

РЕКОМЕНДАЦИИ АМЕРИКАНСКОЙ КОЛЛЕГИИ КАРДИОЛОГОВ, АМЕРИКАНСКОЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ И ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ (2006) ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ



Отчет рабочей группы Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по практическим рекомендациям и комитета Европейского общества кардиологов по практическим рекомендациям

Рекомендации разработаны в сотрудничестве с Европейской ассоциацией сердечного ритма и Обществом сердечного ритма

Авторы (члены рабочей группы): V. Fuster, L.E. Ryden, D.S. Cannom, H.J. Crijns, A.B. Curtis, K.A. Ellenbogen, J.L. Halperin, J.Y. Le Heuzey, G.N. Kay, J.E. Lowe, S.B. Olsson, E.N. Prystowsky, J.L. Tamargo, S. Wann,

Оригинальный текст опубликован в *European Heart Journal* (2006) 27, 1979–2030

© 2006 Европейское общество кардиологов. Адаптированный перевод с английского языка и тиражирование произведен с согласия Европейского общества кардиологов.

1. Введение

А. Организация комитета и анализ научных данных

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к одному из самых частых стойких нарушений ритма, распространенность которого увеличивается с возрастом. ФП часто развивается на фоне органических заболеваний сердца, хотя у значительной части больных признаки поражения сердца выявить не удается. Гемодинамические нарушения и тромбоэмболии, связанные с ФП, являются причинами высокой заболеваемости, смертности и затрат на лечение. В связи с этим Американская коллегия кардиологов (ACC), Американская ассоциация сердца (AHA) и Европейское общество кардиологов (ESC) создали комитет с целью разработки рекомендаций по ведению больных с этим распространенным нарушением ритма.

В состав комитета вошли представители ACC, AHA, ESC, Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA) и Общества сердечного ритма (HRS). Данный документ был отредактирован рецензентами, уполномоченными этими организациями, и будет ежегодно пересматриваться рабочей группой.

Эксперты ACC, AHA и ESC тщательно проанализировали научную литературу с 2001 по 2006 г., содержащуюся в базах данных PubMed/MEDLINE и библиотеке Cochrane. Поиск клинических исследований проводился в основном в англоязычных источниках. Результаты опытов на животных учитывались, если они имели важное значение для понимания подходов к лечению больных.

Классификация рекомендаций

Класс I. Польза и эффективность диагностического метода или лечебного вмешательства доказаны и/или общепризнаны

Класс II. Противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности метода лечения

Класс IIa. Имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного вмешательства

Класс IIb. Польза/эффективность менее убедительны

Класс III. Имеющиеся данные или общее мнение свидетельствуют о том, что лечение бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным

Уровни доказательств

A: Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализа

B: Результаты одного рандомизированного клинического исследования или нерандомизированных исследований

C: Общее мнение экспертов, серии случаев или стандарт лечения

В. Изменения, внесенные в первоначальную редакцию рекомендаций 2001 г.

Эксперты проанализировали научные данные, опубликованные после 2001 г, и подготовили рекомендации, включив в них результаты основных клинических исследований, например, целью которых было сравнение

эффективности стратегий контроля ритма или частоты сердечных сокращений (ЧСС). В рекомендациях отмечается приоритетность контроля ЧСС и профилактики тромбоэмболий и обсуждаются современные методы купирования ФП и поддерживающей терапии, направленной на сохранение синусового ритма. В соответствующих разделах рассматриваются методы катетерной аблации. При этом признается, что некоторые важные детали, такие как отбор больных, оптимальное расположение катетера, эффективность и частота осложнений, до конца не выяснены. При обсуждении методов фармакотерапии использованы результаты клинических исследований лекарственных средств, зарегистрированных в Северной Америке и/или Европе. Уровень доказательств, использованных при подготовке рекомендаций, в целом превышает таковой при подготовке первой версии рекомендаций.

С. Рекомендации по ведению больных с фибрилляцией предсердий

Классы рекомендаций и уровни доказательств описаны в табл. 1. При подготовке рекомендаций использовали в основном опубликованные данные.

Рекомендации

1. Контроль частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий

Класс I

1. У больных с персистирующей или постоянной ФП рекомендуется измерять ЧСС в покое и контролировать ее с помощью лекарственных средств (β -блокаторов или недигидропиридиновых антагонистов кальция) (B)

2. Если отсутствует синдром преждевременного возбуждения желудочков, то для замедления желудочкового ритма в острых ситуациях рекомендуется внутривенное введение β -блокаторов (эсмолола, метопролола или пропранолола) или недигидропиридиновых антагонистов кальция (верапамила или дилтиазема); следует соблюдать осторожность у больных с артериальной гипотонией или сердечной недостаточностью (СН)(B)

3. Для контроля ЧСС у больных с ФП и СН рекомендуется внутривенное введение дигоксина или амиодарона (если отсутствуют дополнительные проводящие пути) (B)

4. Если симптомы, связанные с ФП, возникают при физической нагрузке, то необходимо оценить адекватность контроля ЧСС при физической активности и при необходимости оптимизировать фармакотерапию (C)

5. Пероральное применение дигоксина у больных с ФП позволяет контролировать ЧСС в покое; препарат целесообразно назначать больным СН или дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), а также пациентам, ведущим малоактивный образ жизни (C)

Класс IIa

1. Комбинация дигоксина с β -блокатором или недигидропиридиновым антагонистом кальция может использоваться для контроля ЧСС в покое и при физической нагрузке. Препарат выбирают индивидуально; дозу следует подбирать, чтобы избежать развития брадикардии (B)

2. Если фармакотерапия не позволяет контролировать ЧСС или вызывает побочные реакции, то возможно выполнение аблации атриовентрикулярного узла или дополнительных путей (B)

3. Для контроля ЧСС у больных с ФП возможно внутривенное введение амиодарона, если другие меры неэффективны или противопоказаны (C)

4. Альтернативой электрической кардиоверсии у больных с ФП и дополнительными проводящими путями является внутривенное введение прокаинамида или ибутилида (C)

Класс IIb

1. Если монотерапия β -блокатором, недигидропиридиновым антагонистом кальция или же сочетанное применение этих препаратов не обеспечивают адекватный контроль желудочкового ритма, то возможно пероральное применение амиодарона (C)

2. При стабильной гемодинамике у больных с ФП и дополнительными проводящими путями возможно внутривенное введение прокаинамида, дизопирамида, ибутилида или амиодарона (B)

3. Если фармакотерапия не обеспечивает контроль ЧСС или предполагается развитие кардиомиопатии, обусловленной тахикардией, то для контроля ЧСС у больных с ФП возможно выполнение аблации атриовентрикулярного узла (C)

Класс III

1. Сердечные гликозиды не следует применять в виде монотерапии для контроля ЧСС у больных с пароксизмальной ФП (B)

2. До катетерной аблации атриовентрикулярного узла у больных с ФП необходимо попытаться добиться контроля желудочкового ритма с помощью лекарственных средств (C)

3. У больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью и ФП внутривенное введение недигидропиридинового антагониста кальция может вызвать ухудшение гемодинамики и не рекомендуется (C)

4. Внутривенное введение сердечных гликозидов или недигидропиридиновых антагонистов кальция у больных с ФП и синдромом преждевременного возбуждения может привести к парадоксальному увеличению ЧСС и не рекомендуется (C)

Таблица 1. Классы рекомендаций и уровни доказательств

	Класс I Польза >>> Риск	Класс IIa Польза >> Риск	Класс IIb Польза ≥ Риск	Класс III Риск ≥ Польза
	Метод лечения СЛЕДУЕТ применять	Метод лечения ЦЕЛЕСООБРАЗНО применять	Метод лечения МОЖЕТ применяться	Метод лечения НЕ ДОЛЖЕН применяться, так как он БЕСПОЛЕЗЕН И МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ
Уровень А Результаты лечения изучены в различных популяционных группах (3-5)* Сопоставимы (направленность?) и выраженность эффекта	<ul style="list-style-type: none"> Лечение полезно/эффективно Достаточные доказательства эффективности, полученные в нескольких рандомизированных исследованиях или при мета-анализе 	<ul style="list-style-type: none"> Данные свидетельствуют в пользу эффективности лечения Несколько неоднозначные результаты рандомизированных исследований или мета-анализов 	<ul style="list-style-type: none"> Польза/эффективность лечения установлены менее убедительно Более противоречивые результаты нескольких рандомизированных исследований или мета-анализов 	<ul style="list-style-type: none"> Лечение бесполезно/неэффективно и может быть вредно Достаточные доказательства эффективности, полученные в нескольких рандомизированных исследованиях или при мета-анализе
Уровень В Результаты лечения изучены в ограниченном числе (2-3) популяционных групп	<ul style="list-style-type: none"> Лечение полезно/эффективно Результаты одного рандомизированного или нерандомизированного исследований 	<ul style="list-style-type: none"> Данные свидетельствуют в пользу эффективности лечения Несколько неоднозначные результаты одного рандомизированного или нерандомизированного исследований 	<ul style="list-style-type: none"> Польза/эффективность лечения установлены менее убедительно Более противоречивые результаты одного рандомизированного или нерандомизированного исследований 	<ul style="list-style-type: none"> Лечение бесполезно/неэффективно и может быть вредно Результаты одного рандомизированного или нерандомизированного исследований
Уровень С Результаты лечения изучены в 1-2 популяционных группах	<ul style="list-style-type: none"> Лечение полезно/эффективно Мнение экспертов, описания случаев или стандарт лечения 	<ul style="list-style-type: none"> Данные свидетельствуют в пользу эффективности лечения Мнение экспертов, описания случаев или стандарт лечения 	<ul style="list-style-type: none"> Польза/эффективность лечения установлены менее убедительно Мнение экспертов, описания случаев или стандарт лечения 	<ul style="list-style-type: none"> Лечение бесполезно/неэффективно и может быть вредно Мнение экспертов, описания случаев или стандарт лечения

* Эффективность лечения изучалась в различных группах, выделенных с учетом пола, возраста, наличия сахарного диабета, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности или применения аспирина. Наличие доказательств уровней В или С не означает, что рекомендация является слабой. Многие важные клинические вопросы, которые обсуждаются в рекомендациях, не изучались в клинических исследованиях. Однако даже при отсутствии достаточного числа рандомизированных исследований может существовать единое мнение по поводу пользы или эффективности метода лечения

2. Профилактика тромбозов

(Рекомендации по антитромботической терапии при кардиоверсии у больных с ФП см. в разделе I.C.3.d).

Класс I

1. Всем больным с ФП рекомендуется антитромботическая терапия для профилактики тромбозов; исключение составляют больные с изолированной ФП, а также пациенты, у которых имеются противопоказания к назначению антитромботических средств (А)

2. Антитромботический препарат выбирают с учетом абсолютного риска инсульта и кровотечения и соотношения риска и пользы у конкретного больного (А)

3. При отсутствии противопоказаний больным с протезированными клапанами сердца, у которых имеется

высокий риск инсульта, рекомендуется назначать пероральные антикоагулянты (антагонисты витамина К); целевое международное нормализованное отношение (МНО) составляет 2,0-3,0. Риск развития инсульта является самым высоким при наличии тромбозов в анамнезе (инсульт, транзиторная ишемическая атака [ТИА] или системные эмболии) и ревматического митрального стеноза (А)

4. Антикоагулянтная терапия антагонистом витамина К рекомендуется больным, у которых имеется более 1 фактора риска: возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия (АГ), СН, нарушение систолической функции ЛЖ (фракция выброса ≤35% или фракция укорочения ≤25%) и сахарный диабет (СД) (А)

5. В начале терапии МНО следует определять, по крайней мере, каждую неделю, а затем ежемесячно,

если антикоагулянтная терапия остается стабильной (А)

6. Если риск развития тромбоемболий низкий или имеются противопоказания к назначению пероральных антикоагулянтов, то альтернативой антагонистам витамина К может быть аспирин в дозе 81-325 мг/сут (А)

7. У больных с механическими протезами клапанов сердца интенсивность антикоагуляции выбирают с учетом типа протеза; МНО поддерживают на уровне $\geq 2,5$ (В)

8. Больным с трепетанием предсердий также показана антитромботическая терапия (С)

Класс IIa

1. Для первичной профилактики тромбоемболий у больных с неревматической ФП, у которых имеется только 1 из перечисленных ниже факторов риска, возможна антитромботическая терапия аспирином или антагонистом витамина К; препарат выбирают с учетом риска кровотечений, возможности адекватного контроля интенсивности антикоагуляции и предпочтения больного; доказанные факторы риска: возраст 75 лет и старше (особенно у женщин), АГ, СН, нарушение функции ЛЖ и СД (А)

2. Для профилактики тромбоемболий у больных с неревматической ФП, у которых имеется по крайней мере 1 из менее изученных факторов риска, показана антитромботическая терапия аспирином или антагонистом витамина К: возраст 65-74 года, женский пол или ишемическая болезнь сердца (ИБС). Антитромботический препарат выбирают с учетом риска геморрагических осложнений, возможности адекватного контроля интенсивности антикоагуляции и предпочтения больного (В)

3. Антитромботическую терапию следует выбирать на основании одних и тех же критериев независимо от типа ФП (пароксизмальная, персистирующая или постоянная) (В)

4. У больных с ФП без протезированных клапанов сердца целесообразно прерывать антикоагулянтную терапию не более чем на 1 нед (без замены на гепарин) во время хирургических или диагностических вмешательств, сопровождающихся риском кровотечений (С)

5. Целесообразно регулярно оценивать необходимость продолжения антикоагулянтной терапии

Класс IIb

1. При первичной профилактике ишемического инсульта и системных эмболий у больных в возрасте 75 лет и старше, у которых отсутствуют явные противопоказания к пероральной антикоагулянтной терапии, и других пациентов с умеренным риском тромбоемболий возможно снижение интенсивности антикоагуляции (целевое МНО 2,0; диапазон 1,6-2,5), если антитромботическая терапия плохо переносится (С)

2. Если при хирургических вмешательствах у больных, относящихся к группе высокого риска, приходится прерывать пероральную антикоагулянтную терапию более чем на 1 нед, то могут быть назначены нефракционированный гепарин или низкомолекулярный гепарин подкожно, хотя их эффективность в этой ситуации убедительно не доказана (С)

3. Для профилактики ишемических осложнений после чрескожного вмешательства на коронарных артериях или аортокоронарного шунтирования у больных с ФП могут быть назначены аспирин в низкой дозе (менее 100 мг/сут) и/или клопидогрел (75 мг/сут) в сочетании с антикоагулянтами, хотя подобная стратегия лечения тщательно не изучалась и сопровождается повышенным риском кровотечения (С)

4. При выполнении чрескожного вмешательства на коронарных артериях антикоагулянтная терапия может быть прервана для профилактики кровотечения из места пункции периферической артерии, однако лечение антагонистом витамина К следует возобновить как можно быстрее после вмешательства. Дозу его подбирают, чтобы обеспечить терапевтическое значение МНО. Может быть временно назначен аспирин, однако для поддерживающей терапии следует использовать клопидогрел в дозе 75 мг/сут в сочетании с варфарином (МНО 2,0-3,0). Клопидогрел следует применять, по крайней мере, 1 мес после имплантации металлического стента, по крайней мере, 3 мес после установки стента, покрытого сиролimusом, по крайней мере, 6 мес после имплантации стента, покрытого паклитакселем, и 12 мес и более при наличии индивидуальных показаний. При отсутствии коронарных осложнений в последующем может быть продолжена монотерапия варфарином. Если варфарин применяется в сочетании с клопидогрелом или аспирином в низкой дозе, то необходимо тщательно подбирать интенсивность антикоагуляции (С)

5. У больных с ФП в возрасте менее 60 лет при отсутствии заболевания сердца или факторов риска тромбоемболий (изолированная ФП) вероятность их развития низкая, а соотношение между эффективностью аспирина в первичной профилактике инсульта и риском кровотечения не установлено (С)

6. Если на фоне малоинтенсивной антикоагуляции (МНО 2,0-3,0) у больных с ФП развиваются ишемический инсульт или системная эмболия, то вместо присоединения антитромботического препарата возможно увеличение интенсивности антикоагулянтной терапии (целевое МНО 3,0-3,5) (С)

Класс III

Длительная антикоагулянтная терапия антагонистом витамина К не рекомендуется для первичной профилактики инсульта у больных в возрасте менее 60

лет без заболевания сердца (изолированная ФП) или факторов риска тромбозов (С)

3. Кардиоверсия при ФП

а. Фармакологическая кардиоверсия

Класс I

Для фармакологической кардиоверсии у больных с ФП рекомендуется применение флекаинида, дофетилида, пропафенона или ибутилида (А)

Класс IIa

1. Для фармакологической кардиоверсии у больных с ФП возможно применение амиодарона (А)

2. Для купирования персистирующей ФП в амбулаторных условиях у больных без дисфункции синусового или атриовентрикулярного узла, блокады ножки пучка Гиса, синдрома удлиненного интервала QT, синдрома Бругады или органического заболевания сердца возможно однократное пероральное применение пропафенона или флекаинида, если безопасность подобной терапии была установлена ранее в стационаре. Для предупреждения быстрого атриовентрикулярного проведения в случае развития трепетания предсердий перед приемом антиаритмических средств следует назначить β -блокатор или недигидропиридиновый антагонист кальция (С)

3. У больных с пароксизмальной или персистирующей ФП возможно применение амиодарона в амбулаторных условиях, если не требуется быстрое восстановление синусового ритма (С)

Класс IIb

Для фармакологической кардиоверсии ФП возможно использование хинидина или прокаинамида, хотя польза этих препаратов убедительно не доказана (С)

Класс III

1. Применение дигоксина и соталола для фармакологической кардиоверсии ФП не рекомендуется, так как они могут оказаться вредными (А)

2. Для восстановления синусового ритма у больных с ФП в амбулаторных условиях не следует назначать хинидин, прокаинамид, дизопирамид и дофетилид (В)

б. Электроимпульсная терапия

Класс I

1. Если у больных с ФП и сохраняющейся ишемией миокарда, артериальной гипотонией, стенокардией или СН не удается быстро добиться урежения желудочкового ритма с помощью лекарственных средств, то рекомендуется немедленно выполнить электрическую кардиоверсию, синхронизированную с зубцом R (С)

2. При наличии выраженной тахикардии или нестабильности гемодинамики у больных с ФП и синдромом преждевременного возбуждения желудочков рекомендуется немедленная электрическая кардиоверсия (В)

3. При отсутствии нарушений гемодинамики электрическая кардиоверсия показана, если симптомы ФП плохо переносятся больным. В случае быстрого развития повторного пароксизма ФП после кардиоверсии может быть проведена повторная электроимпульсная терапия после применения антиаритмических средств (С)

Класс IIa

1. Для восстановления синусового ритма у больных с ФП возможна электрическая кардиоверсия в рамках стратегии длительного лечения (В)

2. При выборе нечасто используемого метода кардиоверсии при ФП, сопровождающейся клиническими симптомами, или рецидивирующей ФП следует учитывать желание больного (С)

Класс III

1. У больных с пароксизмами ФП, развивающимися с короткими интервалами, несмотря на профилактическое применение антиаритмических средств, частое проведение электрической кардиоверсии не рекомендуется (С)

2. Электрическая кардиоверсия противопоказана больным с интоксикацией сердечными гликозидами или гипокалиемией (С)

с. Фармакотерапия в сочетании с электрической кардиоверсией

Класс IIa

1. Для улучшения результатов электроимпульсной терапии и профилактики рецидивов ФП возможно предварительное применение амиодарона, флекаинида, ибутилида, пропафенона или соталола (В)

2. Если после успешной кардиоверсии развивается пароксизм ФП, то можно повторить электроимпульсную терапию после профилактического применения антиаритмических средств (С)

Класс IIb

1. У больных с персистирующей ФП возможно применение β -блокаторов, дизопирамида, дилтиазема, дофетилида, прокаинамида или верапамила, хотя эффективность этих препаратов в сочетании с электроимпульсной терапией или в профилактике ранних рецидивов ФП убедительно не установлена (С)

2. Для улучшения результатов кардиоверсии у больных с ФП, не страдающих заболеванием сердца, возможно назначение антиаритмических препаратов на амбулаторном этапе (С)

3. Для улучшения результатов кардиоверсии у больных с ФП и некоторыми заболеваниями сердца возможно назначение антиаритмических препаратов на амбулаторном этапе, если ранее была установлена их безопасность для пациента (С)

d. Профилактика тромбоэмболий у больных с ФП, которым проводится кардиоверсия

Класс I

1. Если ФП сохраняется 48 ч или более или длительность ФП не известна, то независимо от метода кардиоверсии (электроимпульсная терапия или фармакотерапии), по крайней мере, за 3 нед необходимо начать антикоагулянтную терапию (МНО 2,0-3,0); ее продолжают в течение, по крайней мере, 4 нед после восстановления синусового ритма (В)

2. Если больным с длительностью ФП более 48 ч необходима немедленная кардиоверсия в связи с нарушением гемодинамики, то одновременно следует ввести гепарин внутривенно в виде болюса (при отсутствии противопоказаний), а затем проводить непрерывную его инфузию, добиваясь увеличения активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5-2 раза по сравнению с контрольным значением. Терапию пероральными антикоагулянтами следует продолжать в течение, по крайней мере, 4 нед (МНО 2,0-3,0), как при плановой кардиоверсии. Опыт применения низкомолекулярного гепарина по этому показанию ограничен (С)

3. Если ФП сохраняется менее 48 ч и сопровождается нарушениями гемодинамики (стенокардия, инфаркт миокарда, шок или отек легких), то необходимо немедленно выполнить кардиоверсию, не теряя время на антикоагулянтную терапию (С)

Класс IIa

1. В течение 48 ч после начала ФП необходимость в применении антикоагулянтов до и после кардиоверсии можно оценивать на основании индивидуального риска тромбоэмболий (С)

2. Альтернативой антикоагуляции перед кардиоверсией является чреспищеводная эхокардиография (ЭхоКГ) с целью исключения тромба в левом предсердии или ушке левого предсердия (В)

2a. Если тромб не определяется, то можно выполнить кардиоверсию сразу после назначения нефракционированного гепарина (лечение начинают с внутривенного введения в виде болюса, а затем продолжают непрерывную инфузию в дозе, обеспечивающей увеличение активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5-2 раза по сравнению с контрольным значением; инфузию прекращают, когда будет достигнута адекватная антикоагуляция на фоне

перорального приема антагониста витамина К, например, варфарина, - МНО \geq 2,0) (В). В последующем пероральную антикоагулянтную терапию (МНО 2,0-3,0) продолжают в течение, по крайней мере, 4 нед, как после плановой кардиоверсии (В). Опыт подкожного применения низкомолекулярных гепаринов по этому показанию ограничен (С)

2b. Если при чреспищеводной ЭхоКГ выявлен тромб, то пероральную антикоагулянтную терапию (МНО 2,0-3,0) целесообразно продолжать в течение, по крайней мере, 3 нед до и 4 нед после восстановления синусового ритма. Может быть оправданной и более длительная антикоагуляция несмотря на успешную кардиоверсию, учитывая сохранение риска тромбоэмболий в таких случаях (С)

3. Если кардиоверсия проводится по поводу трепетания предсердий, то антикоагуляцию проводят как у больных с ФП (С)

4. Сохранение синусового ритма

Класс I

Перед назначением антиаритмических средств рекомендуется по возможности устранить причину ФП (С)

Класс IIa

1. У больных с ФП может быть полезной фармакотерапия, обеспечивающая сохранение синусового ритма и профилактику кардиомиопатии, индуцированную тахикардией (С)

2. Приемлемым результатом антиаритмической терапии являются нечастые хорошо переносимые пароксизмы ФП (С)

3. У больного с ФП, не страдающего заболеванием сердца, антиаритмическая терапия может быть начата в амбулаторных условиях при хорошей переносимости препарата (С)

4. Если у больного с пароксизмальной изолированной ФП определяется синусовый ритм, то в амбулаторных условиях может быть начато лечение пропранололом или флекаинидом (В).

5. У больных с пароксизмальной ФП в амбулаторных условиях возможно применение соталола, если нескорректированный QT составляет менее 460 мс, имеются нормальные сывороточные уровни электролитов и отсутствуют факторы риска аритмогенного действия препаратов III класса (С)

6. Альтернативой фармакотерапии при необходимости профилактики повторных пароксизмов ФП у больных с нормальным или незначительно увеличенным размером левого предсердия является катетерная абляция (С)

Класс III

1. Назначение определенного антиаритмического препарата с целью сохранения синусового ритма у больного с ФП не рекомендуется, если имеются факторы риска его проаритмогенного действия (А)

2. Больным с выраженной дисфункцией синусового или атриовентрикулярного узла не рекомендуется антиаритмическая терапия с целью сохранения синусового ритма, если им не имплантирован электрокардиостимулятор (С)

5. Особые ситуации

а. Послеоперационная фибрилляция предсердий

Класс I

1. Для профилактики ФП после операций на сердце рекомендуется пероральное применение β -блокаторов при отсутствии противопоказаний (А)

2. Для контроля ЧСС у больных с послеоперационной ФП рекомендуется назначение препаратов, подавляющих функцию атриовентрикулярного узла (В)

Класс IIa

1. Предоперационное применение амиодарона снижает частоту ФП после операций на сердце и является адекватным методом профилактики послеоперационной ФП у больных группы высокого риска (А)

2. В случае развития ФП после операции рекомендуется восстановление синусового ритма с помощью ибутилида или электроимпульсной терапии, как рекомендовано больным, у которых не выполнялось хирургическое вмешательство (В)

3. У больных с рецидивирующей или рефрактерной послеоперационной ФП рекомендуется профилактическое применение антиаритмических средств с целью удержания синусового ритма (В)

4. В случае развития послеоперационной ФП рекомендуется применение антитромботических средств, как рекомендовано больным, у которых не выполнялось хирургическое вмешательство (В)

Класс IIb

При риске развития ФП после операции на сердце возможно профилактическое применение соталола (В)

б. Острый инфаркт миокарда

Класс I

1. Если у больных острым инфарктом миокарда (ИМ) и ФП развиваются тяжелые нарушения гемодинамики или рефрактерная ишемия миокарда или лекарственные средства не позволяют добиться адекватного контроля ЧСС, то рекомендуется электрическая кардиоверсия (С)

2. Для замедления желудочкового ритма и улучшения

функции ЛЖ у больных острым ИМ и ФП рекомендуется внутривенное введение амиодарона (С)

3. Для замедления желудочкового ритма у больных острым ИМ и ФП, не страдающих дисфункцией ЛЖ, бронхоспазмом или атриовентрикулярной блокадой, рекомендуется внутривенное введение β -блокаторов и недигидропиридиновых антагонистов кальция (С)

4. При отсутствии противопоказаний к антикоагуляции у больных острым ИМ и ФП рекомендуется непрерывная внутривенная инфузия или подкожные инъекции нефракционированного гепарина в дозе, достаточной для увеличения активированного частично тромбoplastинового времени в 1,5-2 раза по сравнению с контрольным значением (С)

Класс IIa

У больных острым ИМ и ФП, сочетающимся с тяжелой дисфункцией ЛЖ и СН, целесообразно внутривенное введение сердечных гликозидов с целью замедления желудочкового ритма и улучшения функции ЛЖ (С)

Класс III

В случае развития ФП на фоне острого ИМ введение антиаритмических препаратов IC класса не рекомендуется (С)

с. Лечение фибрилляции предсердий у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ)

Класс I

1. Если ФП развивается при синдроме ВПУ и сопровождается клиническими симптомами (особенно при наличии обмороков на фоне тахикардии или при коротком рефрактерном периоде дополнительных путей), то рекомендуется катетерная абляция дополнительных путей (В)

2. Для профилактики фибрилляции желудочков у больных с коротким рефрактерным периодом дополнительных путей, у которых ФП сочетается с тахикардией и нестабильностью гемодинамики, рекомендуется немедленная электрическая кардиоверсия (В)

3. Для восстановления синусового ритма у больных с синдромом ВПУ, у которых ФП не сопровождается нарушением гемодинамики и сочетается с широким комплексом QRS на ЭКГ (≥ 120 мс) или быстрым желудочковым ритмом, рекомендуется внутривенное введение ибутилида или прокаинамида (С)

Класс IIa

Если ФП развивается на фоне синдрома преждевременного возбуждения желудочков и сопровождается очень высокой ЧСС, то рекомендуются внутривенное введение флекаинида или электрическая кардиоверсия.

Класс IIb

При стабильной гемодинамике у больных с ФП и дополнительными проводящими путями возможно внутривенное введение хинидина, прокаинамида, дизопирамида, ибутилида или амиодарона (B)

Класс III

Внутривенное введение сердечных гликозидов или недигидропиридиновых антагонистов кальция не рекомендуется больным с синдромом ВПУ, у которых наблюдается преждевременная активация желудочков во время ФП (B)

d. Гипертиреоз

Класс I

1. При отсутствии противопоказаний для контроля частоты желудочкового ритма у больных гипертиреозом и ФП рекомендуется применение β -блокатора (B)

2. Если применение β -блокатора невозможно, то для контроля ЧСС у больных тиреотоксикозом и ФП рекомендуется применение недигидропиридиновых антагонистов кальция (дилтиазема или верапамила) (B)

3. У больных тиреотоксикозом и ФП рекомендуется применение пероральных антикоагулянтов (МНО 2,0-3,0) для профилактики тромбоэмболий, как и у пациентов с другими факторами риска инсульта (C)

4. После восстановления эутиреоидного состояния рекомендации по антитромботической профилактике соответствуют таковым у больных без гипертиреоза (C)

e. Лечение фибрилляции предсердий во время беременности

Класс I

1. Для контроля ЧСС у беременных женщин с ФП рекомендуется применение дигоксина, β -блокатора или недигидропиридинового антагониста кальция (C)

2. В случае нарушения гемодинамики в результате ФП у беременной женщины рекомендуется электрическая кардиоверсия (C)

3. Для профилактики тромбоэмболий у всех беременных женщин с ФП (за исключением пациенток с изолированной ФП и/или низким риском развития тромботических осложнений) рекомендуется применение антитромботических средств. Терапию (антикоагулянт или аспирин) выбирают с учетом срока беременности (C)

Класс IIb

1. У женщин с ФП и факторами риска тромбоэмболий в первом триместре и на последнем месяце беременности возможно применение гепарина. Нефракционированный гепарин можно вводить путем непрерывной внутривенной инфузии в дозе, достаточной для увеличения активированного частичного тром-

бластинового времени в 1,5-2 раза по сравнению с контрольным значением, или подкожно в дозе 10 000 – 20 00 ЕД каждые 12 ч. При этом активированное частичное тромбопластиновое время через 6 ч после инъекции должно увеличиться в 1,5 раза по сравнению с контрольным значением (B)

2. У больных с ФП и факторами риска тромбоэмболий в первом триместре и на последнем месяце беременности возможно подкожное применение низкомолекулярных гепаринов, хотя опыт их применения ограничен (C)

3. Во втором триместре беременности у больных с ФП и высоким риском тромбоэмболий возможно применение перорального антикоагулянта (C)

4. В случае развития ФП во время беременности у больных со стабильной гемодинамикой возможно применение хинидина или прокаинамида (C)

f. Лечение фибрилляции предсердий у больных гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП)

Класс I

Больным ГКМП и ФП рекомендуется назначение пероральных антикоагулянтов (МНО 2,0-3,0), как и другим пациентам с высоким риском тромбоэмболий (B)

Класс IIa

Для профилактики рецидивов ФП у больных ГКМП могут быть использованы антиаритмические средства. Имеющиеся данные не позволяют рекомендовать определенный препарат, однако обычно используют (а) дизопирамид в сочетании с β -блокатором или недигидропиридиновым антагонистом кальция или (б) амиодарон (C)

g. Лечение фибрилляции предсердий у больных с заболеваниями легких

Класс I

1. Если ФП развивается на фоне острого заболевания легких или обострения хронического заболевания системы дыхания, то в первую очередь рекомендуется оптимизация гипоксемии и ацидоза (C)

2. У больных с обструктивной болезнью легких и ФП для контроля частоты желудочкового ритма рекомендуется применение недигидропиридинового антагониста кальция (дилтиазема и верапамила) (C)

3. При нарушении гемодинамики в результате ФП у больного с заболеванием легких рекомендуется электрическая кардиоверсия (C)

Класс III

1. Теофиллин и β -адреномиметики не рекомендуется назначать больным с бронхоспазмом, у которых развивается ФП (C)

2. Применение β -блокаторов, соталолола, пропранолола и аденозина не рекомендуется у больных с obstructивной болезнью легких и ФП (С)

II. Определение

А. Фибрилляция предсердий

ФП определяют как наджелудочковую тахикардию, характеризующуюся нескоординированной активацией предсердий и последующим нарушением их механической функции. На ЭКГ вместо зубцов Р появляются волны, отличающиеся по амплитуде и форме, а желудочковые комплексы при отсутствии нарушений проводимости возникают часто и нерегулярно [1]. Частота желудочкового ритма зависит от электрофизиологических свойств атриовентрикулярного узла и других проводящих тканей, тонууса симпатической и парасимпатической систем, наличия дополнительных проводящих путей и действия лекарственных средств [2]. При наличии атриовентрикулярной блокады или желудочковой или узловой тахикардии желудочковые комплексы могут возникать регулярно (интервалы RR). При наличии искусственного водителя ритма для установления диагноза ФП может потребоваться подавление функции кардиостимулятора. Стойкая тахикардия с нерегулярно возникающими широкими комплексами QRS характерна для ФП, возникающей на фоне наличия дополнительных проводящих путей или блокады ножки пучка Гиса. Трепетание предсердий обычно легко дифференцировать от ФП. Очень высокая ЧСС (200 в минуту и более) свидетельствует о наличии дополнительных проводящих путей или желудочковой тахикардии.

В. Родственные аритмии

ФП может сочетаться с трепетанием предсердий или предсердной тахикардией. При трепетании предсердий на ЭКГ определяются пилообразные регулярные зубцы (f), которые лучше видны в отведениях II, III, avF и V1. Если не проводится лечение, то частота предсердных зубцов составляет 240–320 в минуту. В отведениях II, III и avF зубцы F являются инвертированными, а в V1 – положительными. Трепетание предсердий может перейти в ФП, а ФП может перейти в трепетание предсердий. Трепетание предсердий обычно легко отличить от ФП, однако ошибочный диагноз возможен, если фибрилляция предсердий определяется более чем в 1 отведении ЭКГ [3].

Очаговые предсердные тахикардии и узловые тахикардии по типу re-enty могут индуцировать развитие ФП. В этих случаях обычно определяются зубцы Р, морфология которых позволяет определить происхождение аритмии.

III. Классификация

Предложены различные классификации ФП в за-

висимости от характера изменений ЭКГ [1], регистрации эпикардиальной [4] активности, распределения электрической активности предсердий или клинических проявлений. Хотя тип ФП может со временем измениться, целесообразно определять его в данный момент времени. Рекомендуемая классификация выбрана с учетом простоты и клинического значения.

Клиницист должен выделять впервые выявленный эпизод ФП (сопровожающийся и не сопровождающийся симптомами или проходящий самостоятельно). При этом следует учитывать, что определить реальную длительность пароксизма удастся не всегда. Кроме того, ему могут предшествовать недиагностированные пароксизмы ФП (рис. 1). При наличии 2 или более пароксизмов ФП считают рецидивирующей. Если ФП проходит спонтанно, то рецидивирующую ФП называют пароксизмальной; если она сохраняется более 7 дней, то используют термин персистирующая ФП. Восстановление синусового ритма путем фармакологической или электрической кардиоверсии не отражается на классификации ФП. Впервые выявленная ФП может быть пароксизмальной или персистирующей. К персистирующей ФП относят также случаи длительно сохраняющейся аритмии (например, более 1 года). При этом обычно развивается постоянная ФП.

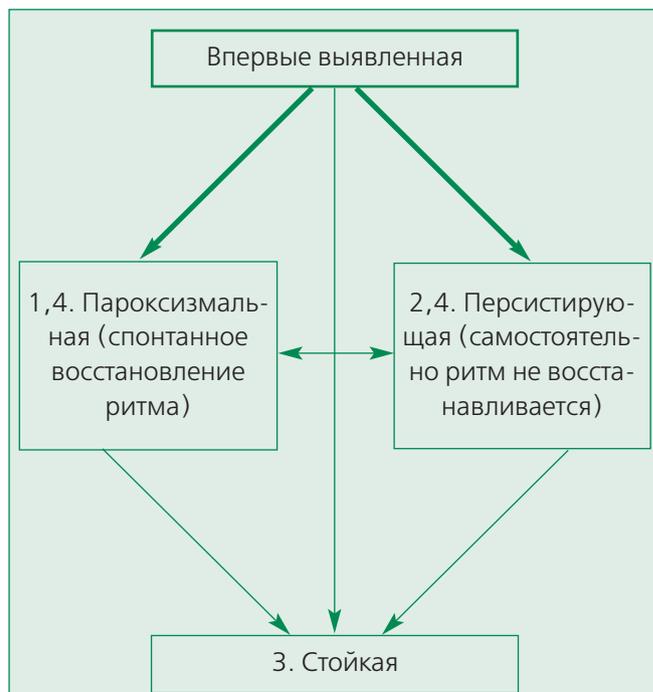


Рис. 1. Варианты фибрилляции предсердий (ФП).

1. Эпизоды аритмий, сохраняющиеся обычно ≤ 7 дней (чаще всего менее 24 ч);
2. Эпизоды обычно продолжаются более 7 дней;
3. Кардиоверсия оказалась неэффективной или не проводилась;
4. Как пароксизмальная, так и персистирующая ФП может рецидивировать

Эти варианты ФП не являются взаимоисключающими. У одного и того же пациента могут наблюдаться несколько эпизодов пароксизмальной ФП и отдельные эпизоды персистирующей ФП или наоборот. С практической точки зрения тип ФП целесообразно определять на основании более частых эпизодов аритмии. Выделение постоянной ФП часто является субъективным. При этом обычно оценивают длительность отдельных эпизодов и срок установления диагноза у конкретного больного. Например, у больного пароксизмальной ФП на протяжении многих лет могут возникать повторные эпизоды аритмии длительностью от нескольких секунд до нескольких часов.

Приведенные выше термины используют для обозначения эпизодов ФП длительностью более 30 с, не связанных с обратимыми причинами. Вторичную ФП, развивающуюся при остром инфаркте миокарда, операциях на сердце, перикардите, миокардите, гипертиреозе или острых заболеваниях легких, рассматривают отдельно. В этих случаях ФП не является первичной проблемой, а лечение основного заболевания обычно приводит к восстановлению синусового ритма. Однако если ФП возникает на фоне компенсированного гипотиреоза, то используют общую классификацию.

Изолированной называют ФП, возникающую у пациентов в возрасте менее 60 лет, у которых отсутствуют клинические или эхокардиографические признаки заболеваний сердца и легких, включая АГ [5]. В таких случаях риск тромбоэмболических осложнений и смерти низкий, а прогноз благоприятный. Со временем риск тромбоэмболий или смерти увеличивается, что может быть следствием старения или появления изменений сердца, например, увеличения левого предсердия. Термином неревматическая (неклапанная) ФП обозначают случаи ФП, не связанной с ревматическим пороком сердца, протезированными клапанами сердца или восстановительными операциями на клапанах.

IV. Эпидемиология и прогноз

ФП часто встречается в клинической практике. Доля ее среди причин госпитализаций по поводу нарушений ритма составляет примерно одну треть. Пароксизмальная или персистирующая ФП имеется у 2,3 млн американцев и 4,5 млн европейцев [9]. За последние 20 лет частота госпитализаций по поводу ФП возросла на 66% [7] в результате старения населения, увеличения распространенности хронических заболеваний сердца, более частой диагностики при амбулаторном мониторинговании ЭКГ и других факторов. ФП является причиной значительных затрат для здравоохранения (примерно 3000 евро или 3600 долларов на больного в год) [8]; в Европейском союзе общие затраты, связанные с ФП, достигают 13,5 млрд евро (или 15,7 млрд долларов).

A. Распространенность

Расчетная распространенность ФП в общей популяции составляет 0,4-1% [9]. Она увеличивается до 8% у людей в возрасте старше 80 лет [10]. У мужчин распространенность ФП, скорректированная по возрасту, за последние десятилетия увеличилась более чем вдвое, [10] в то время как у женщин она остается относительно постоянной [11]. Медиана возраста больных ФП составляет около 75 лет. Число мужчин и женщин, страдающих с ФП, практически одинаковое, однако примерно 60% больных в возрасте старше 75 лет женщины. Скорректированный по возрасту риск развития ФП у афроамериканцев в 2 раза ниже, чем у представителей европеоидной расы.

В эпидемиологических исследованиях доля пациентов без заболеваний сердца и легких в анамнезе среди больных ФП не превышает 12% [10]. Однако в некоторых исследованиях доля пациентов с изолированной ФП превышала 30% [12].

B. Заболеваемость

В проспективных исследованиях заболеваемость ФП увеличивалась с менее 0,1% в год у людей в возрасте до 40 лет до более 1,5% и 2% в год у женщин и мужчин соотв. в возрасте старше 80 лет [13]. У больных СН частота развития ФП в течение 3 лет достигала 10% [14]. Ингибирование ангиотензина может сопровождаться снижением риска развития ФП у больных СН [15] и АГ [16].

C. Прогноз

ФП ассоциируется с увеличением риска развития инсульта [17], СН и общей смертности, особенно у женщин [18]. У больных с ФП летальность примерно в 2 раза выше, чем у пациентов с синусовым ритмом, и зависит от тяжести заболевания сердца [19]. В исследовании ALFA (Etude en Activite Libérale sur la Fibrillation Auriculaire Study) ежегодная смертность (5%) на 2/3 была связана с сердечно-сосудистыми причинами [12]. В крупных исследованиях у больных СН (COMET, Val-HeFT) ФП оказалась мощным независимым фактором риска смертности и заболеваемости [20,21]. СН способствует развитию ФП, а ФП ухудшает течение СН. У пациентов с обоими состояниями прогноз неблагоприятный [22]. Ведение таких больных представляет собой важную проблему, поэтому необходимы рандомизированные исследования для изучения влияния ФП на прогноз СН.

Частота ишемического инсульта у больных с неревматической ФП составляет в среднем 5% в год и в 2-7 раз превышает таковую у пациентов без ФП [23]. Каждый шестой случай инсульта регистрируют у больных с ФП. С учетом ТИА и бессимптомного инсульта, который диагностируют с помощью томографии, частота ишемии головного мозга на фоне неревматической ФП пре-

вышает 7% в год [24]. Во Фремингемском исследовании риск инсульта у больных с ревматическими пороками сердца и ФП был примерно в 17 раз выше, чем у пациентов контрольной группы, подобранных по возрасту [25], а атрибутивный риск в 5 раз превышал таковой у больных с неревматической ФП [23]. Риск инсульта увеличивался с возрастом. Ежегодный риск инсульта, связанный с ФП, составлял 1,5% у людей в возрасте от 50 до 59 лет и 23,5% у пациентов в возрасте от 80 до 89 лет [23].

V. Патогенез

A. Предсердные факторы

1. Патология предсердий как причина ФП

У больных с ФП чаще всего обнаруживают фиброз и уменьшение мышечной массы предсердий, однако изменения, связанные с ФП, трудно отличить от признаков заболевания сердца. Фиброз предсердий может предшествовать развитию ФП [26]. Причиной неоднородности проведения может быть очаговый фиброз [27]. Интерстициальный фиброз может развиться в результате апоптоза, который приводит к замещению миоцитов предсердий [28], утрате миофибрилл, накоплению гранул гликогена, нарушению сцепления клеток [29] и агрегации органелл [30]. Причиной указанных изменений может быть дилатация предсердий при любом заболевании сердца.

Больные с пороками клапанов сердца и незначительным фиброзом лучше отвечают на кардиоверсию, чем пациенты с выраженным фиброзом. Полагают, что фиброз способствует развитию персистирующей ФП [31]. Концентрация связанных с мембраной гликопротеинов, регулирующих взаимодействие клеток друг с другом и матриксом, при ФП увеличивается вдвое. Эти изменения могут способствовать развитию дилатации предсердий при длительно сохраняющейся аритмии. Дилатация предсердий активирует различные сигнальные пути, включая ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Активация ангиотензина II происходит в ответ на растяжение [32], а в ткани предсердий у больных с персистирующей ФП отмечается повышенная экспрессия ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [33]. Подавление ангиотензина II может препятствовать развитию ФП за счет уменьшения фиброза [34]. Дилатация предсердий и интерстициальный фиброз при СН способствуют сохранению ФП [35]. Отсутствие электрической активности (свидетельствующее о наличии рубца), снижение вольтажа и замедление проводимости, наблюдающиеся у больных СН, характерны для изменений предсердий, развивающихся в результате старения [36].

2. Механизмы развития фибрилляции предсердий

Имеющиеся данные свидетельствуют о наличии очаговых триггеров ФП (повышенный автоматизм или множественные очаги циркуляции возбуждения - reentry), которые не исключают друг друга и могут сочетаться (рис. 2).

Идентификация и абляция эктопических очагов позволяют ликвидировать ФП [37], что подтверждает их роль в развитии аритмии. Источником ФП чаще всего являются изменения легочных вен, хотя очаговые изменения находили также в верхней полой вене, связке Маршалла, задней стенке левого предсердия, пограничном гребне (crista terminalis) и коронарном синусе [37-40]. При гистологических исследованиях ткань мышцы сердца с неизменной электрической активностью обнаруживали в легочных венах [41]. Роль легочных вен как триггера ФП послужила основанием для изучения их анатомических и электрофизиологических свойств. Ткань предсердий в легочных венах у больных с ФП характеризуется более коротким рефрактерным периодом по сравнению с таковым у пациентов контрольной группы и по сравнению с тканью в других участках предсердий у больных с ФП [42,43]. Неоднородность проведения может способствовать возникновению циркуляции возбуждения и является субстратом для развития постоянной ФП [44].

В случае циркуляции возбуждения 46 мелкие волны беспорядочно повторно входят в миокард, в котором ранее уже вызвали возбуждение эти и другие мелкие волны. Число волн в определенный момент времени зависит от рефрактерного периода, массы и скорости проведения в различных частях предсердий. Большая масса предсердия в сочетании с коротким рефрактерным периодом и замедленным проведением приводит к увеличению числа мелких волн и способствует развитию стойкой ФП. Существование этого механизма подтверждается результатами одновременной регистрации электрической активности с помощью нескольких элек-

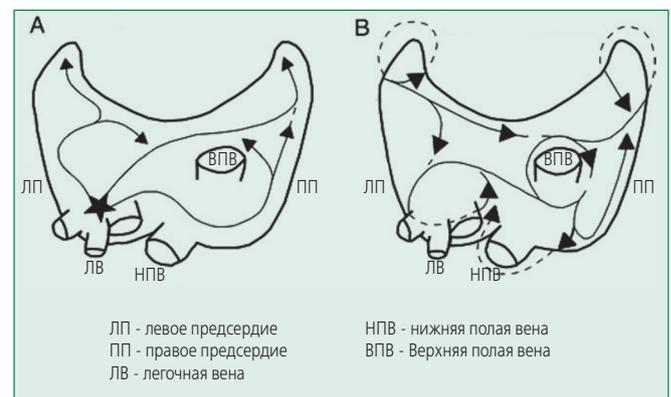


Рис. 2. Основные электрофизиологические механизмы развития ФП. (А) Эктопическая активация. Триггер (обозначен звездочкой) часто находится в области легочных вен. (В) Циркуляция возбуждения (reentry).

тродов [47]. Хотя циркуляцию возбуждения долгое время считали основным механизмом развития ФП, результаты экспериментальных [47а] и клинических исследований [47б,47с] позволили подвергнуть сомнению эту точку зрения. У больных с идиопатической пароксизмальной ФП распространенные изменения электрограмм правого предсердия предшествуют развитию персистирующей ФП [48], что указывает на роль патологической субстрата в сохранении аритмии. Более того, у больных персистирующей ФП, у которых восстанавливается синусовый ритм, внутрисердечное проведение замедлено по сравнению с контролем, особенно у пациентов с рецидивирующей ФП [49]. У больных СН удлинение зубца Р на ЭКГ чаще отмечалось при развитии пароксизмальной ФП [50]. Многие из этих изменений обнаруживали до появления ФП, поэтому их нельзя связать с ремоделированием предсердий, происходящим вследствие ФП. Вопрос о том, какой вклад вносят изменения архитектуры предсердий в развитие и сохранение ФП, остается нерешенным.

3. Электрическое ремоделирование предсердий

Фармакологическая или электрическая кардиоверсия более эффективна, если ФП сохраняется менее 24 ч [51], в то время как более длительное сохранение аритмии снижает вероятность восстановления синусового ритма. На основании этого был сделан вывод о том, что «фибрилляция предсердий способствует сохранению фибрилляции предсердий». Эта гипотеза подтверждается в опытах на овцах с использованием автоматического электростимулятора предсердий, который вызывал развитие ФП при спонтанном восстановлении синусового ритма [52]. Первоначально пароксизмы ФП проходили самостоятельно. Однако повторные эпизоды аритмии становились все более продолжительными. В конечном итоге ФП персистировала и сопровождалась более высокой частотой активации предсердий. Увеличение длительности эпизодов ФП ассоциировалось с нарастающим укорочением эффективного рефрактерного периода. Этот феномен называют электрофизиологическим ремоделированием.

Помимо ремоделирования и изменения рефрактерного периода длительная ФП вызывает нарушение сократительной функции предсердий. Для нормализации сократимости предсердий после восстановления синусового ритма при персистирующей ФП может потребоваться от нескольких дней до нескольких недель. Этот факт имеет важное значение для выбора длительности антикоагуляции после кардиоверсии (см. раздел VIII.В.2. Профилактика тромбоэмболий).

4. Другие факторы, способствующие развитию ФП

Накапливаются данные, подтверждающие важность РААС в патогенезе ФП [53]. Применение ирбе-

сартана в сочетании с амиодароном привело к снижению частоты развития ФП после кардиоверсии по сравнению с таковой при монотерапии амиодароном [15]. Лечение блокаторами рецепторов ангиотензина II и диуретиками снижало частоту ФП после катетерной аблации трепетания предсердий [54]. Ингибция РААС сама по себе или в сочетании с другими видами воздействия может препятствовать развитию или сохранению ФП за счет нескольких механизмов [55], включая снижение давления в левом предсердии и напряжения его стенки, подавление структурного ремоделирования (фиброз, дилатация и гипертрофия) левых предсердия и желудочка, ингибирование нейрогуморальной активности, снижение артериального давления (АД), предупреждение или уменьшение СН, профилактику гипокалиемии. Лечение трандолаприлом

Таблица 2. Факторы, предрасполагающие к развитию ФП

Электрофизиологические нарушения
Повышенный автоматизм
Нарушения проводимости (reentry)
Повышение давления в предсердиях
Порок митрального или трикуспидального клапанов
Поражение миокарда (первичное или вторичное; приводящее к нарушению систолической или диастолической функции)
Изменения полунных клапанов (вызывают гипертрофию желудочков)
Системная или легочная гипертензия (тромбоэмболия легочной артерии)
Внутрисердечные опухоли или тромбы
Ишемия предсердий
Ишемическая болезнь сердца
Воспалительные или инфильтративные заболевания предсердий
Перикардит
Амилоидоз
Миокардит
Возрастные фиброзные изменения предсердий
Лекарства
Алкоголь
Кофеин
Эндокринные нарушения
Гипертиреоз
Феохромоцитома
Изменения вегетативной нервной системы
Повышение активности парасимпатической системы
Повышение активности симпатической системы
Первичные опухоли или метастазы в стенку предсердий
Операции на сердце, легких или пищеводе
Врожденные пороки сердца
Нейрогенные факторы
Субарахноидальное кровоизлияние
Негеморрагический инсульт
Идиопатическая (изолированная) ФП
Семейная ФП

снижало частоту ФП у больных с дисфункцией ЛЖ после острого ИМ [56], однако остается неясным, связан ли этот эффект с регрессом структурного или электрического ремоделирования предсердий или другими механизмами.

Одним из факторов, которые могут играть роль в развитии или сохранении ФП, является воспаление. В настоящее время изучается эффективность статинов, обладающих противовоспалительными свойствами, в лечении ФП.

В. Атриовентрикулярная проводимость

1. Общие аспекты

При отсутствии дополнительных проводящих путей или дисфункции пучка Гиса атриовентрикулярный узел ограничивает проведение импульсов при ФП [57]. Факторами, определяющими атриовентрикулярное проведение, являются рефрактерность атриовентрикулярного узла, скрытое проведение и тонус вегетативной системы. Скрытое проведение служит основным фактором, определяющим желудочковый ритм при ФП [58] за счет изменения рефрактерности атриовентрикулярного узла и замедления или блокады проведения предсердных импульсов [59]. Если частота предсердных импульсов при ФП относительно невысокая, частота желудочкового ритма имеет тенденцию к увеличению, и, наоборот, более высокая частота предсердных импульсов сопровождается замедлением желудочкового ритма.

Повышение тонуса парасимпатической системы и снижение активности симпатической системы оказывают негативное влияние на атриовентрикулярную проводимость [58]. Кроме того, парасимпатическая система усиливает негативные хронотропные эффекты скрытого проведения на атриовентрикулярный узел [60]. Изменения активности вегетативной нервной системы могут вызывать колебания частоты желудочкового ритма, например, ее снижение во время сна и увеличение при физической нагрузке. Сердечные гликозиды, снижающие частоту желудочкового ритма при ФП в основном за счет увеличения тонуса парасимпатической системы, более эффективно контролируют ЧСС в покое и менее эффективно влияют на ЧСС при физической нагрузке.

2. Атриовентрикулярная проводимость при синдромах преждевременного возбуждения желудочков

Проведение возбуждения по дополнительным путям может вызвать опасное увеличение частоты желудочкового ритма у больных с ФП [2]. Развитие ФП у больных с синдромом ВПУ может привести к выраженной тахикардии, переходящей в фибрилляцию желудочков [61]. Препараты, увеличивающие рефрактерный период и замедляющие проведение через атриовентрикулярный узел (такие как сердечные гли-

козиды, верапамил и дилтиазем), не влияют на проведение по дополнительным путям и могут вызвать увеличение частоты желудочкового ритма. Соответственно, эти препараты в подобной ситуации противопоказаны [62]. Хотя способность β -блокаторов усиливать проведение по дополнительным путям спорная, необходимо соблюдать осторожность при их использовании у больных с ФП и синдромом преждевременного возбуждения желудочков.

С. Гемодинамические последствия ФП

К факторам, оказывающим влияние на гемодинамику при ФП, относятся утрата систолы предсердий, нерегулярные сокращения желудочков, тахикардия и нарушение коронарного кровотока. Отсутствие систолы предсердий может привести к значительному снижению сердечного выброса, особенно при нарушении заполнения желудочка в диастолу при митральном стенозе, АГ, гипертрофической или рестриктивной кардиомиопатии. Сократимость миокарда при ФП не является постоянной в связи с наличием зависимости между силой сокращения и длительностью сердечного цикла [63]. У больных с персистирующей ФП средние объемы левого и правых предсердий со временем увеличиваются [64], а восстановление и сохранение синусового ритма приводит к их уменьшению [65]. При чреспищеводной ЭхоКГ продемонстрировано восстановление сократимости левого предсердия и скорости кровотока после кардиоверсии, что указывает на обратимость предсердной кардиомиопатии у больных с ФП [66]. Хотя можно предположить, что восстановление синусового ритма должно улучшать другие гемодинамические нарушения, характерные для ФП, это не всегда так [67].

Стойкое увеличение частоты желудочкового ритма при ФП может вызвать нарастание митральной регургитации и развитие дилатационной кардиомиопатии (кардиомиопатии, индуцированной тахикардией) [2, 68]. Важно распознавать эту форму кардиомиопатии, при которой СН является не причиной, а следствием ФП, а контроль желудочкового ритма может привести к обратному развитию поражения миокарда. Предложены различные гипотезы, объясняющие развитие кардиомиопатии, индуцированной тахикардией, включая ишемию, нарушение регуляции гомеостаза кальция и ремоделирование, однако точный патогенез ее не установлен [69].

Д. Тромбоэмболии

Хотя ишемический инсульт и окклюзию артерий большого круга кровообращения у больных с ФП обычно связывают с тромбоэмболиями из левого предсердия, патогенез тромбоэмболий сложен [70]. Причиной инсульта у больных с ФП в 25% случаев могут быть поражение

церебральных сосудов, другие источники эмболий или атероматозные изменения проксимального отдела аорты [71,72]. Риск развития инсульта у больных с ФП составляет 3-8% в год и зависит от наличия других факторов риска [23]. Примерно у половины пожилых больных с ФП имеется АГ (основной фактор риска цереброваскулярной болезни), а у 12% - стеноз каротидной артерии [73]. Частота атеросклероза сонных артерий у больных с ФП и инсультом существенно не отличается от таковой у больных без ФП, а этот фактор риска, по-видимому, имеет не очень большое значение [74].

1. Патопфизиология тромбообразования

Образование тромба, которое является следствием стаза крови в ушке левого предсердия, считают основной причиной кардиоэмболического ишемического инсульта у больных с ФП. Внутрисердечные тромбы не всегда удается выявить с помощью трансторакальной ЭхоКГ [75], а чреспищеводная ЭхоКГ является более чувствительным и специфичным методом анализа функции ушка левого предсердия [76] и диагностики тромбов. Результаты ЭхоКГ левого предсердия [77,78] в динамике во время кардиоверсии продемонстрировали снижение скорости кровотока в ушке левого предсердия в результате утраты систолы предсердия при ФП. У больных с ФП, перенесших инсульт, тромбы обнаруживают чаще, чем у больных без инсульта [79]. Хотя предполагается, что тромбообразование происходит, если ФП сохраняется в течение по крайней мере 48 ч, тем не менее, при чреспищеводной ЭхоКГ тромбы обнаруживали и через более короткий срок [80,81].

Повышение риска тромбоэмболий после успешной кардиоверсии (электрической, фармакологической или спонтанной) [82] может быть следствием оглушения миокарда ушка левого предсердия. Оно наиболее выражено непосредственно после кардиоверсии; улучшение транспортной функции предсердий обычно происходит в течение нескольких дней, хотя иногда для этого требуется 3-4 нед в зависимости от длительности ФП [82,83]. Известно, что более 80% тромбоэмболий после кардиоверсии регистрируются в первые 3 дня и почти все – в течение 10 дней [84]. С помощью чреспищеводной ЭхоКГ подтверждено растворение тромбов у большинства больных [85]. Динамический характер дисфункции левого предсердия после кардиоверсии послужил основанием для антикоагуляции, которую продолжают в течение нескольких недель до и после восстановления синусового ритма. Хотя оглушение миокарда может быть менее выраженным при определенных состояниях или при короткой продолжительности ФП, однако антикоагуляцию рекомендуют проводить во время кардиоверсии и в течение, по крайней мере, 4 нед после нее у всех больных, у ко-

торых длительность ФП составляет более 48 ч или неизвестна, включая пациентов с изолированной ФП (если нет противопоказаний).

Снижение кровотока в левом предсердии и ушке левого предсердия при ФП ассоциировалось с появлением эхотеней, тромбообразованием и развитием эмболических осложнений [86,87]. Эхоконтрастные тени различной плотности обнаруживают при трансторакальной или чреспищеводной ЭхоКГ в условиях замедленного кровотока [88]. Их наличие считают маркером стаза крови, вызванного ФП [89,90], однако роль подобных изменений как фактора риска тромбоэмболий не установлена.

Скорость кровотока в ушке левого предсердия при трепетании предсердий обычно ниже, чем при синусовом ритме, но выше, чем при ФП. Однако неясно, позволяет ли это объяснить пониженную частоту тромбообразования и тромбоэмболий при трепетании предсердий. При этой аритмии, как и при ФП, после кардиоверсии наблюдается замедленное опорожнение ушка левого предсердия, что создает угрозу развития тромбоэмболий [91] и является основанием для антикоагуляции (см. раздел 8.1.4.1.3).

2. Клиническое значение

Развитие тромбоэмболий при ФП является следствием сложного взаимодействия различных факторов, включая стаз крови, эндотелиальную дисфункцию и системную и возможно локальную гиперкоагуляцию. Тесная ассоциация между АГ и инсультом у больных с ФП, возможно, опосредуется тромбоэмболиями из ушка левого предсердия [72], однако АГ повышает также риск эмболий из других источников [92]. Важное значение имеет изучение вопроса о том, может ли лечение АГ привести к снижению риска развития кардиоэмболического инсульта у больных с ФП.

Возрастное повышение риска инсульта у больных с ФП также является результатом различных факторов. Пожилой возраст – это фактор риска атеросклероза, а образование бляшек в дуге аорты может привести к инсульту независимо от ФП [93]. Неблагоприятное значение возраста повышается при наличии других факторов риска, таких как АГ или женский пол. Риск инсульта особенно высокий при наличии ФП у женщин в возрасте старше 75 лет [94].

Систолическая дисфункция ЛЖ, диагностированная на основании СН или эхокардиографических данных, позволяет предсказать развитие ишемического инсульта у больных с ФП, не получающих антитромботические средства [95], но не у больных группы среднего риска, принимающих аспирин [96,97]. Систолическая дисфункция ЛЖ ассоциировалась с образованием тромба в левом предсердии и некардиоэмболическим инсультом у больных с ФП [72,98].

VI. Причины, ассоциированные с состоянием, клинические проявления и качество жизни

А. Причины и ассоциированные состояния

1. Обратимые причины фибрилляции предсердий

ФП может быть следствием обратимых причин, включая употребление алкоголя (синдром праздничного сердца), хирургические вмешательства, удар электрическим током, ИМ, перикардит, миокардит, тромбоэмболию легочной артерии или другие заболевания легких, гипертиреоз и другие метаболические заболевания. В таких случаях лечение основного заболевания часто приводит к восстановлению синусового ритма. При остром ИМ ФП является неблагоприятным прогностическим фактором [99, 100]. Если ФП сочетается с трепетанием предсердий, синдромом ВПУ или узловой тахикардией, то лечение первичной аритмии часто приводит к снижению частоты развития рецидивов ФП [101]. ФП часто развивается в раннем периоде после операций на сердце и других органах грудной клетки.

2. Фибрилляция предсердий без заболеваний сердца

Примерно 30-45% случаев пароксизмальной ФП и 20-25% случаев персистирующей ФП наблюдаются у молодых людей, не страдающих заболеваниями сердца (изолированная ФП) [12]. У части больных с изолированной или семейной ФП со временем появляются признаки заболевания сердца [102]. Хотя ФП может развиваться у пожилых людей без явных симптомов заболевания сердца, ее причиной считают возрастные изменения структуры и функции миокарда, такие как повышение жесткости мышцы сердца. В то же время заболевания сердца у пожилых людей могут быть не связаны с ФП.

3. Заболевания, ассоциирующиеся с фибрилляцией предсердий

Ожирение является важным фактором риска развития ФП [103]. Увеличение риска связывают с дилатацией левого предсердия. По мере возрастания индекса массы тела наблюдается увеличение диаметра левого предсердия, а изменения массы тела ассоциировались с регрессом дилатации предсердия [104]. Эти данные указывают на наличие физиологической связи между ожирением, ФП и инсультом и позволяют предположить, что снижение массы тела может привести к уменьшению риска, ассоциирующегося с ФП.

4. Фибрилляция предсердий и заболевания сердца

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ассоциирующиеся с ФП, включают в себя пороки клапанов сердца (чаще всего митрального), СН, ИБС, АГ, особенно сопровождающуюся гипертрофией ЛЖ. Кроме

того, ФП может быть связана с гипертрофической и дилатационной кардиомиопатией или врожденными пороками сердца, особенно дефектом межпредсердной перегородки у взрослых. К возможным этиологическим факторам ФП относят рестриктивные кардиомиопатии (например, амилоидоз, гемохроматоз, эндомикардиальный фиброз), опухоли сердца и констриктивный перикардит. Другие заболевания сердца, такие как пролапс митрального клапана, сопровождающийся и не сопровождающийся митральной регургитацией, кальциноз митрального кольца, легочное сердце и идиопатическая дилатация правого предсердия, ассоциировались с высокой частотой ФП. ФП часто развивается у больных с синдромом апноэ во время сна, хотя остается неясным, являются ли ее причинами гипоксия, другие биохимические нарушения, изменения функции легких или правого предсердия, нарушения тонуса вегетативной нервной системы или системная АГ.

5. Семейная фибрилляция предсердий

Семейная ФП (изолированная ФП, наблюдающаяся у членов одной семьи) встречается чаще, чем считалось ранее, однако ее следует отличать от других генетических заболеваний, таких как семейные кардиомиопатии. Вероятность развития ФП повышена у детей больных с ФП. Генетическая предрасположенность может быть не связана с электрофизиологическими механизмами, так как ассоциацию наблюдали у больных с семейным анамнезом АГ, СД или СН [105]. Молекулярные дефекты, лежащие в основе семейной ФП, не установлены. Наличие связи ФП с определенными локусами хромосом в некоторых семьях [106] указывает на роль определенных генетических мутаций [107].

6. Вегетативная нервная система и фибрилляция предсердий

Изменения вегетативной нервной системы играют важную роль в развитии ФП. Вариабельность сердечного ритма в большей мере отражает соотношение активности симпатической и парасимпатической систем, а не абсолютный ее уровень. Баланс между тонусом двух систем является важным предиктором ФП. У некоторых пациентов без структурных изменений сердца в течение нескольких минут до развития ФП обнаруживали преобладание парасимпатического тонуса, в то время как у других отмечалось смещение баланса в сторону симпатической нервной системы [108, 109]. У части пациентов можно выделить вагальную или адренергическую формы ФП [110]. ФП, опосредованная парасимпатической активностью, обычно возникает ночью или после еды, в то время как адренергическая ФП в типичном случае развивается в дневное время [111]. У больных с ФП, опосредованной парасимпатической

системой, которая встречается чаще, адrenoблокаторы или сердечные гликозиды иногда ухудшают симптомы. При ФП адренергического типа средствами первой линии являются β -блокаторы.

В. Клинические проявления

ФП может проявляться сердцебиением, вызывает нарушения гемодинамики и тромбоэмболические осложнения или протекает бессимптомно. Результаты мониторинга ЭКГ свидетельствуют о том, что у одного и того же больного эпизоды ФП могут сопровождаться или не сопровождаться клиническими симптомами [112-114]. Со временем сердцебиения могут исчезнуть, поэтому у больных с постоянной аритмией клинические проявления иногда отсутствуют. Это особенно характерно для пожилых людей. У некоторых пациентов симптомы возникают только при пароксизмальной ФП или появляются на время при устойчивой аритмии. Симптомы ФП зависят от правильности и частоты желудочкового ритма, состояния сердца, длительности ФП и индивидуальных факторов [115].

Первым проявлением ФП могут быть тромбоэмболия или нарастание СН, однако большинство больных жалуются на учащенное сердцебиение, боль в груди, одышку, утомляемость, головокружение или обморок. Полиурия может быть следствием секреции предсердного натрийуретического фактора, особенно при восстановлении синусового ритма. ФП, сопровождающаяся стойким увеличением частоты желудочкового ритма, может привести к развитию кардиомиопатии, индуцированной тахикардией, особенно у больных, которые не знают о существовании аритмии. Обморок – это нечастое осложнение, которое может развиваться при восстановлении ритма у больных с дисфункцией синусового узла или на фоне частого желудочкового ритма у больных гипертрофической кардиомиопатией, стенозом аортального отверстия или синдромом преждевременного возбуждения.

С. Качество жизни

У больных с ФП качество жизни значительно ухудшается по сравнению с пациентами того же возраста. Устойчивый синусовый ритм сопровождается улучшением качества жизни и переносимости физической нагрузки, хотя этот эффект был подтвержден не во всех исследованиях [116]. Большинство больных с пароксизмальной ФП отмечали, что аритмия оказывает влияние на образ жизни, хотя их ощущения не зависели от частоты или длительности клинически явных эпизодов аритмии [117].

VII. Клиническое обследование

1. Анамнез и физикальное обследование

Диагноз ФП должен быть подтвержден с помощью

ЭКГ путем телеметрии или амбулаторного холтеровского мониторинга. При наличии ФП необходимо определить, является ли она пароксизмальной или персистирующей, установить причину и выявить сопутствующую

Таблица 3. Клиническое обследование больных с ФП

Минимальное обследование	
1. Анамнез и физикальное обследование	
Наличие и характер симптомов ФП	
Клинический тип ФП (первый эпизод, пароксизмальная, персистирующая или стойкая)	
Дата диагностики ФП	
Частота, длительность, триггеры ФП и методы восстановления синусового ритма	
Ответ на различные лекарственные средства	
Наличие заболевания сердца или обратимых причин ФП (например, гипертиреоза или злоупотребления алкоголем)	
2. ЭКГ	
Ритм (подтвердить наличие ФП)	
Гипертрофия левого желудочка	
Длительность и морфология зубца Р или волны фибрилляции	
Преждевременное возбуждение	
Блокада ножки пучка Гиса	
Перенесенный инфаркт миокарда	
Другие предсердные аритмии	
Контроль интервалов RR, QRS и QT на фоне антиаритмической терапии	
3. Трансторакальная эхокардиография	
Порок клапана сердца	
Размер левого и правого предсердий	
Размер и функция левого желудочка	
Пиковое давление в правом желудочке (легочная гипертензия)	
Гипертрофия левого желудочка	
Тромб в левом предсердии (низкая чувствительность метода)	
Поражение перикарда	
4. Исследования крови с целью оценки функции щитовидной железы, почек и печени	
При первом эпизоде ФП, если трудно контролировать частоту желудочкового ритма	
Дополнительные исследования	
Могут быть выполнены один или несколько тестов	
1. Проба с 6-минутной ходьбой	
Если вызывает сомнения адекватность контроля частоты желудочкового ритма	
2. Проба с физической нагрузкой	
Если вызывает сомнения адекватность контроля частоты желудочкового ритма (стойкая ФП)	
С целью воспроизведения ФП, индуцированной физической нагрузкой	
Для исключения ишемии перед назначением антиаритмического препарата 1С класса	
3. Холтеровское мониторирование	
Если диагноз аритмии вызывает сомнения	
С целью оценки адекватности контроля частоты желудочкового ритма	
4. Чреспищеводная эхокардиография	
С целью диагностики тромба в левом предсердии или ушке левого предсердия	
Для контроля кардиоверсии	
5. Электрофизиологическое исследование	
Для уточнения механизма тахикардии с широкими комплексами QRS	
Для идентификации другой аритмии, такой как трепетание предсердий или пароксизмальной наджелудочковой тахикардии	
Для идентификации места для аблации или модификации атриовентрикулярного узла	
6. Рентгенография грудной клетки	
Исследование паренхимы легких при наличии соответствующих симптомов	
Сосуды легких, если клинические проявления указывают на их заболевание	

щие заболевания сердца и других органов, которые могут способствовать развитию аритмии, оказывать влияние на ее переносимость или лечение. Обследование обычно проводят в амбулаторных условиях (табл. 3) за исключением тех случаев, когда нарушение ритма не было документировано и необходимо дополнительное мониторирование.

Физикальное обследование позволяет заподозрить ФП при наличии неправильного пульса, неритмичной пульсации югулярных вен, вариабельной интенсивности первого тона или отсутствия четвертого тона, который определялся на фоне синусового ритма. Сходные изменения выявляют при трепетании предсердий, хотя в последнем случае ритм может быть более правильным.

2. Дополнительные исследования

Диагноз ФП должен быть подтвержден на ЭКГ, по крайней мере, в одном отведении. У больных с имплантированными водителями ритма или дефибрилляторами наличие диагностических функций или функции памяти у прибора позволяет автоматически регистрировать аритмию [118]. Рентгенографию грудной клетки проводят для исключения заболеваний легких и легочных сосудов. По крайней мере однократно следует провести исследования функции щитовидной железы, почек и печени, анализ крови и измерить сывороточные уровни электролитов [119]. Всем больным необходимо проводить двухмерную доплеровскую ЭхоКГ для измерения размеров левых предсердия и желудочка, толщины стенки ЛЖ и его функции, а также для исключения порока клапанов сердца, заболевания перикарда и ГКМП. Трансторакальная ЭхоКГ редко позволяет выявить тромбы в левом предсердии или ушке левого предсердия. Следующие изменения при чреспищеводной ЭхоКГ ассоциируются с развитием тромбоэмболий у больных с неревматической ФП: тромб, эхоконтрастные тени, снижение скорости кровотока в ушке левого предсердия и атероматозные изменения аорты [120]. Однако необходимы проспективные исследования с целью сравнения перечисленных изменений с клиническими и эхокардиографическими предикторами тромбоэмболий. Наличие тромба в левом предсердии или ушке левого предсердия у больных с инсультом или системной эмболией убедительно подтверждает их кардиогенное происхождение.

VIII. Лечение

A. Цели лечения

Выделяют три цели лечения больных с ФП: контроль ЧСС, профилактика тромбоэмболий и контроль ритма. Эти цели не являются взаимоисключающими. В первую очередь следует выбрать первичную стратегию лечения – контроль ЧСС или ритма. Если выбрана первая стра-

тегия, то не предпринимаются меры, направленные на восстановление и/или удержание синусового ритма. Последняя стратегия предполагает также контроль ЧСС. Если первичная стратегия окажется неэффективной, то она может быть заменена на альтернативную. Независимо от выбранной стратегии – контроль ЧСС или ритма – необходимо также использовать антитромботические средства для профилактики тромбоэмболий.

V. Фармакологические и нефармакологические методы лечения

Лекарственные средства и абляция позволяют контролировать как ЧСС, так и ритм. В определенных ситуациях хирургическое вмешательство имеет преимущества. Необходимость в антикоагуляции зависит от риска развития инсульта, а не сохранения синусового ритма. Если планируется контроль ритма, то лечение обычно начинают с лекарственных средств, а абляцию левого предсердия рассматривают как метод второй линии, особенно у больных с изолированной ФП. У некоторых больных, особенно молодых людей, у которых ФП сопровождается выраженными симптомами и необходимо удержание синусового ритма, радиочастотная абляция имеет преимущества перед многолетней антиаритмической терапией. Уникальная возможность абляции возникает у больных с ФП, которым планируется выполнение операции на сердце. Операция “лабиринт” или абляция левого предсердия могут быть дополнением к аортокоронарному шунтированию или операциям на клапанах сердца и позволяют предупредить рецидив ФП после хирургического вмешательства. Тромбы в 95% случаев образуются в ушке левого предсердия, поэтому эту структуру обычно исключают из циркуляции во время кардиохирургических вмешательств у больных группы риска развития послеоперационной ФП, хотя не доказано, что эта мера эффективна в профилактике инсульта [121].

1. Контроль частоты сердечных сокращений или ритма

У больных с ФП, сохраняющейся несколько недель, лечение может быть начато с антикоагуляции и контроля ЧСС, хотя целью длительной терапии может быть восстановление синусового ритма. Если планируется кардиоверсия, а длительность ФП не известна или превышает 48 ч, то больным, не нуждающимся в длительной антикоагулянтной терапии, может быть проведена кратковременная антикоагуляция. Если контроль ЧСС не приводит к адекватному симптоматическому эффекту, то очевидной целью лечения является восстановление синусового ритма. Ранняя кардиоверсия может оказаться необходимой, если ФП сопровождается артериальной гипотонией или декомпенсацией СН. И наоборот, уменьшение симптомов на фоне контроля ЧСС у пожилых пациентов может послужить осно-

Таблица 4. Исследования, в которых сравнивались стратегии контроля ЧСС и ритма у больных с ФП

Исследование	Источник	Число больных	Длительность ФП	Длительность наблюдения, лет	Возраст, лет	Больные с синусовым ритмом*	Осложнения			
							Инсульт/эмболии ЧСС	Ритм	Смерть ЧСС	Ритм
AFFIRM (2002)	[128]	4060	Нд**	2,3	70±9	35% vs 63% (через 5 лет)	88/2027	93/2033	310/2027	356/2033
RACE (2002)	[124]	522	1-399 дней	3,5	68±9	10% vs 39% (через 2,3 года)	7/256	16/266	18/256	18/266
PIAF (2000)	[130]	252	7-360 дней	1	61±10	10% vs 56% (через 1 год)	0/125	2/127	2/125	2/127
STAF (2003)	[126]	200	6±3 мес	1,6	66±8	11% vs 26% (через 2 года)	2/100	5/100	8/100	4/100
HOT SAFE (2004)	[127]	205	7-730 дней	1,7	61±11	нет данных vs 64%	1/101	3/104	1/101	3/104

*Результаты сравнения стратегий контроля ЧСС и ритма. ** Примерно у трети больных имелся первый эпизод ФП

Таблица 5. Общие характеристики исследований, в которых сравнивали стратегии контроля ЧСС и ритма

Исследование	Источник	Число больных	Средний возраст, лет	Средняя длительность наблюдения	Критерии включения	Первичная конечная точка	Частота конечных точек, число больных		P
							Контроль ЧСС	Контроль ритма	
PIAF (2000)	[130]	252	61,0	1,0	Персистирующая ФП (7-360 дней)	Уменьшение симптомов	76/123 (60,8%)	70/127 (55,1%)	0,317
RACE (2002)	[124]	522	68,0	2,3	Персистирующая ФП или трепетание предсердий длительностью менее 1 года, 1-2 кардиоверсии в течение 2 лет и терапия пероральными антикоагулянтами	Комбинированная: сердечно-сосудистая смерть, ЗСН, тяжелое кровотечение, имплантация водителя ритма, тромбоемболические осложнения, выраженные побочные эффекты антиаритмических средств	44/256 (17,2%)	60/266 (22,6%)	0,11
STAF (2002)	[126]	200	66,0	1,6	Персистирующая ФП (более 4 нед и менее 2 лет), размер левого предсердия менее 45 мм, класс по NYHA II-IV, фракция выброса ЛЖ менее 45%	Комбинированная: общая смертность, церебро-васкулярные осложнения, сердечно-легочная реанимация, эмболические осложнения	10/100 (10,0%)	9/100 (9,0%)	0,99
AFFIRM (2002)	[128]	4060	69,7	3,5	Пароксизмальная или персистирующая ФП, возраст 65 лет и старше или риск инсульта или смерти	Общая смертность	310/2027 (25,9%)	356/2033 (26,7%)	0,08
HOT SAFE (2004)	[127]	205	60,8	1,7	Первый клинически явный эпизод ФП или персистирующая ФП (7 дней или более, но менее 2 лет), 50-75 лет	Комбинированная: смерть, тромбоемболии, внутричерепное или другое большое кровотечение	1/101 (1,0%)	4/104 (3,9%)	>0,71

ванием для отказа от попыток восстановления синусового ритма. В некоторых случаях, когда причиной ФП являются обратимые состояния, например, тиреоток-

сикоз или операция на сердце, длительная терапия может не потребоваться.

Результаты рандомизированных исследований, в ко-

Таблица 6. Сравнение нежелательных исходов при использовании стратегий контроля ЧСС и ритма у больных с ФП

Исследование	Источник	Общая смертность (ЧСС/ритм)	Сердечно-сосудистая смертность	Смерть от несердечно-сосудистых причин	Инсульт	Тромбэмболии	Кровотечения
RACE (2002)	[124]	36	18/18	нд	нд	14/21	12/9
PIAF (2000)	[130]	4	1/1	1*	нд	нд	нд
STAF 2003)	[126]	12 (8/4)	8/3	0/1	1/5	нд	8/11
AFFIRM (2002)	[128]	666 (310/356)	167/164	113/165	77/80	нд	107/96
HOT CAFE (2004)	[127]	4 (1/3)	0/2	1/1	0/3	нд	5/8

нд – нет данных; * общее число больных не указано

торых сравнивались исходы стратегий контроля ритма и ЧСС у больных с ФП, приведены в табл. 4-6. В исследовании AFFIRM не было выявлено различия смертности или частоты инсульта на фоне использования двух стратегий. В исследовании RACE контроль ЧСС не уступал стратегии контроля ритма по эффективности в профилактике смерти и осложнений ССЗ. Бессимптомные рецидивы ФП у больных, получающих антиаритмические средства, могут быть причиной тромбэмболических осложнений после прекращения антикоагуляции. В связи с этим у больных с высоким риском инсульта может быть необходима антикоагулянтная терапия независимо от выбранной стратегии лечения, хотя дизайн исследования AFFIRM не позволил получить ответ на этот вопрос [122]. Вторичный анализ подтверждал эту гипотезу, однако частота инсульта на фоне стратегии контроля ритма у больных, прекративших прием варфарина, осталась неопределенной, поэтому необходимы дополнительные исследования для изучения этой важной проблемы.

Данные о влиянии антиаритмических и хронотропных средств на качество жизни не однозначны [116, 130, 131]. В исследованиях AFFIRM [132], RACE [124], PIAF [125] и STAF [126] не было выявлено различия качества жизни на фоне контроля ЧСС или ритма. Контроль ритма в исследованиях PIAF и HOT CAFE [127] обеспечивал улучшение толерантности к физической нагрузке по сравнению с таковой на фоне контроля ЧСС, однако это не привело к улучшению качества жизни. Уменьшение симптомов было отмечено после выполнения операции «лабиринт» у больных с ФП [133]. Однако у больных с одинаковым состоянием здоровья качество жизни может быть совершенно разным, поэтому лечение следует подбирать индивидуально с учетом характера, выраженности и частоты симптомов, предпочтения больного, сопутствующих заболеваний и ответа на лечение.

В зависимости от наличия симптомов контроль ЧСС может быть приемлемой первичной стратегией лечения у пожилых больных с персистирующей ФП,

страдающих АГ или заболеванием сердца. У молодых людей, особенно с изолированной пароксизмальной ФП, может оказаться предпочтительной стратегия контроля ритма. Часто используют препараты, которые одновременно оказывают антиаритмическое и хронотропное действие. При отсутствии ответа на антиаритмическую терапию возможным методом контроля синусового ритма является катетерная абляция [134].

У больных с ФП частота желудочкового ритма может резко возрасти при физической нагрузке, даже на фоне адекватного контроля ЧСС в покое. Улучшение внутривентрикулярного проведения и снижение частоты желудочкового ритма не только обеспечивает адекватное заполнение желудочков и позволяет избежать ишемии миокарда, связанной с тахикардией, но и может привести к улучшению гемодинамики. Может оказаться полезным измерение ЧСС при субмаксимальной или максимальной физической нагрузке или мониторинг ее в течение длительного срока (с помощью холтеровского метода). Критерии адекватности контроля ЧСС были выбраны преимущественно на основании кратковременных гемодинамических эффектов и недостаточно изучены с точки зрения влияния на правильность желудочкового ритма, качество жизни, симптомы или риск развития кардиомиопатии. Критерии контроля ЧСС зависят от возраста больного. Обычно считают целесообразным добиваться снижения ЧСС до 60-80 в минуту в покое и до 90-115 в минуту при умеренной физической нагрузке.

Больным, у которых ФП сопровождается клиническими симптомами и тахикардией, необходимо немедленно начать лечение, а при наличии АГ, стенокардии или СН следует обсудить целесообразность кардиоверсии. Стойкая неконтролируемая тахикардия может привести к ухудшению функции желудочков (кардиомиопатия, индуцированная тахикардией), которая улучшается на фоне адекватного контроля ЧСС. Кардиомиопатия, вызванная тахикардией, подвергается обратному развитию в течение 6 мес на фоне контроля ритма или ЧСС. Если тахикардия возобновляется, то фрак-

ция выброса ЛЖ снижается, а СН развивается быстрее и сопровождается относительно неблагоприятным прогнозом [137].

а. Контроль ЧСС во время фибрилляции предсердий

Функциональный рефрактерный период атрио-вентрикулярного узла обратно коррелирует с частотой желудочкового ритма во время ФП. Препараты, удлиняющие рефрактерный период, обычно эффективно контролируют ЧСС. Сведений о неблагоприятном влиянии фармакологического контроля ЧСС на функцию ЛЖ нет, однако нежелательными эффектами β -блокаторов, амиодарона, сердечных гликозидов и недигидропиридиновых антагонистов кальция могут быть брадикардия и блокада сердца, особенно у больных с пароксизмальной ФП, прежде всего пожилого возраста. Если необходимо добиться быстрого контроля ЧСС или невозможно пероральное применение лекарственных средств, то их можно вводить внутривенно. У больных со стабильной гемодинамикой и тахикардией препараты, урежающие сердечный ритм, могут быть назначены внутрь (табл. 7). В острых и хронических ситуациях для адекватного контроля ЧСС может потребоваться сочетанная терапия. У некоторых больных развивается брадикардия, вынуждающая имплантировать постоянный водитель ритма. Если фармакотерапия оказывается неэффективной, следует обсудить возможность использования немедикаментозных методов лечения.

Особые меры предосторожности у больных с синдромом ВПУ. Внутривенное введение β -блокаторов, сердечных гликозидов, аденозина, лидокаина и недигидропиридиновых антагонистов кальция, замедляющих проведение через атриоventрикулярный узел, противопоказано больным с синдромом ВПУ и тахикардией, ассоциирующейся с синдромом преждевременного возбуждения, так как подобные препараты улучшают антеградное проведение возбуждения по дополнительным путям [2], что может привести к нарастанию тахикардии, артериальной гипотонии или развитию фибрилляции желудочков [62]. Если аритмия сопровождается нарушением гемодинамики, показана электрическая кардиоверсия. У больных со стабильной гемодинамикой и синдромом преждевременного возбуждения возможно внутривенное введение антиаритмических препаратов I класса или амиодарона. Для поддерживающей терапии целесообразно применение β -блокаторов и антагонистов кальция [138].

Фармакологический контроль ЧСС у больных с фибрилляцией и трепетанием предсердий. При лечении препаратами, замедляющими проведение возбуждения через атриоventрикулярный узел, возможно увеличение или снижение частоты желудочкового ритма в случае развития трепетания предсердий. Сход-

ные изменения возможны при использовании антиаритмических средств, таких как пропafenон или флекаинид, для профилактики рецидивов ФП. Эти вещества повышают вероятность проведения возбуждения через атриоventрикулярный узел 1:1 при трепетании предсердий и развития резко выраженной тахикардии. Если указанные средства применяются для профилактики пароксизмальной ФП или трепетания предсердий, то одновременно следует назначать препараты, блокирующие атриоventрикулярный узел. Исключением могут быть больные с пароксизмальной ФП, перенесшие катетерную аблацию кавотрикуспидального перешейка с целью профилактики трепетания предсердий.

б. Регуляция атриоventрикулярного проведения с помощью стимуляции

Стимуляция желудочков удлиняет рефрактерный период атриоventрикулярного узла, приводит к устранению более длительных желудочковых циклов и может вызывать снижение числа коротких желудочковых циклов, связанных с быстрым атрио-ventрикулярным проведением при ФП. Кардиостимуляция обеспечивает контроль желудочкового ритма у больных с ФП [139]. Этот метод лечения может оказаться полезным для больных с выраженной вариабельностью частоты желудочкового ритма и пациентов, у которых развивается брадикардия на фоне медикаментозной терапии. У некоторых больных благоприятный гемодинамический эффект реваскуляризации может нивелироваться асинхронной активацией желудочков при стимуляции правого желудочка.

с. Аблация атриоventрикулярного узла

Аблация атриоventрикулярного узла в сочетании с имплантацией водителя ритма является высокоэффективным методом контроля ЧСС и вызывает уменьшение симптомов [140-143]. Наибольшего эффекта удастся добиться при наличии симптомов или кардиомиопатии, связанных с тахикардией, которую не удастся контролировать с помощью антиаритмических или хронотропных препаратов. При мета-анализе 21 исследования, опубликованного с 1989 по 1998 год (в целом 1181 больной), был сделан вывод, что аблация атриоventрикулярного узла и имплантация постоянного водителя ритма вызывают уменьшение симптомов, улучшение качества жизни и снижение затрат у больных с ФП, рефрактерной к медикаментозной терапии [143]. Катетерная аблация атриоventрикулярного узла без имплантации водителя ритма замедляет желудочковый ритм во время ФП и уменьшает симптомы [144, 145]. Этот метод имеет ряд ограничений, включая возможность развития полной атриоventрикулярной блокады и тенденцию к увеличению частоты желудочкового

Таблица 7. Лекарственные средства, которые вводят внутривенно и перорально для контроля ЧСС у больных с фибрилляцией предсердий

Препараты	Класс/уровень доказательств	Нагрузочная доза	Начало действия	Поддерживающая доза	Основные побочные эффекты
Острые ситуации					
<i>Контроль ЧСС у больных без дополнительных проводящих пучков</i>					
Эсмолол ^{a,b}	Класс I, C	500 мкг/кг в/в в течение 1 мин	5 мин	60-200 мкг/кг/мин в/в	Снижение АД, блокада сердца, снижение ЧСС, астма, сердечная недостаточность
Метопролол ^b	Класс I, C	2,5-5 мг в/в болюс в течение 2 мин, до 3 доз	5 мин	Не применимо	Снижение АД, блокада сердца, снижение ЧСС, астма, сердечная недостаточность
Пропранолол ^b	Класс I, C	0,15 мкг/кг в/в	5 мин	Не применимо	Снижение АД, блокада сердца, снижение ЧСС, астма, сердечная недостаточность
Дилтиазем	Класс I, B	0,25 мг/кг в/в в течение 2 мин	2-7 мин	5-15 мг/ч в/в	Снижение АД, блокада сердца, сердечная недостаточность
Верапамил	Класс I, B	0,075-0,15 мг/кг в/в в течение 2 мин	3-5 мин	Не применимо	Снижение АД, блокада сердца, сердечная недостаточность
<i>Контроль ЧСС у больных с дополнительными проводящими путями ^d</i>					
Амиодарон ^{c,e}	Класс IIa, C	150 мг в течение 10 мин	Дни	0,5-1 мг/мин в/в	Снижение АД, блокада сердца, поражение легких, изменение цвета кожи, гипотиреоз, гипертиреоз, отложения в роговице, нейропатия зрительного нерва, взаимодействие с варфарином, синусовая брадикардия
<i>Контроль ЧСС у больных сердечной недостаточностью без дополнительных проводящих путей</i>					
Дигоксин	Класс I, B	0,25 мг в/в каждые 2 ч, до 1,5 мг	60 мин или более ^d	0,125-0,375 мг/сут в/в или внутрь	Интоксикация, блокада сердца, брадикардия
Амиодарон ^c	Класс IIa, C	150 мг в течение 10 мин	Дни	0,5-1 мг/мин в/в	Снижение АД, блокада сердца, поражение легких, изменение цвета кожи, гипотиреоз, гипертиреоз, отложения в роговице, нейропатия зрительного нерва, взаимодействие с варфарином, синусовая брадикардия
Неострые ситуации и поддерживающая терапия ^f					
<i>Контроль ЧСС</i>					
Метопролол ^b	Класс I, C	Соответствует поддерживающей дозе	4-6 ч	25-100 мг два раза в день внутрь	Снижение АД, блокада сердца, брадикардия, астма, сердечная недостаточность
Пропранолол ^b	Класс I, C	Соответствует поддерживающей дозе	60-90 мин	80-240 мг/сут внутрь	Снижение АД, блокада сердца, брадикардия, астма, сердечная недостаточность
Дилтиазем	Класс I, B	Соответствует поддерживающей дозе	2-4 ч	120-360 мг/сут; существует форма с замедленным высвобождением, внутрь	Снижение АД, блокада сердца, сердечная недостаточность
Верапамил	Класс I, B	Соответствует поддерживающей дозе	1-2 ч	120-360 мг/сут; существует форма с замедленным высвобождением, внутрь	Снижение АД, блокада сердца, сердечная недостаточность, взаимодействие с дигоксином
<i>Контроль ЧСС у больных сердечной недостаточностью без дополнительных проводящих путей</i>					
Дигоксин	Класс I, C	0,5 мг внутрь	2 дня	0,125-0,375 мг/сут внутрь	Интоксикация, блокада сердца, брадикардия
Амиодарон ^c	Класс IIb, C	800 мг/сут в течение 1 нед внутрь, 600 мг/сут в течение 1 нед, 400 мг/сут в течение 4-6 нед	1-3 нед	200 мг/сут внутрь	Снижение АД, блокада сердца, поражение легких, изменение цвета кожи, гипотиреоз, гипертиреоз, отложения в роговице, нейропатия зрительного нерва, взаимодействие с варфарином, синусовая брадикардия
<p>a - начало действия переменное; некоторые эффекты проявляются быстрее. b - в таблицу включены отдельные представители группы бета-блокаторов, однако могут быть использованы и другие препараты в адекватных дозах; бета-блокаторы приводятся в алфавитном порядке. c - амиодарон может оказаться полезным для контроля ЧСС у больных с ФП, если другие меры оказываются неэффективными или противопоказаны. d - обычно рекомендуются кардиоверсия и катетерная абляция дополнительных проводящих путей; в некоторых случаях может оказаться адекватным фармакологический контроль ЧСС. e - если не удается восстановить синусовый ритм или выполнить абляцию и необходим контроль ЧСС, рекомендуется внутривенное введение амиодарона. f - адекватность контроля ЧСС следует оценивать при физической активности и в покое</p>					

ритма через 6 мес после аблации. В связи с этим он редко используется без имплантации постоянного водителя ритма.

Хотя симптоматический эффект аблации атрио-вентрикулярного узла очевиден, ограничения этого метода включают в себя необходимость в постоянной антикоагуляции и пожизненную зависимость от водителя ритма. Кроме того, существует определенная угроза смерти от желудочковой тахикардии по типу пирет или фибрилляции желудочков [146]. У больных с нарушениями диастолического заполнения желудочков (например, страдающих ГКМП или гипертоническим сердцем), у которых адекватный сердечный выброс обеспечивается за счет синхронности атриоventрикулярного узла, после аблации его и имплантации во-

дителя ритма могут появиться стойкие симптомы. В связи с этим пациентов следует информировать о возможных исходах этого вмешательства.

Вероятность улучшения состояния после аблации атриоventрикулярного узла и имплантации водителя ритма выше всего у больных с нормальной функцией ЛЖ или обратимой дисфункцией ЛЖ. Пациентам с нарушенной функцией ЛЖ, не связанной с тахикардией, может быть имплантирован бивентрикулярный водитель ритма, в том числе сочетающийся с дефибриллятором. Установка бивентрикулярного кардиостимулятора целесообразна также после аблации атриоventрикулярного узла у больных СН, которым проводилась стимуляция правого желудочка [147].

(окончание в следующем номере)

Литература

- Bellet S. Clinical Disorders of the Heart Beat. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1971.
- Prystowsky EN, Katz AM. Atrial Fibrillation. In: Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:1661.
- Knight BP, Michaud GF, Strickberger SA, et al. Electrocardiographic differentiation of atrial flutter from atrial fibrillation by physicians. *J Electrocardiol* 1999;32:315–9.
- Allessie MA, Konings KT, Kirchhof CJ. Mapping of atrial fibrillation. In: Olsson SB, Allessie MA, Campbell RW, editors. Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Strategies. Armonk, NY: Futura, 1994:37–49.
- Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;317:669–74.
- Deleted in proof.
- Friberg J, Buch P, Scharling H, et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003;14:666–72.
- Le Heuzey JY, Paziud O, Piot O, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J* 2004;147:121–6.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370–5.
- Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;74:236–41.
- Friberg J, Scharling H, Gadsboll N, et al. Sex-specific increase in the prevalence of atrial fibrillation (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol* 2003;92:1419–23.
- Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. *The College of French Cardiologists. Circulation* 1999;99:3028–35.
- Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455–61.
- Crijns HJ, Tjeerdsma G, De Kam PJ, et al. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:1238–45.
- Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106: 331–6.
- Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712–9.
- Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials [published erratum appears in *Arch Intern Med* 1994;154:2254]. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449–57.
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359–64.
- Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476–84.
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7–13.
- Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149: 548–57.
- Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:2920–5.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983–8.
- Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999; 131: 688–95.
- Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978;28:973–7.
- Bharti S, Lev M. Histology of the normal and diseased atrium. In: Fall RH, Podrid PJ, editors. Atrial Fibrillation: Mechanism and Management. New York: Raven Press, 1992:15–39.
- Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 230–46.
- Aime-Sempe C, Folliguet T, Rucker-Martin C, et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1577–86.
- Polontchouk L, Haefliger JA, Ebel B, et al. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:883–91.
- Mary-Rabine L, Albert A, Pham TD, et al. The relationship of human atrial cellular electrophysiology to clinical function and ultrastructure. *Circ Res* 1983;52:188–99.
- Bailey GW, Braniff BA, Hancock EW, et al. Relation of left atrial pathology to atrial fibrillation in mitral valvular disease. *Ann Intern Med* 1968; 69:13–20.
- Pokharel S, van Geel PP, Sharma UC, et al. Increased myocardial collagen content in transgenic rats overexpressing cardiac angiotensin-converting enzyme is related to enhanced breakdown of N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro and increased phosphorylation of Smad2/3. *Circulation* 2004;110:3129–35.
- Goette A, Staack T, Rocken C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1669–77.
- Kumagai K, Nakashima H, Urata H, et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2197–204.
- Verheule S, Wilson E, Everett T, et al. Alterations in atrial electrophysiology and tissue structure in a canine model of chronic atrial dilatation due to mitral regurgitation. *Circulation* 2003;107:2615–22.
- Sanders P, Morton JB, Davidson NC, et al. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. *Circulation* 2003;108:1461–8.
- Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997; 95: 572–6.
- Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659–66.
- Schwartzman D, Bazaz R, Nosbisch J. Common left pulmonary vein: a consistent source of arrhythmogenic atrial ectopy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:560–6.
- Hsu LF, Jais P, Keane D, et al. Atrial fibrillation originating from persistent left superior vena cava. *Circulation* 2004;109:828–32.
- Chen SA, Tai CT, Yu WC, et al. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:328–35.
- Jais P, Hocini M, Macle L, et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2002;106:2479–85.
- Shah D, Haissaguerre M, Jais P, et al. Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1631–5.
- Ortiz J, Nivano S, Abe H, et al. Mapping the conversion of atrial flutter to atrial fibrillation and atrial fibrillation to atrial flutter: insights into mechanism. *Circ Res* 1994;74:882–894.
- Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, et al. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994; 89:1665–80.

46. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;58:59–70.
47. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:406–26.
- 47a. Mandapati R, Skanes A, Chen J, et al. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2000;101:194–99.
- 47b. Lazar S, Dixit S, Marchlinski FE, et al. Presence of left-to-right atrial frequency gradient in paroxysmal but not persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2004;110:3181–86.
- 47c. Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, et al. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2005;112:789–97.
48. Nakao K, Seto S, Ueyama C, et al. Extended distribution of prolonged and fractionated right atrial electrograms predicts development of chronic atrial fibrillation in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:996–1002.
49. Akyurek O, Sayin T, Dincer I, et al. Lengthening of intraatrial conduction time in atrial fibrillation and its relation with early recurrence of atrial fibrillation. *Jpn Heart J* 2001;42:575–84.
50. Yamada T, Fukunami M, Shimonagata T, et al. Prediction of paroxysmal atrial fibrillation in patients with congestive heart failure: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:405–13.
51. Ricard P, Levy S, Trigano J, et al. Prospective assessment of the minimum energy needed for external electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997;79:815–6.
52. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954–68.
53. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;415:219–26.
54. Anne W, Willems R, Van der MN, et al. Atrial fibrillation after radiofrequency ablation of atrial flutter: preventive effect of angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and diuretics. *Heart* 2004;90:1025–30.
55. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832–9.
56. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, et al. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:376–80.
57. Prystowsky EN. Atrioventricular node reentry: physiology and radiofrequency ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:552–71.
58. Page RL, Wharton JM, Prystowsky EN. Effect of continuous vagal enhancement on concealed conduction and refactoriness within the atrioventricular node. *Am J Cardiol* 1996;77:260–5.
59. Moe GK, Abildskov JA. Observations on the ventricular dysrhythmia associated with atrial fibrillation in the dog heart. *Circ Res* 1964;4:447–60.
60. Van Den Berg MP, Crijns HJ, Haaksma J, et al. Analysis of vagal effects on ventricular rhythm in patients with atrial fibrillation. *Clin Sci (Colch)* 1994;86:531–5.
61. Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, et al. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 1979;301:1080–5.
62. Prystowsky EN, Benson DW Jr, Fuster V, et al. Management of patients with atrial fibrillation. A statement for healthcare professionals. From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 1996;93:1262–77.
63. Brookes CJ, White PA, Staples M, et al. Myocardial contractility is not constant during spontaneous atrial fibrillation in patients. *Circulation* 1998;98:1762–8.
64. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990;82:792–7.
65. Gosselink AT, Crijns HJ, Hamer HP, et al. Changes in left and right atrial size after cardioversion of atrial fibrillation: role of mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1666–72.
66. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, et al. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1535–40.
67. Van Den Berg MP, Tuinenburg AE, van Veldhuisen DJ, et al. Cardioversion of atrial fibrillation in the setting of mild to moderate heart failure. *Int J Cardiol* 1998;63:63–70.
68. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986;57:563–70.
69. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:709–15.
70. Halperin JL, Hart RG. Atrial fibrillation and stroke: new ideas, persisting dilemmas. *Stroke* 1988;19:937–41.
71. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F, et al. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology* 1990;40:1046–50.
72. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, et al. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Neurology* 1993;43:32–6.
73. Kanter MC, Tegeler CH, Pearce LA, et al. Carotid stenosis in patients with atrial fibrillation. Prevalence, risk factors, and relationship to stroke in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *Arch Intern Med* 1994;154:1372–7.
74. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke* 2001;32:803–8.
75. Aschenberg W, Schluter M, Kremer P, et al. Transesophageal twodimensional echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombus. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:163–6.
76. Mugge A, Kuhn H, Nikutta P, et al. Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 599–607.
77. Manning WJ, Leeman DE, Gotch PJ, et al. Pulsed Doppler evaluation of atrial mechanical function after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:617–23.
78. Grimm RA, Stewart WJ, Maloney JD, et al. Impact of electrical cardioversion for atrial fibrillation on left atrial appendage function and spontaneous echo contrast: characterization by simultaneous transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1359–66.
79. Chimowitz MI, DeGeorgia MA, Poole RM, et al. Left atrial spontaneous echo contrast is highly associated with previous stroke in patients with atrial fibrillation or mitral stenosis. *Stroke* 1993; 24: 1015–9.
80. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, et al. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:452–9.
81. Manning WJ, Silverman DI, Waksmonski CA, et al. Prevalence of residual left atrial thrombi among patients with acute thromboembolism and newly recognized atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1995;155:2193–8.
82. Khan IA. Atrial stunning: determinants and cellular mechanisms. *Am Heart J* 2003;145:787–94.
83. Dunn MI, Marcum JL. Atrial mechanical performance following internal and external cardioversion of atrial fibrillation: its relationship to peripheral embolization and acute cerebrovascular accident. *Chest* 2002;121:1–3.
84. Berger M, Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am J Cardiol* 1998;82:1545–7, A8.
85. Collins LJ, Silverman DI, Douglas PS, et al. Cardioversion of nonrheumatic atrial fibrillation. Reduced thromboembolic complications with 4 weeks of precardioversion anticoagulation are related to atrial thrombus resolution. *Circulation* 1995;92:160–3.
86. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:961–9.

87. Black IW, Chesterman CN, Hopkins AP, et al. Hematologic correlates of left atrial spontaneous echo contrast and thromboembolism in non-valvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:451–7.
88. Yang Y, Grosset DG, Li Q, et al. Identification of echocardiographic 'smoke' in a bench model with transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 2000;31:907–14.
89. Agarwal AK, Venugopalan P. Left atrial spontaneous echo contrast in patients with rheumatic mitral valve stenosis in sinus rhythm: relationship to mitral valve and left atrial measurements. *Int J Cardiol* 2001;77:63–8.
90. Black IW. Spontaneous echo contrast: where there's smoke there's fire. *Echocardiography* 2000;17:373–82.
91. Sparks PB, Jayaprakash S, Vohra JK, et al. Left atrial 'stunning' following radiofrequency catheter ablation of chronic atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:468–75.
92. Hart RG, Pearce LA, Miller VT, et al. Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:39–43.
93. Blackshear JL, Pearce LA, Hart RG, et al. Aortic plaque in atrial fibrillation: prevalence, predictors, and thromboembolic implications. *Stroke* 1999;30:834–40.
94. Fang MC, Singer DE, Chang Y, et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2005;112:1687–91.
95. Yoshida M, Nakamura Y, Higashikawa M, Kinoshita M. Predictors of ischemic stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 1996;56:61–70.
96. Hart RG, Pearce LA, McBride R, et al. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 1999;30:1223–9.
97. Stollberger C, Chnupa P, Kronik G, et al. Transesophageal echocardiography to assess embolic risk in patients with atrial fibrillation. ELAT Study Group. Embolism in Left Atrial Thrombi. *Ann Intern Med* 1998;128:630–8.
98. Tsai LM, Lin LJ, Teng JK, et al. Prevalence and clinical significance of left atrial thrombus in nonrheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 1997;58:163–9.
99. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation* 2000;101:969–74.
100. Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, et al. Recent trends in the incidence rates of and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J* 2002;143:519–27.
101. Prystowsky EN. Tachycardia-induced tachycardia: a mechanism of initiation of atrial fibrillation. In: DiMarco JP, Prystowsky EN, editors. *Atrial Arrhythmias: State of the Art Armonk, NY: Futura*, 1995.
102. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997;336:905–11.
103. Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med* 2005;118:489–95.
104. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471–7.
105. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004;291:2851–5.
106. Ellinor PT, Shin JT, Moore RK, et al. Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14–16. *Circulation* 2003;107:2880–3.
107. Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, et al. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2185–92.
108. Fioranelli M, Piccoli M, Mileto GM, et al. Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:743–9.
109. Herweg B, Dalal P, Nagy B, et al. Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:869–74.
110. Coumel P. Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation. In: Falk RH, Podrid PJ, editors. *Atrial Fibrillation: Mechanisms and Management*. New York: Raven Press, 1992:109–25.
111. Maisel WH. Autonomic modulation preceding the onset of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1269–70.
112. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004;25:1385–94.
113. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, et al. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:47–52.
114. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, et al. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994;89:224–7.
115. Kerr CR, Boone J, Connolly SJ, et al. The Canadian Registry of Atrial Fibrillation: a noninterventional follow-up of patients after the first diagnosis of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:82N–5N.
116. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352:1861–72.
117. Hamer ME, Blumenthal JA, McCarthy EA, et al. Quality-of-life assessment in patients with paroxysmal atrial fibrillation or paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1994;74:826–9.
118. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol* 2000;4:369–82.
119. Krahn AD, Klein GJ, Kerr CR, et al. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? The Canadian Registry of Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med* 1996;156:2221–4.
120. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, et al. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1622–6.
121. Healey JS, Crystal E, Lamy A, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J* 2005;150:288–93.
122. Sherman DG, Kim SG, Boop BS, et al. Occurrence and characteristics of stroke events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) study. *Arch Intern Med* 2005;165:1185–91.
123. Deleted in proof.
124. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834–40.
125. Gronefeld GC, Lillenthal J, Kuck KH, et al. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2003;24:1430–6.
126. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate control versus rhythm control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690–6.
127. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al. Rate control vs. rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004;126:476–86.
128. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825–33.
129. Pelargonio G, Prystowsky EN. Rate versus rhythm control in the management of patients with atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:514–21.
130. Hohnloser SH, Kuck KH, Lillenthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1789–94.
131. Hagens VE, Rancho AV, Van SE, et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:241–7.

132. Cooper HA, Bloomfield DA, Bush DE, et al. Relation between achieved heart rate and outcomes in patients with atrial fibrillation (from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management [AFFIRM] Study). *Am J Cardiol* 2004;93:1247–53.
133. Lonnholm S, Blomstrom P, Nilsson L, et al. Effects of the maze operation on health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101:2607–11.
134. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;354:934–41.
135. Levy S, Ricard P, Lau CP, et al. Multicenter low energy transvenous atrial defibrillation (XAD) trial results in different subsets of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:750–5.
136. Lown B, Amarasingham R, Neuman J. New method for terminating cardiac arrhythmias: use of synchronized capacitor discharge. *JAMA* 1962;182:548–55.
137. Nerheim P, Birger-Botkin S, Piracha L, et al. Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy and recurrent tachycardia. *Circulation* 2004;110:247–52.
138. Petri H, Kafka W, Rudolph W. [Discrepant effects of oral and intravenous verapamil on A-V conduction in patients with ventricular preexcitation and atrial fibrillation]. *Herz* 1983;8:144–52.
139. Wittkampf FH, de Jongste MJ, Lie HI, et al. Effect of right ventricular pacing on ventricular rhythm during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:539–45.
140. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Circulation* 1998;98:953–60.
141. Kay GN, Ellenbogen KA, Giudici M, et al. The Ablate and Pace Trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. APT Investigators. *J Interv Card Electrophysiol* 1998; 2: 121–35.
142. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR mode-switching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled study. *Circulation* 1997;96:2617–24.
143. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, et al. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 2000;101:1138–44.
144. Williamson BD, Man KC, Daoud E, et al. Radiofrequency catheter modification of atrioventricular conduction to control the ventricular rate during atrial fibrillation [published erratum appears in *N Engl J Med* 1995;332:479]. *N Engl J Med* 1994;331:910–7.
145. Feld GK, Fleck RP, Fujimura O, et al. Control of rapid ventricular response by radiofrequency catheter modification of the atrioventricular node in patients with medically refractory atrial fibrillation. *Circulation* 1994;90:2299–307.
146. Evans GT Jr, Scheinman MM, Bardy G, et al. Predictors of in-hospital mortality after DC catheter ablation of atrioventricular junction. Results of a prospective, international, multicenter study. *Circulation* 1991;84:1924–37.
147. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1258–63.