

관상동맥 중재술을 받은 환자에서 실로스타졸 사용 후 동맥경직도의 변화

¹경상대학교 의학전문대학원 경상대학교병원 순환기내과, ²진주한일병원 순환기내과

조상영¹ · 김계환¹ · 안중화¹ · 강영란² · 고진신¹ · 황석재¹ · 박용휘¹ · 정영훈¹ · 곽충환¹ · 황진용¹ · 박정량¹

The Effect of Cilostazol on Arterial Stiffness in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention

Sang Young Cho¹, Kye Hwan Kim¹, Jong-Hwa Ahn¹, Young Ran Kang², Jin-Sin Koh¹, Seok-Jae Hwang¹,
Yongwhi Park¹, Young Hoon Jeong¹, Choong Hwan Kwak¹, Jin-Yong Hwang¹, and Jeong Rang Park¹

¹*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University Hospital,
Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju;*

²*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Hanil Hospital, Jinju, Korea*

Background/Aims: Increased arterial stiffness is a well-known risk factor for cardiovascular disease. Cilostazol, a phosphodiesterase type 3 inhibitor, is a unique antiplatelet agent with vasodilatory and vasoprotective effects. Therefore, we hypothesized that cilostazol may affect arterial stiffness.

Methods: We enrolled 161 patients (112 males; mean age, 63 years) who had undergone percutaneous coronary intervention (PCI) for ischemic heart disease. The brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV), radial augmentation index (rAI), rAI adjusted for a heart rate of 75 beats/min (rAI75), central systolic blood pressure (cSBP), and central pulse pressure (cPP), were measured at baseline and at the 30-day follow-up. Parameter changes were compared between the cilostazol group (n = 51) and the control group (n = 110).

Results: In the cilostazol group, the values for rAI, cSBP, and cPP all improved after 30 days, while the control group displayed no significant interval changes in these parameters. The changes in rAI75 and baPWV did not differ significantly between the two groups. The changes in rAI, cSBP, and cPP were related to brachial systolic blood pressure, brachial diastolic blood pressure, heart rate, and the use of cilostazol and beta-blockers. In a multivariate analysis, the use of cilostazol was identified an independent factor associated with changes in rAI, cSBP, and cPP.

Received: 2015. 4. 6

Revised: 2015. 5. 15

Accepted: 2015. 6. 18

Correspondence to Jeong Rang Park, M.D.

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University Hospital, Gyeongsang National University School of Medicine, 79 Gangnam-ro, Jinju 52727, Korea

Tel: +82-55-750-8058, Fax: +82-55-755-9078, E-mail: parkjrang@gmail.com

*Dr. Jeong has received honoraria for lectures from Sanofi-Aventis, Daiichi Sankyo/Lilly, AstraZeneca, Nanosphere, Haemonetics and Otsuka; and research grants or support from Han-mi Pharmaceuticals, Boehringer-Ingelheim, Otsuka, Accumetrics, and Haemonetics. The other authors report no conflicts.

*This study was partly supported by grants from the Institute of the Health Sciences, Gyeongsang National University.

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Conclusions: The addition of cilostazol to conventional antiplatelet therapy in patients undergoing PCI may be associated with improvements in rAI, cSBP, and cPP, but not in rAI75 or baPWV. Therefore, the effects of cilostazol might be related to an increased heart rate. (Korean J Med 2015;89:295-304)

Keywords: Cilostazol; Arterial stiffness; Augmentation index

서 론

관상동맥중재술을 받은 환자의 치료에서 허혈성 심장병의 이차 예방을 위한 관리는 중요한 부분이다. 이차 예방을 위해 혈압과 혈당을 조절해야 하고 콜레스테롤 수치를 낮추어야 하며, 생활습관의 개선이 따라야 한다. 많은 연구에서 혈압을 조절할 때 상완에서 측정된 혈압보다 중심혈압이 심혈관계 사건을 더 잘 반영한다고 보고하고 있다[1-3]. 중심혈압은 동맥경직도 지표들과 유의한 상관성을 보이고 있으며, 동맥경직도는 맥파속도(pulse wave velocity, PWV)와 augmentation index (AI)를 통하여 측정할 수 있다[1]. 동맥경직도가 상승하면 대동맥을 지나가는 혈류의 속도가 증가되어 말초동맥에 혈류가 조기에 도달하고, 동시에 말초동맥에서 대동맥으로 되돌아오는 반사혈류가 빨라지게 된다. 즉, 수축기가 미처 끝나기도 전에 중심혈관에 반사파가 도달함으로써 맥압을 증가시킨다. 이렇게 상승된 중심 수축기 혈압은 좌심실의 심부담 증가와 좌심실 비대로 이어지게 된다. 또한 낮은 이완기 혈압은 관상동맥의 관류장애를 일으켜 허혈성심질환의 위험인자가 될 수 있다[4-6].

실로스타졸은 phosphodiesterase type 3A의 선택적이고 강력한 차단제로[7], 혈소판 내의 cyclic adenosine monophosphate 수치를 올리고 적혈구의 adenosine uptake를 막아 세포 외 아데노신을 증가시킨다. 이로 인하여 혈소판 응집을 차단하는 효과를 보임과 동시에 혈관확장, 항산화효과 및 항염증효과를 가진다[7-10]. 이러한 기전들을 토대로, 실로스타졸은 말초혈관질환에서 효과를 이미 인정받고 있다[10-12]. 이에 저자들은 관상동맥중재술 이후 실로스타졸을 사용한 환자군에서 동맥경직도가 실로스타졸을 사용하지 않은 환자의 동맥경직도에 비하여 더 호전될 수 있을 것이라는 가정하에 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

연구 대상

2011년 11월부터 경상대학교병원 순환기내과에서 허혈성

심질환으로 관상동맥중재술을 시행 받고 동맥경직도 검사를 시행한 18세 이상의 환자가 순차적으로 연구에 포함되었다. 허혈성심질환은 불안정형협심증, ST분절 상승을 동반하지 않는 급성심근경색과 ST분절 상승을 동반한 급성심근경색을 포함한 급성관상동맥증후군과 안정형협심증환자 모두를 포함시켰다. 과거에 말초혈관질환을 진단받은 환자, 발목상완지수(ankle-brachial index)가 1.3을 초과하거나, 0.9 미만으로 말초혈관질환을 의심할 수 있는 환자는 제외하였고, 우측과 좌측의 혈관 경직도 차이가 10% 이상인 경우도 제외하였다. 상완에서의 수축기 혈압이 90 미만으로 혈액학적으로 불안정한 경우, 부정맥이 심하여 혈관파형을 파악할 수 없는 경우와 혈액투석을 위해 상완에 동정맥루 수술을 받아 동맥경직도를 측정할 수 없는 경우도 제외되었다. 그리고 실로스타졸에 대한 동맥경직도의 변화량을 분석하기 위해 이전부터 실로스타졸을 복용하고 있는 환자 또한 제외하였다. 최종적으로 본 연구에 총 161명 환자가 포함되었다. 이 연구는 경상대학교병원 임상윤리위원회의 승인을 얻어 진행되었으며, 동의서는 면제하였다.

실로스타졸군과 대조군

연구에 포함된 모든 환자는 관상동맥중재술 시행 전 12-24시간에 클로피도그렐 600 mg과 아스피린을 투여 받았다. 관상동맥중재술 이후 클로피도그렐 75 mg과 아스피린 100 mg을 투여 받았다. 담당 의사의 판단 아래 선택된 일부 환자는 하루 실로스타졸 200 mg을 추가하여 삼제요법을 처방받았다. 베타차단제, renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) 억제제, 칼슘통로차단제, 질산염제제 및 스타틴 등의 약제는 개인의 적응증에 따라 투여하였다. 퇴원할 때 처방된 약제들은 추적검사를 하는 첫 외래 방문까지 변경은 없었다. 환자들은 중재술을 시행하기 전후 1일 이내 첫 동맥경직도 검사를 시행하였고, 관상동맥중재술 후 30일째 추적 동맥경직도 검사를 시행하였다. 동맥경직도는 요골동맥 AI (radial augmentation index, rAI), PWV 그리고 rAI를 이용하여 계산된 중심 수축기 혈압(central systolic blood pressure, cSBP) 및 중심맥압(central

pulse pressure, cPP)을 각각 측정하여 실로스타졸이 추가 투여된 실로스타졸군과 투여되지 않은 대조군으로 나누어 비교 분석하였다.

Radial augmentation index 측정

본 연구에서 AI는 요골동맥의 파형으로부터 획득하였다. 여러 연구에서[13-16] rAI가 대동맥 AI와 좋은 상관관계를 보여주고, 중심동맥압과의 연관성에 대하여 입증하였다. AI와 cSBP는 5분간 휴식을 취한 뒤 앉은 자세에서 HEM-9000AI (Omron healthcare Co., Ltd., Kyoto, Japan) 기계를 이용하여 측정하였다. 우측 상완에서 오실로메트리법으로 혈압을 측정한 뒤 즉시 왼쪽 요골 동맥에서 토노메트리법을 이용하여 요골 동맥파를 획득하였다. cPP는 중심 수축기 혈압(cSBP)과 중심 이완기 혈압(central diastolic pressure)의 차이로 정의하였다. 본 연구에서는 rAI를 이용하였으며, 이는 두 번째 정점의 수축기 혈압과 이완기 혈압의 차(PP2)를 첫 번째 정점의 수축기 혈압과 이완기 혈압의 차(PP1)로 나눈 값에 100을 곱하여 백분율로 계산하였다($rAI = PP2/PP1 \times 100\%$) (Fig. 1). 또한 AI의 경우 심박동수에 따른 반사파의 귀환시간이 달라져서 영향을 미칠 수 있으므로 맥박수를 75회로 보정한 augmentation index75 (radial augmentation index for a heart rate of 75 beats per min

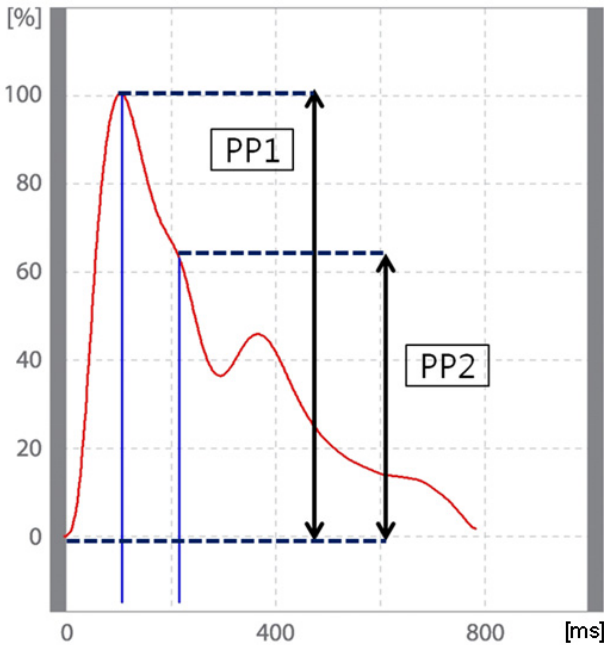


Figure 1. Measurement and calculation of the radial augmentation index. Radial augmentation index (%) = $PP2/PP1 \times 100$. PP1, height of the ejected wave; PP2, height of the reflected wave at late systole.

[bpm], rAI75)를 같이 측정하였다. rAI75는 다음의 공식으로 얻어졌다: $rAI75 = rAI + 0.43 \times (75 - \text{heart rate})$.

상완-발목간 맥파속도 측정

VP-1000 (Colin Co., Ltd., Komaki, Japan) 장비를 이용하여, 상완-발목간 맥파 속도검사(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV)를 시행하였다. baPWV는 rAI와 같은 날 얻어졌다. 환자를 받듯이 누운 자세에서 양측 상완과 족부에 혈압 커프를 부착하여 오실로메트릭 센서로 맥파를 기록하는 방법으로 사지 동시 가압 후에 혈압을 측정하였고, 맥파 수집은 약 10초간 이루어졌다. 맥파 전달 시간은 우완맥파의 상승점과 발목맥파의 상승점의 차(tba)로 계산하였고, 맥파 전달 거리의 계산은 상완과 발목 간의 거리(Lba)로 정의하였으며, baPWV는 Lba를 tba로 나눈 값으로 계산하였다($baPWV = Lba/tba$). 이 연구에서는 우측과 좌측 baPWV값의 평균을 사용하여 분석하였다.

통계 분석

양 군의 기본 특성 비교에서 연속변수는 평균 ± 표준편차로 표현하였고, 범주변수는 빈도와 백분율로 비교하였다. 두 군의 동맥경직도 전후 변화량에 대하여 paired Student *t*-test를 이용하여 비교하였다. 동맥경직도에 영향을 주는 인자를 찾기 위하여 Spearman 상관분석을 시행하였다. 상관분석에서 의미 있게 나타난 인자를 이용하여 동맥경직도 변화량에 대한 다변량분석을 시행하였다. 다변량분석은 선형회귀분석에서 “입력 (enter)” 방법을 사용하였다. 또한, 동맥경직도에 영향을 준다고 기준에 알려져 있는 나이와 약제사용여부에 따라 세부 군을 나누어 분석하였다. 본 연구에서는 *p*값이 0.05 미만일 경우 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다. 자료의 통계적 분석은 Statistical Package for Social Science (SPSS, Version 19.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였다.

결 과

환자의 기본 특성 비교

환자의 기본 특성은 표 1에 기술하였다. 실로스타졸군은 총 51명(남성 33명; 평균연령, 65세)이었으며, 그 중 32명(63%)은 급성관상동맥증후군이었고 19명(37%)은 안정형협심증이였다. 대조군은 110명으로 남성 63명, 평균연령은 63세로, 87명(79%)의 급성관상동맥증후군 환자가 포함되었다. 급성관상동맥증후군 환자의 수가 대조군에서 실로스타졸군보다 더

Table 1. Baseline characteristics of patients according to cilostazol therapy (n = 161)

	Cilostazol (n = 51)	Control (n = 110)	<i>p</i> value		Cilostazol (n = 51)	Control (n = 110)	<i>p</i> value
Demographics				LDL-cholesterol, mg/dL	117.8 ± 44.7	129.7 ± 41.1	0.096
Men, n (%)	33 (65)	79 (72)	0.365	HDL-cholesterol, mg/dL	45.9 ± 15.5	43.7 ± 12.2	0.335
Age, yr	65.3 ± 10.7	62.6 ± 11.7	0.165	Triglyceride, mg/dL	161.7 ± 83.4	174.7 ± 113.8	0.467
Height, cm	162.8 ± 9.7	163.8 ± 8.6	0.522	C-reactive protein, mg/dL	4.8 ± 9.3	6.5 ± 21.5	0.587
Weight, kg	64.4 ± 11.7	65.9 ± 11.5	0.428	Creatinine, mg/dL	0.9 ± 0.4	0.9 ± 0.4	0.265
BMI, kg/m ²	24.1 ± 3.0	24.5 ± 3.2	0.519	Echocardiographic findings			
Disease entity, n (%)				LV ejection fraction, %	56.7 ± 5.7	57.0 ± 8.0	0.836
Acute coronary syndrome	32 (63)	87 (79)	0.041 ^a	E/Ea	10.7 ± 3.4	10.8 ± 3.8	0.809
Medical history, n (%)				LA volume index, mL/m ²	29.8 ± 8.4	31.9 ± 12.6	0.291
Current smoker	12 (24)	40 (36)	0.093	Concomitant medications, n (%)			
Hypertension	31 (61)	48 (44)	0.043 ^a	RAAS inhibitor	37 (73)	87 (79)	0.362
Diabetes	19 (37)	30 (27)	0.203	Beta blocker	30 (59)	69 (63)	0.638
Stroke	3 (6)	3 (3)	0.329	Calcium channel blocker	8 (16)	18 (16)	0.914
Chronic kidney disease	2 (4)	3 (3)	0.687	Statin	49 (94)	105 (95)	0.858
Previous MI	4 (8)	8 (7)	0.899	Nitrate	5 (10)	21 (19)	0.138
Previous PCI	9 (18)	13 (12)	0.319	Angiographic findings			
Framingham risk score	14.3 ± 3.6	14.2 ± 3.4	0.887	Multivessel disease, n (%)	41 (80)	69 (63)	0.029 ^a
Laboratory findings				Left main disease, n (%)	4 (8)	1 (1)	0.035 ^a
Hemoglobin, mg/dL	13.1 ± 1.6	13.5 ± 1.5	0.141	Total stent length, mm	48.9 ± 28.7	34.6 ± 20.1	0.002 ^a
Total cholesterol, mg/dL	179.1 ± 44.1	194.9 ± 45.5	0.040 ^a	Stents per patient, n	1.73 ± 1.3	1.3 ± 0.7	0.005 ^a

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated; The control group was comprised of patients treated with both aspirin and clopidogrel; the cilostazol group was comprised of patients treated with cilostazol in addition to the aspirin and clopidogrel regimen.

BMI, body mass index; MI, myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein; LV, left ventricular; E/Ea, early mitral inflow velocity of the septal mitral tissue velocity; LA, left atrium; RAAS, rennin-angiotensin-aldosterone system.

^aSignificant *p* values (*p* < 0.05).

많았으며(*p* = 0.041), 고혈압 환자의 수는 실로스타졸군에서 더 많았다(*p* = 0.043). 당뇨와 뇌졸중, 만성신질환의 빈도는 두 군에서 차이가 없었다. 기본 검사실 소견에서는 대조군의 총 콜레스테롤 수치가 실로스타졸군보다 높았다. 그러나 저밀도 콜레스테롤, 고밀도 콜레스테롤 및 중성지방의 수치는 의미 있는 차이가 없었다. 약물 복용력에서도 두 군의 차이가 없었다. 실로스타졸은 다혈관질환과 좌주간지병변을 가진 환자에서 스텐트가 길고, 삽입된 스텐트 수가 더 많은 환자에서 처방되었음을 알 수 있었다.

동맥경직도 지표의 변화

양 군의 기저 상완의 수축기 혈압(brachial systolic blood pressure, bSBP)과 상완 이완기 혈압(brachial diastolic blood pressure, bDBP)은 차이가 없었다(Table 2). 실로스타졸군의

기저 심박수가 대조군의 심박수보다 높은 경향을 보였다(*p* = 0.036). baPWV, rAI, rAI75, cSBP 그리고 cPP의 기저치는 양 군에서 의미 있는 차이가 없었다. 30일 후 측정값에서는 심박수, rAI75, cSBP와 cPP에서 차이가 나타났다. 실로스타졸군의 심박수는 의미 있게 증가한 반면 대조군의 심박수는 의미 있는 변화가 없었다(실로스타졸군; 70.3 ± 11.1 bpm to 76.4 ± 14.3 bpm, *p* = 0.019, 대조군; 66.5 ± 10.4 bpm to 64.6 ± 10.0 bpm, *p* = 0.150). 평균 baPWV값에서 대조군의 baPWV 값은 의미 있게 호전된 것으로 나왔으나, 변화량의 양 군 비교에서는 통계적 의미가 없었다(*p* = 0.287). 한편 rAI와 cSBP, cPP의 값이 실로스타졸군에서 유의하게 호전되었으며, 그 변화량을 대조군과 비교하여 역시 통계적으로 의미 있는 차이를 확인할 수 있었다. rAI 값과 다르게, 심박수로 보정된 값인 rAI75는 양 군에서 차이를 보이지 않았다(*p* = 0.098).

Table 2. Comparison of the arterial stiffness index according to study group

Variables	Cilostazol (n = 51)	Control (n = 110)	<i>p</i> value	Variables	Cilostazol (n = 51)	Control (n = 110)	<i>p</i> value
Brachial SBP, mmHg				rAI, %			
Baseline	126.7 ± 17.1	126.7 ± 17.4	0.595	Baseline	78.8 ± 15.4	81.8 ± 13.0	0.229
Follow-up	120.1 ± 20.8	123.9 ± 14.6	0.186	Follow-up	70.9 ± 15.6	83.5 ± 13.6	< 0.001
Mean difference	-5.0	-2.8	0.488	Mean difference	-7.9	1.6	0.001
95% CI of difference	-12.5 to 2.5	-7.0 to 1.5		95% CI of difference	-14.6 to -1.3	-1.9 to 5.2	
<i>p</i> value	0.190	0.201		<i>p</i> value	0.020 ^a	0.360	
Brachial DBP, mmHg				rAI75, %			
Baseline	70.5 ± 13.3	73.6 ± 12.1	0.144	Baseline	76.8 ± 15.4	78.4 ± 12.0	0.469
Follow-up	68.0 ± 12.8	71.3 ± 10.8	0.109	Follow-up	71.5 ± 14.7	79.0 ± 12.5	0.002
Mean difference	-2.6	-2.3	0.699	Mean difference	-5.3	1.7	0.098
95% CI of difference	-7.7 to 2.6	-5.4 to 0.7		95% CI of difference	-11.2 to 0.6	-2.6 to 3.9	
<i>p</i> value	0.326	0.135		<i>p</i> value	0.080	0.697	
Heart rate, bpm				Central SBP, mmHg			
Baseline	70.3 ± 11.1	66.5 ± 10.4	0.036	Baseline	128.0 ± 13.0	130.0 ± 19.9	0.572
Follow-up	76.4 ± 14.3	64.6 ± 10.0	< 0.001	Follow-up	118.4 ± 21.4	128.9 ± 17.8	0.001
Mean difference	6.0	-2.0	< 0.001	Mean difference	-9.6	-1.1	0.024
95% CI of difference	1.0 to 11.0	-4.7 to 0.7		95% CI of difference	-17.7 to 1.5	-6.1 to 3.9	
<i>p</i> value	0.019 ^a	0.150		<i>p</i> value	0.020 ^a	0.671	
baPWV (mean), m/sec				Central PP, mmHg			
Baseline	16.0 ± 3.2	15.7 ± 3.0	0.561	Baseline	57.5 ± 14.9	57.4 ± 13.8	0.968
Follow-up	15.6 ± 3.1	14.9 ± 3.0	0.163	Follow-up	50.7 ± 15.7	58.9 ± 14.0	0.001
Mean difference	-0.4	-0.8	0.287	Mean difference	-6.76	1.53	0.002
95% CI of difference	-1.7 to 0.8	-1.6 to -3.8		95% CI of difference	-12.8 to 0.7	-2.2 to 5.2	
<i>p</i> value	0.505	0.040 ^a		<i>p</i> value	0.028 ^a	0.417	

Values are presented as mean ± SD.

SBP, systolic blood pressure; CI, confidential interval; DBP, diastolic blood pressure; baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; rAI, radial augmentation index; rAI75, radial augmentation index for a heart rate of 75 bpm; PP, pulse pressure.

^aIndicates significant changes (*p* < 0.05) during the 30-day follow-up in each group.

동맥경직도 지표 변화의 영향인자 분석

30일 동안 동맥경직도 지표 변화에 영향을 미치는 인자를 확인하기 위해 단변량 분석을 시행하였다(Table 3). 분석 결과 실로스타졸의 사용이 rAI와 cSBP, cPP의 감소와 관련성이 있음을 확인할 수 있었다($r = -0.251, p = 0.001$; $r = -0.189, p = 0.016$; $r = -0.244, p = 0.002$). 반면, 베타차단제의 사용은 rAI, rAI75와 cSBP, cPP의 증가와 상관관계를 보였다($r = 0.320, p < 0.001$; $r = 0.263, p = 0.001$; $r = 0.174, p = 0.027$; $r = 0.297, p < 0.001$). 콜레스테롤 수치 및 c-반응성 단백(C-reactive protein, CRP)의 수치는 동맥경직도 지표 변화와 관련성이 없었다. 상완 혈압이 동맥경직도 지표와 높은 상관관계를 보였으며, 심

박수의 변화는 baPWV와 양의 상관관계를, rAI와 rAI75, cSBP, cPP와는 음의 상관관계를 보이는 것으로 나타났다.

실로스타졸의 사용이 동맥경직도 지표 변화에 독립적인 인자인지 확인하기 위해 다변량 분석을 시행하였다(Table 4). 단변량 분석에서 통계적 유의성을 보인 실로스타졸 사용여부, 베타차단제 사용여부, bSBP와 bDBP의 변화 그리고 심박수의 변화를 선택하였다. 또, 양 군의 기본 특성에서 차이를 보였던 고혈압 유무와 급성관상동맥증후군 여부를 다변량 분석에 포함하였다. baPWV 변화량에 대한 다변량 분석의 결과에서는, bSBP, bDBP 그리고 심박수의 변화가 독립적인 영향 인자였다. rAI 변화량 모형에서는 실로스타졸 사용, 베타차단

Table 3. Correlations of arterial stiffness with clinical variables (univariate analysis)

Variables	ΔPWVmean		ΔrAI		ΔrAI75		ΔCentral SBP		ΔCentral PP	
	r	p value	r	p value	r	p value	r	p value	r	p value
Cilostazol	0.113	0.153	-0.251 ^a	0.001 ^a	-0.127	0.109	-0.189 ^a	0.016 ^a	-0.244 ^a	0.002 ^a
Nitrate	0.136	0.086	0.013	0.875	0.038	0.629	-0.026	0.744	-0.032	0.689
Beta blockers	-0.081	0.309	0.320 ^a	< 0.001 ^a	0.263 ^a	0.001 ^a	0.174 ^a	0.027 ^a	0.297 ^a	< 0.001 ^a
CCBs	-0.052	0.516	-0.122	0.124	-0.065	0.415	-0.087	0.275	-0.124	0.117
RAASi	-0.165	0.037	-0.007	0.930	-0.037	0.644	0.029	0.719	0.078	0.324
Statin	0.104	0.191	0.019	0.808	-0.012	0.879	0.137	0.083	0.091	0.250
ΔTotal cholesterol	0.108	0.174	0.017	0.835	0.061	0.446	0.030	0.710	-0.077	0.335
ΔTriglyceride	0.026	0.772	0.088	0.328	0.073	0.414	0.121	0.176	0.078	0.388
ΔHDL-cholesterol	0.064	0.475	-0.079	0.376	-0.075	0.401	-0.098	0.276	-0.047	0.600
ΔLDL-cholesterol	0.052	0.560	0.076	0.397	0.123	0.170	0.075	0.401	-0.045	0.616
ΔC-reactive protein	0.093	0.249	-0.038	0.637	-0.039	0.633	0.001	0.989	0.004	0.958
ΔBrachial SBP	0.420 ^a	< 0.001 ^a	0.337 ^a	< 0.001 ^a	0.334 ^a	< 0.001 ^a	0.842 ^a	< 0.001 ^a	0.654 ^a	< 0.001 ^a
ΔBrachial DBP	0.475 ^a	< 0.001 ^a	0.184 ^a	0.020 ^a	0.194 ^a	0.014 ^a	0.663 ^a	< 0.001 ^a	0.311 ^a	< 0.001 ^a
ΔHeart rate	0.342 ^a	< 0.001 ^a	-0.406 ^a	< 0.001 ^a	-0.254 ^a	0.001 ^a	-0.166 ^a	0.035 ^a	-0.307 ^a	< 0.001 ^a

Δ equates to the interval change of each value.

PWVmean, the mean value of the right and left pulse wave velocity; rAI, radial augmentation index; rAI75, radial augmentation index for a heart rate of 75 bpm; SBP, systolic blood pressure; PP, pulse pressure; CCBs, calcium channel blockers; RAASi, rennin-angiotensin-aldosterone system inhibitors; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; DBP, diastolic blood pressure.

^aSignificant *p* values (*p* < 0.05).

제 사용, bSBP의 변화량과 심박수의 변화량이 유의한 독립 인자였다. cSBP 및 cPP의 분석도 유사한 결과를 보여주었다. rAI75모델에서는 베타차단제 사용과 bSBP의 변화량이 유의한 인자였으며, 실로스타졸 사용여부는 의미가 없었다.

일반적으로 동맥경직도는 나이에 따라 증가하게 되며, 많은 약제에 영향을 받기 때문에, 세부 군 분석을 추가로 시행하였다(Table 5). 베타차단제를 사용한 군에서 실로스타졸의 사용여부는 동맥경직도 지표들에 영향을 주지 못했으며, 반대로 베타차단제를 사용하지 않은 군에서는 실로스타졸이 rAI, rAI75, cSBP와 cPP의 변화에 의미 있는 상관관계를 보였음을 알 수 있었다. 칼슘차단제와 RAAS 차단제를 사용하지 않은 군에서 실로스타졸의 사용이 rAI와 rAI75의 호전과 의미 있는 상관성을 보였다. 60세 이하의 환자군과 60세 초과환자군으로 나누어 보았을 때도 유사한 경향을 보여주었다.

고 찰

이 연구는 관상동맥중재술을 시행 받은 환자에서 추가적인 실로스타졸 사용에 따른 동맥경직도의 변화를 관찰한 첫 연구이다. 관찰된 주요 소견은 다음과 같다. 1) 실로스타졸군

에서 약물 사용 30일 후 의미 있는 rAI와 cSBP, cPP의 감소가 있었다; 2) rAI와 cSBP, cPP의 호전은 실로스타졸 사용, bSBP 및 bDBP 감소 그리고 심박수의 증가와 관련이 있었다; 3) 동맥경직도 지표 중 baPWV의 변화는 관찰되지 않았다.

실로스타졸은 혈관의 평활근 세포에 대한 다양한 작용을 보인다. 실로스타졸은 동맥을 확장하는 효과가 있으며 여러 기전을 통하여 혈관보호 효과를 보인다고 알려져 있다. Monocyte chemoattractant protein-1의 발현을 억제하는 기전으로 항염증 효과를 보인다[17]. 혈소판과 염증반응을 활성화시킨다고 알려져 있는 soluble adhesion molecule과 serum CD40 ligand를 감소시킨다[18]. 또한, 이전의 연구들은 실로스타졸이 혈관내피세포의 산화질소의 생성을 증가시키며, superoxide 및 TNF-alpha를 억제한다고 보고하였다[19,20]. 항염증효과와 관련된 이러한 실로스타졸의 작용은 경동맥 내중막 두께의 감소에 이점이 있다는 임상연구를 통해 확인되었다[21]. 중성지방을 낮추고, 고밀도 콜레스테롤의 농도를 높이는 효과도 보고되어[22,23] 실로스타졸이 콜레스테롤 합성과정에도 작용하여 혈관보호 효과를 높이는 것이라 생각해 볼 수 있다.

본 연구에서, 실로스타졸군이 대조군에 비하여 동맥경직도의 지표인 rAI, cSBP와 cPP의 호전이 있었음을 확인할 수

Table 4. Multivariate analysis of changes in arterial stiffness

Variables	ΔPWVmean			ΔrAI			ΔrAI75			ΔCentral SBP			ΔCentral PP		
	β	95% CI	p	β	95% CI	p	β	95% CI	p	β	95% CI	p	β	95% CI	p
Cilostazol	-0.047	-0.708, 0.615	0.889	-6.069	-10.941, -1.197	0.015	-4.888	-10.006, 0.230	0.061	-5.666	-9.413, -1.919	0.003	-5.250	-8.845, -1.655	0.004
Beta blocker	0.446	-0.219, 1.111	0.188	7.511	2.613, 12.409	0.003	9.125	3.881, 14.369	0.001	6.876	3.109, 10.643	<0.001	7.031	3.421, 10.642	<0.001
ΔBrachial SBP	0.033	0.011, 0.055	0.003	0.176	0.014, 0.338	0.033	0.177	0.001, 0.352	0.049	0.838	0.713, 0.962	<0.001	0.761	0.630, 0.891	<0.001
ΔBrachial DBP	0.054	0.022, 0.086	0.001	0.126	-0.109, 0.361	0.290	0.110	-0.144, 0.364	0.394	0.344	0.163, 0.524	<0.001	-0.460	-0.655, -0.265	<0.001
ΔHR	0.052	0.025, 0.080	<0.001	-0.497	-0.701, -0.293	<0.001	-	-	-	-0.246	-0.403, -0.089	0.002	-0.280	-0.432, -0.128	<0.001
Hypertension	0.072	-0.513, 0.658	0.658	3.522	-0.788, 7.832	0.108	4.507	-0.183, 9.198	0.060	3.398	0.083, 6.713	0.045	3.019	-0.169, 6.207	0.063
ACS	-0.436	-1.207, 0.334	0.334	-2.833	-8.506, 2.839	0.325	-1.617	-7.474, 4.240	0.586	-1.995	-6.358, 2.369	0.368	-3.215	-7.419, 0.989	0.113

R = 0.607, $p < 0.001$ of ΔPWVmean; R = 0.591, $p < 0.001$ of ΔrAI; R = 0.427, $p < 0.001$ of ΔrAI75; R = 0.891, $p < 0.001$ of ΔCentral SBP; R = 0.794, $p < 0.001$ of ΔCentral PP; Δ equates to the interval change of each value.

PWVmean, the mean value of the right and left pulse wave velocity; rAI, radial augmentation index; rAI75, radial augmentation index for a heart rate of 75 bpm; SBP, systolic blood pressure; PP, pulse pressure; DBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate; ACS, acute coronary syndrome.

있었다. 혈관확장 효과를 보이는 칼슘통로차단제 및 질산염 제제의 연구에서도 AI의 저하와 cSBP와 cPP를 감소시킨다는 보고들이 있었다[24-27]. 특히 질산염제제를 이용한 연구에서 실로스타졸을 이용한 본 연구와 유사하게, 심박동수는 증가 되고 PWV에 대해서는 의미 있는 변화가 없었다는 결과를 보여주었다[27]. 또한 Kim 등[28]은 제2형 당뇨 환자를 대상으로 실로스타졸 사용 후 baPWV와 혈청 염증관련 사이토카인을 분석하였는데, soluble vascular cellular adhesion molecule-1이 감소하였지만 baPWV의 호전은 없었다고 보고하였다. 말초혈관질환 환자를 대상으로 실로스타졸 사용 후 혈관의 반응을 연구한 보고에서[12], 심박수의 증가 및 AI의 증가를 보여주었다. 이 연구에서 콜레스테롤 강하 효과는 있었으나 동맥경직도와 상관관계는 없었다[12]. 본 연구에서는 항염증효과 및 콜레스테롤 강하 효과에 대하여 세부적으로 평가하지 않았으나, 염증 지표인 CRP와 콜레스테롤 수치는 의미 있는 변화가 없었고 양 군에 차이가 없었다. 상기 연구들을 종합해 볼 때 동맥경직도에 대한 영향은 실로스타졸의 여러 작용기전 중 혈관확장 효과가 가장 주된 것임을 추측할 수 있었다.

AI는 심박수에 영향을 받는다는 것으로 잘 알려져 있다. 실제로, Wilkinson 등[29]은 AI에 심박동수가 영향을 미칠 것으로 생각하여 연구형 인공 심박동기를 삽입한 환자를 대상으로 연구하여 심박동수가 분당 10회 증가마다 AI가 4% 감소한다는 결과를 보여주었다. Conduit artery functional endpoint (CAFE) 연구에서는 베타차단제인 atenolol이 cSBP와 cPP의 감소에 있어 다른 약제보다 효과가 떨어진다는 것을 보여주었다[24]. 또한, 상원동맥에서 측정된 혈압이 유사하더라도, cSBP와 cPP의 차이가 심혈관 사건과 더 강한 연관성을 가진다는 것을 보고하였다. 최근 CAFE 연구결과를 심박수의 영향에 대한 추가분석을 시행하였고 중심혈압 및 맥압이 심박수와 음의 상관관계를 가진다고 보고하였다[30]. 이러한 AI와 심박수의 역의 상관관계는 이론적으로 수축기 시간이 줄어들기 때문에 되돌아오는 반사파가 이완기에 도달하게 됨으로써 AI가 감소하게 된다고 설명한다[30]. 한편, 심박수의 감소는 일회 심박출량이 증가하게 되어 cSBP가 증가하고, 맥압이 증가하게 된다고 설명하고 있다[30]. 우리 연구에서도 실로스타졸군에서 심박수가 증가하면서 rAI과 cSBP가 감소함을 알 수 있었다. 실로스타졸과는 반대로, 다변량분석에서 베타차단제의 사용이 심박수 감소 및 rAI와 cSBP의 악화와 연관될 수도 있었다. 심박수에 대하여 보정한 수치인 rAI75는 두 군에서 의미 있는 차이가 없었고, 실로스타졸이 유의한 연관

Table 5. Subgroup analysis of changes in arterial stiffness

Subgroup		Patients (n)	ΔPWVmean	ΔrAI	ΔrAI75	ΔCentral SBP	ΔCentral PP
Without beta blocker	Cilostazol	16	-0.6 ± 0.3	-18.3 ± 18.5	-13.0 ± 15.0	-18.1 ± 20.7	-15.3 ± 14.4
	Control	46	-0.5 ± 0.2	-2.5 ± 13.0	-1.7 ± 12.8	-4.0 ± 19.2	-3.8 ± 14.6
	<i>p</i>		0.825	< 0.001 ^a	0.003 ^a	0.010 ^a	0.004 ^a
With beta blocker	Cilostazol	30	-0.3 ± 2.7	-0.6 ± 17.3	0.2 ± 17.9	-3.7 ± 26.4	-0.8 ± 16.1
	Control	69	-1.0 ± 2.3	4.1 ± 13.8	2.1 ± 12.9	0.7 ± 21.6	4.7 ± 14.7
	<i>p</i>		0.161	0.153	0.555	0.393	0.354
Without CCB	Cilostazol	43	-0.3 ± 2.5	-7.3 ± 20.9	-5.0 ± 19.0	-7.7 ± 25.4	-5.6 ± 17.2
	Control	92	-0.8 ± 2.1	2.4 ± 13.6	0.8 ± 12.6	-0.7 ± 20.8	2.2 ± 15.4
	<i>p</i>		0.202	0.002 ^a	0.036 ^a	0.096	0.009 ^a
With CCB	Cilostazol	8	-1.0 ± 3.5	-10.9 ± 12.1	-6.6 ± 11.1	-20.3 ± 21.4	-12.9 ± 14.7
	Control	18	-0.8 ± 2.2	-2.0 ± 14.7	-0.2 ± 14.9	-2.9 ± 21.0	-1.9 ± 13.9
	<i>p</i>		0.858	0.149	0.286	0.065	0.081
Without RAASi	Cilostazol	14	0.3 ± 2.1	-11.1 ± 17.7	-8.9 ± 15.8	-7.6 ± 18.9	-9.4 ± 16.4
	Control	23	-0.5 ± 1.8	4.0 ± 13.8	3.5 ± 12.4	-2.0 ± 21.9	0.6 ± 18.1
	<i>p</i>		0.219	0.012 ^a	0.020 ^a	0.440	0.098
With RAASi	Cilostazol	37	-0.7 ± 2.8	-6.7 ± 20.5	-3.9 ± 18.6	-10.4 ± 27.2	-5.8 ± 17.2
	Control	87	-0.9 ± 2.2	1.0 ± 13.8	-0.1 ± 13.0	-0.8 ± 20.5	1.8 ± 14.4
	<i>p</i>		0.640	0.041 ^a	0.196	0.060	0.013 ^a
Age ≤ 60	Cilostazol	16	-0.4 ± 1.6	-8.8 ± 14.6	-5.3 ± 11.4	-10.4 ± 22.4	-6.30 ± 10.4
	Control	49	-0.8 ± 1.9	0.9 ± 14.4	-0.8 ± 14.1	-3.4 ± 22.1	2.7 ± 15.9
	<i>p</i>		0.403	0.023 ^a	0.251	0.028 ^a	0.039 ^a
Age > 60	Cilostazol	35	-0.4 ± 3.0	-7.5 ± 21.8	-5.3 ± 20.3	-9.3 ± 26.5	-7.0 ± 19.3
	Control	61	-0.9 ± 2.3	2.3 ± 13.4	1.81 ± 1.9	0.8 ± 19.6	0.6 ± 14.6
	<i>p</i>		0.473	0.008 ^a	0.067	0.055	0.032 ^a

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated; Δ equates to the interval change of each value.

PWVmean, the mean value of the right and left pulse wave velocity; rAI, radial augmentation index; rAI75, radial augmentation index for a heart rate of 75 bpm; SBP, systolic blood pressure; PP, pulse pressure; CCB, calcium channel blocker; RAASi, rennin-angiotensin-aldosterone system inhibitors.

^aSignificant *p* values (*p* < 0.05).

인자도 아니었다. 베타차단제 사용군에서는 실로스타졸의 사용과 동맥경직도 변화에 연관성이 없었다. 이러한 결과를 바탕으로 실로스타졸의 혈관보호 효과를 완전히 배제할 수는 없으나, 본 연구에서 보인 실로스타졸의 효과는 혈관확장에 따른 심박수의 증가와 관련되어 나타난 것이라 생각해 볼 수 있었다.

AI와는 반대로 PWV는 심박수와 양의 상관관계를 보인다고 알려져 있다[31,32]. 본 연구에서 baPWV는 bSBP와 심박수와 양의 상관관계를 가지고, 실로스타졸의 영향에 무관하였다. 우리는 실로스타졸의 사용으로 심박수가 증가하면서 PWV가 증가하는 결과로 이어져, 실로스타졸의 혈관 보호 효과가

규명되지 않았을 것이라 생각한다.

본 연구의 제한점으로는 환자의 수가 적고 관찰 연구라는 것이다. 또, 기저 특성에서부터 고혈압과 급성관상동맥증후군 환자의 수, 관상동맥 혈관상태 등이 두 군에서 차이가 있었다. 선택 편견을 최소화하기 위하여 다변량분석에 고혈압 및 급성관상동맥증후군 여부를 포함시켰지만 기저 특성의 차이가 연구 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 다음으로, 실로스타졸의 영향을 알아보고자 관상동맥중재술 후 외래에서 시행한 동맥경직도의 변화만을 분석하였다. 관찰 기간은 30일이어서 장기간의 영향 및 임상적인 예후에 대해서는 분석하지 않았다는 것이 본 연구의 제한점이다. 단기간의 연구

였기 때문에 심박수의 변화만이 두드러졌던 것 같다. 그러므로 실로스타졸의 혈관 보호 효과를 입증하기 위해서는 장기간 연구가 필요할 것이라 생각한다. 마지막으로, 실로스타졸의 영향에 대한 기전 연구가 부족하였다. 염증반응, 혈소판기능 및 내피세포 기능을 반영하는 다른 지표를 이용한 후향적 연구가 필요할 것으로 생각한다.

요약하면, 관상동맥중재술을 받은 환자에서 실로스타졸을 추가 사용하여 30일 후 cSBP 및 cPP는 낮아졌으나 baPWV와 rAI75가 변화가 없었다. rAI의 유의한 감소는 실로스타졸에 의한 심박수의 증가와 연관된 것으로 볼 수 있으므로 단기간의 실로스타졸 사용은 동맥경직도에 영향이 없었던 것으로 생각된다. 향후 더 많은 환자 수를 대상으로 하여 장기간 동안의 실로스타졸 복용 후 동맥경직도에 대한 연구가 필요하리라 생각한다.

요 약

목적: 동맥경직도의 증가는 심혈관질환의 위험인자로 잘 알려져 있다. 실로스타졸은 phosphodiesterase type 3 억제제로, 혈관 확장 및 혈관 보호 효과를 보이는 항혈소판제이다. 이에 본 저자들은 실로스타졸이 동맥경직도에 어떤 영향을 주는지 알아보고자 하였다.

방법: 허혈성심질환의 치료를 위하여 관상동맥중재술을 받은 환자 161명(남자 112명, 평균 63세)을 순차적으로 본 연구에 등록하였다. baPWV, rAI, rAI75, cSBP와 cPP값을 측정하였다. 기저치와 30일 후 값을 얻어 변화량을 구하였다. 실로스타졸을 추가로 사용한 실로스타졸군과 표준치료를 받은 대조군으로 나누어 비교 분석하였다.

결과: 30일 경과 후 실로스타졸군에서 rAI와 cSBP, cPP가 호전되었다. 대조군은 이들 지표의 의미 있는 변화가 없었다. rAI75와 baPWV의 값은 두 군에서 차이가 없었다. rAI와 cSBP, cPP는 bSBP, bDBP, 심박수의 변화와 상관관계를 보였고, 실로스타졸의 사용 및 베타차단제의 사용과 관련 있었다. rAI, cSBP와 cPP에 대한 다변량분석에서 실로스타졸이 독립적 영향인자였다.

결론: 관상동맥중재술을 받은 환자에서 실로스타졸의 추가 사용하여 30일 후 rAI와 cSBP, cPP가 호전되었다. rAI75와 baPWV의 호전은 없었기 때문에 실로스타졸에 의한 심박수 증가에 의한 효과로 생각해 볼 수 있다.

중심 단어: 실로스타졸; 동맥경직도; Augmentation index

REFERENCES

1. Waddell TK, Dart AM, Medley TL, Cameron JD, Kingwell BA. Carotid pressure is a better predictor of coronary artery disease severity than brachial pressure. *Hypertension* 2001; 38:927-931.
2. Dart AM, Gatzka CD, Kingwell BA, et al. Brachial blood pressure but not carotid arterial waveforms predict cardiovascular events in elderly female hypertensives. *Hypertension* 2006;47:785-790.
3. Tomita H, Kawamoto R, Tabara Y, Miki T, Kohara K. Blood pressure is the main determinant of the reflection wave in patients with type 2 diabetes. *Hypertens Res* 2008;31:493-499.
4. Takazawa K, Kobayashi H, Shindo N, Tanaka N, Yamashina A. Relationship between radial and central arterial pulse wave and evaluation of central aortic pressure using the radial arterial pulse wave. *Hypertens Res* 2007;30:219-228.
5. London GM, Blacher J, Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001;38:434-438.
6. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension* 2005;45:980-985.
7. Shror K. The pharmacology of cilostazol. *Diabetes Obes Metab* 2002;4 Suppl 2:S14-S19.
8. Ikeda Y. Antiplatelet therapy using cilostazol, a specific PDE3 inhibitor. *Thromb Haemost* 1999;82:435-438.
9. Tanaka T, Ishikawa T, Hagiwara M, Onoda K, Itoh H, Hidaka H. Effects of cilostazol, a selective cAMP phosphodiesterase inhibitor on the contraction of vascular smooth muscle. *Pharmacology* 1988;36:313-320.
10. Wang S, Cone J, Fong M, Yoshitake M, Kambayashi Ji, Liu Y. Interplay between inhibition of adenosine uptake and phosphodiesterase type 3 on cardiac function by cilostazol an agent to treat intermittent claudication. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38:775-783.
11. Na JO, Park CG, Suh SY, et al. The effect of cilostazol to arterial stiffness in patients with hypertension. *J Korean Soc Hypertens* 2008;14:31-38.
12. O'Donnell ME, Badger SA, Sharif MA, Young IS, Lee B, Soong CV. The vascular and biochemical effects of cilostazol in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2009;49:1226-1234.
13. Millasseau SC, Patel SJ, Redwood SR, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Pressure wave reflection assessed from the peripheral pulse: is a transfer function necessary? *Hypertension* 2003; 41:1016-1020.
14. Kohara K, Tabara Y, Oshiumi A, Miyawaki Y, Kobayashi T,

- Miki T. Radial augmentation index: a useful and easily obtainable parameter for vascular aging. *Am J Hypertens* 2005; 18(1 Pt 2):11S-14S.
15. Takazawa K, Kobayashi H, Shindo N, Tanaka N, Yamashina A. Relationship between radial and central arterial pulse wave and evaluation of central aortic pressure using the radial arterial pulse wave. *Hypertens Res* 2007;30:219-228.
 16. Takazawa K, Kobayashi H, Kojima I, et al. Estimation of central aortic systolic pressure using late systolic inflection of radial artery pulse and its application to vasodilator therapy. *J Hypertens* 2012;30:908-916.
 17. Nomura S, Shouzu A, Omoto S, et al. Effect of cilostazol on soluble adhesion molecules and platelet-derived microparticles in patients with diabetes. *Thromb Haemost* 1998; 80:388-392.
 18. Hsieh CJ, Wang PW. Effect of cilostazol treatment on adiponectin and soluble CD40 ligand levels in diabetic patients with peripheral arterial occlusion disease. *Circ J* 2009;73: 948-954.
 19. Lee JH, Oh GT, Park SY, et al. Cilostazol reduces atherosclerosis by inhibition of superoxide and tumor necrosis factor- α formation in low-density lipoprotein receptor-null mice fed high cholesterol. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;313:502-509.
 20. Manickavasagam S, Ye Y, Lin Y, et al. The cardioprotective effect of a statin and cilostazol combination: relationship to Akt and endothelial nitric oxide synthase activation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007;21:321-330.
 21. Ahn CM, Hong SJ, Park JH, Kim JS, Lim DS. Cilostazol reduces the progression of carotid intima-media thickness without increasing the risk of bleeding in patients with acute coronary syndrome during a 2-year follow-up. *Heart Vessels* 2011;26:502-510.
 22. Elam MB, Heckman J, Crouse JR, et al. Effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins in patients with intermittent claudication. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1942-1947.
 23. Geng DF, Deng J, Jin DM, Wu W, Wang JF. Effect of cilostazol on the progression of carotid intima-media thickness: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2012;220:177-183.
 24. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al; The CAFE Investigators for the ASCOT Investigators. Differential impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes—principal results of the Conduit Artery Function Evaluation study: the CAFE study. *Circulation* 2006;113:1213-1225.
 25. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004;17:118-123.
 26. Agnoletti D, Zhang Y, Borghi C, Blacher J, Safar ME. Effects of antihypertensive drugs on central blood pressure in humans: a preliminary observation. *Am J Hypertens* 2013;26: 1045-1052.
 27. Strokes GS, Barin ES, Gilfillan KL. Effects of isosorbide mononitrate and AII inhibition on pulse wave reflection in hypertension. *Hypertension* 2003;41:297-301.
 28. Kim NH, Kim HY, An H, et al. Effect of cilostazol on arterial stiffness and vascular adhesion molecules in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Diabetol Metab Syndr* 2013;26:41.
 29. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol* 2000; 525:263-270.
 30. Williams B, Lacy PS; CAFE and the ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) Investigators. Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics: analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) study: CAFE-Heart Rate. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:705-713.
 31. Lantelme P, Mestre C, Lievre M, Gressard A, Milon H. Heart rate: an important confounder of pulse wave velocity assessment. *Hypertension* 2002;39:1083-1087.
 32. Haesler E, Lyon X, Pruvot E, Kappenberger L, Hayoz D. Confounding effects of heart rate on pulse wave velocity in paced patients with a low degree of atherosclerosis. *J Hypertens* 2004;22:1317-1322.