

© Л. А. БОКЕРИЯ, Н. М. НЕМИНУЩИЙ, 2005

УДК 616.125-008.313-089.843-092.9

## ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИЯ И ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ ПРЕДСЕРДНЫЕ ДЕФИБРИЛЯТОРЫ: ОПЫТ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

*Л. А. Бокерия, Н. М. Неминущий*

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова, Кафедра сердечно-сосудистой хирургии № 2, Москва

### ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ЭПИЗОДОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСРЕДСТВОМ ПОСТОЯННОЙ ПРЕДСЕРДНОЙ СТИМУЛЯЦИИ

Эффективность постоянной предсердной стимуляции для предупреждения эпизодов фибрилляции предсердий (ФП) стала очевидной после ретроспективного анализа данных пациентов, которым имплантировали водители ритма для лечения синдрома слабости синусового узла (СССУ). Физиологическая стимуляция (AAI/R, DDD/R), несомненно, имеет ряд преимуществ по сравнению с изолированной желудочковой стимуляцией [21, 41], что подтверждено статистически достоверными результатами исследований Е. В. Sgarbossa и соавт. [38], Н. Andersen и соавт. [3, 4] и многих других авторов. По данным вышеназванных исследований, изолированная желудочковая стимуляция у пациентов с ФП сопровождается большим числом кардиальных осложнений и тромбоемболий и тенденцией к повышенной смертности.

Механизм антиаритмического эффекта АВ-синхронной стимуляции включает механическую и электрическую составляющие. Согласованное сокращение предсердий и желудочков препятствует значительному повышению давления в предсердиях, которое свойственно асинхронному сокращению камер сердца. В свою очередь, этот фактор позволяет избежать прогрессивного перерастяжения предсердий, вызывающего изменение структуры миокарда и склонность предсердий к фибрилляции [36, 42]. Постоянная предсердная стимуляция препятствует возникновению пауз и резких падений предсердного ритма и таким образом уменьшает риск развития эпизодов ФП, запускаемых брадикардией и повышенным тонусом блуждающего нерва. Наконец, предсердная стимуляция подавляет предсердные эктопические комплексы, способные запустить ФП [8, 44].

Эффективность предсердной или двухкамерной стимуляции в профилактике эпизодов ФП была подтверждена многими исследованиями. В проспективном Канадском исследовании по физиологической стимуляции (The Canadian Trial of Physiologic Pacing) [39] было изучено 2568 пациентов с симптоматической брадикардией, которым были имплантированы кардиостимуляторы в двухкамерную и желудочковую позиции. Двухкамерный и предсердный режимы стимуляции уменьшали частоту как эпизодов ФП, так и случаев развития хронической ФП, причем эти эффекты стали значимыми после двух лет наблюдения. К концу третьего года наблюдения преимущества двухкамерной и предсердной стимуляции были статистически значимы ( $p=0,02$  для хронической ФП и  $0,05$  для других форм ФП) (рис. 1).

В исследовании MOST (Mode Selection Trial) наблюдали 2010 пациентов с СССУ, среди которых у 1014 – использовалась двухкамерная стимуляция и у 996 – желудочковая стимуляция. Период наблюдения составил 33,1 мес. Изучение смертности, эмболических осложнений и количества госпитализаций, связанных с осложнениями и сердечной недостаточностью, показало отсутствие достоверных различий между группами пациентов. Однако количество эпизодов ФП и случаев хронической ФП в группе пациентов с двухкамерной стимуляцией было достоверно меньше ( $p=0,008$ ). Коэффициент снижения риска развития ФП в этой группе составил 0,79. Кроме того, исследование показало достоверно меньшее число случаев развития сердечной недостаточности у пациентов с двухкамерной стимуляцией ( $p<0,001$ ) (см. рис. 1) [25].

Если при СССУ предсердная и двухкамерная стимуляция приносит существенный эффект в профилактике ФП, то в случаях с АВ-блокадой положительное влияние двухкамерной стимуляции по предупреждению ФП не доказано. Исследование PASE (Pacemaker Selection in Elderly trial)

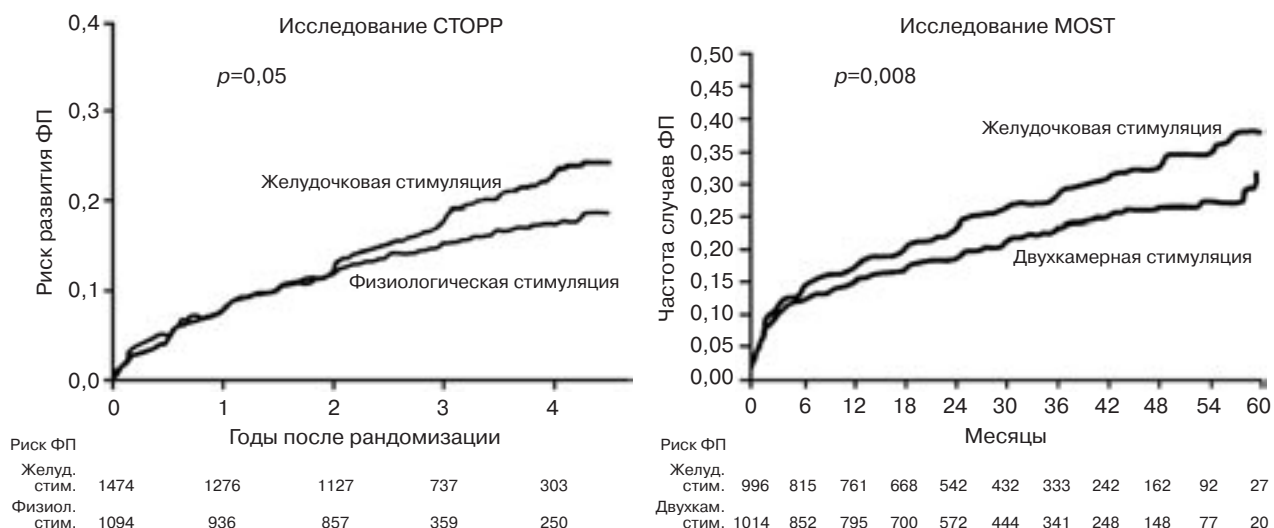


Рис. 1. Частота случаев ФП в исследованиях STOPP и MOST (объяснения в тексте).

продемонстрировало отсутствие значимых различий в частоте случаев возникновения ФП между группами DDD- и VVI-стимуляции у больных с АВ-блокадой [26]. Отсутствие эффективности двухкамерной стимуляции в профилактике ФП у больных с АВ-блокадой, возможно, указывает на существование другого механизма развития ФП у данных пациентов [8, 26]. Не исключено также проаритмическое действие как предсердной стимуляции, так и самого предсердного электрода у данной категории пациентов. Так, С. Kong и соавт. в течение  $48,9 \pm 22,9$  мес наблюдали 152 пациентов с АВ-блокадой сердца II и III степени, которым были имплантированы DDD-стимуляторы с двумя электродами ( $n=52$ ) и VDD-стимуляторы с единым электродом ( $n=100$ ). В исследование не были включены пациенты, имевшие до имплантации CCCУ, документированные эпизоды ФП и получавшие антиаритмическую терапию. По результатам исследования (период наблюдения  $48,9 \pm 22,9$  мес) количество случаев ФП в группе пациентов с DDD-стимуляторами было достоверно больше: 15,4%, против 4,0% – в группе VDD,  $p=0,023$  [23]. Ранее подобные результаты были получены другими авторами [13, 46].

Данную ситуацию можно объяснить несколькими факторами. Не исключено, что само по себе наличие электрода в ушке правого предсердия может быть механическим провоцирующим ФП фактором для «здорового» предсердия. Нарушения чувствительности по предсердному каналу в DDD-системах могут вызвать асинхронную стимуляцию предсердий, которая будет триггером для ФП. Естественно, что такая ситуация невозможна при использовании VDD-систем. Стимуляция ушка правого предсердия укорачивает эффективный рефрактерный период и удлиняет время внутрисердечного и межпредсердного про-

ведения, в сравнении со стимуляцией из других точек и синусовым ритмом (СР). Данные изменения создают благоприятные условия для образования геэнту и, следовательно, значительно увеличивают вероятность возникновения ФП [2, 9, 23].

Таким образом, доказанные преимущества двухкамерной (DDD) стимуляции в предупреждении ФП для CCCУ отсутствуют при ее использовании у пациентов с АВ-блокадами.

### РОЛЬ ЧАСТОТЫ ПРЕДСЕРДНОГО РИТМА И ПРЕВЕНТИВНЫЕ АЛГОРИТМЫ СТИМУЛЯЦИИ В ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ ФП

Несколько проспективных исследований продемонстрировали, что более высокая базовая частота предсердной стимуляции обуславливает более высокий процент стимулированных предсердных комплексов и меньшее число эпизодов ФП. S. Garrigue и соавт. [16] показали, что увеличение частоты предсердного ритма на 10 уд/мин относительно среднего значения предсердной частоты достоверно снижает количество эпизодов ФП. Причем за 30 дней периода наблюдения у 14 из 22 пациентов не было зарегистрировано ни одного эпизода ФП. Изучение эффективности DDD-стимуляции у 617 пациентов в исследовании AIDA также продемонстрировало достоверную зависимость между использованием предсердной стимуляции и количеством случаев предсердной аритмии [12].

Для увеличения эффективности предсердной стимуляции в предупреждении предсердных аритмий без использования чрезмерно высокой базовой частоты стимуляции были разработаны специальные алгоритмы превентивной стимуляции. Каждый производитель ЭКС использует свои названия этих алгоритмов. Однако по принципу действия их можно разделить на две группы. Первая – алгоритмы непрерывной динамической

овердрайв-стимуляции (continuous overdrive pacing), когда стимуляция предсердий проводится непрерывно, с частотой, несколько превышающей собственный предсердный ритм. Вторая – триггерные алгоритмы стимуляции (trigger overdrive pacing), запускаемые предсердными экстрасистолами, постэкстрасистолическими паузами либо резкими падениями частоты предсердного ритма, которые могут предшествовать запуску ФП.

Исследование ADOPT (The Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial) [6] показало, что использование алгоритма динамической овердрайв-стимуляции увеличило процент предсердной стимуляции (93% против 68%) и значительно уменьшило количество эпизодов ФП (показатель снижения – 26%;  $p < 0,05$ ) по сравнению со стандартной DDDR-60 стимуляцией у больных с CCCУ за 6 месяцев периода наблюдения.

В исследовании PreventAF Registry [28] были включены 32 пациента. План исследования предусматривал две фазы наблюдения: 1) диагностическую фазу (в среднем 67,1 дня), когда в кардиостимуляторах были активированы функции диагностики ФП, а режим стимуляции запрограммирован на DDDR-60; 2) терапевтическую фазу (в среднем 100,9 дня), когда были активированы алгоритмы превентивной стимуляции. Алгоритм динамической овердрайв-стимуляции («кондиционирование ритма») был задействован у 50% пациентов. Распределение пациентов по использованию триггерных алгоритмов было следующим: «подавление предсердных экстрасистол» – 69%, «постэкстрасистолический ответ» – 69%, «постнагрузочный ответ» – 50% (у каждого пациента могло быть активировано одновременно несколько алгоритмов). По результатам исследования частота встречаемости ФП снизилась с 3,9 до 1,3% ( $p = 0,034$ ). Увеличе-

ние частоты предсердной стимуляции на 13% позволило уменьшить число эпизодов ФП на 56%.

Объективности ради необходимо отметить исследования, которые продемонстрировали в целом положительные результаты применения превентивных алгоритмов стимуляции, но их эффективность не достигла статистической значимости (ATTTEST [27], PIPAF [31]). Учитывая этот факт, появилась необходимость в конкретизации показаний для использования превентивных алгоритмов стимуляции у пациентов с ФП, что явилось одной из задач исследования VIP Registry (Vorhof-flimmerpraevention durch Individualisierte Schrittmacher Programmierung (нем.) – Предупреждение ФП индивидуальным программированием ЭКС). В исследование были включены 50 пациентов, которым были имплантированы ЭКС Selection 9000, обладающие функциями специализированной диагностики для ФП и шестью алгоритмами превентивной стимуляции. На диагностической стадии исследования были выделены две подгруппы пациентов: 1) пациенты, у которых более 70% эпизодов ФП начинаются внезапно, либо им предшествует менее двух экстрасистол за последние 5 минут до начала приступа ( $n = 26$ ); 2) пациенты, у которых менее 70% эпизодов ФП имеют начало с числом экстрасистол две и менее ( $n = 24$ ). Эпизоды ФП у первой подгруппы пациентов были названы «субстратзависимыми», у второй подгруппы – «триггерзависимыми» (рис. 2). Сравнение результатов 3 месяцев обычной стимуляции (DDDR-60) и 3 месяцев использования алгоритмов превентивной стимуляции показало снижение количества эпизодов ФП на 42%. Однако сравнение по подгруппам показало отрицательный эффект (+25%) среди пациентов с субстратзависимыми эпизодами ФП и хорошие результаты (–46%) у больных с триггерзависимыми эпизодами ФП [48].

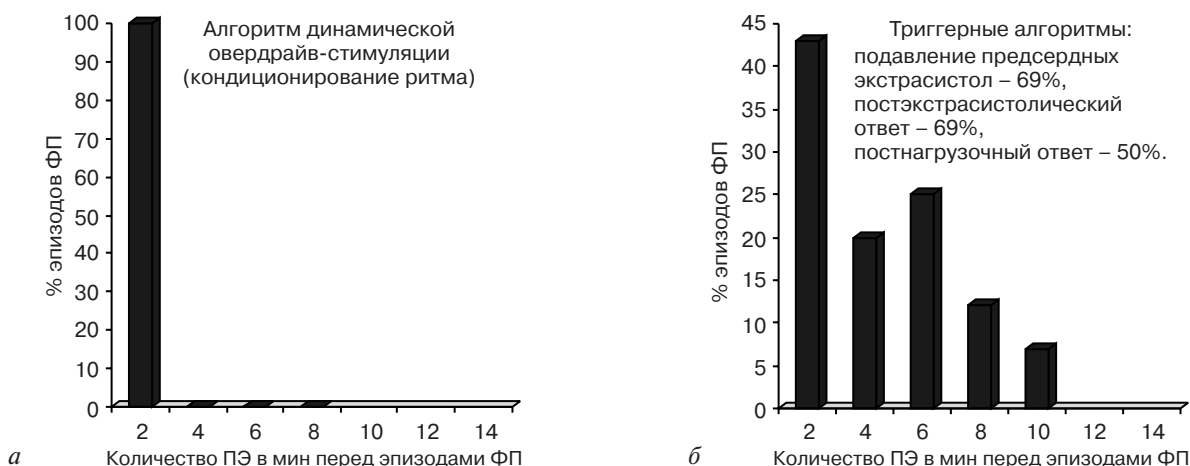


Рис. 2. Подгруппы пациентов в исследовании VIP Registry и алгоритмы превентивной стимуляции, используемые в этих подгруппах.

а – группа пациентов с субстратзависимыми эпизодами ФП; б – группа пациентов с триггерзависимыми эпизодами ФП.

Последнее исследование продемонстрировало необходимость уточнения показаний и выделения подгруппы больных с эпизодами ФП, для которых применение ЭКС с превентивными алгоритмами будет наиболее полезно. Развитие данного направления в исследованиях поможет выработать рекомендации для максимально эффективного использования различных алгоритмов превентивной предсердной стимуляции у пациентов с эпизодами ФП.

### БИФОКАЛЬНАЯ И БИАТРИАЛЬНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ

Казалась привлекательной концепция предупреждения ФП посредством мультифокальной стимуляции предсердий. Работами F. D. Murgatroyd, A. J. Camm [32] и X. R. Franz, M. D. Lesh [14] было показано, что если значительная часть миокарда предсердий будет охвачена одновременной стимуляцией из нескольких точек, то критическая масса миокарда, необходимая для поддержки процесса фибрилляции, не будет доступна для последней. Кроме того, известно, что некоторые формы ФП возникают по причине блокады межпредсердной проводимости, которая часто вызвана значительным нарушением проведения импульса по верхней стенке правого предсердия и межпредсердной перегородке и проявляется в виде замедленной и ретроградной активации левого предсердия. Электрическая синхронизация противоположных частей предсердия при блокаде межпредсердного проведения сокращает время предсердной проводимости, гомогенизирует рефрактерность, понижая тем самым восприимчивость предсердия к преждевременным сокращениям и предупреждая последующее развитие тахикардии [7, 11, 20].

Одними из первых биатриальную стимуляцию использовали J. C. Daubert и соавт. в 1990 г. [11] в виде синхронной стимуляции ушка правого предсердия и левого предсердия через дистальный отдел коронарного синуса. Методика применялась для лечения межпредсердной блокады проводимости у пациентов с СССУ и показала хорошие результаты в предупреждении эпизодов ФП. Однако в дальнейшем проспективное рандомизированное мультицентровое европейское исследование SYNBIAPACE (Biatrial synchronous pacing for atrial arrhythmia prevention) [30] продемонстрировало отсутствие статистически значимых различий во времени свободы от аритмии при использовании двухкамерной (DDD) стимуляции и двухкамерной биатриальной (DDD+biatrial) стимуляции.

S. Saksena и соавт. предложили методику двухфокусной стимуляции предсердий, когда стимулируются ушко правого предсердия и вход в коронарный синус. Первые результаты применения методики для профилактики эпизодов ФП были

опубликованы в 1996 г. [34]. Отмечалось значительное увеличение времени свободы от аритмических эпизодов при проведении бифокальной стимуляции относительно дооперационного периода. Однако при сравнении с аналогичным периодом обычной двухкамерной (DDD) стимуляции статистически достоверных различий как во времени свободы от ФП, так и в количестве эпизодов ФП в неделю получено не было.

В исследовании DAPPAF (Dual Atrial Pacing for Prevention of Atrial Fibrillation) были включены 120 пациентов с эпизодами ФП. Протокол исследования предусматривал сравнение результатов проведения двухфокусной стимуляции в течение 6 месяцев с аналогичными периодами обычной правопредсердной стимуляции и отсутствия таковой. Результаты исследования показали некоторое снижение числа эпизодов ФП при проведении двухфокусной стимуляции из правого предсердия, но они не имели статистической значимости [35].

Учитывая результаты приведенных исследований, а также технические проблемы и осложнения, связанные с имплантацией электрода в коронарный синус, перспектива использования двухфокусной стимуляции предсердий существенно ограничена. Возможно, областью применения методики останется ФП, обусловленная значимой блокадой межпредсердного проведения.

Необходимо отметить преимущества предсердной стимуляции из области межпредсердной перегородки (МПП), полученные в двух исследованиях. Сравнивались результаты стимуляции из задненижней [33] и передневерхней частей МПП [5] с обычной предсердной стимуляцией из ушка правого предсердия у больных с СССУ. Септальная стимуляция позволила достоверно уменьшить время активации предсердий, что выразилось в значимом укорочении продолжительности *P*-волны. Кроме того, за один год наблюдения было отмечено достоверно меньшее число случаев хронической ФП среди пациентов, у которых использовалась септальная стимуляция (24% против 47%;  $p < 0,05$ ).

### ДЕФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Восстановление СР посредством имплантируемых приборов — метод, начавший развиваться с 1996 г., когда 3 апреля в университетском госпитале Бонна (Германия) был имплантирован первый предсердный дефибриллятор (атривертер Metrix™ 3000 фирмы «InControl»). В основе данного метода лежала идея быстрого восстановления СР, чтобы предупредить фибрилляционное ремоделирование предсердий и тромбоэмболические осложнения.



Атриовертер Metrix™ 3000 – прибор весом 79 г и объемом 53 см<sup>3</sup> – имплантировался в пекторальную позицию. Два электрода для дефибрилляции предсердий располагались в правом предсердии и коронарном синусе. Синхронизация разряда с QRS-комплексом и возможность желудочковой стимуляции обеспечивались правожелудочковым электродом. Максимальная энергия атриовертера Metrix™ 3000 составляла 3 Дж, а производившегося впоследствии Metrix™ 3020 – 6 Дж [29, 47].

В предсердных дефибрилляторах Metrix™ 3000/3020 для распознавания сердечного ритма и идентификации ФП использовался специальный двухшаговый алгоритм (Mirror Image Algorithm™), показавший 94% чувствительности и 100% специфичности в детекции ФП и отсутствие случаев проаритмического действия атриовертеров [40, 43]. Однако наблюдение за 290 пациентами с атриовертерами продемонстрировало главную проблему – дискомфорт при электровоздействиях. Пациенты имели 690 эпизодов ФП, для прерывания которых было использовано 1497 шоков, в среднем 2,4 шока на эпизод [10, 45]. Средняя энергия разрядов превышала 3 Дж, когда известно, что электрошок с энергией свыше 1 Дж доставляет пациенту существенный дискомфорт, и подобные воздействия требуют медикаментозной седации. Основными недостатками атриовертеров явились следующие: 1) вероятность аритмогенного эффекта от разряда; все атриовертеры имплантировались пациентам с сохранным миокардом желудочков, и опасность проаритмии устранялась четкой синхронизацией разряда с QRS-комплексом (гипотетически, разряд атриовертера у пациентов со структурными изменениями миокарда желудочков и/или в случае десинхронизации может индуцировать жизнеугрожающую желудочковую тахикардию); 2) необходимость имплантации трех электродов, один из которых помещается в коронарный синус, что усложняет процедуру имплантации и может привести к серьезным осложнениям; 3) отсутствие возможности предсердной и двухкамерной стимуляции, в том числе антитахикардической и превентивной; 4) у некоторых пациентов (4–5%) разряды атриовертера были неэффективны, возможно, вследствие повышения порога дефибрилляции предсердий в связи с приемом антиаритмических препаратов; 5) существенный дискомфорт, испытываемый пациентами во время разрядов, что в итоге отрицательно влияло на качество жизни. Большинство больных отказывалось от шоковой терапии без лекарственной седации. С учетом данной ситуации в «Директивах по ведению пациентов с ФП» (ACC/AHA/ ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial

Fibrillation) [15] не рекомендуется использовать предсердные дефибрилляторы для лечения ФП.

Наличие эпизодов предсердных аритмий, и в том числе ФП у пациентов с имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами (ИКД) обусловило потребность создания двухкамерных ИКД с функцией автоматического дифференцирования предсердных и желудочковых аритмий и нанесения лечебных воздействий на соответствующие отделы сердца. Клиническое применение двухкамерных ИКД Jewel AF, а затем GEM III AT («Medtronic») (рис. 3) показало очень высокую специфичность данных приборов (98%) в распознавании предсердных аритмий от желудочковых [17, 18, 24]. Значительными преимуществами двухкамерных ИКД перед атриовертерами явились: 1) отсутствие опасности от вероятной индукции желудочковых аритмий при предсердных шоках; 2) наличие функций физиологической стимуляции (AAI, DDD), антитахикардической стимуляции и стимуляции с частотой 50 Гц. Исследования показали, что данные приборы могут прекращать около 60% спонтанных эпизодов предсердных аритмий посредством воздействия антитахикардической стимуляции. Использование залпов стимуляции с частотой 50 Гц для купирования эпизодов ФП было эффективно в 20–30% случаев [1, 19, 22]. После имплантации двухкамерных ИКД с включенными алгоритмами антитахикардической стимуляции и кардиоверсии было отмечено уменьшение общего времени предсердных аритмий на 87% в месяц, по сравнению с контрольным месяцем, когда алгоритмы были выключены. Поскольку эти комби-

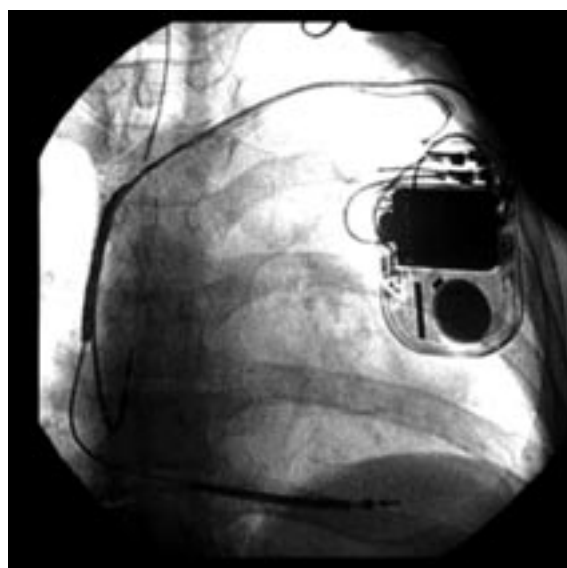


Рис. 3. Рентгенограмма пациента с двухкамерным имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором GEM III AT («Medtronic») с функциями электротерапии желудочковых и предсердных аритмий.

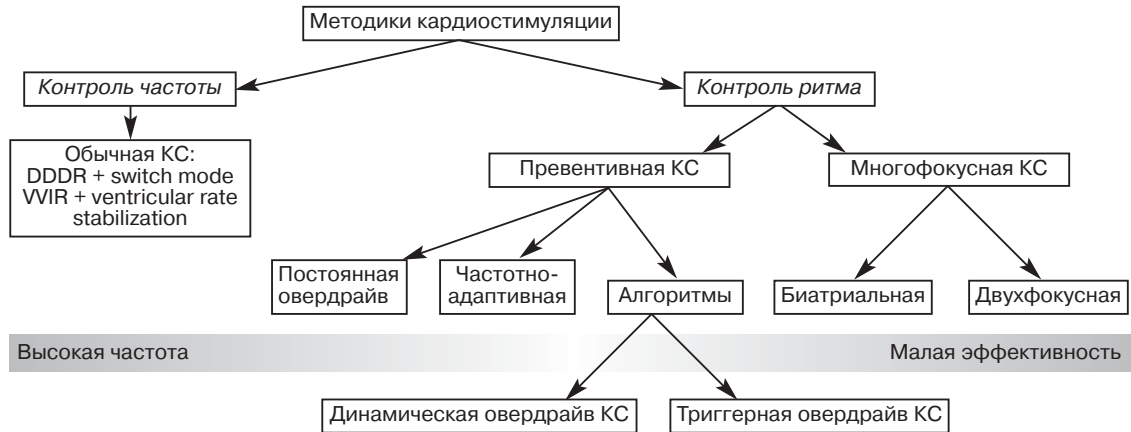


Рис. 4. Методики кардиостимуляции (КС), используемые для лечения фибрилляции предсердий.

нированные устройства показали достаточно высокие результаты в эффективности и безопасности использования у пациентов с сочетанными медикаментозно рефрактерными аритмиями, их применение было разрешено и одобрено Американской ассоциацией по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) [37].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние годы возможности использования имплантируемых устройств для лечения ФП существенно расширились. В США ЭКС с превентивными алгоритмами и двухкамерные ИКД получили одобрение FDA, что явилось одним из отправных пунктов для их активного клинического применения. Относительно других стимуляционных методов лечения ФП превентивные алгоритмы занимают наиболее выгодное положение, балансируя между высокой частотой стимуляции и ее профилактической результативностью (рис. 4). Возможно, более детальное изучение их эффективности у пациентов с СССУ и ФП позволит выработать показания для применения этих приборов у больных с ФП даже при отсутствии традиционных показаний для ЭКС. Во всяком случае, наличие специализированной диагностики и алгоритмов превентивной стимуляции в имплантируемом устройстве может быть приравнено к необходимости наличия функций переключения режимов (switch mode для пациентов с приступообразной формой ФП) и частотной адаптации (VVIR для пациентов с постоянной формой ФП и АВ-блокадой).

Представляется перспективной предсердная стимуляция из области МПП. Методика не требует проведения дополнительного электрода, как в случае двухфокусной стимуляции предсердий. При наличии фиксируемого электрода и, возможно, средства его доставки, упрощающего процедуру имплантации, методика септальной стимуля-

ции может получить широкое распространение и значительно потеснить традиционную стимуляцию из ушка правого предсердия.

Несмотря на то что в большинстве случаев применение имплантируемых устройств в лечении ФП является частью «гибридной» терапии, не вызывает сомнений, что в последнее время их роль существенно возросла.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Adler S. W., Wolpert C., Warman E. N. et al. Efficacy of pacing therapies for treating atrial tachyarrhythmias in patients with ventricular arrhythmias receiving a dual-chamber implantable cardioverter defibrillator // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 887–892.
2. Allesie M. A., Konings K., Kirchhof C. J. et al. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation // *Amer. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 77. – P. 10A–23A.
3. Andersen H. R., Nielsen J. C., Thomsen P. E. B. et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome // *Lancet*. – 1997. – Vol. 350. – P. 1210–1216.
4. Andersen H. R., Thuesen L., Bagger J. P. et al. Prospective randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome // *Ibid.* – 1994. – Vol. 344. – P. 1523–1528.
5. Bailin S. J., Adler S., Giudici M. Prevention of chronic atrial fibrillation by pacing in the region of Bachman's bundle: Results of a multicenter randomized trial // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 912–917.
6. Carlson M. D., Gold M. R., Ip J. et al. Dynamic overdrive pacing decreases symptomatic atrial arrhythmia burden in patients with sinus node dysfunction // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. II-383 (Abstract).
7. Chirife R., Ortega D. F., Salazar A. I. Nonphysiological left heart AV intervals as a result of DDD and AAI «physiological» pacing // *PACE*. – 1991. – Vol. 14. – P. 1752–1756.
8. Cooper J. M., Katscher M. S., Orlov M. V. Implantable Devices for the Treatment of Atrial Fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 2062–2068.
9. Cosio F. C., Palacios J., Vidal J. M. et al. Electrophysiologic studies in atrial fibrillation. Slow conduction of premature impulses: A possible manifestation of the background for reentry // *Amer. J. Cardiol.* – 1983. – Vol. 51. – P. 122–130.
10. Daoud E. G., Timmermans C., Fellows C. et al. Initial clinical experience with ambulatory use of an implantable atrial defibrillator for conversion of atrial fibrillation // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 1407–1413.

11. *Daubert J. C., Leclercq C., Pavin D.* et al. Batrial synchronous pacing: A new approach to prevent arrhythmias in patients with atrial conduction block // *Prevention of Tachyarrhythmias with Cardiac Pacing* / J. C. Daubert, E. N. Prystowsky, A. Ripart (eds.). – Armonk, NY: Futura Publishing Company, Inc., 1996. – P. 99–119.
12. *Defaye P., Dournaux F., Mouton E.* Prevalence of supraventricular arrhythmias from the automated analysis of data stored in the DDD pacemakers of 617 patients: The AIDA study // *PACE*. – 1998. – Vol. 21. – P. 250–255.
13. *Folino A. F., Buja G., Corso L.* et al. Incidence of atrial fibrillation in patients with different mode of pacing: Long-term follow-up // *Ibid.* – 1998. – Vol. 21. – P. 260–263.
14. *Franz X. R., Lesh M. D.* What is relationship of atrial flutter and fibrillation? // *Ibid.* – 1999. – Vol. 22. – P. 643–654.
15. *Fuster V., Rydin L., Asinger R. W.* et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation / A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association/Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 1266i–lxx.
16. *Garrigue S., Barold S. S., Cazeau S.* et al. Prevention of atrial arrhythmias during DDD pacing by atrial overdrive // *PACE*. – 1998. – Vol. 21. – P. 1751–1759.
17. *Gillberg J. M.* Acute human testing of a prototype dual chamber defibrillator of Mayo Clinic // *Circulation*. – 1996. – Vol. 8. – P. 94.
18. *Gillberg J. M.* Automatic detection of atrial tachyarrhythmias for an implantable dual chamber defibrillator // *PACE*. – 1996. – Vol. 19. – P. 625.
19. *Gold M. R., Sulke N., Schwartzman D. S.* et al. Clinical experience with a dual-chamber implantable cardioverter defibrillator to treat atrial tachyarrhythmias // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 1247–1253.
20. *Gras D., Ritter P., Leclercq C.* et al. Batrial pacing for atrial arrhythmias prevention // *Progress in Clinical Pacing* / M. Santini (ed.). – Armonk, NY: Futura Publishing Company, Inc., 1998. – P. 301–306.
21. *Hesselson A. B., Parsonnet V., Bernstein A. D., Bonavita G. J.* Deleterious effects of long-term single-chamber ventricular pacing in patients with sick sinus syndrome: The hidden benefits of dual-chamber pacing // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 1542–1549.
22. *Hugl B.* Safety and performance of a new dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator: Results a European multicenter study // *Ibid.* – 1999. – Vol. 33 (Suppl. A). – P. 115.
23. *Kong C., Tuan T., Yin W.* et al. Development of atrial fibrillation in patients with atrioventricular block after atrioventricular synchronized pacing // *PACE*. – 2004. – Vol. 27. – P. 352–357.
24. *Kuehlkamp V.* Worldwide clinical experience with a new dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – P. 191.
25. *Lamas G. A., Lee K. L., Sweeney M. O.* et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 1854–1862.
26. *Lamas G. A., Orav J., Stambler B. S.* et al. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing // *Ibid.* – 1998. – Vol. 338. – P. 1097–1104.
27. *Lee M. A., Weachter R. M., Oikkaj S. M.* et al. For the ATTEST Investigators, The effect of atrial pacing therapies on atrial tachyarrhythmia burden and frequency // *JACC*. – 2003. – Vol. 41. – P. 1926–1932.
28. *Lozano I.* Paroxysmal atrial fibrillation prevention by pacing in patients with pacemaker indication // *Europace*. – 2003. – Vol. 5. – P. 267–273.
29. *Luderitz B.* Historical perspectives on cardioversion and defibrillation // *Cardiac arrhythmias, pacing and electrophysiology* / P. E. Vardas (ed.). – Kluwer Academic Publishers, 1998. – P. 245–256.
30. *Mabo P., Paul V., Jung W.* et al. Batrial synchronous pacing for atrial arrhythmia prevention: The SYNBIAPACE Study // *Eur. Heart J.* – 1999. – Vol. 20 (Suppl. A). – P. 4.
31. *Mansourati J., Bernay C., Marcon J. L.* et al. Assessment of pacing algorithms in prevention of atrial fibrillation // *JACC*. – 2002. – Vol. 39. – P. 84A (Abstract 1043–1107).
32. *Murgatroyd F. D., Camm A. J.* Nonpharmacological management of atrial fibrillation. – Armonk, NY: Futura Publishing Company Inc., 1997. – P. 536–537.
33. *Padeletti L., Porciani M. C., Michelucci A.* et al. Interatrial septal pacing: A new approach to prevent recurrent atrial fibrillation // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 1999. – Vol. 3. – P. 35–43.
34. *Saksena S., Prakash A., Hill M.* et al. Prevention of recurrent atrial fibrillation with chronic dual-site right atrial pacing // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 28. – P. 687–694.
35. *Saksena S., Prakash A., Ziegler P.* et al. Improved suppression of recurrent atrial fibrillation with dual site atrial pacing and antiarrhythmic drug therapy // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22. – P. 553 (Abstract).
36. *Satoh T., Zipes D. P.* Unequal atrial stretch in dogs increases dispersion of refractoriness conducive to developing atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 1996. – Vol. 7. – P. 833–842.
37. *Schoels W., Swerdlow D. C., Jung W.* et al. Worldwide clinical experience with a new dual-chamber implantable cardioverter defibrillator system // *Ibid.* – 2001. – Vol. 12. – P. 521–528.
38. *Sgarbossa E. B., Pinski S. L., Maloney J. D.* et al. Chronic atrial fibrillation and stroke in paced patients with sick sinus syndrome: Relevance of clinical characteristics and pacing modalities // *Circulation*. – 1993. – Vol. 88. – P. 1045–1053.
39. *Skanes A. C., Krahn A. D., Yee R.* et al. Progression to chronic atrial fibrillation after pacing: The Canadian Trial of Physiologic Pacing // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 167–172.
40. *Sra J., Maglio C., Chen V.* et al. Atrial fibrillation detection in humans using the Metrix™ atrial defibrillation system // *Ibid.* – 1996. – Vol. 27. – P. 375.
41. *Stangl K., Seitz K., Wirtzfeld A.* et al. Differences between atrial single chamber pacing (AAI) and ventricular single chamber pacing (VVI) with respect to prognosis and antiarrhythmic effect in patients with sick sinus syndrome // *PACE*. – 1990. – Vol. 13. – P. 2080–2085.
42. *Stangl K., Weil J., Seitz K.* et al. Influence of AV synchrony on the plasma levels of atrial natriuretic peptide (ANP) in patients with total AV block // *PACE*. – 1988. – Vol. 11. – P. 1176–1181.
43. *Tse H. F., Lau C. P., Adler S., Kim J.* The efficacy for atrial fibrillation detection and R-wave synchronisation for shock delivery in patients with implantable human atrial defibrillator // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – P. 67.
44. *Waktare J. E., Hnatkova K., Sopher S. M.* et al. The role of atrial ectopics in initiating paroxysmal atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22. – P. 333–339.
45. *Wellens H. J. J., Lau C. P., Luderitz B.* et al. The atrioverter, an implantable device for treatment of atrial fibrillation // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – P. 1651–1656.
46. *Wiegang U. K. H., Bode F., Schneider R.* et al. Atrial sensing and AV synchrony in single lead VDD pacemakers: A prospective comparison to DDD-devices with bipolar atrial leads // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 1999. – Vol. 10. – P. 513–520.
47. *Wiemers C. K., Ayers G. M.* Design Concepts for Implantable Atrial Defibrillators // *Cardiac Arrhythmias, Pacing and Electrophysiology* / P. E. Vardas (ed.). – Kluwer Academic Publishers, 1998. – P. 277–285.
48. *Yang A., Lewalter T., Hochhäusler M.* et al. Can we identify «substrate fibrillators» by advanced pacemaker diagnostics? // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 4 (Suppl. A) (Abstr.). – P. 50.