, MD¹ and Chong-Hun Park, MD, PhD²

¹Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Hangang Sacred Heart Hospital, University of Hallym, Seoul,

²Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : There is evidence available from randomized control trials about the additive effects of combination regimens that are mainly based on diuretics and β -blockers or ACE inhibitors. Yet there are some arguments about the effect of the combination of calcium channel blockers (CCBs) and diuretics. We aimed to study the blood pressure-lowering effects of lercanidipine, indapamide or a combination therapy on the home blood pressure (HBP) and the 24-hour ambulatory blood pressure (ABP), and we wanted to examine the agreement with using these two methods. **Subjects and Methods :** 70 patients participated in this randomized open crossover design study. The treatments in each phase were 10 mg lercanidipine (L) and 1 mg indapamide (I), separately and also in combination (L+I). Each patient had their HBP checked twice during each phase and the 24h ABP was checked in two of the 3 phases. We also measured the agreement between the HBP and ABP by using a Bland-Altman plot. **Results :** 58 patients (mean age: 49 ± 9 (31-71) years; 37 males and 21 females) completed the study. The blood pressure was significantly reduced during all the active treatments compared with the baseline (L: $160.2 \pm 12/100.3 \pm 9$ mmHg, I: $130.5 \pm 9.3/86.0 \pm 8.1$ mmHg, $129.2 \pm 12.9/83.9 \pm 11.1$ mmHg, L+I: $124.9 \pm 10.9/81.3 \pm 8.5$ mmHg, $p < .000$) and the BP for the combination therapy was also significantly less than those BPs for both the other monotherapies (L+I vs. L: $p < .002$, L+I vs. I: $p < .01$) by measuring the 24h ABP. The Bland-Altman plot showed ± 25 mmHg for the limit of agreement between both measurement methods. **Conclusion :** CCB and diuretics were effective agents for treating hypertensive patients. As a combination therapy, the effects on blood pressure are additive. Poor agreement of the blood pressures with using the two measurement methods was observed. (Korean Circulation J 2005;35:854-859)

KEY WORDS : Hypertension ; Ambulatory blood pressure monitoring ; Calcium channel blockers ; Diuretics, and drug effects.

서론

고혈압 치료의 목적은 고혈압으로 인한 심혈관계의 합병

증을 예방하여 삶의 질(QOL)을 높이는데 있다. 칼슘 채널 차단제는 지난 20여년 동안 고혈압, 허혈성 심질환, 부정맥 및 이완기 심부전 등의 심장혈관 질환에 쓰여왔다. 이전

논문접수일 : 2005년 7월 6일

수정논문접수일 : 2005년 8월 24일

심사완료일 : 2005년 10월 6일

교신저자 : 박종훈, 138-736 서울 송파구 풍납동 388-1 울산대학교 의과대학 서울아산병원 심장내과학교실

전화 : (02) 3010-3156 · 전송 : (02) 486-5918 · E-mail : chpark@amc.seoul.kr

의 몇몇 임상 시험에서 이노제와 베타 차단제 또는 안지오텐신 전환 효소 차단제가 병용 투여 되었을 때, 단독 투여 시 보다 뛰어난 강압 효과가 나타남을 보였다. 그러나 di-hydropyridine계 칼슘 채널 차단제와 이노제의 병용 투여 시 그 강압 효과의 부가성에 대해 의견이 분분하다.¹⁻⁶⁾

본 연구는 경증 및 중등증의 본태성 고혈압 환자에 대해 칼슘 채널 차단제인 lercanidipine과 이노제인 indapamide을 각각 단독 투여 및 병용 투여 시 그 유용성 및 부가 효과가 유무를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

처음 외래 방문 시 측정된 안정시 수축기 혈압 평균이 140~180 mmHg이거나 확장기 혈압 평균이 90~110 mmHg인 18~74세의 본태성 고혈압 환자를 대상으로 하였다. 중증 고혈압, 이차성 고혈압, 기립성 저혈압, 조절되지 않는 심부전, 대동맥 판막증등의 좌심실 유출로 폐쇄 질환, 불안정 협심증, 당뇨병이나 다른 동반 질환등이 있거나, 최근 1개월 이내에 심근 경색증이나 뇌졸중의 과거력이 있거나, 또는 임상 시험 약 투여 개시 전 1주일 이내에 항고혈압 약물을 투약한 경우는 연구에서 제외하였다.

방 법

무작위 교차 연구(randomized open crossover study)로 4주씩의 3개의 기(phase)로 구성되어 있으며, 각 기는 lercanidipine 10 mg 단독 투여군(L), indapamide 1 mg 단독 투여군(I), 그리고 병용 투여 군(L+I)으로 구성되어 있다. 대상 환자는 첫 기에는 단독 약물 투여 나 병용 약물 투여 군에 무작위로 배정하고, 4주 후에 단독 약물 투여 군은 처음과 다른 단독 약물을 투약 받거나 병용 투여를 받고, 병용 투여 군은 단독 약물을 투여 받게 된다. 시험 8주 후에는 처음 두 기에 단독 약물 투여를 받은 환자는 병용 약물 투약, 단독 약물 투약 및 병용 약물 투약을 받은 환자는 이전에 받지 않은 단독 약물을 투약 받도록 하였다(Fig. 1).

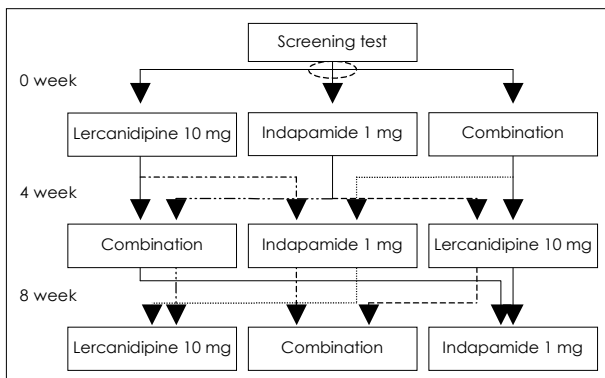


Fig. 1. Study protocol.

본 연구에서는 항고혈압 약제의 유용성을 평가하기 위하여 24시간 활동 혈압 감시⁷⁾와 가정 혈압 측정을 시행하였다. 각 환자에서 시험 약물 투약 후 2주와 4주째에 가정 혈압을, 투약 4주째에 24시간 활동 혈압을 측정하였다. 가정 혈압은 손목형 전자 혈압계 R4(Omron, Japan)을 이용하여 1일 4회- 아침 기상 직후(임상시험약 복용 전), 복용 4시간 후, 복용 10시간 후 및 취침 전-측정하여 기록하였다. 혈압 측정 일에 흡연이나 카페인 섭취는 삼키하지 않도록 하면서, 적어도 5분 이상 앉은 자세에서 안정을 취한 후 2분 간격으로 2회 측정하여 그 평균치를 구하고, 연속 측정한 혈압치의 차이가 5 mmHg이상일 경우 연속 측정한 혈압치가 안정될 때까지 반복 측정한다. 24시간 활동 혈압 측정은 spacelabs-90217(spacelabs medical Inc. UK)를 이용하여 연구 기간 중 총 2회(단독 투여 시 1회, 병용 투여 시 1회) 측정하였다. 측정 방법은 오전 6시에서 오후 10시 사이의 주간 혈압은 15분마다 측정하고 오후 10시부터 오전 6시까지의 야간 혈압은 20분 간격으로 측정하도록 하였으며, 약물 투여 직전 오전 8시에서 10시 사이에 활동 혈압계를 부착하고 24시간 후 제거 하였다. 투약은 환자의 기상 시간에 따라 오전 8시에서 10시 사이에 이루어지도록 교육하였다.

결과분석

24시간 활동 혈압 분석은 기존에 사용하는 표준 지표들을 기준으로 하였다.⁸⁾ 자료는 평균±표준편차로 표시하고, 통계분석은 SPSS 11.0 package를 사용하여 분석하였다. 각각의 요법에 대한 혈압 변화는 paired t-test를 사용하였고, p<0.05미만을 유의 수준으로 하였다. 가정 혈압과 24시간 활동 혈압 측정의 일치도를 확인하기 위하여 Bland-Altman plot를 이용하였다.⁹⁾ 강압 효과 판정은 투여 4주째 측정된 가정 혈압의 차이를 기초로 수축기 및 확장기 혈압 각각에 대하여 판정하고, 양자에 대한 판정이 일치하지 않을 때는 평균 혈압으로 판정하였다. 하강 기준에 일치하지 않으나 혈압이 140/90 mmHg미만으로 하강한 경우에도 하강으로 판정하였다(Table 1).

결 과

등록된 70명 중 동의 철회나 외래 추적이 불가 했던 12명을 제외하고 58명(83%)이 실험을 완료하였으며, 소수에서 lercanidipine 사용시 하지 부종을 호소하였으나 중대한 부작용은 없었다. 각 약물 투약 기별 기저 특징(baseline cha-

Table 1. Criteria of blood pressure reduction

BP (mmHg)	Reduced	Reducing pattern	No change	Elevated
Systolic	≥ -20	-19~-10	±9	≥ 10
Diastolic	≥ -10	-9~-5	±4	≥ 5
Mean	≥ -13	-12~-7	±6	≥ 7

BP: blood pressure

racteristics)은 차이가 없었다(Table 2).

24시간 활동 혈압 변화

Lercanidipine, indapamide 단독 투여 시 측정된 활동 혈압의 다양한 지표들에 있어 양군간의 차이는 없었다(24 hour mean BP $130.5 \pm 9.3/86.0 \pm 8.1$ vs. $129.2 \pm 12.9/83.9 \pm 11.1$, $p=NS$, awake BP $133.7 \pm 10.5/88.7 \pm 8.6$ vs. $133.0 \pm 13.4/86.2 \pm 13.4$, $p=NS$, sleep BP $121.1 \pm 10.1/79.5 \pm 7.6$ vs. $119.0 \pm 13.6/76.8 \pm 10.9$, $p=NS$). 그러나 병용 투여 시 측정된 활동 혈압은 단독 투여 군과 비교하여 24시간 평균 혈압(L vs. L+I, $130.5 \pm 9.3/86.0 \pm 8$ vs. $124.9 \pm 10.9/81.3 \pm 8.5$, $p<.001$, I vs. L+I, $129.2 \pm 12.9/83.9 \pm 11.1$ vs. $124.9 \pm 10.9/81.3 \pm 8.5$, $p<.05$) 및 주간 혈압(L vs. L+I, $133.7 \pm 10.5/88.7 \pm 8.6$ vs. $128.0 \pm 11.9/83.2 \pm 9.7$, $p<.001$, I vs. L+I, $133.0 \pm 13.4/86.2 \pm 13.4$ vs. $128.0 \pm 11.9/83.2 \pm 9.7$, $p<.001$)에 있어 의미 있는 감소를 보였으며, 야간 혈압은 lercanidipine 단독 투여 군에 비하여 의미 있게 감소하였다(L vs. L+I, $121.1 \pm 10.1/79.5 \pm 7.6$ vs. $116.6 \pm 11.4/74.9 \pm 8.8$, $p<.05$, I vs. L+I $119.0 \pm 13.6/76.8 \pm 10.9$ vs. $116.6 \pm 11.4/74.9 \pm 8.8$, $p=NS$)(Table 3). 단독 및 병용 투여시의 시간 대별 혈압 변화는 Fig. 2와 같다.

가정 혈압 변화

단독 투여 및 병용 투여 시 각각에서 2주째와 4주째의 수

Table 2. Baseline characteristics

	L+I phase	L phase	I phase
Age (yr)	48.5 ± 8.3	46.5 ± 6.9	49.9 ± 9.0
Sex (M: F)	37 : 21	18 : 10	17 : 16
Duration (Mon)	42.5 ± 62.0	35.0 ± 50.3	37.2 ± 51.3
Clinical SBP (mmHg)	160.2 ± 12.2	161.8 ± 13.3	157.8 ± 12.1
Clinical DBP (mmHg)	100.3 ± 8.9	102.6 ± 8.9	97.5 ± 8.5
Clinical HR (bpm)	67.4 ± 7.1	66.7 ± 6.4	68.2 ± 7.4
BMI (kg/m^2)	24.6 ± 2.2	24.3 ± 2.5	25.0 ± 1.8

SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HR: heart rate, BMI: body mass index, L: lercanidipine, I: indapamide

Table 3. 24 hour ambulatory blood pressure monitoring

(mmHg)	L phase	p1	I phase	p2	L+I phase	p3
24H mean SBP	130.5 ± 9.3	0.655	129.2 ± 12.9	0.001	124.9 ± 10.9	0.000
DBP	86.0 ± 8.1	0.392	83.9 ± 11.1	0.016	81.3 ± 8.5	0.002
Awake SBP	133.7 ± 10.5	0.852	133.0 ± 13.4	0.001	128.0 ± 11.9	0.001
DBP	88.7 ± 8.6	0.334	86.2 ± 13.4	0.004	83.2 ± 9.7	0.004
Sleep SBP	121.1 ± 10.1	0.491	119.0 ± 13.6	0.061	116.6 ± 11.4	0.005
DBP	79.5 ± 7.6	0.264	76.8 ± 10.9	0.157	74.9 ± 8.8	0.018
Lowest night SBP	112.0 ± 10.7	0.757	113.0 ± 14.3	0.007	109.2 ± 11.3	0.158
DBP	72.4 ± 7.8	0.911	72.1 ± 11.0	0.091	69.5 ± 10.0	0.102
Morning SBP	130.9 ± 10.6	0.279	127.5 ± 12.8	0.865	128.5 ± 13.4	0.843
DBP	88.6 ± 9.9	0.078	82.7 ± 13.9	0.901	84.0 ± 11.9	0.272
Morning surge	19.3 ± 12.3	0.118	15.5 ± 16.0	0.725	19.4 ± 11.0	0.289

SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, L: lercanidipine phase, I: indapamide phase, L+I: combination phase, p1: p value between L phase and I phase, p2: p value between I phase and L+I phase, p3: p value between L phase and L+I phase

축기 및 이완기 가정 혈압 평균은 차이는 없었다(L: $132.5 \pm 12.8/86.7 \pm 10.8$ mmHg vs. $131.3 \pm 11.9/86.4 \pm 9.1$ mmHg, $p=NS$, I: $133.4 \pm 11.6/88.5 \pm 8.4$ mmHg vs. $131.9 \pm 12.0/88.1 \pm 9.4$ mmHg, $p=NS$, L+I: $132.0 \pm 10.9/87.6 \pm 8.7$ mmHg vs. $129.8 \pm 12.6/86.4 \pm 10.2$ mmHg, $p=NS$)(Fig. 3). 단지 lercanidipine 단독 투여군과 indapamide 단독 투여군의 이완기 혈압의 차이(2주째 이완기 혈압, 85.5 ± 10.5 mmHg vs. 88.6 ± 8.9 mmHg, $p=.007$, 평균 이완기 혈압 85.7 ± 9.5 mmHg vs. 88.0 ± 8.7 mmHg, $p=.008$)를 제외한 각 용법들간의 평균 혈압에 차이는 없었다. 각 시간별 혈압의 변화는 24시간 활동 혈압의 변화 양상과 비슷하나, 병용 투여 및 lercanidipine 투약 후 4시간째 혈압의 감소가 indapamide 투약 시에 비하여 의미 있게 감소하였다(L+I vs. I; SBP 129.0 ± 10.1 mmHg vs. 133.6 ± 12.7 mmHg, $p=.008$, DBP 85.6 ± 8.7 mmHg vs. 89.0 ± 9.3 mmHg, $p=.004$, L vs. I; SBP 130.2 ± 13.3 mmHg vs. 133.5 ± 12.5 mmHg, $p=.156$, DBP 85.0 ± 9.9 mmHg vs. 88.8 ± 9.4 mmHg, $p=.009$)(Fig. 4).

강압 효과

단독 투여나 병용 투여 시 대상 환자의 70%이상에서 강압 효과가 있었으며, 각 군간에 의미 있는 차이는 없었다(Table 4).

24시간 활동 혈압 과 가정 혈압의 일치도(Bland-Altman plot)

비슷한 시간대의 활동 혈압과 가정 혈압 측정치는 단독 투여나 병용 투여 시 모두에서 수축기 및 이완기 혈압 모두에서 두 측정치의 평균에 대한 차이의 분포가 ± 25 mmHg 정도의 넓은 분포를 보인다(Fig. 5).

고 찰

JNC-7보고서의 주요 결론 중 하나는 고혈압 환자 중 2/3 이상은 하나의 항고혈압 약물로 혈압을 조절할 수 없

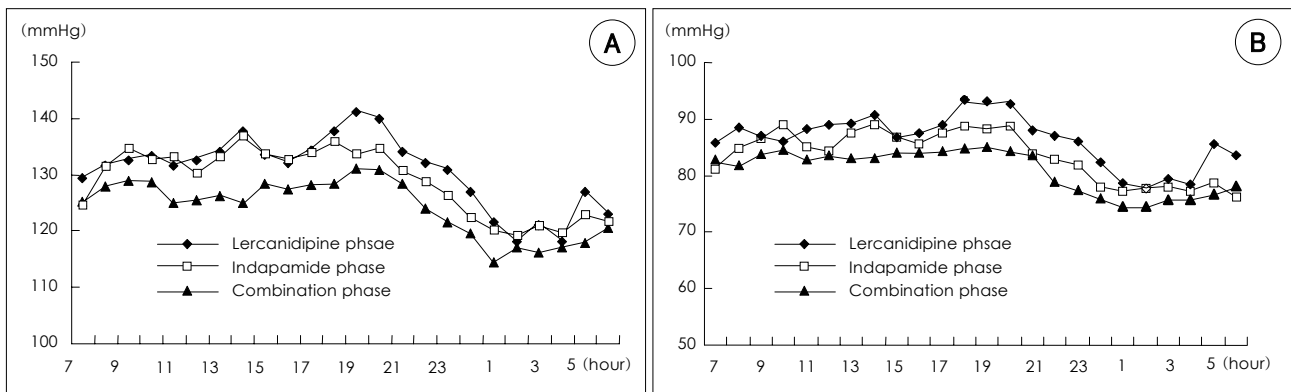


Fig. 2. Average hourly systolic and diastolic mean blood pressure. A: systolic blood pressure. B: diastolic blood pressure.

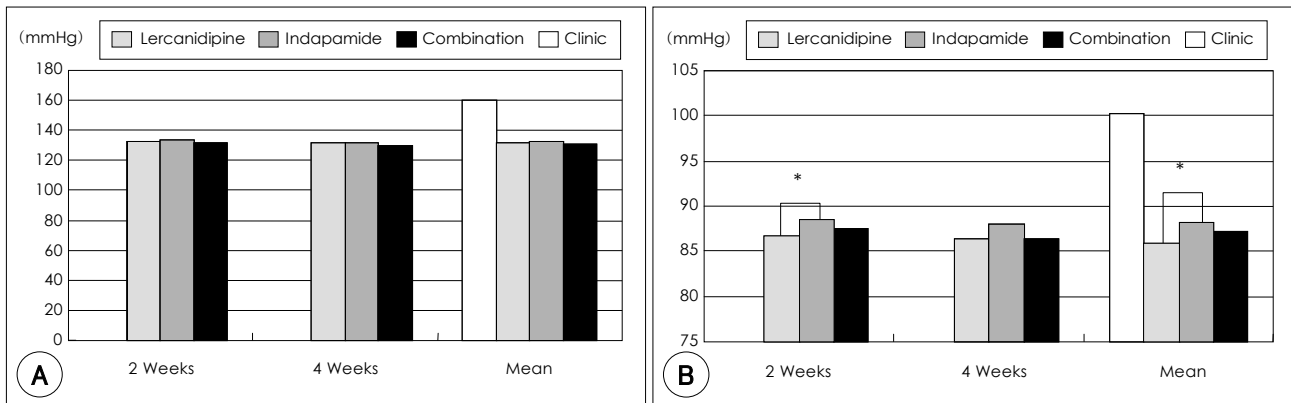


Fig. 3. Weekly mean home blood pressure change. A: systolic blood pressure. B: diastolic blood pressure. There were no significant differences in the systolic and diastolic home blood pressures at the 2 weeks or 4 weeks after medications. But compared with clinic blood pressure, mono- or combination therapies reduce systolic or diastolic blood pressure significantly. There were no significant differences in each therapy except a diastolic pressure between lercanidipine and indapamide therapy at 2 weeks after medication and mean diastolic pressure ($p=0.008$).

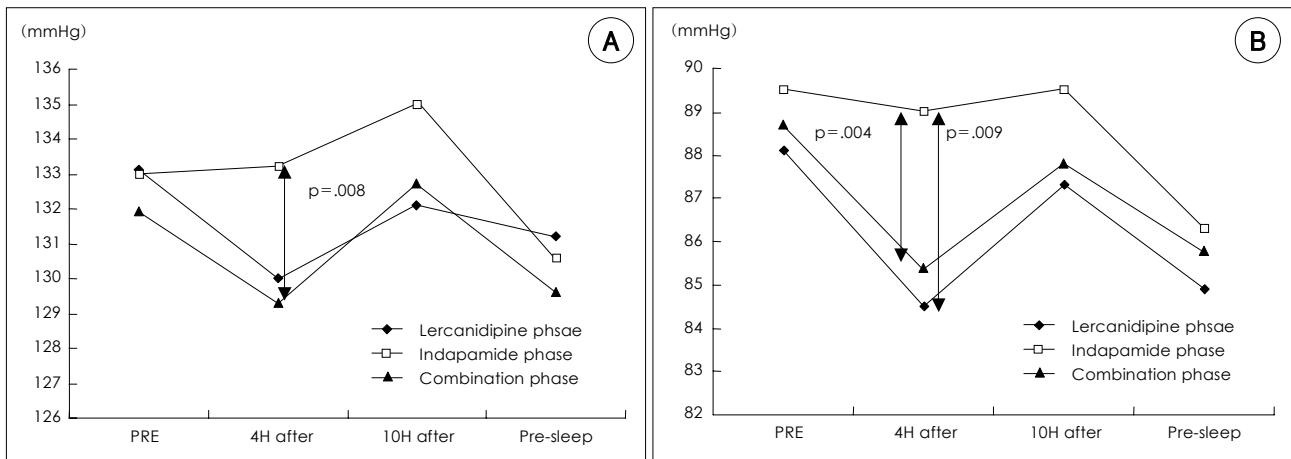


Fig. 4. Daily home blood pressure change. A: systolic blood pressure. B: diastolic blood pressure. There is a significant blood pressure difference between indapamide phase and combination phase 4 hours after medication. Also a diastolic blood pressure difference between lercanidipine phase and indapamide phase is significant.

고, 서로 다른 계열의 두 개 이상의 약물의 병용이 요구된다는 것이다. 그래서 제 2기 고혈압의 경우 처음부터 thiazide계 이노제를 바탕으로 한 병용 요법을 추천하였다.¹⁰⁾ 그러나 최근까지 국내에서 항고혈압 약제의 단독 투여 시 효과에 대한 보고는 있으나,¹¹⁾¹²⁾ 병용 투여시의 감압 효과에 대한 보고가 드물고, 감압 효과 판정에 가정 혈압 측정이나

24시간 활동 혈압을 이용한 경우는 더욱 드문 형편이다.

본 연구는 경증 및 중등증의 고혈압 환자를 대상으로 칼슘채널차단제인 lercanidipine과 이노제인 indapamide의 단독 투여 시, 의미 있게 혈압이 감소하였고, 24시간 활동 혈압 검사를 통하여 약물을 병용 투여 시 부가적인 혈압 강하 효과가 있음을 확인하였다.

일반적으로 혈압 측정 방법인 수는 혈압계 등을 이용한 일회성 혈압 측정은 의사의 면담이나 환자의 활동 상태 등에 따라 변동이 큰 것으로 알려져 있다. 그러나 24시간 활동 혈압 측정은 지속적이고 연속적인 혈압 측정이 가능하여 환자의 혈압 상태를 보다 면밀하게 관찰할 수 있다는 장점이 있다.¹³⁻¹⁵⁾ 또한 이런 혈압 수치가 좌심실 비대, 고혈압성 뇌혈관 질환, 신장 질환, 망막 병증 및 혈관 탄력성의 변화와 보다 연관되어 있다고 보고되고 있다.¹⁶⁾ 김 등¹⁷⁾의 연구 결과와 비슷하게, 본 연구에서 24시간 활동 혈압 자료를 보면, 수면시 가장 낮은 혈압(lowest night blood pressure)이나 기상 시 혈압 상승(morning surge) 등에 차이가 없이 각각의 약물이 24시간 지속적으로 혈압 강하의 효과가 있다고 판단된다. 그러나 야간 혈압에 있어 lercanidipine이나 indapamide 단독 요법에서 차이가 없으나, lercanidipine 단독 요법에 비해 병용 요법에서 의미있게 낮은 야간 혈압은 indapamide와 lercanidipine의 강압 효과의 부가 효과에 기인한다고 생각된다.

가정 혈압 측정은 24시간 활동 혈압 측정과 같이 반복 측정이 가능하여 백의성 효과(whitecoat effect) 등에 의한 혈압 변동 요소 등을 배제하고, 항고혈압 약제에 대한 반응을 평가 할 수 있으며, 환자들의 순응도를 높이는 좋은 방법이

다. 본 연구에서는 가정 혈압은 24시간 활동 혈압과 같이 하루 내내 지속적으로 혈압이 조절되고 있음을 확인 할 수 있었다. 또한 indapamide에 비해 lercanidipine이 투약 4시간 후 특히 혈압 강하가 큰 것을 관찰 할 수 있었다. 이것은 lercanidipine의 약물 역동학과 연관되어 있어 투약 초기 혈압 강하 효과가 크고 이후 지속적인 강압 효과를 보인다.¹⁸⁾

Staessen 등¹⁹⁾에 의한 THOP 연구에서 혈압 조절에 외래에서 측정된 혈압 대신 보완적으로 가정 혈압이나 낮 시간 활동 혈압의 대응으로 사용 가능하다고 하였다. 본 연구는 병원 밖에서 측정되는 가정 혈압과 24시간 활동 혈압의 일치도를 확인하기 위해서 Bland-Altman plot를 이용하였다. 기존의 검사 방법과 비교하여 새로운 검사 방법이 얼마나 정확하게 측정하는 확인 하는 방법으로 두 검사 방법간의 평균 값에 대한 두 검사 방법간의 차이의 분포를 보는 것으로, 차이의 평균 분포(mean \pm 2SD)가 작을수록 일치하여 새로운 검사 방법이 기존의 방법을 대체 할 수 있다고 할 수 있다. 그림 5는 낮 시간 양 방법 간의 수축기 및 이완기 혈압의 차이의 평균 분포가 ± 25 mmHg 정도 관찰되는 것을 볼 수 있어 대응으로 사용이 불가함을 보여 주는 것이다. 이것은 측정 방법에 문제일 가능성이 있다. 우선 24시간 활동 혈압은 평일 일상 생활 시에 측정하였고, 가정 혈압은 하루 4회 측정으로 집에서 휴식하는 일요일에 측정하게 함으로써 값의 차이를 유발하였을 수 있다. 또한 24시간 활동 혈압 측정 시, 처음 부착 시 양 방법으로 혈압을 측정하여 값을 보정하여야 하나 이를 시행하지 않은 것 등이 이런 결과를 가져왔다고 생각된다.

Table 4. Response rate of blood pressure reduction

	Reduced	Reducing pattern	No change
L phase	42(72.5%)	7(11.8%)	9(15.7%)
I phase	41(70.4%)	6(11.1%)	11(18.5%)
L+I phase	46(78.9%)	8(14.0%)	4(7.0%)

L: lercanidipine phase, I: indapamide phase

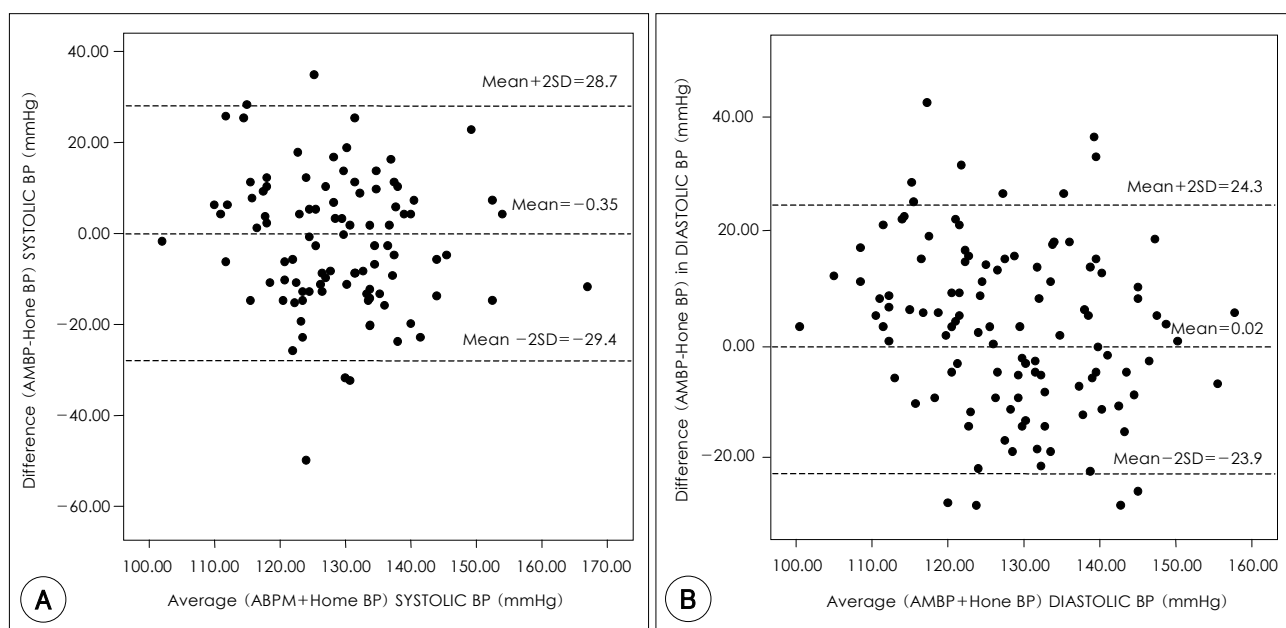


Fig. 5. Bland-Altman plot. A: systolic blood pressure. B: diastolic blood pressure. This is a Bland-Altman plot 4 hours after medication. A X-axis is a mean pressure of ambulatory BP and home BP. A Y-axis is a pressure difference between ambulatory BP and home BP. This plots show a ± 25 mmHg of the limit of agreement for both methods. These two methods are not exchangeable. There is a similar finding in different time period. AMBP: ambulatory blood pressure.

결 론

본 연구는 경증 및 중증도 고혈압 환자에서 lercanidipine 또는 indapamide 단독 요법 시, 혈압 강하 효과가 있으며, 병용 투여 시 부가적인 혈압 강하 효과가 관찰되었다. 그러나 24시간 활동 혈압과 가정 혈압의 측정치에 일치하지 않았다.

요 약

배경 및 목적 :

이전의 몇몇 임상 시험에서, 이노제와 베타차단제 또는 ACE 저해제를 병용 투여 시, 단독 투여 시 보다 뛰어난 강압 효과를 나타냄을 보였다. 그러나 칼슘 채널 차단제와 이노제의 병용 투여 시 그 강압 효과의 부가성에는 의견이 분분하다. 그래서 본 연구는 가정 혈압 및 24시간 활동 혈압 측정을 통하여, 두 약제를 각각 단독 투여 및 병용 투여 시 유효성 및 부가 효과의 존재 여부 알아보하고자 하였다. 또한 두 혈압 측정 방법 간의 일치도를 확인하고자 하였다.

방 법 :

경증 및 중증도의 본태성 고혈압 환자에게 lercanidipine 10 mg 1일 1정(L) 및 Indapamide 1 mg 1일 1정(I)을 각각 4주 간격으로 단독 요법 및 병합 요법(L+I)으로 무작위 배분하고, 각 시기의 2주째와 4주째에 혈압을 자가 측정하도록 하였다. 또한 이중 두 시기의 4주째에 24시간 활동 혈압 측정 검사(AMBP)를 시행하였다. 자가 혈압은 24시간 활동 혈압과 Bland-Altman plot을 통해 타당성을 평가하였다.

결 과 :

전체 70명 중 58 명(83%, 49±9세(31~71), 남성, 37명)에서 결과를 얻었다. 24시간 활동 혈압상 기저 혈압에 비해 적극적인 치료 시 의미 있게 혈압이 감소하였으며(ba: seline: 160.2±12/100.3±9 mmHg, L: 130.5±9.3/86.0±8.1 mmHg, I: 129.2±12.9/83.9±11.1 mmHg, L+I: 124.9±10.9/81.3±8.5 mmHg, p<.000), 또한 단독 요법 군에 비해 병합 요법 군에서 의미 있게 낮았다(L+I vs. L: p<.002, L+I vs. I: p<.01). Bland-Altman plot상 자가 혈압과 24시간 활동 혈압에서 일치 도의 한계가 ±25 mmHg 정도로 넓게 분포하였다.

결 론 :

경증 및 중증도의 본태성 고혈압 환자에서 Lercanidipine 단독이나 Indapamide 단독 요법 시 2/3에서 강압 효과가 관찰되었고, 병용 투약 시 부가적 혈압 강하 효과를 확인하였다. 그러나 자가 가정 혈압 치와 활동 혈압 치의 일치는 관찰하지 못했다.

중심 단어 : 고혈압 ; 24시간 활동 혈압 ; 칼슘 채널 차단제 및 이노제 ; 부가 효과.

이 연구는 LG생명과학의 지원에 의하여 연구되었음.

REFERENCES

- 1) Sever PS, Poulter NR. Calcium antagonists and diuretics as combined therapy. *J Hypertens Suppl* 1987;5:S123-6.
- 2) Glasser SP, Chrysant SG, Graves J, Rofman B, Koehn DK. Safety and efficacy of amlodipine added to hydrochlorothiazide therapy in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1989;2:154-7.
- 3) Cappuccino FP, Marknandu ND, Tucker FA, Shore AC, MacGregor GA. A double-blind study of the blood pressure lowering effect of a thiazide diuretic in hypertensive patients already on nifedipine and a beta-blocker. *J Hypertens* 1987;5:733-8.
- 4) di Somma S, Liguori V, Petitto M, Cavallotti G, Savonitto S, de Divitiis O. Hemodynamic interactions between diuretics and calcium antagonists in the treatment of hypertensive patients. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990;4:1151-6.
- 5) Cappuccio FP, Markandu ND, Singer DR, et al. A double-blind crossover study of the effect of concomitant diuretic therapy in hypertensive patients treated with amlodipine. *Am J Hypertens* 1991;4:297-302.
- 6) Salvetti A, Magagana A, Innocenti P, et al. The combination of chlorthalidone with nifedipine does not exert an additive antihypertensive effect in essential hypertensives: a crossover multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17:332-5.
- 7) Kim CH. Ambulatory blood pressure monitoring. *Korean Circ J* 1997;27:1218-21.
- 8) Eguchi K, Kario K, Hoshida Y, et al. Comparison of valsartan and amlodipine on ambulatory and morning blood pressure in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004;17:112-7.
- 9) Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-10.
- 10) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
- 11) Park JI, Gwon HC, Kim JK, et al. Dose-dependent effect of benidipine in patients with mild-moderate hypertension. *Korean Circ J* 2000;30:586-91.
- 12) Shin EK, Chung WS, Seo HS, et al. Efficacy and safety of amlodipine camsylate (AmodipinTM) for treatment of essential hypertension. *Korean Circ J* 2005;35:247-52.
- 13) Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, et al. Effects of blood pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983;2:695-8.
- 14) Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983;53:96-104.
- 15) Mancia G, Omboni S, Ravoglia A, Parati G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive treatment: additional information from a large data base. *Blood Press* 1995;4:148-56.
- 16) White WB. Ambulatory and home blood pressure monitoring. In: *Hypertension Primer*. 3rd ed. p.330-4.
- 17) Kim YH, Lee KS, Jo ST, Park CH. Ambulatory blood pressure change after Lercanidipine treatment in mild to moderate hypertensive patients. *J Korean Soc Hypertens* 2001;7:20-5.
- 18) Barchielli M, Dolfini E, Farina P, et al. Clinical pharmacokinetics of lercanidipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29 (Suppl 2): S1-15.
- 19) Staessen JA, Celis H, Hond ED, et al. Comparison of conventional and automated blood pressure measurement. *Blood Press Monit* 2002;7:61-2.