

**ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ**  
**ORIGINAL ARTICLES**

**ПРОМЕНИ В СЪРДЕЧНАТА ЧЕСТОТА И ПОКАЗАТЕЛИ НА КАМЕРНАТА  
РЕПОЛЯРИЗАЦИЯ В ОСТРАТА ФАЗА НА КОРОНАРЕН СИНДРОМ – ВРЪЗКА  
С ПОЛА И ПЛАЗМЕНИТЕ НИВА НА ПОЛОВИТЕ ХОРМОНИ**

Н. Емилова<sup>1</sup>, А. Цакова<sup>2</sup>, П. Петров<sup>3</sup>, Т. Кундурджиев<sup>4</sup>, С. Денчев<sup>5</sup>,  
С. Димитров<sup>6</sup>, М. Господинова<sup>5</sup>, М. Григоров<sup>3</sup> и Т. Драганов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“ – София

<sup>2</sup>Централна клинична лаборатория, УМБАЛ „Александровска“ – София

<sup>3</sup>Кардиологична клиника, II МБАЛ – София

<sup>4</sup>Факултет по обществено здраве, МУ – София

<sup>5</sup>Клиника по кардиология, Медицински институт на МВР – София

<sup>6</sup>Отделение по инвазивна диагностика, МБАЛ „Христо Ботев“ – Враца

**CHANGES OF RESTING HEART RATE AND INDICES OF VENTRICULAR REPOLARISATION  
IN ACUTE PHASE OF CORONARY SYNDROME – ASSOCIATION  
WITH SEX DIFFERENCES AND PLASMA LEVELS OF SEX STEROIDS**

N. Emilova<sup>1</sup>, A. Tsakova<sup>2</sup>, P. Petrov<sup>3</sup>, T. Kundurdzhiev<sup>4</sup>, S. Denchev<sup>5</sup>,  
S. Dimitrov<sup>6</sup>, M. Gospodinova<sup>5</sup>, M. Grigorov<sup>3</sup> and T. Draganov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Cardiology, University Hospital “Aleksandrovska”, Medical University – Sofia

<sup>2</sup>Clinical Laboratory Department, University Hospital “Aleksandrovska” – Sofia

<sup>3</sup>Clinic of Cardiology, II MHAT – Sofia

<sup>4</sup>Faculty of Public Health, Medical University – Sofia

<sup>5</sup>Clinic of Cardiology, Medical Institute of Ministry of Internal Affairs – Sofia

<sup>6</sup>Department of Invasive Cardiology, MHAT “Hristo Botev” – Vratza

**Резюме:**

**Цел:** Сравнение на сърдечната честота в покой и показателите, характеризиращи реполяризацията между пациенти от мъжки и женски пол в острата фаза на коронарен синдром и анализ на зависимостта им с нивата на половите хормони. **Материал и методи:** Сърдечната честота (СЧ), коригираният QT-интервал (QTc), неговите минимални (QTcmin), максимални стойности (QTcmax), дисперсия (QTcd) и плазмените нива на половите хормони: общ 17β-естрадиол (E2), общ тестостерон (Т) и дехидроепиандростерон-сулфат (DHEA-S) са определени при хоспитализацията при 132-ма пациенти: (75 мъже, 56,8% и 57 жени, 43,2%), лекувани за остър коронарен синдром, в Кардиологична клиника на УМБАЛ „Александровска“ в периода VII.2011 г.- V.2014 г. Същите променливи са оценени при контролна група от 20 лица (10 мъже и 10 жени). Тези електрокардиографски показатели са проследени след проведено лечение (инвазивно и/или консервативно) при 77 пациенти (39 мъже и 37 жени). За оценка на сърдечната честота и QTc са използвани автоматично измерени стойности. Qtcmin и QTcmax са измерени ръчно. Методът е валидиран с изследване на продължителността на QT-интервала при 20 лица от двама независими изследователи. Нивата на половите хормони в плазмата са определени с електрохемилюминесцентен метод (ECLIA). Статистическият анализ е проведен с методите:  $\chi^2$ -тест, t-тест, точни тестове на Фишър, тест на Ман-Уитни, корелационен и едно-факторен регресионен анализ. **Резултати:** Установихме значими полови

<p><b>Ключови думи:</b></p> <p><b>Адрес за кореспонденция:</b></p>	<p>различия в изследваните електрокардиографски показатели в острата фаза на коронарен синдром преди лечение. По-висока СЧ се наблюдава в групата на пациентите от женски пол (<math>p = 0,040</math>), сигнификантно по-къси минимални QTc-интервали – при мъжете (<math>p = 0,013</math>). Нашите резултати показват зависимости между нивата на половите хормони и част от изследваните електрокардиографски маркери. При хоспитализацията нивата на тестостерона корелират негативно със стойностите на СЧ в покой при пациентите от мъжки пол (<math>r = -0,265</math>; <math>p = 0,032</math>) и независимо от пола (<math>r = -0,209</math>; <math>p = 0,027</math>). След ревакуларизация и медикаментозна терапия се изяснява позитивна зависимост между нивата на естрадиола и максималната продължителност на реполяризацията (QTcmax) в групите на жените (<math>r = 0,544</math>; <math>p = 0,009</math>) и независимо от пола (<math>r = 0,329</math>; <math>p = 0,017</math>), и негативна – между плазмените нива на общия тестостерон и продължителността на средните QTc-интервали в цялата група с ОКС (<math>r = -0,279</math>; <math>p = 0,045</math>). <b>Заклучение:</b> Налице са полови различия в сърдечната честота и показателите, характеризиращи реполяризацията при остър коронарен синдром. Високите плазмени нива на общ тестостерон са свързани със скъсяване на реполяризацияния период, независимо от пола, а тези на <math>17\beta</math>-естрадиол – с повишена продължителност на реполяризацията след овладяване на острата миокардна исхемия.</p> <p>остър коронарен синдром, полови хормони, камерна реполяризация, сърдечна честота, QTc-интервал</p> <p><i>Д-р Ния Емилова Семерджиева, Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София, e-mail: niaemilova@yahoo.com</i></p>
<p><b>Summary :</b></p>	<p><b>Purpose:</b> The purpose of the present study was comparison of the resting heart rates and electrocardiographic markers of ventricular repolarization between male and female patients in acute coronary syndrome and analysis of the relation of these indices with plasma levels of sex steroids. <b>Material and methods:</b> The resting heart rate (HR) and corrected QT interval (QTc), its minimal (QTcmin), maximal (QTcmax) values, dispersion (QTcd) and the plasma levels of sex hormones: total <math>17\beta</math>-estradiol, total testosterone and dehydroepiandrosterone-sulphate were measured at admission in 132 patients (75 men, 56,8% и 57 women, 43,2%) treated for acute coronary syndrome in the period VII.2011-IV.2014 in University Hospital "Aleksandrovska". The same variables were evaluated in a control group consisting of 20 subjects (10 men and 10 women). The electrocardiographic markers of interest were re-assessed in 77 of the patients following therapy. For evaluation of heart rate and average QTc interval automatic records were used. QTcmin and QTcmax were measured manually. The validity of this method was checked with measurement of QT interval of 20 subjects by two independent researchers. Electrochemiluminescent enzyme-linked immune assay (ECLIA) was the method used for quantitation of the plasma concentrations of sex steroids. The statistical analysis was performed using <math>\chi^2</math>-test, t-test, Fischer exact tests, Man Whitney U test, correlation and univariate regression analysis. <b>Results:</b> We found significant sex-based contrasts regarding the examined electrocardiographic markers in acute phase of coronary syndrome before applying therapy. Higher resting HR were observed in the female group (<math>p = 0,040</math>) and significantly shorter minimal QTc intervals were detected in male patients (<math>p = 0,013</math>). Our results also demonstrated that the levels of sex steroids were related to some of the electrocardiographic indices. At admission the concentrations of testosterone correlated negatively with the resting HR in male (<math>r = -0,265</math>; <math>p = 0,032</math>) and in all patients regardless of sex (<math>r = -0,209</math>; <math>p = 0,027</math>). Following catheter-based reperfusion and conservative therapy a positive association of total estradiol and the maximal length of QTc was found in the female (<math>r = 0,544</math>; <math>p = 0,009</math>) and the whole group</p>

<p><b>Key words:</b></p> <p><b>Address for correspondence:</b></p>	<p>(<math>r = 0,329</math>; <math>p = 0,017</math>) and a negative – between the plasma testosterone and the average length of QTc in the whole group (<math>r = -0,279</math>; <math>p = 0,045</math>). <b>Conclusion:</b> Sex-based difference exists when concerning HR and repolarisation indices in acute coronary syndrome. High levels of total testosterone are associated with shorter repolarization periods regardless of sex, and of <math>17\beta</math>-estradiol – with longer durations of myocardial refractory periods after achieving control on ischaemia.</p> <p>acute coronary syndrome, sex hormones, ventricular repolarisation, heart rate, QTc interval</p> <p><i>Nia Emilova, M. D., University Hospital "Aleksandrovska", 1 Sv. G. Sofiyski St., Bg – 1431 Sofia, e-mail: niaemilova@yahoo.com</i></p>
--	--

### Увод

Сравнението на електрокардиографските параметри, характеризиращи камерната реполяризация между индивиди от двата пола, показва значими различия. В общата популация сърдечната честота в покой е по-висока при жените [2]. При възрастни мъже се установява по-кратък QTc-интервал (показател за времето за възстановяване на електрическия потенциал на покой в миокарда, коригиран към сърдечната честота) в сравнение с жените – белег, който не се открива при раждането и липсва в детска възраст [11, 13, 15, 18, 23, 24]. Предполага се, че основна причина за половите различия в този показател е скъсяването на продължителността му под влияние на андрогените [3, 14, 18, 25]. Преобладават проучванията, демонстриращи липса на връзка или гранична зависимост между нивата на естрадиола и продължителността на QT-интервала [27]. QTc е прогностичен маркер за половообусловен риск от смърт в общата популация и при установена коронарна болест, който се променя значително (нараства) при остра исхемия [4, 11, 13, 16, 19, 21, 26].

Дисперсията на QTc-интервала (QTcd) е неинвазивен метод за оценка на еднородността в регионалната реполяризация в миокарда. Дефинира се като разликата между най-дългия и най-краткия, коригиран към сърдечната честота QT-интервал [13]. В хроничната фаза на миокарден инфаркт дисперсията в електрическото инактивиране на камерите нараства – най-значимо при пациентите с анамнеза за камерно мъждене и внезапна сърдечна смърт [4]. За мъжкия пол е характерна по-голямата регионална нехомогенност на миокардните рефрактерни периоди, асоциирана с по-нисък праг за развитие на камерни аритмии и по-висока честота на внезапна сърдечна смърт [11, 20]. По-

високите естрогенни нива при жените, свързани с повишено парасимпатиково активиране и слабо изразена дисперсия на реполяризацията, са най-вероятните механизми за полови различия по отношение на риска от камерни аритмии, включително след преживян остър коронарен синдром [6, 19].

**Цел** на настоящото проучване е сравнение на сърдечната честота в покой и показателите, характеризиращи реполяризацията в острата фаза при коронарен синдром при двата пола и анализ на зависимостта им с нивата на половите хормони.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

#### Изследвана група

Електрокардиографските показатели – сърдечна честота (СЧ), минимални (QTcmin), максимални (QTcmax), средни стойности на коригирания QT-интервал (QTc), дисперсия на QTc (QTcd), както и плазмени нива на половите хормони – общ  $17\beta$ -естрадиол (E2), общ тестостерон (T) и дехидроепиандростерон-сулфат (DHEA-S), са изследвани при 132 пациенти (75 мъже, 56,8% и 57 жени, 43,2%), хоспитализирани по повод остър коронарен синдром в Кардиологична клиника на УМБАЛ „Александровска“ в периода VII.2011 г. - V.2014 г., и при 20 контролни индивиди (10 мъже и 10 жени). Сърдечната честота и реполяризационните маркери са проследени след реваскуларизация и/или провеждане на няколкодневна медикаментозна терапия при 77 пациенти (39 мъже и 38 жени).

Доброволното участие на всички изследвани лица е удостоверено с писмено информирано съгласие.

На табл. 1 са представени характеристики на пациентите в изследваната група и половите им различия.

Таблица 1. Характеристики на изследваната група, полови различия

Група	Мъже с ОКС, n (%)	Жени с ОКС, n (%)	Полови различия
Пол	75 (56,8%)	57 (43,2%)	–
Възраст, год.	59 ± 14	69 ± 11	p < 0,0001
НАП	14 (18,7%)	15 (26,3%)	p = 0,293
ОКС без ST-елевация	22 (29,3%)	21 (36,8%)	p = 0,362
ОМИ	39 (52%)	21 (36,8%)	p = 0,003
Инвазивно лечение	49 (81%)	37 (63%)	p = 0,042
Терапия с β-блокери	58 (48%)	47 (47,4%)	p = 0,943
Употреба на КА от брадикарден тип	1 (0,8%)	0 (0%)	–
Нива на серумен K <sup>+</sup>	4,34 ± 0,48	4,68 ± 0,95	p = 0,054
Нива на серумен Na <sup>+</sup>	142,17 ± 2,59	142,6 ± 3,78	p = 0,555
E2, pmol/l	149,04 ± 69,15	115,72 ± 160,20	p < 0,0001
T, pmol/l	13,65 ± 5,6	1,38 ± 2,58	p < 0,0001
DHEA-S, μmol/l	4,24 ± 2,46	1,95 ± 1,3	p < 0,0001
Състояние след хистеректомия	–	9 (7%)	–
Синдром на овариална поликистоза	–	4 (7%)	–
Хипотестостеронемия	16 (13,3%)	39 (31,5%)	p = 0,011
Хипертестостеронемия	–	11 (8,8%)	–
Ниски нива на DHEA-S	10 (8,1%)	6 (5,3%)	p = 0,523

ОКС – остър коронарен синдром; НАП – нестабилна стенокардия; ОКС без ST елевация – остър коронарен синдром без ST елевация; ОМИ – остър миокарден инфаркт

### Биологичен материал

От всеки пациент е получена чрез венепункция проба (6 ml периферна кръв). Плазмата е отделена чрез центрофугиране за 15-20 min/12 хил. хг. Пробите са съхранени при температура –20° С или –80° С за една година, съгласно установена методика.

### Имунологични методи

Определянето на плазмените концентрации на общия 17β-естрадиол, общия тестостерон и дехидрепиандростерон-сулфата е проведено с електро-хемилуминесцентен метод (ECLIA) с реактиви, контроли и калибратори на фирмата Roche Diagnostics (Manheim, Germany) с анализатор Elecsys 2010.

### Определяне продължителността на коригирания, спрямо сърдечната честота QT-интервал и на QTcd

Продължителността на коригираните минимален (QTc min) и максимален QT (QTc max) интервал са определени ръчно чрез измерване на разстоянието от началото на QRS-комплекса до края на Т-вълната в ЕКГ записи от повърхността на тялото и преизчисляване по формулата на Bazett, с цел изключване влиянието на сърдечната честота. Методът е валидиран с изследване на QT-интервала при 20 лица от двама независими изследователи. Не се установяват различия в стойностите на QTc min, QTc max, и QTcd при изследване от двама независими изследователи – interobserver variability (Н.С. и П.П.) и от един изследовател – intraobserver variability (Н.С.) (табл. 2).

Таблица 2. Изследване на QTcmin, QTcmax, QTcd – валидиране на метода

Показател/тест	Interobserver variability	Intraobserver variability
QTc min	p = 0,415	p = 0,125
QTc max	p = 0,577	p = 0,420
QTcd	p = 0,371	p = 0,109

При наличие на U-вълна, непосредствено след Т-вълната, за край на QT-интервала е приета точката на преход (границата) между Т- и U-вълната. Ако Т-вълната не може да се оцени поради нисък волтаж, не са направени измервания на QT-интервала и тези отвеждания са изключени от анализа. За оценка на сърдечната честота и средната продължителност на QTc са използвани автоматично измерени стойности. В проучването е използван ЕКГ апарат Schiller модел AT-102. Коригираната дисперсия на QT-интервала – QTcd, е изчислена от разликата между максималния и минималния коригиран QT интервал. За всеки пациент се анализирани QT, QTc, QTcmin, QTcmax и QTcd интервалите при хоспитализацията и след проведено лечение.

### Критерии за подбор на пациентите

Пациентите с диагностициран вторичен хипонадизъм, заболявания на хипофизата и надбъбречните жлези, некоригирана хипо- и хиперфункция на щитовидната и паращитовидните жлези, остра и хронична тежка бъбречна недостатъчност, които биха променили съществено продължителността на реполяризацията във връзка с диселектролитемия, са изключени от изследването. Никой от участниците в изследването не е приемал хор-

монална терапия шест месеца преди, по време на и в периода на едногодишно проследяване след острия коронарен синдром.

Използвани са само ЕКГ, в които могат да се анализират поне осем отвеждания. Изключени са пациентите, провеждащи терапия с антиаритмици и други медикаменти, които удължават QT-интервала, тези с предшестващо нарушение на вътрекамерната проводимост (ляв бедрен блок – ЛББ, десен бедрен блок – ДББ и др.), пациенти с постоянни електрокардиостимулатори и левокамерна хипертрофия (МКП/ЗСЛК > 12 mm).

### Статистически методи

Количествените променливи са представени като средни стойности и стандартно отклонение, а качествените – в проценти. Проверка на разпределението на количествените променливи е направена с тестовете на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк. При статистическия анализ на резултатите са използвани параметрични и непараметрични методи за оценка на зависимости –  $\chi^2$  тест, t-тест и точни тестове на Фишър, тестове на Ман-Уитни, корелационен и еднофакторен регресионен анализ. За статистически значими се приемат зависимости, за които P-стойността (p-value) е по-малка от ниво на значимост  $\alpha = 0,05$ . Данните са обработени статистически с програмата SPSS версия 19.0 за Windows.

### РЕЗУЛТАТИ

Сравнението на демографските характеристики и рисковите фактори показва, че жените са по-възрастни ( $p < 0,0001$ ), с патологично пониски нива на тестостерон (хипотестостероне-

мия) в сравнение с мъжете ( $p = 0,011$ ). Нивата на всички полови хормони, включително и на Е2, в острата фаза на коронарния синдром са значимо по-високи в групата на пациентите от мъжки пол. При мъжете сигнификантно по-често се установява остър миокарден инфаркт ( $p = 0,003$ ) и се провежда инвазивно лечение ( $p = 0,042$ ).

Сравнението между пациенти и контроли показва значимо по-висока сърдечна честота в покой и максимална продължителност на реполяризацията преди лечение при пациентите с остър коронарен синдром, независимо от пола (табл. 3).

Половите различия в изследваните електрокардиографски показатели са: по-висока сърдечна честота в покой и тенденция за по-голяма продължителност на максималните QTc-интервали при жените и сигнификантно по-кратки минимални QTc-интервали при пациентите от мъжки пол преди терапия (табл. 4). След инвазивно лечение и/или няколкодневна медикаментозна терапия посочените различия отслабват до статистически несигнификантни (табл. 5).

След разделяне в подгрупи според пола сравнението между пациентите преди и след терапия, както и между пациенти и контролни лица, демонстрира по-висока сърдечна честота при жените и по-къси средни QTc-интервали при мъжете в условията на остра исхемия (табл. 6 и 7).

В цялата група и в подгрупов анализ за полови различия, доболничната терапия с  $\beta$ -блокери, патологично ниските и високи нива на серумен калий, не променят значимо стойностите на сърдечната честота в покой и електрокардиографските показатели, характеризиращи реполяризацията (табл. 8).

Таблица 3. Стойности на сърдечната честота (СЧ) и показателите на реполяризацията при пациенти с остър коронарен синдром, преди ревазуларизация и при контролни индивиди

Група	Пациенти	Контролни лица	Различия
СЧ bpm	64 ± 11	77 ± 22	p = 0,005
QTc msec	412,22 ± 33,19	429,13 ± 88,87	p = 0,319
QTc min msec	373,47 ± 35,66	387,29 ± 36,81	p = 0,129
QTc max msec	451,89 ± 45,19	403,17 ± 58,30	p = 0,027
QTcd msec	75,79 ± 33,61	95,17 ± 46,59	p = 0,071

Таблица 4. Средни стойности на СЧ, QTcmin1, QTcmax1 и QTcd при пациенти с ОКС преди ПКИ, полови различия

Група	Мъже	Жени	Полови различия
СЧ1 bpm	72 ± 15	82 ± 25	p = 0,011
QTc1 msec	416,98 ± 88,49	441,50 ± 37,13	p = 0,234
QTc min1 msec	380,63 ± 31,57	391,29 ± 40,71	p = 0,041
QTc max1 msec	473,60 ± 47,63	493,24 ± 66,67	p = 0,064
QTcd1 msec	92,16 ± 39,014	98,34 ± 53,58	p = 0,468

Таблица 5. Средни стойности на СЧ2, QTcmin2, QTcmax2 и QTc2 на коригирания QT-интервал и QTcd2 с ОКС след ре-васкуларизация, полови различия

Група	Мъже	Жени	Полови различия
СЧ2 bpm	67 ± 12	72 ± 16	p = 0,095
QTc2 msec	390,87 ± 44,24	430,54 ± 34,08	p = 0,104
QTc min2 msec	420,08 ± 29,58	391,78 ± 48,95	p = 0,886
QTc max2 msec	476,54 ± 60,67	485,27 ± 56,71	p = 0,409
QTcd2 msec	83,90 ± 41,54	93,30 ± 43,77	p = 0,301

Таблица 6. Сравнение на електрокардиографските показатели преди и след провеждането на терапия в групите на пациентите от мъжки и женски пол

Групи	Мъже преди терапия/ мъже след терапия	Жени преди терапия/ жени след терапия	Пациенти преди терапия/ пациенти след терапия
СЧ	p = 0,084	p = 0,040	p = 0,014
QTc	p = 0,013	p = 0,136	p = 0,012
QTc min	p = 0,189	p = 0,942	p = 0,418
QTc max	p = 0,865	p = 0,526	p = 0,718
QTcd	p = 0,271	p = 0,487	p = 0,229

Таблица 7. Сравнение на електрокардиографските показатели в групите на пациентите от мъжки и женски пол преди терапия с контроли

Групи	Мъже преди терапия/ мъже контроли	Мъже след терапия/ мъже контроли	Жени преди терапия/ жени контроли	Жени след терапия/ жени контроли
СЧ	p = 0,257	p = 0,857	p = 0,022	p = 0,071
QTc	p = 0,042	p = 0,094	p = 0,280	p = 0,728
QTc min	p = 0,491	p = 0,271	p = 0,161	p = 0,261
QTc max	p = 0,423	p = 0,200	p = 0,107	p = 0,146
QTcd	p = 0,093	p = 0,351	p = 0,361	p = 0,539

Таблица 8. Влияние на терапията с β-блокери, хипо- и хиперкалиемията при хоспитализацията върху сърдечната честота, продължителността на реполяризацията и дисперсията ѝ в изследваната група с остър коронарен синдром

Показател	β-блокери		
	Мъже	Жени	Пациенти с ОКС
СЧ1	p = 0,679	p = 0,341	p = 0,420
QTc1	p = 0,293	p = 0,998	p = 0,484
QTcmin1	p = 0,855	p = 0,951	p = 0,939
QTcmax1	p = 0,546	p = 0,624	p = 0,449
QTcd1	p = 0,920	p = 0,523	p = 0,672
	Хипо- или хиперкалиемия		
СЧ1	p = 0,500	p = 0,436	p = 0,689
QTc1	p = 0,629	p = 0,501	p = 0,777
QTcmin1	p = 0,593	p = 0,782	p = 0,722
QTcmax1	p = 0,556	p = 0,246	p = 0,323
QTcd1	p = 0,590	p = 0,146	p = 0,281

При мъжете и в цялата група с остър коронарен синдром нивата на тестостерон корелират негативно със стойностите на сърдечната честота в острата фаза преди лечение (табл. 9). След проведена терапия се установява негативна корелация между плазмените нива на този андроген и продължителността на средните QTc в

цялата група с ОКС (табл. 10). След лечение при жените и независимо от пола естрадиолът корелира позитивно с QTcmax (табл. 11).

Плазмените нива на естрадиола и DHEA-S са свързани с удължаване съответно на максималния и средния коригиран QT-интервал при контролните лица (табл. 12).

Таблица 9. Зависимости между сърдечната честота и показателите на реполяризацията с нивата на половите хормони при пациентите от мъжки пол, преди и след лечение

Група	Мъже с ОКС			Мъже с ОКС след лечение		
	Е2	Т	DHEA-S	Е2	Т	DHEA-S
СЧ	$p = 0,777$	$r = -0,265; p = 0,032$	$p = 0,839$	$p = 0,260$	$p = 0,369$	$p = 0,440$
QTc	$p = 0,059$	$p = 0,251$	$p = 0,783$	$p = 0,788$	$p = 0,344$	$p = 0,920$
QTc min	$p = 0,272$	$p = 0,379$	$p = 0,942$	$p = 0,936$	$p = 0,334$	$p = 0,906$
QTc max	$p = 0,433$	$p = 0,344$	$p = 0,172$	$p = 0,165$	$p = 0,136$	$p = 0,401$
QTcd	$p = 0,949$	$p = 0,996$	$p = 0,094$	$p = 0,077$	$p = 0,073$	$p = 0,424$

Таблица 10. Зависимости между сърдечната честота, QTc, QTcmin, QTcmax, QTcd и нивата на Е2, Т и DHEA-S в групата на жените с остър коронарен синдром, преди и след лечение

Група	Жени с ОКС			Жени с ОКС след лечение		
	Е2	Т	DHEA-S	Е2	Т	DHEA-S
СЧ	$p = 0,091$	$p = 0,620$	$p = 0,893$	$p = 0,352$	$p = 0,453$	$p = 0,267$
QTc	$p = 0,788$	$p = 0,091$	$p = 0,581$	$p = 0,860$	$p = 0,733$	$p = 0,427$
QTc min	$p = 0,370$	$p = 0,983$	$p = 0,259$	$p = 0,348$	$p = 0,499$	$p = 0,351$
QTc max	$p = 0,500$	$p = 0,363$	$p = 0,956$	$r = 0,544; p = 0,009$	$p = 0,189$	$p = 0,297$
QTcd	$p = 0,877$	$p = 0,493$	$p = 0,587$	$p = 0,095$	$p = 0,081$	$p = 0,221$

Таблица 11. Корелации между половите хормони и електрокардиографските маркери преди и след терапия при пациентите, независимо от пола

Група	Пациенти с ОКС			Пациенти с ОКС след лечение		
	Е2	Т	DHEA-S	Е2	Т	DHEA-S
СЧ	$p = 0,869$	$r = -0,209; p = 0,027$	$p = 0,997$	$p = 0,071$	$p = 0,546$	$p = 0,638$
QTc	$p = 0,063$	$p = 0,915$	$p = 0,225$	$p = 0,751$	$r = -0,279; p = 0,045$	$p = 0,317$
QTc min	$p = 0,533$	$p = 0,426$	$p = 0,474$	$p = 0,186$	$p = 0,948$	$p = 0,888$
QTc max	$p = 0,556$	$p = 0,253$	$p = 0,125$	$r = 0,329; p = 0,017$	$p = 0,765$	$p = 0,340$
QTcd	$p = 0,711$	$p = 0,950$	$p = 0,540$	$p = 0,181$	$p = 0,282$	$p = 0,349$

Таблица 12. Зависимости на сърдечната честота и показателите на реполяризацията с нивата на Е2, Т и DHEA-S при контролни индивиди

Група	Контроли		
	Е2	Т	DHEA-S
СЧ	$p = 0,094$	$p = 0,875$	$p = 0,186$
QTc	$p = 0,884$	$p = 0,132$	$r = 0,734; p = 0,004$
QTc min	$p = 0,353$	$p = 0,817$	$p = 0,952$
QTc max	$r = 0,579; p = 0,030$	$p = 0,578$	$p = 0,201$
QTcd	$p = 0,537$	$p = 0,387$	$p = 0,176$

### ОБСЪЖДАНЕ

Проведеното проучване е първото с подобен дизайн, демонстриращо полови различия в стойностите на електрокардиографски показатели при остра терапевтично неовладяна исхемия и връзката им с нивата на половите хормони (17 $\beta$ -естрадиол и тестостерон) след провеждане на лечение.

Наличието на по-висока сърдечна честота в покой при жените е добре документирано в общата популация [2]. При коронарна болест отпа-

дане на доминантността на парасимпатикусова автономна регулация във връзка с възрастта, ниските нива на естрадиол, високата честота на автономна невропатия и дисрегулация (при по-чести захарен диабет и депресия при женския пол), предразполагат към задълбочаване на половите различия [7, 8, 10]. По данни от проучвания по-кратките QTc-интервали при мъжкия пол са свързани с по-високи андрогенни нива [3, 14, 15, 18, 24, 27]. Разделянето на изследваните лица в подгрупи в зависимост от пола и сравнението на електрокардиографските показатели при пациентите преди и след лечение, както и с тези при контролни лица, показва значимо нарастване предимно на сърдечната честота в групата на пациентите от женски пол и скъсяването на минималните QTc-интервали при мъжете в острата фаза на коронарен синдром. Изчезването на тези промени след развитието на оптималния ефект от медикаментозната терапия и провеждането на ревазуларизация, подкрепят хипотезата за характерна за пола промяна в електрическата активност на сърцето при остра исхемия. Този резултат е налице, след като сме изключили зна-

чими полови различия в честотата на доболнична употреба на медикаменти, които повлияват реполяризацията ( $\beta$ -блокери).

Установяваме връзка между нивата на половите хормони и част от изследваните маркери при хоспитализацията. Негативната зависимост между нивата на тестостерона и стойностите на сърдечната честота, преди реперфузия при мъжете с остър коронарен синдром вероятно не е пряка, а отразява влияние на тестостерона върху тежестта на коронарната болест. По данни от проучвания по-високостепенната и разпространена атеросклероза се асоциира с по-ниски ендогенни плазмени концентрации на тестостерон при мъжете и в същото време е фактор, който независимо определя висока сърдечна честота в покой [5, 9, 17].

Нашите данни демонстрират позитивна корелация между максималната продължителност на QTc и плазмените нива на общ естрадиол при жените и в цялата група с остър коронарен синдром и половонеспецифична негативна – между средните QTc-интервали и ендогенните нива на тестостерон. Тези зависимости се извяват след реперфузия и наподобяват зависимост в контролната група. Подобна закономерност в общата популация е описана в обсервационни проучвания [3, 12-14, 18, 23-25, 27]. Тези данни потвърждават хипотезата, че андрогените и естрогените повлияват нормално функциониращи електрофизиологични механизми на реполяризация – ефект, който е нарушен в условията на остра миокардна исхемия и некроза и се извява отново след лечение.

Резултатите от проведеното изследване не показват статистически значима връзка между нивата на DHEA-S и електрокардиографските показатели в острата фаза на коронарен синдром. Половонеспецифична умерено силна позитивна корелация между този слаб андроген и продължителността на максималните QTc е налице при индивидите в контролната група. Според единични научни съобщения нивата му не повлияват камерната реполяризация [22]. От експериментални модели е известно, че на клетъчно ниво високите концентрации на DHEA-S модулират междуклетъчния калциев метаболизъм, като предизвикват вазорелаксация на препарати от артериални съдове [1]. Точна клинична интерпретация на връзката на DHEA-S с камерната реполяризация при лица без коронарна болест изисква изследване в по-голяма група.

Недостатъци на проучването са: малкият обем на групата, който не позволява статистически достоверен полово-специфичен анализ на изследваните зависимости според вида на ос-

трия коронарен синдром; липсата на данни на серумните нива на  $\text{Ca}^{2+}$ , които имат отношение към камерната реполяризация; не е изследвана самостоятелно връзката между патологичните отклонения в нивата на половите хормони и електрокардиографските показатели.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въз основа на резултатите от проведеното проучване може да се направят няколко извода. Налице са полови различия в сърдечната честота и показателите, характеризиращи реполяризацията при коронарен синдром във фазата на остра исхемия и некроза. След овладяване на миокардната исхемия високите плазмени нива на общ тестостерон са свързани със скъсяване на реполяризационния период, независимо от пола, а на тези на  $17\beta$ -естрадиол – с повишена продължителност на реполяризацията.

*Проучването е финансирано по проект „Млад изследовател“ № 6-Д/2013 г. (Договор № 5-Д/2013 г.) на Медицински университет – София.*

## Библиография

1. Barbagallo, M., Shan J., Pang P. K. T. et Resnick L. M. Effects of dehydroepiandrosterone sulphate on cellular calcium responsiveness and vascular contractility. Hypertension. 1995; 26: 1065-1069.
2. Bazett, H. C. An analysis of the time relations of electrocardiograms. Heart. 1920; 7: 353-370.
3. Charbit, B., Christin-Maitre S., Demolis J. et al. Effects of testosterone on ventricular repolarization in hypogonadic men. Am J Cardiol. 2009; 103: 887-890.
4. Davey, P. QT interval and mortality from coronary artery disease. Prog Cardiovasc Dis. 2000; 42: 359-384.
5. Dobrzycki, S., Serwatka W., Nadlewski S. et al. An assessment of correlations between endogenous sex hormone levels and the extensiveness of coronary heart disease and the ejection fraction of the left ventricle in males. J Med Invest. 2003; 50: 162-169.
6. Dolack, G. L., for the Cascade Investigators. Clinical predictors of implantable cardioverter-defibrillator shocks (results of the CASCADE trial). Am J Cardiol. 1994; 73: 237-241.
7. Ewing, D. J., Campbell I. W., Clarke B. F. Heart rate changes in diabetes mellitus. Lancet. 1981; 1: 183-186.
8. Hsia, J., Larson J.C., Ockene J. K. et al. Resting heart rate as a low tech predictor of coronary events in women: prospective cohort study. BMJ. 2009; 338: b219.
9. Hu, R., Wang W. Q., Lau C. P. et al. Gender differences on brachial flow-mediated dilation and carotid intima-media thickness for prediction of spontaneous cardiovascular events. Clin Cardiol. 2008; 31: 525-530.
10. Kannel, W. B., Kannel C., Paffenbarger R. S. et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. Am Heart J. 1987; 113: 1489-1494.
11. Kassotis, J., Costeas C., Bedi A. K. et al. Effects of aging and gender on QT dispersion in an overtly healthy population. Pacing Clin Electrophysiol. 2000; 23: 1121-1126.

12. Larsen, J. A., Tung R. H., Sadananda R. et al. Effects of hormone replacement therapy on the QT interval. *Am J Cardiol.* 1998; 82: 993-995.
13. Merri, M., Benhorin J., Alberti M. et al. Electrocardiographic quantitation of ventricular repolarisation. *Circulation.* 1989; 80: 1301-1308.
14. Meden-Vrtovek, H., Vrtovec B. et Osred J. Metabolic and cardiovascular changes in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynecol Obstet.* 2007; 99: 87-90.
15. Nakagawa, M., Ooie, T., Ou B. et al. Gender differences in autonomic modulation of ventricular repolarization in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005; 16: 278-284.
16. Nielsen, J. B., Graff C., Rasmussen P. V. et al. Risk prediction of cardiovascular death based on the QTc interval: evaluating age and gender differences in a large primary care population. *Eur Heart J.* 2014; 35, 1335-1344.
17. Persky, A., Olsson G., Landou C., et al. Minimum heart rate and coronary atherosclerosis: independent relations to global severity and rate of progression of angiographic lesions in men with myocardial infarction at a young age. *Am Heart J.* 1992; 123: 609-616.
18. Rautaharju, P.M., Zhou, S., Wong, S. et al. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can J Cardiol.* 1992; 8: 690-695.
19. Saba, S., Link M.S., Homoud M. K., et al. Effect of low estrogen states in healthy women on dispersion of ventricular repolarization. *Am J Cardiol.* 2001; 87: 354-356.
20. Saveliya, I., Camm A. J. and Malik M. QT dispersion should be adjusted for age: observations from 1096 normal subjects. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 33 (Suppl. A): 129A.
21. Schouten, E. G., Dekker J. M., Meppelink P. et al. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in apparently healthy population. *Circulation.* 1991; 84: 1516-1523.
22. Sezer, K., Pata O. et Cmsari A. Prolonged QT (corrected) dispersion in women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine Abstracts (2009) 20 P 629.*
23. Stramba-Badiale, M., Spagnolo D., Bosi G. et Schwartz P. J. On behalf of the MISNES I. Are gender differences in QTc present at birth? *Am J Cardiol.* 1995; 75: 1278-1281.
24. Stramba-Badiale, M., Locati E. H., Martinelli A. et al. Gender and the relationship between ventricular repolarization and cardiac cycle length during 24-h Holter recordings. *Eur Heart J.* 1997; 18: 1000-1006.
25. Van Noord, C., Dorr M., Sturkenboom M. C. et al. The association of serum testosterone levels and ventricular repolarization. *Eur J Epidemiol.* 2010; 25: 21-28.
26. Williams, E. S., Thomas K. L., Broderick S. et al. Race and gender variation in the QT interval and its association with mortality in patients with coronary artery disease: results from the Duke Databank for Cardiovascular Disease (DDCD). *Am Heart J.* 2012; 164: 434-441.
27. Zhang, Y., Ouyang P., Post W. S. et al. 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: 403-411.

*Постъпила за печат на 6 октомври 2015 г.*

#### **ИЗИСКВАНИЯ ЗА ИЗГОТВЯНЕ НА ЦИТАТНА СПРАВКА В ОТДЕЛ „КОМПЛЕКСНО ИНФОРМАЦИОННО ОСИГУРЯВАНЕ”**

- ◆ Трите имена на автора и областта, в която работи.
- ◆ Пълен и точен списък на авторските научни публикации в български и чужди източници. Представените научни публикации трябва да са излезли от печат.
- ◆ Под научна публикация се разбира само научен труд, отпечатан в периодични научни списания или научни тематични сборници, самостоятелни или колективни научни студии и монографии, посочени с точни библиографски данни, вкл. страници.
- ◆ Търсенето се извършва по първи автор в базите данни БМЛ, Scopus и Web of Knowledge.
- ◆ Срокът за извършване на цитатна справка е най-малко 15 работни дни от предоставяне на списъка с авторските статии.
- ◆ Цитатните справки се заплащат според действащите тарифи на ЦМБ.

#### **ЗА КОНТАКТИ И ИНФОРМАЦИЯ**

**ОТДЕЛ „КОМПЛЕКСНО ИНФОРМАЦИОННО ОСИГУРЯВАНЕ”**

**ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА**

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ**

1431 **София**

ул. „Св. Георги Софийски” № 1

☎ 952-62-60

ФАКС: 851-82-65

92301/В. 534

E-mail: ninka\_1959@abv.bg