Original Articles Korean Circulation J 2001;31(11):1194-1199

폐경기 증후군 환자에서 호르몬 치료 전후로 평가한 심박수 변이도의 변화

성균관대학교 의과대학 마산삼성병원 내과학교실[1]
성균관대학교 의과대학 내과학교실, 삼성서울병원 심장혈관센터[2]
성균관대학교 의과대학 산부인과학교실[3]
오주현[1] · 김준수[2] · 윤병구[3] · 이성윤[1] · 김진구[2] · 이상철[2] · 권현철[2]
박승우[2] · 김덕경[2] · 이상훈[2] · 홍경표[2] · 박정의[2] · 서정돈[2] · 이원로[2]

Changes of Heart Rate Variability in Patients with Postmenopausal Syndrome after Hormonal Replacement Treatment

Ju Hyeon Oh, MD[1], June Soo Kim, MD[2], Byung-Koo Yoon, MD[3], Sung Yun Lee, MD[1], Jin Ku Kim, MD[2], Sang-Chol Lee, MD[2], Hyeon-Cheol Gwon, MD[2], Seung Woo Park, MD[2], Duk-Kyung Kim, MD[2], Sang Hoon Lee, MD[2], Kyung Pyo Hong, MD[2], Jeong Euy Park, MD[2], Jung Don Seo, MD[2] and Won Ro Lee, MD[2]

[1]Department of Medicne, Masan Samsung Hospital, Masan, [2]Division of Cardiology, Cardiac & Vascular Center, Department of Medicne, [3]Department of Gynecology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Climacteric women often suffer from vasomotor symptoms. These symptoms are thought to be related to an imbalance of autonomic control of the cardiovascular system and are effectively controlled with hormonal replacement therapy. Heart rate variability (HRV) reflects the autonomic integration of the cardiovascular system. In this study, we attempted to compare the HRV indices of postmenopausal women before and after hormonal replacement therapy. **Subjects and Methods** : Eighteen patients with postmenopausal syndrome (mean age : 53±4 years) received estrogen and/or progesterone replacement therapy. They underwent 24-hour ambulatory electrocardiographic monitoring at baseline and after the early period of therapy (mean : 112±19 days) and eleven patients underwent the examination after the later period of therapy (mean 213±23 days). HRV was analyzed over a full 24-hour period, using time and frequency domain para-meters. **Results** : No statistically significant HRV change was observed during the early period of therapy. However, during the later therpy period , HRV indices such as rMSSD[from 27.6 to 31.3 (msec)], HF[from 4.8 to 5.05 ln (ms^2)], LF/HF ratio (from 1.17 to 1.12) were significantly changed (p value<0.05). **Conclusion** : HRV was significantly changed in postmenopausal women during the later period of hormonal replacement therapy. **(Korean Circulation J 2001;31(11):1194-1199)**

KEY WORDS : Stent · Coronary artery disease · Intravascular ultrasound.

논문접수일 : 2001년 7월 23일
심사완료일 : 2001년 9월 27일
교신저자 : 윤병구, 135-710 서울 강남구 일원동 50 성균관대학교 의과대학 산부인과학교실
전화 : (02) 3410-3512 · 전송 : (02) 3410-0044 · E-mail : bkyoon@smc.samsung.co.kr

서 론

심박수 변이도(Heart rate variability)는 심장에 영향을 주는 자율신경계의 활성도를 반영하는 지표[1-5]로 인식되고 있다. 남녀 간에 심혈관계 자율신경계의 조절 기능의 차이가 있으며, 이는 압수용체반사 민감도의 차이, 체위 변화에 따른 심박동수 변화, low frequency(LF) 지표 및 high frequency(HF) 지표 변화의 차이, 체내 호르몬과의 관련성 등에 의할 것이라고 생각되고 있다.[6-9] 폐경 후 여성에서 나타나는 폐경기 증후군의 증상은 체내 호르몬 변화로 초래된 자율 신경계의 변화와 관련이 있다고 알려져 있다.[10-16] 이러한 증상은 호르몬 대체 요법에 의해 호전이 된다. 심박수 변이도는 관상 동맥 질환을 가진 환자에서 돌연사, 부정맥에 의한 사망 등의 결과를 예측하는 지표로도 사용되고 있지만,[1)2)17-22] 폐경기 여성에서 호르몬 대체 요법에 의해 심박수 변이도의 변화가 초래되는지에 관하여서는 많이 알려져 있지 않다.[23-25] 국내에서는 아직 이에 관한 보고가 없는 실정이다.

본 연구는 폐경기 증후군 환자에서 증상 개선을 위하여 사용하는 호르몬 치료 전후로 체내 자율신경계의 불균형이 개선되는지를 심박수 변이도로 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

대상 환자군

1996년 7월부터 1998년 3월까지 삼성서울병원 부인과 외래 방문시 폐경기 증후군으로 진단되고 관상동맥 질환, 동맥경화성 질환, 당뇨병 등의 체내 자율신경계에 대한 영향을 주는 질환이 없는 환자 중에 호르몬 치료 전 후로 24시간 활동중 심전도 검사를 받은 21명을 대상으로 하였다. 그 중 2명은 심박수 변이도 분석에 영향을 줄 수 있는 신경과, 정신과 약물을 복용하였고, 1명은 24시간 활동중 심전도 검사 중 빈번한 심방성 빈맥이 발생하여 분석 대상에서 제외하였다. 폐경기 증후군은 폐경 후 여성에서 문진 및 이학적 검사상 열성 홍조, 신경 과민, 불면증, 우울증, 두통 등의 증상이 있거나 비뇨생식기 위축에 따른 질 건조증, 질출혈, 성교곤란증 등의 증상이 있을 때 진단하였다.

환자군의 연령은 53±4세(범위 49 65세)였으며, 동반 질환은 긴장성 두통이 1명, 고지혈증이 1명이었고 나머지 환자에서는 다른 질환이 없었다. 대상 환자 18명 중 에스트로겐(conjugated equine estrogen 0.625 mg) 단독요법은 6명, 에스트로겐과 프로게스테론(medroxy-progestrone acetate 2.5 mg) 병합 요법은 12명에서 시행되었다. 호르몬 치료시 투여 방법은 경구 투여가 13명, 팻취(17β-estradiol)를 이용한 경우가 3명, 팻취와 프로게스테론 경구 투여를 병합한 경우가 2명이었다(Table 1).

호르몬 치료 3개월(평균 112±19일) 후, 6개월(평균 213±23일) 후에 각각 HRV 검사를 실시하였다. 6개월 후까지 검사에 참여한 사람은 11명이었다.

24시간 활동중 심전도 검사와 심박수 변이도(HRV) 지표 분석

24시간 활동중 심전도는 오전에 부착하여 24시간이 경과한 다음날 오전에 제거하였다. 활동중 심전도를 시행하는 동안에는 일상적이고 가벼운 활동만 할 것과 심혈관계에 영향을 미칠 수 있는 약물이나 음식의 섭취를 금하였다. 또한 검사하는 동안에 발현되는 증상이나 일상 생활에 대하여 일기장에 기록하게 하였다. 24시간 활동중 심전도는 3 lead를 사용하여 Marquette사의 tape recorder로 기록하였다.

측정된 심전도 기록은 Marquette HRV analysis system(Version 002A)을 이용하여 time domain 지표와 frequency domain 지표를 사용하여 비교 분석하였다(Table 2).

통 계

HRV 지표를 포함한 모든 측정치는 평균 표준오차(mean standard error of mean)로 표시하였다. 호르몬 치료 전후로 비교분석은 SPSS(for Windows, version 8.0) 통계 프로그램을 이용하여 Wilcoxon matched-

Table 1. Clinical characteristics of study population (N=18)

Mean age	53±4 years (range ; 49 - 65 years)
Early period of therapy (n=18)	112±19 days (range ; 76 - 146 days)
Late period of therapy (n=11)	213±23 days (range ; 186 - 252 days)
Therapeutic agent	Estrogen (n=6) Estrogen+Progestrone (n=12)
Mode of therapy	Oral agent (n=13) Patch (n=3) Combination of oral agent and patch (n=2)

Table 2. Time and frequency domain indices of heart rate variability

Variable	Units	Description
Mean NN	msec	Mean of all coupling intervals between normal beats (NN intervals)
SDNN	msec	Standard deviation of all NN intervals
SDANN	msec	Standard deviation of mean NN intervals in all 5-minute segments of entire recording
SD	msec	Mean of all 5-minute standard deviation of NN intervals
rMSSD	msec	Root-mean square of difference of adjacent NN intervals
pNN50	%	Proportion of adjacent NN intervals more than 50 msec different
Total power	ln (ms^2)	Standard deviation from all frequencies 0.01 - 1.00 Hz
Low frequency (LF)	ln (ms^2)	Standard deviation from all frequencies 0.04 - 0.15 Hz
High frequency (HF)	ln (ms^2)	Standard deviation from all frequencies 0.15 - 0.40 Hz
LF/HF ratio		Ratio of power in LF/HF

LF : low frequency, HF : high frequency

Table 3. Changes of HRV indices after early period of hormonal replacement treatment (N=18)

HRV indices	Before treatment	Early period of treatment	p
Mean NN (msec)	844±72	863±70	NS
SDNN (msec)	134±23	139±34	NS
SDANN (msec)	124±24	127±34	NS
SD (msec)	50.3±6.4	50.1±8.0	NS
rMSSD (msec)	28.8±5.3	30.0±5.6	NS
pNN50 (%)	8.48±4.5	9.76±4.6	NS
Total frequency (ln(ms^2))	6.78±0.26	6.73±0.33	NS
LF (ln(ms^2))	5.67±0.28	5.56±0.39	NS
HF (ln(ms^2))	4.85±0.41	4.87±0.37	NS
LF/HF ratio	1.17±0.07	1.14±0.07	NS

Mean±SEM, NS : not significant, HRV : heart rate variability, LF : low frequency, HF : high frequency

Table 4. Changes of HRV indices after late period of hormonal replacement treatment (N=11)

HRV indices	Before treatment	Late period of treatment	p
Mean NN (msec)	842±78	874±91	NS
SDNN (msec)	132±24	141±16	NS
SDANN (msec)	122±24	131±15	NS
SD (msec)	48.7±5.6	50.6±7.2	NS
rMSSD (msec)	27.6±5.5	31.3±6.9	0.038
pNN50 (%)	7.81±4.77	11.30±6.70	NS
Total frequency (ln(ms^2))	6.71±0.24	6.81±0.28	NS
LF (ln(ms^2))	5.58±0.24	5.64±0.35	NS
HF (ln(ms^2))	4.80±0.45	5.05±0.41	0.028
LF/HF ratio	1.17±0.07	1.12±0.07	0.024

Mean±SEM, NS : not significant, HRV : heart rate variability, LF : low frequency, HF : high frequency

pairs signed ranks test를 시행하였으며 통계학적 유의성 판정은 p 값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 하였다.

결 과

호르몬 치료 초기 HRV 지표 변화 분석

24시간 활동중 심전도 검사를 통해 측정한 HRV의 time domain 지표와 frequency domain 지표는 호르몬 치료 전, 후에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

호르몬 치료 후기 HRV 지표 변화 분석

Time domain 지표 중 mean NN, SDNN, SDANN, SD, pNN50은 유의한 변화가 없었다. 하지만 rMSSD는 치료 전 27.6±5.5 msec에서 치료 후기에는 31.3±6.9 msec로 유의(p=0.038)하게 증가하였다(Table 4).

Frequency domain 지표 중 TF, LF는 유의한 변화가 없었다. HF는 치료 전 4.8±0.45 ln(ms^2)에서 5.05±0.41 ln(ms^2)로 유의(p=0.028)하게 증가하였고, LF/HF ratio도 1.17±0.07에서 1.12±0.07로 유의(p=0.024)하게 감소하였다(Table 4).

즉, 부교감신경계의 활성도 지표인 rMSSD, HF 지표가 증가되고 교감신경계의 활성도 지표인 LF/HF가 감소되어 대조군과의 비교가 없어 정확히 평가할 수는 없지만 부교감신경계의 활성도가 호전되는 검사 결과를 보였다.

고 찰

폐경기 여성은 혈관운동 장애에 의한 열성 홍조 등의

증상을 빈번하게 호소한다. 이러한 증상은 자율신경계의 불안정성에 기인하고 여성 호르몬 대체요법에 의해 비교적 효과적으로 조절이 된다. 남녀 간에 자율신경계 조절에는 차이가 있는 것으로 알려지고 있다. 남자에 비해서 여자에서 압수용체반사 민감도가 낮고, HRV 지표 중 LF가 낮고, HF가 높으며 LF/HF ratio가 낮은 것으로 보고되고 있다. 또한 기립 시 심박수 증가에서 둔화된 반응을 나타내었다.[6-9] 폐경 후 여성에서 HRV의 감소가 나타난다고 보고되고 있으며, Brockbank 등[26]은 HRV는 폐경 후 바로 감소해서 이후 수년간 별 변화가 없다고 보고하였다.

Huikuri 등[6]은 1996년 에스트로겐 치료군에서 치료하지 않은 군보다 HRV가 증가함을 보고하였고, 1997년 Rosano 등[23]은 호르몬 치료 후에 치료 전에 비해서 HRV가 증가하고, 이러한 효과는 치료 1개월째 보다는 4개월째 더 두드러짐을 보고하였다. 하지만 1999년 Christ 등[24]은 에스트로겐 치료군과 대조군 사이에 HRV가 차이가 없고, 에스트로겐과 프로게스테론 병합 치료 환자군에서 오히려 HRV가 감소함을 보고하였다. Virtanen 등[25]은 에스트로겐 치료 후에 심박수는 감소하지만 HRV는 변화하지 않는다고 보고하였다.

본 연구에서 폐경 후 여성은 호르몬 치료 초기에는 HRV 지표의 변화가 없었다. 하지만 호르몬 치료 후기에는 HRV 지표의 변화가 있었다. Time frequency 지표 중 부교감신경의 활성도를 가장 예민하게 반영하는 rMSSD가 유의하게 증가하였다. Frequency domain 지표 중 부교감 신경의 활성도를 반영하는 HF의 증가, LF/HF의 감소가 나타났다. 즉, 호르몬 치료 후기에 증가된 HRV를 나타내어 Huikuri 등[6]과 Rosano 등[23]의 연구와 유사한 결과를 나타내었다. Virtanen 등[25]은 HRV의 개인간의 편차를 지적하면서 환자 자신이 대조군이 되는 위약 대조 교차 계획법(placebo controlled, cross-over design)으로 연구를 하였고, 그 결과 기존의 Huikuri 등과 Rosano 등[23]의 연구와는 달리 심박수는 감소하여 미주신경의 활성화를 나타내지만 HRV는 변화하지 않는다고 보고하였다. 하지만 호르몬 치료 중에 LF/HF ratio가 증가된 경향($p=0.069$)을 나타내었다고 지적하였다. Virtanen 등[25]의 연구가 잘 고안되기는 했지만, 호르몬 치료 후 3개월째 HRV를 측정했는데, 본 연구에서도 치료 초기(평균 112일)에는 HRV 변화가 없었으나 치료 후기(평균 213일)에 HRV의 변화를 나타냈고, Rosano 등[23]의 연구에서도 HRV 지표 중 1개월째 보다는 4개월째 HRV 변화가 두드러졌으며, 1개월째 변화가 없던 지표들이 4개월째 모두 변화를 나타내었다. 좀더 장기적으로 추적 후 HRV 변화를 측정할 필요가 있었다고 생각된다.

Christ 등[24]은 에스트로겐과 프로게스테론 병합 치료 환자군에서 time frequency 지표 중 pNN50, rMSSD가 감소하고, frequency domain 지표 중 total frequency(TF)가 감소되어서, 오히려 HRV가 감소한다고 보고했는데, 이 연구에서는 호르몬 치료 시작 전에 대조군과 치료 예정 군간의 HRV가 유사하다는 증거가 없으며, 부교감신경계의 활성도를 제일 잘 반영하는 HF, LF/HF ratio에 대한 자료가 없어 연구 결과를 해석하는데 신중을 기해야 하겠다.

본 연구의 제한점은 첫째, 에스트로겐 팻취를 단독으로 사용한 Virtanen 등[25]과 Rosano 등[23]의 연구와 달리 에스트로겐을 단독 투여한 군과 프로게스테론과 병합 치료한 군이 섞여 있다는 것이다. 대상군이 적어 양군간의 통계적인 비교는 곤란하였다. 프로게스테론의 HRV에 대한 연구가 필요하겠다. 둘째, 호르몬 투여 방법을 통일하지 않고 경구 또는 팻취로 자유롭게 하였다는 것이다. 이는 폐경기 증후군 치료에서 안면 홍조, 불면증, 초조, 불안 등의 증세 호전에서 양자간의 차이가 없다는 것에 근거했지만[27][28] HRV에 대한 양자간의 영향에 대한 비교가 필요하리라 생각된다. 셋째, 호르몬 치료 전에 유사한 HRV를 나타내는 대조군이 없었고, 이중 맹검 위약 대조(double blind, placebo controlled) 연구가 아니었다는 점이다. 폐경기 증후군으로 증상이 있어 병원에 내원한 환자를 대상으로 했기 때문에 대조군을 설정하는데 어려움이 있었다. 넷째, 열성 홍조 등의 혈관운동장애 증상이 1개월에서 3개월 내에 호전된다고 알려져 있는데, 이는 본 연구에서의 나타난 HRV의 변화보다 빠르다. Rosano 등[23]의 연구에서 HRV의 변화와 증상 호전 간에는 상관관계는 발견하지 못하였는데, 본 연구에서는 환자 증상과 HRV 변화와의 관계에 대해서는 조사를 하지 못하여 이에 대한 추가적인 연구가 필요하리라 생각된다.

결론으로 본 연구에서 폐경기 증후군 환자에서 호르몬 투여시 HRV의 증가를 관찰할 수 있어 자율신경계 활성도에 영향을 미치는 것을 알 수 있었다. 하지만 HRV가 관상동맥질환을 가진 환자에서 심인성 사망을 예측하

는데 유용한 지표이지만, 증가된 HRV가 호르몬 대체 요법 환자에서 심혈관 질환 예방에 효과가 있는지는 좀 더 연구가 필요하다. 더욱이 과거의 관찰적 연구 및 통합 분석(meta-analysis) 결과에 따르면 에스트로겐 대체 요법이 심혈관계 질환 예방에 유용하다고 보고되었지만,[29-31] 전향적인 HERS trial[32]에 따르면 에스트로겐과 프로게스테론 병합 요법의 심혈관 질환 예방에 대한 효과가 없는 것으로 보고되어 향후 호르몬 대체 요법과 심혈관 질환 간의 관계에 대한 연구 결과가 필요할 것으로 판단이 된다.

요 약

배경 및 목적 :

폐경 후 여성에서 나타나는 폐경기 증후군의 증상은 체내 호르몬 변화로 초래된 자율 신경계의 변화와 관련이 있다고 생각되고, 이러한 증상은 호르몬 대체 요법에 의해 효과적으로 조절된다. 본 연구는 폐경기 증후군 환자에서 증상 개선을 위하여 사용하는 호르몬 치료 전후로 체내 자율신경계의 불균형이 개선되는지를 심박수 변이도로 평가하고자 하였다.

방 법 :

1996년 7월부터 1998년 3월까지 삼성서울병원 부인과 외래 방문시 폐경기 증후군 환자로 진단된 환자 중 내과적인 특이 병력이 없고, 호르몬 치료 전, 후로 24시간 활동중 심전도 검사를 받은 18명을 대상으로 하여 치료 전, 치료 3개월, 6개월 후에 HRV 지표를 측정하여 분석하였다. 대상 환자 18명 중 에스트로겐 단독요법은 6명, 에스트로겐과 프로게스테론 병합 요법은 12명에서 시행되었다.

호르몬 치료시 투여 방법은 경구 투여가 13명, 팻취를 이용한 경우가 3명, 양자를 병용한 경우가 2명이었다.

결 과 :

호르몬 치료 초기에 24시간 활동중 심전도 검사를 통해 측정한 HRV의 time domain 지표와 frequency domain 지표는 호르몬 치료 전, 후에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 호르몬 치료 후기에 측정한 time domain 지표 중 rMSSD는 치료 전 27.6±5.5 msec에서 치료 후기에는 31.3±6.9 msec로 유의(p=0.038)하게 증가하였다. Frequency domain 지표 중 HF는 치료 전 4.8±0.45 ln(ms^2)에서 5.05±0.41 ln(ms^2)로 유의(p=0.028)하게 증가하였고, LF/HF ratio도 1.17±0.07에서 1.12±0.07로 유의(p=0.024)하게 감소하였다.

결 론 :

폐경기 증후군 환자에서 호르몬 대체 요법 후에 HRV의 증가를 관찰할 수 있었다.

중심 단어 : 심박동수 ; 폐경기 ; 호르몬 대체 요법.

본 논문의 요지는 1998년도 추계 순환기 학술대회에서 구연 발표되었음.

REFERENCES

1) Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation 1996;93:1043-65.*
2) American College of Cardiology Cardiovascular Technology Assessment Committee. *Heart rate variability for risk stratification of life-threatening arrhythmias. J Am Coll Cardiol 1993;22:948-50.*
3) Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. *Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. Science 1981;213:220-2.*
4) Kleiger RE, Bigger JT, Bosner MS, Chung MK, Cook JR, Rolnitzky LM, Steinman R, Fleiss JL. *Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. Am J Cardiol 1991;68:626-30.*
5) Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ. *Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. Am J Physiol 1985;248:H151-3.*
6) Huikuri HV, Pikkujamsa SM, Airaksinen KE, Ikaheimo MJ, Rantala AO, Kauma H, Lilja M, Kesaniemi YA. *Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects. Circulation 1996;94:122-5.*
7) Liao D, Barnes RW, Chambless LE, Simpson RJ Jr, Sorlie P, Heiss G. *Age, race, and sex differences in autonomic cardiac function measured by spectral analysis of heart rate variability: the ARIC study. Am J Cardiol 1995; 76:906-12.*
8) Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Schneider WJ, Stein PK. *RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. Circulation 1995;91:1936-43.*
9) Molgaard H, Hermansen K, Bjerregaard P. *Spectral components of short-term RR interval variability in healthy subjects and effects of risk factors. Eur Heart J 1994;15: 1174-83.*
10) Owens JF, Stoney CM, Matthews KA. *Menopausal status influences ambulatory blood pressure levels and blood pressure changes during mental stress. Circulation 1993; 88:2794-802.*

11) Freedman RR, Sabharwal SC, Desai N. *Sex differences in peripheral vascular adrenergic receptors. Circ Res 1987; 61:581-5.*
12) Altura BM. *Sex as a factor influences the responsiveness of arterioles to catecholamines. Eur J Pharmacol 1972; 20:261-5.*
13) Kronenberg F, Cote LJ, Linkie DM, Dyrenfurth I, Downey JA. *Menopausal hot flushes: thermoregulatory, cardiovascular and circulating catecholamine and LH changes. Maturitas 1984;6:31-43.*
14) Brockbank CL, Chatterjee F, Bruce SA, Woledge RC. *Heart rate and its variability change after the menopause. Exp Physiol 2000;85:327-30.*
15) De Meersman RE, Zion AS, Giardina EG, Weir JP, Lieberman JS, Downey JA. *Estrogen replacement, vascular distensibility, and blood pressures in postmenopausal women. Am J Physiol 1998;274:H1539-44.*
16) Saeki Y, Atogami F, Hiraishi M, Furuta N, Yoshizawa T. *Impairment of autonomic function induced by posture change in postmenopausal women. J Womens Health 1998; 7:575-82.*
17) Copie X, Hnatkova K, Staunton A, Fei L, Camm AJ, Malik M. *Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction: result of a two-year follow-up study. J Am Coll Cardiol 1996;27:270-6.*
18) Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. *Autonomic nervous system and sudden cardiac death: experimental basis and clinical observation for post-myocardial infarction risk stratification. Circulation 1992;85:I77-91.*
19) La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. *Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. Lancet 1998;351:478-84.*
20) Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennett ED, Vard DE, Camm AJ. *Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. J Am Coll Cardiol 1991;18:687-97.*
21) Malik M, Camm AJ. *Heart rate variability and clinical cardiology. Br Heart J 1994;71:3-6.*
22) van Ravenswaaij-Arts CM, Kollee LA, Hopman JCW, Stoelinga GB, van Geijn HP. *Heart rate variability. Ann Intern Med 1993;118:436-47.*
23) Rosano GM, Patrizi R, Leonardo F, Ponikowski P, Collins P, Sarrel PM, Chierchia SL. *Effect of estrogen replacement therapy on heart rate variability and heart rate in healthy postmenopausal women. Am J Cardiol 1997; 80:815-7.*
24) Christ M, Seyffart K, Wehling M. *Attenuation of heart-rate variability in postmenopausal women on progestin-containing hormone replacement therapy. Lancet 1999; 353:1939-40.*
25) Virtanen I, Polo O, Polo-Kantola P, Kuusela T, Ekholm E. *The effect of estrogen replacement therapy on cardiac autonomic regulation. Maturitas 2000;37:45-51.*
26) Brockbank CL, Chatterjee F, Bruce SA, Woledge RC. *Heart rate and its variability change after menopause. Exp Physiol 2000;85:327-30.*
27) Steingold KA, Laufer L, Chetkowski RJ, DeFazio JD, Matt DW, Meldrum DR, Judd HL. *Treatment of hot flushes with transdermal estradiol administration. J Clin Endocrinol Metab 1985;61:627-32.*
28) Padwick ML, Endacott J, Whitehead MI. *Efficacy, acceptability, and metabolic effects of transdermal estradiol in the management of postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 1985;152:1085-91.*
29) Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernster VL, Cummings SR. *Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. Ann Intern Med 1992;117:1016-37.*
30) Col NF, Pauker SG, Goldberg RJ, Eckman MH, Orr RK, Ross EM, Wong JB. *Individualizing therapy to prevent long-term consequences of estrogen deficiency in postmenopausal women. Arch Intern Med 1999;159:1458-66.*
31) Stampfer MJ, Colditz GA. *Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. Prev Med 1991;20:47-63.*
32) Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. *Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. J Am Med Ass 1998; 280:605-13.*