

Сочетание фибрилляции предсердий и обструктивного апноэ сна — есть ли связь?

Арутюнян Г. Г., Агальцов М. В., Давтян К. В., Драпкина О. М.

В обзорной статье обсуждается вопрос о взаимном влиянии фибрилляции предсердий (ФП) и обструктивного апноэ сна (ОАС) при сочетанном течении этих заболеваний. У лиц с сочетанием данных патологий ОАС может влиять на более легкую реализацию ФП. Наличие нарушений дыхания во сне снижает эффективность всех видов лечения ФП (антиаритмическое, хирургическое, электрическая кардиоверсия). Показано, что лечение ОАС методом неинвазивной вентиляционной поддержки (CPAP-терапия) улучшает результаты катетерного лечения ФП в раннем послеоперационном периоде.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):119–124
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-119-124>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, обструктивное апноэ сна, катетерное лечение ФП, CPAP-терапия.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский институт профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Арутюнян Г. Г.* — аспирант лаборатории рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца и проводимости, ORCID: 0000-0002-3442-3613,

Агальцов М. В. — к.м.н., с.н.с. отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-4982-628X, Давтян К. В. — д.м.н., руководитель лаборатории рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца и проводимости, ORCID: 0000-0003-3788-3997, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
doctorhrayr@mail.ru

БРС — барорецепторная стимуляция, ВНС — вегетативная нервная система, ОАС — обструктивное апноэ сна, ПЭРП — предсердный эффективный рефрактерный период, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЭЭГ — электроэнцефалограмма, CPAP — Constant Positive Airway Pressure, терапия-неинвазивная вентиляция легких.

Рукопись получена 03.06.2018

Рецензия получена 22.10.2018

Принята к публикации 29.10.2018



The combination of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea — is there a connection?

Arutyunyan G. G., Agaltsov M. V., Davtyan K. V., Drapkina O. M.

The review discusses the issue of the mutual influence of combination of atrial fibrillation (AF) and obstructive sleep apnea (OSA). In individuals with a combination of these pathologies, OSA can influence the easier realization of AF. The presence of respiratory disturbances in sleep reduces the effectiveness of all types of AF treatment (antiarrhythmic, surgical, electrical cardioversion). It is shown, that the treatment of OSA by the method of non-invasive ventilation support (CPAP-therapy) improves the results of catheter treatment of AF in the early postoperative period.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):119–124
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-119-124>

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной устойчивой аритмией среди всех нарушений ритма, представленных в популяции, и несет ответственность за одну треть всех связанных с нарушениями ритма госпитализаций [1-3].

Количество пациентов с этой аритмией, как ожидается, будет заметно увеличиваться среди взрослого населения в течение следующих двух-трех десятилетий как в развитых, так и в развивающихся странах, и к 2050г предполагаемое количество больных ФП будет 5–15 млн [4-7].

ФП тесно ассоциирована с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью — дисфункция левого желудочка встречается у 20-30% больных с ФП, из всех инфарктов головного мозга 20-30% обусловлено ФП [8-12].

Клиническое проявление ФП является весьма изменчивым: от полного отсутствия симптомов

Key words: atrial fibrillation, obstructive sleep apnea, catheter treatment of AF, CPAP-therapy.

National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Arutyunyan G. G. ORCID: 0000-0002-3442-3613, Agaltsov M. V. ORCID: 0000-0002-4982-628X, Davtyan K. V. ORCID: 0000-0003-3788-3997, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

Received: 03.06.2018 **Revision Received:** 22.10.2018 **Accepted:** 29.10.2018

до сердцебиения, сердечной недостаточности вплоть до гемодинамического коллапса с такими тяжелыми осложнениями, как инсульт и смерть [13-15].

Артериальная гипертензия [16], хроническая сердечная недостаточность [17, 18], клапанные заболевания сердца [19, 20], ожирение [21], хроническое заболевание почек [22] — вот те широко известные факторы риска, которые обычно связаны с высоким риском развития ФП [23].

В клинической практике сахарный диабет при ФП часто ассоциирован с другими факторами риска и, к сожалению, интенсивный гликемический контроль не влияет на распространенность впервые выявленной ФП [24, 25].

ФП и обструктивное апноэ сна (ОАС) имеют много общих факторов риска и сопутствующих заболеваний [26, 27]. Однако в последнее время высокая распространенность обструктивного апноэ сна

(ОАС) не только в общей популяции [28], но и среди пациентов с ФП, указывает на то, что ОАС может самостоятельно способствовать инициации и прогрессированию ФП [29-31].

ОАС является относительно широко распространенным заболеванием и, как было отмечено, может достигать распространенности 16% среди мужчин и 5% среди женщин в возрасте от 30 до 60 лет [32].

Дыхательное событие ОАС характеризуется повторяющимися обструктивными респираторными эпизодами, возникающими из-за периодической или полной окклюзии верхних дыхательных путей, что приводит к прерывистой гипоксии, гиперкапнии, внутригрудным колебаниям давления во время неэффективного дыхания и частыми ЭЭГ-активациями, разрушающими структуру сна [33, 34]. Вариабельный характер и высокая распространенность делают апноэ потенциальной терапевтической целью при разных клинических состояниях. Непрерывная положительная вентиляция дыхательных путей (СРАР-терапия) — неинвазивная респираторная поддержка, является первой линией лечения ОАС [35-38].

В этом обзоре мы рассмотрим распространенность ОАС у пациентов с ФП, патофизиологию обструктивного апноэ, потенциально приводящую к развитию субстрата для ФП и связывающую апноэ и ФП, последствия наличия апноэ у пациентов с ФП при использовании разных методов лечения аритмии, а также возможные антиаритмические эффекты СРАР-терапии.

Распространенность ОАС при ФП

Во многих исследованиях, посвященных изучению распространенности ОАС у пациентов с ФП и обратной связи — распространенности ФП у пациентов с диагностированным ОАС, показана достоверная связь между этими заболеваниями. Наряду с такими важными факторами сердечно-сосудистого риска, как артериальная гипертензия, сахарный диабет и ожирение, наличие ОАС демонстрирует независимое увеличение случаев ФП [23].

Распространенность апноэ сна, в частности — ОАС, составляет от 21% до 74% у пациентов с ФП [39].

Первое сообщение о том, что пациенты с диагностированным, но не леченным ОАС, подвержены повышенному риску рецидива ФП через год после кардиоверсии, было опубликовано в 2003г Kanagala R, et al. [40].

Данная концепция нашла подтверждение в опубликованном в 2004г проспективном исследовании, оценивающим распространенность ОАС у 463 пациентов с наличием ФП по сравнению с общей кардиологической популяцией. Показана достоверно более высокая распространенность ОАС у пациентов с ФП (49%) по сравнению с пациентами общей кардиологической популяции (32%) [41].

В дальнейшем, в нескольких клинических исследованиях эта связь была подтверждена. Было показано, что ОАС распространено от 24 до 67% пациентов в разных выборках с пароксизмальной формой ФП [42-44].

В наиболее представительном многоцентровом когортном исследовании с участием 6441 пациентов, проведенном американским Национальным Институтом сердца и легких для определения сердечно-сосудистых и других последствий нарушений дыхания во сне, было выявлено, что наличие ОАС тяжелой формы (индекс апноэ/гипопноэ ≥ 30 /час) предполагает, что у пациентов возможно четырехкратное увеличение распространенности ФП [45].

В ретроспективном когортном исследовании 3542 взрослых людей без диагностированной ФП, которые прошли исследование сна, как ожирение, так и ночная десатурация (косвенные факторы наличия апноэ сна) были независимыми предикторами дальнейшего развития пароксизмальной формы ФП. Эта зависимость выявлялась только у лиц младше 65 лет [41].

Еще одно крупное исследование, проведенное Patel D, et al., включало 3 тыс. пациентов, проходящих катетерное лечение ФП. Оно показало, что у 21,3% пациентов до оперативного лечения ФП по данным исследования сна было диагностировано ОАС средней или тяжелой степени [35].

Во всех приведенных выше исследованиях возможная связь между ФП и нарушениями дыхания во сне объяснялась более высокой распространенностью традиционных факторов риска развития ФП (особенно, ожирения и гипертонии) среди пациентов с ОАС.

ОАС распространен даже среди молодых пациентов с пароксизмами ФП с сохраненной сократительной функцией левого желудочка. Эта ассоциация остается статистически значимой даже после поправки на такие факторы риска, как гипертония, индекс массы тела и окружность шеи [35, 46].

Таким образом, вне зависимости от дизайна различных исследований, количества включенных пациентов, методов диагностики ОАС и размеров исследуемой выборки, складывается общее впечатление более высокой распространенности ОАС среди пациентов с пароксизмальной формой ФП. На настоящий момент актуальной остается необходимость проведения хорошо спланированных исследований для выявления особенностей групп, сочетающих ФП и ОАС, а также динамическое наблюдение течения ФП при наличии ОАС.

Патофизиологические механизмы, способствующие ФП при ОАС

Основные патогенетические механизмы, которые наблюдаются при ОАС — гипоксемия, активация симпатической нервной системы, колебания трансторакального давления и системное воспаление —

могут быть предрасполагающими к развитию ФП механизмами [47].

В последнее время накопилось большое количество данных, свидетельствующих о том, что ОАС вызывает ФП за счет электрического и структурного ремоделирования предсердий, прежде всего, левого [48, 49].

Как видно из предполагаемой схемы развития ФП (рис. 1), прерывистая гипоксемия может запускать процесс нарушения функции митохондрии путем изменения окислительно-восстановительного состояния цитохром-оксидазы и, в результате, повторяющимся эпизодами оксидативного стресса [50].

Гипоксические эпизоды в свою очередь индуцируют такие факторы транскрипции, как ядерный фактор каппа В (NF-κB), что приводит к увеличению высвобождения воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-α и интерлейкин-6 [51].

Повышенная концентрация медиаторов воспаления (цитокинов), в сочетании с сохраняющимся ночным оксидативным стрессом, приводит к эндотелиальной дисфункции, повышению резистентности к инсулину, гиперкоагуляционным состояниям и в конечном итоге к ремоделированию миокарда [47, 52].

Chen P, et al. была выдвинута гипотеза, что гипоксемия может оказывать самостоятельное влияние на возникновение аритмий сердца. Эта гипотеза подтверждена регистрацией повышенных показателей желудочковой эктопии у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), имеющих ночную гипоксемию без нарушений дыхания во сне [54]. Поэтому ОАС, которое приводит к преходящей гипоксемии, еще и сопровождается частыми и резкими колебаниями внутригрудного давления, которые передаются на тонкостенные предсердия и вызывают их растяжение. Суммирование двух этих факторов может спровоцировать увеличение объема и структурные изменения в устьях легочных вен, что в конечном итоге приведет к развитию пароксизма ФП [54].

Как указано на рисунке 1, гипоксемические эпизоды индуцируют симпатическую активацию, приводящую к вазоконстрикции, повышению АД и тахикардии, и в конечном итоге увеличивают потребность миокарда в кислороде [55].

Факторы, которые приводят к переходу от единичных пароксизмальных форм к стойкой ФП, до конца не полностью поняты. Однако из приведенных работ ясно, что электроанатомическое ремоделирование предсердий играет значительную роль в этом процессе у пациентов с ФП [56-58]. Доказано, что при повышении давления левого предсердия выше 10 см водного столба растёт вероятность частоты и формирования волны ФП из устьев легочных вен [59].

Сейчас также существуют данные, полученные на различных биологических моделях. На крысах со смоделированным апноэ сна показано, что хрониче-



Рис. 1. Патофизиологические механизмы, способствующие ФП при ОАС. По Goyal SK 2013 [53].

Сокращения: ПЭРП — предсердный эффективный рефрактерный период, ФП — фибрилляция предсердий.

ческие эпизоды полной обструкции вызывают ремоделирование сердца с нарушениями проводимости, связанными с дисрегуляцией выработки белка коннексина (белок, участвующий в формировании специализированных мембранных структур, обеспечивающих прямую связь между клетками) и фиброзом, играющими значимую роль в развитии ФП. Эта новая модель обеспечивает понимание клинической проблемы развития ФП и разработки новых лечебных подходов [60, 61]. Она может быть применена для дальнейшего исследования основных механизмов.

Недавно Linz D, et al. проведено исследование на другой биологической модели (свиньи), целью которого было изучение влияния модуляции вегетативной нервной системы (ВНС) низкоуровневой барорецепторной стимуляцией (БРС) по сравнению с высокоуровневой БРС на аритмогенные изменения предсердий при ОАС [62]. Результаты исследования показали, что низкоуровневая БРС подавляет индуцированное отрицательным грудным давлением укорочение эффективного предсердного рефрактерного периода (ПЭРП) и возникновения ФП. В противоположность этому высокоуровневая БРС дополнительно усиливает индуцированное отрицательным грудным давлением ПЭРП укорочение и ФП-индуктивность. Эти результаты подтверждают возможность использования низкоуровневой БРС в качестве новой терапевтической методики для лечения ФП при ОАС [62].

Повышенная нагрузка на миокард приводит к его ремоделированию, которое и считается основным субстратом аритмии сердца. Как известно, одновременные симпатовагальные разряды являются непосредственными вегетативными триггерами спонтан-

ной пароксизмальной ФП. Во время нормального сна афферентные входы от рецепторов в легочной ткани ингибируют пароксизмальные парасимпатические разряды. Эти рецепторы в норме активируются за счет расширения легких, а при апноэ эта реакция ослабевает из-за остановок дыхания. Пароксизмальные парасимпатические разряды приводят к выраженной пароксизмальной брадикардии, что ассоциируется с укорочением ПЭРП. Последнее в свою очередь способствует быстрому электрическому “выстрелу” из ткани предсердия, что может вести к ФП [54, 62].

Таким образом, многочисленные данные свидетельствуют о том, что ОАС и ФП имеют общие элементы патогенеза. Наличие ОАС у лиц с ФП приводит к более легкой реализации данной аритмии.

Воздействие ОАС на эффективность различных способов лечения ФП

Медикаментозное лечение. Отмечено, что частота отсутствия адекватного ответа на фармакологическое лечение ФП увеличивается пропорционально росту степени тяжести ОАС [63]. Механизмы такой зависимости могут быть обусловлены нарушением функционирования ВНС: с одной стороны, пациенты с obstructивными нарушениями дыхания во сне имеют более высокий дневной и ночной симпатический тонус, который можно объяснить неоптимальным ответом ВНС при ФП в сочетании с ОАС. С другой стороны, ацетилхолин-зависимые калиевые каналы считаются одним из наиболее важных компонентов, при которых вагусное влияние вызывает сокращение эффективного рефрактерного периода в предсердиях и потенциально может вызвать аритмию [64]. Антиаритмические препараты, такие как амиодарон, могут блокировать ацетилхолин-зависимую активацию калиевых каналов и в этом качестве превосходят препараты, которые не обладают такими свойствами в восстановлении и поддержании синусового ритма [65]. Однако прямых исследований, демонстрирующих превосходство амиодарона у пациентов с сочетанием ФП и ОАС, нам не встретилось. Эффективность такой фармакотерапии у пациентов с ОАС необходимо изучать в будущих клинических исследованиях.

Кардиоверсия. На настоящий момент существует только одна работа, которая выше цитировалась нами, где авторы изучали рецидивы ФП после кардиоверсии постоянного тока (для ФП/ТП) и обнаружили, что наличие подтвержденного при полисомнографии ОАС было связано со значительно более высокой частотой возобновления ФП [40]. Причем повышение этого риска было не зависимо от возраста, пола, индекса массы тела, наличия артериальной гипертензии, сахарного диабета, эхокардиографических параметров или сопутствующей антиаритмической терапии. Важно, что пациенты с ОАС, которые использовали в качестве лечения постоянное поло-

жительное давление в дыхательных путях (CPAP-терапию), имели в 2 раза меньше рецидивов, чем пациенты, которые не получали этого лечения [40].

Катетерное лечение. Воздействие ОАС на результаты катетерного лечения фибрилляции предсердий в последние годы является областью интенсивных исследований во многом из-за широкого распространения и эффективности данного вида терапии.

Десять лет назад Jongnarangsin K, et al. впервые показали наличие ОАС как возможного предиктора рецидива ФП у больных с пароксизмальной и персистирующей формами после катетерной радиочастотной абляции [66].

Недавно проведенный мета-анализ (6 исследований с включением около 4 тыс. пациентов), в котором анализировались результаты исследований о наличии ОАС при рецидивировании ФП после изоляции легочных вен, показал, что у пациентов с ОАС на 25% больше риск рецидива ФП после катетерного лечения по сравнению с контрольной группой (относительный риск 1,25; 95% ДИ 1,08-1,45; $p=0,003$) [67]. По данным мета-анализа еще раз подтверждается концепция, что пациенты с ОАС имеют значительно большие шансы развития рецидивов ФП после изоляции легочных вен. Исходя из этого, авторы рекомендуют обратить особое внимание на своевременное выявление и лечение ОАС у пациентов с ФП в период подготовки к катетерному лечению [67].

Fein AS, et al. среди 426 пациентов, которым была проведена изоляция легочных вен, исследовали 62 больных с подтвержденным диагнозом ОАС. Частота рецидивов ФП у пациентов, получавших CPAP-терапию ($n=32$), была аналогична группе пациентов без ОАС ($p=0,46$). Рецидивы ФП после операции изоляции легочных вен у пациентов, применяющих CPAP-терапию, встречались значительно чаще ($p<0,02$) и были аналогичны с пациентами с ОАС, получавшими консервативное лечение без операции ($p=0,68$). Таким образом, авторы делают вывод, что изоляция легочных вен неэффективна у пациентов с ОАС, не получавших CPAP-терапию [36].

Как было показано, большинство пациентов с ФП, перенесших радиочастотную абляцию, имеют высокий риск наличия ОАС, учитывая, что ОАС редко диагностируется в этой группе больных. Поэтому некоторые авторы рекомендуют опросник STOP-BANG как средство скрининга, позволяющее предсказать рецидивирующую ФП у пациентов этой группы без предварительного диагноза ОАС [68].

Очевидно, что результаты исследования подчеркивают ту роль, которую наличие ОАС может играть во вторичной профилактике рецидивов ФП после операции. Ключевым выводом из этого исследования является то, что исследование сна у пациентов с ФП для выявления ОАС должно проводиться более систематически или иметь рутинный характер на дооперационном этапе [68].

Роль СРАР-терапии во сне в профилактике рецидивов ФП после катетерного лечения

В последнее время проведены исследования, целью которых была оценка эффективности СРАР-терапии во сне у пациентов с ОАС для снижения риска рецидива ФП в послеоперационном периоде после катетерного лечения аритмии.

Впервые о преимуществах СРАР-терапии для снижения частоты рецидивов ФП после кардиоверсии сообщили Kanagala R, et al. [40]. По данным работы, через год после успешной кардиоверсии рецидив ФП наблюдался у 82% пациентов с не леченным ОАС и 42% пациентов, получивших СРАР-терапию.

Анализ тяжелых случаев течения ОАС показали переход от синусового ритма к ФП во сне у пациентов с не леченным ОАС и исчезновение ФП на фоне СРАР-терапии [47].

В дальнейшем несколько исследований изучали влияние СРАР-терапии на эффективность катетерного лечения ФП. Исследователи показали, что СРАР-терапия у больных с ОАС, назначенная в послеоперационном периоде, привела к более успешным результатам лечения [36]. В исследовании Naguse Y, et al. с целью снижения рецидива ФП предлагают лечение с помощью СРАР-терапии пациентов с ОАС [37].

Надо отметить, что изучение значения СРАР-терапии в профилактике ОАС-ассоциированных аритмий перед процедурой катетерного лечения исследования практически не исследовано. В одной из работ Abe H, et al. сообщили, что профилактическая СРАР-терапия значительно снижает частоту ФП в послеоперационном периоде [69].

Исходя из всего вышеперечисленного, рекомендации Европейского общества кардиологов (2016г)

говорят о том, что необходим тщательный опрос для выявления клинических признаков ОАС и он должен проводиться у всех пациентов с ФП (уровень рекомендации — II, уровень доказательности — В) [23]. Необходимо оптимизировать лечение ОАС применением СРАР-терапии для уменьшения рецидивов и улучшения результатов лечения ФП (уровень рекомендации — II, уровень доказательности — В) [23].

Обратные взаимосвязи ОАС с фибрилляцией предсердий и вероятность того, что стимуляция предсердий может улучшить лечение нарушений дыхания во сне, является объектом современных исследований.

Заключение

Таким образом, распространенность дыхательных нарушений сна, в частности — синдрома ОАС, среди пациентов с пароксизмальной формой ФП значительно больше (25–60%), чем в общей и в кардиологической популяции. Анализ патофизиологических механизмов развития ФП, и в этом свете — влияние ОАС на развитие ФП, приводит к более легкой реализации данной аритмии у лиц с сочетанием данных патологий. Наличие нарушений дыхания во сне снижает эффективность всех видов лечения ФП. Показано, что лечение ОАС методом СРАР-терапии улучшает результаты катетерного лечения у пациентов с ФП. Рандомизированные исследования, оценивающие влияние СРАР-терапии на рецидивы ФП, в том числе и в отдаленном послеоперационном периоде, необходимы для дальнейшего понимания этого влияния.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Van Wagoner DR, Piccini JP, Albert CM, et al. Progress toward the prevention and treatment of atrial fibrillation: A summary of the Heart Rhythm Society Research Forum on the Treatment and Prevention of Atrial Fibrillation, Washington, DC, December 9-10, 2013. *Heart Rhythm*. 2015;12(1):e5-29. doi:10/2016/j.hrthm.2014.11.011.
2. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213-20. doi:10.2147/CLEP.S47385.
3. Wong CX, Brooks AG, Leong DP, et al. The increasing burden of atrial fibrillation compared with heart failure and myocardial infarction: a 15-year study of all hospitalizations in Australia. *Arch Intern Med*. 2012;172(9):739-41. doi:10.1001/archinternmed.2012.878.
4. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34:2746-51. doi:10.1093/eurheartj/ehd280.
5. Haim M, Hoshen M, Reges O, et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001486. doi:10.1161/JAHA.114.001486.
6. McManus DD, Rienstra M, Benjamin EJ. An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;126:e143-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.129759.
7. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol*. 2013;167:1807-24. doi:10.1016/j.ijcard.2012.12.093.
8. Bjorck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*. 2013;44:3103-8. doi:10.1161/STROKEAHA.113.002329.
9. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013;34:1061-7. doi:10.1093/eurheartj/ehs469.
10. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384:2235-43. doi:10.1016/S0140-6736(14)61373-8.
11. Henriksson KM, Farahmand B, Asberg S, et al. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. *Int J Stroke*. 2012;7:276-81. doi:10.1111/j.1747-4949.2011.00706.x.
12. Grond M, Jauss M, Hamann G, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*. 2013;44:3357-64. doi:10.1161/STROKEAHA.113.001884.
13. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J*. 2009;30:2969-77c. doi:10.1093/eurheartj/ehp235.
14. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, et al. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J*. 2015;36:281-7a. doi:10.1093/eurheartj/ehu307.
15. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J*. 2015;36:288-96. doi:10.1093/eurheartj/ehu359.
16. Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension

- Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2012;30:239-52. doi:10.1097/HJH.0b013e32834f03bf.
17. Guha K, McDonagh T. Heart failure epidemiology: European perspective. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9:123-7. doi:10.2174/1573403X11309020005.
 18. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J*. 2015;36:3250-7. doi:10.1093/eurheartj/ehv513.
 19. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:2451-96. doi:10.1093/eurheartj/ehs109.
 20. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2438-88. doi:10.1161/CIR.000000000000029.
 21. Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, et al. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:620-5. doi:10.1161/CIRCEP.113.001244.
 22. Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can J Cardiol*. 2013;29:S71-8. doi:10.1016/j.cjca.2013.04.005.
 23. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2016;37(38):2893-962. doi:10.1093/eurpace/euw295.
 24. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, et al. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol*. 2014;114:1217-22. doi:10.1016/j.amjcard.2014.07.045.
 25. Chang S-H, Wu LS, Chiou MJ, et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and *in vitro* studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:123. doi:10.1186/s12933-014-0123-x.
 26. Digby GC, Baranchuk A. Sleep apnea and atrial fibrillation; 2012 update. *Curr Cardiol Rev*. 2012;8(4):265-72. doi:10.2174/157340312803760811.
 27. Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, et al. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea and arrhythmias: new updates. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014. doi:10.2459/JCM.0000000000000043.
 28. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(4):310-8. doi:10.1016/S2213-2600(15)00043-0.
 29. Braga B, Poyares D, Cintra F, et al. Sleep-disordered breathing and chronic atrial fibrillation. *Sleep Med*. 2009;10:212-6. doi:10.1016/j.sleep.2007.12.007.
 30. Zhao LP, Kofidis T, Lim TW, et al. Sleep apnea is associated with new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *J Crit Care*. 2015;30(6):1418.e1-1418.e5. doi:10.1016/j.jcrc.2015.07.002.
 31. Wong JK, Maxwell BG, Kushida CA, et al. Obstructive sleep apnea is an independent predictor of postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(5):1140-7. doi:10.1053/j.jvca.2015.03.024.
 32. Mehra R. Sleep apnea ABCs: airway, breathing, circulation. *Cleve Clin J Med*. 2014;81:479-89. doi:10.3949/ccjm.81gr.14002.
 33. Linz D. Atrial fibrillation in obstructive sleep apnea: atrial arrhythmogenic substrate of a different sort. *Am J Cardiol*. 2012;110:1071. doi:10.1016/j.amjcard.2012.07.001.
 34. Lin YK, Lai MS, Chen YC, et al. Hypoxia and reoxygenation modulate the arrhythmogenic activity of the pulmonary vein and atrium. *Clin Sci (Lond)* 2012;122:121-32. doi:10.1042/CS20110178.
 35. Patel D, Mohanty P, Di Biase L, et al. Safety and efficacy of pulmonary vein atrial isolation in patients with obstructive sleep apnea: The impact of continuous positive airway pressure. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:445-51. doi:10.1161/CIRCEP.109.858381.
 36. Fein AS, Shvilkin A, Shah D, et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):300-5. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.052.
 37. Naruse Y, Tada H, Satoh M, et al. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. *Heart Rhythm*. 2013;10(3):331-7. doi:10.1016/j.hrthm.2012.11.015.
 38. Li L, Wang ZW, Li J, et al. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. *Europace*. 2014;16:1309-14. doi:10.1093/eurpace/euu066.
 39. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(4):310-8. doi:10.1016/S2213-2600(15)00043-0.
 40. Kanagala R, Murali N, Friedman P, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107:2589-94. doi:10.1161/01.CIR.0000068337.25994.21.
 41. Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004;110:364-7. doi:10.1161/01.CIR.0000136587.8E.
 42. Matiello M, Nadal D, Temporero D, et al. Low efficacy of atrial fibrillation ablation in severe apnoea patients. *Europace*. 2010;12:1084-9. doi:10.1093/eurpace/euq128.
 43. Altmann DR, Ullmer E, Rickli H, et al. Clinical impact of screening for sleep related breathing disorders in atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2012;154:256-8. doi:10.1016/j.ijcard.2010.09.034.
 44. Hoyer FF, Lickfett LM, Mittmann-Braun E. High prevalence obstructive sleep apnea in patients with resistant paroxysmal atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012;29:2462-4. doi:10.1007/s10840-010-9502-8.
 45. Tang RB, Dong JZ, Liu XP, et al. Obstructive sleep apnea risk profile and the risk of atrial fibrillation after catheter ablation. *Europace*. 2009;11:100-95. doi:10.1093/eurpace/eun315.
 46. Stevenson IH, Teichtahl H, Cunningham D, et al. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Eur Heart J*. 2008;29:1662-9. doi:10.1093/eurheartj/ehn214.
 47. Goudis CA, Ketikoglou DG. Obstructive sleep and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and therapeutic implications. *Int J Cardiol*. 2016. doi:10.1016/j.ijcard.2016.12.120.
 48. Zhang L, Hou Y, Po SS. Obstructive Sleep Apnoea and Atrial Fibrillation. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2015;4(1):14-8. doi:10.15420/aer.2015.4.1.14.
 49. Dimitri H, Ng M, Brooks AG, et al. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012;9:321-7. doi:10.1016/j.hrthm.2011.10.017.
 50. McGown AD, Makker H, Elwell C, et al. Measurement of changes in cytochrome oxidase redox state during obstructive sleep apnea using near-infrared spectroscopy. *Sleep*. 2003;26:710-6.
 51. Peng Y, Yuan G, Overholt JL, et al. Systemic and cellular responses to intermittent hypoxia: evidence for oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Adv Exp Med Biol*. 2003;536:559-64.
 52. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med*. 2003;254:32-44. doi:10.1046/j.1365-2796.2003.01177.x.
 53. Goyal SK, Sharma A. Atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. *World J Cardiol*. 2013;5(6):157-63. doi:10.4330/wjcv.5.i6.157.
 54. Chen PS, Zipes DP. Lecture. Neural mechanisms of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2006;3:1373-7. doi:10.1016/j.hrthm.2006.08.010.
 55. Caples SM, Somers VK. Sleep-disordered breathing and atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51:411-5.
 56. Brunner KJ, Bunch TJ, Mullin CM, et al. Clinical predictors of risk for atrial fibrillation: implications for diagnosis and monitoring. *MayoClinProc*. 2014;89:1498-505. doi:10.1016/j.mayocp.2014.08.016.
 57. Lurie A. Endothelial dysfunction in adults with obstructive sleep apnea. *Adv Cardiol*. 2011;46:139-70. doi:10.1159/000325108.
 58. Chan KH, Wilcox I. Obstructive sleep apnea: a novel trigger for cardiac arrhythmias and potential therapeutic target. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8:981-4. doi:10.1586/erc.10.80.
 59. Kalifa J, Jalife J, Zaitsev A, et al. Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108:668-71. doi:10.1161/01.CIR.0000086979.39843.7B.
 60. Iwasaki Y, Kato T, Xiong F, et al. Atrial fibrillation promotion with long-term repetitive obstructive sleep apnea in a rat model. *JACC*. 2014;64(19):2013-23. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.077.
 61. Pronicheva IV, Revishvili AS. The role of connexins and the sodium channel Nav1.5, encoded by the gene *SCN5A*, in violation of the electric pulse in the myocardium. *Vestnik Aritmologii*. 2012;67:59-62. (In Russ.) Проничева И.В., Ревিশвили А.Ш. Роль коннексивов и натриевого канала Nav1.5, кодируемого геном *SCN5A*, в нарушениях проведения электрического импульса в миокарде. *Вестник Аритмологии*. 2012;67:59-62.
 62. Linz D, Hohl M, Khoshkish S, et al. Low-Level But Not High-Level Baroreceptor Stimulation Inhibits Atrial Fibrillation in a Pig Model of Sleep Apnea. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(9):1086-92. doi:10.1111/jce.13020.
 63. Monahan K, Brewster J, Wang L, et al. Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to anti-arrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol*. 2012;110(3):369-72. doi:10.1016/j.amjcard.2012.03.037.
 64. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011;91:265-325. doi:10.1152/physrev.00031.2009.
 65. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2005;352:1861-72. doi:10.1056/NEJMoa041705.
 66. Jongnarangsin K, Chugh A, Good E, et al. Body mass index, obstructive sleep apnea, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:668-72. doi:10.1111/j.1540-8167.2008.01118.x.
 67. Ng C, Liu T, Shehata M, et al. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol*. 2011;108:47-51. doi:10.1016/j.amjcard.2011.02.343.
 68. Farrehi PM, O'Brien LM, Bas HD, et al. Occult obstructive sleep apnea and clinical outcomes of radiofrequency catheter ablation in patients with atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;43:279-86. doi:10.1007/s10840-015-0014-4.
 69. Abe H, Takahashi M, Yaegashi H, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure on arrhythmias in obstructive sleep apnea patients. *Heart Vessels*. 2010;25:63-9. doi:10.1007/s00380-009-1164-z.