

# Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na parametry zmienności rytmu zatokowego i dyspersję QT u kobiet po menopauzie z chorobą wieńcową

Piotr Bręborowicz<sup>1</sup>, Tatiana Mularek-Kubzdela<sup>1</sup>, Monika Cugowska<sup>1</sup>,  
 Agnieszka Katarzyńska<sup>1</sup>, Marzena Maciejewska<sup>2</sup>, Hanna Wachowiak-Baszyńska<sup>1</sup>,  
 Elżbieta Bręborowicz<sup>3</sup>, Alina Warenik-Szymankiewicz<sup>2</sup>,  
 Romuald Ochotny<sup>1</sup> i Andrzej Cieśliński<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I Klinika Kardiologii Instytutu Kardiologii Akademii Medycznej w Poznaniu

<sup>2</sup>Klinika Endokrynologii Ginekologicznej IGiP Akademii Medycznej w Poznaniu

<sup>3</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu

## The effect of hormone replacement therapy on heart rate variability and QT dispersion in postmenopausal women with coronary artery disease

**Background:** *The aim of this study was to evaluate the effect of hormone replacement therapy (HRT) on heart rate variability (HRV) and QT dispersion (QTd).*

**Material and methods:** *Fifty-six postmenopausal women with proven coronary artery disease (CAD) were enrolled into the study (31 were assigned to HRT and 25 were matched as a control group). Clinically both groups were comparable. All patients had standard 12 lead ECG and 24-hour Holter ECG recordings at the baseline and after 12 months of follow-up.*

**Results:** *After 12-months of follow-up a slight decrease of QTd (ms) in HRT group was noted: from 60 ± 25 ms to 55 ± 17 ms and significant increase in control group was observed: from 58 ± 13 ms to 66 ± 20 ms. QT dispersion was comparable at baseline in both groups, higher (p = 0.094) in control group after 12-month follow-up. The 5 time domain indexes of HRV did not change significantly in any group during follow-up period (HRT vs. control): SDNN — from 117 ± 30 ms to 118 ± 21 ms vs. from 116 ± 27 ms to 112 ± 33 ms; SDNNI — from 46 ± 16 ms to 42 ± 7 ms vs. from 40 ± 10 ms to 40 ± 10 ms; SDANNI — from 106 ± 32 ms to 111 ± 23 ms vs. from 108 ± 27 ms to 105 ± 34 ms; rMSSD — from 28 ± 20 ms to 25 ± 8 ms vs. from 23 ± 8 ms to 26 ± 10 ms; PNN<sub>50</sub> — from 6.6% ± 11% to 5.2% ± 4.9% vs. from 3.9% ± 3.5% to 6.5% ± 7.2%. All above HRV parameters were comparable at baseline and after 12 months follow-up between both groups.*

**Conclusions:** *short term transdermal HRT has no effect on heart rate variability and QT dispersion in women with CAD. (Folia Cardiol. 2003; 10: 649–654)*

**hormone replacement therapy, estrogens, menopause, coronary artery disease, heart rate variability, QT dispersion**

Adres do korespondencji: Dr med. Piotr Bręborowicz

I Klinika Kardiologii IK AM

ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań

Nadesłano: 2.06.2003 r.

Przyjęto do druku: 30.07.2003 r.

Badanie sfinansowano ze środków własnych AM w Poznaniu.

## Wstęp

Wyniki publikowanych w ostatniej dekadzie badań obserwacyjnych i eksperymentalnych sugerują potencjalnie korzystny wpływ hormonalnej terapii zastępczej na układ krążenia [1–3]. Udokumentowano w nich, że estrogeny wywierają korzystny wpływ na motorykę naczyniową poprzez zmniejszenie niedokrwienia mięśnia sercowego [4, 5] oraz modyfikację czynników ryzyka i bezpośredni wpływ na ścianę naczynia (działanie antyproliferacyjne i antyoksydacyjne), zapobiegają i spowalniają proces miażdżycowy. Działanie naczyniorozkurczowe powodowane jest przez efekt podobny do antagonizmu dla wapnia [6–12]. Suma tych działań może prowadzić do poprawy ukrwienia mięśnia sercowego, co wyraża się zmniejszeniem dyspersji QT (QTd, *QT dispersion*) oraz zmianą regulacji autonomicznej, prowadzącą do poprawy parametrów zmienności rytmu zatokowego. W konsekwencji efekty te mogą zmniejszyć częstość arytmii i zdarzeń sercowych. Dotychczas nie ustalono wpływu hormonalnej terapii zastępczej na te parametry, ponieważ wyniki doniesień są sprzeczne [1, 13–16]. Ponadto, w dwóch dużych badaniach, zgodnych z zasadami medycyny opartej na dowodach (*evidence based medicine*), zanegowano sumaryczny korzystny wpływ hormonalnej terapii zastępczej na przebieg choroby wieńcowej [17, 18]. Podobne, negatywne sygnały napłynęły z opracowań badań CARS i *Nurses Health Study* [19, 20].

Celem badań była prospektywna ocena wpływu przezskórnej hormonalnej terapii zastępczej na dyspersję QT w spoczynkowym zapisie EKG, nie-mie niedokrwienie, arytmie oraz zmienność rytmu zatokowego (HRV, *heart rate variability*) w 24-godzinnym zapisie EKG metodą Holtera.

## Materiał i metody

Do badania włączono 56 kobiet po menopauzie z potwierdzoną chorobą wieńcową. Menopauzę określano na podstawie co najmniej 6-miesięcznego okresu od ostatniego krwawienia miesięcznego oraz stwierdzenia stężenia hormonu folikulotropowego (FSH, *follicle-stimulating hormone*) powyżej 30 j./l w surowicy krwi. Chorobę wieńcową potwierdzano za pomocą badania koronarograficznego, w którym stwierdzono ponad 50-procentowe zwężenie średnicy światła co najmniej jednej z głównych gałęzi tętnic wieńcowych. Do pozostałych kryteriów włączenia chorych do badania należały: wiek 50–65 lat, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) poniżej 32, brak przeciwwskazań do leczenia

hormonalnego, świadoma pisemna zgoda pacjentki, brak innej współistniejącej choroby, która mogłaby wpływać na stan ogólny i przeżywalność w ciągu 12-miesięcznej obserwacji. Na przeprowadzenie badania, które sfinansowano ze środków własnych uczelni, uzyskano zgodę Terenowej Komisji Etyki Badań Naukowych przy Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Pacjentki podzielono na dwie grupy. Pierwsze 31 kobiet w wieku 50–65 lat (śr. 57,4 ± 5,4 roku), które zgłosiły się do badania zakwalifikowano do grupy I (leczonej), zaś kolejne 25 w wieku 50–65 lat (śr. 56,2 ± 7,7 roku) — do grupy II (kontrolnej). Obie grupy (leczona *vs.* kontrolna) nie różniły się w zakresie czynników ryzyka wieńcowego (hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie tytoniu, dodatni wywiad rodzinny, BMI), zaawansowania choroby niedokrwiennej serca (CAD, *coronary heart disease*) (przebyty zawał serca, nasilenie dławicy piersiowej i objawów niewydolności serca, obraz angiograficzny). Podobna liczba chorych przebyła rewaskularyzację mięśnia sercowego: w grupie leczonej zabieg przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*) — 48%, zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary angioplasty bypass grafting*) — 19%; a w grupie kontrolnej: PTCA — 32%, CABG — 12%. Przed kwalifikacją do badania oraz przez cały czas aż do jego zakończenia w obu grupach stosowano podobną farmakoterapię podstawową choroby wieńcowej (leki β-adrenolityczne, kwas acetylosalicylowy, blokery kanałów wapniowych, statyny, fibryny, inhibitory konwertazy angiotensyny, azotany). Brak znamienych różnic świadczy o podobieństwie grup w zakresie analizowanych parametrów.

Spoczynkowe badanie elektrokardiograficzne przeprowadzono na początku badania i po 12 miesiącach obserwacji u chorych pozostających w pozycji leżącej aparatem Marquette Case 15 na papierze milimetrowym, z prędkością zapisu 50 mm/s. Rejestrowano 12 standardowych odprowadzeń. Oceniano QTd obliczaną jako różnicę między największą i najmniejszą długością odstępu QT, który mierzono manualnie.

Badanie EKG metodą Holtera wykonywano u wszystkich chorych przed badaniem, i po 12 miesiącach obserwacji. Zapis EKG prowadzono przez 24 godziny (9:00–9:00) za pomocą trójkanałowego rejestratora taśmowego DRG RT300 z 7 elektrodami rejestrującymi. Odczyt prowadzono za pomocą zestawu komputerowego, następnie kardiolog weryfikował wynik. Oceniano występowanie niemego niedokrwienia, arytmie i zmienność rytmu zatoko-

wego. Obliczono następujące parametry analizy czasowej HRV: SDNN — odchylenie standardowe odstępów RR rytmu zatokowego z zapisu całodobowego; SDNNI — średnia z odchyłeń standardowych odstępów RR w kolejnych 5-minutowych przedziałach; SDANNI — odchylenie standardowe średnich wartości odstępów RR w kolejnych 5-minutowych przedziałach; rMSSD — pierwiastek kwadratowy ze średniej z kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR; pNN<sub>50</sub> — odsetek różnic przekraczających 50 ms między kolejnymi odstępami RR.

Chorym w grupie badanej podawano estradiol w dawce 50 mg/d. drogą przezskórną (plastry zmienne 2 razy w tygodniu) oraz doustnie octan medroksyprogesteronu w dawce 5 mg co drugi dzień. Przydzielenie do grup nie było randomizowane. Grupa kontrolna nie otrzymywała placebo.

Opiekę ginekologiczną prowadzono w Klinice Endokrynologii Ginekologicznej przez 12 miesięcy. W ramach oceny ginekologicznej wykonywano ultrasonograficzne badanie narządu rodowego (USG sondą endowaginalną), wymaz z części pochwowej szyjki macicy, ultrasonografię i mammografię gruczołów sutkowych.

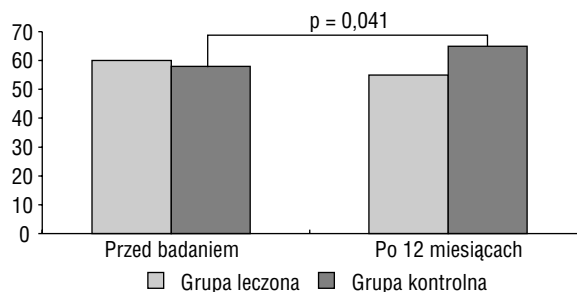
Przed przystąpieniem do wyboru testów statystycznych dla porównań między grupami weryfikowano hipotezę o normalności rozkładu analizowanych cech za pomocą testu Shapiro-Wilka. Wykazano, że rozkłady niemal wszystkich parametrów nie różnią się istotnie od rozkładu normalnego, dlatego też w prezentacji danych zastosowano jako miary położenia i rozrzutu średnią arytmetyczną  $\pm$  odchylenie standardowe, a dla parametrów wykazujących rozkład nienormalny medianę  $\pm$  odchylenie przeciętne.

W celu porównania średnich (lub median), w zależności od charakteru rozkładu zmiennych niepowiązanych, używano testu *t*-Studenta lub testu Manna-Whitneya. Natomiast dla porównań zmiennych powiązanych, stosowano odpowiednio test parametryczny oparty na rozkładzie *t*-Studenta lub test rangowanych znaków Wilcozona. Zależność dwóch cech jakościowych badano za pomocą testu dokładnego Fischera. Za poziom istotności przyjęto 0,05.

W obliczeniach wykorzystano arkusz kalkulacyjny Excel 7.0 oraz pakiet statystyczny CSS Statistica 5.1.

## Wyniki

Początkowo dyspersja QT nie różniła się istotnie w obu grupach. W 12 miesiącu obserwacji stwierdzono nieznaczne zmniejszenie QTd w grupie leczonej hormonalną terapią zastępczą: od wartości po-

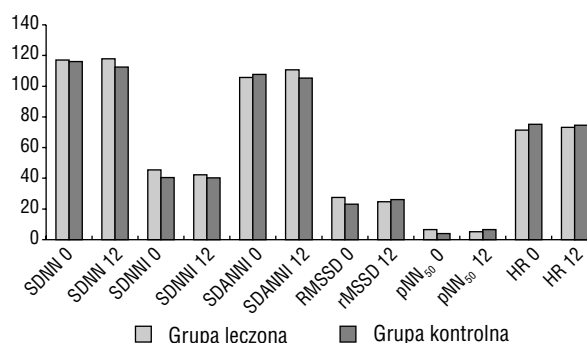


**Rycina 1.** Wartości dyspersji QT w badanych grupach na początku badania i po 12 miesiącach obserwacji

**Figure 1.** QT dyspersion in treated group and in control group before and after 12-month follow-up

czątkowej  $60 \pm 25$  ms do  $55 \pm 17$  ms. W grupie kontrolnej zanotowano istotny wzrost QTd: z  $58 \pm 13$  ms do  $66 \pm 20$  ms ( $p = 0,041$ ). W 12 miesiącu obserwacji QTd była większa w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą leczoną ( $p = 0,094$ ) (ryc. 1).

W obu grupach wartości wybranych parametrów analizy czasowej HRV nie uległy istotnym zmianom w obserwacji rocznej i wynosiły przed badaniem i po jego zakończeniu odpowiednio (grupa leczona *vs.* grupa kontrolna): SDNN —  $117 \pm 30$  ms i  $118 \pm 21$  ms *vs.*  $116 \pm 27$  ms i  $112 \pm 33$  ms; SDNNI —  $46 \pm 16$  ms i  $42 \pm 7$  ms *vs.*  $40 \pm 10$  ms i  $40 \pm 10$  ms; SDANNI —  $106 \pm 32$  ms i  $111 \pm 23$  ms *vs.*  $108 \pm 27$  ms i  $105 \pm 34$  ms; rMSSD —  $28 \pm 20$  ms i  $25 \pm 8$  ms *vs.*  $23 \pm 8$  ms i  $26 \pm 10$  ms; pNN<sub>50</sub> —  $6,6\% \pm 11\%$  i  $5,2\% \pm 4,9\%$  *vs.*  $3,9\% \pm 3,5\%$  i  $6,5\% \pm 7,2\%$ . Różnice między grupami w wartościach tych parametrów przed badaniem i po jego zakończeniu były nieistotne (ryc. 2).



**Rycina 2.** Parametry zmienności rytmu zatokowego w badanych grupach na początku badania (0) i po 12 miesiącach obserwacji (12)

**Figure 2.** Heart rate variability indices in treated group (HTZ) and in control group before (0) and after 12-month follow-up (12)

Epizody niemego niedokrwienia występowały u pojedynczych chorych (u 1 pacjentki w grupie leczonej, u 2 w grupie kontrolnej), co uniemożliwia ocenę statystyczną wyników. Także tylko u kilku kobiet (u 3 w grupie leczonej, u 2 w grupie kontrolnej) występowała liczna i złożona ekstrasystolia komorowa o zbliżonym nasileniu (II i III klasa wg Lowna).

## Dyskusja

W ostatniej dekadzie intensywnie poszukiwano nieinwazyjnych wskaźników prognostycznych u osób z chorobą wieńcową. Takimi wskaźnikami wydawały się QTd i HRV. W licznych doniesieniach wykazano, że zarówno ostre, jak i przewlekłe niedokrwienie mięśnia sercowego powoduje wydłużenie QTd [21, 22] i pogorszenie parametrów HRV [23]. Stwierdzono również, że poprawa ukrwienia miokardium u chorych z CAD (rewaskularyzacja, leczenie farmakologiczne) korzystnie wpływa na analizowane parametry [24–26].

W badanej populacji nie zaobserwowano istotnej zmiany QTd w grupie leczonej, natomiast w grupie kontrolnej stwierdzono istotne jej wydłużenie. Może to stanowić korzystny prognostycznie czynnik w grupie poddanej hormonalnej terapii zastępczej, gdyż uważa się, że wydłużenie QTd jest związane ze zwiększonym zagrożeniem wystąpienia groźnych dla życia zaburzeń rytmu serca

[27–30]. Nie stwierdzono natomiast wpływu przezskórnej hormonalnej terapii zastępczej na wybrane parametry analizy czasowej HRV.

Niewielki, ale korzystny wpływ działania estrogenów na QTd oraz brak wpływu na parametry HRV może być wynikiem małej dawki estrogenu, jednak większe dawki powodują znacznie więcej działań niepożądanych. Wpływ na wyniki może mieć również dość długi czas między wdrożeniem hormonalnej terapii zastępczej a wygaśnięciem funkcji wydzielniczej jajników — średni wiek chorych  $57,4 \pm 5,4$  roku. Zrównoważenie terapii estrogenowej syntetycznym gestagenem również mogło osłabić ich wpływ, co potwierdzają wyniki innych badaczy [1, 31–34].

Pomimo zachęcających wyników, obecnie nie stosuje się oceny parametrów HRV i QTd w codziennej praktyce klinicznej. Wiąże się to z brakiem wystandaryzowanej metodyki pomiarów, niezadawalającą powtarzalnością oraz brakiem wyraźnych zakresów wartości prawidłowych. Ponadto doniesienia na temat wartości prognostycznej tych parametrów są często sprzeczne [35, 36].

## Wnioski

U kobiet z chorobą wieńcową krótkotrwała, skojarzona przezskórna hormonalna terapia zastępcza nie wpływa istotnie na dyspersję QT oraz na zmienność rytmu zatokowego ocenianego w 24-godzinnym zapisie EKG metodą Holtera.

## Streszczenie

### Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na HRV i QTd u kobiet z CAD

**Wstęp:** *Celem pracy była prospektywna ocena wpływu przezskórnej hormonalnej terapii zastępczej na zmienność rytmu zatokowego i dyspersję QT (QTd).*

**Materiał i metody:** *Do badania włączono 56 kobiet po menopauzie (grupa leczona hormonalną terapią zastępczą — 31 kobiet, grupa kontrolna — 25 kobiet) z chorobą wieńcową potwierdzoną angiograficznie. Obie grupy były porównywalne pod względem czynników ryzyka oraz zaawansowania choroby wieńcowej. U wszystkich chorych wykonywano na początku i po 12 miesiącach obserwacji standardowe badanie EKG i badanie metodą Holtera.*

**Wyniki:** *W 12 miesiącu obserwacji stwierdzono nieznaczne zmniejszenie QTd w grupie leczonej z  $60 \pm 25$  ms do  $55 \pm 17$  ms, natomiast znamienny wzrost w grupie kontrolnej: do  $58 \pm 13$  ms do  $66 \pm 20$  ms. Dyspersja QT była porównywalna w obu grupach wyjściowo, a większa ( $p = 0,094$ ) w grupie kontrolnej po 12 miesiącach obserwacji. Wartości wybranych pięciu parametrów analizy czasowej HRV nie zmieniły się istotnie w żadnej z grup (oceniano SDNN, SDNNI, SDANNI, rMSSD i PNN<sub>50</sub>). Różnice pomiędzy grupami w zakresie parametrów HRV przed badaniem, jak i po jego zakończeniu były nieistotne.*

**Wnioski:** *Krótkotrwała przeskórna hormonalna terapia zastępcza nie wpływa istotnie na zmienność rytmu zatokowego i dyspersję QT u kobiet z chorobą wieńcową.* (Folia Cardiol. 2003; 10: 649–654)

**hormonalna terapia zastępcza, estrogeny, menopauza, choroba niedokrwienna serca, zmienność rytmu zatokowego, dyspersja QT**

### Piśmiennictwo

1. Barret-Connor E., Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease and other considerations. *Ann. Rev. Public. Health* 1998; 19: 55–72.
2. Grady D., Rubin S., Petitti D. i wsp. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann. Intern. Med.* 1992; 117: 1016–1037.
3. Stampfer M., Colditz G. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev. Med.* 1991; 20: 47.
4. Rosano G., Peters N., Lefroy D. 17- $\beta$ -Estradiol therapy lessens angina in postmenopausal women with syndrome X. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 1500–1505.
5. Rosano G., Sarrel P., Poole-Wilson P., Collins P. Beneficial effect of oestrogen on exercise-induced myocardial ischaemia in women with coronary artery disease. *Lancet* 1993; 342: 133–136.
6. Collins P., Rosano G., Sarrel P. i wsp. 17- $\beta$ -estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction in women but not men with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 24–30.
7. Gilligan D., Badar D., Panza J., Quyyumi A., Cannon R. Effects of estrogen replacement therapy on peripheral vasomotor function in postmenopausal women. *Am. J. Cardiol.* 1995; 75: 264–268.
8. Konukoglu D., Serin O., Yelke H. Effects of hormone replacement therapy on plasma nitric oxide and total thiol levels in postmenopausal women. *J. Toxicol. Environ. Health.* 2000; 60: 81–87.
9. Perregaux D., Chaudhuri A., Mohanty P. i wsp. Effect of gender differences and estrogen replacement therapy on vascular reactivity. *Metabolism* 1999; 48: 227–232.
10. Rifici V., Khachadurian A. The inhibition of low-density lipoprotein oxidation by 17- $\beta$ -estradiol. *Metabolism* 1992; 41: 1110–1114.
11. Sbarouni E., Kyriakides., Kremastinos D. Effect of intracoronary estrogen on coronary collateral blood flow velocity. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 666–669.
12. Sbarouni E., Kyriakides Z., Antoniadis A., Kremastinos D. Acute hemodynamic effects of estrogen administration in postmenopausal women. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80: 532–535.
13. Kleiger R., Miller I., Bigger J., Moss A. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 156–262.
14. Lee T., Su-S., Lee-Y. Effect of estrogen on ventricular repolarization in menopausal patients with syndrome X and effects of nicorandil. *Am. J. Cardiol.* 1999; 84: 65–69.
15. Rosano G., Patrizi R., Leonardo F. Effect of estrogen replacement therapy on heart rate variability and heart rate in healthy postmenopausal women. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80: 815–817.
16. Sbarouni E., Zarvalis E., Kyriakides Z., Kremastinos D. Absence of effects of short-term estrogen replacement therapy on resting and exertional QT and QTc dispersion in postmenopausal women with coronary artery disease. *PACE* 1998; 21: 2392–2395.
17. Hulley S., Grady D., Bush T. i wsp. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research. *JAMA* 1998; 280: 605–613.
18. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–333.
19. Alexander P., Newby K., Hellkamp A. i wsp. Initiation of hormone replacement therapy after acute myocardial infarction is associated with more cardiac events during follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 1–7.
20. Grodstein F., Manson J., Stampfer M. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the Nurses Health Study. A prospective, observational study. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 1–8.
21. Dilaveris P., Andrikopoulos G., Metaxas G. i wsp. Effects of ischemia on QT dispersion during spontaneous anginal episodes. *J. Electrocardiol.* 1999; 32: 199–206.
22. Roukema G., Singh J., Meijs M., Carvalho C., Hart G. Effect of exercise-induced ischemia on QT interval dispersion. *Am. Heart. J.* 1998; 135: 88–92.

23. Huikuri H., Jokinen V., Syvanne M. i wsp. Heart rate variability and progression of coronary atherosclerosis. *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 1979–1985.
24. Aytemir K., Bavafa V., Ozer N., Aksoyek S., Oto A., Ozmen F. Effect of balloon inflation-induced acute ischemia on QT dispersion during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin. Cardiol.* 1999; 22: 21–24.
25. Schneider C., Voth E., Baer F. i wsp. QT dispersion is determined by the extent of viable myocardium in patients with chronic Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 3913–3920.
26. Szydło K., Trusz-Gluza M., Drzewiecki J. i wsp. Correlation of heart rate variability parameters and QT interval in patients after PTCA of infarct related coronary artery as an indicator of improved autonomic regulation. *PACE* 1998; 21: 2407–2410.
27. Puljevic D., Smalcelj A., Durakovic Z., Goldner V. Effects of postmyocardial infarction scar size, cardiac function, and severity of coronary artery disease on QT interval dispersion as a risk factor for complex ventricular arrhythmia. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1998; 21: 1508–1516.
28. Stoletniy L., Pai S., Platt M., Torres V., Pai R. QT dispersion as a noninvasive predictor of inducible ventricular tachycardia. *J. Electrocardiol.* 1999; 32: 173–177.
29. Yu G., Cheng I., Zhao S., Zhuang H., Cai X. Clinical significance of QT dispersion after exercise in patients with previous myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 1998; 65: 255–260.
30. Zabel M., Klingenhoben T., Franz M., Hohnloser S. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: results of a prospective, long-term follow-up study. *Circulation* 1998; 97: 2543–2550.
31. Kim C., Min Y., Ryu W. i wsp. Effect of hormone replacement therapy on lipoprotein (a) and lipid levels in postmenopausal women. Influence of various progestogens and duration of therapy. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 1693–1700.
32. Hanke H., Hanke S., Bruck B. i wsp. Inhibition of the protective effect of estrogen by progesterone in experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1996; 121: 129–138.
33. Rosano G., Webb C., Chierchia S. i wsp. Natural progesterone, but not medroxyprogesterone acetate, enhances the beneficial effect of estrogen on exercise-induced myocardial ischemia in postmenopausal women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 2154–2159.
34. Adams M., Register T., Golden D., Wagner J., Williams J. Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine estrogens on coronary artery atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 217–221.
35. Malik M., Batchvarov V. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 1749–1766.
36. Huikuri H., Makikallio T. Heart rate variability in ischemic heart disease. *Auton. Neurosci.* 2001; 90: 95–100.