

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.В.Ардашев

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ОГРАНИЧЕННОЙ КОМПАРТМЕНТАЛИЗАЦИИ ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЯ И ОДНОВРЕМЕННОЙ МОДИФИКАЦИИ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОГО СОЕДИНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ТАХИСИСТОЛИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н.Бурденко, Москва

Представлен опыт компартментализации правого предсердия и одновременной модификации атриовентрикулярного соединения методом радиочастотной аблации у девяти больных с тахисистолической формой фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, компартментализация правого предсердия, модификация атриовентрикулярного соединения, радиочастотная аблация.

A successful experience is presented of the right atrium compartmentalization and AV-junction modification by the technique of radiofrequency ablation in nine patients with atrial fibrillation with tachycardia.

Key words: atrial fibrillation, compartmentalization of right atrium, modification of atrioventricular junction, radiofrequency ablation

Фибрилляция предсердий (ФП) - самое частое нарушение ритма сердца. На сегодняшний день общепринятым является тот факт, что, природа данной аритмии обусловлена возможностью формирования множественных циклов re-entry (повторного входа электрического возбуждения) в миокарде предсердий [1]. Частота встречаемости данного вида нарушения ритма сердца увеличивается с возрастом и составляет более 5% в группе пациентов старше 65 лет [2]. Выбор и применение наиболее эффективных способов, позволяющих достичь позитивного антиаритмического эффекта при лечении ФП, остается ответственной и сложной задачей для клиницистов. Общеизвестно, что ко многим фармакологическим препаратам рано или поздно развивается резистентность [3]. Повышенный риск тромбоэмбологических осложнений при рефракторной к антиаритмической терапии (ААТ) ФП и нарушение сократительной функции миокарда левого желудочка оправдывают необходимость, в том числе и попыток хирургической коррекции данной аритмии.

В последние годы предложен целый ряд вариантов лечения ФП с использованием оперативных методов [4-8]. Представление о том, что для возникновения и поддержания ФП необходима критическая масса миокарда, обуславливает интенсивные попытки контроля ФП. Используется техника нанесения множественных линейных разрезов в области предсердий [4-6]. Попытки разделения (компартментализации) ткани предсердий направлены на фрагментирование ткани предсердий, уменьшение массы миокарда предсердий необходимой для формирования и поддержания множественных фронтов повторного входа возбуждения.

Одно из краеугольных мест в лечении ФП в последние годы занимает методика радиочастотной катетерной аблации (РЧА). Было показано, в частности, что выполнение линейных РЧ воздействий в правом предсердии (ПП) руководствуясь только рентгенанатомическими ориентирами, может быть обнадеживающим мето-

дом лечения ФП [7, 8]. Тем не менее, отдаленная эффективность данной методики сомнительна. Самые оптимальные данные указывают на более чем 60% эффективность данной техники [7]. В противовес этому имеются свидетельства о незначительной эффективности этого варианта помочи (отдаленная клиническая эффективность не превышала 13%) [8].

Контроль тахисистолических проявлений аритмического синдрома является одним из основополагающих принципов терапии ФП. В последние годы активно используются методы нефармакологического контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) при ФП, в частности, - РЧА медленной части АВС (модификация медленной части АВС). Эта методика заслужила пристальное внимание, т.к. благодаря ей существует возможность контроля тахисистолических проявлений без ААТ у пациентов с различными вариантами клинического течения ФП [9].

Данные о комбинированном использовании методики линейной РЧА в области правого предсердия и модификации медленной части АВС в литературе не представлены.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены девять пациентов в возрасте $54 \pm 5,3$ года страдающих резистентной к множественной ААТ ФП. У четырех из них была верифицирована ишемическая болезнь сердца, у двоих имела место мягкая артериальная гипертензия. Процедура РЧА была предложена всем лицам как альтернатива имплантации электрокардиостимулятора в сочетании с выполнением полной поперечной блокады в АВС. Информированное согласие пациентов на проведение процедуры было получено. Антиаритмические препараты были отменены всем пациентам до операции. Все больные получали фенилипин при контроле интернационального нормализационного индекса в пределах от 2.0 до 3.0 в период от двух недель до полутора месяцев перед РЧА. Прием антикоагулянтов прекращался за 24 часа до вмешательства.

Трансэзофагеальная эхокардиограмма выполнялась всем пациентам для исключения наличия внутрисердечных тромбов. Параметры характеризующие общее число и продолжительность эпизодов ФП оценивались при суточном мониторировании ЭКГ (СМ ЭКГ) в период одной недели до РЧА. Средняя продолжительность эпизодов ФП на одного пациента составила 559 ± 273 минуты в период СМ ЭКГ. На основании данных СМ ЭКГ очевидной представлялась связь субъективного ухудшения в клиническом статусе обследуемых лиц с развитием у них эпизодов ФП.

Эндокардиальное электрофизиологическое исследование и РЧА

Электрофизиологическое исследование (ЭФИ) выполнялось по стандартной методике с использованием традиционных диагностических электродов (Bard Electrophysiology, Daig, Medtronic). Регистрация стандартных отведений ЭКГ и эндокардиальной электрограммы (ЭГ) осуществлялась при помощи полиграфа (Siemens). Использовались стандартные деструктирующие электроды с возможностью температурного контроля и величиной наконечника 4 мм. Мы использовали длинные интродюсеры (Swartz, model SR-0) для поддержки деструктирующих катетеров и обеспечения их более устойчивого положения в отношении предполагаемого формирования линейного повреждения в ПП.

Использовался генератор радиочастотной энергии (Medtronic Atakr®) с лимитом мощности 50 Вт и нагрева 65°C . При выполнении модификации медленной части АВС параметры мощности и нагрева постепенно увеличивались до появления ускоренного ритма из АВС. Длительность РЧ аппликации в каждой точке составила 60 секунд. Собственно процедура РЧА состояла из четырех последовательных этапов. Первым этапом являлось выполнение модификации АВС. Верификация эффективной модификации АВС осуществлялась при сопоставлении величин R-R интервалов до и после РЧА на область медленной части АВС. Вторым этапом - выполнение линейных воздействий на всем протяжении от верхней до нижней полой вены сзади латерально и септально через область овальной ямки (ОЯ) и устья коронарного синуса (КС) (рис. 1).

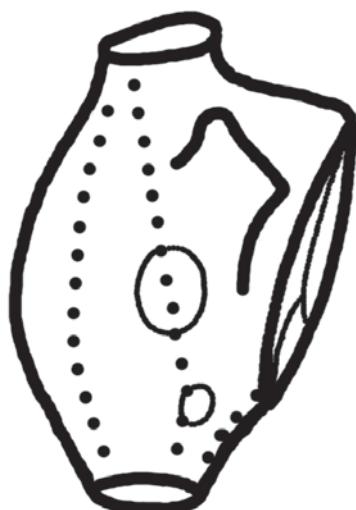


Рис. 1. Схема выполнения линейных радиочастотных воздействий в области правого предсердия.

Третьим этапом выполнялась наружная кардиоверсия, которая оказалась эффективной во всех случаях за исключением одного. После чего выполнялась РЧА на область кавотрикусpidального перешейка. Верификация достижения блокады проведения в перешейке осуществлялась традиционным методом регистрации обходной активации через свод ПП при контрлатеральной стимуляции септальне и латеральнее предполагаемой линии двунаправленного блока проведения.

На фоне восстановленного синусового ритма осуществлялась ревизия зон предполагаемых линейных повреждений. Верификацией эффективной РЧА в этих областях являлось наличие двухкомпонентной ЭГ в месте выполненной РЧА и/или не менее чем 50% снижение амплитуды биполярной ЭГ после воздействия в точке интереса. Всем пациентам выполнялось суточное мониторирование ЭКГ через три месяца и далее каждый шестой месяц после процедуры.

Статистический анализ.

Сравнение параметров характеризующих число и продолжительность эпизодов ФП до и после процедуры РЧА анализировалось при помощи t-теста. Различия при $P < 0.05$ расценивались как статистически значимые.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Антиаритмическая терапия была возобновлена во всех случаях. Общее количество радиочастотных воздействий в правом предсердии составило 68 ± 13 . Средняя длительность процедуры - 308 ± 70 минут. Время флюороскопии - 67 ± 14 минут. Среднее число кардиоверсий на одного пациента - 1,8. Эффективность первого этапа вмешательства (модификация АВС) была подтверждена увеличением продолжительности интервала R-R (335 ± 140 мс до РЧА медленной части АВС и 438 ± 205 мс после выполненной модификации, $p=0.56$). Представленные изменения не носили достоверного характера и имели характеристику тенденции в связи с малым числом клинических наблюдений.

Три месяца спустя после выполненной процедуры РЧА не было отмечено значимых различий параметров частоты рецидивирования ФП по сравнению с исходными характеристиками во всех клинических случаях кроме трех (45 ± 38 до РЧА и 56 ± 30 эпизодов ФП на протяжении 24-часового мониторирования через три месяца после абляции). Аналогичные результаты были получены в отношении параметров характеризующих общую продолжительность ФП у шести пациентов (559 ± 273 минут до РЧА и 670 ± 500 минут после РЧА на одного пациента при 24-часовом мониторировании ЭКГ). В противовес этому в трех случаях отмечалось значительное снижение показателей общей продолжительности эпизодов ФП через три месяца после РЧА (559 ± 273 минут и 113 ± 101 минут ФП на одного человека до и после РЧА, соответственно, при 24-часовом мониторировании ЭКГ). Антиаритмическая терапия была прекращена в этих трех случаях. Хотя очевидное улучшение характеристик указанных параметров имело место у трех пациентов, оно тем не менее не было статистически достоверно значимым на пятнадцатом месяце наблюдения по сравнению с девятым (124 ± 150 минут и 130 ± 97 минут соответственно). Процент улучшения параметров характеризующих об-

щую продолжительность эпизодов ФП по сравнению с исходными составил 80%. При этом все пациенты были практически асимптоматичны согласно проведенному опросу, вероятно, в связи с эффективным контролем тахисистолических проявлений из-за выполненной модификации медленной части АВС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представление о том, что для возникновения и поддержания ФП необходима критическая масса миокарда обуславливает интенсивные попытки контроля ФП методом линейной РЧА. Общее представление о ФП как об аритмии, в основе которой лежат множественные циклы повторного входа возбуждения, является общепринятым. Попытки компартментализовать ткань предсердий направлены на уменьшение общего периметра предсердной ткани, необходимой для формирования и поддержания множественных циклов re-entry при ФП [4-8].

На сегодняшний день методика нанесения хирургических разрезов в ткани предсердий все еще остается многообещающим вариантом радикальной помощи больным с ФП. При изолированной линейной РЧА в области ПП ожидаемый эффект от использования данной техники, по нашему мнению, предполагается в случаях верифицированного отсутствия признаков левопредсердности ФП. Сюда мы бы отнесли верифицированное отсутствие частой предсердной экстрасистолии по типу Р на Т, выраженные признаки крупноволновой (coarse) фибрилляции предсердий и сочетание ФП с указанием в анамнезе на перенесенные эпизоды трепетания предсердий (ТП) характеризующиеся чертами типичного ТП. Тем не менее, данные критерии не могут рассматриваться как предикторы конечной успешности выполняемой процедуры.

Вторым моментом, объясняющим потенциальную эффективность ограниченной правопредсердной компартментализации для контроля ФП, является расширение представлений о механизмах лежащих в основе трансформации ТП в ФП. Клинические иллюстрации, представленные группой M.Scheinman расширили представления об атипичных вариантах ТП [10]. Эти рубрики включают в себя: двухволновое ТП (dual loop re-entry), re-entry нижней петли (lower loop re-entry), re-entry верхней петли (upper loop re-entry) и множественноцикловое re-entry (complex circuits).

Во всех перечисленных вариантах критическое значение имеет терминальная криста и возможность, в том числе множественного прорыва волн деполяризации через данную линию анатомического и функционального блока. Следствием данного прорыва является трансформация ТП, в частности, в множественноцикловое ТП (complex circuits atrial flutter), которое правомочно трактовать как ФП. Возможность проникновения электрической активации через предполагаемую линию анатомического блока может быть объяснена целым рядом факторов [10, 11].

Очевидно, что выполняемые линейные воздействия в области ПП, а именно в области задних отделов ПП и септальной части ПП, осуществляемые только на основании анатомических ориентиров и не верифицируемые, например, системой электроанатомического картирова-

ния (CARTO), позволяют, тем не менее, предположить наличие более или менее эффективного повреждения. Это линейное повреждение препятствует проникновению электрической активации в области задних отделов ПП в интеркавальном пространстве. Это в конечном итоге препятствует нарушению целостности латеральных границ (lateral boundaries) и препятствует трансформации в ФП. Можно было бы возразить и предположить, что у большинства пациентов включенных в настоящее исследование полная блокада проведения через область линейного воздействия не была достигнута. Это может быть тем более вероятно в связи с использованием традиционных деструктирующих электродов, обеспечивающих возможность пошагового выполнения РЧ аппликаций, но не гарантирующих трансмуральное повреждение и линейность воздействия. В этом может заключаться причина рецидивирования ФП после данной процедуры.

Следующим важным моментом является геометрия септального линейного РЧ повреждения. Нам хотелось бы подчеркнуть тот факт, что мы выполняли аппликации на область овальной ямки и устья коронарного синуса. При этом мы не касались области расположения волокон Бахмана (ВБ). ВБ и мускулатура КС - важные электрические компоненты связующие левое предсердие (ЛП) и ПП. Этот факт рассматривается рядом авторов как момент закрепления и поддержания ФП предсердий в целом [12, 13].

Экспериментальные данные свидетельствуют, что попытка изоляции предсердий в области устья КС и ВБ приводит к смещению преимущественной межпредсердной активации в область ОЯ [12]. Можно предположить, что выполнение РЧА в данном исследовании в конечном итоге в некоторой степени изменило электрофизиологические характеристики преимущественных путей межпредсердного взаимодействия. Это привело к большей эндокардиальной организации ФП и снизило шансы поддержания данной аритмии.

Следует отметить, тем не менее, что данное предположение является умозрительным, т.к. изоляцию устья КС от правопредсердного миокарда никак нельзя назвать полной. Кстати это и не было нашей задачей. Воздействие в области ОЯ при выполнении септального линейного воздействия нам представляется целесообразным, в том числе и потому, что потенциальная роль этой анатомической зоны в глобальном межпредсердном взаимодействии имеет значение или может иметь таковое при определенных обстоятельствах.

Любопытно, что область предполагаемого местонахождения волокон Бахмана всегда активировалась позже чем устье КС и ОЯ при стимуляции из различных отделов ЛП и одновременном обширном многоэлектродном эндокардиальном бесконтактном картировании в ПП [13]. Полученные результаты позволили предположить, что именно области устья КС и ОЯ являются краеугольными составляющими экспансии ФП на весь миокард предсердий. Этот факт наряду с представлением о возможном нарушении проведения в области заднего и среднего внутрипредсердных трактов (вследствие заднего и септального линейных воздействий) для нас явился оправданием для невыполнения РЧА в области передних/переднелатеральных отделов ПП.

Целесообразно ли было выполнение модификации медленной части АВС как отдельной процедуры? Имеются единичные работы, указывающие на тот факт, что сама по себе ткань предсердий в области кавотрикуспидального перешейка в значительной степени определяет характеристики медленной части проведения АВС [14].

В частности была показана возможность модификации медленной части АВС при воздействии в области нижнего перешейка. В то же время предлагается линейная аблация на область септального перешейка (зона между устьем коронарного синуса и периметром трехстворчатого клапана).

Показано что данный вариант РЧА может приводить к модификации медленной части АВС с высокой степенью вероятности [15]. Этот факт послужил поводом к рассмотрению РЧА на область септального перешейка как варианта помощи больным страдающим ТП ассоциированным с ФП.

По нашему опыту септальный доступ может действительно приводить к модификации АВС, тем более это является вероятным при использовании орошаемых деструктирующих электродов. Это вместе с тем повышает риск развития полной АВ блокады, что следует рассматривать как осложнение.

Воздействие на область нижнего перешейка мы считаем единственным приемлемым вариантом. Какуюлибо заинтересованность медленной части проведения АВС при корректной технике позиционирования дест-

руктирующего электрода на область нижнего перешейка следует считать маловероятной.

Недостатком настоящего исследования следует считать небольшое число клинических наблюдений, обусловленную этим фактом невозможность стратификации пациентов по характеру ААТ в послеоперационном периоде. Нами не осуществлялся анализ качества жизни пациентов так же в связи с малым числом наблюдений. Уменьшение выраженности тахисистолических проявлений вследствие выполненной модификации АВС отнюдь не связано, по нашему мнению, с улучшением качества жизни. Подтверждение этому имеются в литературе [16].

ВЫВОДЫ

1. Линейная радиочастотная аблация правого предсердия, выполняемая пациентам с рефракторной к ААТ фибрилляции предсердий, не позволяет исключить рецидивирование аритмии в отдаленном периоде после вмешательства.
2. Клиническая эффективность от выполнения линейной радиочастотной катетерной аблации ФП в правом предсердии имеет место и позволяет отказаться от проведения хронической ААТ в 30% случаев.
3. Комбинация линейной радиочастотной катетерной аблации ФП в правом предсердии с одновременной модификацией АВС позволяет эффективно контролировать тахисистолические проявления у больных ФП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allessie M., Konings K., Kirchhof C.J.H.J., et al. Electro-physiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation. // Am. J. Cardiol. 1996; 77: 10A-23A.
2. Wellens H.J.J. Atrial fibrillation, the last big hurdle in treating supraventricular tachycardia. // N. Engl. J. Med. 1984; 331: 944-945.
3. Flaker G.C., Blackshear J.L., McBride R., et al. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. // J. Am. Coll. Cardiol. 1992; 20: 527.
4. Cox J.L., Canavan T.E., Schuessler R.B., et al. The surgical treatment of atrial fibrillation II: Intraoperative electro-physiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and fibrillation. // J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101:406-426.
5. Cox J.L., Boineau J.P., Schuessler R.B., et al. Five year experience with the Maze procedure for atrial fibrillation. // Ann. Thorac. Surg. 1993; 56: 814-824.
6. Defauw J.J., Guiraudon G.M., Van Hemel N.M., et al. Surgical therapy of paroxysmal atrial fibrillation with corridor operation. // Ann. Thorac. Surg. 1992; 53: 564-571.
7. Gaita F., Riccardi R., Scaglione M., et al: Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: comparison of outcomes between right atrial linear and pulmonary veins ablation. // PACE 2000; 23 (Pt II): 674.
8. Haissaguerre M., Jais P., Shah D., et al. Right and left atrial Radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 1996; 7:1132-44.
9. Sopher S.M., Camm A.J. Atrial fibrillation: maintenance of sinus rhythm versus rate control. // Am. J. Cardiol. 1996; 77: 24A-37A.
10. Scheinman M., Cheng J., Yang Y. Mechanisms and clinical implication of atypical atrial flutter. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 1999; 10: 1153-57.
11. Pastore J., Giromard S., Laurita K., et al. Mechanism linking T wave alternans to the genesis of cardiac fibrillation. // Circulation 1999; 99: 1385-1394.
12. Sparks P., Goseki Y., Gersteinfeld E., et al. Ablation of the connection between the left and right atrium guided by electroanatomic mapping: effects of perpetuation of atrial fibrillation. // PACE 2000; 23 (Pt II): 693.
13. Calo L., Pandozi C., Lamberti F., et al: Determination of preferential routes of activation between left and right atria using a noncontact endocardial mapping. // PACE 2000; 23 (Pt II): 713.
14. Tai C.T., Tsai A.F., Hsieh M.H., et al. Effects of cavo-tricuspid isthmus ablation on atrioventricular node electrophysiology in patients with typical atrial flutter. // PACE 2000; 23 (Pt II): 740.
15. Senatore G., Saviolo R., Carfora A., et al. Randomized comparison between posterior and septal isthmus line of ablation on atrioventricular conduction in patients with atrial flutter. // PACE 2000; 23 (Pt II): 579.
16. Savelieva I., Paquette M., Dorian P., et al: Quality of life is impaired in patients with asymptomatic atrial fibrillation. // PACE 2000;23(Pt II):645.

**КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ОГРАНИЧЕННОЙ КОМПАРТМЕНТАЛИЗАЦИИ ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЯ И
ОДНОВРЕМЕННОЙ МОДИФИКАЦИИ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОГО СОЕДИНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С
ТАХИСИТОЛИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛАЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**

A.V.Ardashev

Механизмом, лежащим в основе фибрillationи предсердий (ФП) являются множественные циклы повторного входа возбуждения. Попытки компартментализовать ткань предсердий направлены на уменьшение общего периметра предсердной ткани, необходимой для формирования и поддержания множественных циклов re-entry. Модификация медленной части атриовентрикулярного соединения (AVC) - метод нефармакологического контроля частоты сердечных сокращений при ФП. Данные о комбинированном использовании методики линейной радиочастотной абляции в области правого предсердия и модификации медленной части AVC в литературе не представлены.

В исследование были включены девять пациентов в возрасте $54 \pm 5,3$ года, страдающие рефракторной к множественной антиаритмической терапии ФП. Процедура состояла из четырех последовательных этапов. Первым этапом осуществлялась модификация AVC. Вторым этапом - выполнение линейных воздействий в правом предсердии от верхней до нижней полой вены сзади латерально и септально через область овальной ямки и устья коронарного синуса. Третьим этапом выполнялась наружная кардиоверсия, которая оказалась эффективной во всех случаях за исключением одного. После чего на заключительном этапе выполнялась РЧА на область кавотрикуспидального перешейка.

В период послеоперационного наблюдения ($18,5 \pm 3$ месяца) у троих пациентов отмечалось, 80% снижение параметров характеризующих общую продолжительность эпизодов ФП по данным суточного мониторирования ЭКГ. Таким образом, клиническая эффективность от выполнения линейной радиочастотной катетерной абляции ФП в правом предсердии имеет место и позволяет отказаться от проведения антиаритмической терапии в 30% случаев. Комбинация линейной радиочастотной катетерной абляции ФП в правом предсердии с одновременной модификацией AVC позволяет эффективно контролировать тахисистолические проявления у больных ФП.

**CLINICAL EXPERIENCE OF LOCAL RIGHT-ATRIAL COMPARTMENTALIZATION WITH SIMULTANEOUS
MODIFICATION OF AV-JUNCTION IN PATIENTS WITH TACHYSYSTOLIC ATRIAL FIBRILLATION**

A.V.Ardashev

Multiple re-entry cycles are in the base of the mechanism responsible for development of atrial fibrillation. The attempts to compartmentalize the atrial tissue are directed to a decrease on the common perimeter of atrial tissue responsible for development and maintenance of multiple re-entry cycles. The modification of the slow part of AV-junction is a method of non-pharmacological control of the heart rate in the case of atrial fibrillation. The data on a combined use of the method of linear radiofrequency ablation of the right-atrium area and the modification of the slow part of AV-junction are not presented in the literature.

Nine patients (mean age 54 ± 5.3 years) with atrial fibrillation being refractory to different-type medical treatment were included in the study. The procedure included four consecutive stages. During the first stage the modification of AV-junction was performed. During the second stage, accomplished were linear applications in the right atrium from the superior to inferior cave vein laterally and to the septum across the area of oval fossa and coronary sinus mouth. In the third stage, the superficial cardioversion was performed, that turned out to be effective in all patients apart from one case. After that, the radiofrequency ablation of the cavoconuspid isthmus area (the final stage) was carried out.

Within the post-operative follow-up period (18.5 ± 3 months), in three patients, a 80% decrease of parameters characterizing the total length of episodes of atrial fibrillation determined with the data of 24-hr ECG monitoring was revealed. Thus, there is a clinical effectiveness of the radiofrequency ablation in the right atrium of atrial fibrillation areas that permits one to turn down the antiarrhythmic medical treatment in 30% of cases. The combination of elimination of atrial fibrillation with radiofrequency ablation in the right atrium with a simultaneous modification of AV-junction allows one to control successfully the heart rate in the patients with atrial fibrillation.