

중풍환자 1기 고혈압에 淸血丹의 항고혈압 효과

윤상필, 김이동, 이상호, 김은주, 김태훈, 박영민, 정동원, 신원준, 정우상, 배형섭

경희대학교 한의과대학 2 내과학 교실

Antihypertensive effect of *Chunghyul-dan(Qingxue-dan)* on stage 1 hypertensive patients with stroke

Sang-pil Yun, Lee-dong Kim, Sang-ho Lee, Eun-ju Kim, Tai-hun Kim, Young-min
Park, Dong-won Jung, Won-jun Shin, Woo-sang Jung, Hyung-sup Bae

Department of Cardiovascular and Neurologic Diseases(Stroke Center)
College of Oriental Medicine, Kyung-Hee University, Seoul, Korea

Background and Purpose : Hypertension is one of the modifiable risk factors for stroke. Lowering blood pressure is a primary or secondary preventative measure for stroke. This study aims to assess the efficacy of *Chunghyul-dan(Qingxue-dan)* in stage 1 hypertensive patients who have suffered a stroke by 24 hour ambulatory blood pressure monitoring(24ABPM).

Subjects & Methods : We enrolled 40 hospitalized stroke patients with stage 1 hypertension and divided them into 2 groups by stratified randomization; group A took 1200mg of *Chunghyul-dan(Qingxue-dan)* at 8:00 a.m. for two weeks without changing herbal medicine, and group B was the control group. 28 patients were included in the final analysis(15 in group A, 13 in group B). Blood pressure is monitored from 8:00 am to 7:30 am every 30 minutes for 24 hours. Blood pressure was monitored two times at baseline and again two weeks later. We used 3 parameters for evaluating the efficacy of *Chunghyul-dan(Qingxue-dan)*; The first parameter is change from baseline to two weeks later in blood pressure and pulse rate. The second parameter is the trough/peak ratio(TPR) and smoothness index(SI). The third parameter is antihypertensive rate by antihypertensive efficacy guideline.

Results : There is no significant difference in the baseline assessment between the two groups. Systolic blood pressure (141.37 ± 8.96 mmHg vs 132.28 ± 9.46 mmHg) decreased after two weeks of 1200mg($P=0.03$) intake of *Chunghyul-dan(Qingxue-dan)*. Systolic TPR and SI was 0.87 and 1.04 in group A. Antihypertensive rate was higher in group A.

Conclusion: These results suggest that 1200mg doses of *Chunghyul-dan(Qingxue-dan)* is an effective antihypertensive agent on stage 1 hypertension patients who have suffered a stroke.

Key Words: Hypertension, Stroke, *Chunghyul-dan(Qingxue-dan)*, TPR, SI

1. 緒 論

· 접수 : 2004년 4월 10일 · 채택 : 2004년 5월 4일
· 교신저자 : 윤상필, 동대문구 회기동 1번지 경희 의료원 한방
병원 2 내과학 교실
(Tel. 02-958-9129 Fax. 02-958-9132, E-mail :
yunpaul@yahoo.co.kr)

중풍은 뇌색전, 혈전 등에 의한 혈관폐쇄와 뇌출혈
로 인한 갑작스런 국소적인 신경학적 결손으로 정의
되며, 뇌혈관 질환은 현재 우리나라 50대 이상 인구
의 사망 중 약성 신생물 다음으로 가장 많은 원인이

Table 1. Composition of Chunghyul-dan

Constitute herbs	Scientific name	Weight(g/capsule)
Scutellariae Radix(黃芩)	Scutellaria baicalensis GEORGI	0.28
Coptidis Rhizoma(黃連)	Coptis japonica MAKINO	0.28
Phellodendri Cortex(黃柏)	Phellodendron amurense RUPRECHT	0.28
Gardeniae Fructus(梔子)	Gardenia jasminoides ELLIS	0.28
Rhei Rhizoma(大黃)	Rheum palmatum L.	0.07
Total		1.2

되는 질환으로 이환 후 높은 사망률 뿐 만 아니라 운동장애, 배뇨장애, 의식장애, 연하장애, 인지장애 등의 심각한 후유증을 남기는 질환으로 환자는 물론 가족에게 고통과 경제적 손실을 유발한다. 이로 인해 중풍예방을 위한 중풍의 위험인자인 관리가 중요시되고 있다. 중풍의 위험인자로는 연령, 성별, 인종, 가족력, 과거력 등의 교정 불가능한 위험인자와 고혈압, 고지혈증, 흡연, 당뇨, 식사습관, 비만, 음주, 운동부족 등의 교정 가능한 위험인자가 있으며, 고혈압은 가장 중요한 교정 가능한 중풍위험인자로서 적극적인 강압을 통해서 중풍을 예방 할 수 있다⁴. MacMahon S. 등은 이완기 혈압을 5-6 mmHg 하강시키고, 수축기 혈압을 10-12 mmHg 하강시키면 중풍발생을 38% 감소시킬 수 있다고 했으며⁵, HOPE study 에서는 이완기 혈압을 2.8 mmHg 하강시키고, 수축기 혈압을 3.8 mmHg 하강시키면 중풍발생을 32% 감소시킬 수 있다고 하였다⁶.

淸血丹은 黃芩, 黃連, 黃柏, 梔子 및 大黃으로 구성된 처방으로서 실험연구에서 이미 항고지혈증 작용, 뇌세포 보호작용⁸, 항산화 작용⁹ 등이 있음이 규명되었고⁷, 임상에서도 고지혈증 환자의 혈중지질을 유의하게 하강시켰으며¹⁰, 약 700여명에 대한 청혈단 임상 투여결과 별다른 부작용을 나타내지 않는 등 그 안전성이 보고된 바 있다¹¹. 또한 淸血丹은 중풍환자에게 빈용 되는 처방이며 淸血丹의 항고혈압 효과에 대한 적정용량 예비연구에서 淸血丹 1200mg 이 중풍환자의 1기 고혈압에 안정되고 재연성 있는 강압 효과가 있었다¹². 이에 본 연구에서 중풍환자의 1기 고혈압에 淸血丹 1200mg 을 2주간 투여하여 항고혈압 효과를 보여 보고하는 바이다.

II. 研究 對象 및 方法

1. 재료

본 연구에 사용한 淸血丹(Code number, HH333)은 경희대학교 한의과대학 부속한방병원 약제과에서 조제된 것으로, 1캡슐의 분량은 300mg 이고, 이는 총 약재 1.2g 에서 추출한 것이다. 淸血丹은 총 약재 분량의 15배 용량의 80% 에탄올로 2시간 환류, 추출하여 여과하고, 그 여액을 감압농축한 후 동결건조하여 캡슐에 넣어 사용한 것으로 淸血丹의 구성과 용량은 Table 1 과 같다.

2. 연구 대상

2003년 6월 1일 부터 2004년 3월 30일 까지 경희의료원 한방병원 2내과에 입원하여 중풍발병 후 10일이 경과하였고¹³, 치료 중에 혈압이 안정된 자를 3일간 간호사가 수은혈압계 (Baumanometer, W.A. BAUM. Co. Inc., U.S.A)를 사용하여 하루 4회(오전 6:00, 오전 10:00, 오후 2:00, 오후 6:00) 측정 한 혈압의 평균치가 2003년 JNC(Joint National Committee) Ⅷ기준에 의하여 수축기 혈압이 140-159 mmHg이거나, 이완기 혈압이 90-99 mmHg에 해당되는 1기 고혈압 환자로¹⁴ 24시간 활동혈압계(TM-2421, A&D company, Japan)상(Fig.1) 오전 8시 수축기 혈압이 125 mmHg 이상이거나, 이완기 혈압이 80mmHg 이상인 환자로 하였다¹⁵. 항고혈압제제를 복용하는 환자, 신장질환이 있거나 혈청 creatinine이 1.7mg/dl 를 초과하는 신기능장애 환자는 연구대상에서 제외하였다.

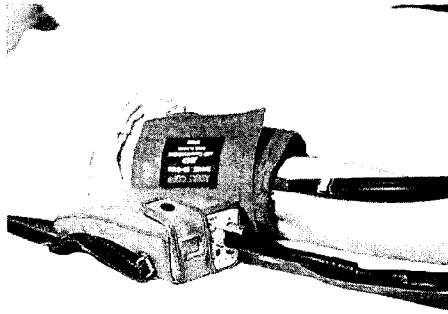


Fig. 1. Model TM-2421, A&D company, Limited, made in Japan

3. 연구방법

활동 혈압계는 오전 8시에서 9시 사이에 작동하게 설정했으며, 작동 개시 20분전에 부착하였으며 매 30분 간격으로 24시간 동안 측정하였다. 수축기 혈압이 70mmHg 이하, 260mmHg 이상인 경우와 이완기 혈압이 40mmHg 이하, 150mmHg 이상인 경우에는 data를 누락 시켰다. 淸血丹은 오전 8시에서 9시 사이에 투여하였다. 淸血丹 1200mg 투여군을 group A, 대조군을 group B로 하였다. 대상 환자는 항고혈압제제는 복용하지 않았으나 당뇨약, 항혈소판제제, 항응고제제 등의 복용은 허용하였다. 또한, 淸血丹의 약재와 중복되지 않는 탕약복용은 허용하였다. 淸血丹을 2주간 1회 투여 하였으며 치료전, 후의 수축기, 이완기혈압, 맥압을 비교하여 항고혈압효과를 평가하였으며, ttough/peak ratio(TPR), smoothness index(SI)를 이용하여 淸血丹의 안정성, 재연성을 평가하였으며, 또한 강압도 판정기준을 이용하여 항고혈압효과를 평가하였다.

TPR은 약물 투여 후 2시간에서 8시간사이에 최대 강압효과가 나타난 시간의 전, 후 1시간, 총 2시간의 평균값(peak blood pressure)을 약물 투여 2시간 전의 혈압 치 평균값(trough blood pressure)으로 나눈 값이며, 혈압의 안정성을 평가하는 장점이 있으며, SI는 약물 투여전과 투여후의 24시간 활동 혈압상 시간당 혈압의 감소정도를 평균하여 이의 표준 편차로 나눈

값으로 지속적인 혈압강하 효과 및 재연성을 평가하는데 장점이 있다^{16,18}.

강압도 판정기준은 수축기 혈압이 20mmHg 이상, 확장기 혈압이 10mmHg 이상 하강했을 때를 하강, 수축기 혈압이 19-10mmHg, 확장기 혈압이 9-5mmHg 하강했을 때를 하강경향, 수축기 혈압이 10mmHg 이상, 확장기 혈압이 5mmHg 이상 상승했을 때를 상승, 수축기 혈압이 ± 9 mmHg, 확장기 혈압이 ± 4 mmHg 변화를 보였을 때를 불변이라고 판정하였다⁹.

4. 통계분석

통계처리는 SPSS 8.0 for Windows를 이용하여 Chi-Square, Mann-Whitney U test, Wicoxon -signed rank test 를 시행하여 P-value <0.05인 경우 통계적으로 유의한 것으로 인정하였다.

III. 結 果

총 40명이 연구에 참가하였으며 淸血丹 투여군에서 7명(조기퇴원 4명, BP기 고장 3명), 대조군에서 5명(조기퇴원 3명, BP 기 고장 2명)이 탈락하여 淸血丹 투여군이 15명, 대조군이 13명이며 각 군간에 일 반적 항목에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 2). 淸血丹 투여군과 대조군 사이에 수축기 혈압, 이완기 혈압, 맥압은 유의한 차이가 없었으며, 淸血丹 2주간 투여 후 수축기 혈압이 141.37 ± 8.96 mmHg 에서 132.28 ± 9.46 mmHg 으로 유의한 강압효과를 보였으며($p=0.03$)(Fig. 3). 淸血丹 투여군과 대조군의 강압정도를 비교했을 때 대조군에 비해 통계적으로 유의한 강압 효과를 보였다($p=0.036$). 이완기 혈압(Fig.2), 맥압에서는 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig.3). 또한, 淸血丹 1200mg 투여군이 수축기 TPR 0.87, 수축기 SI 1.04 으로 안정적이고 재연성 있는 강압 효과를 보였다(Table 3). 강압도 판정 기준으로 항고혈압효과의 유효성을 평가했을 때 수축기 혈압에서 淸血丹투여군이 대조군에 비해 통계적인 유의성을 보였다(Table 4).

Table 2. General Characteristics.

	Group A	Group B	Sig
Age, year	64.8 ± 9.59	65.62 ± 9.77	NS*
Sex, n(% , Male)	8(53.3)	4(30.8)	NS [†]
Type of Stroke, n (% , Cerebral Infarction)	12(80)	13(100)	NS [†]
DM, n(%)	7(46.7)	2(15.4)	NS [†]
Urinary Tract Infection, n(%)	1(6.7)	0(0)	NS [†]
Hyperlipidemia, n(%)	1(6.7)	0(0)	NS [†]
Duration from onset(days)	18.73 ± 10.9	20.77 ± 12.19	NS*
Baseline Systolic Blood Pressure(mmHg)	141.37 ± 8.96	138.71 ± 11.36	NS*
Baseline Diastolic Blood Pressure(mmHg)	83.36 ± 8.75	80.61 ± 5.44	NS*
Baseline Pulse Pressure(bpm)	72.10 ± 10.45	74.47 ± 9.03	NS*

* Mann-Whitney U test, [†] Chi-square test
sBP means systolic blood pressure, dBP means diastolic blood pressure, and bpm means beats per minute

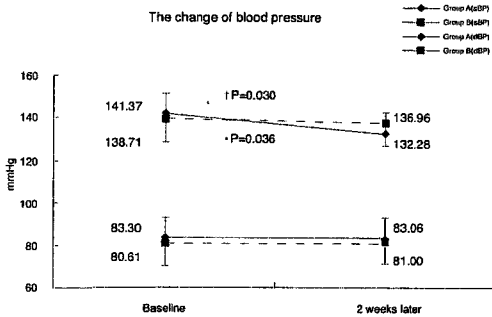


Fig. 2. The change of blood pressure between 2 groups.

* Mann-Whitney U test, [†] Wilcoxon-signed rank test
sBP means systolic blood pressure and dBP means diastolic blood pressure.

IV. 考 察

이 논문의 목적은 중풍환자의 1기 고혈압환자를 대상으로 하여 淸血丹 투여군과 대조군을 비교하여 淸血丹의 항고혈압효과 유효성을 평가하는데 있다. 항고혈압 효과 유효성을 평가하기 위해서 다음 3가지 평가방법을 사용하였다. 첫째 24시간 혈압계를 이용하여 치료 전, 후의 수축기, 이완기 혈압, 맥압을 비교하였으며, 둘째 24시간 혈압계를 이용하여 TPR, SI를 이용하였으며, 셋째 강압도 판정 기준을 이용하였다.

본 연구에서 중풍 발병 후 10일이 지난 1기 고혈

Table 3. Calculated parameters: trough/peak ratio and smoothness index after two weeks treatment of Chunghyul-dan

	Systolic	Diastolic
Trough/peak ratio	0.87	0.04
Smoothness index	1.04	0.05

압 환자를 연구대상으로 하였다. 중풍 발병 후 혈압은 상승하지만 발병 후 7일에서 10일이 경과하면 중풍으로 인한 혈압상승효과는 사라지게 된다¹³. 중풍환자를 연구대상으로 한 것은 PROGRESS 연구 결과와 비교하여 향후 중풍 재발 억제효과를 입증하려고 하였다. PROGRESS study에서 중풍환자의 이완기 혈압을 4 mmHg 하강시키고, 수축기 혈압을 9 mmHg 하강시키면 중풍재발을 28% 감소시킬 수 있다고 보고 하였는데²⁰, 본 연구 결과에서도 수축기 혈압을 약 9mmHg 하강시켜서 중풍 재발을 억제할 수 있는 가능성을 보여주었다. 그러나 단순히 혈압하강이 중풍 재발을 억제한다고 해석하는 것은 다소 무리가 있다고 본다. 추후에 본 연구에 참가한 환자를 대상으로 추적조사를 통한 중풍재발 억제 효과의 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

치료전, 후의 수축기 혈압, 이완기 혈압, 맥압을 비교하였을 때 淸血丹 투여군에서 수축기 혈압이 141.37 ± 8.96 mmHg에서 132.28 ± 9.46 mmHg으로 약 9mmHg 하강하였으며 이완기 혈압, 맥압은 별다른 하강을 보이지 않았다. 수축기 혈압의 상승은 동맥벽의 elastin content의 감소와 collagen content의 증

Table 4. Comparison of antihypertensive efficacy guideline between 2 groups

	Systolic		Sig	Diastolic		Sig
	Group A	Group B		Group A	Group B	
Decreased, n(%)	2(13.3)	0(0)	0.031*	1(6.7)	1(7.7)	NS*
Slightly decreased, n(%)	7(46.7)	1(7.7)		2(13.3)	0(0)	
Unchanged, n(%)	6(40)	11(84.6)		10(66.7)	9(69.2)	
Increased, n(%)	0(0)	1(7.7)		2(13.3)	3(23.1)	

* Chi-square test

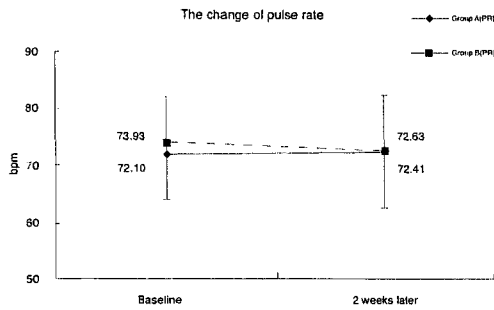


Fig. 3. The change of pulse rate between 2 groups
bpm means beats per minute

가, 혈관내막의 fibrotic remodeling, 동맥벽의 smooth muscle의 증식으로 인한 대동맥의 경화로 발생하며, 평균 동맥혈압의 상승과 말초혈관 저항의 상승으로 발생할 수도 있다^{21,22}. 최근 수축기 혈압의 상승은 심혈관계 사망률 및 유병률에 강력한 위험인자로 알려졌다^{23,24}. SHEP study 에서 고립성 고혈압을 치료했을 때 중풍 발생을 36% 하강시킨다고 하였으며²⁵, Syst-Eur study 에서도 중풍 발생을 42% 하강시킨다고 하여²⁶ 적극적인 수축기 혈압 치료가 필요하다. 이러한 사실은 근거로 淸血丹 투여군에서 수축기 혈압의 강압효과는 PROGRESS study 결과와 더불어 중풍을 예방 할 수 있는 가능성을 보여주었다.

이러한 淸血丹의 강압효과는 黃連解毒湯, 三黃瀉心湯, 大柴胡湯의 central nervous system 억제 및 endogenous catecholamine 분비 억제 작용과²⁷ 黃連解毒湯의 norepinephrine으로 유발된 혈관수축을 이완시키는 작용²⁸, 大黃의 noradrenergic, dopaminergic nerve 활성억제 작용, 黃芩의 adenylate cyclase 활성

억제 작용등의 기전²⁹으로 설명될 수 있지만 정확한 기전은 아직 알려지지 않았다.

항고혈압 효과를 평가하기 위해서 TPR, SI를 이용하여 평가하였다. 24시간 혈압계는 백의(white coat) 고혈압 제외, 24시간 동안 혈압의 일중 변동, 항고혈압 제제의 유효성을 평가하는데 사용한다³⁰. 특히 항고혈압제제의 유효성을 평가 할 때는 치료 전후의 수축기, 이완기 혈압 변화 뿐 아니라 TPR, SI도 평가한다. TPR은 미국 FDA 에서 0.5 이상일 때 안정적인 강압효과가 있다고 하였으며³¹, 또 다른 논문에서는 0.6 이상 일 때 안정적인 강압효과가 있다고 하였다³². SI 는 1 이상 일 때 재연성 있는 강압효과가 있으며, 최근에는 TPR 보다 더 유의한 지표로 사용되어 지고 있다. 특히 SI 는 24시간 동안의 혈압변화, 치료 기간동안의 좌심실비대 복귀, 경동맥 벽두께 변화의 예측에 이용되어 중풍환자에게 유용한 지표라 할 수 있겠다. 18,33 본 연구에서 淸血丹 투여군의 수축기 TPR 0.87, 수축기 SI 1.04 로 안정적이고 재연성 있는 강압효과를 보였으며 다른 항고혈압제제 유효성을 평가한 논문과 별다른 차이를 보이지 않았다³⁴.

淸血丹의 유효성을 검토하기 위해서 강압도 판정 기준을 이용하여 평가하였다. 淸血丹 투여군 15명중 9명(60%)이 하강 및 하강경향을 보여 다른 항고혈압 제제 유효성을 평가한 논문과 별다른 차이를 보이지 않았다¹⁹.

또한 본 연구에서 淸血丹 투여로 인한 부작용을 조사하였는데, 별다른 부작용 없이 淸血丹 투여군 에서 변비증상 개선, 불면상태 개선, 소양증 호전등의 부수적인 증상호전을 보였다. 淸血丹 복용은 항고혈압제제를 복용하여 나타나는 부작용으로 인한 환자의 순응도를 떨어뜨리는 단점을 보완 할 수 있겠다³⁵.

또한 1일 2-3회 복용하게 되면 환자의 순응도를 떨어뜨릴 수 있지만⁶⁾, 본 연구에서는 1일 1회 복용하므로 환자의 순응도를 향상시킬 수 있겠다.

본 연구의 장점은 무작위 배정을 통한 환자, 대조군 연구, 항고혈압제제 사용 불허, 24시간 혈압계를 이용한 항고혈압효과 평가, TPR, SI 이용, 강압도 판정기준을 이용한 것이며, 단점은 연구에 참가한 환자 수가 적으며, 2주간의 짧은 기간으로 항고혈압효과를 평가한 것이다. 추후에 이를 보완한 항고혈압제제와의 비교, 교차분석을 통한 연구, 강압효과를 보인 환자를 추적 조사한 중풍재발 억제효과 등의 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

V. 結 論

중풍환자 1기 고혈압 환자에게 淸血丹 1200mg 을 1일 1회 2주간 투여하여 수축기 혈압이 대조군에 비해 안정적이고 재연성 있게 유의한 하강을 보였으며, 별다른 부작용이 보이지 않았다.

參 考 文 獻

1. Marinkovic S, Badlani G. Voiding and sexual dysfunction after cerebrovascular accidents. *Urology*. 2001;165:359-70.
2. 통계청. 2002 사망원인 통계연보. 2003.
3. Lawrence ES, Coshall C, Dundas R, Stewart J, Rudd AG, Howard R et al. Estimates of prevalence of acute stroke impairments and disability in multiethnic population. *Stroke*. 2001;32:1279-84.
4. Pierre Amarence. Blood pressure and lipid lowering in the prevention of stroke: a note to neurologists. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16:33-8.
5. MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure, antihypertensive treatment and stroke risk. *J Hypertens*. 1994;12(suppl 10):S5-S14.
6. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomized trial. *BMJ*.

- 2002;324:1-5.
7. Kim YS, Jung EA, Shin JE, Chung JC, Yang HK, Kim NJ, Cho KH, Bae HS, Moon SK, Kim DH. Daio-Orengedokuto inhibits HMG-CoA reductase and pancreatic lipase. *Biol Pharm Bull*. 2002;25(11):1442-5.
8. Hwang YS, Shin CY, Huh Y, Ryu JH. Hwangryun-Hae-Dok-tang (Huanglian-Jie-Du-Tang) extract and its constituents reduce ischemia-reperfusion brain injury and neutrophil infiltration in rats. *Life Sci*. 2002;71(18):2105-17.
9. Iijima OT, Takeda H, Matsumiya T. Effects of San' o-shashin-to on the antioxidative mechanism in spontaneous familial hypercholesterolaemic rabbits. *Pharmacol Res*. 2000;41(2):137-41
10. 정기현, 최요섭, 김이동, 김정렬, 정우상, 문상관, 조기호. 淸血丹이 고지혈증 환자의 혈청지질에 미치는 영향. *대한한방내과학회지*. 2003;24(3):543-50.
11. 조기호, 정우상, 박성욱, 문상관, 김영석, 배형섭. 淸血丹의 임상적인 부작용에 대한 연구. *대한한의학회지*. 2003;24(3):45-50.
12. 윤상필, 김이동, 이상호, 김은주, 박영민, 정우상 등. 淸血丹이 중풍환자의 1기 고혈압에 미치는 영향-적정용량을 위한 예비적 연구-. 2004 *대한한방내과학회 춘계학술대회 논문집*.
13. Wallace JD, Levy LL. Blood pressure after stroke. *JAMA*. 1981;246:2177-80.
14. The national high blood pressure education program coordinating committee. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure-the JNC report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
15. Guidelines Committee. 2003 European society of hypertension-european society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hyperten*. 2003;21:1011-53.
16. Omboni S., Parati G., Zanchetti A., Mancia G. Calculation of trough:peak ratio of antihypertensive treatment from ambulatory blood pressure: methodological aspects. *J Hypertens*. 1995;13:1105-12.
17. Rizzoni D., Castellano M., Muiessan ML., Porteri E., Agabiti-Rosei E. Beyond trough:peak ratio : a new index of the smoothness of the antihypertensive effect of a drug. *High Blood Press*. 1997;6:110-5.

18. Parati G., Omboni S., Rizzoni D., Agabiti-Rosei E., and Mancia G. The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens.* 1998;16:1685-91.
19. 김명아, 조주희, 김상현, 김원배, 김철호. 본태성 고혈압 환자에서 Alacepril 의 항고혈압효과를 평가하기 위한 임상 시험, *고혈압.* 2000;6(1):18-25.
20. Progress Collaborative Group, Randomized trial of perindopril based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358:1033-41.
21. Farsang C, Garcia-Puig J, Niegowska J, Baiz AQ, Vrijens F, and Bortman G. The efficacy and tolerability of losartan versus atenolol in patients with isolated systolic hypertension. Losartan ISH Investigators Group. *J Hypertens.* 2000;18(6):795-801.
22. Staessen J, Amery A, Fagard R. Isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens.* 1990;8:393-405
23. Kannel WB. Historic perspectives on the relative contributions of diastolic and systolic blood pressure elevation to cardiovascular risk profile. *Am Heart J.* 1999;138:205-10.
24. Hozawa A, Ohkubo T, Nagai K, Kikuya M, Matsubara M, and Tsuji I et al. Prognosis of isolated systolic and isolated diastolic hypertension as assessed by self-measurement of blood pressure at home: the Ohasama study. *Arch Intern Med.* 2000;160(21):3301-6.
25. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA.* 1991;265(24):3255-64.
26. Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Cells H, Fagard RH. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: further evidence from the systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Am J Cardiol.* 1998;82(9B):20R-22R.
27. Sanae F., Komatsu Y., Amagaya S., Chisaki K., Hayashi H. Effects of 9 kampo medicines clinically used in hypertension on hemodynamic changes induced by theophylline in rats. *Biol Pharm Bull.* 2000;23(6):762-5.
28. 권오을, 남창규, 김호현, 장찬길, 성현재. 黃連解毒湯이 家兔의 血管緊張調節에 미치는 영향. *대한한방내과학회지.* 2003;24(2):220-32.
29. Sanae F., Komatsu Y., Chisaki K., Kido T., Isige A, and Hayashi H. Effects of san'o sashin-to and the constituent herbal medicines on theophylline-induced increase in arterial blood pressure on rats. *Biol Pharm Bull.* 2001;24(10):1137-41.
30. Neutel JM. The importance of 24-h blood pressure control. *Blood Press Monit.* 2001;6(1):9-16.
31. Rizzoni D, Muiesan ML, Salvetti M, Castellano M, Bettoni G, Monteduro C et al. The smoothness index, but not the trough-to-peak ratio predicts changes in carotid artery wall thickness during antihypertensive treatment. *J Hypertens.* 2001;19(4):703-11.
32. Proposed guidelines for the clinical evaluation of antihypertensive drug products(Draft). Rockville. Maryland. FDA division of cardi-renal drug products; 1998. p.4
33. Meredith PA. Role of trough to peak efficacy in the evaluation of antihypertensive treatment *J Hypertens.* 1998;16:S59-S64.
34. Zannad F, Matzinger A, Larche J. Trough/peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *Am J Hypertens.-* 1996;9(7):633-43
35. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42(12):1206-52.
36. Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med.* 1990;150(9):1881-4.