

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА
CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

УДК 616.12-073.97-055:[616.12-008.3-02:615.222]
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-4-351-363>

Поступила в редакцию 10.03.2022
Received 10.03.2022

Л. В. Колоцей, В. А. Снежицкий

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

**ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ У ПАЦИЕНТОВ
С ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫМ СИНДРОМОМ
УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT НА ФОНЕ
АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

Аннотация. Женский пол традиционно относится к числу факторов риска удлинения интервала QT и развития полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт». Однако, несмотря на большое количество исследований, посвященных электрокардиографическим особенностям у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, имеется сравнительно немного информации о гендерных различиях показателей электрокардиограмм (ЭКГ) на фоне лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT.

Цель настоящего исследования – оценка гендерных особенностей электрокардиографических показателей, характеризующих деполяризацию и реполяризацию миокарда, у пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса.

Для достижения поставленной цели было обследовано 67 пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса (амиодарон либо соталол), из них 38 (56,8 %) женщин и 29 (43,2 %) мужчин, средний возраст – $57,1 \pm 9,5$ года. Всем пациентам проводились клинико-лабораторные и неинвазивные электрофизиологические исследования, включавшие в себя запись ЭКГ в 12 отведениях и 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ).

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту и клинико-нозологической характеристике, однако более высокая распространенность фибрилляции предсердий отмечалась у мужчин (82,7 % против 52,6 %, $p = 0,03$). Общая продолжительность приема антиаритмических препаратов III класса у пациентов мужского пола составила $3,79 \pm 1,49$ сут, что значимо отличалось от аналогичного показателя у пациенток женского пола ($3,11 \pm 1,15$ сут, $p = 0,044$). При анализе исходных показателей стандартных ЭКГ пациентов, записанных до начала приема антиаритмических препаратов, между группами не выявлено статистически достоверных различий, за исключением больших значений скорректированного индекса кардиоэлектрофизиологического баланса (QTc/QRS) у пациенток женского пола ($p = 0,037$). На фоне приема антиаритмических препаратов III класса у женщин отмечались более высокая продолжительность интервалов QTc ($p = 0,03$) и JTc ($p = 0,023$), а также дисперсия интервалов QT ($p = 0,012$) и JT ($p = 0,006$). По данным ХМ-ЭКГ, у пациенток женского пола наблюдалась тенденция к повышенному риску развития неустойчивой полиморфной ЖТ ($p = 0,105$).

Полученные результаты свидетельствуют о сложном взаимодействии между полом и реполяризацией, которое требует дальнейшего исследования. Учитывая роль гендерных особенностей в процессе реполяризации миокарда, следует соблюдать осторожность не только при назначении антиаритмических препаратов III класса женщинам, но и принимать во внимание вопросы гендерной специфичности на этапе доклинической и клинической разработки лекарственных препаратов, обладающих эффектом удлинения интервала QT.

Ключевые слова: интервал QT, лекарственно-индуцированный синдром удлиненного интервала QT, антиаритмические препараты, неустойчивая полиморфная желудочковая тахикардия, электрокардиография, реполяризация, дисперсия интервала QT, скорректированный индекс кардиоэлектрофизиологического баланса

Для цитирования: Колоцей, Л. В. Гендерные особенности электрокардиограммы у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT на фоне антиаритмической терапии / Л. В. Колоцей, В. А. Снежицкий // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 351–363. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-4-351-363>

Liudmila V. Kalatsei, Viktor A. Snezhitskiy

*Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus***GENDER ELECTROCARDIOGRAPHIC FEATURES IN PATIENTS WITH DRUG-INDUCED LONG QT SYNDROME CAUSED BY ANTIARRHYTHMIC THERAPY**

Abstract. Female gender is traditionally considered to be a risk factor for the QT interval prolongation and polymorphic ventricular tachycardia «torsades de pointes». However, despite a large number of studies on electrocardiographic features in patients with congenital long QT interval syndrome, there is relatively little information on gender ECG differences in the drug-induced QT interval prolongation.

The aim of this study is to evaluate the gender characteristics of electrocardiographic parameters characterizing myocardial depolarization and repolarization in patients with drug-induced QT interval prolongation induced by class III antiarrhythmic drugs.

67 patients with drug-induced QT interval prolongation induced class III antiarrhythmic drugs (amiodarone or sotalol) were examined, of which 38 (56.8 %) women and 29 (43.2 %) men, mean age – 57.1 ± 9.5 years. All patients underwent clinical laboratory and non-invasive electrophysiological studies, which included 12-lead ECG recording and 24-hour Holter monitoring.

The patients of both genders were comparable in age and clinical characteristics, with the exception of a higher prevalence of AF in men (82.7 % vs 52.6 %, $p = 0.03$). The total duration of taking class III antiarrhythmic drugs in male patients was 3.79 ± 1.49 days, which significantly differed from female patients (3.11 ± 1.15 days, $p = 0.044$). When analyzing the initial standard ECG of patients recorded before starting antiarrhythmic drugs, there were no statistically significant differences between the groups, with the exception of large values of the corrected cardioelectrophysiological balance index (QTc/QRS) in female patients ($p = 0.037$). While taking class III antiarrhythmic drugs, women had a higher duration of QTc ($p = 0.03$) and JTc ($p = 0.023$) intervals, as well as a dispersion of QT ($p = 0.012$) and JT ($p = 0.006$) intervals. According to Holter monitoring data, female patients were more likely to have an increased risk of developing non-sustained polymorphic VT ($p = 0.105$).

These results suggest a complex interplay between gender and repolarization that needs further investigation. Considering the gender characteristics of the process of myocardial repolarization, it should be taken into account not only when prescribing class III antiarrhythmic drugs to women, but also during preclinical and clinical development of drugs that have the QT interval prolonging effect.

Keywords: QT interval, drug-induced long QT syndrome, antiarrhythmic drugs, non-sustained polymorphic ventricular tachycardia, electrocardiography, repolarization, QT interval dispersion, corrected index of cardioelectrophysiological balance

For citation: Kalatsei L. V., Snezhitskiy V. A. Gender electrocardiographic features in patients with drug-induced long QT syndrome caused by antiarrhythmic therapy. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 4, pp. 351–363 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-4-351-363>

Введение. Наличие различий между электрокардиограммами (ЭКГ) мужчин и женщин было впервые отмечено более 100 лет назад в работах Г. Базетта [1]. С тех пор было установлено, что по сравнению с мужчинами у женщин отмечаются меньшая продолжительность интервала PQ и комплекса QRS, более низкий вольтаж зубцов ЭКГ, большая лабильность сегмента ST и, в особенности, большая продолжительность интервала QT [2–6].

Продолжительность скорректированного интервала QT (QTc) в покое у здоровых женщин примерно на 10–20 мс больше, чем у мужчин [3, 6, 7]. Хотя большинство исследований, посвященных данному вопросу, было проведено с использованием формулы Базетта, которая еще более увеличивает эту разницу из-за более высокой частоты сердечных сокращений (ЧСС) у женщин в состоянии покоя, гендерные особенности сохраняются независимо от формулы, с помощью которой осуществляется расчет QTc [3]. Разница в продолжительности интервала QT возникает в подростковом возрасте, когда у мальчиков проявляется эффект тестостерона, ускоряющий ток калия через быстрые калиевые каналы и укорачивающий интервал QT, в то время как у девочек его продолжительность остается без изменений. Данная разница варьируется от 12–15 мс у молодых людей, уменьшается до 6–10 мс в старших возрастных группах и практически исчезает в пожилом возрасте, что позволяет предполагать существенное влияние половых гормонов на процесс реполяризации миокарда желудочков сердца [8–10].

Женский пол традиционно относится к факторам не только риска удлинения интервала QT, но и развития лекарственно-индуцированных жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма [3, 7, 8]. Так, по различным данным, желудочковая тахикардия (ЖТ) типа «пируэт» на фоне удлиненного интервала QT в 2–3 раза чаще регистрируется у пациенток женского пола как с врожденным, так и с приобретенным синдромом удлиненного интервала QT [8, 11, 12].

Однако, несмотря на большое количество исследований, посвященных электрокардиографическим особенностям у здоровых мужчин и женщин, а также у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала (СУИ) QT, имеется сравнительно немного информации о гендерных особенностях ЭКГ на фоне лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT. Интерес представляют не только гендерные различия показателей продолжительности реполяризации (интервал QT) у данной категории пациентов, но и особенности ее гетерогенности (дисперсия интервала QT), а также трансмуральной дисперсии реполяризации (продолжительность интервала $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ и его дисперсия, соотношение интервалов $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}/QT$). Кроме того, с учетом большей длительности интервала QT и меньшей длительности комплекса QRS у женщин особое внимание представляют различия в соотношении процессов деполяризации и реполяризации миокарда, математически выражаемого в виде индекса кардиоэлектрофизиологического баланса (QT/QRS), который рассматривается в качестве одного из потенциальных предикторов возникновения полиморфных желудочковых нарушений ритма [13, 14].

Цель настоящего исследования – оценка гендерных особенностей электрокардиографических показателей, характеризующих деполяризацию и реполяризацию миокарда желудочков сердца, у пациентов с наличием лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса.

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели на базе УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр» было обследовано 67 пациентов (38 (56,8 %) женщин и 29 (43,2 %) мужчин, средний возраст – $57,1 \pm 9,5$ года), преимущественно с ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ) и нарушениями ритма сердца. У всех включенных в исследование пациентов отмечалось лекарственно-индуцированное удлинение скорректированного интервала QT (Bazett) (свыше 450 мс у мужчин и свыше 470 мс у женщин) на фоне приема антиаритмических препаратов III класса (амиодарона либо соталола).

Критериями исключения из исследования были: 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]; недавний острый инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование или коронарная ангиопластика (менее чем за 3 мес. до включения в исследование); гипертрофия левого желудочка (индекс Соколова–Лайона > 35 мм); увеличение продолжительности комплекса QRS ≥ 100 мс; постоянная и длительно персистирующая форма фибрилляции предсердий (ФП); 24 ч после восстановления синусового ритма у пациентов с ФП; нарушения атриовентрикулярного проведения; некорректированная патология эндокринной системы (гипертиреоз, гипотиреоз, гиперпаратиреоз); патология нервной системы (субарахноидальное кровоизлияние, травма, инфекции, опухоли); декомпенсированный сахарный диабет; активный воспалительный процесс любой локализации инфекционной, аутоиммунной или другой этиологии.

Всем пациентам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включавшие в себя сбор анамнеза, физикальные исследования, эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), запись ЭКГ в 12 отведениях, 24-часовое холтеровское мониторирование (ХМ-ЭКГ), общеклинические лабораторные исследования.

Для проведения ЭхоКГ использовали ультразвуковой аппарат Philips IE-33 (PureWave, Голландия). Исследование выполняли из стандартных ЭхоКГ позиций с определением показателей внутрисердечной гемодинамики (размеров полостей сердца, фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ)).

При проведении ЭКГ использовали 12-канальный цифровой компьютерный электрокардиограф «Интекард-3» для регистрации и анализа ЭКГ в покое («Кардиан», Республика Беларусь). ЭКГ были стандартизированы при нормальной скорости (50 мм/с) с амплитудой 10 мм/мВ. Продолжительность зубцов и интервалов определяли вручную по 12 отведениям стандартной ЭКГ, с записью не менее пяти полных сердечных циклов. Расчет скорректированного интервала QT осуществляли по формуле Базетта. Скорректированный интервал QT считали удлиненным при значении более 450 мс у мужчин и более 470 мс у женщин.

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

Статистический анализ выполняли 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, приведены в виде медианы, 25 %-ного и 75 %-ного квартилей. Поскольку большинство количественных признаков не подчинялось закону нормального распределения, при сравнении использовали непараметрические методы. Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами применяли критерий Манна–Уитни. При уровне значимости $p < 0,05$ считали, что исследуемый показатель в сравниваемых группах имеет статистически значимые различия.

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

Результаты исследования. Пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы в соответствии с их полом. В первую группу вошли 29 (43,2 %) мужчин, во вторую – 38 (56,8 %) женщин.

Сравнительная клиничко-лабораторная характеристика и особенности фармакологического анамнеза пациентов мужского и женского пола с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клиничко-лабораторная характеристика и особенности фармакологического анамнеза пациентов мужского и женского пола с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT

Table 1. Clinical and laboratory characteristics and pharmacological history of the men and women with drug-induced QT prolongation

Параметр	Мужчины ($n = 29$)	Женщины ($n = 38$)	P_{1-2}
<i>Клиничко-anamнестические параметры</i>			
Возраст, лет ($M \pm SD$)	57,1 \pm 8,9	55,7 \pm 11,6	0,971
ИМТ, кг/м ² ($M \pm SD$)	30,3 \pm 3,9	29,6 \pm 5,1	0,396
Курение, n	11 (37,9 %)	2 (5,3 %)	0,002
Артериальная гипертензия, n	27 (93,1 %)	31 (81,2 %)	0,405
Ишемическая болезнь сердца, n	27 (93,1 %)	31 (81,2 %)	0,405
Инфаркт миокарда в анамнезе, n	7 (24,1 %)	3 (7,9 %)	0,132
Фибрилляция предсердий, n	24 (82,7 %)	20 (52,6 %)	0,027
Пароксизмальная форма ФП, n	9 (32,1 %)	12 (31,6 %)	0,838
Персистирующая форма ФП, n	15 (51,7 %)	8 (21,1 %)	0,031
ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, n	5 (17,2 %)	4 (10,5 %)	0,625
Ожирение, n	14 (48,3 %)	14 (36,8 %)	0,471
Сахарный диабет II типа, n	5 (17,2 %)	1 (2,6 %)	0,100
Наличие эпизодов мономорфной ЖТ в анамнезе, n	8 (27,6 %)	11 (28,9 %)	0,818
Частая ЖЭС, n	9 (32,1 %)	15 (39,5 %)	0,571
Частая НЖЭС, n	0 (0 %)	7 (18,4 %)	0,192
<i>Особенности фармакологического анамнеза</i>			
Общее количество принимаемых ЛС, n	7,76 (7; 9)	7,02 (6; 9)	0,461
Прием двух и более препаратов, удлиняющих интервал QT, n	10 (34,5 %)	15 (39,5 %)	0,657
Доля принимаемых ЛС, удлиняющих интервал QT, в общей структуре, %	17,9 (12; 22)	25,2 (14; 28)	0,119
Бета-адреноблокаторы (за исключением соталола), n	23 (79,3 %)	18 (47,4 %)	0,012

Окончание табл. 1

Параметр	Мужчины (n = 29)	Женщины (n = 38)	P_{1-2}
Ингибиторы АПФ, n	18 (62,1 %)	24 (63,1 %)	0,943
Блокаторы рецепторов ангиотензина II, n	8 (27,6 %)	8 (21,1 %)	0,637
Статины, n	27 (93,1 %)	31 (81,2 %)	0,405
Антиагреганты, n	9 (31 %)	16 (42,1 %)	0,438
Антикоагулянты, n	23 (79,3 %)	20 (52,6 %)	0,058
Амиодарон, n	24 (82,7 %)	20 (52,6 %)	0,027
Среднесуточная дозировка амиодарона, мг	322,9 (200; 405)	311,4 (200; 453)	0,684
Соталол, n	5 (17,2 %)	18 (47,4 %)	0,027
Среднесуточная дозировка соталола, мг	160 (160; 160)	134 (80; 160)	0,368
Диуретик, n	8 (27,6 %)	14 (36,8 %)	0,475
Петлевой диуретик, n	2 (6,9 %)	7 (18,4 %)	0,293
Тиазидный диуретик, n	6 (20,7 %)	7 (18,4 %)	0,895
<i>Лабораторные данные</i>			
Креатинин, мкмоль/л	93,3 (83; 104)	88,2 (75; 94)	0,052
Общий холестерин, ммоль/л	4,65 (3,7; 5,3)	5,16 (4,1; 6,2)	0,173
Калий, ммоль/л	4,36 (4,1; 4,7)	4,21 (4; 4,4)	0,203
Натрий, ммоль/л	143,3 (141; 145)	143,7 (142; 145)	0,182
Кальций, ммоль/л	2,24 (2; 2,4)	2,27 (2,1; 2,4)	0,366
Магний, ммоль/л	0,83 (0,76; 0,89)	0,79 (0,73; 0,84)	0,444
Хлориды, ммоль/л	104,4 (103; 106)	105,5 (104; 107)	0,684
ТТГ, МЕ/мл	1,88 (1,2; 2,5)	2,14 (1,4; 2,4)	0,244
Т3 св., нмоль/л	5,13 (4,4; 5,5)	5,51 (4,6; 6)	0,098
Т4 св., пмоль/л	15,84 (13,8; 18,4)	15,93 (13; 18,7)	0,942

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ЖТ – желудочковая тахикардия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия; ЛС – лекарственное средство; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ТТГ – тиреотропный гормон; Т3 – трийодтиронин; Т4 – тироксин.

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту и клинико-нозологической характеристике (наличие АГ, ИБС, пароксизмы мономорфной ЖТ, частые ЖЭС и НЖЭС, а также ХСН со сниженной ФВ ЛЖ). Среди пациентов мужского пола достоверно чаще встречалась ФП (82,7 % против 52,6 %, $p = 0,027$), причем у мужчин, включенных в исследование, отмечалась преимущественно персистирующая форма, в то время как у женщин преобладала пароксизмальная. Кроме того, среди мужчин было больше курильщиков ($p = 0,002$), а также в 2 раза больше пациентов, перенесших инфаркт миокарда, однако эти различия не достигали уровня статистической значимости ($p = 0,132$).

Пациенты были сопоставимы по общему количеству принимаемых лекарственных препаратов, в том числе с риском удлинения интервала QT. Следует отметить, что среди пациенток женского пола отмечалась тенденция к более высокому проценту принимаемых ЛС, удлиняющих интервал QT, в общей структуре принимаемых лекарственных препаратов (25,2 % против 17,9 %, $p = 0,117$).

Все включенные в исследование пациенты с ИБС, АГ и ХСН получали оптимальную медикаментозную терапию. Из антиаритмических препаратов III класса мужчины достоверно чаще получали амиодарон (82,7 % против 52,6 %, $p = 0,027$), в то время как женщины – соталол (17,2 % против 47,4 %, $p = 0,027$). Этим можно объяснить различия в частоте приема других бета-блокаторов (за исключением соталола), которая была значимо выше в группе пациентов мужского пола (79,3 % против 47,4 %, $p = 0,012$).

При оценке лабораторных показателей обращало на себя внимание отсутствие достоверных межгрупповых различий в содержании электролитов (калий, натрий, магний, кальций и хлориды)

сыворотки крови. Однако следует отметить, что среди пациенток женского пола в 2 раза чаще встречалась гипокалиемия (4 (10,5 %) женщины против 2 (6,9 %) мужчин, $p = 0,698$) и в 3 раза чаще – гипомagneмия (12 (31,5 %) женщин против 4 (13,8 %) мужчин, $p = 0,160$). Уровни гормонов щитовидной железы у исследуемых пациентов были сопоставимы между собой и находились в пределах референсных значений (табл. 1).

Сравнительный анализ эхокардиографических показателей в исследуемых группах пациентов представлен в табл. 2. Так, у пациентов мужского пола отмечались большие значения размеров ЛЖ ($p = 0,002$), толщины стенок миокарда ЛЖ ($p < 0,01$) и ИММЛЖ ($p = 0,011$). Пациенты обеих групп были сопоставимы по показателям ФВ ЛЖ ($p = 0,127$).

Т а б л и ц а 2. Эхокардиографические показатели пациентов исследуемых групп (Me (25 %; 75 %))

Table 2. Echocardiographic parameters of the patients of the studied groups (Me (25 %; 75 %))

Параметр	Мужчины ($n = 29$)	Женщины ($n = 38$)	$P_{1,2}$
Передне-задний размер ЛП, мм	40,7 (38; 44)	38,8 (36; 40)	0,054
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	55,8 (52; 57)	51 (47; 54)	0,002
Конечно-систолический размер ЛЖ, мм	38,7 (34; 39)	34,1 (31; 36)	0,002
ФВ ЛЖ (М-режим), %	58,1 (53; 66)	60,9 (58; 66)	0,127
МЖПд, мм	14,2 (13; 16)	11,9 (11; 13)	0,0001
МЖПс, мм	18,1 (17; 20)	15,4 (14; 17)	0,0001
ЗСЛЖд, мм	12,6 (11; 14)	11,2 (10; 12)	0,004
ЗСЛЖс, мм	17,8 (15; 20)	16,1 (15; 17)	0,013
ИММЛЖ, г/м ²	106,6 (85,7; 122,7)	86,9 (72,5; 99,2)	0,011

П р и м е ч а н и е. ЛП – левое предсердие, ЛЖ – левый желудочек, ФВ – фракция выброса, МЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, МЖПс – толщина межжелудочковой перегородки в систолу, ЗСЛЖд – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

При анализе исходных стандартных ЭКГ пациентов, записанных до начала приема антиаритмических препаратов (табл. 3), между исследуемыми группами пациентов не было выявлено статистически достоверных различий, за исключением больших значений скорректированного индекса кардиоэлектрофизиологического баланса (отношение продолжительности интервала QTc к комплексу QRS) у пациенток женского пола ($p = 0,037$). Природу данных различий можно объяснить тенденцией к большей продолжительности комплекса QRS у мужчин (88,6 мс против 85,5 мс у женщин, $p = 0,081$) и, напротив, большей продолжительностью интервала QTc у женщин (403 мс против 394 мс у мужчин, $p = 0,057$), однако не достигшей статистически значимых значений. Межгрупповая разница медианных значений продолжительности интервала QTc составила 9 мс, а скорректированного интервала JT (JTc) – 12 мс. Значения показателей, характеризующих трансмуральную дисперсию реполяризации (продолжительность интервала $T_{\text{peak}} - T_{\text{end}}$, его дисперсия и отношение к интервалу QT) у исследуемых пациентов были сопоставимы, с небольшим преобладанием значений у пациентов мужского пола, несмотря на меньшую продолжительность интервала QTc у данной категории пациентов. Значения показателей гетерогенности реполяризации (дисперсия интервалов QT и JT) также были сопоставимы, с небольшим преобладанием у женщин (разница медианных значений дисперсии интервала QT – 3,2 мс, дисперсии интервала JT – 4 мс).

Общая продолжительность приема антиаритмической терапии III класса у пациентов мужского пола составила $3,79 \pm 1,49$ сут, что значительно отличалось от показателей у пациенток женского пола ($3,11 \pm 1,15$ сут, $p = 0,044$). Среднесуточные дозировки употребляемых антиаритмических препаратов между исследуемыми группами пациентов были сопоставимы (см. табл. 1).

Значения электрокардиографических показателей, зарегистрированные у пациентов обеих групп на фоне приема антиаритмических препаратов III класса, представлены в табл. 4.

Согласно результатам статистического анализа, у пациенток женского пола отмечалась достоверно большая продолжительность интервалов QTc ($p = 0,03$) и JTc ($p = 0,023$). Межгрупповая

разница медианных значений продолжительности интервала QTc составила 19 мс, а интервала JTc – 20,4 мс. Значения показателей баланса деполяризации и реполяризации миокарда желудочков (QT/QRS и QTc/QRS) в обеих группах имели тенденцию к более высоким значениям у пациенток женского пола, не достигшую, однако, критериев статистической значимости, что можно объяснить более выраженным увеличением продолжительности комплекса QRS под влиянием антиаритмической терапии у женщин по сравнению с мужчинами.

Т а б л и ц а 3. Электрокардиографические показатели пациентов до начала приема антиаритмической терапии (Me (25 %; 75 %))

Table 3. Electrocardiographic parameters before antiarrhythmic therapy initiation (Me (25 %; 75 %))

Параметр	Мужчины (n = 29)	Женщины (n = 38)	P_{1-2}
Средняя ЧСС, уд/мин	63,3 (57; 70)	61,9 (56; 67)	0,436
Продолжительность зубца Р, мс	101 (90; 110)	93 (80; 100)	0,190
Продолжительность интервала PQ, мс	151 (130; 170)	140 (130; 160)	0,099
<i>Показатели реполяризации миокарда желудочков</i>			
Продолжительность интервала QT, мс	392 (370; 420)	395 (380; 410)	0,771
Продолжительность интервала QTc (Bazett), мс	394 (383; 408)	403 (394; 410)	0,057
Дисперсия интервала QT, мс	32,5 (20; 39)	35,7 (28; 44)	0,241
Продолжительность интервала JTc (Bazett), мс	307 (301; 327)	319 (304; 333)	0,222
Дисперсия интервала JT, мс	28,4 (24; 36)	32,4 (25; 40)	0,633
Продолжительность интервала $T_{peak}-T_{end}$, мс	77,9 (67; 83)	76,1 (67; 86)	0,494
Дисперсия интервала $T_{peak}-T_{end}$	20,3 (10; 30)	18,2 (10; 20)	0,428
Соотношение интервала $T_{peak}-T_{end}/QT$	0,19 (0,18; 0,2)	0,19 (0,18; 0,2)	0,265
<i>Показатели деполяризации миокарда желудочков</i>			
Продолжительность комплекса QRS, мс	88,6 (80; 90)	85,5 (80; 90)	0,081
Фрагментация комплекса QRS, n (%)	3 (10,3 %)	6 (15,8 %)	0,567
<i>Показатели баланса деполяризации и реполяризации миокарда желудочков</i>			
Индекс кардиоэлектрофизиологического баланса (QT/QRS)	4,64 (4,3; 4,89)	4,76 (4,18; 5,15)	0,212
Корригированный индекс кардиоэлектрофизиологического баланса (QTc/QRS)	4,61 (4,36; 4,75)	4,85 (4,5; 5,1)	0,037

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: ЧСС – частота сердечных сокращений, QTc – корригированный интервал QT, JTc – корригированный интервал JT.

Т а б л и ц а 4. Электрокардиографические показатели пациентов на фоне приема антиаритмической терапии (Me (25 %; 75 %))

Table 4. Electrocardiographic parameters while taking antiarrhythmic therapy (Me (25 %; 75 %))

Параметр	Мужчины (n = 29)	Женщины (n = 38)	P_{1-2}
Средняя ЧСС, уд/мин	65,2 (58; 69)	64,3 (58; 69)	0,959
Продолжительность зубца Р, мс	104 (90; 110)	94 (90; 110)	0,418
Продолжительность интервала PQ, мс	170 (160; 180)	165 (150; 180)	0,143
<i>Показатели реполяризации миокарда желудочков</i>			
Продолжительность интервала QT, мс	460,8 (452; 477)	477,4 (447; 489)	0,147
Продолжительность интервала QTc (Bazett), мс	474,8 (457; 489)	493,8 (466; 501)	0,030
Дисперсия интервала QT, мс	66 (53; 79)	79,2 (66; 88)	0,012
Продолжительность интервала JTc (Bazett), мс	390,1 (374; 404)	410,5 (384; 424)	0,023
Дисперсия интервала JT, мс	61,3 (50; 74)	74,1 (62; 82)	0,006

Окончание табл. 4

Параметр	Мужчины (n = 29)	Женщины (n = 38)	P_{1-2}
Продолжительность интервала $T_{peak}-T_{end}$, мс	126,1 (113; 137)	125 (113; 137)	0,949
Дисперсия интервала $T_{peak}-T_{end}$	33,1 (30; 40)	32,4 (30; 40)	0,483
Соотношение интервала $T_{peak}-T_{end}/QT$	0,27 (0,25; 0,29)	0,27 (0,26; 0,28)	0,329
<i>Показатели деполяризации миокарда желудочков</i>			
Продолжительность комплекса QRS, мс	89,1 (80; 90)	88,2 (80; 90)	0,634
Фрагментация комплекса QRS, n	4 (13,8 %)	10 (26,3 %)	0,344
<i>Показатели баланса деполяризации и реполяризации миокарда желудочков</i>			
Индекс кардиоэлектрофизиологического баланса (QT/QRs)	5,65 (5,22; 6)	5,78 (5,33; 6,27)	0,172
Корригированный индекс кардиоэлектрофизиологического баланса (QTc/QRs)	5,68 (5,22; 5,99)	5,77 (5,22; 6,28)	0,221

Следует отметить, что на фоне приема антиаритмической терапии у пациенток женского пола были отмечены более высокие цифры дисперсии интервала QT (79,2 мс против 66 мс, $p = 0,012$) и интервала JT (74,1 мс против 61,3 мс, $p = 0,006$).

Значения показателей, характеризующих деполяризацию миокарда желудочков, у исследуемых пациентов были сопоставимы. Фрагментация комплекса QRS в 2 раза чаще встречалась у женщин по сравнению с мужчинами (26,8 % против 13,8 %), что, однако, не носило статистически значимого характера. Показатели, характеризующие трансмуральную дисперсию реполяризации, в обеих группах не имели статистически значимых различий.

Учитывая статистически значимые различия в приеме антиаритмических препаратов III класса ($p = 0,027$), нами был проведен сравнительный анализ значений электрокардиографических показателей в подгруппах пациентов, принимающих амиодарон и соталол. При этом у женщин, принимающих амиодарон, были выявлены достоверно бóльшая продолжительность интервалов QTc и JTc, а также дисперсии интервалов QT и JT ($p < 0,05$) по сравнению с мужчинами. Различий в продолжительности комплекса QRS, наличии фрагментации комплекса QRS, а также продолжительности и дисперсии интервалов $T_{peak}-T_{end}$ не выявлено. У пациентов, принимавших соталол, были выявлены изменения, однонаправленные с изменениями у пациентов, принимавших амиодарон. При этом изучаемые показатели ЭКГ у пациентов, принимавших амиодарон и соталол, статистически значимо не различались между собой как среди мужчин, так и среди женщин, поэтому дальнейший статистический анализ проводился в объединенных группах.

По данным 24-часового ХМ-ЭКГ, на фоне приема антиаритмической терапии среди пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT было выявлено 17 пациентов с неустойчивой полиморфной ЖТ и 5 пациентов с неустойчивой мономорфной ЖТ. Гендерная характеристика данных пациентов представлена в табл. 5.

Т а б л и ц а 5. Характеристика желудочковых нарушений ритма у пациентов исследуемых групп (Me (25 %; 75 %))

Table 5. Characteristics of ventricular arrhythmias in the patients of the studied groups (Me (25 %; 75 %))

Параметр	Мужчины	Женщины	P_{1-2}
Лекарственно-индуцированная полиморфная ЖТ, n	4 (13,8 %)	13 (34,2 %)	0,105
Причинное ЛС	Амиодарон, n	8 (61,5 %)	0,774
	Соталол, n	5 (38,5 %)	0,688
Длительность эпизода полиморфной ЖТ, мс	8002 (3195; 11582)	5439 (2230; 6000)	0,428
Среднее количество эпизодов полиморфной ЖТ за сутки, n	3,55 (1; 7)	3,23 (1; 5)	0,734
Средняя ЧСС полиморфной ЖТ, уд/мин	235 (225; 248)	234 (209; 253)	0,865
Лекарственно-индуцированная мономорфная ЖТ, n	3 (10,3 %)	2 (5,3 %)	0,525

Параметр		Мужчины	Женщины	$p_{1,2}$
Причинное ЛС	Амиодарон, n	3 (100 %)	2 (100 %)	–
	Соталол, n	0 (0 %)	0 (0 %)	–
Средняя длительность эпизода мономорфной ЖТ, мс		1623 (1380; 1795)	2410 (1815; 3005)	0,466
Среднее количество эпизодов мономорфной ЖТ за сутки, n		3,7 (2; 5)	1 (1; 1)	0,248
Средняя ЧСС мономорфной ЖТ, уд/мин		157 (140; 168)	177 (170; 185)	0,486

Таким образом, из табл. 5 следует, что у женщин наблюдалась тенденция к повышенному риску развития неустойчивой полиморфной ЖТ ($p = 0,105$). Мономорфная ЖТ, напротив, была более характерна для мужчин, однако полученные результаты не достигали критериев статистической значимости. При этом у мужчин регистрировалось несколько бóльшая продолжительность одного эпизода полиморфной ЖТ, чем у женщин (8002 мс против 5439 мс, $p = 0,428$). Остальные характеристики желудочковых нарушений ритма в обеих группах пациентов были сопоставимы. Следует отметить, что неустойчивая полиморфная ЖТ регистрировалась на фоне приема как амиодарона, так и соталола, в то время как эпизоды мономорфной ЖТ были отмечены только у пациентов, принимавших амиодарон.

Обсуждение. Гендерные особенности функционирования клеточных ионных каналов и трансмембранных ионных токов обуславливают различия в конфигурации потенциала действия, что в свою очередь порождает различия между мужчинами и женщинами в морфологии ЭКГ [3, 6]. Хотя эти особенности частично объясняются действием половых гормонов, значительную роль могут играть и другие факторы, включающие генетическую предрасположенность, анатомические различия, особенности гемодинамики и вегетативного тонуса.

Так, для женщин характерны узкие и высокие зубцы Р, более короткие интервалы PQ и комплексы QRS, более низкий вольтаж зубцов ЭКГ, большая лабильность сегмента ST и бóльшая продолжительность скорректированного интервала QT. Эти различия были выявлены во всех этнических и возрастных группах [3, 5, 6]. В недавнем исследовании Z. Attia с соавт. алгоритмы искусственного интеллекта, примененные к стандартной ЭКГ в 12 отведениях, доказали свою способность идентифицировать пол пациента с точностью более 90 % [16].

Преыдушие работы были сконцентрированы преимущественно на оценке гендерных различий ЭКГ здоровых лиц, в то время как наше исследование было посвящено оценке различий ЭКГ параметров на фоне лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT. Так, наше исследование показало, что меньшая продолжительность зубцов Р, интервалов PQ и комплексов QRS характерна для пациенток женского пола как до назначения антиаритмической терапии, так и на фоне лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT. Несколько меньшая разница между пациентами в продолжительности комплекса QRS на фоне приема антиаритмических препаратов III класса может быть обусловлена их влиянием как на процесс реполяризации, так и на процесс деполяризации миокарда желудочков.

На фоне приема антиаритмической терапии у пациенток женского пола отмечались достоверно бóльшая продолжительность интервалов QTc ($p = 0,03$) и JTc ($p = 0,023$), а также дисперсии интервалов QT ($p = 0,01$) и JT ($p = 0,006$). Следует отметить, что до назначения антиаритмиков у женщин наблюдалась бóльшая продолжительность интервалов QTc и JTc, однако данные различия не носили статистически значимого характера, а дисперсия интервалов QT и JT между группами была сопоставима. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования S. Conrath с соавт., установившими, что у женщин с врожденным СУИ QT дисперсия интервала QT выше, чем у мужчин ($62 \pm 3,7$ мс против $53 \pm 9,5$ мс, $p < 0,01$) [17].

Эти данные подтверждаются и исследованиями, проведенными на животных. Так, половые различия, характерные для распределения калиевых каналов в сердцах собак, приводили к повышенной гетерогенности реполяризации желудочков и увеличению дисперсии интервала QT у самок, что делало их более восприимчивыми к желудочковым аритмиям [18]. Гендерные различия также влияют на функцию кальциевых каналов L-типа: в желудочках самок собак наблю-

далось более высокое содержание ионов кальция, чем в желудочках самцов. Заметная разница в предрасположенности к развитию желудочковых нарушений ритма отмечалась и у самок кроликов по сравнению с самцами, а ранние постдеполяризации, которые запускали ЖТ типа «пируэт», были вызваны более быстрым высвобождением Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума [19, 20].

Кроме того, нами впервые установлено наличие гендерных различий в продолжительности скорректированного индекса кардиоэлектрофизиологического баланса ($p = 0,037$). Учитывая меньшую продолжительность комплекса QRS и большую продолжительность интервала скорректированного QT у женщин, можно сделать вывод, что баланс между деполяризацией и реполяризацией у пациенток женского пола более выражено смещен в сторону преобладания реполяризации.

Ряд предыдущих исследований подтверждает, что пациентки женского пола склонны не только к большей продолжительности скорректированного интервала QT в покое, но и к более выраженному удлинению интервала QT в ответ на прием лекарственных препаратов, а также к развитию лекарственно-индуцированной полиморфной ЖТ типа «пируэт» [8, 11, 21–24].

Впервые эта связь была отмечена в 1993 г. в мета-анализе проаритмогенных побочных эффектов антиаритмических препаратов, главным образом хинидина [21]. Из 332 случаев ЖТ типа «пируэт», описанных в 93 наблюдениях, доля женщин составила 70 %. Полученные результаты были подтверждены M. Lehmann с соавт., установившими, что женщины более склонны (около 2/3 случаев), чем мужчины, к развитию полиморфной ЖТ при приеме терапевтических доз соталола [22]. Аналогичное соотношение (2/3 случаев ЖТ типа «пируэт» у пациенток женского пола) было описано при применении некардиальных лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT: антибиотика эритромицина и антималярийного препарата галофантрина [23, 24]. В нашем исследовании из 17 пациентов с неустойчивой полиморфной ЖТ 76 % (13 человек) составляли женщины, что согласуется с представленными выше результатами.

Природа данных особенностей обусловлена совокупностью анатомических, структурно-функциональных, гормональных, вегетативных и генетических факторов. Кроме большей продолжительности интервала QT в покое, предрасположенность женщин к лекарственно-индуцированному удлинению интервала QT объясняется более низкой массой тела по сравнению с мужчинами и, следовательно, повышенными концентрациями лекарственных средств в плазме крови [25]. Более того, женские кардиомиоциты меньше по размеру и сокращаются медленнее, что вызывает увеличение длительности потенциала действия. Кроме того, за счет эстроген-опосредованного воздействия они более подвержены ранним постдеполяризациям [3, 6, 19].

Следует отметить, что в исследованиях на моделях с использованием животных в женских кардиомиоцитах наблюдалось более выраженное лекарственно-индуцированное закрытие быстрых калиевых каналов, что нарушало выходящий ток калия из клетки. Эти изменения вызывали замедление реполяризации, удлинение потенциала действия и последующую раннюю активацию натриевых каналов и кальциевых каналов L-типа, что в свою очередь приводило к «триггерным» ранним постдеполяризациям, желудочковым нарушениям ритма и внезапной сердечной смерти [18–20].

Наше исследование имело некоторые ограничения. Во-первых, была исследована относительно небольшая выборка пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT, и в нее были включены только пациенты, получавшие антиаритмические препараты III класса (амиодарон и соталол). Во-вторых, продолжительность комплекса QRS, интервалов QT и $T_{\text{peak}} - T_{\text{end}}$ может изменяться из-за ремоделирования левого желудочка при ХСН, АГ, а также других сопутствующих заболеваниях. Эти факторы ограничивали непосредственную оценку эффекта антиаритмических препаратов.

Заключение. Таким образом, у пациенток женского пола с лекарственно-индуцированным синдромом удлинённого интервала QT отмечались достоверно большая продолжительность интервалов QTc и JTc, а также дисперсии интервалов QT и JT, что может свидетельствовать о более выраженной продолжительности и гетерогенности реполяризации женского миокарда по сравнению с мужским на фоне лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT. Нами впервые установлены гендерные особенности значений скорректированного индекса кардиоэлектро-

физиологического баланса до назначения антиаритмической терапии и сохранение подобной тенденции на ее фоне. По данным ХМ-ЭКГ, у женщин наблюдалась тенденция к повышенному риску развития неустойчивой полиморфной ЖТ ($p = 0,105$).

В целом полученные результаты свидетельствуют о сложном взаимодействии между полом и реполяризацией, которое требует дальнейшего исследования. Учитывая гендерные особенности процесса реполяризации миокарда, следует не только соблюдать осторожность при назначении антиаритмических препаратов III класса женщинам, но и учитывать вопросы гендерной специфичности на этапе доклинической и клинической разработки лекарственных препаратов, обладающих эффектом удлинения интервала QT.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Bazett, H. C. An analysis of the time-relations of electrocardiograms / H. C. Bazett // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* – 1997. – Vol. 2, N 2. – P. 177–194. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.1997.tb00325.x>
2. Moss, A. J. Gender differences in ECG parameters and their clinical implications / A. J. Moss // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* – 2010. – Vol. 15, N 1. – P. 1–2. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2009.00345.x>
3. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society / C. Linde [et al.] // *Europace.* – 2018. – Vol. 20, N 10. – P. 1565–1565a0. <https://doi.org/10.1093/europace/euy067>.
4. Sex and race differences in QRS duration / K. Hnatkova [et al.] // *Europace.* – 2016. – Vol. 18, N 12. – P. 1842–1849. <https://doi.org/10.1093/europace/euw065>
5. Physiologic heart rate dependency of the PQ interval and its sex differences / O. Toman [et al.] // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10, N 1. – Art. 2551. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59480-8>
6. Macfarlane, P. W. The Influence of Age and Sex on the Electrocardiogram / P. W. Macfarlane // *Sex-Specific Analysis of Cardiovascular Function* / eds. : P. L. M. Kerkhof, V. M. Miller. – Cham, 2018. – P. 93–106.
7. Salama, G. Sex differences in the mechanisms underlying long QT syndrome / G. Salama, G. C. Bett // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2014. – Vol. 307, N 5. – P. H640–H648. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00864.2013>
8. Колодей, Л. В. Методологические подходы к измерению и оценке длительности интервала QT стандартной электрокардиограммы / Л. В. Колодей, В. А. Снежицкий // *Журн. Гродн. гос. мед. ун-та.* – 2019. – Т. 17, № 1. – С. 99–105.
9. Mechanisms of sex and age differences in ventricular repolarization in humans / J. Vicente [et al.] // *Am. Heart J.* – 2014. – Vol. 168, N 5. – P. 749–756. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.07.010>
10. Influence of steroid hormones on ventricular repolarization / J. E. Salem [et al.] // *Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 167. – P. 38–47. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.07.005>
11. Coker, S. J. Drugs for men and women – how important is gender as a risk factor for TdP? / S. J. Coker // *Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 119, N 2. – P. 186–194. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.03.005>
12. Are women more susceptible than men to drug-induced QT prolongation? Concentration-QTc modelling in a phase 1 study with oral rac-sotalol / B. Darpo [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 77, N 3. – P. 522–531. <https://doi.org/10.1111/bcp.12201>
13. A new biomarker-index of cardiac electrophysiological balance (iCEB)—plays an important role in drug-induced cardiac arrhythmias: beyond QT-prolongation and Torsades de Pointes (TdPs) / H. R. Lu [et al.] // *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* – 2013. – Vol. 68, N 2. – P. 250–259. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2013.01.003>
14. Evaluation of Index of Cardio-Electrophysiological Balance (iCEB) as a New Biomarker for the Identification of Patients at Increased Arrhythmic Risk / T. Robyns [et al.] // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* – 2016. – Vol. 21, N 3. – P. 294–304. <https://doi.org/10.1111/anec.12309>
15. CredibleMeds [Electronic resource]. – Mode of access: <https://crediblemeds.org>. – Date of access: 20.02.2022.
16. Age and sex estimation using artificial intelligence from standard 12-lead ECGs / Z. I. Attia [et al.] // *Circ. Arrhythm. Electrocardiol.* – 2019. – Vol. 12, N 9. – P. e007284. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007284>
17. Gender differences in the long QT syndrome: effects of beta-adrenoceptor blockade / C. E. Conrath [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2002. – Vol. 53, N 3. – P. 770–776. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(01\)00477-1](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(01)00477-1)
18. Larger dispersion of I_{Na} in female dog ventricle as a mechanism for gender-specific incidence of cardiac arrhythmias / H. Barajas-Martinez [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 81, N 1. – P. 82–89. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn255>
19. Sex-specific I_{KAS} activation in rabbit ventricles with drug-induced QT prolongation / A. Z. Vu [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2021. – Vol. 18, N 1. – P. 88–97. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.07.020>
20. Sex differences in repolarization and slow delayed rectifier potassium current and their regulation by sympathetic stimulation in rabbits / Y. Zhu [et al.] // *Pflugers Archiv.* – 2013. – Vol. 465, N 6. – P. 805–818. <https://doi.org/10.1007/s00424-012-1193-9>
21. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs / R. R. Makkar [et al.] // *JAMA.* – 1993. – Vol. 270, N 21. – P. 2590–2597. <https://doi.org/10.1001/jama.270.21.2590>
22. Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol / M. H. Lehmann [et al.] // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94, N 10. – P. 2535–2541. <https://doi.org/10.1161/01.cir.94.10.2535>

23. Cardiac actions of erythromycin: influence of female sex / M. D. Drici [et al.] // *JAMA*. – 1998. – Vol. 280, N 20. – P. 1774–1776. <https://doi.org/10.1001/jama.280.20.1774>
24. Mechanism of cardiotoxicity of halofantrine / D. L. Wesche [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2000. – Vol. 67, N 5. – P. 521–529. <https://doi.org/10.1067/mcp.2000.106127>
25. Nachimuthu, S. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. / S. Nachimuthu, M. D. Assar, J. M. Schussler // *Ther. Adv. Drug Saf.* – 2012. – Vol. 3, N 5. – P. 241–253. <https://doi.org/10.1177/2042098612454283>

References

1. Bazett H. C. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 1997, vol. 2, no. 2, pp. 177–194. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.1997.tb00325.x>
2. Moss A. J. Gender differences in ECG parameters and their clinical implications. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 2010, vol. 15 (1), pp. 1–2. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2009.00345.x>
3. Linde C., Bongiorni M. G., Birgersdotter-Green U., Curtis A. B., Deisenhofer I., Furokawa T. [et al.]. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*, 2018, vol. 20, no. 10, pp. 1565–1565a. <https://doi.org/10.1093/europace/euy067>
4. Hnatkova K., Smetana P., Toman O., Schmidt G., Malik M. Sex and race differences in QRS duration. *Europace*, 2016, vol. 18, no. 12, pp. 1842–1849. <https://doi.org/10.1093/europace/euw065>
5. Toman O., Hnatkova K., Smetana P., Huster K. M., Šišáková M., Barthel P., Novotný T., Schmidt G., Malik M. Physiologic heart rate dependency of the PQ interval and its sex differences. *Scientific Reports*, 2020, vol. 10, no. 1, art. 2551. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59480-8>
6. Macfarlane P. W. The Influence of Age and Sex on the Electrocardiogram. *Sex-Specific Analysis of Cardiovascular Function*. Cham, 2018, pp. 93–106.
7. Salama G., Bett G. C. Sex differences in the mechanisms underlying long QT syndrome. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2014, vol. 307, no. 5, pp. H640–H648. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00864.2013>
8. Kolotsei L. V., Snezhitskii V. A. Methodological approaches to measuring and estimating the duration of QT interval of a standard electrocardiogram. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University], 2019, vol. 17, no. 1, pp. 99–105 (Russian).
9. Vicente J., Johannesen L., Galeotti L., Strauss D. G. Mechanisms of sex and age differences in ventricular repolarization in humans. *American Heart Journal*, 2014, vol. 168, no. 5, pp. 749–756. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.07.010>
10. Salem J. E., Alexandre J., Bachelot A., Funck-Brentano C. Influence of steroid hormones on ventricular repolarization. *Pharmacology and Therapeutics*, 2016, vol. 167, pp. 38–47. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.07.005>
11. Coker S. J. Drugs for men and women – how important is gender as a risk factor for TdP? *Pharmacology and Therapeutics*, 2008, vol. 119, no. 2, pp. 186–194. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.03.005>
12. Darpo B., Karnad D. R., Badilini F., Florian J., Garnett C. E., Kothari S., Panicker G. K., Sarapa N. Are women more susceptible than men to drug-induced QT prolongation? Concentration-QTc modelling in a phase 1 study with oral rac-sotalol. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2014, vol. 77, no. 3, pp. 522–531. <https://doi.org/10.1111/bcp.12201>
13. Lu H. R., Yan G. X., Gallacher D. J. A new biomarker-index of cardiac electrophysiological balance (iCEB) – plays an important role in drug-induced cardiac arrhythmias: beyond QT-prolongation and Torsades de Pointes (TdPs). *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 2013, vol. 68, no. 2, pp. 250–259. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2013.01.003>
14. Robyns T., Lu H. R., Gallacher D. J., Garweg C., Ector J., Willems R., Janssens S., Nuyens D. Evaluation of Index of Cardio-Electrophysiological Balance (iCEB) as a New Biomarker for the Identification of Patients at Increased Arrhythmic Risk. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 2016, vol. 21, no. 3, pp. 294–304. <https://doi.org/10.1111/anec.12309>
15. *CredibleMeds* [Electronic resource]. Available at: <https://crediblemeds.org> (accessed 20.02.2022).
16. Attia Z. I., Friedman P. A., Noseworthy P. A., Lopez-Jimenez F., Ladewig D. J., Satam G. [et al.]. Age and sex estimation using artificial intelligence from standard 12-lead ECGs. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 2019, vol. 12, no. 9, p. e007284. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007284>
17. Conrath C. E., Wilde A. A., Jongbloed R. J., Alders M., van Langen I. M., van Tintelen J. P., Doevendans P. A., Opthof T. Gender differences in the long QT syndrome: effects of beta-adrenoceptor blockade. *Cardiovascular Research*, 2002, vol. 53, no. 3, pp. 770–776. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(01\)00477-1](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(01)00477-1)
18. Barajas-Martinez H., Haufe V., Chamberland C., Roy M.-J. B., Fecteau M. H., Cordeiro J. M., Dumaine R. Larger dispersion of Ina in female dog ventricle as a mechanism for gender-specific incidence of cardiac arrhythmias. *Cardiovascular Research*, 2009, vol. 81, no. 1, pp. 82–89. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn255>
19. Wu A. Z., Chen M., Yin D., Everett T. H., Chen Z., Rubart M., Weiss J. N., Qu Z., Chen P.-S. Sex-specific I_{KAS} activation in rabbit ventricles with drug-induced QT prolongation. *Heart Rhythm*, 2021, vol. 18, no. 1, pp. 88–97. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.07.020>
20. Zhu Y., Ai X., Oster R. A., Bers D. M., Pogwizd S. M. Sex differences in repolarization and slow delayed rectifier potassium current and their regulation by sympathetic stimulation in rabbits. *Pflügers Archiv*, 2013, vol. 465, no. 6, pp. 805–818. <https://doi.org/10.1007/s00424-012-1193-9>
21. Makkar R. R., Fromm B. S., Steinman R. T., Meissner M. D., Lehmann M. H. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA*, 1993, vol. 270, no. 21, pp. 2590–2597. <https://doi.org/10.1001/jama.270.21.2590>

22. Lehmann M. H., Hardy S., Archibald D., Quart B., MacNeil D. J. Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol. *Circulation*, 1996, vol. 94, no. 10, pp. 2535–2541. <https://doi.org/10.1161/01.cir.94.10.2535>
23. Drici M. D., Knollmann B. C., Wang W. X., Woosley R. L. Cardiac actions of erythromycin: influence of female sex. *JAMA*, 1998, vol. 280, no. 20, pp. 1774–1776. <https://doi.org/10.1001/jama.280.20.1774>
24. Wesche D. L., Schuster B. G., Wang W. X., Woosley R. L. Mechanism of cardiotoxicity of halofantrine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2000, vol. 67, no. 5, pp. 521–529. <https://doi.org/10.1067/mcp.2000.106127>
25. Nachimuthu S., Assar M. D., Schussler J. M. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 2012, vol. 3, no. 5, pp. 241–253. <https://doi.org/10.1177/2042098612454283>

Информация об авторах

Колоцей Людмила Владимировна – аспирант, ассистент. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: lkolotsey@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5211-709X>

Снежицкий Виктор Александрович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: vsnezh@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1706-1243>

Information about the authors

Liudmila V. Kalatsei – Postgraduate student, Assistant. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: lkolotsey@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5211-709X>

Viktor A. Snezhitskiy – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: vsnezh@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1706-1243>