

Dr. Masszi Gabriella

Hipertónia a menopauza után

Összefoglalás

A nők kardiovaszkuláris veszélyeztetettsége a menopauza után megközelíti az azonos korú férfiakét. Az epidemiológiai vizsgálatok adatai szerint a rizikófaktorok közül a magas vérnyomás előfordulási aránya menopauza után biztosan meg is haladja a férfiak körében észlelt gyakoriságot. Míg 55 éves kor előtt a hipertónia a férfiak körében gyakoribb, az idősebb populációkban a nők szenvednek gyakrabban magas vérnyomás betegségben. Ezzel párhuzamosan a kardiovaszkuláris megbetegedések aránya jelentősen megnő. A statisztikák igazolják, hogy nőknél is az iszkémiás szívbetegség a vezető halálok. Egy 50 éves nőnek közel 50% az esélye, hogy iszkémiás szívbetegségben szenvedjen, sőt 36% az esélye annak, hogy abban is haljon meg. Összehasonlításképpen: ebben az életkorban annak az esélye, hogy emlőrák alakuljon ki, mindössze 10%, és hogy ez okozza majd halálát is egy 50 év körüli hölgynek, az csak 3%. Ezek a statisztikai adatok felvetik a női nemi hormonok és a kardiovaszkuláris megbetegedések oki összefüggésének lehetőségét, melyet az a megfigyelés is megerősít, hogy azonos korú nőkben a kardiovaszkuláris megbetegedések incidenciája nagyobb a már menopauzába kerültek között, mint a még normális vérzési ciklust mutató társaik esetében. A kardiovaszkuláris rizikó csökkentésében a posztmenopauzális hipertónia felfedezése és gyógyítása döntő jelentőségű a nők életkilátásainak javításában.

Bevezetés

A XX. században az életkilátások javulásával az élethossz jelentősen megnőtt, azonban a menopauza megjelenésének ideje nem változott. Így a nők életüknek közel egyharmadát posztmenopauzális, azaz hormonhiányos állapotban töltik el. A

menopauzát követően a kardiovaszkuláris megbetegedések aránya ugrásszerűen megnő, és a halálozási statisztikák első helyén a miokardiális infarktus áll nők esetében is. Az epidemiológiai vizsgálatok kimutatásai szerint – bár a diasztolés vérnyomás minden életkorban a férfiaknál magasabb – a nők szisztolés vérnyomás görbéje 55 éves kor körül keresztezi a férfiak vérnyomásgörbéjét és tartósan magasabb értékeket mutat.^{1,2} A hipertónia az egyik legjelentősebb kockázati tényező, mely a posztmenopauzális nők körében gyakoribb, mint a hasonló korú férfiaknál. Ez az eltérés a magasabb életkorban tapasztalható: míg 45-és 55 éves kor között minden tizedik, addig 65 éves kor felett már minden harmadik nőnek magas a vérnyomása. A hipertónia kialakulásában az életkoron túl a női nemi hormonok hiánya is szerepet játszhat tekintve az ösztrogén számos kísérletes és humán vizsgálatban is igazolt vaszkuloprotektív, vazodilatatív, endotél diszfunkciót javító hatását, melyekhez a kardiovaszkuláris rizikó szempontjából lipid és szénhidrát háztartás vonatkozásában is kedvező metabolikus befolyások társulnak. A hemosztázisra gyakorolt befolyás Janus-arcú lehet, kedvező és kedvezőtlen tényezők eredője fogja megszabni az ösztrogén aktuális hatását.³ A nők kardiovaszkuláris veszélyeztetettségének kérdése azért is különösen fontos, mert manifestálódott koszorúér megbetegedés esetén a nők betegségének felismerése, kezelése és kimenetele is, úgy tűnik, kedvezőtlenebb, mint a férfiaké.^{4,5} A posztmenopauzális nők rizikóstatuszának befolyásolása a nők speciális helyzetéből fakadóan megkülönböztetett figyelmet érdemel a korai beavatkozásból származó előnyök miatt.

A menopauzában bekövetkező hormonális változások

A negyvenéves kor után a petefészek ösztrogéntermelő képessége fokozatosan csökken a működő folliculusok számának csökkenésével arányosan. Az évek alatt végbeménő folyamat elsősorban atresia követ-

kezménye, melynek során a születéskor észlelhető 1-2 millió csírasejtből menarcheaban már csak kb. 400 000 számlálható. A folliculusok számának csökkenése a 40. életév körül gyorsul fel, ezzel párhuzamosan anovulációs ciklusok alakulnak ki, és a plazma ösztadiol tartalma töredékére csökken. Fiatal nőknél a menstruációs ciklusban a plazma átlagos ösztadiol szintje 200 pikogrammm/ml (follicularis fázisban 50 pikogrammm/ml – a ciklus közepén 400 pikogrammm/ml, – lutealis fázisban 190 pikogrammm/ml), menopauza után 30 pikogrammm/ml, tehát tizede a fertilis korban mérhető értékeknek. A hormonszintek csökkenésével párhuzamosan a menstruáció először csak rendszertelenné válik, majd végleg megszűnik. A változás kora körül jelentkező klinikai tünetek lényegében az ösztrogén hiányára vezethetők vissza. Számos megnyilvánulási formája vazomotoros, neuroendokrin, urogenitális, kötőszöveti, valamint az érrendszer működési zavarával hozható összefüggésbe. Az ösztrogénhiányos állapot változatos tünetei hőhullámokban, álmatlanságban, a kedélyállapot zavaraiiban nyilvánulhatnak meg a koncentrálóképeség, a memória és a kognitív funkciók csökkenése mellett, melyek önbizalomhiányhoz, tartós depresszív állapothoz vezethetnek. A genitális tractus atrophiaja mellett inkontinencia is megjelenhet. Mindezekkel együtt a koszorúér megbetegedés rizikófaktorai – a hipertónia, a lipidprofil kedvezőtlen irányú változása, az elhízás, a csökkent glukóz-tolerancia és inzulin-rezisztencia kialakulása – az ösztrogénhiányos állapotnak szerves részét képezhetik a posztmenopauzában.⁶

Az ösztrogén lokális és szisztémás hatásai

Az ösztrogén hatásainak rendkívül széles skáláját ismertük már meg, melyeknek alapját a testszerte elhelyezkedő ösztrogén-receptorok és a fehérjeszintézisen vagy szintézisgátláson alapuló hatásmechanizmusok képezik. Az intracellulárisan elhelyezkedő alfa- és béta- receptorokat nyugalmi állapotban ún. hőso-

Dr. Masszi Gabriella
Szent Imre Kórház
V. Belgyógyászat
1115 Budapest, Tétényi út 12-16.

(heatshock) fehérjék stabilizálják, megakadályozva a DNS hormon válaszadó részéhez való idő előtti kötődést. A megfelelő hormon jelenlétében a receptor aktiválódása mellett a hőszokk fehérje leválik, és a hormon-receptor komplex a sejtmagban a DNS megfelelő kötőhelyéhez kapcsolódva transzkripcióval génátírás útján messenger RNS-t képez. A képződött messenger RNS végül a riboszomákban specifikus fehérjék szintézisének serkentését, illetve gátlását idézi elő, melyek az effektor sejteken további információkat közvetítve helyileg autokrin, paracrin módon hathatnak.

Ösztrogén-receptorok nemcsak az elsődleges nemi szervekben találhatók. Nagy számban mutathatók ki a csontokban, a bőrben, a májban, az

agyban, a szívben, az erek falában stb., és hatásaik rendkívül változatos formákban nyilvánulhatnak meg.⁷

Lokális hatások

Két alapvető válaszreakciót különböztethetünk el:

1. Gyors válasz:

5-20 perc alatt ható (nongenom) típusú még csak részleteiben tisztázott ösztrogénhatások, melynek ioncsatornákra gyakorolt hatásokra és a NO felszabadításra vezethetők vissza (Ca antagonistá hatás, NOs serkentése).

2. Lassú válasz:

órák, napok szükségesek a ha-

tás kialakulásához (genom), mely a fentiek szerinti génátírás útján megy végbe.

1. A gyors válaszban, melynek mechanizmusa percek alatt beindul, a nitrogén-monoxid szintézisét serkentő NO szintetáz aktivitásának serkentése áll, mely a normális endotélium vazoregulatorikus képességének egyik tényezője. Ösztrogén jelenlétében NOs aktiválásával vazorelaxáló hatású nitrogén-monoxid jön létre, mely hatását guanilátcikláz aktiválása során cGMP jelenlétében csökkent Ca ion beáramlás és Ca ion sejten belüli felszabadulás mellett relaxációban feje ki. Számos kísérlet és humán vizsgálat is igazolta az ösztrogénnek ezt a közvetlen, az erek falára kifejtett vazodilatatív hatását.

1. táblázat

Az ösztrogén kardiovaszkuláris rendszerben kifejtett ún. lassú (genom) hatásai

Ösztrogén által szabályozott gén	Élettani hatások
Vaszkuláris sejtek	
prosztaciklin szintetáz	értágulat
endothelialis NO szintetáz	értágulat (melynek hatása a gyors választ elhúzódná teheti)
indukálható NO szintetáz	értágulat (érfali sérüléskor)
endothelin	érösszehúzódás
kollagén mátrixmetalloproteáz	érfali mátrix formáció
E-szelektin	sejt kitapadás
vaszkuláris sejt adhéziós molekula	sejtek kitapadása
vaszkuláris endoteliális növekedési faktor	angiogenezis, endotélsejtek védelme
Nem vaszkuláris sejtek	
Növekedést és fejlődést szabályozó gének	
transzforming faktor, epidermális növekedési faktor PGDF (platelet derived growth factor)	sebgyógyulás, sejt szaporodás, az érfali sérülésre adott válasz során
koagulációt és fibrinolyist szabályozó gének	
szöveti faktor fibrinogen protein S alvadási faktorok (VII, XII) PAI-1, TPA, antithrombin III	hemosztázis, thrombosis, fibrinolízis, antikoaguláció
Egyéb gének leptin, apolipoprotein A, B, D lipoprotein A	elhízás, zsírsanyagcsere és ateroszklerózis
angiotenzin konvertáló enzim AGII – I	ér összehúzódás, hipertrofia

A kutatások a relaxációs készség fokozódását, az erek tónusának modulálását, az áramlás növekedését igazolták. E hatások a kardiovaszkuláris rendszer védelmét szolgálják. A 17 beta ösztadiol ilyen típusú hatásait érfali simaizomsejteken, szívizomsejteken, izolált koszorúérgyűrűn, méh artériáin egyaránt kimutatták.

2. Számos mechanizmus vált ismertté, mely az ún. lassú (genom) válasz kialakításában játszik szerepet. Ez a közismert szteroid receptorokra jellemző transzkripció mechanizmus.

Az 1. táblázat foglalja össze azokat a hatásokat, melyeket az ösztrogén vaszkuláris és nem vaszkuláris sejteken egyaránt létrehozhat.

Az ösztrogén szisztémás hatásai

Az ösztrogén szisztémás hatásai a lipidekre, a cukoranyagcserére és a hemosztázisra gyakorolt hatásokban foglalhatók össze.

A lipid profil ösztrogén hatására kedvező irányban változik. A hepatis LDL receptorszint növelés a plazma LDL koleszterin szintet csökkenti, a lipoprotein lipáz gátlás és az apolipoprotein A-szintézis fokozás pedig a HDL koleszterin szint növekedését idézi elő. Ezek együttesen az összkoleszterin-szint csökkenéséhez, és az LDL/HDL koleszterin arányának kedvező irányú változásaihoz vezetnek. A triglicerid szint p. os adagolt ösztadiol mellett növekszik, melyet transzdermálisan alkalmazva a first pass effektus elkerülésével csökkenteni lehet.

A vizsgálatok szerint a thrombogen lipoprotein A-szint is csökken további kedvező hatást gyakorolva a vaszkuláris protekcióra.

A cukoranyagcserében az inzulin szint csökkentésével és az inzulin érzékenység fokozásával a kedvezőtlen metabolikus helyzetet tovább javíthatja.⁸

A metabolikus tényezők kedvező változására prospektív randomizált vizsgálat eredménye is támpontot ad, a PEPI vizsgálat, melyben a hormonpótlás kardiovaszkuláris rizikófaktoraira gyakorolt hatásait 875 egészséges, posztmenopauzális korbba érkezett nő részvételével elemezték placebo kontrolláltan, 4 vizsgálati ágon. A vizsgálat utánkövetési ideje 3,5 év volt. A kedvező lipid paraméterek mellett (összkoleszterin- és LDL ko-

leszterinszint csökkenés, HDL koleszterinszint emelkedés) nőtt az inzulin érzékenység és a vérnyomás nem változott.⁹

A hemosztázisra gyakorolt hatások összetettek. A plasminogen aktivátor inhibitor-1 és a fibrinogén szint csökkenése mellett – antithrombotikus hatás –, a VII faktor szintjének növekedését és az antithrombin III szint csökkenését figyelték meg, melyek a thrombogenitást fokozhatják, ugyanakkor a gyulladás finom markere, a CRP szintje nő, és e tényezők együttesen aktuális paraméterek között a thromboemboliás események bekövetkeztét sietethetik.

Az ösztrogén hatásainak tisztázásában sok kérdés megválaszolatlan még. Direkt vazodilatatív és a hosszabb távú érhatásai alapján az endotéliumra gyakorolt védő hatások eredőjeként az arterioszklerózis kialakulását és progresszióját feltartóztató mechanizmusokra derült már fény. Azonban az eddigi egyetlen lezárt prospektív, randomizált szekunder prevenció vizsgálat, a HERS nem mutatott ki előnyt a 65 év feletti biztosan ISZB-ben szenvedő nők hormonpótlásával kapcsolatban, ellenkezőleg, az első évben a kardiovaszkuláris végpontok gyakorisága tekintetében romlottak az esélyeik a placebo csoporttal szemben, és csak a 3. évtől mutatkozott jótékony hatása a hormonoknak.¹⁰

Terápiás megfontolások posztmenopauzális hipertóniában

Nem gyógyszeres kezelés

Posztmenopauzában a hipertóniás nők gyakran több rizikó tényező kockázatát is viselik. Egyrészt a kor és a magas vérnyomás már eleve kettős támadáspontot jelent, azonban gyakran túlsúlyosak, és a lipid paraméterek kedvezőtlen változásai, valamint inzulin rezisztencia, csökkent glucose tolerancia is társul a posztmenopauzális rizikófaktorokhoz. A kockázati tényezők együttes jelenléte a veszélyeztetettséget hatványozottan fokozza, így az egyenkénti gondos felkutatás után egymás utáni korrekciójukra kell törekednünk.

A rizikóstátusz felmérése után a nem gyógyszeres kezelés, az életmódváltás jelentőségét kell tudatosítanunk. A TOMHS vizsgálat eredményei óta tudjuk, hogy a nők hipertóniájának kezelése során az életmód-

váltás kevésbé sikeres, mint a férfiaknál, talán legfőképpen azért, mert a nők a súlyukból kevesebbet tudnak leadni. Az ülő életmód elkerülése, heti 3 x 25 percben végzett testedzés, akár csak erőteljes séta formájában is, a testsúly és a vérnyomás csökkentése¹¹ mellett az oszteoporózis megelőzésében is segítséget nyújthat. A heti rendszerességgel beiktatott mozgás mellett a megfelelő diétás kiegészítések – a sóbevitel visszaszorítása, a zsír- és szénhidrátszegény étkezések, sok rostanyag, zöldség és gyümölcs fogyasztása is csökkentett kalória-bevitelt eredményez. Az alkoholfogyasztás redukálása napi 15-20 grammra (napi 1,5 dl bor), véd a kardiovaszkuláris veszélyeztetettséggel szemben. A dohányzás felfüggesztésére és a stresszhelyzetek kerülésére való biztatás is fontos része a terápiának.

Gyógyszeres kezelés

A gyógyszeres kezelésre vonatkozólag az érvényben lévő ajánlások (nemzetközi: amerikai JNC-VI, európai WHO-ISH 1999, angol BHS 1999, kanadai 1999, és a magyar MHT 2000 és 2001) nem tesznek különbséget a nemek szerint. Megállapítást nyert nagy nemzetközi hosszú távú vizsgálatok eredményei alapján, hogy a nők és a férfiak egyformán reagálnak az antihipertenzív kezelésre.¹² Az antihipertenzív kezeléssel 40%-os stroke redukciót és 16-20%-os koronária esemény prevenciót lehetett elérni. Tekintettel azonban a menopauza korát elérő nők speciális helyzetére, az irodalomban számos utalást találunk a kezelésre vonatkozóan.^{13,14,15} Posztmenopauzában gyakori a rizikótényezők halmozódása, a lipid profil kedvezőtlen átalakulása, az obezitás, a csökkent glukóz tolerancia és a diabetes mellitus megjelenése is. Lehetőség szerint olyan gyógyszerrel kell választanunk, amely mellékhatásaival nem rontja tovább a beteg állapotát. A thiazid diuretikumok megfékezik az oszteoporózist, azonban számolnunk kell a tartós alkalmazásuk során kialakuló hiperlipémiával, valamint hipokalémiával és hiponatrémiával, melyekre szakirodalmi adatok szerint a nők hajlamosabbak, mint a férfiak. A béta-blokkoló kezelés a posztmenopauzális hipertóniához társuló koszorúér betegség kezelésében igazolt előnyei miatt fontos szerepet játszhat ismert mellékhatásai ellenére is. Metabolikus szempontból

semlegesnek vagy esetleg kedvezőnek bizonyultak az ACE-gátlók, Ca-antagonisták és szelektív alfa-1 gátlók is. Az utóbbi évtizedek kutatási eredményei az endotélium vaszkuláris homeosztázisban betöltött alapvető egyensúlyozó szerepére világítottak rá, mely aktív endokrin szervként működve számos szabályozó rendszerünk alapját képezi. Döntő szerepet játszhat többek között az érrendszer vazoregulációjában, az ér átmérőjének szabályozásában, az érfal simaságának, a vér folyékony-ságának biztosításában, a vér alvadékonyságának befolyásolásában és az atherogenezis feltartóztatásában is.¹⁶ Kimutatták, hogy a rizikófaktorok hatására az endotélium működése károsodik és endotél diszfunkció

melynek kérdésfeltevése kifejezetten a posztmenopauzális nők hipertóniájára irányul, a MADAM program talán az egyetlen, amelyben – a hazánkban egyébként nem elérhető moexipril – hatékonyságát kutatták. Az antihipertenzív szereknek az endotéliumra gyakorolt korrekciós képességét vizsgálta a BANFF (Brachial Artery Normalisation of Forearm Function) című tanulmány, mely négy antihipertenzív gyógyszer tekintetében összehasonlította és értékelte primér végpontként az endotél funkciót. Az alkari arteria brachialis áramlás indukálta vazodilatatív képességének változása volt a vizsgált paraméter az endotélium működésének megítélésére (FMD: flow mediated dilatation). 8 hetes kezelé-

lálták a leghatékonyabbnak, Gosse és mtsai²⁰ pedig a diuretikumok bal kamrai izomtömeg csökkentő képességét találták effektívebbnek a többi gyógyszer-csoporttal szemben. A posztmenopauzális hipertónia gyógyszeres kezelésének megkezdésekor az általános irányelveken túl a fenti sajátosságokat is figyelembe véve választhatunk a diuretikumok, a béta-blokkolók, a Ca-antagonisták, az ACE-gátlók és alfa-1 gátlók közül a beteg vérnyomásának csökkentése és életkilátásainak javítása érdekében.

Összegzés

Menopauza után a nők hipertóniájának kezelése a nők kardiovasz-

2. táblázat

Az ösztrogén és a szöveti angiotenzin konvertáz enzim gátlók endotélvédő hatásai

Az ösztrogén vaszkuloprotektív, endotélvédő hatásai	A szöveti típusú ACE-gátlók vaszkuloprotektív, endotélvédő hatásai
simaizomsejt növekedés és migráció gátlás NO szintézis serkentése (cNOS fokozása) Thrombocyták aktiváció gátlás Prostatiklin szintézis serkentés Mononucleáris sejtproliferáció gátlás Antioxidáns hatás (superoxid dismutase gén expresszió)	simaizomsejt növekedés és migráció gátlás NO szintézis serkentése (B2 receptoron keresztül) Thrombocyták aktiváció gátlás Prostatiklin szintézis serkentés Mononucleáris sejtproliferáció gátlás Fibrinolitikus hatás (PAI-1 szint csökken, tPA szint nő) Endotelin szint csökken

alakul ki, mely a kardiovaszkuláris betegségek kifejlődésének egyik első lépcsőfoka. A hipertónia és a menopauza egyaránt endotél diszfunkciót hoz létre.¹⁷ Jó választásnak ígérkezik ezért posztmenopauzális hipertóniában azon gyógyszerek alkalmazása, melyek az endotélium működését képesek helyreállítani. Az antihipertenzív szerek közül a Ca-antagonisták bizonyos csoportjáról és a szöveti típusú ACE-gátlókról ez már bebizonyosodott, valamint HMG Co-A reductase gátlószerek és az ösztrogénről tudták igazolni. Az ösztrogén és a szöveti típusú ACE-gátlók endotélvédő mechanizmusait összehasonlítva (2. táblázat) az utóbbiak posztmenopauzális hipertóniában történő alkalmazásának kettős indikációja tűnik igen előnyösnek: a vérnyomás csökkentése és az érfali célszerv védelem megvalósítása mellett a hormonhiányos állapotban létrejövő endotél diszfunkció korrekcióját is elősegítik.

Alig van olyan klinikai vizsgálat,

si és két hetes kimosási periódusok követték egymást. A négy alkalmazott antihipertenzív szer közül – quinapril, enalapril, losartan, amlodipin – egyedül a quinapril kezelés nyomán történt szignifikáns változás az áramlás indukálta vazodilatációban.¹⁸ Mellékhatások tekintetében az ACE-gátló szerek által kiváltott köhögésre a nők gyakrabban panaszkodnak, általában véve is gyakrabban jeleznek mellékhatásokat. A Framingham vizsgálat adatai szerint a hipertóniás nők esetében – echocardiográfiás vizsgálatok eredményével igazoltan – gyakoribb a bal kamrai hipertrofia (19%), mint a férfiaknál (16%). A különbség a kor előrehaladtával tovább nő: 70 éves korra 49% és 33% lesz a bal kamra hipertrofia előfordulásának mértéke. A stroke, a hirtelen halálozás és a miokardiális infarktus kockázatának fokozódását a bal kamrai izomtömeg növekedésével is összefüggésbe hozták Schmieder¹⁹ és munkatársai az ACE-gátlók e téren kifejtett képességét ta-

kuláris rizikócsökkentésének releváns kérdése. A nők életük közel egyharmadát hormonhiányos állapotban töltik el, amikor az ösztrogén védő hatása már nem juthat érvényre. A kor előrehaladása és a hormonhiányos állapot önmagában rontja a rizikóprofil, hipertónia kialakulásával tovább fokozódik a kardiovaszkuláris események bekövetkeztének valószínűsége. Bár a hormonok visszapótlásának ideje logikus és a női nemi hormonok élettani hatásai vaszkuloprotektívek, a hormonpótló kezelés a nők kardiovaszkuláris rizikó csökkentésére sekunder prevencióban nem alkalmas az eddig lezárult prospektív vizsgálat eredményei szerint. A hipertónia kezelésében az egyedi, személyre szabott terápia elvét kell követnünk, a társbetegségekhez illesztve, a rizikóprofil is figyelembe véve a gyógyszerválasztásnál. A vérnyomás csökkentésén túl a célszerv védelem biztosítását is szem előtt kell tartanunk. A szív, a vese, az agy és a szem védelme mellett az érrendszer nyitottságá-

nak őrzése, és ezen belül az endotél funkciójának helyreállítása fontos feladatunk a posztmenopauzális hipertónia kezelésében.

Irodalomjegyzék:

1. Oparil S, Yiu-F Chen: Cardiovascular disease in women: an overview. *Hypertension after menopause* edited by: Stimpel M, et Zanchetti Walter de Gruyter New Yorkp:3-21:1997
2. Rosenthal T, Oparil S: *Hypertension in women* J.Hum Hypertens.oct -nov (10-11):691-704: 2000
3. Ottesen B, Pedersen AT: *Physiological effects of ovarioan hormones*. Eur Heart J. 17 (Suppl.D) p:20-26 1996
4. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R et al: *Women and minorities often have atypical symptoms when suffering a heart attack or angina* New Engl.J.Med:342(16):1163-70:2000
5. Iezzoni LI, Ash AS, Schwartz M: *Women receive less aggressive treatment than men after a heart attack and are more likely to die while in the hospital*. Med Care:35(2):158.71:1997
6. Prior JC: *Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition*. Endocr.Rev. 19:397-428 1998
7. Katzenellenbogen BS: *Estrogen receptors: bioactivities and interactions with cell signaling pathways* Biol .Repr. 54: 287-293
8. Mendelsohn ME, Karas RH: *The portective effects of oestrogen on the cardiovascular system*. Mew Engl. J..of Med vol:340 No 23 p: 1801-11: 1999
9. The writing group of PEPI trial: *Effects of estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women*. JAMA Jan 18, vol 273 No.3 p:199-208: 1995
10. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C et al for the HERS research group: *Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women* JAMA Aug 19 vol:286 No 7 p:665-613 1999
11. Moreau KL, Degarmo R, Lauglex J, et al: *Increased daily walking lowers blood pressure in postmenopausal women*. Medicine and Science in Sport and Excercis: 33(11) 1825-31:2001
12. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP et al for the INDANA Investigators: *Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men: a meta - analysis of individual patient data from randomised controlled trials*. Ann. Intern. Med.:126: 761-767. 1997
13. Kaplan M N: *The treatment of hypertension in women*.(review article) Arh. Intern. Med: vol155: Mar 27 . 563-567 1995
14. August Ph, Oparil S: *Hypertension in women* (commentary) The Journal of Clin. Endocr. and Metabolism. vol.84 No6 1862-1866 1999
15. Pines A, Fisman E,Z: *Hypertension in menopausal women- a special case, for special treatment?* Gynecol.Endocrinol, 14:397-405 2001
- 16.Sica D.A: *Endothelial cell function: new considerations* Eur. Heart. J. Supplements:2 (Suppl B)_ B13-21 2000
17. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Mattei P, Salvetti A, Sudano I, Bernini G, Pinto S: *Menopause is associated with endothelial dysfunction in women (scientific contribution)* Hypertension vol 28/4 p:576-582 1996
18. Anderson TJ, Elstein E, Harber H, Francois Charbonnoeau: *BANFF Brachial Artery Normalisation of Forearm Function*. J AmColl Cardiol, 35:60-66 2000
- 19.Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A: *Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A metaanalysis of double blind randomised studies*. JAMA 275: 1507-13 1996
20. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F et al: *Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive treated patients*. J Hypertens 18, 1465-75: 2000

Információ!

A „Veszettség-vonal”
telefonszáma megváltozott.

Az új szám:

06-26-501-009.

Cím: 2000 Szentendre,
Bükköspart 28.