

DOI: 10.21802/artm.2023.4.28.158
УДК: 616.12-005.4-008.46-036:577.175.6]-07-055.1

АНДРОГЕННИЙ СТАТУС І ТЯЖКІСТЬ ПЕРЕБІГУ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В ЧОЛОВІКІВ ІЗ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ: КОМПЛЕКСНИЙ АНАЛІЗ

О.О. Ханюков, О.В. Бучарський

*Дніпровський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини 3, м. Дніпро, Україна
ORCID ID: 0000-0003-4146-0110, e-mail: o.khniukov@mail.com
ORCID ID: 0000-0003-0543-0512, e-mail: s.bucharsky@gmail.com*

Резюме. Незважаючи на значні досягнення сучасної медицини, ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається однією з головних причин смертності в усьому світі. Встановлено: ІХС може прогресувати до серцевої недостатності (СН), складного клінічного синдрому, що характеризується порушенням серцевої функції та зниженням толерантності до фізичного навантаження. Останніми роками зростає зацікавленість новими факторами, котрі чинять потенційний вплив на перебіг ішемічної хвороби серця і серцевої недостатності, одним із яких є андрогенний статус. І хоча існують літературні відомості щодо впливу тестостерону на перебіг серцево-судинних захворювань, вказане питання потребує більш детального вивчення.

Мета дослідження. Дослідити вплив рівня тестостерону на тяжкість хронічної серцевої недостатності (ХСН) в чоловіків із ішемічною хворобою серця (ІХС).

Матеріали й методи. У цьому проспективному обсерваційному дослідженні взяв участь 61 пацієнт стаціонару з ХСН на тлі ІХС. Окрім рутинних клінічних і параклінічних методів обстеження хворим проводили аналіз рівня загального тестостерону для оцінки андрогенного статусу хворих, а також ЕхоКГ та тест 6-хвилинної ходи (6MWT) для оцінки фенотипу й важкості перебігу серцевої недостатності.

Результати. Середній рівень загального тестостерону склав 12,27 (норма 8,20-21,30 нмоль/л) [9,38; 15,33] (Ме [25%; 75%]). Середня відстань, пройдена під час 6MWT, становила 365м (348,18м; 386,78м). Для оцінки потенційного впливу рівня тестостерону на перебіг серцевої недостатності було розраховано коефіцієнт рангової кореляції Спірмена між рівнем тестостерону та результатом 6MWT; тож виявлено статистично значущий позитивний кореляційний зв'язок між цими показниками ($r=0,55$, $p<0,05$), що вказує на когерентність (взаємозв'язок) між рівнем тестостерону та кращою толерантністю до фізичних навантажень.

Зроблено **висновки**, що вищий рівень тестостерону був пов'язаний із більшою дистанцією, пройденою під час 6MWT, що вказує на потенційний вплив андрогенного статусу на перебіг ХСН у чоловіків із ІХС.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, андрогенний статус, тестостерон, хвороби серцево-судинної системи, гіпогонадизм.

Вступ і обґрунтування дослідження. Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається однією з головних причин смертності в усьому світі, створюючи значний тягар для систем охорони здоров'я [1]. Встановлено: ІХС може прогресувати до серцевої недостатності (СН), складного клінічного синдрому, що характеризується порушенням серцевої функції та зниженням толерантності до фізичного навантаження [2]. Останніми роками зростає зацікавленість стосовно вивчення ролі тестостерону, основного статевого гормону, який переважає в чоловіків у розвитку та прогресуванні серцево-судинних захворювань [3]. Відомо, що тестостерон має різні фізіологічні ефекти, зокрема розширення судин, протизапальні властивості та регуляцію ліпідного обміну [4]. Ці функції вичленовують його потенційний вплив на здоров'я серцево-судинної системи та, зокрема, його роль у розвитку та тяжкості ХСН. Так, у кількох дослідженнях вивчали зв'язок між рівнем тестостерону та серцевою недостатністю, але результати постали суперечливими. Деякі з них (досліджень) показали: зниження рівня тестостерону пов'язане з підвищеним ризиком розвитку ХСН і погіршенням прогнозу [5, 6]. Навпаки, інші дослідження повідомляють про суперечливі результати, що скеровує щодо відсутності суттєвого зв'язку між рівнем тестостерону та частотою чи тяжкістю ХСН [7, 8]. Такі суперечливі результати вимагають

подальшого аналізу, щоб краще зрозуміти потенційний вплив тестостерону на прогресування ХСН.

На сьогодні обмежені розвідки (дослідження) зосереджені саме на зв'язку між рівнями тестостерону та толерантністю до фізичних навантажень, важливим клінічним результатом у пацієнтів із серцевою недостатністю. Тест шестихвилинної ходьби (6MWT) є інструментом, котрий широко використовують задля оцінки перебігу ХСН і толерантності до фізичних навантажень, що, відповідно, надає цінну інформацію про їхню здатність виконувати повсякденну діяльність [9]. Дослідження зв'язку між рівнями тестостерону та показниками 6MWT у чоловіків із ІХС і ХСН може сприяти нашому розумінню основних механізмів, котрі вказують на взаємозв'язок між андрогенним статусом і перебігом ХСН у вищезгаданій популяції хворих.

Тож у запропонованій розвідці прагнемо вивчити вплив рівня тестостерону на тяжкість серцевої недостатності у чоловіків із ІХС, акцентуючи при цьому на зв'язку з показниками 6MWT. Коли зв'язуємо потенційний вплив тестостерону на толерантність до фізичних навантажень, розуміємо: отримані висновки можуть дати цінну інформацію щодо стратегії ведення та лікування пацієнтів із серцевою недостатністю.

Мета дослідження. Дослідити вплив рівня тестостерону на тяжкість серцевої недостатності (СН) у чоловіків із ішемічною хворобою серця (ІХС), оцінити зв'язок між рівнем тестостерону та продуктивністю в тесті шестихвилинної ходьби (6MWT).

Матеріали та методи дослідження. Дизайн аналізу: задля досягнення мети, власне, використовували проспективний обсерваційний дизайн для вивчення впливу рівня тестостерону на тяжкість хронічної серцевої недостатності (ХСН) у чоловіків із ішемічною хворобою серця (ІХС). Дослідження проводили в умовах стаціонару вторинної медичної допомоги за участю пацієнтів чоловічої статі з діагнозом ІХС і ХСН. Розрахунок розміру вибірки проведено на основі попередніх відомостей, що вивчали зв'язок між рівнями тестостерону та результатами ХСН [1, 2]. Упродовж визначеного періоду всього було набрано 61 учасника з кардіологічного відділення лікарні.

Критерії включення охоплювали пацієнтів чоловічої статі у віці 45-65 років, у яких діагностовано ХСН на тлі ІХС. Збір відомостей передбачав показники історії хвороби, фізикального обстеження, лабораторних досліджень, зокрема, рівень загального тестостерону електрохемилюмінесцентним методом (ECLIA) та оцінку важкості перебігу ХСН такими методами, як: ехокардіографія (ЕхоКГ) і тест шестихвилинної ходьби (6MWT); після чого було проведено статистичний аналіз отриманих результатів.

Відбір учасників для цього дослідження здійснювали за допомогою системного підходу, щоб забезпечити залучення відповідних пацієнтів чоловічої статі з ішемічною хворобою серця (ІХС) і ХСН, які б відповідали заздалегідь визначеним критеріям. Хворих ідентифікували з бази даних кардіологічного відділення клініки. Критерії залучення передбачали осіб чоловічої статі у віці 45-65 років із підтвердженим діагнозом стабільної ІХС (стабільна стенокардія напруження, дифузний кардіосклероз, постінфарктний кардіосклероз) і наявною серцевою недостатністю. Пацієнтів із відомою історією ендокринних розладів або попередньою замісною терапією тестостероном було вилучено з дослідження. Від кожного учасника перед початком дослідження отримано інформовану згоду.

Тест шестихвилинної ходьби (6MWT) проводили задля оцінки відстані ходьби як показника толерантності до фізичних навантажень і важкості перебігу ХСН в учасників дослідження. Тест проводили відповідно до стандартизованих рекомендацій [20-22]. Перед тестуванням учасники отримали детальний інструктаж і їх було ознайомлено з процедурою. Усе відбувалося в добре освітленому рівному коридорі з позначеною відстанню 30 метрів. Учасники отримали інструкцію ходити до кінця коридору й назад упродовж шести хвилин, при цьому щоб намагались подолати якомога більшу відстань у власному темпі. Також надано заохочення та стандартизовані словесні підказки, аби підтримувати постійний рівень мотивації протягом тесту. Підготовлені спостерігачі фіксували відстань, яку подолав кожен учасник наприкінці шести хвилин. Частоту серцевих скорочень, артеріальний тиск і рівні насичення киснем також контролювали до

і після тесту, щоб оцінити будь-які зміни фізіологічних параметрів. Відомості шестихвилинного тесту ходьби було зібрано й проаналізовано, щоб оцінити вплив рівня тестостерону на отримані результати. Після цього проведено теж статистичний аналіз задля оцінки зв'язку між загальним рівнем тестостерону і пройденою відстанню в результаті тесту шестихвилинної ходьби (6MWT).

Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена використовували для оцінки сили та напрямку зв'язку між цими змінними. Описові статистичні дані, зокрема середні значення, стандартні відхилення та частоти, були розраховані в узагальненні характеристик досліджуваної популяції та розподілу відомостей. Щоб вивчити когерентність між загальним рівнем тестостерону та відстанню, пройденою під час 6MWT, було розраховано коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Цей непараметричний тест обрано через можливий нелінійний зв'язок між змінними та порядковий характер даних. Р-значення, менше від 0.05, вважалося статистично значущим. Усі статистичні аналізи проводили за допомогою відкритого програмного забезпечення на основі бібліотек задля статистичного аналізу `python 3.11.4`.

Результати дослідження та їх обговорення. Усього було залучено до дослідження 61 учасник чоловічої статі з ішемічною хворобою серця (ІХС) і серцевою недостатністю (СН). Середній вік їх становив 56,7 [53,4; 61,5] років. Більшість учасників мали в анамнезі гіпертонічну хворобу ($n = 55, 90,1\%$) і вживали такі ліки, як інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) (88,5%) і бета-блокатори (85,2%). Усі хворі отримували антитромботичну, ліпідзнижувальну терапію згідно з українськими й міжнародними рекомендаціями. Крім того, 47,5% пацієнтів мали цукровий діабет 2 типу в анамнезі й отримували відповідне лікування відповідно до українських і міжнародних стандартів. Детальну демографічну та клінічну характеристику учасників дослідження наведено в таблиці 1.

Тест шестихвилинної ходьби (6MWT) проводили для оцінки толерантності до фізичних навантажень в учасників дослідження. Середня відстань, пройдена під час 6MWT, становила 365м (348,18м; 386,78м) (рис. 1) Середній рівень загального тестостерону склав 12,27 (норма 8,20-21,30 нмоль/л) [9,38; 15,33] (рис. 2).

Щоб дослідити зв'язок між рівнями тестостерону та результатом 6MWT, було розраховано коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Аналіз виявив статистично значущу позитивну кореляційну когерентність між загальним рівнем тестостерону та відстанню, пройденою під час 6MWT ($r = 0,55, p < 0,05$), що вказує на таке: значно вищі рівні тестостерону пов'язані з довшою дистанцією, яка відображає кращу толерантність до фізичних навантажень учасників дослідження. Отримані результати свідчать: рівень тестостерону може впливати на перебіг ХСН на тлі ІХС у чоловіків.

Таблиця 1

Демографічні та клінічні характеристики учасників

Характеристика	Середнє значення (Me, (25%;75%))
Вік (роки)	56,7 [53,4; 61,5]
Індекс маси тіла (ІМТ) (кг/м ²)	26,5 [21,8;29,3]
Загальний рівень тестостерону (нмоль/л), (норма 8,20-21,30 нмоль/л)	12,27 [9,38; 15,33]
Гіпертонічна хвороба в анамнезі	55 чоловіків, 90,1%
Цукровий діабет 2 типу в анамнезі	29 чоловіків, 47,5%
Прийом ІАПФ або БРА	54 чоловіки, 88,5%
Прийом ББ	52 чоловіки, 85,2%
Тютюнопаління в анамнезі	36 чоловіків, 59,0%
Середня ФВЛШ (%)	58,2 [53,8;62,5]
Наявність ХСН зі зниженою ФВЛШ (менше від 40%)	19 чоловіків, 31,1%
Наявність ХСН із середньою ФВЛШ (40-49%)	15 чоловіків, 24,5%
Наявність ХСН зі збереженою ФВЛШ (40-49%)	27 чоловіків, 44,4%
Наявність лабораторних ознак гіпогонадізму	11 чоловіків (18,0%)

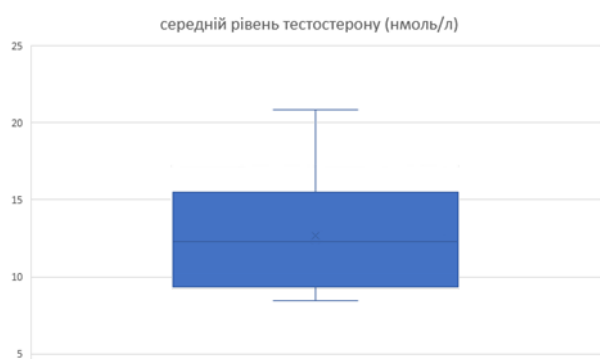


Рис. 1. – середній рівень тестостерону у досліджуваної групи.



Рис. 2. – середня дистанція, що було пройдено при тесті 6-хвилинної ходи.

Окрім цього, у нашому дослідженні було отримано кілька інших відповідних висновків. По-перше, ми спостерігали значний зв'язок між рівнем тестостерону й індексом маси тіла (ІМТ) з-поміж учасників. Останні з нижчим рівнем тестостерону, як правило, мали вищі значення ІМТ, що вказує на потенційний зв'язок між дефіцитом тестостерону та збільшенням маси тіла. Також ми дослідили поширеність гіпогонадізму, який визначається як загальний рівень тестостерону нижче від певного порогу серед досліджуваної популяції. Наші результати показали: суттєва частка учасників дослідження з ІХС і ХСН мали гіпогонадізм (7 хворих, 11,5% від числа досліджуваної групи). Власне, це додатково підкреслює клінічну значущість оцінки тестостерону в цій популяції пацієнтів. Для повного з'ясування таких зв'язків та їхніх наслідків для лікування серцевої недостатності необхідні подальші дослідження.

Висновки: Основні висновки проведеного дослідження підсумовано таким чином:

Більш високі рівні тестостерону були пов'язані з довшою дистанцією, пройденою під час шестихвилинного тесту ходьби (6MWT), що відображає прямий кореляційний взаємозв'язок середньої сили між рівнем тестостерону та кращою

толерантністю до фізичних навантажень (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена $r = 0,55$, $p < 0,05$).

У суттєвої частки учасників дослідження з ІХС і ХСН наявний гіпогонадізм, котрий підкреслює клінічну значущість оцінки рівня тестостерону у вказаній групі пацієнтів. Ці результати підкреслюють важливість урахування рівня тестостерону при оцінці й лікуванні серцевої недостатності в чоловіків із ІХС.

Перспективи подальших досліджень. Тож беручи до уваги отримані результати дослідження, доцільно проводити подальші дослідження для вивчення механізмів, що лежать в основі впливу рівня тестостерону на перебіг ІХС і ХСН, визначити шляхи діагностики та лікування гіпогонадізму у вищезгаданій категорії хворих.

References:

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-e360.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the

- European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200.
3. Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA*. 2013;310(17):1829-1836.
 4. Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with angina improves ischaemic threshold and quality of life. *Heart*. 2004;90(8):871-876.
 5. Jankowska EA, Rozentryt P, Ponikowska B, et al. Circulating estradiol and mortality in men with systolic chronic heart failure. *JAMA*. 2009;301(18):1892-1901.
 6. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, et al. Testosterone as a protective factor against atherosclerosis—immunomodulation and influence upon plaque development and stability. *J Endocrinol*. 2003;178(3):373-380.
 7. Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation*. 2007;116(23):2694-2701.
 8. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(1):68-75.
 9. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-117.
 10. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-e161.
 11. Writing Committee Members, Yancy CW, Jessup M, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240-e327.
 12. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med*. 2001;344(1):3-10.
 13. Toma M, McAlister FA, Coglianese EE, et al. Testosterone supplementation in heart failure: a meta-analysis. *Circ Heart Fail*. 2012;5(3):315-321.
 14. Webb CM, McNeill JG, Hayward CS, de Zeigler D, Collins P. Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease. *Circulation*. 1999;100(16):1690-1696.
 15. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(6):899-906.
 16. English KM, Steeds RP, Jones TH, Diver MJ, Channer KS. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation*. 2000;102(16):1906-1911.
 17. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Guey LT, Wittert GA. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):3007-3019.
 18. Jankowska EA, Rozentryt P, Ponikowska B, et al. Circulating estrogen and testosterone levels are associated with physical performance in elderly men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(2):227-233.
 19. Pugh PJ, Jones RD, West JN, Jones TH, Channer KS. Testosterone treatment for men with chronic heart failure. *Heart*. 2004;90(4):446-447.
 20. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy stabilna ishemichna khvoroba sertsia, https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_152_ykpm_d_ihs.pdf
Knuuti, Juhani et al. “2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes.” *European heart journal* vol. 41,3 (2020): 407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
 21. McDonagh, Theresa A et al. “2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.” *European heart journal* vol. 42,36 (2021): 3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
- UDC 616.12-005.4-008.46-036:577.175.6]-07-055.1
ANDROGEN STATUS AND HEART FAILURE SEVERITY IN MEN WITH ISCHEMIC HEART DISEASE: A COMPREHENSIVE ANALYSIS
- O.O. Khaniukov, O.V. Bucharskyi
- Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine*
- ORCID ID: 0000-0003-4146-0110,
e-mail: o.khniukov@mail.com
ORCID ID: 0000-0003-0543-0512,
e-mail: s.bucharsky@gmail.com

Abstract. Introduction. Despite significant advances in modern medicine, coronary artery disease (CAD) remains one of the leading causes of death worldwide. It has been established that CAD can progress to heart failure (HF), a complex clinical syndrome characterized by impaired cardiac function and reduced exercise tolerance. In recent years, there has been increasing interest in new factors that have a potential impact on the course of coronary heart disease and heart failure, one of which is androgen status. Although there are literary data on the effect of testosterone on the course of cardiovascular diseases, this issue requires a more detailed study.

Aim: to investigate the effect of testosterone levels on the severity of chronic heart failure (CHF) in men with stable coronary artery disease (CAD).

Materials and methods. In this prospective observational study, 61 inpatients with CHF and CAD took part. In addition to routine clinical and paraclinical examination methods, patients were examined for testosterone levels to assess the androgenic status of patients, as well as Echocardiography and the 6-minute walk test (6MWT) to assess the phenotype and severity of heart failure.

Results and discussion. A total of 61 male participants with coronary artery disease (CAD) and heart failure (HF) were included in the study. The average age of the participants was 56.7 [53.4; 61.5] years old. The majority of participants had a history of hypertension ($n = 55$, 90.1%) and were taking medications such as angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin receptor blockers (ARBs) (88.5%) and beta-blockers (85.2 %). All patients received antithrombotic, lipid-lowering therapy according to Ukrainian and international recommendations. The six-minute walk test (6MWT) was performed to assess the exercise tolerance of the study participants. The average distance traveled during the 6MWT was 365m (348.18m; 386.78m). The average level of total testosterone was 12.27 (normal 8.20-21.30 nmol/l) [9.38; 15,33]. To investigate the relationship between testosterone levels and 6MWT score, Spearman's rank correlation coefficient was calculated. Analysis revealed a statistically significant positive correlation between total

testosterone and distance walked during the 6MWT ($r = 0.55$, $p < 0.05$), indicating that higher testosterone levels were associated with greater distance, which reflects better tolerance to physical exertion of the study participants. The obtained results indicate that the level of testosterone can influence the course of CHF in men with CAD.

Conclusions: Higher testosterone levels were associated with greater distance walked during the six-minute walk test (6MWT), reflecting a moderate-strength direct correlation between testosterone levels and better exercise tolerance (Spearman's rank correlation coefficient $r = 0.55$, $p < 0.05$); A significant proportion of study participants with CAD and CHF had hypogonadism, which emphasizes the clinical significance of testosterone level assessment in this patient group. These results highlight the importance of considering testosterone levels in the evaluation and treatment of heart failure in men with CAD.

Prospects for further research — taking into account the results of the study, it is advisable to conduct further research to determine the expediency of the influence of the testosterone level on the course of CAD and CHF, to investigate the ways of diagnosis and treatment of hypogonadism in this category of patients.

Keywords: coronary artery disease, heart failure, androgen status, testosterone, cardiovascular diseases, hypogonadism.

Стаття надійшла в редакцію 19.10.2023 р.
Стаття прийнята до друку 21.11.2023 р.