

АБЛАЦИЯ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОГО УЗЛА И ПРИМЕНЕНИЕ БИВЕНТРИКУЛЯРНОЙ СТИМУЛЯЦИИ – РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ «PAVE» (POST AV NODAL ABLATION EVALUATION STADY)

О. Л. Бокерия

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия)
РАМН, Москва

Фибрилляция предсердий — одно из наиболее распространенных нарушений ритма сердца, которое требует постоянного лечения. Известно, что частота его возникновения увеличивается с возрастом. Возможные подходы к лечению и сегодня интенсивно дискутируются в научных кругах. Продолжают проводиться экспериментальные исследования, а также небольшие и крупные рандомизированные исследования, посвященные изучению эффективности последних достижений науки в данной области аритмологии. Изучаются наиболее современные лекарственные препараты, а также эндоваскулярные и хирургические методы лечения фибрилляции предсердий. Так, во время проведения таких крупных рандомизированных исследований, как, например, исследование Atrial Fibrillation Follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) [10], было установлено, что контроль частоты желудочковых сокращений при постоянной фибрилляции предсердий является столь же эффективным в отношении смертности и развития тромбоэмболических осложнений, как и восстановление синусового ритма и попытки его удержания. Таким образом, эти данные приводят к выводу о том, что контроль частоты желудочковых сокращений является основной задачей в стратегии лечения постоянной фибрилляции предсердий.

Как известно, желудочковый ритм при фибрилляции предсердий бывает частым и нерегулярным. Несмотря на то, что высокий пульс при данной аритмии обычно проявляется клинически, то есть пациенты, как правило, ощущают сердцебиение и перебои в работе сердца, ряд крупных исследований приводят цифры, рекомендуемые для со-

здания оптимальных условий жизни, при сохранении постоянной формы фибрилляции предсердий. Наиболее широко используемыми являются цифры, предложенные в исследовании «Atrial Fibrillation Follow-up investigation of rhythm management» (AFFIRM — study) [10]. Для состояния покоя в дневное время частота желудочковых сокращений не должна превышать 80 в минуту; при проведении 6-минутной пробы с ходьбой частота желудочковых сокращений должна быть менее 110 в минуту, или в среднем менее 100 в минуту при проведении суточного мониторинга ЭКГ по методике Холтера. Однако в данном и многих других исследованиях не рассматриваются вопросы, касающиеся восстановления регулярности ритма сердца, а также проблема хронотропной компетентности данного ритма при физических нагрузках, которые обычно несравнимо больше, нежели 6-минутная прогулка в спокойном темпе.

Независимо от частоты сокращений, нерегулярный желудочковый ритм негативно сказывается на гемодинамике в целом, а хронотропная некомпетентность возникает не менее чем у 30% пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий. Кроме того, большинство вышеперечисленных рекомендаций не рассматривают специальных критериев частоты желудочковых сокращений в зависимости от возраста, пола пациента, а также имеющихся у данного человека сопутствующих заболеваний.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ БЛОКАДА АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОГО ПРОВЕДЕНИЯ

Как известно, одним из подходов к урежению частоты сокращений желудочков при фибрилля-

ции предсердий является подбор комбинации медикаментозных препаратов. У ряда пациентов, однако, бывает тяжело добиться достаточного эффекта при помощи этого подхода. В этом случае возникает опасность развития аритмогенной (тахикардия-индуцированной) кардиомиопатии. Трудности при применении тех или иных препаратов могут быть связаны с толерантностью к этим препаратам, их неэффективностью, возникновением непереносимости или тяжелых побочных эффектов или нежеланием пациента принимать большое количество лекарственных препаратов. В дополнение к этому, такие состояния, как синдром слабости синусного узла, наличие легочной патологии, тяжелая сердечная недостаточность, могут лимитировать врача в выборе необходимого медикамента. Например, пациентам с выраженной дыхательной недостаточностью или тяжелым бронхообструктивным синдромом противопоказаны бета-блокаторы, особенно в тех дозировках, которые бывают достаточными для значимого урежения частоты сердечных сокращений. Блокаторы кальциевых каналов, как известно, уменьшают выживаемость при наличии застойной сердечной недостаточности. Известно также, что для достаточного снижения частоты желудочковых сокращений требуется, как правило, применение комбинации нескольких лекарственных препаратов. При этом, что крайне нежелательно, у больного может наблюдаться значительное урежение ритма во сне и чрезмерно высокий желудочковый ритм при физической нагрузке. Такой широкий разброс частоты желудочковых сокращений создает большие трудности в подборе медикаментозной терапии. Подбор терапии требует тщательнейшего титрования дозы препарата во избежание развития выраженной брадикардии, особенно при наличии заболевания проводящей системы сердца. Применение блокаторов атриовентрикулярного проведения, коими являются практически все антиаритмические препараты, имеющиеся в арсенале сегодня и используемые для контроля частоты желудочковых сокращений при фибрилляции предсердий, может усугублять хронотропную некомпетентность и снижать переносимость физических нагрузок.

Недостатком любой медикаментозной терапии, направленной на уменьшение частоты желудочковых сокращений при фибрилляции предсердий, является невозможность добиться регулярности желудочкового ритма. Новейшие препараты, способные не только урежать, но и регулировать частоту желудочковых сокращений, находятся в данный момент на этапе клинических испытаний. Одним из таких препаратов является блокатор A1-аденозинового рецептора, который

уменьшает частоту проведения, а также регулирует скорость проведения импульса по атриовентрикулярному узлу.

АЛЬТЕРНАТИВА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМУ ПОДХОДУ: «АБЛАЦИЯ И СТИМУЛЯЦИЯ»

Абляция атриовентрикулярного соединения с последующей стимуляцией желудочков («абляция и стимуляция») является подходом, альтернативным фармакологической блокаде атриовентрикулярного узла для контроля частоты желудочковых сокращений у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. С позиций теории данный метод имеет ряд преимуществ над фармакологической блокадой атриовентрикулярного узла в плане обеспечения регулярности желудочкового ритма. Кроме того, данный метод обеспечивает оптимальное соотношение частоты желудочковых сокращений в покое, при физической нагрузке, а также при изменении клинического состояния пациента.

Учет и мониторинг частоты и регулярности желудочковых сокращений может осуществляться постоянно через электрокардиостимулятор на протяжении длительного периода наблюдения. Преимущества данного подхода в лечении фибрилляции предсердий были подтверждены с помощью неконтролируемых, а также контролируемых рандомизированных исследований и метаанализа [1, 3, 6–9].

«Абляция и стимуляция» улучшает гемодинамические параметры, толерантность к физическим нагрузкам и качество жизни в целом. Данная процедура проста в выполнении и имеет крайне небольшое число осложнений. С другой стороны, как и любой вид лечения, «абляция и стимуляция» имеет ряд недостатков. Так, данная процедура остается паллиативной, не вылечивая фибрилляцию предсердий, а также не позволяет отойти от длительной антикоагулянтной терапии, которая показана всем больным с постоянной формой фибрилляции предсердий. Более того, абляция атриовентрикулярного соединения приводит к возникновению постоянной поперечной блокады сердца и делает пациентов зависимыми от электрокардиостимулятора. Некоторые авторы предполагают, что «абляция и стимуляция» увеличивает риск развития желудочковой тахикардии типа «пируэт» и внезапной сердечной смерти. Однако, как продемонстрировал в своем исследовании Ozcan [3], смертность была одинаковой среди пациентов, прошедших процедуру абляции и имплантации ЭКС, и среди больных, получавших медикаментозную терапию.

Методика «абляции и стимуляции» показана, прежде всего, больным с тяжелой симптомати-

кой и рефрактерным к медикаментозной терапии. В исследовании AFFIRM только 5,2% пациентов была выполнена радиочастотная абляция атриовентрикулярного узла после установления факта неэффективности медикаментозной терапии [10]. Это составило около 30 000 процедур абляции в 2003 г. и от 1 до 2% всех пациентов с фибрилляцией предсердий. При этом в развитых странах наблюдается тенденция к увеличению количества процедур абляции у данного контингента пациентов.

СТИМУЛЯЦИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

В последнее время в связи с появлением и быстрым развитием методики «абляции и стимуляции» для контроля частоты желудочковых сокращений у больных с фибрилляцией предсердий все большее внимание уделяется вопросам, связанным с постоянной стимуляцией сердца из области верхушки правого желудочка. Так, в исследовании DAVID (Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator) [9] было установлено, что у больных с исходно низкой (менее 40%) фракцией выброса левого желудочка стимуляция верхушки правого желудочка увеличивает количество госпитализаций в связи с недостаточностью кровообращения и смертность от сердечно-сосудистых причин.

Таким образом, диссинхрония сокращений желудочков при длительной стимуляции верхушки правого желудочка может оказывать неблагоприятное влияние на клиническое течение заболевания в отдаленном периоде наблюдения. В 3-х последних рандомизированных исследованиях, посвященных методике «абляции и стимуляции» для контроля частоты желудочковых сокращений у больных с фибрилляцией предсердий [5, 8, 9], было показано, что фракция выброса левого желудочка или не увеличивается, или незначительно возрастает по сравнению с исходной. С другой стороны, длительная стимуляция верхушки правого желудочка у некоторых пациентов усугубляет степень митральной регургитации. Таким образом, предполагается, что преимущества в контроле частоты и регулярности желудочковых сокращений, которых можно добиться, используя методику «абляции и стимуляции», нивелируются вредным влиянием нефизиологической стимуляции правого желудочка на гемодинамику и появляющейся при этом асинхронией сокращений правого и левого желудочков.

В австралийском рандомизированном исследовании Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT) [8] оценивалось функциональное состояние левого желудочка при изолированной стимуляции верхушки правого желудочка и последовательной

стимуляции выводного тракта и верхушки правого желудочка у больных с фибрилляцией предсердий и исходно нормальной фракцией выброса левого желудочка. Было установлено, что стимуляция выводного тракта правого желудочка или последовательная стимуляция выводного тракта, а затем верхушки правого желудочка не имеют преимуществ с клинической точки зрения по сравнению с длительной изолированной стимуляцией верхушки правого желудочка. Аналогичные данные были получены и в другом рандомизированном исследовании – Right Ventricular Outflow Versus Apical Pacing (ROVA) [5].

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ БИВЕНТРИКУЛЯРНОЙ СТИМУЛЯЦИИ

В последние годы получены многообещающие данные, свидетельствующие о возможности лечения тяжелых форм сердечной недостаточности с использованием бивентрикулярной стимуляции сердца. Изначально ресинхронизирующая сокращения правого и левого желудочка терапия применялась у больных с рефрактерной к медикаментозной терапии недостаточностью кровообращения, низкой (менее 35%) фракцией выброса левого желудочка, широким (более 130 мс) комплексом *QRS* при сохраненном синусовом ритме. У данной группы пациентов улучшались показатели гемодинамики, увеличивалась переносимость физических нагрузок, уменьшалась степень митральной регургитации и симптомы недостаточности кровообращения, что в конечном итоге приводило к уменьшению размеров и обратному ремоделированию левого желудочка.

Значительно в меньшей степени изучено влияние бивентрикулярной стимуляции на состояние больных с постоянной формой фибрилляции предсердий, а также у пациентов с умеренной дисфункцией левого желудочка и средней степенью недостаточности кровообращения. Для ответа на эти вопросы было предпринято исследование, названное: «Оценка Возможностей Левожелудочковой Стимуляции После АВ Абляции» – «Left Venticular-based Cardiac Stimulation Post AV Nodal Ablation Evaluation (PAVE) Trial» [2, 4]. Результаты данного исследования были доложены на Ежегодной научной сессии Американского Колледжа кардиологов, проходившей в 2004 г. в Новом Орлеане (штат Луизиана, США). Это исследование представляет собой первое рандомизированное исследование, посвященное сравнению эффективности правожелудочковой и бивентрикулярной стимуляции у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий после абляции атриовентрикулярного соединения.

Важным является то, что для включения в исследования не требовалось наличие высокой фракции выброса левого желудочка или степени недостаточности кровообращения. Для изучения исходного состояния пациентов применялся тест 6-минутной ходьбы, при котором определяется дистанция, пройденная в течение 6 минут, и субъективная оценка качества жизни. Далее больные рандомизировались по имплантируемым устройствам – правожелудочковая стимуляция или бивентрикулярная стимуляция. Тест 6-минутной ходьбы и качество жизни повторно оценивались через 6 недель, 3 месяца и 6 месяцев после имплантации ЭКС. Кроме того, всем пациентам выполнялись тесты с физической нагрузкой для оценки функциональной емкости (по количеству максимально потребляемого кислорода VO_{2max} (в мл/кг/мин) и двухмерная эхокардиография с доплер-кардиографией для оценки функционального состояния сердца, которые также повторялись через 6 недель, 3 месяца и 6 месяцев после имплантации ЭКС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Первичная верификация результатов

1) Переносимость физических нагрузок, оцениваемая по тесту 6-минутной ходьбы.

Повторная верификация результатов

1) Функциональная емкость, измеренная по количеству максимально потребляемого кислорода VO_{2max} (в мл/кг/мин) во время теста с физической нагрузкой;

2) качество жизни, оцениваемое на основании ответов, полученных при заполнении опросника Short form (SF)-36.

Критерии включения в исследование

1) Постоянная (не менее 1 месяца) фибрилляция предсердий;

2) радиочастотная абляция АВ-соединения и имплантация постоянного ЭКС;

3) недостаточность кровообращения I/II/III функционального класса по классификации NYHA;

4) возможность пройти менее 450 метров во время теста 6-минутной ходьбы;

5) постоянная медикаментозная терапия пятью сердечными препаратами до включения в исследование.

Критерии исключения из исследования

1) Недостаточность кровообращения IV функционального класса по классификации NYHA;

2) возможность пройти более 450 метров во время теста 6-минутной ходьбы;

3) пациенты с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами, пациенты, ожидающие имплантации кардиовертера-дефибриллятора

или ожидающие операции на сердце с использованием аппарата искусственного кровообращения;

4) пациенты с протезированными клапанами сердца;

5) тяжелое поражение мышечно-суставного аппарата.

Пациенты были рандомизированы на две группы в соотношении 1:2 в отношении тактики лечения. Применялась или абляция атриовентрикулярного соединения и правожелудочковая стимуляция, или абляция атриовентрикулярного соединения и бивентрикулярная стимуляция. В обеих группах для имплантации использовались электрокардиостимуляторы фирмы St. Jude Medical.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Имплантация электрокардиостимуляторов была выполнена 252 пациентам, из которых 146 были имплантированы бивентрикулярные стимуляторы и 106 – однокамерные (правожелудочковые) устройства. Не удалось имплантировать бивентрикулярные ЭКС 21 пациенту, в группе с правожелудочковыми устройствами неудачных имплантаций не было. В группе с правожелудочковой стимуляцией погибли 10 пациентов, а в группе с бивентрикулярной стимуляцией – шесть. К моменту окончания исследования в группе с правожелудочковыми устройствами насчитывалось 102 пациента, а в группе с бивентрикулярными стимуляторами – 82 пациента. Исходные клинические параметры были схожи в обеих группах пациентов (см. табл. 1).

Результаты теста с 6-минутной ходьбой представлены на диаграмме на рис. 1 (по данным Medscape: www.medscape.com). Следует отметить первоначальное улучшение этого показателя в обеих группах. Однако в группе с бивентрикулярной стимуляцией улучшение продолжалось и в отдаленном периоде наблюдения (через 6 месяцев после имплантации ЭКС), в то время как в группе с правожелудочковой стимуляцией после первичного улучшения результат больше практически не менялся.

На второй диаграмме (рис. 2) представлена абсолютная разница в проходимой за 6 минут дистанции (в метрах) в обеих группах на всех этапах проводимого исследования.

В отличие от исходного показателя, который был лучше в группе пациентов с правожелудочковой стимуляцией, на всех последующих этапах обследования (через 6 недель, 3 месяца и 6 месяцев) показатель проходимой за 6 минут дистанции в группе больных с бивентрикулярной стимуляцией был выше, а через 6 месяцев достоверно выше ($p < 0,03$).

Статистически достоверно улучшились показатели максимального потребления кислорода – VO_2 (повторная верификация результатов) в группе

Таблица 1

Исходные клинические параметры пациентов

Клинические параметры	Правожелудочковая стимуляция (n=106)	Бивентрикулярная стимуляция (n=146)
Возраст, лет	67	70
Мужчины, %	68	62
СН (I/II/III функцион. класс по NYHA)	21/40/39	12/54/34
ФВ левого желудочка, %	46±15	47±17
Длительность QRS, мс	100±21,5	104,3±27,7
Артериальная гипертензия, %	52	63
ИБС, %	30	37
Приобретенные пороки сердца, %	16	16
Неишемическая кардиомиопатия, %	21	16
<i>Медикаментозная терапия</i>		
Ингибиторы АПФ, %	44,3	50,7
Бета-блокаторы, %	53,8	55,5

Примечание. СН – сердечная недостаточность; ФВ – фракция выброса; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

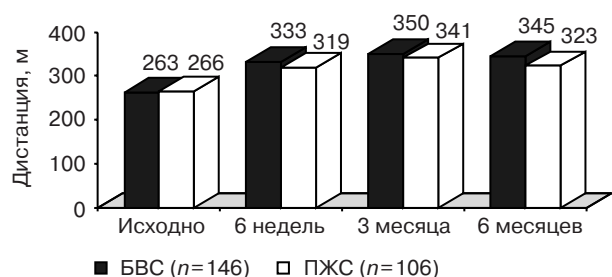


Рис. 1. PAVE: результаты теста с 6-минутной ходьбой. БВС – бивентрикулярная стимуляция; ПЖС – правожелудочковая стимуляция.

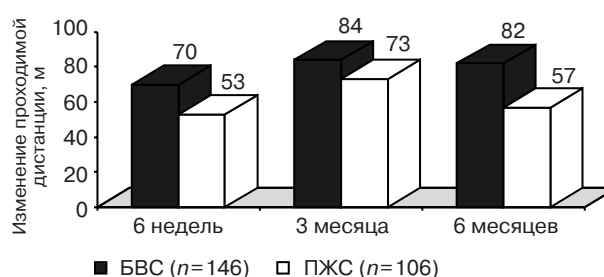


Рис. 2. PAVE: улучшение результатов теста с 6-минутной ходьбой (абсолютная разница в проходимой за 6 мин дистанции).

пациентов с бивентрикулярными устройствами. Через 6 месяцев после имплантации данный показатель увеличился на 1,02 мл/кг/мин по сравнению с показателями через 6 недель после имплантации ЭКС ($p < 0,01$), а в группе с правожелудочковой стимуляцией улучшения этого показателя вообще не произошло. Аналогичная тенденция была отмечена относительно показателя переносимости физической нагрузки: в группе пациентов с бивентрикулярной стимуляцией этот показатель вырос за 6 месяцев на 41,6 с ($p < 0,01$), а в группе больных с правожелудочковой стимуляцией увеличился незначительно – всего на 19,8 с ($p = 0,19$). Точные данные представлены в таблице 2.

Параметр фракции выброса ЛЖ не верифицировался ни на одном из этапов исследования, однако было замечено его статистически достовер-

ное ухудшение в группе, где проводилась правожелудочковая стимуляция ($p < 0,03$), в то время как в группе с бивентрикулярной стимуляцией данный показатель даже несколько увеличился по сравнению с исходным (см. табл. 3 и рис. 3).

Таблица 3
Изменение показателя фракции выброса левого желудочка

Этапы	Правожелудочковая стимуляция	Бивентрикулярная стимуляция
Исходно, %	44,9	45,6
Через 6 месяцев после имплантации ЭКС, %*	40,7	46,0

* $p < 0,03$

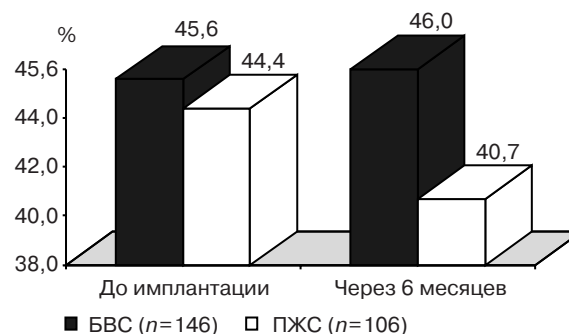


Рис. 3. PAVE: фракция выброса левого желудочка.

Таблица 2
Повторная верификация результатов

Показатели	Разница между значениями, полученными через 6 недель и через 6 месяцев после имплантации ЭКС			
	ПЖС	p	БВС	p
Максимальное VO ₂	0,09	0,43	1,02	<0,01
Длительность выполняемой физической нагрузки	19,8	0,19	41,6	<0,01

Кривые выживаемости по Kaplan–Meier оказались идентичными для обеих групп пациентов. Однако качество жизни пациенты из группы с бивентрикулярной стимуляцией оценили достоверно выше, чем пациенты из группы правожелудочковой стимуляции через 6 месяцев после имплантации ЭКС ($p < 0,03$).

Таким образом, в исследовании PAVE были получены следующие выводы.

1. У больных с постоянной формой фибрилляции предсердий методика «абляция и стимуляция» дает достоверно лучшие результаты при использовании бивентрикулярной стимуляции, чем при использовании стимуляции правого желудочка. Преимущество бивентрикулярной стимуляции состоит в улучшении функциональных возможностей, которые оценивались по тесту с 6-минутной ходьбой, количеству максимально потребляемого кислорода VO_{2max} (в мл/кг/мин) и длительности выполнения нагрузочных тестов.

2. Эти улучшения обеспечивают устойчивый положительный эффект в группе больных с бивентрикулярной стимуляцией, в то время как в группе больных с правожелудочковой стимуляцией наблюдалось даже некоторое ухудшение состояния.

3. Использование бивентрикулярной стимуляции является методом выбора у больных с фибрилляцией предсердий при выполнении методики «абляции и стимуляции».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с рефрактерной к медикаментозной терапии постоянной формой фибрилляции предсердий или при наличии противопоказаний к использованию этой медикаментозной терапии являются кандидатами на радиочастотную абляцию атриовентрикулярного соединения с последующей имплантацией электрокардиостимулятора для контроля частоты и регулярности желудочковых сокращений. Вопросы, касающиеся ятрогенного создания атриовентрикулярной блокады и дальнейшей диссинхронии в сокращении желудочков при стимуляции правого желудочка сегодня не столь актуальны, учитывая возможности бивентрикулярной стимуляции у этой группы пациентов. Согласно исследованию PAVE, использование бивентрикулярной стимуляции не только предупреждает ухудшение параметров гемодинамики в отдаленные сроки наблюдения, но и позволяет улучшить функциональные возможности этих пациентов. Очевидно, что имплантация электродов для осуществления бивентрикулярной стимуляции сложнее, и даже порой невозможна, как было показано в вышеописанном исследова-

нии. Однако становится понятно, что длительное наблюдение за этими больными будет иметь решающее значение в понимании долговременных эффектов бивентрикулярной стимуляции в группе больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. Таким образом, исследование PAVE не только продемонстрировало новый подход к лечению больных с тяжело протекающей рефрактерной к медикаментозной терапии постоянной формой фибрилляции предсердий, но и определило тенденции в вопросах электрокардиостимуляции в целом, помогая изменить стереотипы относительно стимуляции желудочков у пациентов с другой сердечной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Brignole M., Menozzi C., Gianfranchi L.* et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and WIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: A randomized, controlled study // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – P. 953–960.
2. *Doshi R. N., Gruberg L.* PAVE: The left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation study. – Mescap disclosures, 2004; www.mescap.com
3. *Ozcan C., Jahangir A., Friedman P. A.* et al. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 1043–1051.
4. *Rahui D., Emile D., Christopher F.* et al. The PAVE Trial: The First Prospective, Randomized Study Evaluating BV Pacing After Ablate and Pace Therapy. Program and abstracts from the American College of Cardiology 53rd Annual Scientific Session: March 7–10, 2004. – New Orleans, Louisiana: Late Breaking Clinical Trials, Mar. 8, 2004.
5. *Stambler B. S., Ellenbogen K., Zhang X.* ROVA Investigators. Right ventricular outflow versus apical pacing in pacemaker patients with congestive heart failure and atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 1180–1186.
6. *Sweeney M. O., Hellkamp A. S., Ellenbogen K. A.* Mode Selection Trial Investigators. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2932–2937.
7. *Ueng K. C., Tsai T. P., Tsai C. F.* et al. Acute and long-term effects of atrioventricular junction ablation and WIR pacemaker in symptomatic patients with chronic tone atrial fibrillation and normal ventricular response // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 303–309.
8. *Weerasooriya R., Davits M., Powell A.* et al. The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT) // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1697–1702.
9. *Wilkoff B. L., Cook J. R., Epstein A. E.* et al. Dual Chamber and WI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: The Dual Chamber and WI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288. – P. 3115–3123.
10. *Wyse D. G., Waldo A. L., DiMarco J. P.* Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 1825–1833.