

# Лекарственно-индуцированная фибрилляция/трепетание предсердий

Остроумова О.Д.<sup>1</sup>, Черняева М.С.<sup>2,3\*</sup>, Кочетков А.И.<sup>1</sup>, Воробьева А.Е.<sup>4</sup>, Бахтеева Д.И.<sup>3</sup>, Корчагина С.П.<sup>5</sup>, Бондарец О.В.<sup>4</sup>, Бойко Н.Д.<sup>3</sup>, Сычев Д.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

<sup>2</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента, Москва, Россия

<sup>3</sup> Госпиталь для ветеранов войн № 2, Москва, Россия

<sup>4</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

<sup>5</sup> Медицинский центр MedSwiss, Москва, Россия

Лекарственно-индуцированная фибрилляция/трепетание предсердий (ЛИФП/ТП) представляет собой серьезное и потенциально угрожающее жизни осложнение фармакотерапии. Цель работы: систематизация и анализ данных научной литературы о лекарственных средствах (ЛС), применение которых может вызвать развитие ЛИФП/ТП, а также об эпидемиологии, патофизиологических механизмах, факторах риска, клинической картине, диагностике и дифференциальной диагностике, лечении и профилактике ЛИФП/ТП. Анализ литературы показал, что многие группы ЛС могут вызывать развитие ЛИФП/ТП, с большей частотой – на фоне приема противоопухолевых ЛС, ЛС для лечения сердечно-сосудистой, бронхолегочной и центральной нервной систем. Механизмы и основные факторы риска развития ЛИФП/ТП окончательно не установлены и известны лишь для отдельных ЛС, поэтому данный вопрос требует дальнейшего изучения. Основные симптомы ЛИФП/ТП обусловлены выраженностью тахикардии и их влиянием на параметры центральной гемодинамики. Для диагностики необходимо проведение электрокардиограммы (ЭКГ), холтеровского мониторирования ЭКГ и эхокардиографии. Дифференциальный диагноз следует проводить с ФП/ТП, которые могут быть вызваны иными причинами, а также с другими нарушениями ритма и проводимости. Успешное лечение ЛИФП/ТП базируется на принципе быстрого распознавания и немедленной отмены ЛС (если это возможно), применение которого потенциально явилось причиной развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Выбор стратегии ведения: контроль частоты сердечных сокращений или контроль ритма, а также способ достижения (медикаментозно или немедикаментозно) зависит от конкретной клинической ситуации. Для профилактики ЛИФП/ТП необходимо проинструктировать пациентов о возможных симптомах и рекомендовать самоконтроль пульса. Практикующим врачам важно иметь настороженность в отношении риска возникновения ЛИФП/ТП ввиду многообразия ЛС, которые потенциально могут стать причиной развития данной НЛР.

**Ключевые слова:** лекарственно-индуцированная фибрилляция предсердий, нежелательные лекарственные реакции, противоопухолевые лекарственные средства, бисфосфонаты, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные средства, иммунодепрессанты, местные анестетики, анаболические стероиды, никотин.

**Для цитирования:** Остроумова О.Д., Черняева М.С., Кочетков А.И., Воробьева А.Е., Бахтеева Д.И., Корчагина С.П., Бондарец О.В., Бойко Н.Д., Сычев Д.А. Лекарственно-индуцированная фибрилляция/трепетание предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(6):e1-e18. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-11.

## Drug-Induced Atrial Fibrillation / Atrial Flutter

Ostroumova O.D.<sup>1</sup>, Chernyaeva M.S.<sup>2,3\*</sup>, Kochetkov A.I.<sup>1</sup>, Vorobieva A.E.<sup>4</sup>, Bakhteeva D.I.<sup>3</sup>, Korchagina S.P.<sup>5</sup>, Bondarets O.V.<sup>4</sup>, Boyko N.D.<sup>3</sup>, Sychev D.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Hospital for War Veterans No. 2, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimova, Moscow, Russia

<sup>5</sup> MedSwiss Medical Center, Moscow, Russia

Drug-induced atrial fibrillation / flutter (DIAF) is a serious and potentially life-threatening complication of pharmacotherapy. Purpose of the work: systematization and analysis of scientific literature data on drugs, the use of which can cause the development of DIAF, as well as on epidemiology, pathophysiological mechanisms, risk factors, clinical picture, diagnosis and differential diagnosis, treatment and prevention of DIAF. Analysis of the literature has shown that many groups of drugs can cause the development of DIAF, with a greater frequency while taking anticancer drugs, drugs for the treatment of the cardiovascular, bronchopulmonary and central nervous systems. The mechanisms and main risk factors for the development of DIAF have not been finally established and are known only for certain drugs, therefore, this section requires further study. The main symptoms of DIAF are due to the severity of tachycardia and their influence on the parameters of central hemodynamics. For diagnosis, it is necessary to conduct an electrocardiogram (ECG) and Holter monitoring of an ECG and echocardiography. Differential diagnosis should be made with AF, which may be caused by other causes, as well as other rhythm and conduction disturbances. Successful treatment of DIAF is based on the principle of rapid recognition and immediate discontinuation of drugs (if possible), the use of which potentially caused the development of adverse drug reactions (ADR). The choice of management strategy: heart rate control or rhythm control, as well as the method of achievement (medication or non-medication), depends on the specific clinical situation. For the prevention of DIAF, it is necessary to instruct patients about possible symptoms and recommend self-monitoring of the pulse. It is important for practitioners to be wary of the risk of DIAF due to the variety of drugs that can potentially cause this ADR.

**Keywords:** drug-induced atrial fibrillation, adverse drug reactions, anticancer drugs, bisphosphonates, glucocorticoids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, immunosuppressants, local anesthetics, anabolic steroids, nicotine.

**For citation:** Ostroumova O.D., Chernyaeva M.S., Kochetkov A.I., Vorobieva A.E., Bakhteeva D.I., Korchagina S.P., Bondarets O.V., Boyko N.D., Sychev D.A. Drug-Induced Atrial Fibrillation / Atrial Flutter. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(6):e1-e18. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-11.

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): doctor@cherniaeva.ru

Received/Поступила: 04.08.2021

Accepted/Принята в печать: 28.09.2021

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) (синоним «мерцательная аритмия») – это наджелудочковая тахикардия, которая характеризуется быстрой и нерегулярной активацией предсердий без дискретной записи Р волны на электрокардиограмме (ЭКГ) [1]. Трепетание предсердий (ТП) – это одна из форм ФП, при которой происходит очень частое, но упорядоченное сокращение предсердий (до 200-440, чаще 240-340/мин) с равномерным или неравномерным проведением на желудочки. По клиническим проявлениям ТП мало отличается от ФП, однако характеризуется несколько большей стойкостью пароксизмов и большей резистентностью к антиаритмическим препаратам [2].

Несмотря на значимый прогресс в лечении пациентов с ФП, данная аритмия остается одной из основных причин инсульта, сердечной недостаточности (СН), внезапной смерти и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Наличие ФП ассоциируется с двукратным повышением риска смерти от всех причин у женщин и 1,5-кратным увеличением риска смерти от всех причин у мужчин [3-5]. Распространенность ФП составляет приблизительно 3% у взрослых в возрасте 20 лет и старше [6,7] и значительно увеличивается у пожилых людей [2,9]. Так, в возрастной группе 60-69 лет частота ФП достигает 6%, у лиц 70-89 лет – 9-14%, а в возрасте ≥90 лет – 22% [8]. Кроме того, в ближайшие годы прогнозируется резкое увеличение числа пациентов с ФП [1]. Распространенность ТП примерно в 10 раз меньше, чем ФП, но эти нарушения ритма часто сосуществуют [10,11].

В обновленных европейских рекомендациях по диагностике и лечению ФП от 2020 г. [1] и в российских рекомендациях по ФП 2020 г. [12] выделяют немодифицируемые (возраст, мужской пол, этническая принадлежность, генетические факторы) и модифицируемые (сахарный диабет, ожирение, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия [АГ], патология клапанного аппарата сердца, СН, курение, злоупотребление алкоголем и др.) факторы риска развития ФП. Различные этиологические факторы вызывают комплекс патофизиологических изменений в предсердиях и/или в области устьев легочных вен, включая формирование фиброза в ответ на растяжение камер, жировую инфильтрацию, воспаление, апоптоз,

некроз и гипертрофию миоцитов, сосудистое ремоделирование, ишемию, отложение амилоида, симпатическую гипериннервацию, дисфункцию ионных каналов и нарушения транспорта ионов  $Ca^{2+}$  [13,14].

В последнее время все больше внимания уделяется влиянию различных лекарственных средств (ЛС) на риск развития ФП или ТП. Несмотря на то, что ЛС уже давно признаны причиной развития других аритмий, таких как, например, синусовая брадикардия или *torsades de pointes*, впервые влияние ЛС на риск развития ФП/ТП было всесторонне рассмотрено лишь в 2004 г. C.S. van der Hooft и соавт. [15]. С тех пор ежегодно появляется новая информация о лекарственно-индуцированной (ЛИ) ФП/ТП [16]. ЛИФП/ТП может быть ассоциировано с приемом ЛС, оказывающих влияние на сердечно-сосудистую [17], бронхолегочную [15,16,18], центральную нервную системы [19], ЛИФП/ТП могут вызывать противоопухолевые ЛС [20], а также ЛС, влияющие на мочеполовую систему, бисфосфонаты, глюкокортикоиды (ГКС), нестероидные противовоспалительные ЛС, иммунодепрессанты, местные анестетики, анаболические стероиды, никотин и другие [21].

Цель работы – систематизация и анализ данных научной литературы о ЛС, применение которых может вызвать развитие ЛИФП/ТП, а также об эпидемиологии, патофизиологических механизмах, факторах риска, клинической картине, диагностике и дифференциальной диагностике, лечении и профилактике ЛИФП/ТП.

Препараты, прием которых ассоциируются с развитием ЛИФП/ТП, перечислены в табл. 1 [22-228].

## Эпидемиология

Распространенность ЛИФП/ТП не изучена. В ряде исследований выявлена частота развития ЛИФП/ТП при приеме отдельных ЛС, кроме того, для некоторых ЛС описаны клинические случаи возникновения ЛИФП/ТП, тем не менее, для многих ЛС частота развития ЛИФП/ТП остается неизвестной (см. табл. 1).

По данным некоторых авторов, частота ЛИФП на фоне приема противоопухолевых ЛС может достигать 32% для цисплатина [181-186], а сочетание лечения цисплатином с экстраплевральной пневмонэктомией может приводить к развитию ЛИФП до 66% случаев

Table 1. Medicines associated with the development of drug-induced atrial fibrillation and / or atrial flutter

Таблица 1. Лекарственные средства, прием которых ассоциируется с развитием лекарственно-индуцированных ФП и/или ТП

Лекарственное средство	Частота	Патофизиологический механизм	Уровень доказательности <sup>1</sup>
<b>ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы</b>			
<b>Кардиотонические ЛС</b>			
Аденозин [22-40]	1-12%	Способствует эктопической активности области устьев легочных вен; укорочению эффективного рефрактерного периода предсердий и развитие re-entry; повышению вегетативного и симпатического тонуса; замедлению внутрипредсердной проводимости; нарушению автоматизма и повышению возбудимости кардиомиоцитов	B
Добутамин [41-59]	0-18% ОШ 3,35 (95% ДИ 1,38-8,12)	Повышение внутриклеточного цАМФ, приводит к накоплению цитозольного Ca <sup>2+</sup> , вызывает деполаризацию в области устьев легочных вен и в ткани предсердий; ведет к укорочению эффективного рефрактерного периода предсердий и развитию re-entry; повышает симпатический тонус	A
Допамин [41,60]	23,3%	Повышение симпатического тонуса; замедление внутрипредсердной проводимости; укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий; нарушение обмена Ca <sup>2+</sup>	B
Левосимендан [58]	0-9,1%	Гипотензия (косвенно, за счет повышения симпатического тонуса)	A
Милринон [46, 61-66]	2,9-5% 28,9% после операции на сердце	Тот же, что у добутамина	A
<b>Антиаритмические ЛС</b>			
Амиодарон [67-72]	9%	По типу macro re-entry; амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз	B
Атенолол [73]	Нет данных	Неизвестен	C
Дигоксин [72-78]	Нет данных	Повышение вегетативного тонуса; замедление внутрипредсердной проводимости; нарушение автоматизма и повышение возбудимости кардиомиоцитов; укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий у пациентов с пароксизмальной формой ФП	C
Пропафенон [67, 79,80]	6%	По типу macro re-entry	C
Флекаинид <sup>2</sup> [79,81,82]	1,3%	Замедление внутрипредсердной проводимости; укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий; по типу macro re-entry	C
<b>Блокаторы кальциевых каналов</b>			
Верапамил [83-88]	5%	Повышение симпатического тонуса; сокращение предсердного рефрактерного периода; перегрузка левого предсердия у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией; индукция оксидативного стресса; гипотензия (косвенно, за счет повышения симпатического тонуса)	C
Дилтиазем [83, 84]	Нет данных		C
Нифедипин [89]	Клинический случай (n=1)	Сосудорасширяющее действие на периферическую сосудистую сеть провоцирует глубокий компенсаторный адренергический импульс	C
<b>Другие сердечно-сосудистые лекарственные средства</b>			
Ивабрадин [90-96]	1,3% ОШ 1,35 (95% ДИ 1,19-1,53) [55]; ОР 1,15 (95% ДИ 1,07-1,24) [57]; ОР 1,24 (95% ДИ 1,08-1,42) [58]	Неизвестен	A
Изосорбитамононитрат [15,73]	Нет данных	Неизвестен	C
Лозартан [73]	Нет данных	Неизвестен	C
Тиазидные диуретики (хлорталидон) [73, 97]	Описание клинических случаев (n=3)	Электролитный дисбаланс: гипокалиемия (вызывает эктопическую активность и сокращает продолжительность потенциала действия предсердий)	C
<b>Антиагреганты</b>			
Тикагрелор [98]	Описание клинического случая (n=1)	Увеличение концентрации аденозина в плазме (способствует эктопической активности области устьев легочных вен; укорочению эффективного рефрактерного периода предсердий и развитию re-entry; повышению вегетативного и симпатического тонуса; замедлению внутрипредсердной проводимости; нарушению автоматизма и повышению возбудимости кардиомиоцитов)	C

**Table 1. Medicines associated with the development of drug-induced atrial fibrillation and / or atrial flutter**

**Таблица 1. Лекарственные средства, прием которых ассоциируется с развитием лекарственно-индуцированных ФП и/или ТП (продолжение)**

Лекарственное средство	Частота	Патофизиологический механизм	Уровень доказательности <sup>1</sup>
<b>Противовоспалительные лекарственные средства</b>			
Ибупрофен [99]	Описание клинического случая (n=1)	Электролитный дисбаланс (гиперкалиемия)	C
ГКС: метилпреднизолон [100-109]	1,8%; ОР 2,49 (95% ДИ 1,56-3,97)	Задержка натрия и воды, что приводит к повышению АД; усиление транспорта ионов K <sup>+</sup> в клетку; укорочение потенциала действия миокарда предсердий	B
ГКС ингаляционный: флутиказона пропионат [110]	Описание клинического случая (n=1)	Неизвестен	C
Нестероидные противовоспалительные препараты [111-112]	ОР 1,44 (95% ДИ 1,08-1,91)	Неизвестен	B
Нестероидные противовоспалительные препараты: Неселективные ингибиторы ЦОГ-2 [112]	ОР 1,33 (95% ДИ 1,26-1,41)	Неизвестен	B
Нестероидные противовоспалительные препараты: Селективные ингибиторы ЦОГ-2 [112]	ОР 1,50 (95% ДИ 1,42-1,59)	Неизвестен	B
<b>Лекарственные средства, влияющие на центральную нервную систему</b>			
Атропин [113]	Описание клинических случаев (n=2)	Повышение симпатического тонуса	C
Ацетилхолин [114, 115]	16,6%	Повышение вегетативного тонуса; коронарная вазоконстрикция/тромбоз	B
Клозапин [116]	Описание клинического случая (n=1)	Неизвестен	C
Лакосамид [117,118]	1,5%	Неизвестен	A
Морфин [119-121]	ОР 4,37 (95% ДИ 3,56-5,36)	Гипотензия (косвенно, за счет повышения симпатического тонуса)	B
Морфин + кодеин [121]	ОШ 0,99 (95% ДИ 0,937-1,003)		B
Оланзапин [122-124]	Описание клинических случаев (n=3)	Повышение симпатического тонуса и снижение парасимпатического тонуса	C
Ондансетрон [125,126]	Описание клинических случаев (n=2)	Коронарная вазоконстрикция/тромбоз; угнетение рефлекса Бецоляда-Яриша	C
Палиперидон [12n=7]	Описание клинического случая (n=1)	Неизвестен	C
Суматриптан [128,129]	Описание клинических случаев (n=2)	Нарушение автоматизма и повышение возбудимости кардиомиоцитов; коронарная вазоконстрикция / ишемия миокарда	C
Тразодон [130]	Описание клинического случая (n=1)	Нарушения проводимости и возбудимости желудочков	C

**Table 1. Medicines associated with the development of drug-induced atrial fibrillation and / or atrial flutter**

**Таблица 1. Лекарственные средства, прием которых ассоциируется с развитием лекарственно-индуцированных ФП и/или ТП (продолжение)**

Лекарственное средство	Частота	Патофизиологический механизм	Уровень доказательности <sup>1</sup>
Трамадол [131]	ОШ 1,35 (95% ДИ 1,16,-1,57)	Не известен	B
Флуоксетин [132,133]	Описание клинических случаев (n=2)	Прямой кардиотоксический эффект, повышение уровня серотонина в центральной нервной системе (повышение тонуса блуждающего нерва)	C
<b>Противоопухолевые лекарственные средства</b>			
Алемтузумаб [134,135]	12,5%	Коронарная вазоконстрикция/тромбоз; высвобождение провоспалительных цитокинов; миокардит, перикардит; нарушения гомеостаза кальция	B
Гемцитабин+Винорелбин [136-140]	8,2%	Медленное внутрисердечное проведение; высвобождение провоспалительных цитокинов; фиброз/гипертрофия миокарда	B
Доксорубин [141-145]	5,8-13,8%	Усиление симпатических влияний; гипотония; развитие дилатационной кардиомиопатии; подавление экспрессии Cx43/Cx45 генов в сердце; СаМКII-опосредованная потеря Са <sup>2+</sup> ; подавление экспрессии Са <sup>2+</sup> -АТФ-азы саркоплазматического ретикулума; удлинение интервала QT на ЭКГ; продуцирование активных форм кислорода; митохондриальная дисфункция и апоптоз кардиомиоцитов	B
Доцетаксел [146]	Описание клинического случая (n=1)	Коронарная вазоконстрикция/тромбоз; сердечная недостаточность высвобождение провоспалительных цитокинов; гипотония (косвенно, за счет повышения симпатического тонуса)	C
Ибрутиниб [147-151]	3-12% ОР 4,69 (95% ДИ 2,17-7,64)	Торможение передачи сигнала по PI3K/AKT/mTOR-сигнальному пути в сердце	A
Интерлейкин-2 [152]	4,3%	Повышение концентрации цитокинов в плазме крови; миокардит, перикардит; гипотония (косвенно, за счет повышения симпатического тонуса)	B
Интерлейкин-2 + Интерферон-альфа [153]	4,3%	Повышение концентрации цитокинов в плазме крови	B
Интерлейкин-2 + Лимфокин-активированные киллеры [154]	8%	Повышение концентрации цитокинов в плазме крови; миокардит, перикардит; гипотония (косвенно, за счет повышения симпатического тонуса)	B
Ифосфамид [155]	10%	Неизвестен	B
Карбоплатин [156]	3,1%	Неизвестен	B
Леналидомид [157]	Нет данных	Клеточная пролиферация, апоптоз кардиомиоцитов	C
Мелфалан [158-163]	6,6-8,3% [158-161]; 1,7-22,5% [162,163] у пожилых	Электролитные нарушения	B
Митоксантрон [164]	1,4%	Снижение фракции выброса левого желудочка, развитие необратимой кардиомиопатии и сердечной недостаточности	B
Паклитаксел [165-169]	2% - ТП 0,18-1,7% ФП	Медленное внутрисердечное проведение; коронарная вазоконстрикция/тромбоз; сердечная недостаточность; высвобождение провоспалительных цитокинов; гипотония (косвенно, за счет повышения симпатического тонуса)	B
Ритуксимаб [170]	2,5%	Высвобождение провоспалительных цитокинов	B
Сорафениб/ Сунитиниб [171]	Описание клинического случая (n=1)	Удлинение интервала QTc на ЭКГ, снижение концентрации NO, увеличение продукции эндотелина-1, ингибирование 5'АМФ-активируемой протеинкиназы и К <sup>+</sup> каналов, усиление накопления липидов, продуцирование активных форм кислорода, митохондриальные нарушения и апоптозкардиомиоцитов; коронарная вазоконстрикция/тромбоз; сердечная недостаточность; фиброз/гипертрофия миокарда	C
Тамоксифен [172]	ОР 1,73 (95% ДИ 1,01-2,98)	Неизвестен	A
Трастузумаб [173-176]	19,9%	Повышенная продукция активных форм кислорода в миокарде, апоптоз кардиомиоцитов, изменения в ультраструктуре клетки, окислительный стресс, блокирование межклеточной сигнализации белка ErbB2-ErbB4; сердечная недостаточность	B

**Table 1. Medicines associated with the development of drug-induced atrial fibrillation and / or atrial flutter**  
**Таблица 1. Лекарственные средства, прием которых ассоциируется с развитием лекарственно-индуцированных ФП и/или ТП (продолжение)**

<b>Лекарственное средство</b>	<b>Частота</b>	<b>Патофизиологический механизм</b>	<b>Уровень доказательности<sup>1</sup></b>
Фторурацил [177,178]	0,4%	Коронарная вазоконстрикция/тромбоз; ишемически-реперфузионные повреждения миокарда; сердечная недостаточность; высвобождение провоспалительных цитокинов; миокардит, перикардит; гипотония (косвенно, за счет повышения симпатического тонуса)	B
Цетуксимаб+ Цисплатин [179]	4,7%	Неизвестен	B
Циклофосфамид [175,180]	2,2%	Миокардит, перикардит	B
Цисплатин [181-187]	6,6-32% [181-186]; до 66% [187] в сочетании с экстраплевральной пневмонэктомией	Дисфункция левого желудочка, снижение сократимости миокарда, дисфункция митохондрий, усиление эндоплазматического ретикулярного стресса, апоптоз кардиомиоцитов, продукция активных форм кислорода, воспаление, активация ФНО-α и NF-κB (транскрипционный фактор NF-κB); электролитные нарушения	B
<b>Бронхолитические лекарственные средства</b>			
Аминофиллин/ Теофиллин [188-193]	5,4-8,3%	Нарушение автоматизма и повышение возбудимости кардиомиоцитов	B
Теофиллин + Ципрофлоксацин [194-197]	9,1%	Межлекарственное взаимодействие приводит к повышению уровня концентрации теофиллина в сыворотке крови, особенно, у пациентов старше 60 лет. Нарушение автоматизма и повышение возбудимости кардиомиоцитов	B
Ипратропия бромид [197]	Описание клинического случая (n=1)	Неизвестен	C
Кленбутерол [198]	Описание клинического случая (n=1)	Неизвестен	C
Псевдоэфедрин [199]	Описание клинических случаев (n=3)	Неизвестен	C
Сальбутамол [200]	Описание клинического случая (n=1)	Повышение симпатического тонуса	C
Салметерол [201]	0,9% (95% ДИ 0,1-3,1)	Неизвестен	A
Тиотропия бромид [202]	1,7 на 100 человеко-лет	Неизвестен	B
Формотерол/ Салметерол [202]	2,41 на 100 человеко-лет	Неизвестен	B
<b>Лекарственные средства, влияющие на мочеполовую систему</b>			
Варденафил [203]	Описание клинического случая (n=1)	Сокращение продолжительности потенциала действия предсердий/эффективного рефрактерного периода; повышение симпатического тонуса; гипотензия (косвенно, за счет повышения симпатического тонуса)	C
Гексопреналин [204]	Описание клинического случая (n=1)	Сокращение продолжительности потенциала действия предсердий/эффективного рефрактерного периода; повышение симпатического тонуса	C
Йохимбина гидрохлорид [205]	Описание клинического случая (n=1)	Норадренергическая блокада альфа-2- адренергических рецепторов в центральной нервной системе	C
Силденафил [206,207]	Описание клинических случаев (n=2)	Сокращение продолжительности потенциала действия предсердий/эффективного рефрактерного периода; повышение симпатического тонуса; гипотензия (косвенно, за счет повышения симпатического тонуса)	C

**Table 1. Medicines associated with the development of drug-induced atrial fibrillation and / or atrial flutter**

**Таблица 1. Лекарственные средства, прием которых ассоциируется с развитием лекарственно-индуцированных ФП и/или ТП (продолжение)**

Лекарственное средство	Частота	Патофизиологический механизм	Уровень доказательности <sup>1</sup>
<b>Иммунодепрессанты</b>			
Азатиоприн [208-210]	Описание клинических случаев (n=3)	Неизвестен	C
Метотрексат/ Этанерцепт [211]	Описание клинического случая (n=1)	Нарушения гомеостаза ионов кальция	C
Финголимод [212,213]	0,5%	Укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий	B
Циклоспорин [214,215]	Описание клинических случаев (n=2)	Неизвестен	C
<b>Местные анестетики</b>			
Бупивакаин [216]	Описание клинического случая (n=1)	Медленное внутрисердечное проведение; уменьшение продолжительности предсердного потенциала действия предсердий/эффективного рефрактерного периода предсердий	C
<b>Бисфосфонаты</b>			
Алендронат [217-220]	0,5% ОР 1,86 (95% ДИ 1,09-3,15) [217]; ОР 1,58 (95% ДИ 1,07-2,33) [218]; ОР 1,97 (95% ДИ 1,59-2,43) [219]	Медленное внутрисердечное проведение; фиброз/гипертрофия миокарда; нарушения гомеостаза кальция; высвобождение провоспалительных цитокинов; электролитные нарушения	A
Золедроновая кислота [221,222]	0,8-2,2%		A
<b>Другие лекарственные средства</b>			
Анаболические стероиды [223,224]	Описание клинических случаев (n=2)	Фиброз/гипертрофия миокарда; повышение симпатического тонуса	C
Кофеин [225]	Нет данных	Симпатомиметические эффекты в результате повышения уровня катехоламинов	C
Никотин [226-228]	Описание клинических случаев (n=3)	Повышение автоматизма предсердий; сокращение продолжительности потенциала действия предсердий/эффективного рефрактерного периода; повышение симпатического тонуса; фиброз/гипертрофия миокарда; сердечная недостаточность	C

<sup>1</sup> Определение уровня доказательств [16]: уровень А – данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; уровень В – данные нерандомизированных клинических исследований, проспективных обсервационных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований типа «случай-контроль», метаанализа (-ов) и / или post-hoc исследований; уровень С – публикация (-и) клинического случая или серий случаев; <sup>2</sup> Лекарственное средство не зарегистрировано в РФ для применения.

5'АМФ – 5'аденозинмонофосфат, АД – артериальное давление, АТФ-аза – аденозинтрифосфатаза, ГКС – глюкокортикоиды, ДИ – доверительный интервал, ЛС – лекарственное(-ые) средство(-а), ОР – относительный риск, ОШ – отношение шансов, ТП – трепетание предсердий, ФНО-α – фактор некроза опухоли-альфа, ФП – фибрилляция предсердий, цАМФ – циклический аденозинмонофосфат, ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2, ЭКГ – электрокардиограмма, АКГ – протеинкиназа В, СаМКII – Ca<sup>2+</sup>/кальмодулин-зависимая протеинкиназа II, Сх43/Сх45 – коннексоны 43 и 45, ErbB2-ErbB4 – рецептор эпидермального фактора роста человека (тип 2 и тип 4), mTOR – мишень рапамицина млекопитающих, NF-κB – ядерный фактор κB, NO – оксид азота, PI3K – ферменты фосфоинозитид-3-киназа, K<sup>+</sup> – ионы калия, Ca<sup>2+</sup> – ионы кальция.

[187]. Лечение мелфаланом пожилых больных может приводить к развитию ЛИФП в 22% случаев [162,163] и в 6,6-8,3% случаев – у пациентов разных возрастных групп [158-161]. ЛИФП может возникнуть при лечении трастузумабом – в 19,9% случаев [173-176], доксорубицином – в 13,8% [141-145], ибрутинибом – в

12% [147-151], алемтузумабом – в 12,5% [134,135], ифосфамидом – в 10% случаев [155]. Частота развития ЛИФП на фоне приема ЛС для лечения заболеваний бронхолегочной системы максимальна на фоне приема теофиллина или аминофиллина – до 8,3% [188-193].

Среди кардиотонических ЛС частота ЛИФП достигает 23,3% для допамина [41,60], 18% – для добутамина [41-59] и 12% – для аденозина [22-40]. Известно, что прием антиаритмических ЛС способен также провоцировать развитие ЛИФП: пропafenона – в 6% случаев [67,79,80], амиодарона – в 9% [67-72] и флекаинида (не зарегистрирован в Российской Федерации для применения) – в 1,3% случаев [79,81,82]. Кроме того, в литературе существуют данные том, что прием других ЛС, применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, ассоциирован с развитием ЛИФП, достигая 5% для верапамила [83-88] и 1,3% – для ивабрадина [90-96]. Опубликованы клинические случаи возникновения ЛИФП на фоне терапии тикагрелором [98], тиазидными диуретиками [73,97], нифедипином [89].

Риск возникновения ЛИФП также повышен при приеме противовоспалительных ЛС – метилпреднизолона (относительный риск [ОР] 2,49, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,56-3,97) [100-109] и нестероидных противовоспалительных средств (ОР 1,50, 95% ДИ 1,42-1,59) [112], а также при приеме ЛС, влияющих на центральную нервную систему: для морфина – ОР 4,37 (95% ДИ 3,56-5,36) [119-121], для трамадола – отношение шансов (ОШ) 1,35 (95% ДИ 1,16,-1,57) [131]. Частота развития ЛИФП при введении ацетилхолина может достигать 16,6% [114,115], для других ЛС, влияющих на центральную нервную систему (клозапин, оланзапин, ондансетрон, палиперидон, суматриптан, тразодон, флуоксетин), описаны лишь отдельные клинические случаи возникновения ЛИФП/ТП.

Реже встречается ЛИФП на фоне приема бисфосфонатов (в 2,2% случаев на фоне лечения золедроновой кислотой) [217-222]. Для ряда групп ЛС (ЛС, влияющие на мочеполовую систему [203-207], иммунодепрессанты [208-215], анестетики [216] и другие [223-228]) описаны лишь отдельные клинические случаи возникновения ЛИФП/ТП.

### **Патофизиологические механизмы**

Механизмы, при помощи которых отдельные ЛС вызывают ФП или ТП, суммированы в табл. 1, однако не для всех ЛС в настоящее время они известны, поэтому данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Как правило, ФП развивается вследствие воздействия фокальных триггеров электрической нестабильности миокарда, находящихся в области устьев легочных вен, что приводит к нарушению образования импульса, или в результате распространения множества независимых мелких волн возбуждения по сократительному миокарду предсердий (в том числе, с формированием феномена re-entry), приводя, в свою оче-

редь, к нарушению проводимости импульса [229]. Вышеуказанные механизмы не являются сугубо изолированными и могут сочетаться друг с другом. В соответствии с теорией множественных волн, становление ФП происходит по мере непрерывного и, вероятно, хаотического распространения в миокарде предсердий волн возбуждения из нескольких независимых эктопических триггерных зон [18]. В том случае, если количество фронтов волн не уменьшается ниже порогового уровня, создаются предпосылки для персистенции ФП. Согласно модели феномена re-entry ее функционирование зависит как минимум от двух важнейших параметров: возбудимости миокарда предсердий и его эффективного рефрактерного периода [18]. Количество одновременно сосуществующих в единицу времени волн возбуждения определяется массой миокарда предсердий и длиной волны (длина волны есть произведение скорости проведения и эффективного рефрактерного периода) [18]. Соответственно, число волн возбуждения будет больше, и вероятность непрерывного функционирования очага(-ов) re-entry и риск дебюта и персистенции ФП будет выше, если проводимость миокарда предсердий ниже, его масса больше, эффективный рефрактерный период меньше и длина волн короче [230,231]. Длина волны влияет и на развитие ТП, которое можно рассматривать как тахикардию по типу macro re-entry. В данной ситуации цепь macro re-entry включает в себя межпредсердную перегородку, боковую стенку предсердия и кавотрикуспидальный перешеек между кольцевым пространством трехстворчатого клапана и нижней поллой веной [229].

Для инициирования ФП в виде пароксизмальной формы требуется триггерный импульс. В дальнейшем для поддержания ФП и перехода ее в персистирующую и затем в перманентную форму необходимо, чтобы триггерные импульсы сначала трансформировались в функциональные очаги re-entry, а в последующем стали уже фиксированными, формируя электрофизиологический субстрат, что возможно уже при наличии структурного ремоделирования сердца [232]. Теоретически ЛИФП может возникать посредством фармакологической стимуляции, которая способствует либо образованию эктопических импульсов, либо ведет к модуляции основного субстрата за счет сокращения длины волн возбуждения в сердечной мышце, которые исходно зависят от проводимости миокарда предсердий и его эффективного рефрактерного периода [73].

Основные состояния, которые могут предрасполагать к развитию ФП, включают активацию вегетативной нервной системы, местное или системное воспаление, фиброз и растяжение миокарда предсердий. Так, например, известно, что дебюту пароксизмальной ФП часто предшествуют кратковременные изменения ве-

гетативного тонуса [233]. Как парасимпатическая, так и симпатическая активация изменяют внутриклеточную кальциевую динамику и могут сокращать продолжительность потенциала действия и рефрактерность миокарда, а катехоламины – способствовать развитию ранней и отсроченной постдеполяризации [234,235]. Например, известно, что во время симпатовагальной стимуляции снижается реполяризация предсердий на фоне транзиторного повышения кальциевого тока, что может предрасполагать к ранней постдеполяризации и служить триггером электрической нестабильности [234,235]. Результатом этого является эктопическое возбуждение в устьях легочных вен [234,235]. Помимо этих нейрогормональных влияний, к проаритмогенным эффектам ведут структурные изменения в предсердиях и нарушения в механике последних. В экспериментальных моделях механо-электрическая обратная связь, ассоциированная с растяжением предсердий, была связана с изменениями в периоде их рефрактерности. Кроме того, фиброз миокарда предсердий может существенно модулировать их проводимость вплоть до развития проаритмического феномена re-entry. Таким образом, ФП может быть результатом ряда процессов, которые являются следствием основного патофизиологического состояния, и на которые оказывают влияние сопутствующие факторы риска. Многие ЛС, которые связаны с повышением риска развития ФП, модифицируют эти факторы риска или влияют на состояния, лежащие в основе патофизиологического механизма развития ФП [73].

В развитии ЛИФП обсуждается [18] роль множества механизмов, среди них – прямое воздействие ЛП на электрофизиологические свойства миокарда предсердий (в виде усиления эктопической электрической активности, замедления атриальной проводимости, укорочение эффективного рефрактерного периода и/или потенциала действия), прямое повреждение миокарда (фиброз, гипертрофия, ишемия, СН, нарушение сопряжения кальций-зависимых процессов, индукция воспаления и, соответственно, миокардита, перикардита), влияние на тонус его симпатической и парасимпатической иннервации, стимуляция высвобождения провоспалительных цитокинов, потенцирование оксидативного стресса и ионного дисбаланса. В дополнение к этому ЛС могут усиливать изначально существующие электрические нарушения в миокарде (например, при наличии исходной суправентрикулярной экстрасистолии) посредством его электрофизиологического и структурного ремоделирования [18].

Механизмы развития ФП и ТП на фоне приема противоопухолевых ЛС очень подробно описали X. Yang с соавт. [176]. В числе этих механизмов – электрофизиологическое ремоделирование миокарда, воспаление, иммунный ответ, а также продукция ак-

тивных форм кислорода и апоптоз [236,237]. Влияние противоопухолевых ЛС на электрофизиологическое ремоделирование может происходить за счет нарушения оттока  $K^+$  из клетки и работы  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$  каналов. Эти изменения приводят к укорочению потенциала действия и сокращению предсердного рефрактерного периода и, следовательно, к индукции ФП [238]. В значительной степени электрофизиологическое ремоделирование также может быть связано с перегрузкой кардиомиоцитов ионами  $Ca^{2+}$  в результате их высвобождения из саркоплазматического ретикулума во время диастолы, что является ключевым звеном в инициации ФП [239-246].  $Ca^{2+}$ /кальмодулин-зависимая протеинкиназа II (CaMKII) играет жизненно важную роль в развитии ФП, регулируя ионные каналы кардиомиоцитов и кальмодулин [242,247], а прием некоторых противоопухолевых ЛС может вызывать CaMKII-опосредованную утечку  $Ca^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума и, следовательно, приводить к развитию ФП [248].

В контексте применения противоопухолевых ЛС, следует отметить, что в инициации, поддержании и прогрессировании ФП хорошо изучена роль воспаления [249]: повышение уровня ряда медиаторов воспаления приводит к электрическому и структурному ремоделированию миокарда, среди них С-реактивный белок, интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ-2, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и др. [250,251]. С другой стороны, к структурному ремоделированию предсердий может приводить системное воспаление, которое непосредственно связано с онкологической патологией в результате нарушения гомеостаза ФНО- $\alpha$ , транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells) и фактора торможения миграции макрофагов [252]. NF- $\kappa$ B, являясь редокс-чувствительным фактором транскрипции, вызывает воспаление и структурное ремоделирование путем активации ФНО- $\alpha$ , индуцируемого синтазой оксида азота и ИЛ- $\beta$  [253]. Для ряда противоопухолевых ЛС была выявлена кардиотоксичность через активацию ФНО- $\alpha$  и NF- $\kappa$ B [254], а также в результате изменения экспрессии некоторых цитокинов, таких как ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , что в свою очередь способствует развитию ФП [255].

Прием некоторых противоопухолевых ЛС может запускать механизм окислительного стресса в результате продуцирования супероксид-аниона ( $O_2^{\cdot-}$ ), пероксида водорода ( $H_2O_2$ ) и гидроксильных радикалов ( $OH^{\cdot}$ ) через серию процессов переноса электронов под действием различных редуктаз и NADH-дегидрогеназ [256,257]. Эти свободные радикалы вызывает митохондриальное и микросомальное перекисное окисление липидов, которое повреждает различные клетки организма, включая кардиомиоциты. Производство

активных форм кислорода является одним из основных факторов кардиотоксических побочных эффектов, в том числе, противоопухолевых ЛС. Например, увеличение продукции активных форм кислорода находит свое отражение в повреждении митохондриальной ДНК, подавлении образования оксида азота (NO), в изменении экспрессии генов и нарушении баланса процессов аутофагии [258,259].

Биологическая роль процессов апоптоза заключается в элиминации старых и дефектных (поврежденных, мутантных, инфицированных) клеток и поддержании многих клеточных функций. Окислительный стресс повышает чувствительность организма к воздействию неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды и усугубляет последствия их влияния [260]. Это не только связано с возникновением и развитием различных заболеваний, но также имеет тесную связь с апоптозом [261], причем, в этом процессе главную роль играют ионы  $Ca^{2+}$ . Противоопухолевые препараты стимулируют формирование окислительного стресса в кардиомиоцитах, приводя к накоплению активных форм кислорода в их цитоплазме, что открывает рианодин-чувствительные каналы (класс кальциевых каналов) в саркоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов с высвобождением массивного пула ионов  $Ca^{2+}$  во внутриклеточную среду. В таких условиях система элиминации ионов  $Ca^{2+}$  из кардиомиоцитов выходит из строя, что еще больше увеличивает внутриклеточную концентрацию  $Ca^{2+}$  [262]. Повышение концентрации ионов  $Ca^{2+}$  во внутриклеточной среде кардиомиоцитов сначала вызывает изменения потенциала митохондриальной мембраны, а затем – митохондриальный отек и разрыв наружной мембраны, что приводит к высвобождению цитохрома С и факторов, индуцирующих апоптоз, запуская тем самым непосредственно апоптоз кардиомиоцитов [263].

Предложены потенциальные механизмы развития ФП и на фоне других ЛС [264]. Так, препараты, стимулирующие  $\beta$ -адренорецепторы, реализуют такое влияние за счет укорочения эффективного рефрактерного периода миокарда предсердий, увеличения содержания циклического аденозинмонофосфата и кальция в цитозоле, повышения автоматизма клеточных элементов сердца и потенцирования постдеполяризации области устья легочных вен [264]. Аденозин сходным образом укорачивает эффективный рефрактерный период предсердий и стимулирует эктопическую активность в зоне устьев легочных вен. Алкоголь усиливает способствует гиперсимпатикотонии, укорачивает эффективный рефрактерный период, увеличивает электромеханическую задержку между предсердиями, а также может повышать тонус блуждающего нерва. Эффекты бисфосфонатов в контексте ЛИФП требуют дальнейшего изучения, однако считается, что эти ЛС,

в дополнение к укорочению рефрактерного периода и потенциала действия, могут вести к высвобождению провоспалительных цитокинов, а амиодарон может приводить к ЛИФП через развитие тиреотоксикоза [264].

### Факторы риска

Общие факторы риска развития ЛИФП или ТП окончательно не установлены, и в настоящее время продолжают изучаться, тем не менее, существуют данные о факторах риска развития ЛИФП/ТП на фоне терапии отдельными ЛС. Так, результаты исследования S. Strickberger и соавт. [22] показали, что примерно у 10% пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта при рецидивировании пароксизмальной наджелудочковой тахикардии внутривенное введение аденозина чаще сопровождается возникновением ЛИФП. Было отмечено, что после купирования пароксизмальной наджелудочковой тахикардии введением аденозина у пациентов, у которых затем возникла ФП, на фоне приема аденозина статистически значимо чаще встречались преждевременные предсердные комплексы (в 100% случаев) по сравнению с больными, у которых ЛИФП не развивалась (58% случаев,  $p < 0,001$ ), следовательно, их наличие, по мнению авторов, может являться предиктором ФП, вызванной приемом аденозина. В то же время по данным этого исследования ЛИФП на фоне введения аденозина не ассоциирована с полом или возрастом пациентов, наличием ФП/ТП в анамнезе, а также с типом аритмии, по поводу которой был назначен аденозин.

Независимые факторы риска для ФП, вызванной приемом добутамина, включают возраст (ОШ 1,37 на каждые 10 лет; 95% ДИ 1,13-1,65), наличие ФП в анамнезе (ОШ 18,4; 95% ДИ 12,2-27,7), а также наличие в анамнезе одновременно ФП и СН (ОШ 7,98; 95% ДИ 4,11-15,5) [59]. Факторы риска для развития ФП, возникающей во время проведения стресс-эхокардиографии на фоне приема добутамина, включают АГ, гипертрофию миокарда левого желудочка, увеличение диаметра левого предсердия, наличие митральной регургитации [43,59]. Самым сильным предиктором индуцированной добутином ФП является наличие ФП в анамнезе [43,59].

Увеличение размера левого предсердия ( $> 40$  мм) может быть фактором риска развития вызванного приемом амиодарона ТП, тогда как возраст, пол, наличие структурных заболеваний сердца, функция левого желудочка или продолжительность исходно существующей ФП не оказывали влияния на риск ее развития [67].

Риск развития новых случаев ФП на фоне применения высоких доз ГКС повышен у пациентов с такой сопутствующей патологией, как бронхиальная астма,

хроническая обструктивная болезнь легких (ОШ 4,02; 95% ДИ 2,07-7,81), ревматические, аллергические заболевания или гемобластозы (ОШ 7,90; 95% ДИ 4,47-13,98) [108].

### **Клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика**

**Клиническая картина.** Симптомы ЛИФП/ТП идентичны таковым при ФП/ТП другого генеза и обусловлены выраженностью тахикардии и влиянием на параметры центральной гемодинамики (уровень артериального давления и сердечный выброс). К ним относятся [16]: усталость, ощущение сердцебиения, головокружение, одышка, гипотония, боль в грудной клетке (особенно, если у пациента имеется ишемическая болезнь сердца), симптомы СН, предобморочные состояния, обмороки. По большому счету симптомы ЛИФП/ТП неотличимы друг от друга (и от ряда других тахикардий).

Время дебюта ЛИФП/ТП варьирует в зависимости от конкретного ЛС. Например, индуцированная аденозином ФП/ТП, начинается в течение 1 мин после его введения [24], ТП, индуцированное амиодароном или пропafenоном, возникает в среднем через  $5 \pm 5,5$  мес после начала лечения данными препаратами, в то время как ТП, индуцированное флекаинидом (не зарегистрирован в РФ для применения), было зарегистрировано в среднем уже через 2 мес после иницирования терапии [67,81].

Продолжительность эпизодов ЛИФП/ТП также различается при приеме конкретных ЛС: в случае ФП, связанной с приемом альбутерола, эпизод длился несколько часов, тогда как ТП, связанное с приемом амиодарона или пропafenона может потребовать специального лечения для купирования приступа аритмии [81,265].

Симптомы, обусловленные развитием ЛИФП/ТП, потенциально могут вызвать необходимость госпитализации пациента, в том числе, в реанимационное отделение, хотя о длительном пребывании в стационаре в результате возникновения ЛИФП/ТП в литературных источниках не сообщается. Теоретически ЛИФП может привести к развитию инсульта, однако таких данных в настоящее время в литературе также не представлено, так же, как и не сообщается о летальных исходах в связи с развитием ЛИФП/ТП [16].

**Диагностика.** Для диагностики ЛИФП/ТП и в целом для диагностики ФП/ТП необходимо проведение ЭКГ и холтеровского мониторирования ЭКГ, а также эхокардиографии для исключения структурной патологии сердца и оценки систолической и диастолической функции миокарда [16]. Для выявления именно лекарственно-индуцированного характера ФП/ТП необходимо установить временную связь с приемом подозреваемого

препарата, и, если в случае с ФП, связанной с приемом аденозина, такая связь очевидна [17], то в других случаях необходим тщательный сбор фармакологического анамнеза по специальным алгоритмам [16, 266].

**Дифференциальный диагноз** следует проводить с ФП/ТП, обусловленными другими причинами, а также другими нарушениями ритма и проводимости (синусовой тахикардией, предсердной тахикардией, атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардией, функциональной тахикардией и желудочковой тахикардией) [16]. Наличие ЛИФП/ТП более вероятно при назначении тех ЛС, которые, согласно инструкции по медицинскому применению и/или по литературным данным, могут вызвать развитие ФП/ТП, особенно у пациентов, которые не имеют факторов риска развития ФП/ТП, не связанных с приемом ЛС (например, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, СН, порок сердца или гипертиреоз), или у тех, кто перенес операцию на грудной клетке в предшествующие 2-5 дней.

**Лечение.** Для лечения ЛИФП/ТП необходимо прекратить прием ЛС, предположительно вызвавшего ФП/ТП, если это возможно [16]. В ряде случаев ФП, вызванная аденозином, купировалась, спонтанно-синусовый ритм восстанавливался в 67% случаев, и лишь только в 33% случаев требовалось проведение кардиоверсии [22], поэтому в случае ФП, связанной с приемом аденозина, специального лечения может не потребоваться. Пациентам, у которых синусовый ритм не восстановился спонтанно, рекомендуется медикаментозная кардиоверсия [229]. ЛС для медикаментозной кардиоверсии включают амиодарон и пропafenон, а также дофетилид, флекаинид и ибутилид (не зарегистрированы в РФ для применения) [1,16]. Если ФП была вызвана ЛС, блокирующим натриевые каналы (амиодарон, пропafenон или флекаинид (не зарегистрирован в РФ для применения)), для восстановления синусового ритма рекомендуется электрическая кардиоверсия или в/в введение ибутилида (не зарегистрирован в РФ для применения). Пациентам с сохраненной фракцией выброса левого желудочка можно вводить  $\beta$ -адреноблокаторы или блокаторы кальциевых каналов (БКК) внутривенно. Из БКК предпочтение отдается дилтиазему, а не верапамилу из-за более низкого риска симптоматической гипотонии [267]. У пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка следует избегать внутривенного введения БКК и  $\beta$ -адреноблокаторов из-за высокого риска развития декомпенсации СН, им рекомендуют внутривенное введение дигоксина или амиодарона [229]. У пациентов с тахисистолической формой ФП, у которых медикаментозная пульс-урежающая терапия оказалась неэффективна, показана электрическая кардиоверсия [1].

Следует помнить, что если пароксизм ФП продолжается более 48 ч или длительность эпизода ФП неизвестна, до проведения электрической или медикаментозной кардиоверсии пациентам необходимо выполнить чрезпищеводную эхокардиографию для исключения наличия тромба в полости левого предсердия [1, 16]. Необходимо отметить, что эффективность медикаментозной антиаритмической терапии при ЛИФП/ТП в специальных исследованиях не изучалась, но, если медикаментозная антиаритмическая терапия не привела к восстановлению синусового ритма необходима электрическая кардиоверсия [16].

У пациентов с ФП, у которых развивается ТП, индуцированная амиодароном или пропafenоном, для купирования использовалась радиочастотная катетерная абляция перешейка между трикуспидальным кольцом и нижней полой веной, позволяя пациентам оставаться на антиаритмической лекарственной терапии для продолжения лечения ФП [67, 72]. С.Т. Tai и соавт. [67] сообщили об успешной радиочастотной катетерной абляции для лечения ЛИФП у 90-100% пациентов: пароксизмы не рецидивировали у 14 из 15 пациентов в течение 1 года наблюдения.

Если ЛИФП/ТП является результатом передозировки теofilлина, можно назначить активированный уголь [268], в качестве альтернативы может быть проведен постоянный гемодиализ с фильтрацией [192].

Наличие кардиотоксических эффектов на фоне применения противоопухолевых ЛС требует мультидисциплинарного подхода, необходимо совместное ведение пациента кардиологом и онкогематологом (в зарубежной литературе – Cardio-Onco-Hematology Team) [269]. Для снижения частоты возникновения ФП на фоне приема противоопухолевых ЛС необходимо выявлять и корректировать факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также диагностировать и лечить сопутствующие заболевания, ассоциированные с повышенным риском развития ФП. Ни наличие ФП (в настоящий момент или в анамнезе), ни наличие факторов риска развития ФП не являются противопоказаниями для лечения противоопухолевыми ЛС, но в такой ситуации необходимо более частое мониторирование состояния пациента на предмет развития кардиотоксических нежелательных реакций, особенно, для пациентов с уже диагностированной ФП. Пациенты с впервые диагностированной ФП должны быть незамедлительно обследованы кардиологом и онкогематологом для выработки оптимальной стратегии лечения, чтобы предотвратить перерывы в терапии онкологического заболевания. При этом для большинства пациентов, проходящих активную терапию онкологического заболевания, стратегия контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) считается более предпочтительной, чем стратегия контроля ритма, по-

скольку восстановление ритма в этот период редко бывает успешным [269].

Варианты медикаментозного лечения ЛИФП/ТП [16, 229] включают:

- амиодарон<sup>1</sup> – нагрузочная доза: 150 мг внутривенно в течение 10 мин; поддерживающая инфузия: 1 мг/мин непрерывная инфузия внутривенно в течение 6 ч, 0,5 мг/мин непрерывная инфузия внутривенно в течение 18 ч.
- флекаинид<sup>1</sup> (не зарегистрирован в РФ для применения) – 200-300 мг разовая пероральная доза;
- ибутилид (не зарегистрирован в РФ для применения) – 1 мг в/в в течение 10 мин; повторить со второй дозой 1 мг через 10 мин после первой дозы, если ФП сохраняется;
- пропafenон<sup>1</sup> – 600 мг однократная пероральная доза.

При решении вопроса о назначении антитромботической терапии следует руководствоваться показателями шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, тем не менее, лечение должно быть строго индивидуальным с учетом риска развития кровотечений [1]. Терапия антагонистами витамина К (АВК) обычно проблематична из-за сложности обеспечения стабильных значений международного нормализованного отношения и риска межлекарственных взаимодействий. Для пациентов с механическими сердечными клапанами или ревматическим митральным стенозом средней и тяжелой степени тяжести решение о продолжении лечения АВК или о переходе на длительную внутривенную терапию антикоагулянтами следует принимать в индивидуальном порядке. Информации об использовании прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) при возникновении ЛИФП обнаружить не удалось, однако ПОАК считаются относительно безопасными и могут быть препаратами выбора у пациентов с неклапанной ФП. Выбор конкретного ПОАК должен быть также строго индивидуален для каждого пациента, при этом необходимо учитывать потенциальные межлекарственные взаимодействия, наличие сопутствующих заболеваний, возраст пациента и скорость клубочковой фильтрации [270, 271]

**Профилактика.** Конкретные меры профилактики для предотвращения ЛИФП/ТП не определены. Пациенты, принимающие ЛС, которые могут вызывать ЛИФП/ТП, должны быть проинструктированы о том, что данное ЛС в редких случаях может привести к ускорению сердечного ритма (учащению пульса), по-

Примечание: <sup>1</sup> если причиной ЛИФП является препарат, блокирующий натриевые каналы (амиодарон, пропafenон или флекаинид (не зарегистрирован в РФ для применения), необходимо избегать использования для купирования приступов ЛС, блокирующих натриевые каналы. В этом случае необходимо назначать электрическую кардиоверсию или внутривенное введение ибутилида (не зарегистрирован в РФ для применения).

явлению ощущения «неровного» биения сердца, перебоев в работе сердца. Пациентам следует рекомендовать измерять свой пульс ежедневно, также им следует дать указание проконсультироваться с врачом, если ЧСС увеличивается до 100-120 уд/мин и/или если они ощущают учащенное сердцебиение, головокружение, усталость, слабость, нехватку воздуха или боли в груди и/или если у них появились обмороки [16].

## Заключение

Таким образом, анализ данных, имеющихся в литературе, показал, что разные группы ЛС могут вызывать ЛИФП/ТП. Чаще всего ЛИФП/ТП возникает на фоне приема противоопухолевых ЛС, ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы и бронхолегочной системы. Реже ЛИФП/ТП возникает на фоне приема противовоспалительных ЛС, иммунодепрессантов, бисфосфонатов, ЛС, влияющих на мочеполовую систему и других групп ЛС.

Механизмы, при помощи которых ЛС вызывают ФП или ТП, известны не для всех ЛС, поэтому данный вопрос требует дальнейшего изучения, т. к. многие ЛС, которые связаны с повышением риска ФП, формируют классические факторы риска развития ФП или влияют на состояния, лежащие в основе патофизиологического механизма развития ФП.

Основные факторы риска развития ЛИФП или ТП окончательно не установлены и в настоящее время продолжают изучаться, тем не менее, существуют данные о факторах риска развития ЛИФП/ТП на фоне терапии отдельными ЛС. У пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта при рецидивировании пароксизмальной наджелудочковой тахикардии внутривенное введение аденозина чаще сопровождается возникновением ЛИФП. Самым сильным предиктором ФП, индуцированной добутамином, является наличие ФП в анамнезе, для развития ФП на фоне приема добутамина, возникающей во время проведения стресс-эхокардиографии, факторами риска могут стать: АГ, гипертрофия миокарда левого желудочка, увеличение диаметра левого предсердия или наличие митральной регургитации. ФП, связанная с приемом амиодарона, чаще встречается при увеличении размеров левого предсердия (>40 мм). Риск развития новых случаев ФП на фоне применения высоких доз ГКС повышен у пациентов с такой сопутствующей патологией, как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, ревматические, аллергические заболевания или гемобласты.

Симптомы ЛИФП/ТП идентичны таковым при ФП/ТП другого генеза, и обусловлены выраженностью тахикардии и влиянием на параметры центральной гемодинамики (уровень артериального давления и сердечный выброс). Для диагностики ЛИФП/ТП, так же, как и в целом для диагностики ФП/ТП необходимо проведение ЭКГ и холтеровского мониторирования ЭКГ и эхокардиографии. Дифференциальный диагноз следует проводить с ФП/ТП, которые могут быть вызваны иными причинами, а также с другими нарушениями ритма и проводимости.

Лечение нежелательной лекарственной реакции в виде ЛИФП/ТП основывается на принципах быстрого распознавания и немедленной отмены препаратов (если это возможно), применение которых явилось вероятной причиной развития ФП/ТП. Если не произошло спонтанного восстановления синусового ритма после отмены ЛС, может потребоваться медикаментозная или электрическая кардиоверсия в зависимости от конкретной клинической ситуации. В некоторых случаях, стратегия контроля ЧСС может быть предпочтительнее, чем стратегия контроля ритма.

Для профилактики ЛИФП/ТП необходимо проинструктировать пациентов, принимающих ЛС, которые потенциально могут вызвать ЛИФП/ТП, что данное ЛС в редких случаях может привести к ускорению сердечного ритма, рекомендовать измерять свой пульс ежедневно и обратиться к врачу при ухудшении самочувствия.

В связи с многообразием ЛС, которые потенциально могут стать причиной развития ФП/ТП, важно повышать информированность практикующих врачей разных специальностей о возможности развития такой нежелательной лекарственной реакции. Кроме того, необходимо проведение дальнейших исследований в данном направлении для понимания патофизиологических механизмов и факторов риска развития ЛИФП/ТП, а также разработки более четких алгоритмов лечения и профилактики этой нежелательной лекарственной реакции.

**Отношения и Деятельность.** Нет.  
**Relationships and Activities.** None.

**Информация о финансировании.** Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

**Financing information.** The work was carried out without the involvement of grants and financial support from public, non-profit and commercial organizations.

## References / Литература

- 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18(11):1609-78. DOI:10.1093/eurpace/euw295.
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-52. DOI:10.1161/01.cir.98.10.946.
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the longterm risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *The Am J Med*. 2002;113(5):359-64. DOI:10.1016/s0002-9343(02)01236-6.
- Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case control study. *Eur Heart J*. 2013;34(14):1061-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehs469.
- Björck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*. 2013;44(11):3103-8. DOI:10.1161/STROKEAHA.113.00232.
- Haim M, Hoshen M, Reges O, et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(1):e001486. DOI:10.1161/JAHA.114.001486.
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.00511.
- Wolf PA, Abbott R, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22(8):983-8. DOI:10.1161/01.str.22.8.983.
- Granada J, Uribe W, Chyou PH, et al. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2242-6. DOI:10.1016/s0735-1097(00)00982-7.
- Halligan SC, Gersh BJ, Brown RD Jr, et al. The natural history of lone atrial flutter. *Ann Intern Med* 2004;140(4):265-8. DOI:10.7326/0003-4819-140-4-200402170-00008.
- Atrial fibrillation and flutter. Clinical guidelines (2020) [cited 2021 Jul 30]. Available from: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_FP\\_TP.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf) (In Russ.) [Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 г. [цитировано 30.06.2021]. Доступно на: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_FP\\_TP.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf)].
- Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, et al. The G protein-gated potassium current I<sub>K</sub>(A<sub>Ch</sub>) is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;112(24):3697-706. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.575332.
- Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, et al. Atrial L-type Ca<sup>2+</sup> currents and human atrial fibrillation. *Circ Res*. 1999;85(5):428-36. DOI:10.1161/01.res.85.5.428.
- van der Hoof CS, Heeringa J, van HG, et al. Drug-induced atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(11):2117-24. DOI:10.1016/j.jacc.2004.08.053
- Tisdale JE, Miller DA. *Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. 3rd ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018.
- Ostroumova OD, Chernyaeva MS, Komarova AG, et al. Drug-induced atrial fibrillation associated with the intake of cardiovascular drugs. *Siberian Medical Review*. 2020;(6):5-13. (In Russ.) [Остроумова О.Д., Черняева М.С., Комарова А.Г., и др. 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.
- Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Drug-induced atrial fibrillation: does it matter? *Discovery Medicine*. 2012;14(78):295-9.
- Ostroumova OD, Chernyaeva MS, Maslennikova OM, et al. Drug-induced atrial fibrillation / flutter associated with the use of drugs that affect the central nervous system. *Pharmateca*. 2021;(3):10-7 (In Russ.) [Остроумова О.Д., Черняева М.С., Масленикова О.М., и др. Лекарственно-индуцированная фибрилляция/трепетание предсердий, ассоциированная с приемом лекарственных средств, влияющих на центральную нервную систему. Фарматека. 2021;(3):10-7]. DOI:10.18565/pharmateca.
- Ostroumova OD, Chernyaeva MS, Kochetkov AI, et al. Drug-induced atrial fibrillation associated with the use of anticancer drugs. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(4):178-90. (In Russ.) [Остроумова О.Д., Черняева М.С., Кочетков А.И., и др. Лекарственно-индуцированная фибрилляция предсердий, ассоциированная с применением противоопухолевых лекарственных средств. Безопасность и Риск Фармакотерапии. 2020;8(4):178-90]. DOI:10.30895/2312-7821-2020-8-4-178-190.
- Ostroumova OD, Chernyaeva MS, Bakhteeva DI, et al. Some groups of drugs which use is associated with development of drug-induced atrial fibrillation. *Medical Alphabet*. 2021;1(11):20-28. (In Russ.) [Остроумова О.Д., Черняева М.С., Бахтеева Д.И., и др. Отдельные группы лекарственных средств, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной фибрилляции предсердий. Медицинский Алфавит. 2021;1(11):20-28]. DOI:10.33667/2078-5631-2021-11-20-28.
- Strickberger SA, Man KC, Daoud EG. Adenosine-induced Atrial Arrhythmia: A Prospective Analysis. *Ann Intern Med*. 1997;127(6):417-22. DOI:10.7326/0003-4819-127-6-199709150-00001
- Glatter KA, Cheng J, Dorostkar P, et al. Electrophysiologic effects of adenosine in patients with supraventricular tachycardia. *Circulation*. 1999;99(8):1034-40. DOI:10.1161/01.cir.99.8.1034.
- Camaiti A, Pieralli F, Olivetto I, et al. Prospective evaluation of adenosine-induced proarrhythmia in the emergency room. *Eur J Emerg Med*. 2001;8(2):99-105 DOI:10.1097/00063110-200106000-00005.
- Belhassen B, Pelleg A, Shoshani D. Atrial Fibrillation Induced by Adenosine Triphosphate. *Am J Cardiol*. 1984;53(9):1405-6. DOI:10.1016/0002-9149(84)90104-8.
- Garratt CJ, Antoniou A, Griffith MJ, Ward DE. Use of Intravenous Adenosine in Sinus Rhythm as a Diagnostic Test for Latent Preexcitation. *Am J Cardiol*. 1990;65(13):868-73. DOI:10.1016/0002-9149(90)91428-9.
- Meurer MK. A 21-year-old Woman With Rapid Atrial Fibrillation After Adenosine Administration. *J Emerg Nurs*. 1991;17(3):135-6.
- Cowell RP, Paul VE, Ilsley CD. Haemodynamic Deterioration After Treatment With Adenosine. *Br Heart J*. 1994;71(6):569-71. DOI:10.1136/hrt.71.6.569.
- Crossen JE, Etheridge SP, Milstein S. Therapeutic and Diagnostic Utility of Adenosine During Tachycardia Evaluation in Children. *Am J Cardiol*. 1994;74(2):155-60. DOI:10.1016/0002-9149(94)90089-2.
- Tebbenjohanns J, Pfeiffer D, Schumacher B, et al. Intravenous Adenosine During Atrioventricular Reentrant Tachycardia: Induction of Atrial Fibrillation With Rapid Conduction Over an Accessory Pathway. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1995;18(4):743-6. DOI:10.1111/j.1540-8159.1995.tb04673.x.
- Silverman AJ, Machado C, Baga JJ, et al. Adenosine-induced Atrial Fibrillation. *Am J Emerg Med*. 1996;14(3):300-1. DOI:10.1016/S0735-6757(96)90182-5.
- Kaplan IV, Kaplan AV, Fisher JD. Adenosine Induced Atrial Fibrillation Precipitating Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23(1):140-1. DOI:10.1111/j.1540-8159.2000.tb00662.x
- Israel C, Klingeneben T, Grönefeld G. Adenosine-induced Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000;11(7):825. DOI:10.1111/j.1540-8167.2000.tb00057.x.
- Jonathan RK, Ronn ET, Maully JSh, et al. Induction of Atrial Fibrillation After the Routine Use of Adenosine. *Pediatr Emerg Care*. 2006;22(2):113-5. DOI:10.1097/01.ped.0000199558.88733.49.
- Nucl Cardiol. G, Jaffar R, Assad M. Atrial Fibrillation During Adenosine Pharmacologic Stress Testing. *J Nucl Cardiol*. 2006;13(4):576-81. DOI:10.1016/j.nuclcard.2006.05.006.
- Stuber T, Lim PB, O'Neill MD, Peters NS. Ultra Rapid Local Activity in Adenosine-Induced Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(5):566-7. DOI:10.1111/j.1540-8167.2007.01044.x.
- Kanei Y, Hanon S, Van-Tosh A, Schweitzer P. Adenosine-induced Atrial Fibrillation During Pharmacologic Stress Testing: Report of Eight Cases and Review of the Literature. *Int J Cardiol*. 2008;129(1):e15-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2007.05.090.
- Turley AJ, Murray S, Thambyrajah J. Pre-excited Atrial Fibrillation Triggered by Intravenous Adenosine: A Commonly Used Drug With Potentially Life-Threatening Adverse Effects. *Emerg Med J*. 2008;25(1):46-8. DOI:10.1136/emj.2007.051227.
- Park E, Price A, Vidovich MI. Adenosine-induced Atrial Fibrillation During Fractional Flow Reserve Measurement. *Cardiol J*. 2012;19(6):650-1. DOI:10.5603/cj.2012.0121.
- Hoyt WJ Jr, Thomas PE, Snyder CS. Induction of Atrial Fibrillation With Adenosine During a Transesophageal Electrophysiology Study to Risk Stratify a Patient With Asymptomatic Ventricular Preexcitation. *Congenit Heart Dis*. 2013;8(4):E99-E101. DOI:10.1111/j.1747-0803.2012.00682.x.
- Salara V, Mehta NJ, Abdul-Aziz S, et al. Role of postoperative use of adrenergic drugs in occurrence of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Clin Cardiol*. 2005;28(3):131-5. DOI:10.1002/clc.4960280306.
- Kane GC, Hepinstall MJ, Kidd GM, et al. Safety of stress echocardiography supervised by registered nurses: results of a 2-year audit of 15,404 patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(4):337-41. DOI:10.1016/j.echo.2007.08.028.
- Carasso S, Sandach A, Kuperstein R, et al. Atrial fibrillation in dobutamine stress echocardiography. *Int J Cardiol*. 2006;111(1):53-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2005.07.001.
- Mertes H, Sawada SG, Ryan T, et al. Symptoms, adverse effects, and complications associated with dobutamine stress echocardiography. Experience in 1118 patients. *Circulation*. 1993;88:15-9. DOI:10.1161/01.cir.88.1.15.
- Secknus MA, Marwick TH. Evolution of dobutamine echocardiography protocols and indications: safety and side effects in 3,011 studies over 5 years. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(6):1234-40. DOI:10.1016/s0735-1097(97)00039-9.
- Feneck RO, Sherry KM, Withington PS, et al. Comparison of the Hemodynamic Effects of Milrinone With Dobutamine in Patients After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2001;15(3):30615. DOI:10.1053/jcan.2001.23274.
- Baig MW, Sheard K, Thorley PJ, et al. The Use of Dobutamine Stress Thallium Scintigraphy in the Diagnosis of Syndrome X. *Postgrad Med J*. 1992;68 Suppl 2:S20-4.
- Poldermans D, Fioretti PM, Boersma E, et al. Safety of Dobutamine-Atropine Stress Echocardiography in Patients With Suspected or Proven Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 1994;73(7):456-9. DOI:10.1016/0002-9149(94)90675-0.
- Wirtz CE. Sustained Atrial Fibrillation After Dobutamine Stress Echocardiography in an Older Patient With Left Atrial Enlargement. *West J Med*. 1995;162(3):268-9.
- Cornel JH, Balk AH, Boersma E, et al. Safety and feasibility of dobutamine-atropine stress echocardiography in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996;9(1):27-32. DOI:10.1016/s0894-7317(96)90101-7.
- Yeo TC, Ng WL, Ling LH, et al. Dobutamine stress echocardiography in the elderly Asian patients. *Ann Acad Med Singap*. 1997;26(2):165-7.
- Pezzano A, Gentile F, Mantero A, et al. [RITED (Registrotaliano Test Eco-Dobutamina): side effects and complications of echo-dobutamine stress test in 3041 examinations]. *Giornaleitaliano di Cardiologia*. 1998;28(2):102-11 (In Italian).
- Elhendy A, van Domburg RT, Bax JJ, et al. Safety, hemodynamic profile, and feasibility of dobutamine stress technetium myocardial perfusion single-photon emission CT imaging for evaluation of coronary artery disease in the elderly. *Chest*. 2000;117(3):649-56. DOI:10.1378/chest.117.3.649.

54. Coisne D, Donal E, Torremocha F, et al. Dobutamine stress echocardiography response of asymptomatic patients with diabetes. *Echocardiography*. 2001;18(5):373-9. DOI:10.1046/j.1540-8175.2001.00373.x.
55. Cortigiani L, Zanetti L, Bigi R, et al. Safety and feasibility of dobutamine and dipyridamole stress echocardiography in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2002;20(7):1423-9. DOI:10.1097/00004872-200207000-00030.
56. Wahl A, Paetsch I, Gollesch A, et al. Safety and feasibility of high-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular magnetic resonance for diagnosis of myocardial ischaemia: experience in 1000 consecutive cases. *Eur Heart J*. 2004;25(14):1230-6. DOI:10.1016/j.ehj.2003.11.018.
57. Onorati F, Renzulli A, De Feo M, et al. Perioperative enoximone infusion improves cardiac enzyme release after CABG. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18(4):409-14. DOI:10.1053/j.jvca.2004.05.016.
58. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA*. 2007;297(17):1883-91. DOI:10.1001/jama.297.17.1883.
59. Sheldon SH, Askew JW 3rd, Klarich KW, et al. Occurrence of atrial fibrillation during dobutamine stress echocardiography: incidence, risk factors, and outcomes. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(1):86-90. DOI:10.1016/j.echo.2010.10.008.
60. Argalious M, Motta P, Khandwala F, et al. "Renal dose" dopamine is associated with the risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Crit Care Med*. 2005;33(6):1327-32. DOI:10.1097/01.ccm.0000166876.41694.ca.
61. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287(12):1541-7. DOI:10.1001/jama.287.12.1541.
62. Wright EM, Sherry KM. Clinical and haemodynamic effects of milrinone in the treatment of low cardiac output after cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 1991;67(5):585-90. DOI:10.1093/bja/67.5.585.
63. Feneck RO. Intravenous milrinone following cardiac surgery: II. Influence of baseline hemodynamics and patient factors on therapeutic response. The European Milrinone Multicentre Trial Group. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1992;6(5):563-7. DOI:10.1016/1053-0770(92)90098-r.
64. Fleming GA, Murray KT, Yu C, et al. Milrinone use is associated with postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation*. 2008;118(16):1619-25. DOI:10.1161/CIRCULATION-AHA.108.790162.
65. Smith AH, Owen J, Borgman KY, et al. Relation of milrinone after surgery for congenital heart disease to significant postoperative tachyarrhythmias. *Am J Cardiol*. 2011;108(11):1620-4. DOI:10.1016/j.amjcard.2011.07.023.
66. Acharya D, Sanam K, Revilla-Martinez M, et al. Infections, Arrhythmias, and Hospitalizations on Home Intravenous Inotropic Therapy. *Am J Cardiol*. 2016;117(6):952-6. DOI:10.1016/j.amjcard.2015.12.030.
67. Tai CT, Chiang CE, Lee SH, et al. Persistent atrial flutter in patients treated for atrial fibrillation with amiodarone and propafenone: electrophysiologic characteristics, radiofrequency catheter ablation, and risk prediction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10(9):1180-7. DOI:10.1111/j.1540-8167.1999.tb00293.x.
68. Donald HSC, Melissa SD. Paroxysmal Atrial Fibrillation Precipitated by Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Five Months After Cessation of Therapy. *J Emerg Med*. 2006;31(1):61-4. DOI:10.1016/j.jemermed.2005.08.011.
69. Ibrahim HK, Talat Y, Bulent MK. Atrial Fibrillation Due to Late Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *Clin Drug Investig*. 2008;28(8):527-31. DOI:10.2165/00044011-200828080-00008.
70. Ostroumova OD, Kachan VO, Kochetkov AI, Krasnov GS. Drug-induced hypothyroidism. *Pharmateka*. 2020;27(3):107-17 (In Russ.). [Остроумова О.Д., Качан В.О., Кочетков А.И., Краснов Г.С. Лекарственно-индуцированный гипотиреоз. *Фарматека*. 2020;27(3):107-17]. DOI:10.18565/pharmateka.2020.3.107-17.
71. Gaisneok 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):518-21 (In Russ.). [Гайсёнок О.В. 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):518-21]. DOI:10.20996/1819-6446-2010-6-4-518-521.
72. Reithmann C, Hoffmann E, Spitzlberger G, et al. Catheter Ablation of Atrial Flutter Due to Amiodarone Therapy for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2000;21(7):565-72. DOI:10.1053/euhj.1999.1865.
73. Kaakeh Y, Overholser BR, Lopshire JC, Tisdale E. Drug-Induced Atrial Fibrillation. *Drugs*. 2012;72(12):1617-30. DOI:10.2165/11633140-000000000-00000.
74. Tamargo J, Delpon E, Caballero R. The safety of digoxin as a pharmacological treatment of atrial fibrillation. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5(3):453-67. DOI:10.1517/14740338.5.3.453.
75. Sticherling C, Oral H, Horrocks J, et al. 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.
76. Digitalis Investigation Group. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *New Engl J Med*. 1997;336(8):525-33. DOI:10.1056/NEJM199702203360801.
77. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. 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.
78. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. 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. *Kardiologia*. 2018;58(65):8-158 (In Russ.). [Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(65):8-158]. DOI:10.18087/cardio.2475.
79. Nabar A, Rodriguez LM, Timmermans C, et al. Class IC antiarrhythmic drug induced atrial flutter: electrocardiographic and electrophysiological findings and their importance for long term outcome after right atrial isthmus ablation. *Heart*. 2001;85(4):424-9. DOI:10.1136/heart.85.4.424.
80. Murdoch CJ. Atrial Flutter in Patients Treated for Atrial Fibrillation With Propafenone. *Am J Cardiol*. 1990;66(7):755-7. DOI:10.1016/0002-9149(90)91144-u.
81. Feld GK, Chen PS, Nicod P, et al. Possible atrial proarrhythmic effects of class 1C antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol*. 1990;66(3):378-83. DOI:10.1016/0002-9149(90)90856-v.
82. Aliot E, De Roy L, Capucci A, et al. Safety of a controlled-release flecainide acetate formulation in the prevention of paroxysmal atrial fibrillation in outpatients. *Ann Cardiol Angiol (Paris)*. 2003;52(1):34-40. DOI:10.1016/s0003-3928(02)00183-x.
83. Shenasa M, Kus T, Fromer M, et al. Effect of intravenous and oral calcium antagonists (diltiazem and verapamil) on sustenance of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1988;62(7):403-7. DOI:10.1016/0002-9149(88)90967-8.
84. Doiuchi J, Hamada M, Ochi T, et al. Adverse effects of atrial fibrillation and syncope induced by calcium-channel blockers in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 1985;8(3):176-9. DOI:10.1002/clc.4960080311.
85. Isomoto S, Shimizu A, Knoe A, et al. Effects of intravenous verapamil on atrial vulnerability. *Jpn Circ J*. 1994;58(1):1-8. DOI:10.1253/jcj.58.1.
86. Falk RH. Etiology and complications of atrial fibrillation: insights from pathology studies. *Am J Cardiol*. 1998;82(8A):10N-17N. DOI:10.1016/s0002-9149(98)00735-8.
87. Falk RH, Knowlton AA, Manaker S. Verapamil-induced Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 1988;318(10):640-1. DOI:10.1056/NEJM198803103181014.
88. Garratt C, Linker N, Griffith M, et al. Comparison of Adenosine and Verapamil for Termination of Paroxysmal Junctional Tachycardia. *Am J Cardiol*. 1989;64(19):1310-6. DOI:10.1016/0002-9149(89)90573-0.
89. Parasuraman R, Gandhi MM, Liversedge NH. Nifedipine tocolysis associated atrial fibrillation responds to DC cardioversion. *BJOG*. 2006;113(7):844-5. DOI:10.1111/j.1471-0528.2006.00964.x.
90. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. 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.
91. Fox K, Ford I, Gabriel Ph, et al.; SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(12):1091-9. DOI:10.1056/NEJMoa1406430.
92. Fox K, Ford I, Steg PG, et al.; SIGNIFY investigators. Bradycardia and Atrial Fibrillation in Patients With Stable Coronary Artery Disease Treated With Ivabradine: An Analysis From the SIGNIFY Study. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3291-6. DOI:10.1093/eurheartj/ehv451.
93. Cammarano C, Silva M, Comee M, et al. Meta-analysis of Ivabradine in Patients With Stable Coronary Artery Disease With and Without Left Ventricular Dysfunction. *Clini Ther*. 2016;38(2):387-95. DOI:10.1016/j.clinthera.2015.12.018.
94. Mengesha HG, Weldearegawi B, Petrucka P, et al. Effect of Ivabradine on Cardiovascular Outcomes in Patients With Stable Angina: Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):105. DOI:10.1186/s12872-017-0540-3.
95. Martin RL, Pogoryelova O. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2014;100(19):1506-10. DOI:10.1136/heartjnl-2014-305482.
96. Tanboğa İH, Topçu S, Aksakal E, et al. The Risk of Atrial Fibrillation With Ivabradine Treatment: A Meta-analysis With Trial Sequential Analysis of More Than 40000 Patients. *Clin Cardiol*. 2016;39(10):615-20. DOI:10.1002/clc.22578.
97. Emara MK, Saadet AM. Transient atrial fibrillation in hypertensive patients with thiazide induced hypokalaemia. *Postgrad Med J*. 1986;62(734):1125-7. DOI:10.1136/pgmj.62.734.1125.
98. Zhang N, Chen K, Zhao J, et al. Another Side Effect of Ticagrelor: Atrial Fibrillation. *Int J Cardiol*. 2016;212:242-4. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.03.091.
99. McCune KH, O'Brien CJ. Atrial fibrillation induced by ibuprofen overdose. *Postgrad Med J*. 1993;69(810):325-6. DOI:10.1136/pgmj.69.810.325-a.
100. Vashghani-Farahani A, Sahraian MA, Darabi L, et al. Incidence of Various Cardiac Arrhythmias and Conduction Disturbances Due to High Dose Intravenous Methylprednisolone in Patients With Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci*. 2011;309(1-2):75-8. DOI:10.1016/j.jns.2011.07.018.
101. McLuckie AE, Savage RW. Atrial fibrillation following pulse methylprednisolone therapy in an adult. *Chest*. 1993;104(2):622-3. DOI:10.1378/chest.104.2.622.
102. Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Recurrent atrial fibrillation associated with pulse administration of high doses of methylprednisolone: a possible prophylactic treatment. *Eur J Neurol*. 2000;7(1):130. DOI:10.1046/j.1468-1331.2000.00026.x.
103. Ueda N, Yoshikawa T, Chihara M, et al. Atrial fibrillation following methylprednisolone pulse therapy. *Pediatr Nephrol*. 1988;2(1):29-31. DOI:10.1007/BF00870376.
104. 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(8):871-5. DOI:10.1177/0961203310392429.
105. Aslam AK, Vasavada BC, Sacchi TJ, Khan IA. Atrial fibrillation associated with systemic lupus erythematosus and use of methylprednisolone. *Am J Ther*. 2001;8(4):303-5. DOI:10.1097/00045391-200107000-00013.
106. Dogukan A, Ilkay E, Poyrazoglu OK, et al. Atrial fibrillation due to oral methylprednisolone in a patient with membranoproliferative glomerulonephritis. *Acta Medica (Hradec Králové)*. 2008;51(1):63-4. DOI:10.14712/18059694.2017.34.
107. Iqbal FM, Beeharilal PS, Sadat K, et al. Steroid induced atrial fibrillation. *Compr Ther*. 2008;34(2):111-4.
108. van der Hoof CS, Heeringa J, Brusselle GG, et al. Corticosteroids and the risk of atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):1016-20. DOI:10.1001/archinte.166.9.1016.

109. De CR, Ruigomez A, Rodriguez LA. Long-term use of anti-inflammatory drugs and risk of atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2010;170(16):1450-5. DOI:10.1001/archinternmed.2010.305.
110. Oteri A, Bussolini A, Sacchi M, et al. A case of atrial fibrillation induced by inhaled fluticasone propionate. *Pediatrics.* 2010;126(5):e1237-41. DOI:10.1542/peds.2010-0419.
111. De Caterina R, Ruigomez A, Rodriguez LA. Long-term use of anti-inflammatory drugs and risk of atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2010;170(16):1450-5. DOI:10.1001/archinternmed.2010.305.
112. Schmidt M, Christiansen CF, 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. DOI:10.1136/bmj.d3450.
113. Merli GJ, Weitz H, Martin JH, et al. Cardiac dysrhythmias associated with ophthalmic atropine. *Arch Intern Med.* 1986;146(1):45-7.
114. Sueda S, Ochi N, Kawada H, et al. Frequency of provoked coronary vasospasm in patients undergoing coronary arteriography with spasm provocation test of acetylcholine. *Am J Cardiol.* 1999;83(8):1186-90. DOI:10.1016/s0002-9149(99)00057-0.
115. Sueda S, Fukuda H, Watanabe K, et al. Clinical characteristics and possible mechanism of paroxysmal atrial fibrillation induced by intracoronary injection of acetylcholine. *Am J Cardiol.* 2001;88(5):570-3. DOI:10.1016/s0002-9149(01)01744-1.
116. Low RA Jr, Fuller MA, Popli A. Clozapine induced atrial fibrillation. *J Clin Psychopharmacol.* 1998;18(2):170. DOI:10.1097/00004714-199804000-00010.
117. Shaibani A, Fares S, Selam, et al. Lacosamide in painful diabetic neuropathy: an 18-week double blind placebo controlled trial. *J Pain.* 2009;10(8):818-28. DOI:10.1016/j.jpain.2009.01.322.
118. De Giorgio CM. Atrial flutter/atrial fibrillation associated with lacosamide for partial seizures. *Epilepsy Behav.* 2010;18(3):322-4. DOI:10.1016/j.yebeh.2010.04.043.
119. Lee CW, Muo CH, Liang JA, et al. Atrial Fibrillation is Associated With Morphine Treatment in Female Breast Cancer Patients: A Retrospective Population-Based Time-Dependent Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(11):e3102. DOI:10.1097/MD.00000000000003102.
120. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, et al. Morphine and Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure: An ADHERE Analysis. *Emerg Med J.* 2008;25(4):205-9. DOI:10.1136/emj.2007.050419.
121. Sabzi F, Zokaei AH, Moloudi AR. Predictors of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Clin Med Insights Cardiol.* 2011;5:67-75. DOI:10.4137/CMC.S7170.
122. Waters BM, Joshi KG, Flynn J. Olanzapine-Associated New-Onset Atrial Fibrillation. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(3):354-5. DOI:10.1097/JCP.0b013e318173082c.
123. Davis LE, Becher MW, Tomak W, et al. Persistent choreoathetosis in a fatal olanzapine overdose: drug kinetics, neuroimaging, and neuropathology. *Am J Psychiatry.* 2005;162(1):28-33. DOI:10.1176/appi.ajp.162.1.28.
124. Yaylaci S, Tamer A, Kocayigit I, Gunduz H. Atrial fibrillation due to olanzapine overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2011;49(5):440. DOI:10.3109/15563650.2011.588605.
125. Kasinath NS, Malak O, Tetzlaff J. Atrial fibrillation after ondansetron for the prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting: a case report. *Can J Anaesth.* 2003;50(3):229-31. DOI:10.1007/BF03017789.
126. Havrilla PL, Kane-Gill SL, Verrico MM, et al. Coronary vasospasm and atrial fibrillation associated with ondansetron therapy. *Ann Pharmacother.* 2009;43(3):532-6. DOI:10.1345/aph.11544.
127. Schneider RA, Lizer MH. Apparent seizure and atrial fibrillation associated with paliperidone. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65(22):2122-5. DOI:10.2146/ajhp070615.
128. Morgan DR, Trimble M, McVeigh GE. Atrial fibrillation associated with sumatriptan. *BMJ.* 2000;321(7256):275. DOI:10.1136/bmj.321.7256.275.
129. Devadathan S, Gunning M. Atrial fibrillation following oral sumatriptan administration. *Int J Cardiol.* 2006;107(1):112-3. DOI:10.1016/j.ijcard.2004.11.039.
130. White WB, Wong SH. Rapid atrial fibrillation associated with trazodone hydrochloride. *Arch Gen Psychiatry.* 1985;42(4):424. DOI:10.1001/archpsyc.1985.01790270114017.
131. Qureshi WT, O'Neal WT, Khodnava Y, et al. Association between opioid use and atrial fibrillation: the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. *JAMA Intern Med.* 2015;175(6):1058-60. DOI:10.1001/jamainternmed.2015.1045.
132. Buff DD, Brenner R, Kirtane SS, Gilboa R. Dysrhythmia associated with fluoxetine treatment in an elderly patient with cardiac disease. *J Clin Psychiatry.* 1991;52(4):174-6.
133. Roberge RJ, Martin G. Mixed fluoxetine/loxapine overdose and atrial flutter. *Ann Emerg Med.* 1994;23(3):586-90. DOI:10.1016/s0196-0644(94)70083-4.
134. Keating MJ, Cazin B, Coutre S, et al. Campath-1H treatment of T-cell polymorphic leukemia in patients for whom at least one prior chemotherapy regimen has failed. *J Clin Oncol.* 2002;20(1):205-13. DOI:10.1200/JCO.2002.20.1.205.
135. Lenihan DJ, Alencar AJ, Yang D, et al. Cardiac toxicity of alemtuzumab in patients with mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Blood.* 2004;104(3):655-8. DOI:10.1182/blood-2003-07-2345.
136. Gridelli C, Cigolari S, Gallo C, et al.; MILES Investigators. Activity and toxicity of gemcitabine and gemcitabine + vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer elderly patients: phase II data from the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) randomized trial. *Lung Cancer.* 2001;31(2-3):277-84. DOI:10.1016/s0169-5002(00)00194-x.
137. Tavil Y, Arslan U, Okyay K, et al. Atrial fibrillation induced by gemcitabine treatment in a 65-year-old man. *Onkologie.* 2007;30(5):253-5. DOI:10.1159/000100930.
138. Santini D, Tonini G, Abbate A, et al. Gemcitabine-induced atrial fibrillation: a hitherto unreported manifestation of drug toxicity. *Ann Oncol.* 2000;11(4):479-81. DOI:10.1023/a:1008380208045.
139. Ciotti R, Belotti G, Facchi E, et al. Sudden cardiopulmonary toxicity following a single infusion of gemcitabine. *Ann Oncol.* 1999;10(8):997. DOI:10.1023/a:1008305716918.
140. Ferrari D, Carbone C, Codeca C, et al. Gemcitabine and atrial fibrillation: a rare manifestation of chemotherapy toxicity. *Anticancer Drugs.* 2006;17(3):359-61. DOI:10.1097/00001813-200603000-00016.
141. Numico G, Castiglione F, Granetto C, et al. Single-agent pegylated liposomal doxorubicin (Caelix) in chemotherapy pretreated non-small cell lung cancer patients: a pilot trial. *Lung Cancer.* 2002;35(1):59-64. DOI:10.1016/s0169-5002(01)00269-0.
142. Killick S, Barista I, Akgul E, et al. Early and late arrhythmogenic effects of doxorubicin. *South Med J.* 2007;100(3):262-5. DOI:10.1097/01.smj.0000257382.89910.fe.
143. Dindogru A, Barcos M, Henderson ES, Wallace HJr. Electrocardiographic changes following adriamycin treatment. *Med Pediatr Oncol.* 1978;5(1):65-71. DOI:10.1002/mpo.2950050110.
144. Oster MW, Rakowski TJ. Myocardial injury immediately following adriamycin administration. *Med Pediatr Oncol.* 1981;9(5):463-5. DOI:10.1002/mpo.2950090508.
145. Montella L, Caraglia M, Addeo R, et al. Atrial fibrillation following chemotherapy for stage III diffuse large B-cell gastric lymphoma in a patient with myotonic dystrophy (Steinert's disease). *Ann Hematol.* 2005;84(3):192-3. DOI:10.1007/s00277-004-0867-6.
146. Palma M, Mancuso A, Grifalchi F. Atrial fibrillation during adjuvant chemotherapy with docetaxel: a case report. *Tumori.* 2002;88(6):527-9.
147. Leong DP, Caron F, Hillis C, et al. The risk of atrial fibrillation with ibuprofen use: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2016;128(1):138-40. DOI:10.1182/blood-2016-05-712828.
148. Yun S, Vincelette ND, Acharya U, Abraham I. Risk of atrial fibrillation and bleeding diathesis associated with ibuprofen treatment: a systematic review and pooled analysis of four randomized controlled trials. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17(1):31-37.e13. DOI:10.1016/j.clml.2016.09.010.
149. Caldeira D, Alves D, Costa J, et al. Ibuprofen increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019;14(2):e0211228. DOI:10.1371/journal.pone.0211228.
150. Emelina EI, Gendlin GE, Nikitin IG, et al. Rhythm and conduction disturbances in patients treated with ibuprofen. *Clinical Hematology Oncology.* 2019;12(2):220-30 (In Russ.) [Емельина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г., и др. Нарушения ритма и проводимости у пациентов, получающих лечение ибупрофеном. *Клиническая Онкогематология.* 2019;12(2):220-30]. DOI:10.21320/2500-2139-2019-12-2-220-230.
151. Shanafelt TD, Parikh SA, Noseworthy PA, et al. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leuk Lymphoma.* 2017;58(7):1630-9. DOI:10.1080/10428194.2016.1257795.
152. Lee RE, Lotze MT, Skibber JM, et al. Cardiorespiratory effects of immunotherapy with interleukin-2. *J Clin Oncol.* 1989;7(1):7-20. DOI:10.1200/JCO.1989.7.1.7.
153. Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, et al. Outpatient subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha for metastatic renal cell cancer: five-year follow-up of the Cytokine Working Group Study. *Cancer J Sci Am.* 1997;3(3):157-62.
154. Margolin KA, Rayner AA, Hawkins MJ, et al. Interleukin-2 and lymphokine-activated killer cell therapy of solid tumors: analysis of toxicity and management guidelines. *J Clin Oncol.* 1989;7(4):486-98. DOI:10.1200/JCO.1989.7.4.486.
155. Quezado ZM, Wilson WH, Cunnion RE, et al. High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction. *Ann Intern Med.* 1993;118(1):31-6. DOI:10.7326/0003-4819-118-1-199301010-00006.
156. Illiano A, Barletta E, De Marino V, et al. New triplet chemotherapy combination with carboplatin, paclitaxel and gemcitabine plus amifostine support in advanced non small cell lung cancer: a phase II study. *Anticancer Res.* 2000;20(5C):3999-4003.
157. Pérez Persona E, Mesa MG, García Sánchez PJ, González Rodríguez AP. Lenalidomide treatment for patients with multiple myeloma: diagnosis and management of most frequent adverse events. *Adv Ther.* 2011;28 Suppl 1:11-6. DOI:10.1007/s12325-010-0102-x.
158. Olivieri A, Corvatta L, Montanari M, et al. Paroxysmal atrial fibrillation after high-dose melphalan in five patients autotransplanted with blood progenitor cells. *Bone Marrow Transplant.* 1998;21(10):1049-53. DOI:10.1038/sj.bmt.1701217.
159. Moreau P, Milpied N, Mahé B, et al. Melphalan 220 mg/m<sup>2</sup> followed by peripheral blood stem cell transplantation in 27 patients with advanced multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23(10):1003-6. DOI:10.1038/sj.bmt.1701763.
160. Phillips GL, Meisenberg B, Reece DE, et al. Amifostine and autologous hematopoietic stem cell support of escalating-dose melphalan: a phase I study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004;10(7):473-83. DOI:10.1016/j.bbmt.2004.03.001.
161. Feliz V, Saiyad S, Ramarao SM, et al. Melphalan-induced supraventricular tachycardia: incidence and risk factors. *Clin Cardiol.* 2011;34(6):356-9. DOI:10.1002/clc.20904.
162. Sirohi B, Powles R, Treleaven J, et al. The role of autologous transplantation in patients with multiple myeloma aged 65 years and over. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25(5):533-9. DOI:10.1038/sj.bmt.1702188.
163. Mileskin LR, Seymour JF, Wolf MM, et al. Cardiovascular toxicity is increased, but manageable, during high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for patients aged 60 years and older. *Leuk Lymphoma.* 2005;46(11):1575-9. DOI:10.1080/10428190500235888.
164. Zingler VC, Nabauer M, Jahn K. Assessment of potential cardiotoxic side effects of mitoxantrone in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2005;54(1):28-33. DOI:10.1159/000087242.
165. Kamineni P, Prakasa K, Hasan SP, et al. Cardiotoxicities of paclitaxel in African Americans. *J Natl Med Assoc.* 2003;95(10):977-81.
166. Lombardi D, Crivellari D, Scuderi C, et al. Long-term, weekly one-hour infusion of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer: a phase II monoinstitutional study. *Tumori.* 2004;90(3):285-8.
167. Arbusk SG, Strauss H, Rowinsky E, et al. A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1993;15:117-30.
168. Guglin M, Aljaye M, Saiyad S, et al. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia. *Europace.* 2009;11(12):1579-86. DOI:10.1093/europace/eup300.

169. Moscetti L, Ramponi S, Maccaglia C, et al. Atrial fibrillation in a patient with non-small-cell carcinoma of the lung in the course of paclitaxel therapy. *Clin Ter.* 1998;149(5):377-9.
170. Foran JM, Rohatiner AZ, Cunningham D, et al. European phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol.* 2000;18(2):317-24. DOI:10.1200/JCO.2000.18.2.317.
171. Meگو M, Reckova M, Obertova J, et al. Increased cardiotoxicity of sorafenib in sunitinib-pretreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2007;18(11):1906-7. DOI:10.1093/annonc/mdm489.
172. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial among women with hysterectomy. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(9):727-37. DOI:10.1093/jnci/djk154.
173. Olin RL, Desai SS, Fox K, Davidson R. Non-myopathic cardiac events in two patients treated with trastuzumab. *Breast J.* 2007;13(2):211-2. DOI:10.1111/j.1524-4741.2007.00408.x.
174. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, et al. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer.* 2009;100(5):684-92. DOI:10.1038/sj.bjc.6604909.
175. Kupari M, Volin L, Suokas A, et al. Cardiac involvement in bone marrow transplantation: electrocardiographic changes, arrhythmias, heart failure and autopsy findings. *Bone Marrow Transplant.* 1990;5(2):91-8.
176. Yang X, Li X, Yuan M, et al. Anticancer therapy-induced atrial fibrillation: electrophysiology and related mechanisms. *Front Pharmacol.* 2018;9:1058. DOI:10.3389/fphar.2018.01058.
177. Aziz SA, Trambao NA, Mohi-ud-Din K, et al. Supraventricular arrhythmia: a complication of 5-fluorouracil therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1998;10(6):377-8. DOI:10.1016/s0936-6555(98)80033-2.
178. Meydan N, Kundak I, Yavuzsen T, et al. Cardiotoxicity of de Gramont's regimen: incidence, clinical characteristics and long-term follow-up. *Jpn J Clin Oncol.* 2005;35(5):265-70. DOI:10.1093/jjco/hyi071.
179. Pfister DG, Su YB, Kraus DH, et al. Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer: a pilot phase II study of a new combined-modality paradigm. *J Clin Oncol.* 2006;24(7):1072-8. DOI:10.1200/JCO.2004.00.1792.
180. Ifran A, Kaptan K, Beyan C. High-dose cyclophosphamide and MESNA infusion can cause acute atrial fibrillation. *Am J Hematol.* 2005;80(3):247. DOI:10.1002/ajh.20441.
181. Bischiniotis TS, Lafaras CT, Platiogiannis DN, et al. Intrapericardial cisplatin administration after pericardiocentesis in patients with lung adenocarcinoma and malignant cardiac tamponade. *Hellenic J Cardiol.* 2005;46(5):324-9.
182. Eskilsson J, Albertsson M, Mercke C. Adverse cardiac effects during induction chemotherapy treatment with cis-platin and 5-fluorouracil. *Radiother Oncol.* 1988;13(1):41-6. DOI:10.1016/0167-8140(88)90296-4.
183. Menard O, Martinet Y, Lamy P. Cisplatin-induced atrial fibrillation. *J Clin Oncol.* 1991;9(1):192-3. DOI:10.1200/JCO.1991.9.1.192.
184. Tomkowski WZ, Wiśniewska J, Szturmowicz M, et al. Evaluation of intrapericardial cisplatin administration in cases with recurrent malignant pericardial effusion and cardiac tamponade. *Support Care Cancer.* 2004;12(1):53-7. DOI:10.1007/s00520-003-0533-x.
185. Tilleman TR, Richards WG, Zellos L, et al. Extrapleural pneumonectomy followed by intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with pharmacologic cytoprotection for treatment of malignant pleural mesothelioma: a phase II prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138(2):405-11. DOI:10.1016/j.jtcvs.2009.02.046.
186. Richards WG, Zellos L, Bueno R, et al. Phase I to II study of pleurectomy/decortication and intraoperative intracavitary hyperthermic cisplatin lavage for mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2006;24(10):1561-7. DOI:10.1200/JCO.2005.04.6813.
187. Zellos L, Richards WG, Capalbo L, et al. A phase I study of extrapleural pneumonectomy and intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with amifostine/cytoprotection for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(2):453-8. DOI:10.1016/j.jtcvs.2008.07.055.
188. Patel AK, Skatrud JB, Thomsen JH. Cardiac Arrhythmias Due to Oral Aminophylline in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chest.* 1981;80(6):661-5. DOI:10.1378/chest.80.6.661.
189. Varriale P, Ramaprasad S. Aminophylline Induced Atrial Fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1993;16(10):1953-5. DOI:10.1111/j.1540-8159.1993.tb00987.x.
190. Chazan R, Karwat K, Tyminska K, et al. Cardiac arrhythmias as a result of intravenous infusions of theophylline in patients with airway obstruction. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1995;33(3):170-5.
191. Henderson A, Wright DM, Pond SM. Management of Theophylline Overdose Patients in the Intensive Care Unit. *Anaesth Intensive Care.* 1992;20(1):56-62. DOI:10.1177/0310057X9202000111.
192. Okada S, Teramoto S, Matsuoka R. Recovery From Theophylline Toxicity by Continuous Hemodialysis With Filtration. *Ann Intern Med.* 2000;133(11):922. DOI:10.7326/0003-4819-133-11-200012050-00024.
193. Poukkula A, Korhonen UR, Huikuri H, Linnaluoto M. Theophylline and Salbutamol in Combination in Patients With Obstructive Pulmonary Disease and Concurrent Heart Disease: Effect on Cardiac Arrhythmias. *J Intern Med.* 1989;226(4):229-34. DOI:10.1111/j.1365-2796.1989.tb01385.x.
194. Raouf S, Wolschlagler C, Khan FA. Ciprofloxacin increases serum levels of theophylline. *Am J Med.* 1987;82(4A):115-8.
195. Holden R. Probable fatal interaction between ciprofloxacin and theophylline. *BMJ.* 1988;297(6659):1339. DOI:10.1136/bmj.297.6659.1339.
196. Richardson JP. Theophylline Toxicity Associated With the Administration of Ciprofloxacin in a Nursing Home Patient. *J Am Geriatr Soc.* 1990;38(3):236-8. DOI:10.1111/j.1532-5415.1990.tb03497.x.
197. O' Driscoll BR. Supraventricular tachycardia caused by nebulized ipratropium bromide. *Thorax.* 1989;44(4):312. DOI:10.1136/thx.44.4.312.
198. Daubert GP, Mabasa VH, Leung VW, Aaron C. Acute clenbuterol overdose resulting in supraventricular tachycardia and atrial fibrillation. *J Med Toxicol.* 2007;3(2):56-60. DOI:10.1007/BF03160909.
199. MacMahon JR. Letter: Atrial fibrillation and sympathomimetics. *J Pediatr.* 1974;84(4):613. DOI:10.1016/s0022-3476(74)80701-8.
200. Patane S, Marte F, La Rosa FC, La Rocca R. Atrial fibrillation associated with chocolate intake abuse and chronic salbutamol inhalation abuse. *Int J Cardiol.* 2010;145(2):e74-6. DOI:10.1016/j.ijcard.2008.12.159.
201. Hanrahan JP, Grogan DR, Baumgartner RA, et al. Arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): occurrence frequency and the effect of treatment with the inhaled long-acting beta2-agonists arformoterol and salmeterol. *Medicine (Baltimore).* 2008;87(6):319-28. DOI:10.1097/MD.0b013e31818fcc02.
202. Michele J, Stephan FL, Wentworth C 3rd, et al. Comparative Safety of Long-Acting Inhaled Bronchodilators: A Cohort Study Using the UK THIN Primary Care Database. *Drug Saf.* 2007;30(12):1151-60. DOI:10.2165/00002018-200730120-00007.
203. Veloso HH, de Paola AA. Atrial fibrillation after vardenafil therapy. *Emerg Med J.* 2005;22(11):823. DOI:10.1136/emj.2004.015982.
204. Frederiksen MC, Toig RM, Depp R. III. Atrial fibrillation during hexoprenaline therapy for premature labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;145(1):108-9. DOI:10.1016/0002-9378(83)90350-2.
205. Varkey S. Overdose of yohimbine. *BMJ.* 1992;304(6826):548. DOI:10.1136/bmj.304.6826.548-a.
206. Hayashi K, Minezaki KK, Narukawa M, et al. Atrial fibrillation and continuous 161. hypotension induced by sildenafil in an intermittent WPW syndrome patient. *Jpn Heart J.* 1999;40(6):827-30. DOI:10.1536/jhj.40.827.
207. Awan GM, Calderon E, Dawood G, Alpert MA. Acute, symptomatic atrial fibrillation after sildenafil citrate therapy in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Am J Med Sci.* 2000;320(1):69-71. DOI:10.1097/00004411-200007000-00011.
208. 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. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(9):875-8. DOI:10.1007/s00228-007-0328-y.
209. 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. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011;24(1):247-9. DOI:10.1177/039463201102400131.
210. Dodd HJ, Tatnall FM, Sarkany I. Fast atrial fibrillation induced by treatment of psoriasis with azathioprine. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985;291(6497):706. DOI:10.1136/bmj.291.6497.706.
211. Wooten MD, Reddy GV, Johnson RD. Atrial fibrillation occurring in a patient taking etanercept plus methotrexate for rheumatoid arthritis. *Del Med J.* 2000;72(12):517-19.
212. Paolicelli D, Manni A, Drenzo V, et al. Long-term Cardiac Safety and Tolerability of Fingolimod in Multiple Sclerosis: A Postmarketing Study. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(10):1131-6. DOI:10.1002/jcph.519.
213. 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. DOI:10.1212/WNL.0000000000000218.
214. Wallemacq PE, Lesne ML. Accidental massive IV administration of cyclosporine in man. *Drug Intell Clin Pharm.* 1985;19(1):29-30. DOI:10.1177/106002808501900106.
215. LovVecchio FA, Goltz HR. Atrial fibrillation following acute overdose with oral cyclosporine. *Ann Pharmacother.* 2000;34(3):405. DOI:10.1345/aph.19134.
216. Pratlina MG, Pratlilas V. Dysrhythmia occurring during epidural anesthesia with bupivacaine. *The Mt Sinai J Med.* 1982;49(2):130-2.
217. Heckbert S, Guo L, Steven RC, et al. Use of Alendronate and Risk of Incident Atrial Fibrillation in Women. *Arch Intern Med.* 2008;168(8):826-31. DOI:10.1001/archinte.168.8.826.
218. Grosso A, Douglas I, Hingorani A. Oral Bisphosphonates and Risk of Atrial Fibrillation and Flutter in Women: A Self-Controlled Case-Series Safety Analysis. *PLoS One.* 2009;4(3):e4720. DOI:10.1371/journal.pone.0004720.
219. Herrera L, Leal I, Lapi F, et al. Risk of Atrial Fibrillation Among Bisphosphonate Users: A Multicenter, Population-Based, Italian Study. *Osteoporosis Int.* 2015;26(5):1499-506. DOI:10.1007/s00198-014-3020-y.
220. Black DM, Reiss TF, Nevitt MC, et al. Design of the Fracture Intervention Trial. *Osteoporosis Int.* 1993;3(3):S29-S39. DOI:10.1007/BF01623005.
221. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356(18):1809-22. DOI:10.1056/NEJMoa067312.
222. Konsta M, Bourina VK, Dania V, Iliopoulos A. Atrial Fibrillation Following Intravenous Zoledronic Acid for Osteoporosis. *J Clin Rheumatol.* 2014;20(4):239-40. DOI:10.1097/RHU.0000000000000114.
223. Lau DH, Stiles MK, John B, et al. Atrial fibrillation and anabolic steroid abuse. *Int J Cardiol.* 2007;117(2):e86-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2006.11.199.
224. Sullivan ML, Martinez CM, Gallagher EJ. Atrial fibrillation and anabolic steroids. *J Emerg Med.* 1999;17(5):851-7. DOI:10.1016/s0736-4679(99)00095-5.
225. Frost L, Vestergaard P. Caffeine and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(3):578-82. DOI:10.1093/ajcn/81.3.578.
226. Choragudi NL, Aronow WS, DeLuca AJ. Nicotine gum-induced atrial fibrillation. *Heart Dis.* 2003;5(2):100-1. DOI:10.1097/01.hdx.0000061700.11321.1a.
227. Stewart PM, Catterall JR. Chronic nicotine ingestion and atrial fibrillation. *Br Heart J.* 1985;54(2):222-3. DOI:10.1136/hrt.54.2.222.
228. Rigotti NA, Eagle KA. Atrial fibrillation while chewing nicotine gum. *JAMA* 1986;255(8):1018.

229. Craig TJ, Samuel LW, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):e1-76. DOI:10.1016/j.jacc.2014.03.022.
230. Smeets JL, Allesie MA, Lammers WJ, et al. The Wavelength of the Cardiac Impulse and Reentrant Arrhythmias in Isolated Rabbit Atrium. The Role of Heart Rate, Autonomic Transmitters, Temperature, and Potassium. *Circ Res*. 1986;58(1):96-108. DOI:10.1161/01.res.58.1.96.
231. Rensma PL, Allesie MA, Lammers WJ, et al. Length of Excitation Wave and Susceptibility to Reentrant Atrial Arrhythmias in Normal Conscious Dogs. *Circ Res*. 1988;62(2):395-410. DOI:10.1161/01.res.62.2.395.
232. Wakili R, Voigt N, Kaab S, et al. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest*. 2011;121(8):2955-68. DOI:10.1172/JCI46315.
233. Ogawa M, Zhou S, Tan AY, et al. Left stellate ganglion and vagal nerve activity and cardiac arrhythmias in ambulatory dogs with pacing-induced congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(4):335-43. DOI:10.1016/j.jacc.2007.03.045.
234. Chen PS, Douglas P. Zipes Lecture. Neural mechanisms of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2006;3(11):1373-7. DOI:10.1016/j.hrthm.2006.08.010.
235. Zhou S, Chang CM, Wu TJ, et al. Nonreentrant focal activations in pulmonary veins in canine model of sustained atrial fibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283(3):H1244-H1252. DOI:10.1152/ajpheart.01109.2001.
236. Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ*. 2014;21(11):1525. DOI:10.1038/cdd.2013.67.
237. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(10):945-53. DOI:10.1016/j.jacc.2013.11.026.
238. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1(1):62-73. DOI:10.1161/CIRCEP.107.754564.
239. Hove-Madsen L, Llach A, Bayes-Genis A, et al. Atrial fibrillation is associated with increased spontaneous calcium release from the sarcoplasmic reticulum in human atrial myocytes. *Circulation*. 2004;110(11):1358-63. DOI:10.1161/01.CIR.0000141296.59876.87.
240. Vest JA, Wehrens XH, Reiken SR, et al. Defective cardiac ryanodine receptor regulation during atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;111(16):2025-32. DOI:10.1161/01.CIR.0000162461.67140.4C.
241. Chelu MG, Sarma S, Sood S, et al. Calmodulin kinase II-mediated sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> leak promotes atrial fibrillation in mice. *J Clin Invest*. 2009;119(7):1940-51. DOI:10.1172/jci37059.
242. Neef S, Dybkova N, Sossalla S, et al. CaMKII-dependent diastolic SR Ca<sup>2+</sup> leak and elevated diastolic Ca<sup>2+</sup> levels in right atrial myocardium of patients with atrial fibrillation. *Circ Res*. 2010;106(6):1134-44. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.109.203836.
243. Dobrev D, Voigt N, Wehrens XH. The ryanodine receptor channel as a molecular motif in atrial fibrillation: pathophysiological and therapeutic implications. *Cardiovasc Res*. 2011;89(4):734-43. DOI:10.1093/cvr/cvq324.
244. Voigt N, Heijman J, Wang Q, et al. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129(2):145-56. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006641.
245. Voigt N, Li N, Wang Q, et al. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> leak and increased Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;125(17):2059-70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067306.
246. Xing Y, Gao Y, Chen J, et al. Wenxin-Keli regulates the calcium/calmodulin-dependent protein kinase II signal transduction pathway and inhibits cardiac arrhythmia in rats with myocardial infarction. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:464508. DOI:10.1155/2013/464508.
247. Yang X, Yu C, Li Y, et al. Effects of Wenxin Keli on cardiac hypertrophy and arrhythmia via regulation of the calcium/calmodulin dependent kinase II signaling pathway. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1569235. DOI:10.1155/2017/1569235.
248. Sag CM, Köhler AC, Anderson ME, et al. CaMKII-dependent SR Ca leak contributes to doxorubicin-induced impaired Ca handling in isolated cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;51(5):749-59. DOI:10.1016/j.yjmcc.2011.07.016.
249. Davtyan KV, Kalemberg AA, Tsareva EN, et al. The role of the inflammatory theory in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(7):110-4 (In Russ.) [Давтян К.В., Калемберг А.А., Царева Е.Н., и др. Роль воспалительной теории в патогенезе фибрилляции предсердий. *Российский Кардиологический Журнал* 2019;24(7):110-4]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-7-110-114.
250. Gedikli O, Dogan A, Altuntas I, et al. Inflammatory markers according to types of atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2007;120(2):193-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2006.09.015.
251. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2004;148(3):462-6. DOI:10.1016/j.ahj.2004.01.026.
252. Guzzetti S, Costantino G, Fundaro C. Systemic inflammation, atrial fibrillation, and cancer. *Circulation*. 2002;106(9):e40. DOI:10.1161/01.cir.0000028399.42411.13.
253. Wang ZX, Wang HQ, Cheng J, et al. Research progress on pathogenesis of atrial fibrillation. *China Medical Herald*. 2018;15:26-9.
254. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(1):14-25. DOI:10.1093/jnci/djp44.
255. Liu Y, Tan D, Shi L, et al. Blueberry anthocyanin-enriched extracts attenuate cyclophosphamide-induced cardiac injury. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0127813. DOI:10.1371/journal.pone.0127813.
256. Gu JF. The research progress on cardiac toxic mechanism of anthracyclines and prevention treatment measures. *World Notes Antibiot*. 2015;6:241-8. DOI:10.13461/j.cnki.wna.004903.
257. Yang X, Li Y, Li Y, et al. Oxidative stress-mediated atherosclerosis: mechanisms and therapies. *Front Physiol*. 2017;8:600. DOI:10.3389/fphys.2017.00600.
258. O'Neal WT, Lakoski SG, Qureshi W, et al. Relation between cancer and atrial fibrillation (from the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol*. 2015;115(8):1090-4. DOI:10.1016/j.amjcard.2015.01.540.
259. Samman TA, Sandesara PB, Hayek SS, et al. Association between oxidative stress and atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(12):1849-55. DOI:10.1016/j.hrthm.2017.07.028.
260. Beck MA. Selenium and host defence towards viruses. *Proc Nutr Soc*. 1999;58(3):707-11. DOI:10.1017/s0029665199000920.
261. Ozaki M, Deshpande SS, Angkeow P, et al. Inhibition of the Rac1 GTPase protects against nonlethal ischemia/reperfusion-induced necrosis and apoptosis in vivo. *FASEB J*. 2000;14(2):418-29. DOI:10.1096/fasebj.14.2.418.
262. Keefe DL. Anthracycline-Induced cardiomyopathy. *Seminars in oncology* 2001;28(4 suppl 12):2-7. DOI:10.1053/sonc.2001.26431.
263. Gen W, Tani M, Takeshita J, et al. Mechanisms of Ca<sup>2+</sup> overload induced by extracellular H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in quiescent isolated rat cardiomyocytes. *Basic Res Cardiol*. 2001;96(6):623-9. DOI:10.1007/s003950170014.
264. Tisdale JE, Chung MK, Campbell KB, et al. Drug-Induced Arrhythmias: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(15):e214-e233. DOI:10.1161/CIR.0000000000000905.
265. Breen CC, Safirstein BH. Spacer-induced Atrial Fibrillation. *N J Med*. 1990;87(2):113-4.
266. Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, et al. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. *Pharmacovigilance. Pharmateca*. 2020;27(6):113-26 (In Russ.) [Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., и др. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. *Фармаконадзор. Фарматека*. 2020;27(6):113-26]. DOI:10.18565/pharmateca.2020.6.113-126.
267. Phillips BG, Gandhi AJ, Sanoski CA, et al. Comparison of Intravenous Diltiazem and Verapamil for the Acute Treatment of Atrial Fibrillation and Atrial Flutter. *Pharmacotherapy*. 1997;17(6):1238-45.
268. Minton NA, Henry JA. Treatment of Theophylline Overdose. *Am J Emerg Med*. 1996;14(6):606-12. DOI:10.1016/S0735-6757(96)90111-4.
269. Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, et al. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J*. 2019;40(22):1756-63. DOI:10.1093/eurheartj/ehy453.
270. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-1676. DOI:10.1093/europace/euab065.
271. Sychev D, Mirzaev K, Cherniaeva M, et al. Drug-drug interaction of rivaroxaban and calcium channel blockers in patients aged 80 years and older with nonvalvular atrial fibrillation. *Drug Metab Pers Ther*. 2020;35(3). DOI:10.1515/dmpt-2020-0127.

*About the Authors / Сведения об авторах:*

**Остроумова Ольга Дмитриевна** [Olga D. Ostroumova]  
eLibrary SPIN 3910-6585, ORCID 0000-0002-0795-8225

**Черняева Марина Сергеевна** [Marina S. Cherniaeva]  
eLibrary SPIN 2244-0320, ORCID 0000-0003-3091-7904

**Кочетков Алексей Иванович** [Aleksey I. Kochetkov]  
eLibrary SPIN 9212-6010, ORCID 0000-0001-5801-3742

**Воробьева Анастасия Евгеньевна** [Anastasiya E. Vorobyova]  
eLibrary SPIN 8579-3163, ORCID 0000-0003-1183-4716

**Бахтеева Дамиря Исаковна** [Damiry I. Bakhteeva]  
eLibrary SPIN 3664-5299, ORCID 0000-0003-4434-9311

**Корчагина Стелла Павловна** [Stella P. Korchagina]  
eLibrary SPIN 4006-4669, ORCID 0000-0001-5581-8182

**Бондарец Ольга Валентиновна** [Olga V. Bondarec]  
eLibrary SPIN 7785-0655, ORCID 0000-0003-1555-1449

**Бойко Наталья Дмитриевна** [Natalya D. Boyko]  
eLibrary SPIN 5018-1458, ORCID 0000-0002-9463-392X

**Сычев Дмитрий Алексеевич** [Dmitry A. Sychev]  
eLibrary SPIN 4525-7556, ORCID 0000-0002-4496-3680