

# Isoproterenol 정주에 의한 심박수의 변화가 고혈압 환자의 대동맥 경직도에 미치는 영향

단국대학교 의과대학 내과학교실

이무용 · 권나영 · 김재덕 · 송승호 · 윤영원 · 이명용 · 김영권

=Abstract=

## Does changes in heart rate by isoproterenol affect aortic stiffness in patients with hypertension?

Moo-Yong Rhee, M.D., Na-Young Kwon, M.D., Jae-Deok Kim, M.D.,  
Seung-Ho Song, M.D., Young-Won Yoon, M.D.,  
Myoung-Yong Lee, M.D. and Young-Kwon Kim M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Korea*

**Background** : Increased aortic stiffness (AS) is an independent risk factor of cardiovascular disease in patients with hypertension. Elevation of blood pressure (BP) or sympathetic tone increases AS. It was reported that acute changes in heart rate by artificial pacemaker did not affect AS. However, it is unknown whether changes in HR by sympathomimetics can affect AS in patients with hypertension. We investigated the effect of changes of HR by isoproterenol (ISO) on AS in 17 hypertensives (mean age: 59±9 years).

**Methods** : All vasoactive drugs were discontinued at least 3 days before the study. Carotid-to-femoral pulse wave velocity (PWV) was measured by foot-to-foot method. Pulse wave recordings were done at baseline and at every increase of HR by 5 to 10 bpm with gradual increase of dose of ISO. BPs were measured simultaneously by the fluid-filled manometer system through the side arm of arterial sheath of femoral artery. HR was measured by electrocardiography. Compliance (C) and compliance index (Ci) were calculated from PWV, pulse pressure, systolic and diastolic blood pressure by established formulas. For analysis, HR, PWV, C and Ci were converted as percent changes ( $\Delta$ ) from the baseline values. Percent changes of parameters of AS, i.e.,  $\Delta$ PWV,  $\Delta$ C, and  $\Delta$ Ci, were grouped by every 10% increase in HR.

**Results** : There was no significant difference among groups in  $\Delta$ PWV,  $\Delta$ C and  $\Delta$ Ci ( $p>0.05$  for each). With simple regression analysis,  $\Delta$ PWV and  $\Delta$ C showed no significant correlation with  $\Delta$ HR ( $r=0.18, 0.13$  respectively,  $p>0.05$  for each).  $\Delta$ Ci was weakly correlated with  $\Delta$ HR ( $r=0.22, p<0.05$ ). However, only 4.6% of  $\Delta$ Ci could be referable to  $\Delta$ HR ( $r^2=0.046$ ).

**Conclusion** : AS was not affected by changes in heart rate by isoproterenol, suggesting that it is not necessary to consider changes of HR when measuring aortic PWV. (Korean J Med 64:28-33, 2003)

**Key Words** : Aorta; Heart rate; Hypertension

- 
- 접수 : 2002년 8월 12일
  - 통과 : 2002년 10월 10일
  - 교신저자 : 이무용, 충청남도 천안시 안서동 산29, 단국대학교 의과대학 내과학교실(330-714)  
E-mail : rheemy@dankook.ac.kr

이 연구는 2000학년도 단국대학교 대학연구비의 지원으로 연구되었음

## 서 론

고혈압 환자에서 대동맥 경직도의 증가는 심혈관 질환의 위험도를 반영하는 독립적인 위험인자임이 알려져 있으며<sup>1,2)</sup>, 최근 고혈압 환자에서 대동맥 경직도를 측정하는 것이 고혈압 환자의 위험도를 평가하는데 중요한 검사로 인식되고 있다<sup>2)</sup>. 대동맥 맥파전파속도(Pulse wave velocity; PWV)는 대동맥 경직도를 측정하는 한 가지 방법이다. 맥파전파속도의 측정에 영향을 미치는 요소는 혈압이며, 혈압이 상승하면 맥파전파속도가 증가하여, 측정된 맥파전파속도에서 혈압에 의한 영향을 보정한 대동맥 탄성지수(compliance index; Ci)가 대동맥 경직도를 평가하는데 사용되기도 한다<sup>3)</sup>. 일부 연구에서 맥파전파속도를 측정하여 심박수의 변화가 대동맥 경직도에 미치는 영향을 보고하였으나<sup>4,5)</sup>, 고혈압 환자에서 심박수의 변화가 대동맥 경직도에 미치는 영향에 대한 연구는 없다. 실제로 맥파전파속도를 이용하여 장기간 고혈압 환자의 대동맥 경직도에 미치는 영향을 추적 관찰할 경우, 심박수가 다른 상태에서 측정된 맥파전파속도의 값을 그대로 적용하여 대동맥 경직도의 변화를 평가할 수 있는지 정확한 기준이 없는 상태이다. 따라서 본 연구는 맥파전파속도를 이용하여 대동맥의 경직도를 측정할 때 심박수를 변화시켜, 심박수의 변화가 대동맥의 경직도에 미치는 영향을 평가하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

고혈압이 있으며, 협심증 진단을 위하여 관동맥 조영술을 시행한 환자를 대상으로 하였다. 부정맥, 불안정형 협심증, 심근경색증, 심판막질환, 뇌혈관 질환, 심부전증 그리고 경동맥 질환이 있는 환자는 연구대상에서 제외하였다. 안정시 심박수가 80회/분을 초과하거나, 맥파전파속도 측정 직전의 심박수가 안정시 측정되었던 심박수의 15%를 초과하는 경우도 연구대상에서 제외하였다. 관동맥 조영술 전에 모든 혈관의 탄성도에 영향을 미치는 심혈관계 약제는 3일 전부터 복용을 중단하였다. 관동맥 조영술 전에 안정을 위하여 5 mg의 diazepam을 경구 투여하였다. 검사 전에 환자에게 설명하고 동의를 구하였다.

### 2. 연구방법

맥파전파속도는 관동맥조영술 후에 측정하였다. 심박수를 증가시키기 위하여 isoproterenol을 2 mg/min로 점적 정주하였으며 심박수의 변화를 관찰하며 5분 마다 2 mg/min씩 용량을 증가시켰다. 맥파는 기저 상태 및 isoproterenol 정주로 심박수가 분당 5~10회씩 증가할 때마다 기록하였다. 연구의 안정성을 위하여 심박수가 기초 심박수의 60% 이상 증가하면 맥파의 기록과 isoproterenol 정주를 중단하였다. 심박수와 혈압은 맥파의 기록과 동시에 측정하였다. 심박수의 측정은 polygraphy의 심전도로 측정하였으며, 혈압은 우측 대퇴동맥에 삽입된 동맥용 6F introducer의 side-arm을 통하여 fluid-filled manometer system으로 측정하였다.

대동맥의 맥파는 TY-307-Fukuda-pressure-sensitive transducer (Fukuda, Tokyo, Japan)를 사용하여 좌측 경동맥의 부위와 좌측 서혜부의 대퇴동맥에서 동시에 polygraphy (MCS5500; Fukuda, Tokyo, Japan)를 사용하여 200 mm/sec의 속도로 동시에 기록하였다. 맥파전파속도의 측정은 foot-to-foot method로 하였다<sup>6,7)</sup>. 맥파의 foot은 최저점에서 그려진 수평선과 수축기의 정점에 그려진 접선이 만나는 점으로 하였다. Foot-to-foot time delay (TD)는 경동맥과 대퇴동맥에서 동시에 기록된 맥파의 foot과 foot 사이의 거리를 측정하여 시간으로 계산하였다. 맥파가 전파되는 거리는 줄자로 좌측 경동맥에서 좌측 대퇴동맥의 서혜부까지(맥파가 기록된 부위)의 거리(D1)와 좌측경동맥에서 suprasternal notch까지 거리(D2)를 측정하여 다음의 공식으로 맥파전파속도(PWV)를 계산하였다.

$$PWV \text{ (m/sec)} = (D1-D2)/TD$$

대동맥의 탄성도(compliance; C)는 맥파전파속도에서 다음과 같은 공식으로 계산하였다.

$$C=66.7/PWV^2$$

혈압에 의한 보정치를 구한 탄성지수(compliance index; Ci)는 맥압(Pd), 수축기 혈압(Ps) 그리고 확장기 혈압(Pd)에서 다음과 같은 공식으로 구하였다<sup>8)</sup>.

$$Ci=C \times (Pd \times 10^{-3}) / Ln(Ps/Pd)$$

### 3. 분석

심박수의 변화에 따른 맥파전파속도, 탄성도 그리고

탄성지수의 변화를 분석하기 위하여 변화한 심박수를 기저 심박수(HRb)에 대한 증가의 백분율로 표시하여 (Δ) 기저 심박수에서 10% 증가할 때마다, 군으로 분류하였다.

$$\Delta HR(\%) = [(HR - HRb) / HRb] \times 100$$

group 1: 0% < ΔHR 10% ~ group 6: 50% < ΔHR 60%

맥파전파속도(PWV), 탄성도(C) 그리고 탄성지수(Ci)의 변화는 기저 값(PWVb, Cb, Cib)에서 변화한 값을 백분율로 계산하여 표시하였다.

$$\Delta PWV(\%) = [(PWV - PWVb) / PWVb] \times 100$$

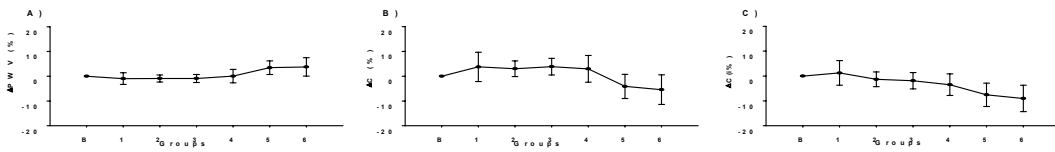
$$\Delta C(\%) = [(C - Cb) / Cb] \times 100$$

$$\Delta Ci(\%) = [(Ci - Cib) / Cib] \times 100$$

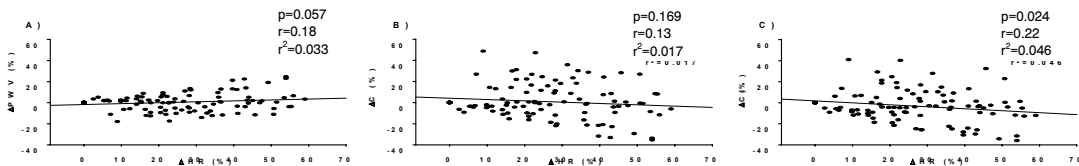
각 군간의 비교는 일원성 분산 분석(one way ANOVA)과 unpaired t-test로 하였다. 또한 맥파전파속도, 탄성도, 탄성지수가 심박수의 변화 백분율에 따라 변화하는 양상을 분석하기 위하여 심박수의 변화를 독립 변수로 하여 단순회귀분석을 하였다.

## 결 과

총 17명의 환자에서 연구가 되었으며, 남자는 3명, 여자는 14명이었으며, 평균연령은 59±9세이었다. 환자들의 기저 혈압은 수축기 17±22 mmHg, 확장기 혈압은 92±12 mHg이었으며, 기저 심박수는 76±9회/분이었다. 기저 심박수에 대한 증가의 백분율로 표시하여 기저 심



**Figure 1.** Effects of heart rate on aortic pulse wave velocity. Changes of heart rate (ΔHR) are grouped by every 10% increase of heart rate. Relationship between (A) ΔHR and % changes of aortic pulse wave velocity (PWV), (B) ΔHR and % changes of aortic compliance (ΔC), (C) ΔHR and % changes of aortic compliance index (ΔCi). Values represent means SEM. By ANOVA and t-test, ΔPWV, ΔC and ΔCi showed no difference between groups ( $p > 0.05$  by ANOVA and unpaired t-test). B represents basal value.



**Figure 2.** Correlations between, (A) % changes of heart rate (ΔHR) and % changes of aortic pulse wave velocity (ΔPWV), (B) ΔHR and % changes of aortic compliance (ΔC) and (C) ΔHR and % changes of aortic compliance index (ΔCi). By linear regression analysis, ΔPWV and ΔC are not significantly correlated with ΔHR. ΔCi is very weakly correlated with ΔHR. However, only 4.6% of ΔCi can be referable to ΔHR. Linear regression line is shown.

박수에서 10% 증가할 때마다, 군으로 분류하여 각군의  $\Delta$ PWV 값을 비교한 결과, 각 군들의  $\Delta$ PWV 값은 서로 유의한 차이를 보이지 않았다( $p>0.05$  by ANOVA and  $t$ -test)(그림 1). 또한  $\Delta$ C와  $\Delta$ Ci도 각 군 사이에 유의한 차이가 없었다( $p>0.05$  by ANOVA and  $t$ -test)(그림 1). 맥파전파속도, 탄성도 그리고 탄성지수의 변화가 심박수의 변화에 대하여 상관관계가 있는가에 대하여 단순 회귀분석의 결과에서(그림 2),  $\Delta$ PWV는 심박수 증가에 대하여 증가하는 양상을( $r=0.18$ ,  $r^2=0.03$ ,  $p>0.05$ ) 그리고  $\Delta$ C는 감소하는 양상을( $r=-0.13$ ,  $r^2=0.017$ ,  $p>0.05$ ) 보여 주고 있으나 통계적으로 유의한 상관관계를 보여주지 못하였다( $p>0.05$ ). 그러나  $\Delta$ Ci는 심박수의 변화에 대하여 통계적으로 유의하지만 미약한 음의 상관관계를 보였다( $r=-0.215$ ,  $r^2=0.046$ ,  $p<0.05$ ).

## 고 찰

고혈압 환자에서 동맥경화의 진행과 교감신경계의 항진은 대동맥의 경직도를 증가시킨다<sup>9, 10</sup>. 고혈압 환자에서 대동맥 경직도의 증가는 심혈관 질환의 위험도를 증가시키는 독립된 위험인자로 밝혀져, 최근에 고혈압 환자의 위험도 평가에 대동맥 경직도의 측정이 기본검사가 될 전망이다<sup>1, 2</sup>.

대동맥 경직도를 측정하는 방법은 applanation tonometry에 의한 맥압의 측정, echo-tracking signal에 의하여 내막-중막 두께의 측정, echo tracking signal에 의한 동맥벽 확장 정도의 측정 그리고 대동맥 맥파전파속도 측정 등이 사용되고 있다<sup>11</sup>. 이들 방법 중 대동맥 맥파전파속도의 측정은 고가의 장비가 필요 없이 간단하게 대동맥의 경직도를 측정하는 방법으로 최근 많은 연구에서 고혈압 환자의 대동맥 경직도를 측정하는데 사용되고 있다<sup>12</sup>. 대동맥 맥파전파속도의 측정은 일반적으로 경동맥과 서혜부의 대퇴동맥에서 맥파를 동시에 기록하여 맥파가 기록된 경동맥과 서혜부 대퇴동맥의 거리를 측정하고, 경동맥과 대퇴동맥에서 동시에 기록된 맥파 사이의 시간으로 거리를 나누어, 맥파가 대동맥에서 전파되는 속도를 측정하는 방법이다. 대동맥 맥파전파속도의 측정은 최근 유효성이 인정되고 장기간에 걸친 대규모 연구에서 고혈압 환자에서 심혈관 질환의 위험도를 예측할 수 있는 방법으로 결과가 보고되어 향후 기본 검사로 자리잡을 전망이다<sup>13</sup>.

맥파전파속도를 측정할 때 측정 값에 영향을 주는 요

소는 혈압으로, 혈압이 증가할 때 맥파전파속도가 증가하는 것이 밝혀져 혈압의 변화를 고려하여 혈압에 따라 보정된 탄성지수가 사용되기도 한다<sup>3</sup>. 그러나 심박수의 증가가 맥파전파속도를 이용하여 측정된 대동맥의 경직도에 미치는 영향에 대한 연구는 많지 않다.

최근 한 연구에서 맥박수가 높은 환자들의 대동맥 경직도가 증가되어 있음을 보고하였으며<sup>10</sup>, 동물실험에서 교감신경계의 항진이 대동맥 경직도를 증가시키는 것이 관찰되었다<sup>14, 15</sup>. Mangoni 등<sup>15</sup>은 동물 실험에서 심박수를 증가시키면 경동맥의 탄성도가 감소하고 대퇴동맥은 변화가 없는 것을 관찰하여 보고하였다. 또한 경동맥의 경직도가 증가하는 것은 교감신경계의 항진과는 관계가 없이 심박수의 증가로 이루어 지는 것으로 보고되었다<sup>14</sup>. 따라서 맥박수의 증가도 대동맥의 경직도에 영향을 미치는 것으로 예상이 된다. Albaladejo 등<sup>5</sup>은 인공심박기가 부착된 환자에서 인공심박기의 박동수를 저심박수(low heart rate), 중간심박수(middle heart rate), 고심박수(high heart rate)로 조절하여 각각의 심박수에서 맥파전파속도를 측정된 결과, 고심박수군에서 맥파전파속도의 증가가 관찰되었으나 통계적으로 유의하지는 않았다. Wilkinson 등<sup>16</sup>도 전기생리학적 검사를 받는 환자를 대상으로 인공심박기로 심박수를 조정하여 맥파전파속도를 측정하였을 때, 심박수의 변화가 맥파전파속도에 영향이 없는 것으로 보고하였다. 그러나 이 연구들은 고혈압 환자들을 대상으로 하지 않았으며, 또한 심혈관계 약물을 복용하고 있는 상태에서 심박수를 변화시키면서 맥파전파속도를 측정하였다. 따라서 이 연구의 결과는 모든 고혈압 환자에게 적용하기가 어려우며, 또한 심혈관계 약제들이 대동맥의 경직도에 미치는 영향을 고려할 때, 심박수의 변화가 대동맥의 경직도에 미치는 영향을 정확히 평가하는 결과로 보기에는 어렵다. 본 연구도 심박수의 변화가 대동맥의 경직도에 미치는 영향을 평가하기 위한 목적은 같으나, 다른 연구들과 몇 가지 점에서 차이가 있다. 본 연구는 고혈압이 진단된 환자를 대상으로 하였으며, 심혈관계 약물이 대동맥의 경직도에 미치는 영향을 최소화 하기 위하여 검사 3일 전부터 복용하던 심혈관계 약물을 중단하였다. 따라서 대동맥 경직도에 미치는 외부적인 요인을 최소화 한 상태에서 심박수의 변화가 대동맥 경직도에 미치는 영향을 평가하고자 하였다. 또한 심박수가 5~10회/분 변화할 때마다 맥파전파속도를 연속적으로 측정하여 연속적으로 변화

하는 양상을 평가할 수 있었다.

본 연구에서 대동맥의 경직도는 심박수가 증가함에 따라 증가하는 양상을 보였으나 증가하는 정도가 미약하며, 일원성분산분석과 *t*-test에서 통계적으로 의미 있는 증가를 보이지 못하였다. 또한 단순회귀 분석에서 심박수의 변화에 따른 맥파전파속도와 탄성도의 변화는 심박수의 변화에 대하여 통계적으로 유의한 상관관계가 없었다. 탄성지수의 변화는 심박수의 변화에 대하여 통계적으로 유의하지만 미약한 음의 상관관계를 보였으며,  $r^2$  값이 0.046으로 심박수의 변화가 대동맥의 경직도에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다. 본 연구의 결과는 다른 연구와 비교할 때, 연구 방법에 차이가 있으나, 비슷한 결과를 보여주고 있어, 심박수의 변화가 대동맥의 경직도의 측정에는 큰 영향을 미치지 않는 것으로 보인다<sup>5, 16)</sup>.

본 연구의 제한점은 첫째, 적은 수의 환자에서 연구가 수행되었다는 점이다. 따라서 고혈압 환자에서 맥파전파속도를 사용하여 대동맥 경직도를 측정할 때, 본 연구의 결과가 모든 환자에서 적용될 수 있는지는 더 많은 수의 환자를 대상으로 연구가 수행되어야 할 것이다. 둘째, 심박수를 증가시키기 위하여 사용한 isoproterenol이 말초혈관을 확장시키는 효과가 있다. 말초혈관의 확장은 대동맥 맥파전파속도의 측정값에 영향을 미칠 것으로 예상되나, 이에 대한 연구가 없어 정확한 효과를 알기가 어렵다. 그러나 본 연구와 달리 심박수를 변화시키기 위하여 인공심박기를 사용한 연구에서도 본 연구와 비슷한 결과를 보여주어 심박수의 변화가 대동맥 맥파전파속도를 사용하여 측정된 대동맥 경직도 값에는 큰 영향을 미치지 않는 것으로 보인다. 셋째, 대동맥의 경직도를 측정하는 방법은 여러 가지가 있으나, 본 연구에서는 심박수의 변화에 대하여 대동맥의 맥파전파속도, 탄성도 그리고 탄성지수의 변화만을 평가하여 심박수의 변화가 대동맥의 경직도에 미치는 영향을 평가하였다. 따라서 다른 측정방법을 사용하였을 때 대동맥의 경직도가 변화하는가에 대하여서는 알 수는 없다. 그러나 맥파전파속도가 대동맥의 경직도를 비교적 정확히 반영하므로 심박수의 변화가 대동맥의 경직도에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.

결론으로 심박수의 변화는 대동맥 경직도의 측정에는 큰 영향을 미치지 않으며, 고혈압 환자에서 심혈관 질환의 위험도를 측정하거나, 고혈압 약제의 효과를 평가하

기 위하여 대동맥 맥파전파속도를 사용할 때, 심박수의 변화는 혈압과는 달리 맥파전파속도의 측정에 고려하지 않아도 될 것으로 보인다.

## 요 약

**목적** : 고혈압 환자에서 대동맥 경직도의 증가는 심혈관 질환의 위험도를 반영하는 독립적인 위험인자로, 혈압의 상승이나 교감신경계의 항진은 대동맥의 경직도를 증가시킨다. 그러나 인공심박기에 의한 심박수의 상승은 대동맥의 경직도를 증가시키지 않는 것이 보고되고 있다. 본 연구에서는 고혈압 환자에서 교감신경계 흥분제인 isoproterenol을 투여하여 심박수를 상승시켰을 때 대동맥 경직도의 변화를 연구하였다.

**방법** : 고혈압 환자를 대상으로 하였으며, 연구 3일 전에 모든 심혈관계 약제를 중단하였다. Isoproterenol을 점적 정주하며 심박수가 분당 5~10회 증가할 때 마다, 심박수와 혈압을 측정하며, 좌측 경동맥에서 좌측 대퇴동맥까지의 맥파전파속도를 foot-to-foot method로 측정하고, 탄성도와 탄성지수를 계산하였다. 심박수, 맥파전파속도, 탄성도 그리고 탄성지수는 기저 값에서 변화한 값을 기저 값에서의 백분율로 계산하여 분석하였다.

**결과** : 총 17명의 고혈압 환자(평균연령: 59±9세)에서 연구가 이루어졌다. 기저 심박수에서 10% 증가할 때 마다, 군으로 분류하여 분석한 결과 맥파전파속도, 탄성도 그리고 탄성지수의 변화는 각 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다( $p>0.05$ ). 맥파전파속도, 탄성도 그리고 탄성지수의 변화를 심박수의 변화에 대한 단순 회귀분석에서, 맥파전파속도의 변화와 탄성도의 변화는 심박수 증가에 대하여 통계적으로 유의한 상관관계를 보여주지 않았다( $p>0.05$ ). 탄성지수의 변화는 심박수의 변화에 대하여 미약한 음의 상관관계를 보였으나 ( $r=0.215$ ,  $p<0.05$ ), 낮은  $r^2(0.046)$ 값을 보였다.

**결론** : 고혈압 환자에서 isoproterenol 정주에 의한 심박수의 증가는 대동맥의 경직도에 영향이 없었으며, 대동맥 맥파전파속도의 측정에서 심박수의 변화는 고려하지 않아도 될 것으로 보인다.

## REFERENCES

- 1) Amar J, Ruidavets JB, Chamontin B, Drouet L, Ferrieres J. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. *J Hypertens*

- 19:381-387, 2001
- 2) Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. *Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. Hypertension 39:10-15, 2002*
  - 3) Lehmann ED, Gosling RG, Parker JR, deSilva T, Taylor MG. *A blood pressure independent index of aortic distensibility. Br J Radiol 66:126-131, 1993*
  - 4) Wilkinson IB, Mohammad NH, Tyrrell S, Hall IR, Webb DJ, Paul VE, Levy T, Cockcroft JR. *Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. Am J Hypertens 15:24-30, 2002*
  - 5) Albaladejo P, Copie X, Boutouyrie P, Laloux B, Declere AD, Smulyan H, Benetos A. *Heart rate, arterial stiffness, and wave reflections in paced patients. Hypertension 38:949-952, 2001*
  - 6) Chiu YC, Arand PW, Shroff SG, Feldman T, Carroll JD. *Determination of pulse wave velocities with computerized algorithms. Am Heart J 121:1460-1470, 1991*
  - 7) Megnien JL, Simon A, Denarie N, Del-Pino M, Gariépy J, Segond P, Levenson J. *Aortic stiffening does not predict coronary and extracoronary atherosclerosis in asymptomatic men at risk for cardiovascular disease. Am J Hypertens 11:293-301, 1998*
  - 8) Lehmann ED, Gosling RG, Fatemi-Langroudi B, Taylor MG. *Non-invasive Doppler ultrasound technique for the in vivo assessment of aortic compliance. J Biomed Eng 14:250-256, 1992*
  - 9) Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME. *Arterial alterations with aging and high blood pressure: a noninvasive study of carotid and femoral arteries. Arterioscler Thromb 13:90-97, 1993*
  - 10) Sa Cunha R, Pannier B, Benetos A, Siche JP, London GM, Mallion JM, Safar ME. *Association between high heart rate and high arterial rigidity in normotensive and hypertensive subjects. J Hypertens 15:1423-1430, 1997*
  - 11) Asmar RG, Topouchian JA, Benetos A, Sayegh FA, Mourad JJ, Safar ME. *Non-invasive evaluation of arterial abnormalities in hypertensive patients. J Hypertens Suppl 15:S99-S107, 1997*
  - 12) 이무용, 한성식, 류센, 이명용, 김영권, 유선미. 본태성 고혈압 환자에서 안지오텐신 II 수용체 차단제의 단기 치료: 로자탄이 좌심실 확장기 기능 및 좌심실 질량, 대동맥의 경직도에 미치는 영향. *순환기 30:1341-1349, 2000*
  - 13) Asmar R, Topouchian J, Pannier B, Benetos A, Safar M. *Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. J Hypertens 19:813-818, 2001*
  - 14) Mircoli L, Mangoni AA, Giannattasio C, Mancia G, Ferrari AU. *Heart rate-dependent stiffening of large arteries in intact and sympathectomized rats. Hypertension 34:598-602, 1999*
  - 15) Mangoni AA, Mircoli L, Giannattasio C, Ferrari AU, Mancia G. *Heart rate-dependence of arterial distensibility in vivo. J Hypertens 14:897-901, 1996*
  - 16) Wilkinson IB, Mohammad NH, Tyrrell S, Hall IR, Webb DJ, Paul VE, Levy T, Cockcroft JR. *Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. Am J Hypertens 15:24-30, 2002*