



Научные обзоры / Scientific reviews

© ОСТРОУМОВА О. Д., ЧЕРНЯЕВА М. С., КОМАРОВА А. Г., ГОРБАТЕНКОВА С. В., СЫЧЕВ Д. А.

УДК: 616.12-008.313.2

DOI: 10.20333/2500136-2020-6-5-13

Лекарственно-индуцированная фибрилляция предсердий, ассоциированная с приемом сердечно-сосудистых лекарственных средств

О. Д. Остроумова¹, М. С. Черняева^{2,3}, А. Г. Комарова⁴, С. В. Горбатенкова³, Д. А. Сычев¹

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва 125993, Российская Федерация

²Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва 121359, Российская Федерация

³Госпиталь для ветеранов войн №2 Департамента Здравоохранения города Москвы, Москва 109472, Российская Федерация

Резюме. Прием некоторых лекарственных средств (ЛС) может вызывать развитие фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов без явных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или же ускорить начало развития ФП у пациентов с ранее существовавшим ССЗ. Важно распознавать ЛС как потенциальную причину развития ФП, особенно у пожилых людей, так как увеличение возраста связано с полиморбидностью и большим количеством употребляемых одновременно ЛС, что может привести к более высокой частоте развития лекарственно-индуцированной ФП (ЛИ ФП). В статье представлен обзор литературы по ЛС, применяемых для лечения ССЗ, прием которых может привести к развитию ЛИ ФП. Ее возникновение может быть ассоциировано с приемом кардиотонических, антиаритмических и антиангинальных ЛС, блокаторов кальциевых каналов, диуретиков, антиагрегантов и некоторых других ЛС с разным уровнем доказательности. Описаны частота, механизмы развития ЛИ ФП и методы ее коррекции.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, лекарственно-индуцированная фибрилляция предсердий, сердечно-сосудистые лекарственные средства, нежелательные лекарственные реакции.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Остроумова ОД, Черняева МС, Комарова АГ, Горбатенкова СВ, Сычев ДА. Лекарственно-индуцированная фибрилляция предсердий, ассоциированная с приемом сердечно-сосудистых лекарственных средств. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;(6):5-13. DOI: 10.20333/2500136-2020-6-5-13

Drug-induced atrial fibrillation associated with admission of cardiovascular medications

O.D. Ostroumova¹, M.S. Cherniaeva^{2,3}, A.G. Komarova⁴, S.V. Gorbatenkova³, D.A. Sychev¹

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow 125993, Russian Federation

²Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow 121359, Russian Federation

³Hospital for war veterans № 2 of the Department of health of Moscow, Moscow 109472, Russian Federation

Abstract. Admission of certain medications (drugs) can cause the development of atrial fibrillation (AF) in patients having non-evident cardiovascular disease (CVD). Also, it can accelerate the onset of AF in patients with pre-existing CVD. It is important to realize medications as potential cause of AF, especially in elderly people, since aging is associated with comorbidity and use of many medications simultaneously, that can lead to higher incidence of drug-induced AF (DI AF). The article provides literature review on medications used to treat CVD, the admission of which can lead to the development of DI AF. Its onset can be associated with the use of cardiotonic, antiarrhythmic and antianginal medications, calcium channel blockers, diuretics, antiplatelet agents and some others with different evidence levels. The frequency, mechanisms of DI AF development and methods for its correction are described.

Key words: atrial fibrillation, drug-induced atrial fibrillation, cardiovascular drugs, adverse drug reactions.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Ostroumova OD, Cherniaeva MS, Komarova AG, Gorbatenkova SV, Sychev DA. Drug-induced atrial fibrillation associated with admission of cardiovascular medications. *Siberian Medical Review*. 2020; (6):5-13. DOI: 10.20333/2500136-2020-6-5-13

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее частых нарушений ритма, на которую приходится примерно треть госпитализаций по поводу нарушений сердечного ритма [1, 2]. Частота встречаемости ФП составляет приблизительно 3% у взрослых в возрасте старше 20 лет, с большей распространенностью у пожилых людей, а также при наличии ассоциированных заболеваний, включая прежде всего артериальную гипертензию (АГ), сердечную недостаточность (СН),

ишемическую болезнь сердца (ИБС), структурные аномалии сердца, ожирение, сахарный диабет или хроническую болезнь почек [3]. Наличие ФП увеличивает риск по всему сердечно-сосудистому континууму, поскольку она связана с почти удвоенным риском смерти и почти пятикратным увеличением риска инсульта по сравнению с пациентами с синусовым ритмом [1, 2]. Кроме того, ФП независимо ассоциируется с двукратным повышением риска смерти от всех причин у женщин и 1,5-кратным увеличением - среди мужчин

[3]. Предрасполагающими факторами возникновения ФП являются чрезмерное употребление алкоголя, хирургическое вмешательство, перикардит, миокардит, гипертиреоз, тромбоэмболия легочной артерии, а также прием некоторых лекарственных средств (ЛС), в последнем случае ее называют лекарственно-индуцированной ФП (ЛИФП) [4, 5, 6, 7]. В этом обзоре мы рассмотрим ЛС, применяемые для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, которые могут индуцировать ФП, и возможные механизмы, участвующие в развитии ЛИФП на фоне их применения.

Кардиотонические ЛС

Аденозин. Было показано, что аденозин индуцирует ФП посредством прямого стимулирующего воздействия на области устьев легочных вен, повышая в них эктопическую активность [8]. Также аденозин укорачивает предсердный рефрактерный период (за счет усиления транспорта ионов K^+ в клетку) и, следовательно, может способствовать уменьшению продолжительности потенциала действия на уровне предсердий, предрасполагая здесь к повторному входу волны возбуждения (механизм re-entry) [9, 10]. Кроме того, аденозин может усиливать тонус симпатической нервной системы, что также увеличивает риск возникновения ФП [11]. Следовательно, аденозин может создавать субстрат для ФП путем прямого электрофизиологического воздействия или повышения вегетативного тонуса.

S. Strickberger et al. [12] в проспективном наблюдательном исследовании изучали частоту развития ЛИФП и лекарственно-индуцированного трепетания предсердий (ЛИТП) на введение аденозина для купирования пароксизмальной наджелудочковой тахикардии (200 пациентов, средний возраст 43 ± 16 лет). Авторы выявили, что частота развития ФП/ТП на фоне введения аденозина составила 12% (95% доверительный интервал (ДИ) 7,5% - 16,5%), из них ФП отмечена у 22 пациентов, ТП - у 2 больных. В исследовании K. Glatzer et al. [13] по изучению эффектов введения аденозина для лечения пароксизмальной наджелудочковой тахикардии у 229 пациентов (возраст от 3 месяцев до 84 лет (средний возраст 37 ± 20 лет), распространенность аденозин-индуцированной ФП составила около 5%. С другой стороны, в исследовании A. Samaiti et al. [14] (160 пациентов в возрасте 23-96 лет, средний возраст 67 ± 16 лет) распространенность аденозин-индуцированной ФП составила всего 1% и купировалась самостоятельно.

Добутамин, левосимендан. Добутамин является инотропным агентом, который действует непосредственно через активацию β -адренергических рецепторов, повышая автоматизм и скорость проводимости, сокращая при этом предсердный рефрактерный период [15]. В результате приема добутамина проис-

ходит накопление цитозольного кальция, что может вызывать деполяризацию в области устьев легочных вен и в ткани предсердий, и приводить к развитию ФП, которая будет сохраняться за счет формирования волн re-entry или быстрой деполяризации предсердий. Повышенная кальциевая нагрузка запускает эктопические импульсы и является одним из механизмов адренергически-опосредованной ФП [16, 17].

V. Salaria et al. [18] изучали частоту возникновения индуцированной добутамином ФП у больных хирургического профиля. В выборке из 199 пациентов послеоперационная ФП имела место у 59 (30%) пациентов (средний возраст в группе пациентов с ФП - $74,3 \pm 9,5$ лет, в группе без ФП - $63,1 \pm 14,8$ лет). Адренергические ЛС (средства, влияющие на передачу возбуждения в адренергических синапсах) применялись у 64% (127/199) пациентов. Среди больных, которые принимали адренергические препараты, послеоперационная ФП наблюдалась у 39% (49/127), что было статистически значимо выше в сравнении с группой пациентов, которые эти препараты не применяли (14% (10/72) пациентов, $p < 0,01$). Согласно данным логистической регрессии, прием адренергических препаратов был независимым предиктором развития послеоперационной ФП (отношение шансов (ОШ) 3,35; 95% ДИ 1,38-8,12, $p = 0,016$). Двумя другими независимыми предикторами ее возникновения были оперативное вмешательство на клапанах сердца (ОШ 2,88, 95% ДИ 1,31-6,35, $p = 0,002$) и возраст больных (ОШ 10,73; 95% ДИ 10,37-11,10, $p = 0,0001$). Кроме того, среди адренергических ЛС более высокая частота послеоперационной ФП наблюдалась при применении допамина (44%) и добутамина (41%) в сравнении с фенилэфрином (20%, $p = 0,001$).

При проведении стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) с добутамином развитие ФП отмечено у 1-4% пациентов, при этом ФП, требующая медикаментозной коррекции, встречается менее чем у 0,18% пациентов [19, 20, 21, 22]. ФП, индуцированная добутамином во время проведения стресс-ЭхоКГ, как правило, является преходящей, синусовый ритм восстанавливается самостоятельно в течение нескольких часов. Тем не менее, это может поставить под угрозу диагностическую ценность данного стресс-теста и в некоторых случаях привести к госпитализации пациента.

Левосимендан – инодилатор, показанный для краткосрочного лечения острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности, а также в случаях недостаточной эффективности стандартной терапии. Левосимендан является сенсibilизатором кальция — повышает чувствительность к кальцию сократительных белков, связываясь с тропонином С миокарда (связывание зависит от кальция), увеличивает силу сердечных сокращений, открывает аденозинтрифосфат (АТФ) – чувствительные калиевые каналы в

гладких мышцах сосудов и индуцирует расширение артерий, в том числе коронарных, и вен. Левосимендан оказывает положительный инотропный эффект за счет увеличения кальция, чувствительности миоцитов путем связывания с сердечным тропонином С в кальций-зависимом образе. Он также обладает сосудорасширяющим эффектом, открывая АТФ-чувствительные калиевые каналы в сосудистых гладких мышцах, вызывает расслабление гладких мышц. Комбинирование инотропного и сосудорасширяющего действия приводят к увеличению силы сердечных сокращений, снижению преднагрузки и постнагрузки [23, 24].

Имеются данные относительно частоты развития ФП, индуцированной добутамином, у пациентов с острой декомпенсированной СН, которые были получены из клинических испытаний левосимендана, где в качестве препарата сравнения использовали добутамин. Так, в крупном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support (SURVIVE) [25] 1327 пациента были рандомизированы на 2 группы: пациенты, которым был назначен левосимендан ($n = 664$, средний возраст 67 ± 12 лет), и больные, которые получали добутамин ($n = 663$, средний возраст 66 ± 12 лет). Было обнаружено, что частота возникновения ФП у пациентов, которым вводили левосимендан, была статистически значимо выше, чем у больных, которые получали добутамин (9,1% (60/660) против 6,1% (40/660), соответственно, $p < 0,05$). Однако, следует понимать, что польза от введения инотропных препаратов у этих пациентов превышает риск развития ФП, поэтому риск возникновения индуцированной добутамином ФП не должен исключать его использования при острой декомпенсированной СН.

В механизме развития левосимендан-индуцированной ФП лежит укорочение потенциала действия миокарда предсердий и сокращение предсердного рефрактерного периода [26], кроме того, развитие ФП может индуцировать гипотензия, косвенно, за счет повышения симпатического тонуса [27].

C. Ellermann et al. [26] изучали влияние левосимендана на электрофизиологические параметры предсердий в экспериментальной модели на 13 сердцах кроликов. Стандартизованный протокол, использующий импульсную стимуляцию предсердий, индуцировал ФП в 4-ех из 13-ти сердец в исходных условиях (среднее значение: $3,3 \pm 2,1$ эпизода). Затем вводили левосимендан в двух концентрациях (0,25 мкМ, 0,5 мкМ). В результате лечение левосименданом 0,25 мкМ приводило к индукции ФП в 11 из 13 случаев (в среднем $8,9 \pm 3,5$ эпизода), а под действием левосимендана 0,5 мкМ ФП индуцировалось в 12 из 13 случаев (в среднем $9,8 \pm 3,8$ эпизода). Результаты данного исследования свидетельствуют о проаритмическом эффекте левосимен-

дана в отношении развития ФП, что требует дальнейшего изучения данной нежелательной лекарственной реакции препарата в клинических исследованиях.

Милринон. Подобно добутамину, введение милринона, также приводит к накоплению цитозольного кальция, что может вызывать эктопические импульсы в области устьев легочных вен или ткани предсердия, способствуя возникновению ФП [6], поэтому применение милринона для лечения декомпенсации СН также повышает риск развития ФП и/или ТП. Так, в крупном РКИ [28] принимали участие пациенты с декомпенсацией СН, не требующей внутривенной инотропной поддержки ($n=951$, средний возраст 65 лет). Все пациенты были рандомизированы на 2 группы: исследуемая группа, которым вводился милринон ($n = 477$), и контрольная группа плацебо ($n = 472$). Анализ результатов показал, что частота развития ФП или ТП была статистически значимо ($p=0,004$) выше в группе пациентов, которым вводился милринон (4,6%, 22/477), в сравнении с группой плацебо (1,5%, 7/472). Исследование M. Cuffe et al. [28] представляет особый интерес, в связи с наличием группы плацебо, поскольку при СН имеет место высокая частота возникновения ФП, что, вероятно, связано с повышением симпатического тонуса и внутриклеточного накопления кальция.

Антиаритмические ЛС.

В механизме развития ТП на фоне лечения ФП антиаритмиками IC класса по классификации Воген-Вильямса - пропafenона и флекаинида, лежит движение электрического импульса по более большому кругу (маско re-entry) в миокарде, частота этой нежелательной лекарственной реакции для обоих препаратов может достигать, согласно литературным данным, 20% [29, 30]. Имеются данные, что этот же механизм может способствовать превращению ФП в ТП у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне приема амиодарона [31, 32]. C. Tai et al. [32] показали, что среди 136 пациентов, получавших амиодарон ($n = 96$) или пропafenон ($n = 40$) для лечения ФП, у 15 пациентов (11%, средний возраст $65,5 \pm 12,3$ года) было выявлено последующее стойкое развитие ТП, зарегистрированное на электрокардиограмме (ЭКГ) во время лечения антиаритмическими препаратами. Из 15-ти пациентов - 9 (60%) принимали амиодарон и 6 (40%) - пропafenон. В редких случаях, амиодарон может косвенно способствовать развитию ФП за счет своих внесердечных побочных эффектов: амиодарон - индуцированная ФП может быть вызвана амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом [33, 34, 35]. Так, имеется описание 2-х клинических случаев о возникновении амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза, который спровоцировал развитие ФП [33, 34], где оба пациента длительное время получали амиодарон (1,5 и 2,5 года) [6]. В другом клиническом случае описано возникновение парок-

сизмов ФП на фоне амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза у пациента 45 лет [36] при более короткой продолжительности приема препарата - в течение 3-4 месяцев. У пациентов, получающих амиодарон, необходимо регулярно проводить оценку функции щитовидной железы - каждые 6 месяцев [35]. Амиодарон-индуцированные тиреопатии могут развиваться и через год после отмены препарата, что требует внимательного изучения фармакологического анамнеза у любого пациента с тиреотоксикозом [33, 34].

Дигоксин. В терапевтических дозах дигоксин из-за его ваготонических свойств укорачивает эффективный рефрактерный период предсердий у пациентов с пароксизмальной формой ФП, замедляет внутрисердечную проводимость, что в конечном счете снижает продолжительность потенциала действия в предсердиях и тем самым способствует увеличению частоты рецидивов и продолжительность пароксизмов ФП [27].

C. Sticherling et al. [37] в своей работе измеряли эффективный рефрактерный период левого предсердия у 38 пациентов (средний возраст 42 ± 15 лет) с пароксизмальной наджелудочковой тахикардией или идиопатической желудочковой тахикардией (без ФП в анамнезе) после успешного лечения путем процедуры радиочастотной катетерной абляции. Авторы показали, что после первого пароксизма ФП эффективный рефрактерный период был короче как в группе дигоксина ($n = 19$, доза дигоксина $0,25 \text{ мг/сут}$ в течение 14 дней), так и в группе плацебо, по сравнению с его продолжительностью до ФП ($p < 0,001$). Однако, частота повторных пароксизмов ФП была более высокой в группе дигоксина, чем в группе плацебо (32 против 16%, $p < 0,004$). Поскольку данные параметры определялись в условиях полной вегетативной блокады (достигнутой путем инфузии атропина $0,04 \text{ мг / кг}$ и пропранолола $0,2 \text{ мг / кг}$ в течение 5 минут), авторы сделали вывод о том, что этот эффект с большей вероятностью является следствием вызванного дигоксином увеличения тока Ca^{2+} , чем его ваготонических эффектов.

Результаты исследования Digitalis Investigation Group (DIG) [38] показали, что концентрация дигоксина в сыворотке крови выше $1,1 \text{ нг/мл}$ может провоцировать развитие нарушений ритма сердца и увеличение риска смерти [39]. Поэтому рекомендуется назначать более низкие дозы дигоксина и контролировать, чтобы его уровень в крови не превышал концентрацию $1,1 \text{ нг/мл}$ [39]. Учитывая тот факт, что дигоксин имеет почечный путь экскреции, он может накапливаться у пациентов со сниженной функцией почек, в связи с чем необходимы коррекция дозы с учетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и более жесткий контроль концентрации дигоксина в плазме крови, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста. При явлениях почечной недо-

статочности суточная доза дигоксина должна быть уменьшена пропорционально снижению клиренса креатинина и при СКФ менее 60 мл/мин . У пожилых больных суточные дозы дигоксина должны быть снижены до $0,0625\text{--}0,125 \text{ мг}$ ($\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$ таблетки) [40].

Блокаторы кальциевых каналов (верапамил/ дилтиазем/ нифедипин). Блокаторы кальциевых каналов (БКК) могут увеличить риск развития ФП с помощью нескольких механизмов. Прежде всего, компенсаторный эффект от снижения артериального давления (АД) приводит к повышению тонуса симпатической нервной системы. Во-вторых, в исследованиях на лабораторных животных было продемонстрировано, что верапамил способствует возникновению re-entry путем сокращения предсердного рефрактерного периода, что приводило к развитию ФП, этого не наблюдалось в контрольной группе на фоне введения дилтиазема [41]. Наконец, у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией БКК-индуцированная ФП может быть связана с перегрузкой левого предсердия [42], что, в свою очередь, обусловлено повышением градиента давления в левом желудочке [43].

Имеется ряд сообщений, что БКК, как дигидропиридинового, так и недигидропиридинового ряда, потенциально повышают риск возникновения ФП, несмотря на их широкое использование в лечении больных с ФП. Так, M. Shenasa et al. [44] показали, что назначение верапамила и дилтиазема, как внутривенно, так и *per os*, ассоциировано с большей продолжительностью пароксизмов ФП у пациентов с ФП в анамнезе, в сравнении с пациентами без ФП в анамнезе. J. Doiuchi и et al. [45] в своей работе описали 2 клинических случая возникновения пароксизма ФП на фоне приема дилтиазема, назначенного для лечения гипертонической кардиомиопатии. R. Falk и et al. [46] описали клинический случай пароксизма ФП у здорового человека 26 лет на фоне введения 10 мг верапамила внутривенно. C. Garratt et al. [47] описали случай пароксизма ФП на фоне введения 25 мг верапамила внутривенно у одного из 20 пациентов с пароксизмальной тахикардией (средний возраст 37 лет). Хотя, следует учитывать тот факт, что, согласно дизайну исследования, этим же пациентам на первом этапе для купирования приступа вводили аденозин. S. Isomoto et al. [48] показали, что верапамил может вызывать повторное возбуждение предсердия и, как следствие, развитие ФП.

Пароксизм ФП на фоне приема нифедипина был описан в клиническом случае у беременной женщины 38 лет на 33 неделе гестации (30 мг однократно, затем 3 дозы по 20 мг таблеток нифедипина с медленным высвобождением, вводимых в течение 8 часов). Пароксизм был купирован электрической кардиоверсией [49]. Дигидропиридиновые БКК не обладают отрицательным инотропным и хронотропным эф-

фектом, однако их сосудорасширяющее действие на периферическую сосудистую сеть может спровоцировать глубокий компенсаторный адренергический импульс для поддержания сердечного выброса, что может приводить к выраженной тахикардии и повышать риск возникновения аритмии [50].

В. Schaer et al. [51] в своей работе сравнили относительный риск возникновения ФП среди пациентов с АГ, которые получали антигипертензивные ЛС разных классов. В анализе приняли участие 4661 пациент с ФП, контрольную группу составили 18642 без ФП. В результате было показано, что долгосрочная терапия ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,65–0,87), блокаторами рецепторов ангиотензина II (ОШ 0,71; 95% ДИ 0,57–0,89), β -блокаторами (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,67–0,92) была ассоциирована с более низким риском развития ФП, чем терапия БКК.

Другие сердечно-сосудистые ЛС.

Ивабрадин. В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT) [52], по изучению эффективности и безопасности ивабрадина у пациентов с хронической СН (фракция выброса левого желудочка < 35%), приняли участие 3241 пациентов в группе ивабрадина (средний возраст – 60,7±11,2 лет) и 3264 пациентов в группе плацебо (средний возраст – 60,1±11,5 лет), в анамнезе у которых в обеих группах пароксизмальная форма ФП была лишь у 8% пациентов (263 пациентов – в группе ивабрадина и 259 – в группе плацебо). Анализ побочных эффектов показал, что у пациентов в группе ивабрадина ФП развилась статистически значимо чаще, чем в группе плацебо (9% против 8%, $p < 0,012$), что потребовало отмены препарата в 4% случаев в группе ивабрадина и в 3% случаев в группе плацебо ($p < 0,137$).

В другом двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ Study assessInG the morbidity - mortality beNefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronarY artery disease (SIGNIFY) [54], по изучению влияния ивабрадина на сердечно-сосудистую смертность/нефатальный инфаркт миокарда (первичная конечная точка), приняли участие 19083 пациента 55 лет и старше со стабильной ИБС без клинически выраженной СН (фракция выброса левого желудочка < 40%). Исследуемые группы включали 9539 пациентов в группе ивабрадина (средний возраст 65,0±7,2 лет) и 9544 пациентов в группе плацебо (средний возраст 65,0±7,3 лет), пациенты с постоянной формой ФП или ТП были исключены из исследования. Анализ побочных эффектов показал, что ФП в группе ивабрадина встречалась статистически значимо чаще, чем в группе плацебо (5,3% против 3,8%, $p < 0,001$). Кроме того, субанализ исследования SIGNIFY [54] показал, что в группе пациентов, у которых на фоне лечения возникла ФП, частота неблагоприятных исходов, со-

ставляющих первичную конечную точку, была выше (14,0% для ивабрадина и 13,9% для плацебо), чем в группе пациентов, у которых на фоне лечения не возникла ФП (6,3% для ивабрадина и 6,0% для плацебо). Аналогичные данные выявлены и для частоты фатального и нефатального инсульта: у пациентов с развившейся ФП – 4,6% в группе ивабрадина и 4,2% в группе плацебо, тогда как у пациентов без ФП – 1,6% в группе ивабрадина и 1,5% в группе плацебо.

С. Cammarano et al. [55] провели мета-анализ трех крупных РКИ, для того чтобы оценить безопасность приема ивабрадина у пациентов со стабильной ИБС с и без СН. В 2 из 3-х исследований (SHIFT и SIGNIFY) сообщалось о нежелательных побочных эффектах от приема ивабрадина, объединенные данные показали, что прием ивабрадина статистически значимо ассоциирован с новыми случаями ФП (ОШ 1,35 (95% ДИ, 1,19–1,53), $p < 0,001$). Позднее, Н. Mengesha et al. [56] в своем мета-анализе также подтвердили эти данные. R. Martin и et al. [57] в мета-анализе 11 исследований (21 571 пациент) показали, что ФП была распространенным побочным эффектом лечения ивабрадином, ОР развития которой составил 1,15 (95% ДИ 1,07–1,24, $p = 0,0027$). Наконец, I. Tanboğa et al. [58] провели самый крупный мета-анализ, изучающий риск развития ФП на фоне приема ивабрадина, который включал в себя данные более 40000 пациентов. В результате авторами было показано, что частота возникновения ФП составила 5,34% у пациентов, принимающих ивабрадин, и 4,56% – плацебо. Частота возникновения ФП была статистически значимо больше (увеличение ОР на 24%) в группе ивабрадина по сравнению с группой плацебо – ОР 1,24 (ДИ 95% 1,08–1,42, $p = 0,003$).

Диуретики. Тиазидные и некоторые тиазидоподобные (хлорталидон) диуретики могут вызывать гипокалиемию, которая вызывает эктопическую активность предсердий и сокращает продолжительность потенциала действия предсердий, обеспечивая электрофизиологическую основу для индуцирования ФП [59]. Так, имеется описание 3 пациентов с АГ, получавших длительную терапию хлорталидоном, у которых на фоне гипокалиемии отмечено развитие ФП. После нормализации калия в сыворотке крови произошло спонтанное восстановление синусового ритма [59].

Антиагреганты (тикагрелол).

Тикагрелол является селективным и обратимым антагонистом P2Y₁₂-рецепторов прямого действия и предотвращает аденозиндифосфат (АДФ) - опосредованную активацию и агрегацию тромбоцитов. Тикагрелол представляет собой пероральный антиагрегант для лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и показан для совместного применения с ацетилсалициловой кислотой (АСК) с целью профилактики атеротромботических событий у пациентов с ОКС

(нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST), включая как больных, получавших только медикаментозную терапию, так и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию (АКШ). Препарат успешно прошел регистрационное клиническое исследование PLATO (a Study of PLATelet Inhibition and Patient Outcomes) [60]: в нем приняли участие пациенты, у которых за последние 24 ч развились симптомы нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без подъема сегмента ST или инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и которые лечились консервативно, или посредством инвазивных стратегий (ЧКВ или АКШ), и был зарегистрирован Министерством здравоохранения РФ (регистрационный номер ЛП-001058 от 27.10.2011). Позднее, исследование PEGASUS TIMI-54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction 54) продемонстрировало положительные эффекты длительной двойной антитромбоцитарной терапии (тикагрелор в сочетании с низкими дозами АСК) у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе (в период времени от одного до трех лет до включения в исследование) [61]. С появлением все более мощных РКИ, демонстрирующих положительные эффекты от терапии тикагрелолом, частота назначения этого препарата возрастает год от года в связи с чем данный раздел представляет особый интерес. Среди наиболее часто отмечающихся нежелательных реакций у пациентов, принимавших тикагрелор, были кровотечения и одышка. Тем не менее, онлайн-фармацевтическая энциклопедия (Drugs.com), которая предоставляет информацию о лекарствах для потребителей и медицинских работников в Соединенных Штатах Америки, среди сердечно-сосудистых побочных эффектов, развивающихся на фоне приема тикагрелора и требующих медицинского вмешательства, указывает на частое (от 1% до 10%) развитие ФП [62].

Развитие тикагрелол-индуцированной ФП описал N. Zhang et al. [63]: у пациента 74 лет с нестабильной ИБС и пароксизмальной формой ФП в анамнезе, после приема тикагрелора возник рецидив ФП. 74-летний мужчина поступил с жалобами на периодический дискомфорт за грудиной в течение 8 лет, интенсивность которого усилилась за последний месяц. Пациент имел в анамнезе один короткий эпизод пароксизма ФП полтора года назад. При поступлении АД 140/80 мм рт.ст., дыхание везикулярное, частота сердечных сокращений 62 удара в минуту с регулярным сердечным ритмом, а также с нормальными сердечными тонами. На ЭКГ - синусовый ритм и полная блокада правой ножки пучка Гиса. Лабораторные тесты показали нормальное количество

тромбоцитов и показатели коагулограммы. Тропонин I, креатинкиназа и Креатинкиназа-МВ были в норме. На эхокардиограмме – размер левого предсердия: 32 мм, конечно-диастолический размер левого желудочка: 48 мм, фракция выброса левого желудочка: 55%. В последнее время пациент принимал ацетилсалициловую кислоту (100 мг в сутки), клопидогрел (75 мг в сутки), бисопролол (5 мг в сутки), изосорбид мононитрат (20 мг три раза в день) и розувастатин (10 мг в сутки) в течение более чем 1 месяца. Коронарная ангиография (КАГ), проведенная на следующий день, выявила 90% стеноз в проксимально-средней левой передней нисходящей артерии по поводу чего был имплантирован стент с лекарственным покрытием, без осложнений. После процедуры КАГ клопидогрел был заменен на тикагрелор: пациент получил нагрузочную дозу тикагрелора 180 мг с последующей поддерживающей дозой 90 мг два раза в день. Через шесть часов после приема тикагрелора у пациента появилось сердцебиение и на ЭКГ была зарегистрирована ФП, которая продолжалась в течение 30 минут, после чего произошло спонтанное восстановление синусового ритма. Пароксизмы ФП рецидивировали 4 или 5 раз в день, продолжительностью каждого эпизода - от 30 до 60 минут. Уровень тропонина I был в пределах нормы и постоперационный инфаркт миокарда был исключен. Ввиду подозрения в отношении того, что ФП могла стать возможным побочным эффектом на прием тикагрелора, ЛС было отменено и снова был назначен клопидогрел (75 мг один раз в день). Дополнительно была увеличена доза бисопролола до 7,5 мг в день. Частота пароксизмов ФП уменьшилась до одного раза в день и они полностью исчезли на четвертый день после прекращения приема тикагрелора. На амбулаторное лечение пациенту был рекомендован прием АСК, клопидогрела, бисопролола, изосорбида мононитрата и розувастатина, на фоне чего в течение последующих шести месяцев пароксизмов ФП не регистрировалось. Ранее о таком побочном эффекте тикагрелора как развитие ФП не сообщалось. Тикагрелор имеет дополнительный механизм действия, повышая локальные концентрации эндогенного аденозина путем ингибирования эндогенного равновесного нуклеозидного транспортера типа 1 (Equilibrative nucleoside transporter 1, ENT-1). Аденозин образуется локально в местах гипоксии и повреждения тканей путем высвобождения из АТФ и АДФ. Поскольку расщепление аденозина, в сущности, ограничивается внутриклеточным пространством, ингибирование ENT-1 тикагрелором продлевает период полураспада аденозина и, тем самым, увеличивает его локальную внеклеточную концентрацию, усиливая локальный аденозиновый ответ. Тикагрелор не имеет клинически значимого прямого влияния на аденозиновые рецепторы (A1, A2A, A2B, A3) и не метаболизируется до аденозина. Аденозин обладает несколькими эффектами, которые

включают в себя вазодилатацию, кардиопротекцию, ингибирование агрегации тромбоцитов, модуляцию воспаления и возникновение одышки, которые могут влиять на клинический профиль тикагрелора. С другой стороны, аденозин используется после радиочастотной абляции ФП для селективной гиперполяризации кардиомиоцитов устьев легочных вен, восстановления возбудимости и помощи в выявлении «скрытого» атриовентриального проведения. Поэтому авторы предположили, что тикагрелор может провоцировать рецидив ФП за счет увеличения концентрации аденозина в плазме, который, в свою очередь, повышает электрическую активность области устьев легочных вен и восстанавливает проводимость от них к левому предсердию.

Несмотря на то, что развитие тикагрелол-индуцированной ФП представлено в ограниченном количестве описаний клинического случая, необходимо учитывать тот факт, что частота назначения тикагрелора среди пациентов растет, поэтому нежелательная лекарственная реакция в виде развития ФП на фоне приема тикагрелора нуждается в дальнейшем изучении.

Другие сердечно-сосудистые ЛС. Y. Kaakeh et al. [6] в своей работе упоминают еще несколько сердечно-сосудистых ЛС, прием которых был ассоциирован с развитием ФП - атенолол, изосорбита мононитрат, лозартан. Однако, авторы подчеркивают, что уровень доказанности низкий, т.к. данные получены только из описания отдельных клинических случаев или из единичных небольших по объему выборки исследований, ограниченных по мощности, с серьезными недостатками в дизайне.

Заключение

Несмотря на то, что в литературе появляется все больше сообщений о том, что ряд сердечно-сосудистых ЛС может вызывать развитие ФП, ЛИФП, как правило редко принимается во внимание. Наиболее убедительные доказательства связи приема ЛС с впервые возникшей ФП существуют для допамина, аденозина, добутамина, милринона, флекаинида, пропafenона и ивабрадина. Некоторые отдельные клинические случаи, касающихся развития ЛИФП на фоне приема современных сердечно-сосудистых ЛС (например, тикагрелол и др.) также заслуживают особое внимание. Связь между ФП и рядом ЛС, такими как атенолол, изосорбита мононитрат и лозартан, подтверждается относительно слабыми доказательствами, но не может быть исключена. Потенциальный вклад ЛС как факторов риска развития ФП следует учитывать при обращении пациентов с впервые возникшей ФП. Чтобы лучше понять механизмы развития ЛИФП, определить, связан ли эпизод ФП с приемом какого-либо конкретного ЛС, необходимы дальнейшие исследования.

Литература / References

1. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Kay GN, Huezey JL, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann LS. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;(123):269-367. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.013
2. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Gelder IV, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter G, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2010;(31):2369-429. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq278
3. Кирххоф П, Бенусси С, Котеча Д, Альссон А, Атар Д, Касадей Б, Каstellа М, Динер Х, Хайдбухель Х, Хендрикс Й, Хиндрикс Г, Манолис АС, Олдгрэн Й, Попескутен БГ, Пугте БВ, Вардас П. Рекомендации esc по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(7):7-86. [Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(7):7-86. (In Russian)] DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86
4. Van der Hooft CS, Heeringa J, van Herpen G, Kors JA, Kingma JH, Ch Stricker BH. Drug-induced atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;(44):2117-24. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.08.053
5. Tisdale JET, Miller DA. Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. *American Journal of Pharmaceutical Education*. 2006;70(6):148.
6. Kaakeh Y, Overholser BR, Lopshire JC, Tisdale E. Induced Atrial Fibrillation. *Drugs*. 2012;72(12):1617-30. DOI: 10.2165/11633140-000000000-00000
7. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Drug-induced atrial fibrillation. *Expert Opinion On Drug Safety*. 2012;11(4):615-34. DOI: 10.1517/14740338.2012.698609
8. Jeffrey HC, Christopher FL, James EI, Jim WC, George T, Steven MM, Bruce BL. Adenosine-induced Atrial Fibrillation: Insights Into Mechanisms. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*. 2013 Jun;6(3):34-7. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.000480
9. Nunain SO, Garratt C, Paul V, Debbas N, Ward DE, Camm AJ. Effect of Intravenous Adenosine on Human Atrial and Ventricular Repolarisation. *Cardiovascular Research*. 1992;26(10):939-43. DOI: 10.1093/cvr/26.10.939
10. O'Nunain S, Jennison S, Bashir Y, Garratt C, McKenna W, Camm AJ. Effects of Adenosine on Atrial Repolarization in the Transplanted Human Heart. *The American Journal of Cardiology*. 1993;71(2):248-51. DOI: 10.1016/0002-9149(93)90748-2
11. Biaggioni I, Olafsson B, Robertson RM, Hollister AS, Robertson D. Cardiovascular and respiratory effects of adenosine in conscious man. Evidence for chemoreceptor activation. *Circulation Research*. 1987;(61):779-86. DOI: 10.1161/01.res.61.6.779
12. Strickberger SA, Man KC, Daoud EG, Goyal R, Brinkman K, Knight BP, Weiss R, Bahu F, Morady M. Adenosine-induced Atrial Arrhythmia: A Prospective Analysis. *Annals of Internal Medicine*. 1997;127(6):6417-22. DOI: 10.7326/0003-4819-127-6-199709150-00001
13. Glatzer KA, Cheng J, Dorostkar P, Modin G, Talwar S, Al-Nimri M, Lee RJ, Saxon LA, Lesh MD, Scheinman MM. Electrophysiologic

- effects of adenosine in patients with supraventricular tachycardia. *Circulation*. 1999;(99):1034–40. DOI: 10.1161/01.cir.99.8.1034
14. Camaiti A, Pieralli F, Olivotto I, Grifoni S, Conti A, Del Rosso A, Berni G. Prospective evaluation of adenosine-induced proarrhythmia in the emergency room. *European Journal Of Emergency Medicine: Official Journal of the European Society for Emergency Medicine*. 2001;8(2):99-105. DOI: 10.1097/00063110-200106000-00005
15. Masoni A, Alboni P, Malacarne C, Codeca L. Effects of dobutamine on electrophysiological properties of the specialized conduction system in man. *Journal of Electrocardiology*. 1979;12(4):361-70. DOI: 10.1016/s0022-0736(79)80004-7
16. Wakili R, Voigt N, Kaab S, Dobrev D, Nattel S. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *The Journal of Clinical Investigation*. 2011;(121):2955–68. DOI: 10.1172/JCI46315
17. Dobrev D, Voigt N, Wehrens XH. The ryanodine receptor channel as a molecular motif in atrial fibrillation: pathophysiological and therapeutic implications. *Cardiovascular Research*. 2011;(89):734–43. DOI: 10.1093/cvr/cvq324
18. Salaria V, Mehta NJ, Abdul-Aziz S, Mohiuddin SM, Khan IA. Role of postoperative use of adrenergic drugs in occurrence of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Clinical Cardiology*. 2005;(28):131–5. DOI: 10.1002/clc.4960280306
19. Kane GC, Hepinstall MJ, Kidd GM, Kuehl CA, Murphy AT, Nelson JM, Schneider L, Stussy VL, Warmsbecker JA, Miller FA, Pellikka PA, McCully RB. Safety of stress echocardiography supervised by registered nurses: results of a 2-year audit of 15,404 patients. *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(4):337-41. DOI: 10.1016/j.echo.2007.08.028
20. Carasso S, Sandach A, Kuperstein R, Schwammenthal E, Glikson M, Luria D, Guetta V, Shechter M, Eldar M, Feinberg SM. Atrial fibrillation in dobutamine stress echocardiography. *International Journal of Cardiology*. 2006;111(1):53-8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.07.001
21. Mertes H, Sawada SG, Ryan T, Segar DS, Kovacs R, Foltz J, Feigenbaum H. Symptoms, adverse effects, and complications associated with dobutamine stress echocardiography. Experience in 1118 patients. *Circulation*. 1993; 88(1):15-9. DOI: 10.1161/01.cir.88.1.15
22. Secknus MA, Marwick TH. Evolution of dobutamine echocardiography protocols and indications: safety and side effects in 3,011 studies over 5 years. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29(6):1234-40. DOI: 10.1016/s0735-1097(97)00039-9
23. Ниеминен МС, Фрувальд С, Хюнкс ЛМ.А, Суоминен ПК, Гордон АС, Кивикко М, Поллеселло П. Левосимендан: клинические данные, практическое применение и перспективы. *Атмосфера. Новости Кардиологии*. 2014;(3):30-44. [Nieminen MS, Fruwald S, Hunkk LM.A., Suominen PK, Gordon AS, Kivikko M, Pollesello P. Levosimendan: clinical data, practical application and prospects. *Atmosphere. Cardiology News*. 2014; (3): 30-44. (In Russian)]
24. Рыбка ММ, Лобачева ГВ. Левосимендан. Первые 10 лет в клинической практике. *Анестезиология и Реаниматология*. 2015;60(5):80-84. [Fish MM, Lobacheva GV. Levosimendan. First 10 years in clinical practice. *Anesthesiology and Reanimatology*. 2015;60(5): 80-84. (In Russian)]
25. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, Thakkar R, Padley RJ, Pöder P, Kivikko M, SURVIVE Investigators. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA*. 2007;(297):1883–91. DOI: 10.1001/jama.297.17.1883
26. Ellermann C, Kohnke A, Dechering DG, Kochhäuser S, Reinke F, Fehr M, Eckardt L, Frommeyer G. Ranolazine Prevents Levosimendan-Induced Atrial Fibrillation. *Pharmacology*. 2018;102(3-4):138-141. DOI: 10.1159/000490572
27. Tamargo J, Delpon E, Caballero R. The safety of digoxin as a pharmacological treatment of atrial fibrillation. *Expert Opin On Drug Safety*. 2006;(5):453-67. DOI: 10.1517/14740338.5.3.453
28. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF JR, Benza R, Bourge R, Colucci WS, Massie BM, O'Connor CM, Pina I, Quigg R, Silver MA, Gheorghade M. Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Investigators. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;(287):1541–7. DOI: 10.1001/jama.287.12.1541
29. Feld GK, Chen PS, Nicod P, Fleck RP, Meyer D. Possible atrial proarrhythmic effects of class 1C antiarrhythmic drugs. *The American Journal of Cardiology*. 1990;(66):378–83. DOI: 10.1016/0002-9149(90)90856-v
30. Nabar A, Rodriguez LM, Timmermans C, Mechelen R, Welens HJ. Class 1C antiarrhythmic drug induced atrial flutter: electrocardiographic and electrophysiological findings and their importance for long term outcome after right atrial isthmus ablation. *Heart (British Cardiac Society)*. 2001;(85):424–9. DOI: 10.1136/heart.85.4.424
31. Reithmann C, Hoffmann E, Spitzlberger G, Dorwarth U, Gerth A, Remp T, Steinbeck G. Catheter ablation of atrial flutter due to amiodarone therapy for paroxysmal atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2000;(21):565–72. DOI: 10.1053/euhj.1999.1865
32. Tai CT, Chiang CE, Lee SH, Chen YJ, Yu WC, Feng AN, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Persistent atrial flutter in patients treated for atrial fibrillation with amiodarone and propafenone: electrophysiologic characteristics, radiofrequency catheter ablation, and risk prediction. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 1999;(10):1180–7. DOI: 10.1111/j.1540-8167.1999.tb00293.x
33. Schreiber DH, DeFreest MS. Paroxysmal Atrial Fibrillation Precipitated by Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Five Months After Cessation of Therapy. *The Journal of Emergency Medicine*. 2006;31(1):61-4. DOI: 10.1016/j.jemermed.2005.08.011
34. Kurt IH, Yigit T, Karademir BM. Atrial Fibrillation Due to Late Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *Clinical Drug Investigation*. 2008;28(8):527-31. DOI: 10.2165/00044011-200828080-00008
35. Остроумова ОД, Качан ВО, Кочетков АИ, Краснов ГС Лекарственно-индуцированный гипотиреоз. *Фарматека*. 2020;27(3):107-117. [Ostroumova OD, Kachan VO, Kochetkov A.I., Krasnov G.S. Drug-induced hypothyroidism. *Pharmateca*. 2020; 27 (3): 107-117. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.3.107-117>. (In Russian)]
36. Гайсёнок ОВ. Нарушения сердечного ритма в реальной врачебной практике: амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа как причина рецидивирующей фибрилляции предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2010;6(4):518-521. DOI:10.20996/1819-6446-2010-6-4-518-521. [Gaisnok OV. Cardiac arrhythmias in medical practice: clinical case of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2 as a cause of recurrent atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010;6(4):518-521. DOI:10.20996/1819-6446-2010-6-4-518-521. (In Russian)]
37. Sticherling C, Oral H, Horrocks J, Chough SP, Baker RL, Kim MH, Wasmer K, Pelosi F, Knight BP, Michaud GF, Strickberger SA, Morady F. Effects of digoxin on acute, atrial fibrillation-induced changes in atrial refractoriness. *Circulation*. 2000;102(20):2503-8. DOI: 10.1161/01.cir.102.20.2503
38. Digitalis Investigation Group. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(8):525–33. DOI:10.1056/NEJM199702203360801
39. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*. 2003;289(7):871–8. DOI:10.1001/jama.289.7.871
40. Мареев ВЮ, Фомин ИВ., Агеев ФТ. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (хсн) и острая декомпенсированная (одсн). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158. [Mareev VYu., Fomin IV., Ageev FT. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. DOI: org/10.18087/cardio.2475. (In Russian)]

41. Benardeau A, Farih S, Nattel S. Effects of verapamil on atrial fibrillation and its electrophysiological determinants in dogs. *Cardiovascular Research*. 2001;(50):85–96. DOI: 10.1016/s0008-6363(01)00201-2
42. Doiuchi J, Hamada M, Ochi T, Ito T, Kokubu T. Adverse effects of atrial fibrillation and syncope induced by calcium-channel blockers in hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical Cardiology* 1985;(8):176–9. DOI: 10.1002/clc.4960080311
43. Fedor JM, Stack RS, Pryor DB, Phillips HR. Adverse effects of nifedipine therapy on hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Chest*. 1983;(83):704–6. DOI: 10.1378/chest.83.4.704
44. Shenasa M, Kus T, Fromer M, LeBlanc RA, Dubuc M, Nadeau R. Effect of intravenous and oral calcium antagonists (diltiazem and verapamil) on sustenance of atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 1988;(62):403-7. DOI: 10.1016/0002-9149(88)90967-8
45. Doiuchi J, Hamada M, Ochi T, Ito T, Kokubu T. Adverse effects of atrial fibrillation and syncope induced by calcium-channel blockers in hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical Cardiology*. 1985;(8):176-9. DOI: 10.1002/clc.4960080311
46. Falk RH, Knowlton AA, Manaker S. Verapamil-induced Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 1988;318(10):640-1. DOI: 10.1056/NEJM198803103181014
47. C Garratt, N Linker, M Griffith, Ward D, Camm AJ. Comparison of Adenosine and Verapamil for Termination of Paroxysmal Junctional Tachycardia. *The American Journal of Cardiology*. 1989;64(19):1310-6. DOI: 10.1016/0002-9149(89)90573-0
48. Isomoto S, Shimizu A, Knoe A, Tanigawa M, Kaibara M, Centurion OA, Fukatani M, Yano K. Effects of intravenous verapamil on atrial vulnerability. *Japanese Circulation Journal*. 1994;(58):1-8. DOI: 10.1253/jcj.58.1
49. Parasuraman R, Gandhi MM, Liversedge NH. Nifedipine tocolysis associated atrial fibrillation responds to DC cardioversion. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2006;113(7):844-5. DOI:10.1111/j.1471-0528.2006.00964.x
50. Ugwumadu A. Nifedipine-tocolysis-associated atrial fibrillation responds to DC cardioversion. *BJOG : an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2007;114(2):236-7. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.01194.x
51. Schaer BA, Schneider C, Jick SS, Conen D, Osswald S, Meier CR. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study. *Annals of Internal Medicine*. 2010;(152):78–84. DOI: 10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00005
52. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L, SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1
53. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif J, Tendera M, Ferrari R, SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2014;371(12):1091-9. DOI: 10.1056/NEJMoa140643
54. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif J, Tendera M, Ferrari R, SIGNIFY Investigators. Bradycardia and Atrial Fibrillation in Patients With Stable Coronary Artery Disease Treated With Ivabradine: An Analysis From the SIGNIFY Study. *European Heart Journal*. 2015;(360):3291-6. DOI:10.1093/eurheartj/ehv451
55. Cammarano C, Silva M, Comee M, Donovan JL, Malloy MJ. Meta-analysis of Ivabradine in Patients With Stable Coronary Artery Disease With and Without Left Ventricular Dysfunction. *Clinical Therapeutics*. 2016;38(2):387-95. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.12.018
56. Mengesha HG, Weldearegawi B, Petrucka P, Otieno MG, Hailu A. Effect of Ivabradine on Cardiovascular Outcomes in Patients With Stable Angina: Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17(1): 105. DOI: 10.1186/s12872-017-0540-3
57. Martin RI, Pogoryelova O, Koref MS, Bourke JP, Teare MD, Keavney BD. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart (British Cardiac Society)*. 2014;100(19):1506-10. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305482
58. Tanboğa İH, Topçu S, Aksakal E, Gulcu O, Aksakal E, Aksu U, Oduncu V, Ulusoy FR, Sevimli S, Kaymaz C. The Risk of Atrial Fibrillation With Ivabradine Treatment: A Meta-analysis With Trial Sequential Analysis of More Than 40000 Patients. *Clinical Cardiology*. 2016;39(10):615-620. DOI: 10.1002/clc.22578
59. Emara MK, Saadet AM. Transient atrial fibrillation in hypertensive patients with thiazide induced hypokalaemia. *Postgraduate Medical Journal*. 1986;(62):1125-7. DOI: 10.1136/pgmj.62.734.1125
60. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RS, Harrington RA, PLATO Investigators; Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine*. 2009;(361):1045-57. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327
61. Magnuson EA, Li H, Wang K, Vilain K, Shafiq A, Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Braunwald E, Sabatine MS, Cohen DJ, PEGASUS-TIMI 54 Trial Investigators. Cost-Effectiveness of Long-Term Ticagrelor in Patients With Prior Myocardial Infarction: Results From the PEGASUS-TIMI 54 Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(5):527-538. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.063.
62. Drugs.com. Ticagrelor Side Effects. Accessed October 08, 2020. <https://www.drugs.com/sfx/ticagrelor-side-effects.html>
63. Zhang N, Chen KY, Zhao J, Xu K, Li G, Liu T. Another Side Effect of Ticagrelor: Atrial Fibrillation. *International Journal Of Cardiology*. 2016;(212):242-4. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.03.091

Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; тел.: +7 (499) 7288197; e-mail: ostroumova.olga@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Черняева Марина Сергеевна, к.м.н., доцент, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, адрес: Российская Федерация, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко д.19, стр. 1А; Госпиталь для ветеранов войн №2 Департамента здравоохранения города Москвы, адрес: Российская Федерация, 109472, г. Москва, Волгоградский проспект 168; тел.: +7 (964) 5873003; e-mail: doctor@cherniaeva.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>

Комарова Анна Григорьевна, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части по региональному сосудистому центру, врач-кардиолог ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5, 22-й корп.; тел.: 89161138670, komarowa.4a@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8633-7012>

Горбатенкова Светлана Вартановна, к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе Госпиталя для ветеранов войн №2 Департамента здравоохранения города Москвы, адрес: Российская Федерация, 109472, г. Москва, Волгоградский проспект 168; тел.: +7 (499) 9409003; e-mail: gorbatenkova_sv@mail.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; тел.: +7 (495) 6800599; e-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Author information

Olga D. Ostroumova, Dr.Med.Sci., Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Address: st. Barrikadnaya, 2/1, building 1, Moscow, Russian Federation 125993; Phone: +7 (499) 7288197; e-mail: ostroumova.olga@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Marina S. Chernyaeva, Cand.Med.Sci, Associate Professor, Central State Medical Academy of the Office of the President of the Russian Federation, Address: st. Marshal Timoshenko 19, bldg. 1A, Moscow, Russian Federation 121359; Hospital for war veterans № 2 of the Moscow City Health Department, Address: Volgogradsky prospect 168, Moscow, Russian Federation 109472; Phone: +7 (964) 5873003; e-mail: doctor@cherniaeva.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>

Anna G. Komarova, Cand.Med.Sci, Deputy chief medical officer for the regional vascular center, cardiologist of The Botkin state medical Hospital, 2nd Botkin Ave., 5, 22nd building, Moscow, Russian Federation; Phone: 89161138670, e-mail: komarowa.4a@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8633-7012>

Svetlana V. Gorbatenkova, Cand.Med.Sci, Deputy Chief Physician for Medical Work, Hospital for War Veterans № 2 of the Moscow City Health Department, Address: Volgogradsky prospect 168, Moscow, Russian Federation 109472; Phone: +7 (499) 9409003; e-mail: gorbatenkova_sv@mail.ru

Dmitry A. Sychev, Dr.Med.Sci., Professor, Corresponding Member RAS, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Address: st. Barrikadnaya, 2/1, building 1, Moscow, Russian Federation, 125993; Phone: +7 (495) 6800599; e-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Дата поступления: 07.10.2020
Дата рецензирования: 10.10.2020
Принята к печати: 03.12.2020
Received 10 October 2020
Revision Received 10 October 2020
Accepted 03 December 2020