



Колоцей Л.В. ✉, Снежицкий В.А.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Прогностическое значение уровней половых гормонов у женщин с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, статистическая обработка, подготовка текста рукописи – Колоцей Л.В.; концепция и дизайн исследования, редактирование текста – Снежицкий В.А.

Подана: 30.03.2022

Принята: 29.08.2022

Контакты: lkolotsey@mail.ru

Резюме

Цель. Установить прогностическое значение уровней половых гормонов сыворотки крови для развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) у женщин, принимающих антиаритмические препараты III класса (амиодарон и соталол).

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели было обследовано 58 женщин, преимущественно с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и нарушениями ритма сердца, из них 38 (65,5%) – с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT (СУИ QT) и 20 (34,5%) – с нормальными значениями интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса. Каждая из групп пациенток была разделена на 3 подгруппы согласно классификации этапов старения репродуктивной системы (STRAW+10): А (репродуктивный возраст), В (переходный (менопаузальный) период) и С (постменопауза). Всем пациенткам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, в том числе определение эстрадиола, прогестерона и тестостерона сыворотки венозной крови.

Результаты. У пациенток женского пола с лекарственно-индуцированным СУИ QT, находящихся в репродуктивном и менопаузальном периоде, наблюдаются более высокие значения эстрадиола в сравнении с пациентками без СУИ QT ($p < 0,05$). У пациенток в периоде постменопаузы концентрации эстрадиола в обеих группах были сопоставимы. Концентрации прогестерона и общего тестостерона во всех исследуемых подгруппах не имели достоверных различий. У пациенток репродуктивного возраста выявлены прямые корреляционные взаимосвязи уровня эстрадиола с продолжительностью скорректированного интервала QT ($R=0,54$, $p=0,01$), JT ($R=0,60$, $p<0,01$) и T peak – T end ($R=0,44$, $p<0,05$). У пациенток в периоде менопаузы выявлены взаимосвязи уровня эстрадиола с продолжительностью скорректированного интервала QT ($R=0,53$, $p<0,05$), JT ($R=0,57$, $p<0,01$), а также величиной индекса

кардиоэлектрофизиологического баланса ($R=0,57$, $p<0,05$). Значение концентрации эстрадиола сыворотки крови $\geq 342,16$ пмоль/мл может использоваться для прогнозирования возникновения неустойчивой полиморфной ЖТ у пациенток женского пола, принимающих амиодарон и соталол в репродуктивном и менопаузальном периоде (ОШ – 10,0 (95% ДИ 2,48; 21,24), $p=0,026$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о важной роли половых гормонов в патогенезе лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и развития полиморфной ЖТ у пациенток женского пола, в особенности находящихся в репродуктивном и менопаузальном периоде. Принимая во внимание небольшой размер исследуемой выборки, полученные результаты требуют проверки на более многочисленной группе пациентов.

Ключевые слова: эстрадиол, прогестерон, антиаритмические препараты III класса, интервал QT, лекарственно-индуцированный синдром удлиненного интервала QT, полиморфная желудочковая тахикардия

Kalatsei L. ✉, Snezhitskiy V.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Prognostic Significance of Sex Hormone Levels in Women with Drug-Induced Long QT Interval Syndrome Taking Class III Antiarrhythmic Drugs

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, material collection and statistical analysis, text writing – Kalatsei L.; study concept and design, text editing – Snezhitskiy V.

Submitted: 30.03.2022
Accepted: 29.08.2022
Contacts: lkolotsey@mail.ru

Abstract

Purpose. To establish the prognostic value of serum sex hormones levels for the development of the QT interval drug-induced prolongation (LQTS) and polymorphic ventricular tachycardia (VT) in women taking class III antiarrhythmic drugs (amiodarone and sotalol).

Materials and methods. To achieve this goal, 58 women were examined, mainly with coronary artery disease, arterial hypertension and cardiac arrhythmias, of which 38 (65.5%) had drug-induced LQTS and 20 (34.5%) – without LQTS while taking class III antiarrhythmic drugs. Each of the groups of patients was divided into 3 subgroups according to the classification of the stages of aging of the reproductive system (STRAW+10): A (reproductive age), B (menopausal transition) and C (postmenopause). All patients underwent clinical, laboratory and instrumental studies, including serum estradiol, progesterone and testosterone levels.

Results. In female patients with drug-induced LQTS, who are in the reproductive period and menopausal transition, higher estradiol values are observed compared to patients

without LQTS ($p < 0.05$). In postmenopausal patients, estradiol concentrations in both groups were comparable. Progesterone and total testosterone level in all studied subgroups did not show statistically significant differences. In patients of reproductive age, there were direct correlations between the estradiol level and the corrected QT interval ($R = 0.54$, $p = 0.01$), JT interval ($R = 0.60$, $p < 0.01$) and T peak – T end ($R = 0.44$, $p < 0.05$). In patients in the menopausal transition, correlations were found between the serum estradiol level of and the corrected QT interval duration ($R = 0.53$, $p < 0.05$), JT ($R = 0.57$, $p < 0.01$), as well as the index of cardioelectrophysiological balance value ($R = 0.57$, $p < 0.05$). Serum estradiol level of ≥ 342.16 pmol/ml can be used to predict the non-sustained polymorphic VT in female patients taking amiodarone and sotalol in the reproductive period and menopausal transition (OR 10.0 [95% CI 2.48; 21.24], $p = 0.026$).

Conclusion. Our results indicate an important role of sex hormones in the pathogenesis of drug-induced QT interval prolongation and the development of polymorphic VT in female patients, especially those in the reproductive period and menopausal transition. Given the small size of the study sample, the results require verification on a larger group of patients.

Keywords: estradiol, progesterone, class III antiarrhythmic drugs, QT interval, drug-induced long QT syndrome, polymorphic ventricular tachycardia

■ ВВЕДЕНИЕ

Широко известна гендерная предрасположенность к развитию нарушений сердечного ритма: так, у мужчин чаще встречается фибрилляция предсердий [1], желудочковая экстрасистолия [2] и синдром Бругада [3], в то время как женский пол ассоциирован с риском развития врожденного и приобретенного синдрома удлиненного интервала QT, а также полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт» [4–6]. Эти особенности убедительно свидетельствуют о том, что половые гормоны играют значимую роль в процессе аритмогенеза.

Поскольку функционально активные рецепторы андрогенов, эстрогенов и прогестерона присутствуют в ядрах и цитоплазме желудочковых кардиомиоцитов [5, 6], половые гормоны влияют на аритмогенез в первую очередь посредством геномной модуляции экспрессии внутрисердечных ионных каналов и их регуляторных белков. Кроме «классических» геномных путей, половые гормоны могут управлять работой ионных каналов через негеномные пути с участием оксида азота, эндотелиальной и нейрональной NO-синтазы [7, 8]. Половые гормоны также могут участвовать в аритмогенезе косвенно, например, путем влияния на температуру тела [9] и активность симпатической нервной системы [10], которые в свою очередь воздействуют на функционирование калиевых, натриевых и кальциевых ионных каналов [6, 9, 10].

Механизмы влияния половых гормонов на процесс реполяризации миокарда у женщин представляются более сложными, чем у мужчин, из-за постоянных колебаний сывороточных концентраций эстрогенов и прогестерона во время различных фаз менструального цикла, а также изменений, возникающих при беременности и в послеродовом периоде. У женщин в периоде менопаузы и постменопаузы влияние на реполяризацию миокарда оказывает прием заместительной гормональной терапии: так, монотерапия эстрогенами приводит к удлинению интервала QT, в то

время как прием комбинированных препаратов эстрогенов и прогестерона, напротив, уменьшает продолжительность интервала QT [11, 12].

Особенности патогенеза лекарственно-индуцированного синдрома удлинённого интервала QT основаны на том, что калиевые каналы блокируются лекарственными препаратами либо напрямую, либо за счет уменьшения количества каналов в клеточной мембране [5, 6]. Комплексное взаимодействие половых гормонов и антиаритмических лекарственных препаратов может приводить к удлинению потенциала действия и последующей ранней активации натриевых каналов и кальциевых каналов L-типа, что в свою очередь ведет к «триггерным» ранним постдеполяризациям, полиморфным желудочковым нарушениям ритма и внезапной сердечной смерти [5, 13].

Таким образом, мы предполагаем, что сывороточные концентрации половых гормонов у женщин, принимающих антиаритмические препараты III класса (амиодарон и соталол), могут иметь определенное прогностическое значение для возникновения лекарственно-индуцированного удлинённого интервала QT и ассоциированных с ним желудочковых нарушений ритма.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить прогностическое значение уровней половых гормонов сыворотки крови для развития лекарственно-индуцированного СУИ QT и полиморфной желудочковой тахикардии у женщин, принимающих антиаритмические препараты III класса.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели на базе УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр» были обследованы 58 женщин, преимущественно с ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ) и нарушениями ритма сердца. Пациентки с фибрилляцией предсердий (ФП) направлялись в стационар для проведения электрической кардиоверсии либо с целью подбора антиаритмической терапии. Пациентки с желудочковыми нарушениями ритма госпитализировались с целью уточнения диагноза и определения тактики и стратегии дальнейшего лечения. Всем пациенткам, вошедшим в исследование, в стационаре назначались антиаритмические препараты III класса (амиодарон либо соталол).

Все пациентки были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия удлинённого интервала QT в ответ на прием антиаритмических препаратов. Первую группу («СУИ QT») составили 38 женщин, средний возраст – $56,0 \pm 10,4$ года, у которых отмечалось лекарственно-индуцированное удлинённое корригированного интервала QT (Bazett) свыше 470 мс на фоне приема антиаритмических препаратов III класса. Во вторую группу («Без СУИ QT») вошли 20 женщин, средний возраст – $56,8 \pm 10,7$ года, без наличия лекарственно-индуцированного удлинённого интервала QT.

Каждая из групп пациенток женского пола была дополнительно разделена на 3 подгруппы согласно классификации этапов старения репродуктивной системы (STRAW+10): А (репродуктивный возраст), В (переходный (менопаузальный) период) и С (постменопауза) [14]. Переходный период определялся как период наличия вариабельности менструальных циклов (более 7 дней от обычного цикла) и наличия



периодов аменореи (более 60 дней). Постменопауза определялась как отсутствие менструаций более 12 месяцев. Данные об особенностях менструального цикла, возрасте наступления менопаузы, а также особенностях гинекологического анамнеза сообщались пациентками самостоятельно.

Критериями исключения из исследования были: удлинение скорректированного интервала QT свыше 470 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 «CredibleMeds» [15]; применение заместительной гормональной терапии; беременность и послеродовой период; 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 пациенткам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включавшие в себя сбор анамнеза, физикальные обследования, запись ЭКГ в 12 отведениях, 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 применяли согласно инструкции изготовителя тест-систем («Диагностические системы», Россия, для тестостерона и прогестерона; «АнализМедПром», Беларусь, для эстрадиола). Уровни половых гормонов определялись в утреннее время (8.00 – 10.00) натощак, после 8–14 часов ночного голодания. У женщин репродуктивного возраста определение уровня тестостерона и эстрадиола выполнялось на 5–7-й день менструального цикла, прогестерона – на 20–23-й день менструального цикла.

Электрокардиографическое исследование проводилось с использованием 12-канального цифрового компьютерного электрокардиографа для регистрации и анализа ЭКГ в покое «Интекард-3» («Кардиан», Беларусь). Расчет скорректированного интервала QT осуществлялся по формуле Базетта. Скорректированный интервал QT у пациенток женского пола считался удлиненным при значении более 470 мс. ХМ-ЭКГ проводилось с использованием системы «Кардиотехника-04-8» («Инкарт», Россия) 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 являлось нормальным, приводились в виде медианы, 25% и 75% квартилей. Поскольку большинство количественных признаков не подчинялись

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 меньше 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 было 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 58 пациенток: 38 (65,5%) из них – с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса, 20 (34,5%) – с нормальными значениями интервала QT на фоне антиаритмической терапии.

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

Пациентки исследуемых групп были сопоставимы по полу, возрасту и клиничко-нозологической характеристике (наличию АГ, ИБС, ФП, пароксизмов мономорфной ЖТ, частой ЖЭС, НЖЭС, а также ХСН со сниженной ФВЛЖ). Среди женщин без наличия лекарственно-индуцированного интервала QT наблюдалась тенденция к большему количеству случаев перенесенного инфаркта миокарда (5,2% против 20%, $p=0,194$), однако не достигшая статистически значимых значений. Кроме того, в группе «Без СУИ QT» было достоверно большее количество пациенток, которым выполнялось стентирование коронарных артерий (7,9% против 35%, $p=0,025$).

Пациентки обеих групп были сопоставимы по общему количеству принимаемых лекарственных препаратов, в том числе с риском удлинения интервала QT. Из антиаритмической терапии пациентки исследуемых групп получали амиодарон либо соталол. В группе «СУИ QT» по 19 пациенток (50%) получали амиодарон и соталол, что значимо не отличалось от показателей группы «Без СУИ QT», в которой 12 пациенток принимали амиодарон, а 8 (40%) – соталол ($p=0,768$).

В группе с лекарственно-индуцированным СУИ QT чаще назначались диуретические препараты, причем в группе «СУИ QT» наблюдалась тенденция к более частому назначению петлевых диуретиков (18,5% против 5%, $p=0,157$). Дозировки всех вышеперечисленных лекарственных препаратов были сопоставимы ($p>0,05$).

При анализе показателей электролитного баланса у женщин исследуемых групп были выявлены значимые различия в концентрации магния сыворотки крови (медиана 0,79 ммоль/л в группе «СУИ QT» против 0,91 ммоль/л в группе «Без СУИ QT», $p=0,0005$). Сывороточные концентрации других электролитов (калий, натрий и кальций) сыворотки крови были между собой сопоставимы ($p>0,05$). Следует отметить, что в группе «СУИ QT» были 4 пациентки (10,5%) с гипокалиемией (уровень калия

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика и особенности фармакологического анамнеза пациенток, принимающих антиаритмические препараты III класса

Table 1

Clinical and laboratory characteristics and pharmacological history of female patients taking class III antiarrhythmic drugs

Параметры	Группа «СУИ QT» (n=38)	Группа «Без СУИ QT» (n=20)	p
Клинико-анамнестические параметры			
Возраст, лет (M±SD)	56,0±10,4	56,8±10,7	0,831
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	29,1±4,4	30,2±4,9	0,889
Ожирение, n (%)	14 (36,8%)	9 (45%)	0,602
Курение, n (%)	2 (5,3%)	0 (0%)	0,579
Артериальная гипертензия, n (%)	32 (84,2%)	19 (95%)	0,487
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	31 (81,6%)	17 (85%)	0,820
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	2 (5,2%)	4 (20%)	0,194
Стентирование КА в анамнезе, n (%)	3 (7,9%)	7 (35%)	0,025
ХСН со сниженной ФВЛЖ, n (%)	1 (2,6%)	3 (15%)	0,221
Фибрилляция предсердий, n (%)	20 (52,6%)	10 (50%)	0,732
Наличие эпизодов мономорфной ЖТ в анамнезе, n (%)	9 (23,7%)	5 (25%)	0,926
Частая ЖЭС, n (%)	12 (31,6%)	9 (45%)	0,393
Частая НЖЭС, n (%)	7 (18,4%)	4 (20%)	0,913
Особенности фармакологического анамнеза			
Общее количество принимаемых ЛС, n (%)	7 (6; 9)	6,91 (6; 8)	0,469
Прием 2 и более препаратов, удлиняющих интервал QT, n (%)	15 (42,1%)	5 (25%)	0,535
Доля принимаемых ЛС, удлиняющих интервал QT, в общей структуре, %	25,3 (15; 29)	20,4 (14; 25)	0,532
Амиодарон, n (%)	19 (50%)	12 (60%)	0,768
Соталол, n (%)	19 (50%)	8 (40%)	
Диуретик, n (%)	15 (42,1%)	5 (25%)	0,535
Петлевой диуретик, n (%)	7 (18,4%)	1 (5%)	0,157
Тиазидный диуретик, n (%)	8 (20,7%)	4 (26,7%)	0,853
Лабораторные данные			
Креатинин, мкмоль/л	89,0 (75; 94)	88,3 (76; 101)	0,831
Общий холестерин, ммоль/л	4,81 (3,5; 5,8)	5,12 (4,1; 6,2)	0,237
Калий, ммоль/л	4,22 (4,0; 4,4)	4,29 (3,9; 4,6)	0,375
Натрий, ммоль/л	144,8 (142; 145)	144,4 (142; 145)	0,715
Кальций, ммоль/л	2,26 (2,14; 2,35)	2,28 (2,12; 2,48)	0,941
Магний, ммоль/л	0,79 (0,73; 0,84)	0,91 (0,83; 1,01)	0,0005

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; КА – коронарные артерии; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЖТ – желудочковая тахикардия; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; НЖЭС – над-желудочковая экстрасистолия; ЛС – лекарственное средство.

сыворотки крови <3,5 ммоль/л), а в группе «Без СУИ QT» – только одна (5%), однако данные различия не являлись статистически значимыми (p=0,337).

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

Таблица 2

Электрокардиографические показатели пациентов на фоне применения антиаритмической терапии (Me (25%; 75%))

Table 2

Electrocardiographic parameters of patients receiving antiarrhythmic therapy (Me (25%; 75%))

Параметры	Группа «СУИ QT» (n=38)	Группа «Без СУИ QT» (n=20)	p
Продолжительность интервала QT, мс	477,4 (450; 493)	417,0 (403; 427)	<0,001
Продолжительность интервала QTc (Bazett), мс	489,8 (465; 498)	424,3 (406; 430)	<0,001
Дисперсия интервала QT, мс	79,2 (66; 88)	64,1 (50; 76)	0,003
Продолжительность интервала JTc (Bazett), мс	404,1 (376; 422)	338,4 (321; 347)	<0,001
Дисперсия интервала JT, мс	74,1 (62; 82)	60,4 (47; 72)	0,003
Продолжительность интервала T peak – T end, мс	125,3 (113; 137)	98,8 (83; 107)	<0,001
Дисперсия интервала T peak – T end	32,4 (20; 40)	20,5 (10; 30)	0,001
Соотношение интервала T peak – T end / QT	0,26 (0,25; 0,28)	0,24 (0,21; 0,25)	0,001
Ширина комплекса QRS, мс	85,7 (80; 90)	85,9 (80; 90)	0,941
Фрагментация комплекса QRS, n (%)	7 (18,4%)	2 (10%)	0,596
Индекс кардиоэлектрофизиологического баланса (QT/QRS)	5,81 (5,33; 6,28)	5,05 (4,67; 5,50)	<0,001
Корригированный индекс кардиоэлектрофизиологического баланса (QTc/QRS)	5,77 (5,21; 6,30)	4,99 (4,60; 5,35)	<0,001

Примечания: QTc – корригированный интервал QT; JTc – корригированный интервал JT.

Как следует из табл. 2, у пациенток с СУИ QT были зарегистрированы достоверно большие ($p<0,01$) значения всех исследуемых показателей, характеризующих желудочковую реполяризацию (интервал QT, корригированные интервалы QT и JT, их дисперсия, интервал T peak – T end, его дисперсия и отношение к интервалу QT). При этом не отмечалось достоверных различий в значениях показателей, характеризующих деполяризацию миокарда: так, ширина комплекса QRS в обеих группах практически не различалась (85,7 мс против 85,9 мс, $p=0,941$), а частота встречаемости фрагментации комплекса QRS была сопоставима ($p=0,596$).

Значения показателей баланса деполяризации и реполяризации миокарда желудочков (индексы соотношения QT/QRS и QTc/QRS) также были достоверно выше у пациенток с СУИ QT ($p<0,001$).

Учитывая колебания содержания половых гормонов у женщин в различные возрастные периоды, для дальнейшего анализа каждая из групп пациенток женского пола была дополнительно разделена на 3 подгруппы согласно классификации этапов старения репродуктивной системы (STRAW+10): А (репродуктивный возраст), В (переходный (менопаузальный) период) и С (постменопауза). Гистограммы распределения пациенток по возрастным подгруппам представлены на рис. 1. Количество пациенток в полученных подгруппах было сопоставимо между собой ($p>0,05$).

Уровни содержания половых гормонов (тестостерона, эстрадиола и прогестерона) у пациенток женского пола различных возрастных подгрупп согласно классификации STRAW+10, принимающих антиаритмические препараты III класса, представлены в табл. 3.

Как следует из табл. 3, у пациенток в репродуктивном и переходном периоде с лекарственно-индуцированным СУИ QT уровни эстрадиола сыворотки крови были

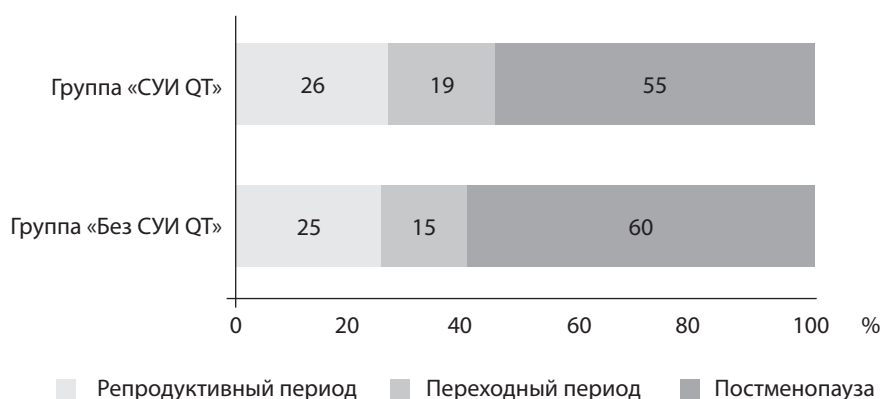


Рис. 1. Распределение пациенток, участвующих в исследовании, в соответствии с возрастными подгруппами согласно классификации STRAW+10

Fig. 1. Distribution of studied patients by age subgroups according to the STRAW+10 classification

значимо выше, чем у пациенток без наличия СУИ QT ($p < 0,05$). Среди пациенток в периоде постменопаузы уровни эстрадиола в обеих группах были сопоставимы. Различий в концентрации сывороточного тестостерона и прогестерона у пациенток исследуемых групп выявлено не было.

При анализе электрокардиографических показателей в исследуемых подгруппах мы получили результаты, однонаправленные с результатами, полученными при анализе групп в целом. Показатели, характеризующие реполяризацию миокарда, а также показатели баланса реполяризации и деполяризации были достоверно выше во всех возрастных подгруппах группы «СУИ QT» по сравнению с группой «Без СУИ QT». При этом данные в пределах нескольких подгрупп одной и той же группы не имели

Таблица 3

Уровни половых гормонов у пациенток различных возрастных подгрупп согласно классификации STRAW+10, принимающих антиаритмические препараты III класса

Table 3

Sex hormone levels in female patients of different age groups according to STRAW+10 classification taking class III antiarrhythmic drugs

Параметры	Группа «СУИ QT»	Группа «Без СУИ QT»	p 1/2
Репродуктивный возраст			
Тестостерон, нмоль/л	1,70 (1,10; 2,37)	1,61 (0,87; 2,35)	0,859
Прогестерон, нмоль/л	32,16 (20,49; 45,53)	32,37 (20,65; 41,27)	0,953
Эстрадиол, пмоль/л	295,79 (245,64; 374,44)	174,71 (118,11; 177,84)	0,039
Переходный период			
Тестостерон, нмоль/л	2,02 (1,19; 2,90)	1,62 (1,22; 2,44)	0,383
Прогестерон, нмоль/л	10,52 (7,95; 13,52)	6,35 (3,32; 8,09)	0,667
Эстрадиол, пмоль/л	188,10 (109,97; 214,82)	97,04 (79,49; 104,89)	0,033
Постменопаузальный период			
Тестостерон, нмоль/л	1,99 (1,29; 2,99)	1,62 (1,25; 2,44)	0,326
Прогестерон, нмоль/л	2,51 (1,01; 3,92)	3,63 (2,54; 4,01)	0,364
Эстрадиол, пмоль/л	117,18 (91,75; 140,54)	99,15 (79,67; 103,09)	0,726

статистически значимых различий. Нами также не было выявлено корреляционных взаимосвязей между электрокардиографическими показателями и возрастом пациенток. При этом была выявлена обратная корреляционная взаимосвязь между возрастом пациенток и уровнем прогестерона ($R=-0,73$, $p<0,01$) и прямая взаимосвязь между возрастом и уровнем эстрадиола сыворотки крови ($R=0,64$, $p<0,01$).

Корреляционный анализ, проведенный в подгруппах пациенток репродуктивного и переходного периода, выявил прямые взаимосвязи между уровнем эстрадиола сыворотки крови и показателями ЭКГ. Так, для пациенток репродуктивного возраста выявлены взаимосвязи уровня эстрадиола с продолжительностью скорректированного интервала QT ($R=0,54$, $p=0,01$), JT ($R=0,60$, $p<0,01$) и T peak – T end ($R=0,44$, $p<0,05$). У пациенток в переходном периоде также выявлены взаимосвязи уровня эстрадиола сыворотки крови с продолжительностью скорректированного интервала QT ($R=0,53$, $p<0,05$), JT ($R=0,57$, $p<0,01$), индекса кардиоэлектрофизиологического баланса ($R=0,57$, $p<0,05$), а также дисперсии интервала QT ($R=0,54$, $p<0,05$) и JT ($R=0,53$, $p<0,05$).

По данным 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ на фоне приема антиаритмических препаратов было выявлено 13 пациенток с неустойчивой полиморфной ЖТ. Средняя длительность эпизода неустойчивой полиморфной ЖТ составила 5,4 (2,2; 6,0) секунды, среднее количество эпизодов за сутки – 3,23 (1; 5), средняя ЧСС – 235 (209; 253) ударов в минуту. У 7 пациенток неустойчивая полиморфная ЖТ была зарегистрирована на фоне приема амиодарона, у 6 – на фоне приема соталола. Эпизоды неустойчивой полиморфной ЖТ развились у 5 пациенток репродуктивного возраста (33,3%), 2 пациенток переходного возраста (20%) и у 6 пациенток в периоде постменопаузы (18,2%) (p Крассела – Уоллиса = 0,388).

Гистограммы соотношения уровней половых гормонов у пациенток с наличием и без наличия эпизодов неустойчивой полиморфной ЖТ представлены на рис. 2.

Из полученных нами данных следует, что статистически значимые различия были зарегистрированы только для концентрации эстрадиола в подгруппе женщин репродуктивного возраста (медиана 349,4 пмоль/л у пациенток с ЖТ против 242,17 пмоль/л у пациенток без ЖТ, $p=0,014$). Тенденция к более высокому уровню эстрадиола отмечалась и в группе пациенток, находящихся в переходном периоде (248,97 пмоль/л

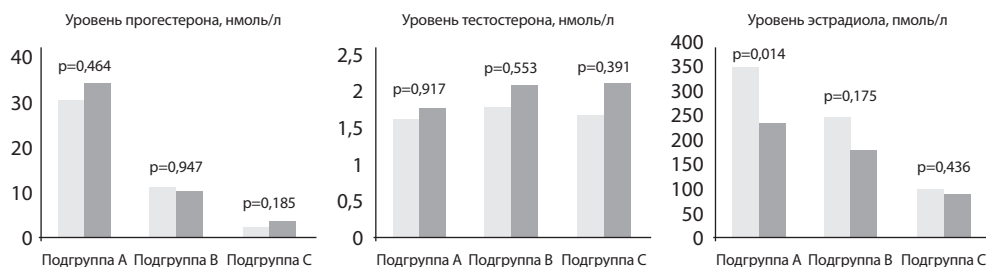


Рис. 2. Гистограммы соотношения уровней половых гормонов у пациенток с наличием ЖТ (светлые столбцы) и без наличия ЖТ (темные столбцы) в подгруппах по классификации STRAW+10
Fig. 2. Histograms of sex hormones levels in patients with PVT (light columns) and without PVT (dark columns) according to the STRAW+10 classification

против 163,76 пмоль/л, $p=0,175$). Уровни эстрадиола у женщин в периоде постменопаузы с ЖТ и без ЖТ не различались (107,22 пмоль/л против 97,61 пмоль/л, $p=0,436$). Во всех возрастных подгруппах нами не было отмечено различий в концентрациях тестостерона и прогестерона сыворотки крови.

В связи с наличием достоверных различий в значениях уровней эстрадиола сыворотки крови в подгруппе пациенток репродуктивного возраста для данного показателя был проведен однофакторный ROC-анализ с определением пороговых значений. Так, при значении эстрадиола сыворотки крови $\geq 342,16$ пмоль/мл определяется высокая вероятность развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT на фоне приема амиодарона и соталола (чувствительность – 80%, специфичность – 100%, положительная прогностическая значимость – 100%, отрицательная прогностическая значимость – 90,91%), AUC=0,9 (95% ДИ 0,702; 1,0), ОШ – 11,0 (95% ДИ 1,69; 31,28), $p=0,018$ (рис. 3А).

В связи с тенденцией к более высоким уровням эстрадиола сыворотки крови у пациенток с СУИ QT и полиморфной ЖТ в переходном периоде нами было принято решение провести ROC-анализ с определением пороговых значений эстрадиола в объединенных подгруппах А и В.

Полученное нами пороговое значение концентрации эстрадиола осталось прежним – 342,16 пмоль/л. Чувствительность метода составила 71,43%, специфичность – 100%, положительная прогностическая значимость – 100%, отрицательная прогностическая значимость – 90%, AUC=0,825 (95% ДИ 0,620; 1,0), ОШ – 10,0 (95% ДИ 2,48; 21,24) (рис. 3В), $p=0,026$.

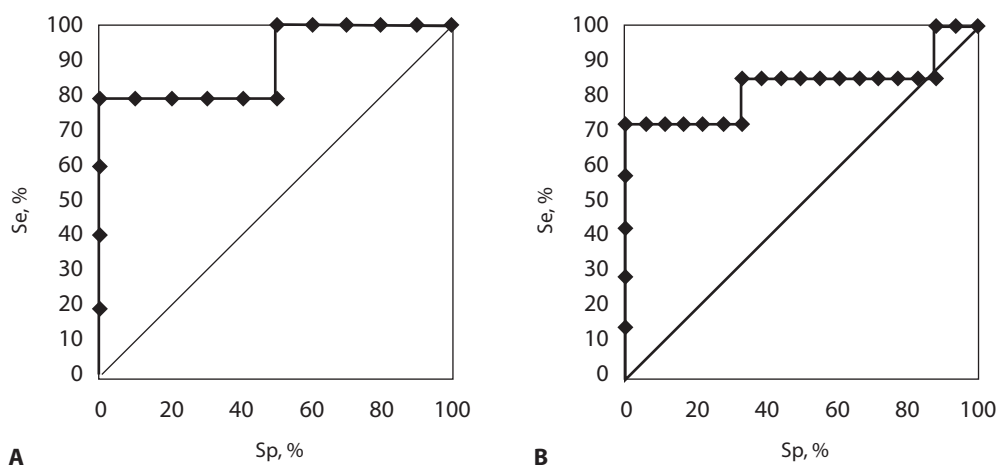


Рис. 3. ROC-кривая вероятности развития полиморфной ЖТ на фоне лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT у пациенток, принимающих антиаритмические препараты III класса, в зависимости от уровня эстрадиола сыворотки крови (А – в репродуктивном периоде, В – в репродуктивном и переходном периоде)
Fig. 3. ROC-curve of the probability of PVT caused by drug-induced LQTS in female patients taking class III antiarrhythmic drugs, depending on the level of serum estradiol (A – in reproductive period, B – in reproductive period and menopausal transition)

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Эстрадиол является преобладающим эстрогеном, вырабатываемым в женском организме. Сывороточная концентрация эстрадиола постепенно увеличивается, начиная с пубертатного периода, повышается до 100–700 пмоль/мл в репродуктивном возрасте и снижается до уровня менее 100 пмоль/мл в период постменопаузы [16].

Эстрадиол проявляет свои эффекты посредством взаимодействия с различными изоформами эстрогеновых рецепторов, которые в большом количестве представлены в эндотелии гладкомышечных клеток сосудов, а также в кардиомиоцитах и фибробластах желудочков сердца [16, 17]. Установлено, что эстрадиол снижает выработку липопротеинов низкой плотности в печени и повышает уровень липопротеинов высокой плотности, вызывает вазорелаксацию за счет увеличения продукции эндотелием оксида азота и простагландина I₂ и оказывает антиатеросклеротическое действие за счет уменьшения пролиферации гладкой мускулатуры сосудов [17].

Так, нужно отметить, что в нашем исследовании в группе женщин с СУИ QT, имеющих более высокий уровень эстрадиола сыворотки крови, отмечалась тенденция к меньшему количеству перенесенных случаев инфаркта миокарда ($p=0,194$), а также было выявлено достоверно меньшее количество пациенток, перенесших стентирование коронарных артерий ($p=0,025$).

Помимо метаболических и антиатеросклеротических эффектов, эстрадиол оказывает влияние на процесс реполяризации миокарда. Физиологические концентрации эстрадиола ингибируют быстрый задержанный выпрямляющий ток (IKr) через калиевые каналы, блокируя альфа-субъединицу калиевого канала, кодируемого геном hERG, причем количество заблокированных каналов может составлять от 30 до 80% [18]. Хотя механизм, ответственный за это, до конца не изучен, установлено, что эстрадиол является единственным половым стероидом, содержащим ароматическое кольцо, которое может отвечать за модуляцию работы канала hERG [11, 12, 18]. Так, в исследовании J. Kurokawa и соавт. у мышей с целенаправленно разрушенным ароматическим кольцом эстрадиола продолжительность интервала QT была ниже, чем у мышей из контрольной группы, $p<0,01$ [12].

Действие эстрадиола на ионные каналы кардиомиоцитов совпадает с механизмами патогенеза лекарственно-индуцированного СУИ QT, при котором субъединицы калиевых каналов блокируются лекарственными препаратами либо напрямую, либо за счет уменьшения количества каналов в клеточной мембране. Эти изменения приводят к замедлению реполяризации и удлинению потенциала действия, что может приводить к появлению ранних постдеполяризаций и развитию желудочковых нарушений ритма [5, 13, 18, 19].

В нашем исследовании у пациенток с лекарственно-индуцированным СУИ QT в репродуктивном периоде и периоде менопаузы уровни эстрадиола сыворотки крови были существенно выше, чем у пациенток без СУИ QT ($p<0,05$). Это согласуется с результатами, полученными I. Rodriguez и соавт., выявившими, что продолжительность интервала QT у женщин, принимавших антиаритмический препарат III класса ибутилид, во время овуляции (период с самым высоким уровнем эстрадиола) существенно выше, чем во время менструации (период с самым низким уровнем эстрадиола) ($p=0,007$), а также по сравнению с мужчинами ($p=0,002$) [20].

В исследовании O. Yiginer и соавт. у женщин с более высокими концентрациями эстрадиола наблюдались большие значения скорректированного интервала QT



($p=0,0007$), хотя показатели дисперсии интервала QT и интервала T peak – T end существенно не различались между группами пациенток [21]. J. Salem и соавт. показали, что у женщин, принимающих соталол, заместительная гормональная терапия препаратом эстрогена дроспиреноном вызывает более выраженный прирост скорректированного интервала QT по сравнению с контрольной группой (31,2 мс против 24,1 мс, $p<0,001$), а также существенно повышает риск развития лекарственно-индуцированного СУИ QT (ОШ – 6,2 (95% ДИ 1,3–30,8), $p=0,01$) [22].

У женщин в периоде постменопаузы в обеих группах концентрации эстрадиола были сопоставимы между собой и находились в пределах референсных значений. Частично разница в значениях электрокардиографических показателей между пациентками с наличием и без наличия СУИ QT может объясняться тем, что в периоде постменопаузы роль эстрадиола в женском организме уменьшается, а основным эстрогеном становится эстрон, концентрации которого в настоящем исследовании не определялись.

Нами также были установлены прямые корреляционные взаимосвязи между уровнем эстрадиола сыворотки крови и рядом электрокардиографических показателей у пациенток, находящихся в репродуктивном и переходном периоде. Полученные нами данные согласуются с результатами E. Gazi и соавт., описавших корреляционную связь между уровнем эстрадиола сыворотки крови и продолжительностью интервала QT ($R=0,337$, $p=0,04$), а также дисперсией интервала QT ($R=0,525$, $p<0,01$) у женщин репродуктивного возраста [23], а также данными L. Anneken и соавт., установивших корреляционную связь между снижением уровня эстрадиола и уменьшением продолжительности интервала QT у женщин, получавших терапию антиэстрогенным препаратом кломифеном ($R=0,483$, $p=0,02$) [24].

Прогестерон оказывает выраженное негеномное воздействие на ионные каналы сердца. В максимально эффективных концентрациях прогестерон увеличивает быстрый задержанный калиевый ток примерно на 140% и подавляет работу быстрых кальциевых каналов примерно на 60% с помощью цГМФ-растворимой гуанилатциклазы, что приводит к уменьшению продолжительности потенциала действия и, следовательно, уменьшению длительности интервала QT [25].

В нашем исследовании уровни прогестерона между исследуемыми группами пациенток во всех возрастных подгруппах не имели статистически значимых различий. Однако нами была выявлена значимая корреляционная связь концентрации прогестерона с возрастом пациенток ($R=0,73$, $p<0,01$), что свидетельствует о том, что по мере старения организма «защитное» действие прогестерона на процесс желудочковой реполяризации постепенно ослабевает. Таким образом, несмотря на снижение уровня эстрадиола сыворотки крови, пациентки с лекарственно-индуцированным удлинением интервала в периоде постменопаузы также были подвержены достаточно высокому риску развития пароксизмов лекарственно-индуцированной полиморфной ЖТ (18,2%).

Наше исследование имело некоторые ограничения. Во-первых, нами была изучена небольшая выборка пациенток и в нее были включены только женщины, получавшие антиаритмические препараты III класса (амиодарон и соталол). Во-вторых, мы исследовали только уровни тестостерона, эстрадиола и прогестерона сыворотки крови пациентов, без определения уровней других эстрогенов (эстрон, эстриол) и гонадотропных гормонов. В-третьих, мы сосредоточились на эффектах эндогенных

половых стероидов, не включая в исследование пациенток, принимающих заместительную гормональную терапию. Однако, учитывая рост применения женщинами всех возрастных категорий разнообразных гормональных препаратов, эффекты экзогенных половых стероидов на процессы реполяризации миокарда, а также их взаимодействие с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, представляют значительный интерес и требуют дальнейшего изучения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами установлено, что у пациенток с лекарственно-индуцированным СУИ QT, находящихся в репродуктивном и менопаузальном периоде, наблюдаются более высокие значения эстрадиола в сравнении с пациентками без СУИ QT ($p < 0,05$).

У пациенток в репродуктивном и менопаузальном периоде выявлены прямые корреляционные взаимосвязи уровня эстрадиола с рядом электрокардиографических показателей, в том числе продолжительностью скорректированного интервала QT, JT и величиной индекса кардиоэлектрофизиологического баланса.

Значение эстрадиола $\geq 342,16$ пмоль/мл может использоваться для прогнозирования возникновения неустойчивой полиморфной ЖТ у пациенток женского пола в репродуктивном и менопаузальном периоде, принимающих амиодарон и соталол (ОШ – 10,0 (95% ДИ 2,48; 21,24), $p = 0,026$).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о важной патофизиологической роли половых гормонов в генезе лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и развития полиморфной ЖТ у пациенток женского пола, в особенности находящихся в репродуктивном и менопаузальном периоде. Принимая во внимание небольшой размер исследуемой выборки, полученные результаты требуют проверки на более многочисленной группе пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. (2014) Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*, vol. 129, no 8, pp. 837–47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119
2. Wolbrette D., Naccarelli G., Curtis A. (2002) Gender differences in arrhythmias. *Clin Cardiol*, vol. 25, no 2, pp. 49–56. doi: 10.1002/clc.4950250203
3. Yuan M., Tian C., Li X. (2018) Gender Differences in Prognosis and Risk Stratification of Brugada Syndrome: A Pooled Analysis of 4,140 Patients From 24 Clinical Trials. *Front Physiol*, vol. 9, pp. 11–27. doi: 10.3389/fphys.2018.01127
4. Salem J.E., Alexandre J., Bachelot A. (2016) Influence of steroid hormones on ventricular repolarization. *Pharmacol Ther*, vol. 167, pp. 38–47. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.07.005
5. Coker S.J. (2008) Drugs for men and women – how important is gender as a risk factor for TdP? *Pharmacol Ther*, vol. 119, no 2, pp. 186–94. doi: 10.1016/j.pharmthera.2008.03.005
6. Salama G., Bett G.C. (2014) Sex differences in the mechanisms underlying long QT syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 307, no 5, pp. 640–48. doi: 10.1152/ajpheart.00864.2013
7. Nakamura H., Kurokawa J., Bai C.X. (2007) Progesterone regulates cardiac repolarization through a nongenomic pathway: an in vitro patch-clamp and computational modeling study. *Circulation*, vol. 116, pp. 2913–22.
8. Kolocej L.V., Snezhickij V.A. (2021) Geneticheskaya variabelnost' sistemy sinteza oksida azota v kardiomiocyte – novyj prediktor razvitiya medikamentozno obuslovlennogo sindroma udlinennogo intervala QT na fone antiaritmicheskoy terapii [Genetic variability of the system of nitrogen oxide synthesis in cardiomyocyte – a new predictor of the development of drug-induced long QT interval syndrome due to antiarrhythmic therapy]. *Kardiologiya v Belarusi*, vol. 13, no 6, pp. 998–1009. doi: 10.34883/Pl.2021.13.6.013
9. Charkoudian N., Stachenfeld N.S. (2014) Reproductive hormone influences on thermoregulation in women. *Compr Physiol*, vol. 4, no 2, pp. 793–804. doi: 10.1002/cphy.c130029
10. Hart E.C., Charkoudian N., Miller V.M. (2011) Sex, hormones and neuroeffector mechanisms. *Acta Physiol (Oxf)*, vol. 203, no 1, pp. 155–65. doi: 10.1111/j.1748-1716.2010.02192.x
11. Costa S., Saguner A.M., Gasperetti A. (2021) The Link Between Sex Hormones and Susceptibility to Cardiac Arrhythmias: From Molecular Basis to Clinical Implications. *Front Cardiovasc Med*, vol. 8, p. 644279. doi: 10.3389/fcvm.2021.644279
12. Kurokawa J., Kodama M., Clancy C.E. (2016) Sex hormonal regulation of cardiac ion channels in drug-induced QT syndromes. *Pharmacol Ther*, vol. 168, no 8, pp. 23–28. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.09.004

13. Cubeddu L.X. (2016) Drug-induced Inhibition and Trafficking Disruption of ion Channels: Pathogenesis of QT Abnormalities and Drug-induced Fatal Arrhythmias. *Current cardiology reviews*, vol. 12, no 2, pp. 141–154. Available at: <https://doi.org/10.2174/1573403x12666160301120217>
14. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. (2012) Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*, vol. 19, no 4, pp. 387–95. doi: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40
15. *CredibleMeds [Electronic resource]*. Available at: <https://crediblemeds.org>. (accessed 19 February 2022)
16. Hoyt L.T., Falconi A.M. (2015) Puberty and perimenopause: reproductive transitions and their implications for women's health. *Soc Sci Med*, vol. 132, pp. 103–112. doi: 10.1016/j.socscimed.2015.03.031
17. Giordano S., Hage F.G., Xing D. (2015) Estrogen and Cardiovascular Disease: Is Timing Everything? *Am J Med Sci*, vol. 350, no 1, pp. 27–35. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000512
18. Tamura F., Sugimoto S., Sugimoto M. (2021) The Effect of a Synthetic Estrogen, Ethinylestradiol, on the hERG Block by E-4031. *Biomolecules*, vol. 11, no 9, p. 1385. doi: 10.3390/biom11091385
19. Kolocej L.V., Snezhickij V.A. (2021) Molekulyarno-geneticheskie aspekty lekarstvenno-inducirovannogo sindroma udlinennogo intervala QT [Molecular genetic aspects of drug-induced long QT syndrome]. *Kardiologiya v Belarusi*, vol. 13, no 4, pp. 616–625. doi: 10.34883/PI.2021.13.4.010
20. Rodriguez I., Kilborn M.J., Liu X.K. (2001) Drug-induced QT prolongation in women during the menstrual cycle. *JAMA*, vol. 285, no 10, pp. 1322–1326. doi: 10.1001/jama.285.10.1322
21. Yiginer O., Dogan M., Gun I. (2018) The effects of supraphysiological oestrogen levels on ventricular repolarisation parameters. *Kardiol Pol*, vol. 76, no 6, pp. 974–979. doi: 10.5603/KP.a2018.0037
22. Salem J.E., Dureau P., Bachelot A. (2018) Association of Oral Contraceptives With Drug-Induced QT Interval Prolongation in Healthy Nonmenopausal Women. *JAMA Cardiol*, vol. 3, no 9, pp. 877–882. doi: 10.1001/jamacardio.2018.2251
23. Gazi E., Gencer M., Hanci V. (2013) Relationship of QT dispersion with sex hormones and insulin in young women with polycystic ovary syndrome: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg*, vol. 13, no 8, pp. 772–777. doi: 10.5152/akd.2013.264
24. Anneken L., Baumann S., Vigneault P. (2016) Estradiol regulates human QT-interval: acceleration of cardiac repolarization by enhanced KCNH2 membrane trafficking. *Eur Heart J*, vol. 37, no 7, pp. 640–650. doi: 10.1093/eurheartj/ehv371
25. Sedlak T., Shufelt C., Iribarren C. (2012) Sex hormones and the QT interval: a review. *J Womens Health (Larchmt)*, vol. 21, no 9, pp. 933–941. doi: 10.1089/jwh.2011.3444