

Отдельные группы лекарственных средств, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной фибрилляции предсердий

О. Д. Остроумова¹, М. С. Черняева^{2,3}, Д. И. Бахтеева³, Н. А. Араблинский⁴, Д. А. Сычев¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

³ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения Москвы», Москва

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Последнее время все больше внимания уделяется проблеме лекарственно-индуцированной (ЛИ) фибрилляции предсердий (ФП). Известно, что развитие ЛИ ФП может быть ассоциировано с приемом сердечно-сосудистых и противоопухолевых лекарственных средств (ЛС), ЛС, влияющих на центральную нервную систему или органы дыхания. Однако имеются и другие ЛС, которые могут провоцировать ЛИ ФП, о чем практикующие врачи осведомлены в гораздо меньшей степени. Данная статья представляет собой обзор современной литературы о ЛИ ФП, ассоциированной с приемом других групп ЛС и отдельных препаратов, не вошедших в вышеперечисленные группы. Анализ имеющейся литературы показал, что частота развития ЛИ ФП достигает 6,9% при приеме золедроновой кислоты и 1,5% – при приеме алендроната, хотя данные разных авторов в отношении причинно-следственной связи между терапией бисфосфонатами и развитием ФП неоднозначны. Использование высоких доз глюкокортикостероидов (в суточной дозе $\geq 7,5$ мг в пересчете на преднизолон) также ассоциировано с повышенным риском развития ФП (ОШ = 6,07; 95% ДИ: 3,90–9,42). Лечение нестероидными противовоспалительными средствами также связано с более высоким риском развития ЛИ ФП по сравнению с лицами, не принимающими таковые, – коэффициент заболеваемости 1,17 (95% ДИ: 1,10–1,24) для неселективных и 1,27 (95% ДИ: 1,20–1,34) для ингибиторов циклооксигеназы-2. В литературе имеются описание клинических случаев возникновения ЛИ ФП на фоне приема иммунодепрессантов (азатиоприн, метотрексат + этанерцепт, финголимод, циклоспорин); ЛС, влияющих на мочеполовую систему (варденафил, силденафил, йохимбина гидрохлорид, гексопреналин); местного анестетика бупивакаина, анаболических стероидов (тестостерона энантат, станозолол, ципионат тестостерон, нандролон деканат, экстраболон) и никотин-содержащего средства (никотин-содержащая жевательная резинка).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибрилляция предсердий, лекарственно-индуцированная фибрилляция предсердий, нежелательные лекарственные реакции, бисфосфонаты, глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства, иммунодепрессанты, силденафил, варденафил, йохимбина гидрохлорид, анестетики, анаболические стероиды, никотин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Some groups of drugs which use is associated with development of drug-induced atrial fibrillation

O. D. Ostroumova¹, M. S. Cherniaeva^{2,3}, D. I. Bakhteeva³, N. A. Arablinskiy⁴, D. A. Sychev¹

¹Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow, Russia

²Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

³Hospital for Veterans of Wars No. 2, Moscow, Russia

⁴Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

SUMMARY

Recently, more and more attention has been paid to the problem of drug-induced (DI) atrial fibrillation (AF). It is known that the development of DI AF can be associated with the intake of cardiovascular and anticancer drugs, drugs that affect the central nervous system or respiratory organs. However, there are other drugs that can provoke DI AF, which practitioners are less aware of. This article is a review of the current literature on DI AF associated with the intake of other groups of drugs and individual drugs that are not included in the above groups. Analysis of the available literature has shown that the incidence of DI AF reaches 6.9% when taking zoledronic acid and 1.5% when taking alendronate, although data from different authors regarding the causal relationship between bisphosphonate therapy and the development of AF are ambiguous. The use of high doses of glucocorticosteroids (at a daily dose of ≥ 7.5 mg in terms of prednisolone) is also associated with an increased risk of AF (OR = 6.07; 95% CI: 3.90–9.42). Treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs is also associated with a higher risk of developing DI AF compared to those who do not use it – the incidence rate is 1.17 (95% CI: 1.10–1.24) for nonselective and 1.27 (95% CI: 1.20–1.34) for cyclooxygenase-2 inhibitors. The literature contains a description of clinical cases of DI AF while taking immunosuppressants (azathioprine, methotrexate + etanercept, fingolimod, cyclosporine), drugs that affect the genitourinary system (varafenafil, sildenafil, yohimbine hydrochloride, hexoprenaline), local anesthetics, bupacero testosterone, stanozolol, testosterone cypionate, nandrolone decanoate extraboline) and nicotine-containing products (nicotine-containing chewing gum).

KEY WORDS: atrial fibrillation, drug-induced atrial fibrillation, adverse drug reactions, bisphosphonates, glucocorticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, immunosuppressants, sildenafil, varafenafil, yohimbine hydrochloride, anesthetics, anabolic steroids, nicotine.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее частым нарушением ритма, наблюдаемым в клинической практике, ее развитие обусловлено генетическими факторами, вредными привычками, различными заболеваниями

и др. [1]. В ряде работ показано, что прием некоторых классов лекарственных средств (ЛС) также может быть ассоциирован с развитием ФП у пациентов без явных факторов риска, в таком случае ее называют лекарствен-

но-индуцированной (ЛИ) [2–5]. Нами ранее уже были описаны более подробно работы, в которых представлены исследования или клинические случаи возникновения (ЛИ) ФП или ЛИ трепетание предсердий (ТП) на фоне сердечно-сосудистых [6] и противоопухолевых ЛС [7]. С развитием ЛИ ФП или ТП может быть также ассоциирован прием ЛС, влияющих на центральную нервную систему или бронхолегочную систему [2–5].

Данная статья представляет собой обзор современной литературы о ЛИ ФП, ассоциированной с приемом некоторых групп ЛС и отдельных препаратов, о наличии у которых подобной нежелательной лекарственной реакции (НЛР) мало известно практикующим врачам, – бисфосфонаты, противовоспалительные ЛС, иммунодепрессанты, ЛС для лечения заболеваний мочеполовой системы, анестетики, анаболические стероиды, никотинсодержащие ЛС и некоторые другие медикаменты.

Бисфосфонаты

Проведено большое количество исследований, касающихся возможной ассоциации между приемом бисфосфонатов и развитием ФП, однако их результаты противоречивы. Первые данные о том, что прием бисфосфонатов может быть ассоциирован с развитием ЛИ ФП, были получены в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании The Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly (HORIZON) Pivotal Fracture Trial [8]. В нем принимали участие 7765 женщин (в возрасте от 65 до 89 лет) в постменопаузе с остеопорозом, которые были рандомизированы на две группы: пациентки, которым вводилась золедроновая кислота (5 мг внутривенно) ($n = 3875$; средний возраст 73,1 года) и группа плацебо ($n = 3861$; средний возраст 73,0 года). Количество пациентов с новыми случаями ФП в группе золедроновой кислоты было статистически значимо больше (6,9%), чем в группе плацебо (5,3%; $p = 0,003$). Это клиническое исследование показало, что ежегодные инфузии золедроновой кислоты в течение 3-летнего периода увеличивают риск развития ФП у женщин в постменопаузе с остеопорозом. В отличие от результатов исследования HORIZON Pivotal Fracture Trial [8], в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании HORIZON Recurrent Fracture Trial [9] между группами золедроновой кислоты и плацебо не выявлено существенных различий по частоте развития «серьезной ФП». В это исследование были включены 2127 пациентов (мужчины и женщины старше 50 лет, средний возраст 74,5 года) в течение 90 дней после перелома шейки бедренной кости. Все пациенты были рандомизированы на две группы: 1065 пациентам была назначена для ежегодного внутривенного введения золедроновая кислота (в дозе 5 мг), 1062 пациента вошли в группу плацебо. В результате ФП возникла у 12 пациентов в группе золедроновой кислоты (1,1 %) и у 14 пациентов в группе плацебо (1,3%; $p = 0,84$).

В крупном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Fracture Intervention Trial (FIT) [10] 6459 женщин в постменопаузе с остео-

порозом (в возрасте 55–80 лет, средний возраст 69 лет) были рандомизированы в группу приема алендроната 5 мг перорально раз в день или в группу плацебо. У пациентов, получавших алендронат, наблюдалась тенденция к увеличению частоты «серьезной ФП» (определение «серьезной ФП» в публикации не представлено) (47 случаев; 1,5 %) по сравнению с группой плацебо (31 случай; 1,0%; относительный риск [ОР] = 1,51; 95 % доверительный интервал [ДИ]: 0,97–2,40; $p = 0,07$); между группами не было значимой разницы по частоте всех случаев развития ФП (81 случай [2,5 %] против 71 [2,2 %], ОР = 1,14; 95 % ДИ: 0,83–1,57; $p = 0,42$) [11]. Аналогично в ретроспективном анализе еще одного крупного плацебо-контролируемого исследования (15000 пациентов, средний возраст 74 года) у больных с остеопорозом не было обнаружено статистически значимой разницы в частоте возникновения ФП на фоне приема ризедроновой кислоты по сравнению с плацебо [12].

В 2008 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Министерства здравоохранения и социальных служб США (Food and Drug Administration, FDA) выпустило специальное заявление, касающееся безопасности ЛС на основе бисфосфоната в отношении влияния на сердечно-сосудистую систему. Эксперты FDA заявили, что «нет четкой связи между приемом бисфосфоната и частотой „серьезных“ или „не-серьезных“ случаев возникновения ФП у пациентов, принимающих бисфосфонаты» [13]. Однако в последующем были опубликованы результаты многочисленных когортных исследований, указывающие на наличие возможной взаимосвязи между использованием бисфосфонатов и повышенным риском возникновения ФП [14–18]. Кроме того, результаты нескольких метаанализов свидетельствуют о том, что препараты из группы бисфосфонатов увеличивают риск возникновения ФП [19–23].

В целом данные относительно наличия причинно-следственной связи между терапией бисфосфонатами и развитием ФП неоднозначны, и остается неясным, способствуют ли препараты из этой группы развитию новых случаев ФП. Причины несоответствия результатов клинических испытаний и различных когортных исследований и исследований по типу «случай – контроль» не совсем ясны, хотя эти исследования отличаются друг от друга по структуре дизайна, клинко-демографическим характеристикам включенных пациентов, методам статистического анализа полученных данных и др. Тем не менее, основываясь на имеющихся литературных данных, можно сделать вывод о том, что у пациентов с остеопорозом не следует отказываться от применения бисфосфонатов исходя только из опасений относительно развития ЛИ ФП. Представляется целесообразным проводить мониторинг признаков и симптомов ФП у пациентов, которые получают препараты из группы бисфосфонатов, особенно если у них имеются другие факторы риска ее развития. При этом необходимо понимать, что проведение рутинной электрокардиограммы (ЭКГ) и даже однодневного холтеровского мониторирования ЭКГ не всегда гарантирует выявление новых случаев ФП.

Механизмы, при помощи которых препараты из группы бисфосфонатов, алендронат и золедроновая кислота, могут вызывать ФП, неясны. Предполагается, что бисфосфонаты могут провоцировать развитие ФП путем высвобождения провоспалительных цитокинов, с высоким уровнем которых ассоциировано ее развитие [24–26]. Кроме того, показано, что препараты из группы бисфосфонатов сокращают длительность потенциала действия миокардиоцитов предсердий и сокращают рефрактерный период предсердий, что позволяет предположить, что они оказывают прямое электрофизиологическое воздействие на предсердие [27]. Для определения механизмов бисфосфонат-индуцированной ФП требуются дальнейшие исследования.

Противовоспалительные ЛС

Глюкокортикостероиды (метилпреднизолон, флутиказон). Ассоциация между приемом глюкокортикостероидов (ГКС), прежде всего метилпреднизолона, с развитием ЛИ ФП выявлена в нескольких исследованиях. ЛИ ФП, как правило, возникает на фоне введения высоких доз метилпреднизолона (пульс-терапия) [28–31], однако она может развиваться и при пероральном приеме преднизолона в более низких дозах [32–34]. Так, в исследовании по типу «случай – контроль» Rotterdam Study [35], приняли участие 7983 пациента в возрасте от 55 лет, которых разделили на две группы в зависимости от дозы ГКС: больные, которые принимали перорально или парентерально высокие дозы ГКС (в суточной дозе $\geq 7,5$ мг в пересчете на преднизолон), и пациенты, которые принимали низкие или средние дозы ГКС (в суточной дозе $< 7,5$ мг в пересчете на преднизолон). Согласно полученным результатам, использование высоких доз ГКС было статистически значимо связано с повышенным риском развития ФП (отношение шансов [ОШ] = 6,07; 95 % ДИ: 3,90–9,42), в то время как применение ГКС в низких или средних дозах не было ассоциировано с повышенным риском возникновения ФП (ОШ = 1,42; 95 % ДИ: 0,72–2,82). Риск развития новых случаев ФП был значительно выше у больных, получавших ГКС в течение ≥ 1 месяца, чем у пациентов, не принимавших ГКС (ОШ = 3,75; 95 % ДИ: 2,38–5,87). В другом исследовании типа «случай – контроль», проведенном C. De и соавт. [36], среди 1560 пациентов в возрасте от 40 до 89 лет, страдающих ФП (персистирующая [$n = 1035$] и пароксизмальная [$n = 525$] форма) и включенных в базу данных первичного звена здравоохранения Великобритании, выявлена статистически значимая взаимосвязь между развитием ФП и лечением ГКС (ОР = 2,49; 95 % ДИ: 1,56–3,97).

A. Oteri и соавт. [37] описали клинический случай развития пароксизма ФП на фоне приема ингаляционного ГКС флутиказона пропионата. Пациент 15 лет с аллергической бронхиальной астмой в анамнезе последние 2 года циклично (с сентября по март) получал базисную терапию флутиказона пропионатом ингаляционно (100 мкг два раза в день). Для лечения сопутствующего сезонного аллергического ринита в течение нескольких последних

лет принимал цетиризин перорально и интраназальный спрей мометазона фураат (по 50 мкг в каждый носовой ход). На фоне проводимой терапии обострения приступов бронхиальной астмы не было. В сентябре 2009 года пациент начал очередной курс сезонной терапии флутиказона пропионата ингаляционно (100 мкг два раза в день), однако спустя 2 месяца через 2 часа после утренней дозы флутиказона пропионата ингаляционно (100 мкг) во время занятий в школе пациент почувствовал сонливость и потерял сознание. На тот момент никаких других ЛС, включая цетиризин и мометазона фураат (прием данных ЛС был прекращен более 3 месяцев назад) пациент не принимал. Он был немедленно госпитализирован в отделение неотложной помощи, где на ЭКГ впервые в жизни была зафиксирована ФП. По данным неврологического обследования и компьютерной томографии головного мозга, патологии не выявлено. Индекс массы тела пациента находился в пределах нормы, результаты лабораторных анализов, включая клинический анализ крови, сывороточный креатинин, натрий, калий, кальций, а также гормоны щитовидной железы, были нормальными. Кроме того, в анамнезе у пациента не было сердечно-сосудистых или не сердечно-сосудистых заболеваний, трансторакальная эхокардиография (Эхо-КГ) не выявила структурных изменений. Прием запрещенных ЛС или наркотических препаратов, злоупотребление алкоголем или кофеином пациент отрицал. Терапия флутиказона пропионатом была прекращена в связи с подозрением на его вклад в возникновение ФП у пациента, а также в связи с отсутствием сухих хрипов и приступов удушья в предыдущие 2 года и хорошими показателями спирометрии. Синусовый ритм самостоятельно восстановился через час. Через 2 месяца при повторном визите жалоб, характерных для ФП, пациент не испытывал, на ЭКГ и при холтеровском мониторировании ЭКГ регистрировался синусовый ритм. Для контроля бронхиальной астмы пациенту был рекомендован прием монтелукаста перорально в дозе 5 мг/сут.

Напротив, в целом ряде исследований было показано, что ГКС эффективны для профилактики ФП, в частности после аортокоронарного шунтирования [38–41]. Причины, по которым ГКС, с одной стороны, эффективны для профилактики ФП после аортокоронарного шунтирования, а с другой – могут быть причиной развития ЛИ ФП или ЛИ ТП у других пациентов, окончательно не ясны. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ФП может возникать в результате воспалительного процесса, воспаление может быть особенно важным в качестве патофизиологического механизма развития послеоперационной ФП, следовательно, ГКС могут снижать риск развития ФП после аортокоронарного шунтирования благодаря их противовоспалительным свойствам [42]. Механизмы, посредством которых ГКС могут способствовать возникновению ЛИ ФП, включают задержку натрия и воды, что приводит к повышению артериального давления (АД) [35], а также усиление транспорта ионов калия в клетку и укорочение потенциала действия миокарда предсердий [43, 44].

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

В исследовании типа «случай – контроль» С. De и соавт. [36], описанном выше, в котором приняли участие 1 560 пациентов в возрасте 40–89 лет, страдающих ФП, было показано, что лечение НПВС было ассоциировано с наличием ФП (ОР = 1,44; 95 % ДИ: 1,08–1,91), причем в большей степени у тех пациентов, которые принимали НПВС более года (ОР = 1,80; 95 % ДИ: 1,20–2,72). В другом исследовании типа «случай – контроль», проведенном М. Schmidt и соавт. [45], обнаружено, что использование НПВС ассоциировалось с повышенным риском развития ЛИ ФП или ТП по сравнению с лицами, не принимающими НПВС – коэффициент заболеваемости составил 1,33 (95 % ДИ: 1,26–1,41) для неселективных НПВС и 1,50 (ДИ 1,42–1,59) для селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). После коррекции по возрасту, полу и факторам риска ФП или ТП коэффициент заболеваемости составил 1,17 (95 % ДИ: 1,10–1,24) для неселективных НПВС и 1,27 (95 % ДИ: 1,20–1,34) для ингибиторов ЦОГ-2. Причем выявленная взаимосвязь была более сильной у пациентов, которые впервые начали принимать НПВС (скорректированный коэффициент заболеваемости составил 1,46 (95 % ДИ: 1,33–1,62) для неселективных НПВС и 1,71 (95 % ДИ: 1,56–1,88) для ингибиторов ЦОГ-2); относительный риск развития ФП/ТП у них был больше на 40–70 % (самый низкий для неселективных НПВС, самый высокий для селективных ингибиторов ЦОГ-2). Метаанализ G. Liu и соавт. [46], в который было включено три исследования типа «случай – контроль» [45, 47, 48] и два когортных исследования [49, 50] (в общей сложности 7250 633). В исследованиях типа «случай – контроль» приняли участие суммарно 450 098 («случай» – 41 380, «контроль» – 408 718 пациентов) и 6800 535 пациентов были включены в когортные исследования. В результате анализа было продемонстрировано, что использование НПВС было ассоциировано с повышением риска развития ФП на 12 % (ОР = 1,12; 95 % ДИ: 1,06–1,18), и на 53 % у тех пациентов, которые впервые начали принимать НПВС (ОР = 1,53; 95 % ДИ: 1,37–1,70). Использование селективных ингибиторов ЦОГ-2 также было ассоциировано с повышенным риском возникновения ФП (ОР = 1,24; 95 % ДИ: 1,18–1,30). S.-Y. Chuang и соавт. [51] провели анализ национальной базы данных Тайваня (National Health Insurance Research Database, NHIRD) для поиска взаимосвязи между приемом НПВС и риском возникновения ФП. В результате было показано, что пациенты, принимающие НПВС, имеют повышенный риск развития ФП по сравнению с пациентами, их не принимающими (скорректированное ОШ = 1,18; 95 % ДИ: 1,14–1,23). При дальнейшей оценке влияния различных НПВС на риск возникновения ФП авторы обнаружили более высокий риск возникновения ФП у пациентов, которые использовали неселективные НПВС (ОШ = 1,18; 95 % ДИ: 1,13–1,23), а также у больных, принимающих комбинацию селективных и неселективных НПВС (ОШ = 1,30; 95 % ДИ: 1,21–1,39).

Иммунодепрессанты

Азатиоприн. А. Cassinotti и соавт. [52] описали клинический случай 52-летнего мужчины со стероидозависимым язвенным колитом, нуждающегося в иммуносупрессивной терапии азатиоприном. Впервые прием препарата был начат 3 года назад, но азатиоприн был отменен через несколько месяцев, так как пациент сообщил о возникновении сердцебиения, липотимии, тошноты и рвоты. Учитывая продолжающийся стероидозависимый язвенный колит и отсутствие клинической документации о данной НЛР с сомнительной причинно-следственной связью между ее развитием и приемом азатиоприна, врачи решили повторно назначить пациенту данный препарат под тщательным клиническим наблюдением и после получения информированного согласия. После начала приема 50 мг азатиоприна у пациента появились общее недомогание, тошнота и рвота. На ЭКГ была зафиксирована ФП, пациент сообщил, что симптомы были аналогичны тем, которые были ранее. Азатиоприн был отменен, для восстановления синусового ритма был назначен пропафенон, на фоне лечения которым произошло восстановление синусового ритма. Уровень гормонов щитовидной железы, электролитов сыворотки крови (натрий, калий, хлор и кальций), а также данные ЭКГ и рентгенографии грудной клетки были в пределах нормы. После отмены азатиоприна на повторных ЭКГ выявлялся синусовый ритм, в течение последующих 18 месяцев наблюдения других эпизодов ФП не отмечено.

G. Riccioni и соавт. [53] представили случай 62-летней женщины с язвенным колитом, получавшей иммуносупрессивную терапию азатиоприном. Пациентка страдала этим заболеванием более 4 лет и получала различные виды лечения (производные салициловой кислоты и пероральные кортикостероиды). Лечение азатиоприном впервые было начато 2 года назад, но через несколько месяцев было прекращено, так как пациентка сообщила о появлении сердцебиения и одышки, тогда на ЭКГ был впервые зафиксирован пароксизм ФП. По этой причине она была госпитализирована в кардиологическое отделение и перенесла фармакологическую кардиоверсию (внутривенное введение амиодарона). Через 3 дня после восстановления синусового ритма азатиоприн был повторно назначен для лечения язвенного колита. Через месяц у пациентки вновь был зафиксирован пароксизм ФП и назначена антикоагулянтная терапия. Азатиоприн был немедленно отменен, синусовый ритм восстановился самопроизвольно через 5 дней. При более тщательном обследовании патологии сердечно-сосудистой системы выявлено не было. Уровни гормонов щитовидной железы, электролитов сыворотки крови (натрий, калий, хлор и кальций) были в пределах нормы.

H. Dodd и соавт. [54] описали случай возникновения азатиоприн-индуцированной ФП у мужчины 60 лет. Пациенту был назначен азатиоприн в дозе 50 мг три раза в сутки для лечения псориаза. Четыре дня спустя у пациента началась лихорадка, а в течение следующих 48 часов температура достигла 40 °С, что сопровождалось синусовой тахикардией. Прием азатиоприна был

приостановлен. Спустя несколько дней, после того как лихорадка и тахикардия были полностью купированы, азатиоприн был повторно назначен и через 5 часов у пациента вновь развилась лихорадка с 39 °С и пароксизм ФП. Азатиоприн был немедленно отменен, синусовый ритм восстановился спонтанно в течение часа. Уровень гормонов щитовидной железы и электролитов сыворотки крови (натрий, калий, хлор и кальций) были в пределах нормы. Механизмы, которые могут лежать в основе негативного влияния азатиоприна на сердечный ритм, в настоящее время неясны. Однако в последнем клиническом случае у пациента была лихорадка, которая также является predisposing фактором к развитию тахиаритмий. В том же номере журнала G. Murphy и соавт. [55] сообщили еще об одном случае развития ФП у 53-летнего мужчины, которому был назначен азатиоприн в дозе 50 мг три раза в день для лечения буллезного пемфигоида. Хотя авторы описывают ЛИ ФП, ассоциированной с приемом азатиоприна, особенностью данного случая было персистирование ФП в течение года после отмены препарата, что потребовало длительной терапии дигоксином.

Метотрексат + этанерцепт. M. Wooten и соавт. [56] представили клинический случай, в котором описывают развитие ФП у мужчины 57-лет через 5 месяцев после начала комбинированной терапии этанерцептом и метотрексатом по поводу ревматоидного артрита.

Финголимод. D. Paolicelli и соавт. [57] провели постмаркетинговое исследование по изучению отдаленных сердечно-сосудистых НЛР в итальянской когорте пациентов, получающих финголимод 0,5 мг раз в сутки для лечения рецидивирующего рассеянного склероза. В исследование было включено 212 пациентов (средний возраст $37,7 \pm 9,5$ года). Перед первым введением финголимода всем испытуемым была сделана ЭКГ с интерпретацией кардиолога. После введения финголимода за пациентами наблюдали в течение 6 часов, и каждые 3 месяца проводили холтеровское мониторирование ЭКГ. С 3-го месяца наблюдения у одного из пациентов (женщина 54 лет) была выявлена ФП, для лечения которой ей были назначены бета-адреноблокаторы.

L. Rolf и соавт. [58] описали клинический случай развития финголимод-индуцированной ФП у 42-летнего мужчины с рассеянным склерозом и без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. До начала терапии проведено скрининговое обследование, состоящее из ЭКГ (ритм синусовый, частота сердечных сокращений [ЧСС] 62 уд./мин), анализа крови для определения функции печени, клинического анализа крови, результаты которых не выявили каких-либо противопоказаний к назначению финголимода. Пациенту был назначен финголимод 0,5 мг в сутки и примерно через 2,5 часа после первой дозы зафиксировано пять коротких эпизодов тахикардии в течение 10 мин. Каждый эпизод длился 6–15 с, ЧСС достигало 210 уд./мин, между данными эпизодами тахикардии ЧСС находилось в пределах 75 уд./мин, АД оставалось стабильным на уровне 130/70 мм рт. ст. Во время эпизодов тахикардии пациент предъявлял жа-

лобы на сердцебиение, боль в груди, парестезии в конечностях и чувство жара (температура тела при этом составляла 36,8 °С), причем ранее подобные симптомы пациент никогда не испытывал. На ЭКГ зафиксирован пароксизм ФП, для восстановления синусового ритма назначен соталол 40 мг однократно, после чего ночью еще несколько раз возникали пароксизмы ФП, на следующий день синусовый ритм восстановился окончательно. Врачами было принято решение о возобновлении лечения финголимодом, однако примерно через 2,5 часа после приема второй дозы финголимода повторилась короткая серия пароксизмов ФП (в течение 30 минут) с теми же признаками и симптомами, что и в первые раз. После отмены финголимода синусовый ритм самостоятельно восстановился на следующий день.

Циклоспорин. P. Wallemacq и соавт. [59] описали случай возникновения ФП на фоне внутривенного введения циклоспорина в дозе 250 мг у 23-летней девушки, проходящей лечение от болезни Ходжкина. Пациентка по ошибке получила циклоспорин внутривенно вместо транексамовой кислоты. Через 15 минут у девушки появились жалобы на перебои в работе сердца, беспокойство и потливость, на ЭКГ зарегистрирована ФП. Для купирования ФП введен дигоксин 0,25 мг внутривенно, после чего через 2 часа синусовый ритм восстановился. F. Lo Vecchio и соавт. [60] описали случай возникновения ФП на фоне перорального приема циклоспорина в дозе 1 000 мг в виде суспензии (по ошибке вместо микофеноловой кислоты для предоперационной подготовки). У пациента была терминальная стадия хронической почечной недостаточности как следствие гломерулонефрита, и он готовился к трансплантации почки. Сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе не было. Дополнительно пациент принимал кетоконазол и фосфатсвязывающие средства. Через час после приема циклоспорина у пациента развилось возбуждение, выявлен мелкий тремор верхних и нижних конечностей, АД 130/70 мм рт. ст., на ЭКГ была зафиксирована ФП с ЧСС 75 уд./мин. Концентрация циклоспорина в сыворотке крови через 60 минут после приема препарата внутрь составляла 2438 нг/мл (целевой терапевтический диапазон: 100–300 нг/мл) и упала до 123 нг/мл через 18 часов после приема препарата. Синусовый ритм восстановился самостоятельно через час после возникновения вышеперечисленных симптомов. По мнению авторов, повышение пиковой концентрации циклоспорина могло произойти в результате межлекарственного взаимодействия с кетоконазолом. Циклоспорин метаболизируется изоферментом CYP3A4, тогда как кетоконазол ингибирует этот фермент и, как следствие, замедляет метаболизм циклоспорина, что будет приводить к его накоплению в сыворотке крови.

ЛС, влияющие на мочеполовую систему

Силденафил. K. Hayashi и соавт. [61] представили клинический случай силденафил-индуцированной ФП у 55-летнего мужчины. В возрасте 43 лет у него развился приступ пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии, в связи с чем была выполнена ЭКГ, и ди-

агностирован синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта. Эпизодически при повышении АД пациент принимал таблетку доксазозина 1 мг. Пациент обратился за медицинской помощью в связи с появлением учащенного сердцебиения и ощущения сильного сдавления грудной клетки через час после приема силденафила 50 мг. При поступлении: АД 90/54 мм рт. ст., ЧСС около 220 уд./мин, на ЭКГ зарегистрирована ФП. Для купирования приступа была проведена электрическая кардиоверсия, однако синусовый ритм восстановить не удалось. Синусовый ритм восстановился спонтанно через 4 часа после приема силденафила. В дальнейшем пациенту была выполнена катетерная абляция, после чего повторных эпизодов ФП у него зафиксировано не было.

G. Awan и соавт. [62] описали 50-летнего мужчину с гипертрофической кардиомиопатией, у которого дважды развивалась ФП вскоре после перорального приема силденафила. Пациент обратился за медицинской помощью по поводу появившихся одышки, сердцебиения и головокружения через 20 минут после перорального приема 50 мг силденафила. В анамнезе у мужчины резекция левой нижней доли легкого по поводу онкологического заболевания (за 5 лет до обращения) и хроническая обструктивная болезнь легких. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний пациент отрицал. На ЭКГ выявлены признаки гипертрофии левого желудочка и ФП. Синусовый ритм восстановлен после внутривенного введения эсмолала гидрохлорида. Рецидив ФП случился у пациента через 6 недель вскоре после приема 50 мг силденафила. После восстановления синусового ритма с помощью внутривенной инфузии эсмолала гидрохлорида с учетом наличия, по данным Эхо-КГ, гипертрофической кардиомиопатии, пациенту был назначен соталола гидрохлорид (80 мг перорально два раза в сутки). На фоне проводимого лечения в течение последующего 12-месячного периода наблюдения рецидивов ФП не зарегистрировано.

Варденафил. H. Veloso и соавт. [63] описали клинический случай впервые выявленного пароксизма ФП у 50-летнего здорового мужчины через 15 минут после приема внутрь 10 мг варденафила. Мужчина обратился к отделению неотложной помощи с жалобами на перебои в работе сердца, которые длились 2 часа. Пациент отрицал использование других ЛС или этанола. На ЭКГ зафиксирована ФП с ЧСС 140 уд./мин. По данным Эхо-КГ, патологии не выявлено. Синусовый ритм восстановился самостоятельно через 4 часа. Через 7 месяцев при повторном обследовании данных о рецидиве ФП у пациента выявлено не было.

Йохимбина гидрохлорид. S. Varkey [64] опубликовал клинический случай развития ФП у 38-летнего мужчины с инсулинозависимым сахарным диабетом. Пациент был госпитализирован в спутанном сознании через 17 часов после приема 350 мг йохимбина. Препарат назначен психиатром-консультантом в связи с наличием эректильной дисфункции и депрессией. На ЭКГ зафиксирована ФП с ЧСС 150 уд./мин. Синусовый ритм восстановился самостоятельно на следующий день. Авторы полагают,

что йохимбин-индуцированная ФП может быть обусловлена норадренергической блокадой альфа-2-адренорецепторов в центральной нервной системе. В высоких дозах йохимбин не действует на альфа-2-адренорецепторы, а вместо этого вызывает блокаду периферических альфа-1-адренорецепторов.

Гексопреналин. M. Frederiksen и соавт. [65] описали клинический случай возникновения ФП при введении гексопреналина для лечения преждевременных родов у 20-летней женщины на 33-й неделе беременности. Стартовая доза гексопреналина составляла 0,15 мкг/мин, затем ее увеличили до 0,30 мкг/мин в течение 20 мин, эта доза была сочтена эффективной, и инфузия гексопреналина продолжена с той же скоростью. Через 1,5 часа после начала терапии развился пароксизм ФП, синусовый ритм восстановился самостоятельно через несколько часов после прекращения приема гексопреналина.

Бупивакаин

Бупивакаин относится к группе местных анестетиков, M. Pratila и соавт. [66] представили клинический случай развития ФП у мужчины 77 лет со стабильной стенокардией во время эпидуральной анестезии бупивакаином. Механизм бупивакаин-индуцированной ФП может быть связан с блокированием натриевых каналов этим препаратом. Маловероятно, что бупивакаин увеличивает автоматизм предсердий в частично деполяризованных клетках предсердий из-за ингибирования Na^+/K^+ -насоса, потому что этот эффект проявляется только при превышении терапевтических концентраций [67].

Анаболические стероиды

D. Lau и соавт. [68] описали клинический случай развития ФП при употреблении анаболических стероидов у 36-летнего бодибилдера со структурно нормальным сердцем. Появление клинических симптомов ФП коррелировало с началом приема анаболических стероидов: этаната тестостерона (250 мг–1,5 г в неделю) и станолазола (50–200 мг в неделю), обе инъекции осуществлялись внутримышечно в течение 12 недель. После проведения электрической кардиоверсии в плановом порядке синусовый ритм был восстановлен, пациенту назначили варфарин. Однако через 15 дней произошел рецидив ФП. Было принято решение начать прием флекаинида (100 мг два раза в сутки) и метопролола (150 мг два раза в сутки), через 4 месяца предпринята повторная попытка электрической кардиоверсии. При повторной Эхо-КГ перед кардиоверсией обнаружено, что левое предсердие значительно увеличилось (до 50 мм), в то время как размеры и сократительная функция левого желудочка остались неизменными. Первая попытка кардиоверсии (300 Дж) оказалась неудачной, синусовый ритм восстановился со второй попытки (360 Дж). Пациент прекратил прием анаболических стероидов, антиаритмические ЛС были отменены, более года сохранялся синусовый ритм. Авторы полагают, что различные процессы структурного ремоделирования и изменения метаболизма миокарда на фоне приема анаболических

стероидов могут привести к изменению уровня возбудимости предсердий и нарушениям проводимости предсердной проводимости.

Еще один клинический случай развития ФП на фоне приема анаболических стероидов представили M. Sullivan и соавт. [69]. 22-летний бодибилдер, принимавший большие дозы анаболических стероидов (200 мг ципионата тестостерона, 200 мг деканоата экстраболина и 120 мг станозолола два раза в неделю в течение 5 недель), обратился в отделение неотложной помощи с жалобами на перебои в работе сердца, одышку, общую слабость, тревогу и потливость. Ранее пациент за медицинской помощью не обращался и не имел каких-либо хронических заболеваний, отрицал наличие ревматизма, сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний щитовидной железы. При обследовании на ЭКГ зарегистрирована ФП, на Эхо-КГ выявлен значительный гипокинез межжелудочковой перегородки, толщина стенок миокарда на верхней границе нормы, функция левого желудочка сохранена, умеренная гипертрофия левого предсердия и умеренная митральная и трикуспидальная регургитация. Синусовый ритм восстановился через 2 суток на фоне терапии пропранололом 20 мг два раза в сутки и ацетилсалициловой кислотой 325 мг раз в сутки. Прием анаболических стероидов был прекращен, по данным повторных холтеровских мониторингов ЭКГ (через 3 и 10 недель) данных за рецидив ФП не обнаружено.

Никотин

N. Choragudi и соавт. [70] описали клинический случай развития ФП на фоне применения никотинсодержащей жевательной резинки у 39-летнего мужчины без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Пациент обратился в клинику с жалобами на сердцебиение, продолжающееся в течение последних 2 недель. В течение 7 месяцев, предшествовавших обращению в клинику, пациент пытался бросить курить и самостоятельно принимал никотинсодержащую жевательную резинку первоначально одну штуку каждые 2 часа, постепенно уменьшая дозу. В ту неделю, когда у него впервые появилось учащенное сердцебиение, во время работы он жевал более одной никотинсодержащей жевательной резинки в час. При обследовании на ЭКГ выявлена ФП, при более детальном обследовании, включающем Эхо-КГ, исследование функции щитовидной железы и электролитов крови, патологии выявлено не было. Пациенту назначен гепарин внутривенно, дилтиазем внутривенно для контроля ЧСС, синусовый ритм был восстановлен при помощи внутривенного введения ибутилида. В течение 6-месячного периода наблюдения пациент не возобновлял использование никотинсодержащей жевательной резинки, приступы сердцебиения не возникали, на ЭКГ фиксировался синусовый ритм.

В двух более ранних работах также описано развитие ФП на фоне употребления высоких доз никотинсодержащей жевательной резинки. Так, P. Stewart и соавт. [71] описали случай пароксизма ФП у здорового 35-летнего

мужчины, который употреблял большие дозы никотинсодержащей жевательной резинки в течение длительного периода времени, а N. Rigotti и соавт. [72] представили случай возникновения пароксизма ФП на фоне употребления больших доз никотинсодержащей жевательной резинки у 52-летней женщины с ишемической болезнью сердца в анамнезе. В обоих случаях синусовый ритм был восстановлен с помощью терапии дигоксином.

Кофеин

Кофеин – это метилксантин, основным биологическим действием которого является конкурентный антагонизм рецептора аденозина [73]. Нормальное потребление кофеина не ассоциировано с повышенным риском развития ФП или ТП [74]. Однако на фоне передозировки кофеина вследствие его симпатомиметических эффектов возникают НЛР со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе тахикардии, такие как суправентрикулярная тахикардия, ФП и фибрилляция желудочков [74]. Анализ доступной литературы не выявил сообщений о возникновении ФП на фоне применения кофеинсодержащих ЛС, однако необходимо упомянуть, что рядом авторов представлены работы, описывающие развитие ФП на фоне применения кофеинсодержащих продуктов (шоколад, кофе, энергетические напитки и т.д.) [75–78] и биологически активных добавок [79–81].

Заключение

Анализ литературы показал, что у небольшой части пациентов на фоне приема ЛС из разных фармакологических групп может развиваться ЛИ ФП. Описаны клинические случаи возникновения ЛИ ФП на фоне приема ингаляционного ГКС флутиказона пропионата, иммунодепрессантов (азатиоприн, метотрексат + этанерцепт, финголимод, циклоспорин), ЛС, влияющих на мочеполовую систему (варденафил, силденафил, йохимбина гидрохлорид, гексопреналин), местного анестетика (бупивакаин), анаболических стероидов (тестостерона энантат, станозолол, тестостерона ципионат, деканоат экстраболин), никотинсодержащего средства (никотинсодержащая жевательная резинка). Результаты крупных рандомизированных контролируемых испытаний не позволяют сделать однозначный вывод о наличии причинно-следственной связи между терапией бисфосфонатами и развитием ФП, тем не менее в ряде постмаркетинговых исследований показано, что частота развития ЛИ ФП достигает 6,9 % при приеме золедроновой кислоты и 1,5 % – при приеме алендроната. Доказательная база в отношении влияния противовоспалительных ЛС, таких как метилпреднизолон и различных НПВС, на риск развития ФП больше и представлена несколькими крупномасштабными исследованиями и метаанализами. Использование высоких доз ГКС (в суточной дозе $\geq 7,5$ мг в пересчете на преднизолон) было ассоциировано с повышенным риском развития ФП (ОШ = 6,07), риск развития новых случаев ФП был значительно выше у больных, получавших ГКС в течение ≥ 1 месяца, чем у пациентов, не принимавших ГКС.

Лечение неселективными НПВС или ингибиторами ЦОГ-2 ассоциировалось с повышенным риском развития ЛИ ФП или ТП по сравнению с лицами, не принимающими НПВС, выявленная взаимосвязь была более сильной у пациентов, которые впервые начали прием неселективных НПВС-ингибиторов ЦОГ-2, относительный риск развития ФП/ТП у них увеличился на 40–70 % (самый низкий для неселективных НПВС, самый высокий для селективных ингибиторов ЦОГ-2).

Практикующим врачам необходимо оценивать потенциальную возможность развития ЛИ ФП на фоне приема назначенных ЛС, особенно у пожилых людей, поскольку пожилой и старческий возраст ассоциирован с употреблением большого количества ЛС и высокой заболеваемостью ФП. Целесообразно мониторировать признаки и симптомы ФП у пациентов, которые получают ЛС, ассоциированные с развитием ФП, особенно если у них имеются другие факторы риска ее развития. Это будет способствовать своевременной диагностике и лечению ЛИ ФП и предотвратит развития осложнений ФП.

Список литературы / References

- Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal*. 2020; 612. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- van der Hooft C.S., Heeringa J., van Herpen G., et al. Drug-induced atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; 44 (11): 2117–24. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.08.053>.
- Kaakeh Y., Overholser B.R., Lopshire J.C., Tisdale J.E. Drug-induced atrial fibrillation. *Drugs*. 2012; 72 (12): 1617–30. <https://doi.org/10.2165/11633140-000000000-00000>.
- Tamargo J., Caballero R., Delpón E. Drug-induced atrial fibrillation. Expert opinion on drug safety. 2012; 11 (4): 615–34. <https://doi.org/10.1517/14740338.2012.698609>.
- Tisdale J.E., Miller D.A. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018.
- Остроумова О.Д., Черняева М.С., Комарова А.Г., и другие. Лекарственно-индуцированная фибрилляция предсердий, ассоциированная с приемом сердечно-сосудистых лекарственных средств. Сибирское медицинское обозрение. 2020; (6): 5–13. <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-6-5-13>.
- Остроумова О.Д., Черняева М.С., Кочетков А.И., и другие. Лекарственно-индуцированная фибрилляция предсердий, ассоциированная с применением противоопухолевых лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020; 8 (4): 178–190. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-178-190>.
- Black D.M., Delmas P.D., Eastell R., et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 2007; 356: 1809–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMOa067312>.
- Lyles K.W., Colon-Emeric C.S., Magaziner J.S., et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *The New England journal of medicine*. 2007; 357 (18): 1799–809. <https://doi.org/10.1056/NEJMOa074941>.
- Black D.M., Reiss T.F., Nevitt M.C., et al. Design of the Fracture Intervention Trial. Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 1993; 3 (3): S29–S39. <https://doi.org/10.1007/BF01623005>.
- Cummings S.R., Schwartz A.V., Black D.M. Alendronate and atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2007; 356 (18): 1895–6. <https://doi.org/10.1056/NEJMc076132>.
- Karam R., Camm J., McClung M. Yearly zoledronic acid in postmenopausal osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 2007; 357: 712–3.
- <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationHealthcareProfessionals/ucm136201.htm> (accessed 2017 Nov 3)
- Grosso A., Douglas L., Hingorani A., et al. Oral Bisphosphonates and Risk of Atrial Fibrillation and Flutter in Women: A Self-Controlled Case-Series Safety Analysis. *PLoSOne*. 2009; 4 (3): e4720. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004720>.
- Abrahamsen B., Eiken P., Brixen K. Atrial Fibrillation in Fracture Patients Treated with Oral Bisphosphonates. *Journal of internal medicine*. 2009; 265 (5): 581–92. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.02065.x>.
- Erichsen R.T., Christiansen C.F., Frøsløv T., et al. Intravenous Bisphosphonate Therapy and Atrial Fibrillation/Flutter Risk in Cancer Patients: A Nationwide Cohort Study. *British journal of cancer*. 2011; 105 (7): 881–3. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.338>.
- Gregg S., Wilkinson I., Baillargeon J., et al. Atrial Fibrillation and Stroke Associated with Intravenous Bisphosphonate Therapy in Older Patients with Cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010; 28 (33): 4898–905. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.7524>.
- Herrera L., Leal I., Lapi F., et al. Risk of Atrial Fibrillation Among Bisphosphonate Users: A Multicenter, Population-Based, Italian Study. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2015; 26 (5): 1499–506. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-3020-y>.
- Yoon Kong Loke, Jeevanantham V., Singh S. Bisphosphonates and Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Safety*. 2009; 32 (3): 219–28. <https://doi.org/10.2165/00002018-200932030-00004>.
- Bhuriya R., Singh M., Molnar J., et al. Bisphosphonate Use in Women and the Risk of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of cardiology*. 2010; 142 (3): 213–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.11.041>.
- Sharma A., Chatterjee S., Arbab-Zadeh A., et al. Risk of Serious Atrial Fibrillation and Stroke with Use of Bisphosphonates: Evidence from a Meta-Analysis. *Chest*. 2013; 144 (4): 1311–22. <https://doi.org/10.1378/chest.13-0675>.
- Sharma A., Einstein A.J., Vallakati A. Risk of Atrial Fibrillation with Use of Oral and Intravenous Bisphosphonates. *The American journal of cardiology*. 2014; 113 (11): 1815–21. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.03.008>.
- Kim D.H., Rogers J.R., Fulchino L.A., et al. Bisphosphonates and Risk of Cardiovascular Events: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015; 10 (4): e0122646. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122646>.
- Cummings S.R., Schwartz A.V., Black D.M. Alendronate and Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2007; 356 (18): 1895–6. <https://doi.org/10.1056/NEJMc076132>.
- Hewitt R.E., Lissina A., Green A.E., et al. The Bisphosphonate Acute Phase Response: Rapid and Copious Production of Proinflammatory Cytokines by Peripheral Blood Gd T Cells in Response to Aminobisphosphonates Is Inhibited by Statins. *Clinical and experimental immunology*. 2005; 139 (1): 101–11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02665.x>.
- Aviles R.J., Martin D.O., Apperson-Hansen C., et al. Inflammation as a Risk Factor for Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2003; 108 (24): 3006–10. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000103131.70301.4F>.
- Tisdale J.E., Allen M.R., Overholser B.R., et al. Influence of Zoledronic Acid on Atrial Electrophysiological Parameters and Electrocardiographic Measurements. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2015; 26 (6): 671–7. <https://doi.org/10.1111/jce.12641>.
- McLuckie A.E., Savage R.W. Atrial fibrillation following pulse methylprednisolone therapy in an adult. *Chest*. 1993; 104: 622–3. <https://doi.org/10.1378/chest.104.2.622>.
- Moretti R., Torre P., Antonello R.M., et al. Recurrent atrial fibrillation associated with pulse administration of high doses of methylprednisolone: a possible prophylactic treatment. *European journal of neurology*. 2000; 7: 130. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2000.00026.x>.
- Ueda N., Yoshikawa T., Chihara M., et al. Atrial fibrillation following methylprednisolone pulse therapy. *Pediatric Nephrology*. 1988; 2: 29–31. <https://doi.org/10.1007/BF00870376>.
- Yamamura K., Ohga S., Nishiyama K., et al. Recurrent atrial fibrillation after high-dose methylprednisolone therapy in a girl with lupus-associated hemophagocytic syndrome. *Lupus*. 2011; 20: 871–5. <https://doi.org/10.1177/0961203310392429>.
- Aslam A.K., Vasavada B.C., Sacchi T.J., Khan I.A. Atrial fibrillation associated with systemic lupus erythematosus and use of methylprednisolone. *American journal of therapeutics*. 2001; 8: 303–5. <https://doi.org/10.1097/00045391-200107000-00013>.
- Dogukan A., Ilkay E., Poyrazoglu O.K., et al. Atrial fibrillation due to oral methylprednisolone in a patient with membranoproliferative glomerulonephritis. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2008; 51: 63–4. <https://doi.org/10.1017/18059694.2017.34>.
- Iqbal F.M., Beeharilal P.S., Sadat K., et al. Steroid induced atrial fibrillation. *Comprehensive therapy*. 2008; 34: 111–4.
- van der Hooft C.S., Heeringa J., Brusselle G.G., et al. Corticosteroids and the risk of atrial fibrillation. *Archives of internal medicine*. 2006; 166: 1016–20. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.9.1016>.
- De C.R., Ruigomez A., Rodriguez LA. Long-term use of anti-inflammatory drugs and risk of atrial fibrillation. *Archives of internal medicine*. 2010; 170: 1450–5. <https://doi.org/10.1001/archintmed.2010.305>.
- Oteri A., Bussolini A., Sacchi M., et al. A case of atrial fibrillation induced by inhaled fluticasone propionate. *Pediatrics*. 2010; 126 (5): e1237–41. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0419>. Epub 2010 Oct 18.
- Baker W.L., White C.M. Post-cardiothoracic surgery atrial fibrillation: a review of preventive strategies. *The Annals of pharmacotherapy*. 2007; 41: 587–98. <https://doi.org/10.1345/aph.1H594>.
- Hälonen J., Hälonen P., Järvinen O., et al. Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 297: 1562–7. <https://doi.org/10.1001/jama.297.14.1562>.
- Marik P.E., Fromm R. The efficacy and dosage effect of corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review. *Journal of critical care*. 2009; 24: 458–63. <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2008.10.016>.
- Prasongsukarn K., Abel J.G., Jamieson W.R., et al. The effects of steroids on the occurrence of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery: a prospective randomized trial. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2005; 130: 93–8. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.09.014>.
- Shiroshita-Takeshita A., Brundel B.J., Lavoie J., et al. Prednisone prevents atrial fibrillation promotion by atrial tachycardia remodeling in dogs. *Cardiovascular research*. 2006; 69: 865–75. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.11.028>.
- Fujimoto S., Kondoh H., Yamamoto Y., et al. Holter electrocardiogram monitoring in nephrotic patients during methylprednisolone pulse therapy. *American journal of nephrology*. 1990; 10: 231–6. <https://doi.org/10.1159/000168087>.
- Ozen S., Tokgozoglu L., Saatci U. Are late potentials operative in arrhythmias following methylprednisolone pulse therapy. *International journal of cardiology*. 1992; 36: 234–5. [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(92\)90014-1](https://doi.org/10.1016/0167-5273(92)90014-1).

45. Schmidt M., Christiansen C.F., Mehnert F., et al. Non-steroidal Anti-Inflammatory Drug Use and Risk of Atrial Fibrillation or Flutter: Population Based Case-Control Study. *BMJ*. 2011; 343: d3450. <https://doi.org/10.1136/bmj.d3450>.
46. Liu G., Yan Y., Zheng X., et al. Meta-analysis of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use and Risk of Atrial Fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2014; 114 (10): 1523-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.08.015>.
47. De Caterina R., Ruigómez A., Rodríguez L.A. Long-term use of anti-inflammatory drugs and risk of atrial fibrillation. *Archives of internal medicine*. 2010; 170: 1450e-1455. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.305>.
48. Chao T.F., Liu C.J., Chen S.J., et al. The association between the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and atrial fibrillation: a nationwide case-control study. *International journal of cardiology*. 2013; 168: 312e-316. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.058>.
49. Bäck M., Yin L., Ingelsson E. Cyclooxygenase-2 inhibitors and cardiovascular risk in a nation-wide cohort study after the withdrawal of rofecoxib. *European heart journal*. 2012; 33: c1928-e1933. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr421>.
50. Krijthe B.P., Heeringa J., Hofman A., et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of atrial fibrillation: a population-based follow-up study. *BMJ Open*. 2014; 4: e004059. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004059>.
51. Chuang S., Hsu P., Lin F., et al. Association Between Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Atrial Fibrillation Among a Middle-Aged Population: A Nationwide Population-Based Cohort. *British journal of clinical pharmacology*. 2018; 84 (6): 1290-1300. <https://doi.org/10.1111/bcp.13558>.
52. Cassinotti A., Massari A., Ferrara E., et al. New onset of atrial fibrillation after introduction of azathioprine in ulcerative colitis: case report and review of the literature. *European journal of clinical pharmacology*. 2007; 63: 875-8. <https://doi.org/10.1007/s00228-007-0328-y>.
53. Riccioni G., Bucciarelli V., Di Ilio E., et al. Recurrent atrial fibrillation in a patient with ulcerative colitis treated with azathioprine: case report and review of the literature. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2011; 24 (1): 247-9. <https://doi.org/10.1177/039463201102400131>.
54. Dodd H.J., Tatnall F.M., Sarkany I. Fast atrial fibrillation induced by treatment of psoriasis with azathioprine. *British medical journal*. 1985; 291: 706. <https://doi.org/10.1136/bmj.291.6497.706>.
55. Murphy G., Fulton R.A., Keegan D.A.J. Fast atrial fibrillation induced by azathioprine. *British medical journal*. 1985; 291 (6501): 1049. <https://doi.org/10.1136/bmj.291.6501.1049>.
56. Wooten M.D., Reddy G.V., Johnson R.D. Atrial fibrillation occurring in a patient taking etanercept plus methotrexate for rheumatoid arthritis. *Delaware medical journal*. 2000; 72: 517-19.
57. Paoletti D., Manni A., Dierenzo V., et al. Long-term Cardiac Safety and Tolerability of Fingolimod in Multiple Sclerosis: A Postmarketing Study. *Journal of clinical pharmacology*. 2015; 55 (10): 1131-6. <https://doi.org/10.1002/jcph.519>.
58. Rolf L., Muris A., Damoiseaux J., et al. Paroxysmal atrial fibrillation after initiation of fingolimod for multiple sclerosis treatment. *Neurology*. 2014; 82 (11): 1008-9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000218>.
59. Wallemacq P.E., Lesne M.L. Accidental massive IV administration of cyclosporine in man. *Drug intelligence and clinical pharmacy*. 1985; 19 (1): 29-30. <https://doi.org/10.1177/106002808501900106>.
60. LoVecchio F.A., Goltz H.R. Atrial fibrillation following acute overdose with oral cyclosporine. *The Annals of pharmacotherapy*. 2000; 34: 405. <https://doi.org/10.1345/aph.19134>.
61. Hayashi K., Minezaki K.K., Narukawa M., et al. Atrial fibrillation and continuous 161. hypotension induced by sildenafil in an intermittent WPW syndrome patient. *Japanese heart journal*. 1999; 40: 827-30. <https://doi.org/10.1536/jhj.40.827>.
62. Awan G.M., Calderon E., Dawood G., Alpert M.A. Acute, symptomatic atrial fibrillation after sildenafil citrate therapy in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *The American journal of the medical sciences*. 2000; 320 (1): 69-71. <https://doi.org/10.1097/00000441-200007000-00011>.
63. Veloso H.H., de Paola A.A.V. Atrial fibrillation after vardenafil therapy. *Emergency medicine journal: EMJ*. 2005; 22: 823. <https://doi.org/10.1136/emj.2004.015982>.
64. Varkey S. Overdose of yohimbine. *BMJ*. 1992; 304: 548. <https://doi.org/10.1136/bmj.304.6826.548-a>.
65. Frederiksen M.C., Toig R.M., Depp R. III. Atrial fibrillation during hexoprenaline therapy for premature labor. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1983; 145: 108-9. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(83\)90350-2](https://doi.org/10.1016/0002-9378(83)90350-2).
66. Pratila M.G., Pratila V. Dysrhythmia occurring during epidural anesthesia with bupivacaine. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*. 1982; 49: 130-2.
67. Ifran A., Kaptan K., Beyan C. High-dose cyclophosphamide and MESNA infusion can cause acute atrial fibrillation. *American journal of hematology*. 2005; 80: 247. <https://doi.org/10.1002/ajh.20441>.
68. Lau D.H., Stiles M.K., John B., et al. Atrial fibrillation and anabolic steroid abuse. *International journal of cardiology*. 2007; 117: e86-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.11.199>.
69. Sullivan M.L., Martinez C.M., Gallagher E.J. Atrial fibrillation and anabolic steroids. *The Journal of emergency medicine*. 1999; 17: 851-7. [https://doi.org/10.1016/s0736-4679\(99\)00095-5](https://doi.org/10.1016/s0736-4679(99)00095-5).
70. Choragudi N.L., Aronow W.S., DeLuca A.J. Nicotine gum-induced atrial fibrillation. *Heart disease*. 2003; 5: 100-1. <https://doi.org/10.1097/01.hdx.0000061700.11321.1a>.
71. Stewart P.M., Catterall J.R. Chronic nicotine ingestion and atrial fibrillation. *British heart journal*. 1985; 54: 222-3. <https://doi.org/10.1136/hrt.54.2.222>.
72. Rigotti N.A., Eagle K.A. Atrial fibrillation while chewing nicotine gum. *JAMA*. 1986; 255: 1018.
73. Chou T.M., Benowitz N.L. Caffeine and coffee: effects on health and cardiovascular disease. *Comparative biochemistry and physiology. Part C, Pharmacology, toxicology & endocrinology*. 1994; 109 (2): 173-89.
74. Frost L., Vestergaard P. Caffeine and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2005; 81 (3): 578-82. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.3.578>.
75. Patané S., Marté F., La Rosa F.C., Rocca R. Atrial Fibrillation Associated with Chocolate Intake Abuse and Chronic Salbutamol Inhalation Abuse. *International journal of cardiology*. 2010; 145 (2): e74-e76. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.12.159>.
76. Artin B.I., Singh M., Riche Ch., et al. Caffeine-related Atrial Fibrillation. *American journal of therapeutics*. 2010; 17 (5): e169-71. <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e3181df8cf8>.
77. Jennifer R., Di Rocco I., During A., et al. Atrial Fibrillation in Healthy Adolescents After Highly Caffeinated Beverage Consumption: Two Case Reports. *Journal of medical case reports*. 2011; 5: 18. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-18>.
78. Mattioli A.V., Pennella S., Manenti A., Farinetti A. Energy Drink Overconsumption Can Trigger Atrial Fibrillation. *Journal of cardiovascular medicine*. 2016; 17 (12): 902-904. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000416>.
79. Armstrong M. Atrial Fibrillation with Rapid Ventricular Response Following Use of Dietary Supplement Containing 1,3 Dimethylamylamine and Caffeine. *Journal of special operations medicine: a peer reviewed journal for SOF medical professionals*. 2012; 12 (4): 1-4.
80. Ciszowski K., Biedroń W., Gomółka E. Acute Caffeine Poisoning Resulting in Atrial Fibrillation After Guarana Extract Overdose. *Przegląd Lekarski*. 2014; 71 (9): 495-8.
81. Thyagarajan B., Alagusundaramoorthy S.S., Agrawal A. Atrial Fibrillation Due to Over The Counter Stimulant Drugs in A Young Adult. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2015; 9 (8): OD05-7. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13483.6330>.

Статья поступила / Received 19.03.2021
Получена после рецензирования / Revised 25.03.2021
Принята в печать / Accepted 29.03.2021

Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии¹, E-mail: ostroumova.olga@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Черняева Марина Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и профилактической медицины², врач-терапевт³, E-mail: doctor@cherniaeva.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>; eLibrary SPIN: 2244-0320

Бахтеева Дамира Исхаковна, врач-терапевт³, E-mail: bdamirya1994@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-4434-9311>

Араблинский Никита Александрович, студент VI курса⁴, E-mail: neki1868@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7294-7274>

Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, ректор¹, E-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва
²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва
³ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения Москвы», Москва
⁴ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Черняева Марина Сергеевна. E-mail: doctor@cherniaeva.ru.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Черняева М.С., Бахтеева Д.И., Араблинский Н.А., Сычев Д.А. Отдельные группы лекарственных средств, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной фибрилляции предсердий. *Медицинский алфавит*. 2021; (11): 20-28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-11-20-28>.

About authors

Ostroumova Olga D., DM Sci, prof., head of Dept of Therapy and Polymorbid Pathology¹, E-mail: ostroumova.olga@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Chernyaeva Marina S.² E-mail: doctor@cherniaeva.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>

Bakhteeva Damira I.³ E-mail: bdamirya1994@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4434-9311>

Arablinsky Nikita A.⁴ E-mail: neki1868@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7294-7274>

Sychev Dmitry A.¹ E-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

¹Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow, Russia
²Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia
³Hospital for Veterans of Wars No. 2, Moscow, Russia
⁴Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Corresponding author: Chernyaeva Marina S. E-mail: doctor@cherniaeva.ru.

For citation: Ostroumova O.D., Cherniaeva M.S., Bakhteeva D.I., Arablinsky N.A., Sychev D.A. Some groups of drugs which use is associated with development of drug-induced atrial fibrillation. *Medical alphabet*. 2021; (11): 20-28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-11-20-28>.

