

УРОВЕНЬ ТЕСТОСТЕРОНА СЫВОРОТКИ КРОВИ КАК ПРЕДИКТОР ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОГО УДЛИНЕНИЯ ИНТЕРВАЛА QT И ПОЛИМОРФНОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ У ПАЦИЕНТОВ МУЖСКОГО ПОЛА, ПРИНИМАЮЩИХ АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА III КЛАССА



Л. В. Колоцей, В. А. Снежицкий, В. Р. Шулика

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Введение. Снижение уровня тестостерона сыворотки крови у мужчин ассоциировано с удлинением интервала QT стандартной ЭКГ за счет изменений в функционировании калиевых и кальциевых ионных каналов. В научной литературе представлено сравнительно немного информации о совместных эффектах дефицита тестостерона и приема антиаритмических препаратов III класса на процесс реполяризации миокарда и развитие полиморфных желудочковых нарушений ритма на фоне лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT (СУИ QT).

Цель настоящего исследования – установить прогностическое значение уровня тестостерона сыворотки крови для развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ).

Материал и методы. Для достижения поставленной цели были обследованы 59 пациентов мужского пола, преимущественно с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и нарушениями ритма сердца, из них 29 (49,2%) – с СУИ QT и 30 (50,8%) – с нормальными значениями интервала QT на фоне приема антиаритмической терапии. Всем пациентам проводились клиничко-лабораторные и инструментальные исследования, в том числе определение общего тестостерона сыворотки венозной крови.

Результаты. У пациентов с СУИ QT наблюдаются более низкие значения общего тестостерона в сравнении с аналогичным показателем у пациентов без СУИ QT ($p < 0,001$), в особенности в средней и пожилой возрастной группе в соответствии с классификацией возрастов ВОЗ ($p = 0,009$). Выявлены обратные корреляционные взаимосвязи ($p < 0,01$) между уровнем тестостерона сыворотки крови и рядом электрокардиографических показателей, среди которых продолжительность скорректированного интервала QT ($R = -0,56$), интервала T peak – T end ($R = -0,58$) и скорректированный индекс кардиоэлектрофизиологического баланса ($R = -0,43$).

Уровень тестостерона был достоверно ниже у пациентов с СУИ QT и эпизодами полиморфной ЖТ в сравнении с пациентами с СУИ QT без полиморфной ЖТ ($p = 0,031$). Значение тестостерона $\leq 13,43$ нмоль/мл продемонстрировало высокие показатели чувствительности (100%) и специфичности (78,43%), а также достаточно высокую площадь под ROC-кривой (0,917) и может использоваться для прогнозирования возникновения неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов мужского пола, принимающих амиодарон и соталол (ОШ – 5,50 [95% ДИ 3,14; 9,63]).

Выводы. Полученные нами данные свидетельствуют о важной патофизиологической роли тестостерона в генезе СУИ QT и развития полиморфной ЖТ у пациентов мужского пола. Принимая во внимание небольшой размер исследуемой выборки, возможность применения данного показателя требует проверки на более многочисленной группе пациентов.

Ключевые слова: тестостерон; антиаритмические препараты III класса; интервал QT; лекарственно-индуцированный синдром удлиненного интервала QT; полиморфная желудочковая тахикардия; электрокардиография.

Для цитирования: Колоцей, Л. В. Уровень тестостерона сыворотки крови как предиктор лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов мужского пола, принимающих антиаритмические средства III класса / Л. В. Колоцей, В. А. Снежицкий, В. Р. Шулика // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022. Т. 20, № 3. С. 261-271. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-3-261-271>.

Введение

Половые гормоны, которые включают андрогены, эстрогены и прогестагены, присутствуют в разных количествах как в мужском, так и в женском организме. Обычно рассматриваемые в связи с половым развитием и репродукцией, эти стероидные гормоны также имеют широкий спектр функций, включающий влияние на функционирование сердечно-сосудистой системы [1].

В кардиомиоцитах имеется множество рецепторов половых гормонов, в особенности эстрадиола, прогестерона и тестостерона, активация

которых может изменять электрическую активность сердца посредством регуляции функционирования калиевых, натриевых и кальциевых ионных каналов [2]. Половые гормоны управляют работой ионных каналов посредством модуляции экспрессии генов (путем связывания с ядерными рецепторами) и негеномными путями (путем связывания с мембранными рецепторами) [1, 3]. Кроме того, половые стероиды могут напрямую связываться с ионными каналами или их вспомогательными субъединицами, модулируя их активность, и таким образом влияют на

продолжительность потенциала действия [4].

Таким образом, как эндогенные, так и экзогенные тестостерон и прогестерон, ускоряя быстрый задержанный выпрямляющий ток (I_{Kr}) через калиевые каналы, укорачивают продолжительность потенциала действия [3]. Эстрогены, напротив, удлиняют продолжительность потенциала действия преимущественно за счет блокировки альфа-субъединицы калиевого канала, кодируемого геном *hERG* [2, 4, 5].

Разница в продолжительности интервала QT возникает в подростковом возрасте, когда у мальчиков проявляется эффект тестостерона, укорачивающий интервал QT, в то время как у девочек его продолжительность остается без изменений. Данная разница варьирует от 12-15 мс у молодых людей, уменьшается до 6-10 мс в старших возрастных группах и практически исчезает в пожилом возрасте [2, 6, 7].

Таким образом, мужской пол, ассоциированный с высоким содержанием тестостерона и низким уровнем эстрадиола в крови, рассматривается в роли «защитного фактора», предохраняющего от развития удлинения интервала QT и ассоциированных с ним желудочковых нарушений ритма [1, 2, 8]. И напротив, крайне низкий уровень тестостерона у мужчин, наблюдающийся при первичном и вторичном гипогонадизме, ассоциирован с выраженным удлинением интервала QT стандартной ЭКГ [9-11].

Однако в литературе представлено сравнительно немного информации об особенностях электрокардиографических показателей у мужчин со снижением уровня сыровороточного тестостерона при отсутствии клинической патологии со стороны репродуктивной системы. Особый интерес представляют совместные эффекты дефицита тестостерона и приема антиаритмических средств III класса на функционирование калиевых и кальциевых ионных каналов и процесс реполяризации миокарда. Мы предполагаем, что лекарственно-индуцированное блокирование части калиевых каналов кардиомиоцитов в сочетании с замедлением быстрого выпрямляющего калиевого тока через оставшиеся функционирующие каналы за счет снижения уровня тестостерона может приводить к увеличению продолжительности потенциала действия, удлинению интервала QT и развитию желудочковых нарушений ритма даже в отсутствие клинических проявлений гипотестостеронемии.

Цель настоящего исследования – установить прогностическое значение уровня тестостерона сыворотки крови для развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT (СУИ QT) и полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ).

Материал и методы

Для достижения поставленной цели на базе УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр» обследованы 59 пациентов мужского пола, преимущественно с ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ) и нарушениями ритма серд-

ца. Пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) направлялись в стационар для проведения электрической кардиоверсии либо с целью подбора антиаритмической терапии. Пациенты с желудочковыми нарушениями ритма госпитализировались с целью уточнения диагноза и определения тактики и стратегии дальнейшего лечения. Всем пациентам, вошедшим в исследование, в стационаре назначались антиаритмические средства III класса (амиодарон либо соталол).

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия удлинения интервала QT в ответ на прием антиаритмической терапии. Первую группу («СУИ QT») составили 29 пациентов, средний возраст – $57,1 \pm 8,9$ года, у которых отмечалось лекарственно-индуцированное удлинение скорректированного интервала QT (Bazett) (свыше 450 мс у мужчин и свыше 470 мс у женщин) на фоне приема антиаритмических средств III класса. Во вторую группу («Без СУИ QT») вошли 30 пациентов, средний возраст – $54,5 \pm 9,5$ года, без наличия лекарственно-индуцированного удлинения скорректированного интервала QT.

Критерии исключения из исследования: удлинение скорректированного интервала QT свыше 450 мс до начала приема антиаритмической терапии; генотипированный врожденный СУИ QT; оценка по шкале Шварца более 3 баллов; прием любых лекарственных средств (кроме антиаритмических препаратов III класса) с подтвержденным либо вероятным риском ЖТ типа «пируэт», внесенных в базу «Credible Meds») [12]; прием анаболических стероидов и препаратов тестостерона; недавний острый инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование или коронарная ангиопластика (менее чем за 3 месяца до включения в исследование); гипертрофия левого желудочка (индекс Соколова-Лайона >35 мм); увеличение продолжительности комплекса QRS ≥ 100 мс; постоянная и длительно персистирующая форма ФП; 24 часа после восстановления синусового ритма у пациентов с ФП; нарушения атриовентрикулярного проведения; гипертрофическая кардиомиопатия; некорректированная патология щитовидной железы (гипертиреоз, гипотиреоз); патология нервной системы (субарахноидальное кровоизлияние, травма, инфекции, опухоли); декомпенсированный сахарный диабет; активный воспалительный процесс любой локализации инфекционной, аутоиммунной или другой этиологии.

Всем пациентам проводились клиническо-лабораторные и инструментальные исследования, включавшие сбор анамнеза, физикальные исследования, запись ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ), 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ), общеклинические лабораторные исследования. Уровни тестостерона, эстрадиола и прогестерона определялись методом иммуноферментного анализа в сыворотке венозной крови. Порядок приготовления проб, реагентов и схему опыта выполняли согласно инструкции изготовителя тест-систем («Диагностические

системы», Россия, для тестостерона и прогестерона и «АнализМедПром», Беларусь – для эстрадиола). Уровни половых гормонов определялись в утреннее время (8.00-10.00), натощак, после 8-14 часов ночного голодания.

Электрокардиографическое исследование проводилось с использованием 12-канального цифрового компьютерного электрокардиографа для регистрации и анализа ЭКГ в покое «Интеркард-3» («Кардиан», Республика Беларусь). Расчет скорректированного интервала QT осуществлялся по формуле Базетта. Корректированный интервал QT у пациентов мужского пола считался удлиненным при значении более 450 мс.

ХМ-ЭКГ проводилось с использованием системы «Кардиотехника-04-8» (Инкарт, Санкт-Петербург) для регистрации нарушений ритма и проводимости, возникающих на фоне приема антиаритмических препаратов III класса.

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 с предварительной проверкой на нормальность распределения с помощью гистограммы распределения. Количественные данные, распределение которых не было нормальным, приводились в виде медианы, 25% и 75% квартилей. Поскольку большинство количественных признаков не подчинялось закону нормального распределения, при сравнении использовались непараметрические методы. Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами использовали критерий Манна-Уитни. При уровне значимости $p < 0,05$ считалось, что исследуемый показатель в сравниваемых группах имел статистически значимые различия. Корреляционный анализ между интервальными величинами проводился с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Для сопоставления диагностической ценности показателей, продемонстрировавших статистически значимые различия между группами, применяли ROC-анализ с помощью построения характеристических кривых зависимости чувствительности и специфичности исследуемых признаков.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

В настоящее исследование были включены 59 пациентов мужского пола: 29 (49,2%) из них – с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса и 30 (50,8%) – с нормальными значениями интервала QT на фоне приема антиаритмической терапии.

Сравнительная клиничко-лабораторная характеристика и особенности фармакологического анамнеза пациентов исследуемых групп представлены в таблице 1.

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту и клиничко-нозологической характеристике (наличию АГ, ИБС, ФП, пароксизмов мономорфной ЖТ, частой ЖЭС, а также ХСН со сниженной ФВЛЖ). Среди пациентов с СУИ QT было больше пациентов, перенесших инфаркт миокарда, однако эти различия не достигали уровня статистической значимости ($p=0,226$).

Пациенты были сопоставимы по общему количеству принимаемых лекарственных средств, в том числе с риском удлинения интервала QT. Все включенные в исследование пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию ИБС, АГ и ХСН. Из антиаритмических средств III класса пациенты обеих групп достоверно чаще получали амиодарон (82,7% против 83,3%, $p=0,849$), чем соталол (17,3% против 17,6%, $p=0,846$). По 8 пациентов из каждой группы (27,6% против 26,7%, $p=0,956$) принимали диуретические средства, причем в обеих группах преобладали тиазидные диуретики (20,7% в группе «СУИ QT» против 26,7% в группе «без СУИ QT», $p=0,830$).

При оценке лабораторных показателей было характерно наличие достоверных межгрупповых различий в содержании магния сыворотки крови (0,83 ммоль/л в группе «СУИ QT» против 0,92 ммоль/л в группе без «СУИ QT», $p=0,008$). Сывороточные концентрации других электролитов (калий, натрий и кальций), а также креатинина и общего холестерина сыворотки крови были между собой сопоставимы ($p>0,05$).

Значения электрокардиографических показателей, зарегистрированные у пациентов обеих групп на фоне приема антиаритмических препаратов III класса, представлены в таблице 2.

Согласно результатам проведенного анализа, у пациентов с СУИ QT были зарегистрированы достоверно большие значения всех исследуемых показателей, характеризующих реполяризацию миокарда (интервал QT, скорректированные интервалы QT и JT, интервал T peak – T end, его дисперсия и соотношение к интервалу QT). При анализе показателей, характеризующих гетерогенность реполяризации (дисперсия интервалов QT и JT), нами выявлена тенденция к большим значениям данных показателей у пациентов с СУИ QT, однако не достигшая статистически значимых уровней. Значения показателей баланса деполяризации и реполяризации миокарда желудочков (QT/QRS и QTc/QRS) также были достоверно выше у пациентов с СУИ QT.

При оценке уровней половых гормонов в исследуемых группах пациентов (табл. 3) нами выявлены достоверные различия в содержании общего тестостерона сыворотки крови. У пациентов с СУИ QT содержание общего тестостерона было существенно ниже (медиана 15,15 нмоль/л), чем у пациентов без СУИ QT (медиана 23,61 нмоль/л) $p<0,001$. Следует отметить, что значения уровня тестостерона ниже референсных значений наблюдались у 3 пациентов с СУИ QT (10,3%) и отсутствовали у пациентов

Таблица 1. – Клинико-лабораторная характеристика и особенности фармакологического анамнеза пациентов мужского пола, принимающих антиаритмические средства III класса

Table 1. – Clinical and laboratory characteristics and pharmacological history of male patients taking class III antiarrhythmic drugs

Параметры	Группа «СУИ QT» (n=29)	Группа «Без СУИ QT» (n=30)	p 1/2
Клинико-анамнестические параметры			
Возраст, лет (M±SD)	57,18,9	54,59,5	0,446
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	30,33,9	29,34,8	0,310
Курение, n (%)	11 (37,9%)	12 (36,6%)	0,790
Артериальная гипертензия, n (%)	27 (93,1%)	25 (83,3%)	0,549
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	27 (93,1%)	28 (93,3%)	0,993
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	7 (24,1%)	3 (10%)	0,226
Фибрилляция предсердий, n (%)	24 (82,7%)	22 (73,3%)	0,530
ХСН со сниженной ФВЛЖ, n (%)	5 (17,2%)	3 (10%)	0,628
Наличие эпизодов мономорфной ЖТ в анамнезе, n (%)	8 (27,6%)	10 (33,3%)	0,706
Частая ЖЭС, n (%)	9 (32,1%)	8 (26,7%)	0,775
Особенности фармакологического анамнеза			
Общее количество принимаемых ЛС, n (%)	7,76 (7; 9)	6,93 (6; 8)	0,127
Прием 2 и более препаратов, удлиняющих интервал QT, n (%)	8 (27,6%)	8 (26,7%)	0,956
Доля принимаемых ЛС, удлиняющих интервал QT в общей структуре, %	17,9 (12; 22)	19,9 (14; 25)	0,407
Амиодарон, n (%)	24 (82,7%)	25 (83,3%)	0,849
Соталол, n (%)	5 (17,2%)	5 (17,6%)	0,846
Диуретик, n (%)	8 (27,6%)	8 (26,7%)	0,956
Петлевой диуретик, n (%)	2 (6,9%)	0 (0%)	0,172
Тиазидный диуретик, n (%)	6 (20,7%)	8 (26,7%)	0,830
Лабораторные данные			
Креатинин, мкмоль/л	93,3 (83; 104)	95,8 (83; 106)	0,476
Общий холестерин, ммоль/л	4,65 (3,7; 5,3)	5,19 (3,7; 6,2)	0,326
Калий, ммоль/л	4,36 (4,1; 4,7)	4,45 (4,2; 4,7)	0,681
Натрий, ммоль/л	143,3 (141; 145)	144,1 (142; 145)	0,778
Кальций, ммоль/л	2,24 (2; 2,4)	2,33 (2,1; 2,5)	0,097
Магний, ммоль/л	0,83 (0,76; 0,89)	0,92 (0,87; 0,97)	0,008

Сокращения: ИМТ – индекс массы тела; ЖТ – желудочковая тахикардия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; ЛС – лекарственное средство

без СУИ QT ($p=0,494$). Зарегистрирована также тенденция к более высокому содержанию эстрадиола у пациентов с СУИ QT ($p=0,099$), однако не носившая статистически значимого характера. Уровни прогестерона у пациентов обеих групп были сопоставимы и находились в пределах референсных значений.

Учитывая особенности содержания половых гормонов у пациентов разных возрастных категорий, а также выявленную нами корреляционную связь между уровнем тестостерона и возрастом пациентов ($R=-0,53$, $p<0,01$), для дальнейшего анализа было принято решение разделить пациентов на 3 подгруппы в соответствии с классификацией возрастов, установленной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2021 г. В подгруппу А вошли пациенты молодого возраста (25-44 года), В – пациенты среднего возраста (45-59 лет), подгруппу С составили пациенты пожилого возраста (60-75 лет). Гистограммы соотношения уровней половых гормонов в зависимости от наличия лекарственно-индуцированного СУИ QT в разных возрастных группах пациентов мужского пола представлены на рисунке 1. Так, нами установлено, что пациенты среднего и пожилого возраста с удлиненным интервалом QT на фоне приема антиаритмической терапии имеют достоверно более низкие уровни тестостерона ($p=0,009$), чем пациенты без удлинения интервала QT, в то время как у пациентов молодого возраста данные различия не достигли критериев статистической значимости ($p=0,136$). Уровни прогестерона и эстрадиола не имели достоверных различий у пациентов исследуемых подгрупп.

При проведении корреляционного анализа Спирмена среди исследуемых групп пациентов установлены статистически значимые взаимосвязи ($p<0,01$) между уровнем тестостерона сыровотки крови и электрокардиографическими параметрами. Так, уровень тестостерона у пациентов мужского пола имеет достоверную обратную взаимосвязь с продолжительностью скорректированного интервала QT ($R=-0,56$), скорректированного интервала JT ($R=-0,56$), интервала T peak – T end ($R=-0,58$), соотношения интервала T peak – T end к интервалу QT ($R=-0,45$), кор-

Таблица 2. – Электрокардиографические показатели у пациентов на фоне приема антиаритмической терапии (Me (25%; 75%))**Table 2.** – Electrocardiographic parameters of patients receiving antiarrhythmic therapy (Me (25%; 75%))

Параметры	Группа СУИ QT (n=29)	Группа «Без СУИ QT» (n=30)	p 1/2
Продолжительность интервала QT, мс	460,8 (452; 477)	417,6 (390; 433)	<0,001
Продолжительность интервала QTc (Bazett), мс	474,8 (457; 489)	408,5 (391; 425)	<0,001
Дисперсия интервала QT, мс	66 (53; 79)	59 (50; 67)	0,150
Продолжительность интервала JTc (Bazett), мс	390,1 (374; 404)	316,9 (304)	<0,001
Дисперсия интервала JT, мс	61 (50; 74)	55 (46; 64)	0,119
Продолжительность интервала T peak – T end, мс	126,1 (113; 137)	99,1 (93; 106)	<0,001
Дисперсия интервала T peak – T end	33,1 (30; 40)	20,0 (12; 28)	<0,001
Соотношение интервала T peak – T end/QT	0,27 (0,25; 0,29)	0,24 (0,22; 0,25)	<0,001
Индекс кардиоэлектрофизиологического баланса (QT/QRS)	5,65 (5,22; 6,0)	4,74 (4,11; 5,0)	<0,001
Корригированный индекс кардиоэлектро-физиологического баланса (QTc/QRS)	5,68 (5,22; 5,99)	4,51 (4,24; 4,80)	<0,001

Сокращения: QTc – корригированный интервал QT; JTc – корригированный интервал JT

Таблица 3. – Уровни половых гормонов у пациентов мужского пола, принимающих антиаритмические препараты III класса**Table 3.** – Sex hormone levels in male patients taking class III antiarrhythmic drugs

Параметры	Группа СУИ QT (n=29)	Группа «Без СУИ QT» (n=30)	p 1/2
Общий тестостерон, нмоль/л	15,15 (11,33; 18,20)	23,61 (17,78; 28,53)	<0,001
Эстрадиол, нмоль/л	117,18 (91,75; 140,54)	99,15 (79,67; 103,09)	0,099
Прогестерон, нмоль/л	3,95 (1,58; 5,56)	3,48 (1,69; 4,83)	0,519

ригированным индексом кардиоэлектрофизиологического баланса ($R=-0,43$). Описанные корреляционные связи представлены на рисунке 2. Достоверных взаимосвязей между электрокардиографическими параметрами и содержанием эстрадиола и прогестерона сыворотки крови у пациентов мужского пола не выявлено.

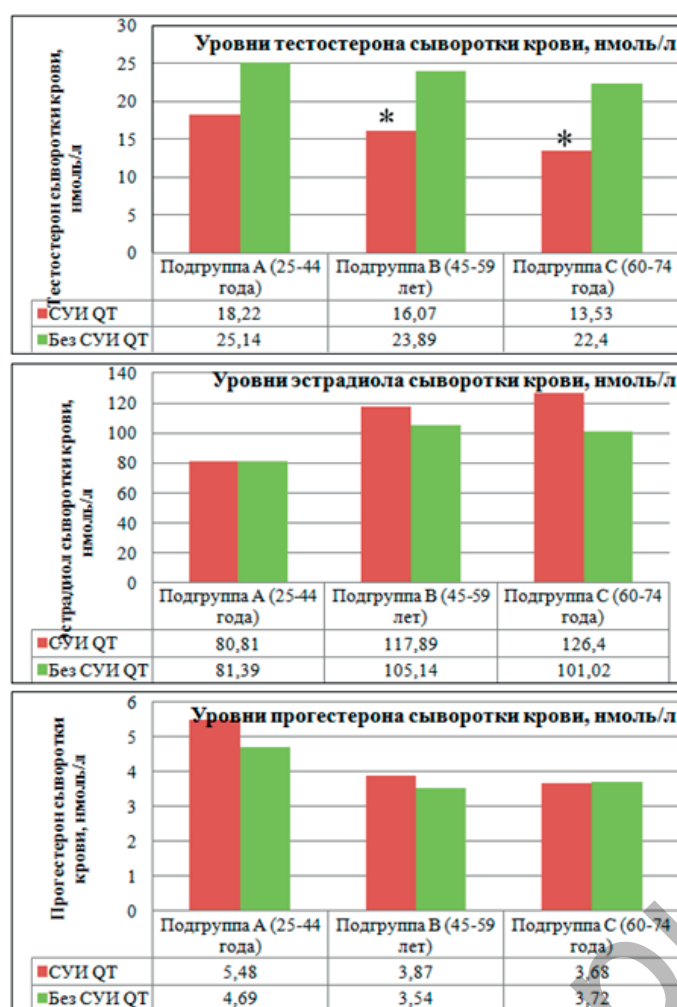
По данным 24-часового холтеровского мониторинга ЭКГ на фоне приема антиаритмической терапии среди пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT были выявлены 4 пациента с неустойчивой полиморфной ЖТ. Средняя длительность эпизода неустойчивой полиморфной ЖТ составила 8,0 (3,2; 11,6) секунд, среднее количество эпизодов за сутки – 3,55 (1; 7), средняя ЧСС – 235 (225; 248) ударов в минуту. У 2 пациентов неустойчивая полиморфная ЖТ была зарегистрирована на фоне приема амиодарона, также у 2 – на фоне приема соталола ($p=0,065$).

При оценке уровней половых гормонов у пациентов с наличием полиморфной ЖТ и без их наличия на фоне лекарственно-индуцированного СУИ QT (табл. 4) нами также выявлены достоверные межгрупповые различия в содержании общего тестостерона сыворотки крови. Так, у пациентов с СУИ QT и полиморфной ЖТ содержание общего тестостерона было существенно ниже (медиана 10,04 нмоль/л), чем в группе без ЖТ (медиана 15,97 нмоль/л), $p=0,031$. Уровни эстрадиола и прогестерона у пациентов обеих групп были сопоставимы и находились в пределах референсных значений.

Учитывая особенности содержания половых гормонов у пациентов разных возрастных категорий, а также выявленную нами корреляционную связь между уровнем тестостерона и возрастом пациентов ($R=-0,53$, $p<0,01$), для дальнейшего анализа было принято решение разделить пациентов на 3 подгруппы в соответствии с классификацией возрастов, установленной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2021 г. В подгруппу А вошли пациенты молодого возраста (25-44 года), В – пациенты среднего возраста (45-59 лет), подгруппу С составили пациенты пожилого возраста (60-75 лет). Гistogramмы соотношения уровней половых гормонов в зависимости от наличия лекарственно-индуцированного СУИ QT в разных возрастных группах пациентов мужского пола представлены на рисунке 1.

Так, нами установлено, что пациенты среднего и пожилого возраста с удлинением интервала QT на фоне приема антиаритмической терапии имеют достоверно более низкие уровни тестостерона ($p=0,009$), чем пациенты без удлинения интервала QT, в то время как у пациентов молодого возраста данные различия не достигли критериев статистической значимости ($p=0,136$). Уровни прогестерона и эстрадиола не имели достоверных различий у пациентов исследуемых подгрупп.

При проведении корреляционного анализа Спирмена среди исследуемых групп пациентов установлены статистически значимые взаимосвязи ($p<0,01$) между уровнем тестостерона сы-



* – значение $p < 0,05$ по сравнению с группой «Без СУИ QT»

Рисунок 1. – Гистограмма распределения уровней половых гормонов в зависимости от наличия лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT в разных возрастных группах пациентов мужского пола

Figure 1. – Histogram of sex hormone levels depending on the presence of drug-induced QT interval prolongation in different age groups of male patients

воротки крови и электрокардиографическими параметрами. Так, уровень тестостерона у пациентов мужского пола имеет достоверную обратную взаимосвязь с продолжительностью скорректированного интервала QT ($R = -0,56$), скорректированного интервала JT ($R = -0,56$), интервала T peak – T end ($R = -0,58$), соотношения интервала T peak – T end к интервалу QT ($R = -0,45$), скорректированным индексом кардиоэлектрофизиологического баланса ($R = -0,43$). Описанные корреляционные связи представлены на рисунке 2. Достоверных взаимосвязей между электрокардиографическими параметрами и содержанием эстрадиола и прогестерона сыворотки крови у пациентов мужского пола не выявлено.

По данным 24-часового холтеровского мониторинга ЭКГ на фоне приема антиаритмической терапии среди пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT были выявлены

4 пациента с неустойчивой полиморфной ЖТ. Средняя длительность эпизода неустойчивой полиморфной ЖТ составила 8,0 (3,2; 11,6) секунд, среднее количество эпизодов за сутки – 3,55 (1; 7), средняя ЧСС – 235 (225; 248) ударов в минуту. У 2 пациентов неустойчивая полиморфная ЖТ была зарегистрирована на фоне приема амиодарона, также у 2 – на фоне приема соталола ($p = 0,065$).

При оценке уровней половых гормонов у пациентов с наличием полиморфной ЖТ и без их наличия на фоне лекарственно-индуцированного СУИ QT (табл. 4) нами также выявлены достоверные межгрупповые различия в содержании общего тестостерона сыворотки крови. Так, у пациентов с СУИ QT и полиморфной ЖТ содержание общего тестостерона было существенно ниже (медиана 10,04 нмоль/л), чем в группе без ЖТ (медиана 15,97 нмоль/л, $p = 0,031$). Уровни эстрадиола и прогестерона у пациентов обеих групп были сопоставимы и находились в пределах референсных значений.

Следует отметить, что из 4 пациентов с СУИ QT и полиморфной ЖТ концентрация тестостерона ниже нормы наблюдалась у 2 пациентов (50%), в то время как в группе с СУИ QT без ЖТ – лишь у 1 пациента (4%), ОШ – 12,5 [95% ДИ 1,44 – 107,95], $p = 0,02$.

В связи с наличием достоверных различий в значениях уровня тестостерона сыворотки крови в анализируемых группах для данного показателя был проведен однофакторный ROC-анализ с определением пороговых значений.

Так, при значении тестостерона сыворотки крови $\leq 13,43$ нмоль/мл определяется высокая вероятность развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT на фоне приема амиодарона и соталола (чувствительность – 100%, специфичность – 78,43%, положительная прогностическая значимость – 100%, отрицательная прогностическая значимость – 71,42%), AUC = 0,917 [95% ДИ 0,726; 1,0], ОШ – 5,50 [95% ДИ 3,14; 9,63] (рис. 3).

При проведении ROC-анализа в разных возрастных подгруппах пациентов (табл. 5) нами установлено, что пороговые значения тестостерона в подгруппах среднего и пожилого возраста существенно не различались (13,43 и 13,84 нмоль/л, соответственно). В подгруппе пациентов молодого возраста ROC-анализ провести не удалось в связи с отсутствием пациентов с полиморфной ЖТ.

Обсуждение

Тестостерон – стероидный гормон, обладающий плейотропным эффектом, играющий важную роль в организме человека [1, 7]. Концентрация тестостерона в организме регулируется гипоталамо-гипофизарной системой. У мужчин уровень общего тестостерона сыворотки крови

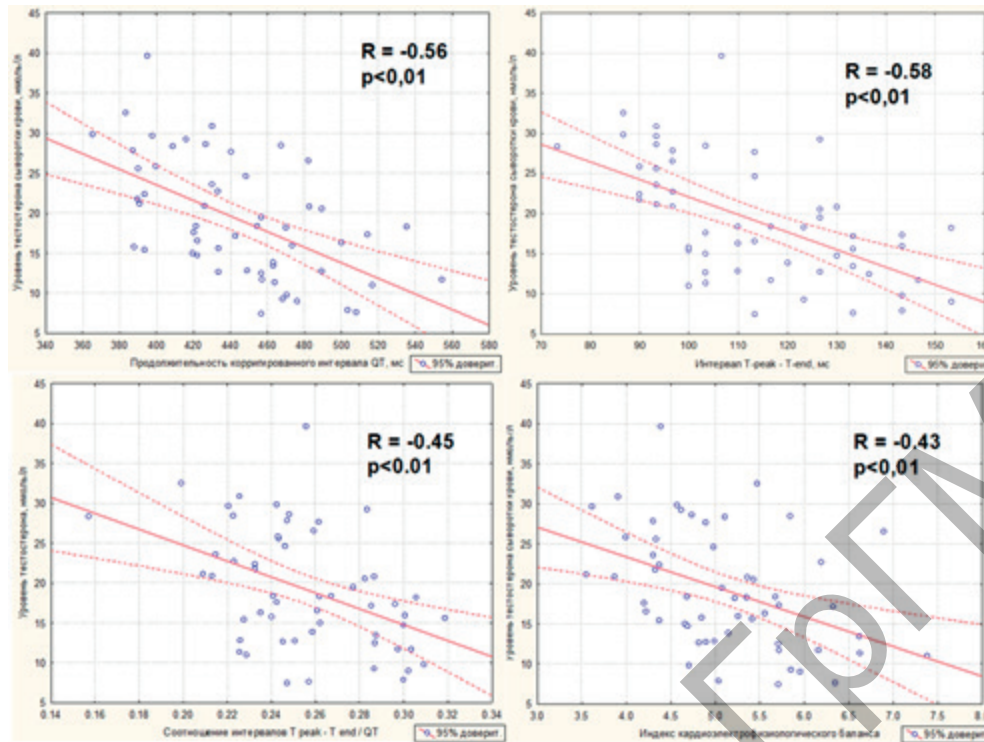


Рисунок 2. – Корреляционные взаимосвязи уровня тестостерона сыворотки крови и электрокардиографических показателей у пациентов мужского пола

Figure 2. – Correlations between serum testosterone levels and electrocardiographic parameters in male patients

колеблется от 8 до 38 нмоль/л и вызывает укорочение интервала QT дозозависимым образом, что становится очевидным по мере активации гипоталамо-гипофизарной оси и повышения уровня тестостерона в период полового созревания [2, 7]. После третьего десятилетия жизни у мужчин начинается снижение уровня тестостерона примерно на 1-2% в год, что проявляется постепенным удлинением интервала QT стандартной ЭКГ [13]. В нашем исследовании также была установлена обратная корреляционная взаимосвязь между возрастом пациентов и содержанием общего тестостерона ($R=-0,53$, $p<0,01$).

Снижение уровня тестостерона сыворотки крови у пациентов мужского пола ассоциировано со снижением variability ритма сердца, толерантности к физической нагрузке [14], а также повышением риска развития инфаркта миокарда [15], повторной госпитализации и смертности у пациентов с ХСН [16].

Как крупные обсервационные, так и небольшие проспективные исследования подтвердили связь между снижением уровня тестостерона и увеличением продолжительности желудочковой

реполяризации. Так, С. Van Noord и et al. изучили уровни тестостерона и интервалы QT у 445 мужчин, участвовавших в Роттердамском исследовании и 1428 мужчин из Исследования здоровья в Померании [17]. Они установили, что интервалы QT у участников исследования уменьшались по мере увеличения терцилей общего тестостерона ($p=0,024$) [17]. Y. Zhang et al. продемонстрировали, что здоровые мужчины среднего возраста с самым высоким квартилем общего тестостерона имели значимо более короткие интервалы QT (на 8,5 мс), чем мужчины с самым низким квартилем, $p<0,05$ [9]. P. Geraldini et al. сравнили продолжительность скорректированного интервала QT у 26 пациентов с гипогонадизмом и 26 здоровых мужчин того же возраста. Они сообщили о более высокой распространенности удлинения скорректированного интервала QT у мужчин с гипогонадизмом (15%), чем в контрольной группе (0%) ($p<0,05$), и продемонстрировали нормализацию интервала QT после терапии тестостероном [10].

В нескольких исследованиях не выявлено взаимосвязи между дефицитом тестостерона и удлинением скорректированного интервала QT.

Таблица 4. – Уровни половых гормонов у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT, принимающих антиаритмические средства III класса

Table 4. – Sex hormone levels in male patients with drug-induced LQTS taking class III antiarrhythmic drugs

Параметры	Группа «СУИ QT с ЖТ» (n=4)	Группа «СУИ QT без ЖТ» (n=25)	p 1/2
Общий тестостерон, нмоль/л	10,04 (8,55; 12,12)	15,97 (11,69; 18,37)	0,031
Эстрадиол, нмоль/л	116,69 (108,45; 121,08)	117,26 (89,97; 145,41)	0,447
Прогестерон, нмоль/л	3,38 (1,82; 4,05)	4,21 (2,79; 5,65)	0,101

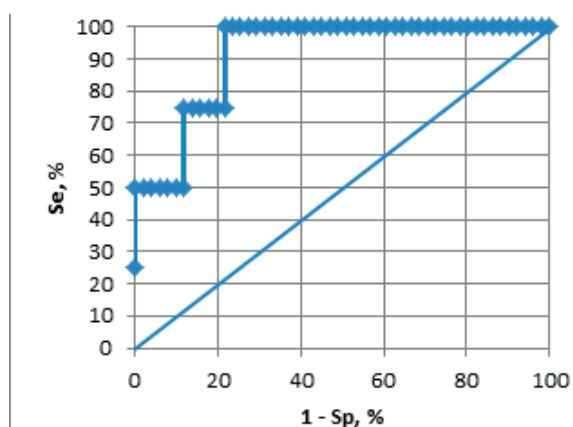


Рисунок 3. – ROC-кривая вероятности развития полиморфной ЖТ на фоне лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT у пациентов мужского пола, принимающих антиаритмические средства III класса в зависимости от уровня тестостерона сыворотки крови

Figure 3. – ROC-curve of the probability of PVT caused by drug-induced LQTS in male patients taking class III antiarrhythmic drugs, depending on the level of serum testosterone

Так, A. Kirilmaz et al. не обнаружили существенных изменений интервала QT у пациентов с гипогонадизмом по сравнению со здоровыми контрольными субъектами [18]. J. Zhao et al. не выявили связи между уровнем тестостерона и продолжительностью интервала QT, а также защитной роли тестостерона в крупной когорте пожилых китайских мужчин [19].

В нашем исследовании в группе пациентов с СУИ QT содержание общего тестостерона было существенно ниже (медиана 15,15 нмоль/л), чем в группе без СУИ QT, (медиана 23,61 нмоль/л, $p < 0,001$). При этом значения уровня тестостерона ниже референсных значений наблюдались лишь у 3 пациентов с СУИ QT (10,3%) и отсутствовали у пациентов без СУИ QT ($p = 0,494$).

Нами также установлена обратная корреляционная взаимосвязь между уровнем тестостерона сыворотки крови и продолжительностью скорректированного интервала QT ($R = -0,56$, $p < 0,01$). Полученные данные согласуются с результатами Z. Theint et al., описавшими корреляцию между уровнем тестостерона и продолжительностью скорректированного интервала QT ($R = -0,246$, $p < 0,05$) у пациентов с ожирением [20], а также результатами G. Abelsira et al., установившими корреляционную взаимосвязь между уровнем тестостерона и продолжительностью скорректи-

рованного интервала QT (Fridericia) ($R = -0,48$, $p < 0,05$) у здоровых мужчин [21]. Нами впервые установлены корреляционные взаимосвязи ($p < 0,01$) между уровнем тестостерона сыворотки крови и продолжительностью интервала T peak – T end ($R = -0,58$), а также соотношением интервала T peak – T end к интервалу QT ($R = -0,45$) и скорректированным индексом кардио-электрофизиологического баланса ($R = -0,43$).

Из 4 пациентов с СУИ QT и полиморфной ЖТ концентрация тестостерона ниже нормы наблюдалась у 2 пациентов (50%), в то время как в группе с СУИ QT без ЖТ – лишь у 1 пациента (4%), ОШ – 12,5 [95% ДИ 1,44-107,95], $p = 0,02$. Наши данные соответствуют результатам, полученным J. Salem et al., согласно которым гипотестостеронемия наблюдалась у 7 из 7 пациентов мужского пола с ЖТ типа «пируэт» на фоне лекарственно индуцированного СУИ QT [22]. Однако в вышеупомянутом исследовании уровни сывороточного тестостерона были существенно ниже референсных значений (0,4-1,7 нмоль/л), а у пациентов наблюдались симптомы вторичного гипогонадизма.

В исследованиях на животных моделях показано, что тестостерон – основной фактор, способствующий уменьшению длительности интервала QT и снижению риска полиморфной ЖТ, в том числе типа «пируэт». Так, введение в организм морской свинки тестостерона вызвало дозозависимое сокращение продолжительности потенциала действия за счет подавления быстрых кальциевых каналов и ускорения тока через быстрые калиевые каналы в кардиомиоцитах желудочков сердца [23]. Кроме того, введение тестостерона подавляло функционирование быстрых кальциевых каналов в клетках эмбриональной почки человека [24].

Наше исследование имело некоторые ограничения. Так, нами исследована относительно небольшая выборка пациентов, в нее были включены только пациенты, получавшие антиаритмические препараты III класса (амиодарон и соталол). Кроме того, мы оценивали содержание общего тестостерона сыворотки крови, не учитывая концентрацию свободного тестостерона, а также глобулина, связывающего половые гормоны. Тем не менее, наше внимание в этом исследовании уделяется содержанию общего тестостерона, без учета его фракций, в сыворотке крови.

Выводы

Установлено, что у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT наблюдаются

Таблица 5. – Результаты однофакторного ROC-анализа в разных возрастных подгруппах пациентов.
Table 5. – Results of one-way ROC analysis in different age groups of patients

Показатели	Пациенты с ЖТ, n	Пороговое значение	AUC	ДИ 95%	Se, %	Sp, %	ОШ	ДИ 95%	P
Подгруппа А (25-44 года)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Подгруппа В (45-59 лет)	2	13,43	0,939	0,75-1	100	86,4	6,46	1,71–12,72	0,004
Подгруппа С (60-75 лет)	2	13,84	0,801	0,67-0,98	63,8	100	2,71	1,50–4,89	0,009

Сокращения: AUC – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал; Se – чувствительность; Sp – специфичность; ОШ – отношение шансов

более низкие значения общего тестостерона в сравнении с пациентами без СУИ QT ($p < 0,001$), в особенности в средней и пожилой возрастных группах в соответствии с классификацией возрастов, установленной ВОЗ ($p = 0,009$). Выявлены обратные корреляционные взаимосвязи ($p < 0,01$) между уровнем тестостерона сыворотки крови и рядом электрокардиографических параметров, среди которых продолжительность скорректированного интервала QT ($R = -0,56$), интервала T peak – T end ($R = -0,58$) и скорректированный индекс кардиоэлектрофизиологического баланса ($R = -0,43$).

Значение тестостерона $\leq 13,43$ нмоль/мл может использоваться для прогнозирования возникновения неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов мужского пола, принимающих амиодарон и соталол (ОШ – 5,50 [95% ДИ 3,14; 9,63]).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о важной патофизиологической роли тестостерона в генезе лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и развития полиморфной ЖТ у пациентов мужского пола. Принимая во внимание небольшой размер исследуемой выборки, возможность применения данного показателя требует проверки на более многочисленной группе пациентов.

Литература

- Kittnar, O. Selected sex related differences in pathophysiology of cardiovascular system / O. Kittnar // *Physiol. Res.* – 2020. – Vol. 69, № 1. – P. 21-31. – doi: 10.33549/physiol.res.934068.
- The Link Between Sex Hormones and Susceptibility to Cardiac Arrhythmias: From Molecular Basis to Clinical Implications / S. Costa [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2021. – № 8. – P. 644279. – doi: 10.3389/fcvm.2021.644279.
- Sex hormonal regulation of cardiac ion channels in drug-induced QT syndromes / J. Kurokawa [et al.] // *Pharmacol. Ther.* – 2016. – № 168. – P. 23-28. – doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.09.004.
- Cubeddu, L. X. Drug-induced Inhibition and Trafficking Disruption of ion Channels: Pathogenesis of QT Abnormalities and Drug-induced Fatal Arrhythmias / L. X. Cubeddu // *Curr. Cardiol. Rev.* – 2016. – Vol. 12, № 2. – P. 141-154. – doi: 10.2174/1573403x12666160301120217.
- Колоцей, Л. В. Молекулярно-генетические аспекты лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT / Л. В. Колоцей, В. А. Снежицкий // *Кардиология в Беларуси.* – 2021. – Т. 13, № 4. – С. 616-625. – doi: 10.34883/PI.2021.13.4.010. – edn: CLQSYS.
- Salama, G. Sex differences in the mechanisms underlying long QT syndrome / G. Salama, G. C. L. Bett // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2014. – Т. 307, № 5. – P. H640-H648. – doi: 10.1152/ajpheart.00864.2013.
- Influence of steroid hormones on ventricular repolarization / J. E. Salem [et al.] // *Pharmacol. Ther.* – 2016. – № 167. – P. 138-147. – doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.07.005.
- Sex hormones and the QT interval: a review / T. Sedlak [et al.] // *J. Womens Health (Larchmt).* – 2012. – Vol. 21, № 9. – P. 933-941. – doi: 10.1089/jwh.2011.3444.
- Sex differences on the electrocardiographic pattern of cardiac repolarization: possible role of testosterone / H. Bidoggia [et al.] // *Am. Heart J.* – 2000. – Vol. 140, № 4. – P. 678-683. – doi: 10.1067/mhj.2000.109918.
- Sex-steroid hormones and electrocardiographic QT-interval duration: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey and the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / Y. Zhang [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2011. – Vol. 174, № 4. – P. 403-411. – doi: 10.1093/aje/kwr172.
- High prevalence of prolonged QT interval in obese hypogonadal males / F. Pecori Giraldo [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2011. – Vol. 19, № 10. – P. 2015-2018. – doi: 10.1038/oby.2011.33.
- CredibleMeds [Electronic resource]. – Mode of access: <https://crediblemeds.org>. – Date of access: 12.05.2022.
- Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study / H. A. Feldman [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87, № 2. – P. 589-598. – doi: 10.1210/jcem.87.2.8201.
- Circulating testosterone and estradiol, autonomic balance and baroreflex sensitivity in middle-aged and elderly men with heart failure / A. Rydlewska [et al.] // *Aging Male.* – 2013. – Vol. 16, № 2. – P. 58-66. – doi: 10.3109/13685538.2013.768979.
- A review of the relationships between endogenous sex steroids and incident ischemic stroke and coronary heart disease events / C. Kim [et al.] // *Curr. Cardiol. Rev.* – 2015. – Vol. 11, № 3. – P. 252-260. – doi: 10.2174/1573403x1103150515110749.
- A 3-year observation of testosterone deficiency in Chinese patients with chronic heart failure / Y. Han [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, № 45. – P. 79835-79842. – doi: 10.18632/oncotarget.19816.
- The association of serum testosterone levels and ventricular repolarization / C. van Noord [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 25, № 1. – P. 21-28. – doi: 10.1007/s10654-009-9406-z.
- Comparison of electrocardiographic repolarization patterns between hypogonadal males and normal subjects / A. Kirilmaz [et al.] // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* – 2003. – Vol. 8, № 4. – P. 284-288. – doi: 10.1046/j.1542-474x.2003.08404.x.
- Genetically predicted testosterone and electrocardiographic QT interval duration in Chinese: A Mendelian randomization analysis in the Guangzhou Biobank Cohort Study / J. Zhao [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* – 2015. – Vol. 44, № 2. – P. 613-20. – doi: 10.1093/ije/dyu241.
- Theint, Z. T. T. Relationship between Corrected QT Interval (QTc) Prolongation and Insulin Resistance in Obese Adult Male Subjects / Z. T. T. Theint, S. M. Htway, M. T. Sein // *Eur. J. Med. Health Sci.* – 2021. – Vol. 3, № 1. – P. 42-45. – doi: 10.24018/EJMED.
- Complex Influence of Gonadotropins and Sex Steroid Hormones on QT Interval Duration / G. Abelsira [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol. 101, № 7. – P. 2776-2784. – doi: 10.1210/jc.2016-1877.
- Hypogonadism as a Reversible Cause of Torsades de Pointes in Men / J. E. Salem [et al.] // *Circulation.* – 2018. – Vol. 138, № 1. – P. 110-113. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034282.
- Nontranscriptional regulation of cardiac repolarization currents by testosterone / C. X. Bai [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112, № 12. – P. 1701-1710. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.523217.

24. Testosterone is a potent inhibitor of L-type Ca(2+) channels / J. L. Scragg [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2004. – Vol. 318, № 2. – P. 503-506. – doi: 10.1016/j.bbrc.2004.04.054.

References

1. Kittnar O. Selected sex related differences in pathophysiology of cardiovascular system. *Physiol Res.* 2020;69(1):21-31. doi: 10.33549/physiol.res.934068.
2. Costa S, Saguner AM, Gasperetti A, Akdis D, Brunckhorst C, Duru F. The Link between Sex Hormones and Susceptibility to Cardiac Arrhythmias: From Molecular Basis to Clinical Implications. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:644279. doi: 10.3389/fcvm.2021.644279.
3. Kurokawa J, Kodama M, Clancy CE, Furukawa T. Sex hormonal regulation of cardiac ion channels in drug-induced QT syndromes. *Pharmacol Ther.* 2016;168:23-28. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.09.004.
4. Cubeddu LX. Drug-induced Inhibition and Trafficking Disruption of ion Channels: Pathogenesis of QT Abnormalities and Drug-induced Fatal Arrhythmias. *Curr Cardiol Rev.* 2016;12(2):141-154. doi: 10.2174/1573403x12666160301120217.
5. Kalatsei L, Snezhitskiy V. Molekuljarno-geneticheskie aspekty lekarstvenno-inducirovannogo sindroma udlinennogo intervala QT [Molecular genetic aspects of drug-induced long QT syndrome]. *Kardiologija v Belarusi* [Cardiology in Belarus]. 2021;13(4):616-625. doi: 10.34883/PI.2021.13.4.010. edn: CLQSYS. (Russian).
6. Salama G, Bett GCL. Sex differences in the mechanisms underlying long QT syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;307(5):H640-H648. doi: 10.1152/ajpheart.00864.2013.
7. Salem JE, Alexandre J, Bachelot A, Funck-Brentano C. Influence of steroid hormones on ventricular repolarization. *Pharmacol Ther.* 2016;167:38-47. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.07.005.
8. Sedlak T, Shufelt C, Iribarren C, Merz CN. Sex hormones and the QT interval: a review. *J Womens Health (Larchmt).* 2012;21(9):933-941. doi: 10.1089/jwh.2011.3444.
9. Bidoggia H, Maciel JP, Capalozza N, Mosca S, Blaksley EJ, Valverde E, Bertran G, Arini P, Biagetti MO, Quinteiro RA. Sex differences on the electrocardiographic pattern of cardiac repolarization: possible role of testosterone. *Am Heart J.* 2000;140(4):678-683. doi: 10.1067/mhj.2000.109918.
10. Zhang Y, Ouyang P, Post WS, Dalal D, Vaidya D, Blasco-Colmenares E, Soliman EZ, Tomaselli GF, Guallar E. Sex-steroid hormones and electrocardiographic QT-interval duration: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey and the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol.* 2011;174(4):403-411. doi: 10.1093/aje/kwr172.
11. Pecori Giralardi F, Manzoni G, Michailidis J, Scacchi M, Stramba-Badiale M, Cavagnini F. High prevalence of prolonged QT interval in obese hypogonadal males. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(10):2015-2018. doi: 10.1038/oby.2011.33.
12. *CredibleMeds* [Internet]. Available from: <https://crediblemeds.org>
13. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, Bremner WJ, McKinlay JB. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):589-598. doi: 10.1210/jcem.87.2.8201.
14. Rydlewska A, Maj J, Katkowski B, Biel B, Ponikowska B, Banasiak W, Ponikowski P, Jankowska EA. Circulating testosterone and estradiol, autonomic balance and baroreflex sensitivity in middle-aged and elderly men with heart failure. *Aging Male.* 2013;16(2):58-66. doi: 10.3109/13685538.2013.768979.
15. Kim C, Cushman M, Kleindorfer D, Redberg RF, Safford MM. A review of the relationships between endogenous sex steroids and incident ischemic stroke and coronary heart disease events. *Curr Cardiol Rev.* 2015;11(3):252-260. doi: 10.2174/1573403x1103150515110749.
16. Han Y, Sun W, Sun G, Hou X, Gong Z, Xu J, Bai X, Fu L. A 3-year observation of testosterone deficiency in Chinese patients with chronic heart failure. *Oncotarget.* 2017;8(45):79835-79842. doi: 10.18632/oncotarget.19816.
17. van Noord C, Dörr M, Sturkenboom MC, Straus SM, Reffellmann T, Felix SB, Hofman A, Kors JA, Haring R, de Jong FH, Nauck M, Uitterlinden AG, Wallaschofski H, Witteman JC, Völzke H, Stricker BH. The association of serum testosterone levels and ventricular repolarization. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(1):21-28. doi: 10.1007/s10654-009-9406-z.
18. Kirilmaz A, Bolu E, Kilicaslan F, Erinc K, Uzun M, Isik E, Ozata M, Ozdemir C, Demirtas E. Comparison of electrocardiographic repolarization patterns between hypogonadal males and normal subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2003;8(4):284-288. doi: 10.1046/j.1542-474x.2003.08404.x.
19. Zhao J, Jiang C, Lam TH, Liu B, Cheng KK, Xu L, Long MJ, Zhang W, Leung GM, Schooling CM. Genetically predicted testosterone and electrocardiographic QT interval duration in Chinese: A Mendelian randomization analysis in the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Int J Epidemiol.* 2015;44(2):613-620. doi: 10.1093/ije/dyu241.
20. Theint ZTT, Htway SM, Sein MT. Relationship between Corrected QT Interval (QTc) Prolongation and Insulin Resistance in Obese Adult Male Subjects. *Eur J Med Health Sci.* 2021;3(1):42-45. doi: 10.24018/EJMED.
21. Abelsira G, Bachelot A, Badilini F, Koehl L, Lebot M, Favet C, Touraine P, Funck-Brentano C, Salem JE. Complex Influence of Gonadotropins and Sex Steroid Hormones on QT Interval Duration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2776-2784. doi: 10.1210/jc.2016-1877.
22. Salem JE, Waintraub X, Courtillot C, Shaffer CM, Gandjbakhch E, Maupain C, Moslehi JJ, Badilini F, Haroche J, Gougis P, Fressart V, Glazer AM, Hidden-Lucet F, Touraine P, Lebrun-Vignes B, Roden DM, Bachelot A, Funck-Brentano C. Hypogonadism as a Reversible Cause of Torsades de Pointes in Men. *Circulation.* 2018;138(1):110-113. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034282.
23. Bai CX, Kurokawa J, Tamagawa M, Nakaya H, Furukawa T. Nontranscriptional regulation of cardiac repolarization currents by testosterone. *Circulation.* 2005;112(12):1701-1710. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.523217.
24. Scragg JL, Jones RD, Channer KS, Jones TH, Peers C. Testosterone is a potent inhibitor of L-type Ca(2+) channels. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004;318(2):503-506. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.04.054.

SERUM TESTOSTERONE LEVEL AS A PREDICTOR OF DRUG-INDUCED QT INTERVAL PROLONGATION AND POLYMORPHOUS VENTRICULAR TACHYCARDIA IN MALE PATIENTS TAKING CLASS III ANTIARRHYTHMIC DRUGS

L. V. Kalatsei, V. A. Snezhitskiy, V. R. Shulika
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. A decrease in serum testosterone level in men is associated with QT interval prolongation on the standard ECG due to changes in the functioning of potassium and calcium ion channels. The scientific literature provides relatively little information on the combined effects of testosterone deficiency and intake of class III antiarrhythmic drugs on the process of myocardial repolarization and development of polymorphic ventricular arrhythmias associated with drug-induced QT prolongation (LQTS).

The aim of this study was to establish the prognostic value of serum testosterone levels for the development of drug-induced QT interval prolongation and polymorphic ventricular tachycardia (PVT).

Material and methods. To achieve this goal, 59 male patients were examined, mainly those with coronary heart disease, arterial hypertension and cardiac arrhythmias, 29 (49.2%) of which had drug-induced LQTS and 30 (50.8%) were with normal values of the QT interval while taking antiarrhythmic therapy. All patients underwent clinical, laboratory and instrumental studies, including the determination of serum testosterone levels.

Results. The patients with drug-induced LQTS had lower testosterone levels compared to patients without LQTS ($p < 0.001$), especially in the middle and older age groups according to the WHO age classification ($p = 0.009$). An inverse correlation relationship ($p < 0.01$) was found between the serum testosterone level and a number of electrocardiographic parameters, including the duration of the corrected QT interval ($R = -0.56$), the interval T peak - T end ($R = -0.58$) and corrected cardioelectrophysiological balance index ($R = -0.43$).

Testosterone levels were lower in patients with drug-induced LQTS and PVT than in patients without PVT ($p = 0.031$). The testosterone value ≤ 13.43 nmol/ml demonstrated high sensitivity (100%) and specificity (78.43%), as well as a fairly high area under the ROC curve (0.917) and can be used to predict non-sustained PVT in male patients taking amiodarone and sotalol ($OR = 5.50$ [95% CI 3.14; 9.63]).

Conclusions. Our data indicate an important pathophysiological role of testosterone in the genesis of drug-induced LQTS and PVT development in male patients. Given the small size of the study sample, the applicability of this indicator needs to be tested on a larger group of patients.

Keywords: testosterone; class III antiarrhythmic drugs; QT interval; drug-induced long QT syndrome; non-sustained polymorphic ventricular tachycardia; electrocardiography.

For citation: Kalatsei LV, Snezhitskiy VA, Shulika VR. Serum testosterone level as a predictor of drug-induced QT interval prolongation and polymorphous ventricular tachycardia in male patients taking class III antiarrhythmic drugs. Journal of the Grodno State Medical University. 2022;20(3):261-271. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-3-261-271>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.
Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

*Колоцей Людмила Владимировна / Kalatsei Ludmila, e-mail: lkolotsey@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5211-709X

Снежицкий Виктор Александрович / Snezhitskiy Viktor, e-mail: vsnezh@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1706-1243

Шулика Валентина Ришардовна / Shulika Valentina, e-mail: valentina_sh67@mail.ru

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 14.03.2022

Принята к публикации / Accepted for publication: 24.05.2022