

МОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С
ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙЖ.Ш. ТЛЕГЕНОВА¹, Б.К. ЖОЛДИН¹, Г.З. КУДАЙБЕРДИЕВА², А.С. АБДРАХМАНОВ³¹Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан²Центр последипломного образования и научных исследований, Бишкек, Кыргызстан³Отделение интервенционной аритмологии, Национальный научный кардиохирургический центр, Астана, КазахстанЖ. Ш. Тлегенова, <https://orcid.org/0000-0002-3707-7365>Б. К. Жолдин, <http://orcid.org/0000-0002-4245-9501>Г. З. Кудайбердиева, <http://orcid.org/0000-0003-4099-8816>А. С. Абдрахманов, <https://orcid.org/0000-0001-6315-5016>*Information about authors/
авторлар туралы ақпарат/
информация об авторах:*Тлегенова Ж.Ш. – докторант PhD, кафедра внутренних болезней №2, ЗКГМУ имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан, tlegenova_g@mail.ru, т: 8-707-499-85-65;

Жолдин Б.К. – к.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 2, ЗКГМУ имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан;

Кудайбердиева Г.З. – д.м.н., профессор, FESC, директор центра последипломного образования и научных исследований г. Бишкек, Кыргызстан, главный редактор журнала «Heart Vessels and Transplantation»;

Абдрахманов А.С. – д.м.н., ассоциированный профессор, заведующий отделением интервенционной аритмологии ННКЦ г. Астана, Казахстан.

Citation/

библиографиялық сілтеме/
библиографическая ссылка:

Tlegenova ZhSh, Zholdin BK, Kudaiberdieva GZ, Abdrakhmanov AS. The modified determinants of atrial fibrillation. West Kazakhstan Medical journal 2019;61(1):56–64.

Тілегенова ЖШ, Жолдин БК, Құдайбердиева ГЗ, Абдрахманов АС. Жүрекшелер жыбырымен байланысты модифицирленген қауіп факторлары. West Kazakhstan Medical journal 2019;61(1):56–64.

The modified determinants of atrial fibrillationZh.Sh. Tlegenova¹, B.K. Zholdin¹, G.Z. Kudaiberdieva², A.S. Abdrakhmanov³¹West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan;²Center of Postgraduate Education and Scientific Research, Bishkek, Kyrgyzstan;³Interventional Arrhythmology Department, National Research Cardiac Surgery Center, Astana, Kazakhstan;

Atrial fibrillation (AF) is the most common clinically significant arrhythmia. The prevalence of AF is progressively rising in all the countries due to increasing proportion of elderly people, the presence of cardiovascular diseases, improvement in detection of AF and the worldwide prevalence of cardiometabolic risk factors. Health-care burden of AF is related to high risk of morbidity, mortality, hospitalizations, dementia and low quality of life.

Advances in catheter ablation strategies and anticoagulation therapy can delay the progression of AF and reduced thromboembolic complications, but do not affect on the prevalence and incidence of AF. Recently, experts have said the new approach based on the goal-directed lifestyle management program is the essential pillar in the AF management. Numerous studies demonstrated that preventive personal intervention programs for correcting modifiable risk factors in people with moderate and high risk of diseases, as well as in patients with established disease are the most effective approach in all respects – medical, social and economic. Practitioners are known the targeting levels of many risk factors for coronary heart disease, hypertension, and diabetes mellitus, but they lack of awareness in the importance of management of AF risk factors.

This review presents data from the results of epidemiological and clinical studies demonstrating the role of modifiable risk factors such as arterial hypertension, obesity, obstructive sleep apnea, alcohol, physical activity, diabetes mellitus and smoking in the development of AF. We show the possible pathogenetic links of this relationship and give target levels for each modified risk factor.

Keywords: atrial fibrillation, risk factors, lifestyle modification, hypertension, obesity, diabetes mellitus, obstructive sleep apnea.**Жүрекшелер жыбырымен байланысты модифицирленген қауіп факторлары**Ж.Ш. Тілегенова¹, Б.К.Жолдин¹, Г.З. Құдайбердиева², А.С. Абдрахманов³¹Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан²Жоғары оқу орнынан кейінгі білім беру және ғылым орталығы, Бішкек, Қырғызстан³Интервенциялық аритмология бөлімшесі, Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығы, Астана, ҚазақстанТлегенова Ж.Ш.
e-mail: tlegenova_g@mail.ruReceived/
Келіп түсті/
Поступила:
22.02.2019Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
05.03.2019ISSN 1814-5620 (Print)
© 2019 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University

Тлегенова ЖШ, Жолдин БК, Кудайбердиева ГЗ, Абдрахманов АС. Модифицируемые факторы риска, ассоциированные с фибрилляцией предсердий. West Kazakhstan Medical Journal 2019;61(1):56–64.

Жүрекшелер жыбыры (ЖЖ) – ең жиі тараған, клиникалық маңызды жүрек ырғағының бұзылысы және әлемнің барлық елдерінде кездесу жиілігі жылдан жылға өсуде. ЖЖ аурушандықтың, өлім қаупінің, деменцияның өсуімен, жиі госпитализациямен және өмір сүру сапасының төмендігімен байланысты. ЖЖ аурулар санының көбеюі егде жастағы адамдардың санының артуымен, диагностикасының жақсаруымен және кардиометаболикалық факторлардың кең таралуымен байланыстырылады.

Бірқатар зерттеулерде көрсетілгендей, ЖЖ бар науқастарды катетерлік әдіспен және антикоагулянттарды пайдаланумен нәтижелі емдеу ЖЖ үдеуін тежеп, ЖЖ асқынуларын азайтқанмен, ЖЖ жаңадан дамуының өсуіне әсер етпейді. Осы себепті, эксперттердің пікірі бойынша, ЖЖ түзетілетін қауіп факторларын қадағалауға негізделген жаңа тәсіл ерекше қажет.

Орташа және жоғары қауіп факторлары бар адамдарда, сонымен қатар, аурулары анықталған науқастарда түзелетін қауіп факторларына әсер етуге жекелей бағытталған алдын алу шараларының медициналық әлеуметтік, экономикалық тұрғыдан да жүрек тамыр ауруларының ауыртпалығын төмендетуге тиімділігі көптеген зерттеулердің нәтижесімен дәлелденді. Практикалық дәрігерлер жүректің ишемиялық ауруларының, артериалық гипертензияның, қант диабетінің дамуына әсер ететін бірқатар факторлардың мақсаттық деңгейімен жақсы таныс, бірақ ЖЖ түзетілетін қауіп факторлары туралы ақпарат жеткіліксіз.

Бұл шолуда артериялық гипертензия, артық салмақ және семіздік, ұйқының обструктивті апноэсі, ішімдік, физикалық белсенділік, қант диабеті, шылым шегу сияқты түзетілетін қауіп факторларының ЖЖ дамуы мен үдеуіне әсерін бағалауға арналған эпидемиологиялық және клиникалық зерттеулердің нәтижелері көрсетілген. Бұл байланыстың мүмкін патогенетикалық механизмдері талданып, әрбір түзетілетін қауіп факторлары үшін мақсаттық деңгейлер туралы ақпарат келтірілген.

Негізгі сөздер: жүрекишелер жыбыры, қауіп факторлары, өмір салтын өзгерту, артериялық гипертензия, семіздік, қант диабеті, ұйқының обструктивті апноэсі.

Модифицируемые факторы риска, ассоциированные с фибрилляцией предсердий

Ж.Ш. Тлегенова¹, Б.К. Жолдин¹, Г.З. Кудайбердиева², А.С. Абдрахманов³

¹Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Ақтобе, Казахстан

²Центр последипломного образования и научных исследований, Бишкек, Кыргызстан

³Отделение интервенционной аритмологии, Национальный научный кардиохирургический центр, Астана, Казахстан

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым частым клинически значимым нарушением сердечного ритма, её распространенность продолжает расти во всех странах мира. ФП ассоциируется с повышенным риском смерти, заболеваемости, деменции, частыми госпитализациями и низким качеством жизни. Рост числа лиц с ФП связывается с увеличением доли лиц пожилого возраста, улучшением диагностики ФП и широкой распространенностью кардиометаболических факторов риска.

Как показано в ряде исследований, успехи в лечении больных ФП, связанные с применением катеторных методов лечения и антикоагулянтной терапии, задерживают прогрессирование ФП, предупреждают осложнения ФП, но не влияют на рост новых случаев ФП. Поэтому, по мнению экспертов, существует острая необходимость в новом подходе, основанном на контроле модифицируемых факторов риска ФП.

Результаты исследований показывают, что профилактические мероприятия, направленные на индивидуальные вмешательства для коррекции модифицируемых факторов риска, у лиц с умеренным и высоким риском заболеваний, а также у больных с установленным заболеванием являются эффективными для снижения бремени сердечно-сосудистых заболеваний с медицинской, социальной и экономической точки зрения.

Практические врачи хорошо знакомы с целевыми значениями по многим факторам риска ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета. Однако в отношении модифицируемых факторов риска ФП информации недостаточно.

В данном обзоре отражены результаты эпидемиологических и клинических исследований, посвященных изучению роли модифицируемых факторов риска,

как артериальная гипертензия, избыточная масса тела и ожирение, обструктивное апноэ сна, алкоголь, физическая активность, сахарный диабет и курение в развитии и прогрессировании ФП.

Обсуждаются возможные патогенетические механизмы данной связи, приводится информация о целевых уровнях для каждого модифицируемого фактора риска.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, факторы риска, модификация образа жизни, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, обструктивное апноэ сна.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым распространенным нарушением сердечного ритма, её частота в общей популяции достигает 3% и продолжает увеличиваться [1]. В странах Европы насчитывается 8,8 миллионов человек с ФП. К 2060 г. ожидается, что их будет 18 миллионов [2], в Азии к 2050 г. число больных с ФП достигнет почти 72 миллионов человек [3]. ФП относится к прогностически неблагоприятным нарушениям ритма, её появление увеличивает риск хронической сердечной недостаточности (ХСН), ишемического инсульта (ИИ) и смерти [4]. Другими нежелательными последствиями ФП являются рост деменции и снижение когнитивной функции, независимо от возраста [5]. Затраты на медицинское обслуживание при ФП увеличиваются более чем в 2 раза, что связано с многократными госпитализациями, длительным пребыванием в стационаре, инвалидностью, необходимостью проведения антикоагулянтной терапии, электрофизиологических и хирургических методов лечения [6]. Всё это определяет высокую социальную значимость ФП и делает актуальным проведение мероприятий по профилактике ФП.

В исследовании Фрамингейм более 20 лет назад были выявлены следующие факторы риска (ФР) развития ФП: пожилой возраст, артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), инфаркт миокарда, патология клапанов сердца, сахарный диабет (СД), курение, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), мужской пол, удлинённый интервал PQ [7]. В последующие годы была показана роль новых ФР, ассоциированных с ФП: избыточный прием алкоголя, повышение пульсового артериального давления (ПАД), низкая физическая активность (ФА), ожирение, синдром обструктивного апноэ сна (ОАС), генетическая предрасположенность. По данным исследования ARIC («The Atherosclerosis Risk in Community Study») в 56,5% случаях ФП можно объяснить классическими модифицируемыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, как АГ, избыточная масса тела, СД и курение [8].

Воздействие на модифицируемые факторы риска лежит в основе пациент-ориентированного подхода в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании ARREST-AF пациенты с ФП, которые участвовали в программе воздействия на ФР, имели в 5 раз меньше рецидивов ФП после катетерной абляции [9]. В данном обзоре рассматриваются результаты эпидемиологических и клинических исследований,

посвященных изучению роли модифицируемых ФР в развитии и прогрессировании ФП, освещаются возможные патогенетические механизмы данной связи и их потенциальное клиническое значение.

Артериальная гипертензия. В настоящее время АГ рассматривается, как наиболее распространенный ФР развития ФП. В исследовании ARIC, дизайн которого позволяет экстраполировать результаты на популяцию в целом, АГ встречалась у 38,7% участников и отвечала за 21,6% (95%ДИ:16,8-26,7%) случаев ФП [8]. Кроме того, высокое нормальное артериальное давление, также увеличивает риск ФП. Данный факт был установлен Grundvold, et al после 35 летнего наблюдения за когортой мужчин среднего возраста (n=2014, ФП=270). Риск ФП у лиц с исходным систолическим артериальным давлением (САД) ≥ 140 мм рт ст был выше ОР1,6 (95% ДИ:1,15-2,21), а при САД 128-138 мм рт ст ОР1,5 (95% ДИ:1,10-2,03), по сравнению с лицами с исходным САД <128 мм рт ст [10]. В аналогичном исследовании Conen, et al у женщин при САД 130-139 мм рт. ст чаще документировали ФП ОР1,28 (95%ДИ:1,00-1,63), по сравнению с лицами у кого САД <120 мм рт ст. У пациентов с диастолическим артериальным давлением (ДАД) <65 мм рт ст риск развития ФП был наибольшим, что указывало на связь ФП с высоким пульсовым артериальным давлением и жесткостью аорты [11].

Okin, et al в результате наблюдения за пациентами с АГ и ГЛЖ на электрокардиограмме (n=8831; $4,6 \pm 1,1$ лет) пришли к заключению, что группа с САД ≤ 130 мм рт ст имеет на 40% (95 ДИ:18-55%), группа с САД от 131 до 141 мм рт ст на 24% (95% ДИ:7-38%) меньший риск ФП, по сравнению с группой, где САД ≥ 142 мм рт ст [12]. В исследовании Tanabe, et al в группе с пароксизмальной формой ФП (n=112) и целевым САД <130 мм рт ст и ДАД <85 мм рт ст через 2 года наблюдения 83% наблюдаемых не имели рецидивов ФП, тогда как в группе с недостаточным контролем артериального давления, только 23% [13]. Однако, чрезмерное фармакологическое снижение с достижением САД <110/60 мм рт ст, было связано с плохим прогнозом [14].

Многие исследователи полагают, что ГЛЖ является наиболее значимым фактором развития и прогрессирования ФП. В исследовании Фрамингейм было показано, что присутствие ГЛЖ на электрокардиограмме повышает риск ФП в 3 и 3,8 раза у мужчин и женщин, соответственно [15]. ГЛЖ приводит к увеличению жесткости стенок левого желудочка, ухудшает диастолическое наполнение желудочка, что повышает

давление в левом предсердии (ЛП), и вызывает его дилатацию. Структурное ремоделирование и интерстициальный фиброз миокарда ЛП приводят к изменениям электрофизиологических свойств кардиомиоцитов, что в сочетании с окислительным стрессом, медиаторами воспаления, гиперактивностью симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) формируют субстрат для развития и прогрессирования ФП [16]. Кроме того, АГ способствует развитию коронарной болезни сердца и инфаркта миокарда и, как следствие, увеличивается риск ФП.

В настоящее время доказано, что антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) могут воздействовать на патогенетические механизмы ФП. В исследовании LIFE (n=9193; 4,8 лет наблюдения) пациенты с АГ и ГЛЖ были рандомизированы в группу лозартана или ателолола. Несмотря на сопоставимый гипотензивный эффект в обеих исследуемых группах, терапия лозартаном снижала риск впервые возникшей ФП на 33%, по сравнению с ателололом ОР 0,67 (95% ДИ: 0,55-0,83). У пациентов, получавших лозартан, была тенденция (p=0,057) к более длительному сохранению синусового ритма (1809±225 дней против 1709±254 дней, p=0,057), чем в группе ателолола [17]. Подобные результаты были получены в исследовании VALUE (n=15245; 4,2 года наблюдения), где пациентов рандомизировали в группу вальсартана и амлодипина. В группе больных, получавших вальсартан, частота впервые зарегистрированной ФП была на 16% (3,67% и 4,34%, p<0,045) ниже, несмотря на то, что снижение уровня АД было больше в группе амлодипина [18].

Для оценки эффективности ингибиторов РААС в первичной профилактике ФП, по сравнению с другими гипотензивными препаратами Schneider et al провели мета-анализ (n=87048, из них с АГ n=53494). Тенденция к снижению риска ФП была обнаружена, только у лиц с ГЛЖ и/или сниженной систолической функцией левого желудочка, ОР 0,89 (95% ДИ: 0,75-1,05) [19]. Эффективность ИАПФ и БРА во вторичной профилактике ФП оценивалась в метаанализе Han, et al (n=13184; 21 исследование). Анализ показал, что применение этой группы препаратов, снижает количество рецидивов ФП на 57% (ОР 0,43; 95% ДИ: 0,32-0,56), а в группе лиц, получавших антиаритмический препарат, на 63% (ОР 0,37; 95% ДИ: 0,29-0,48) [20].

Таким образом, контроль АД является важной стратегией для профилактики и лечения ФП. САД выше 140 мм рт ст ассоциируется с риском ФП. Для первичной профилактики ФП необходимо стремиться к целевому значению САД 120-130 мм рт ст. Медикаментозная терапия, направленная на блокирование РААС, имеет наибольшее преимущество для вторичной профилактики ФП.

Ожирение. Независимая роль ожирения в развитии ФП установлена в целом ряде исследований. Согласно данным исследования ARIC, риск возникновения ФП на 17,9% определялся избыточной массой тела, что

ставит ожирение на 2 место среди ФР развития ФП после АГ [8]. За последние 50 лет наблюдается тенденция к увеличению вклада избыточной массы тела в развитие ФП [21], при этом особенно неблагоприятными являются наличие ожирения в юном возрасте и увеличение массы тела в период с 20 лет до середины жизни [22]. В исследовании «The Danish Diet, Cancer and Health Study» более сильная связь ожирения с ФП отмечалась у мужчин ОР 2,35 (95% ДИ: 1,70-3,25), по сравнению с женщинами ОР 1,99 (95% ДИ: 1,31 - 3,02) [23].

Основные патогенетические механизмы, которые объясняют данную ассоциацию, указывают на связь системного и локального эффектов жировой ткани со структурно-функциональным ремоделированием миокарда предсердий [24, 25]. Висцеральная жировая ткань, как активный эндокринный орган, и в особенности эпикардиальный жир, рассматриваются как связующее звено между ожирением и процессами кардиоваскулярного ремоделирования [26].

В исследовании Guangzhou Biobank Cohort study связь между ожирением и ФП наблюдалась и у лиц азиатской популяции, где ожирение распространено меньше, чем в западной популяции. Как общее ожирение ОР 1,06 (95% ДИ: 1,01-1,11) на каждый 1 кг/м², так и абдоминальное ожирение ОР 1,02 (95% ДИ: 1,00-1,04) на каждый 1 см объема талии увеличивали риск ФП [27]. В исследовании Tsang, et al (n=3248) индекс массы тела (ИМТ) после коррекции на возраст и пол оставался предиктором прогрессирования ФП в постоянную форму. Для ожирения 1 степени риск прогрессирования составил ОР 1,54 (95% ДИ: 1,2-2,0), при более высокой степени ожирения ОР 1,87 (95% ДИ: 1,4-2,5) [28].

В исследовании Danish Diet, Cancer and Health Study (n=3135; 4,9 лет наблюдения) при ФП у лиц с избыточным весом ОР 1,25 (95% ДИ: 1,03-1,53) и ожирением ОР 1,36 (95% ДИ: 1,11-1,65), независимо от баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, риск тромбоэмболических осложнений и смерти увеличивался [29].

Метаанализ исследований, выполненных в Европе, США, Азии и Австралии (n=2405381, с ФП=83006), продемонстрировал связь ФП с различными критериями ожирения. Риск ФП увеличивался на 28% (95% ДИ: 20-38%) на каждые 5 единиц ИМТ, на 18% (95% ДИ: 12-25%) на каждые 10 см объема талии. Увеличение соотношения объем талии/объем бедер на 0,1 приводило к увеличению риска ФП на 9% (95% ДИ: 2-16%), увеличение объема бедер на 10 см увеличивало риск ФП на 32% (95% ДИ: 16-51%) [30].

В приведенных выше исследованиях, суммированы доказательства, что ожирение является важным предиктором ФП, но существует парадокс ожирения для исходов ФП. Данный парадокс был впервые описан в исследовании AFFIRM. У лиц с ФП и ИМТ 25-29,9 кг/м² и 30 -34,9 кг/м² регистрировалось меньше смертей от всех причин ОР 0,64 (95% ДИ: 0,48-0,84) и ОР 0,80 (95% ДИ: 0,68-0,93) и от сердечно-сосуди-

стных причин ОР 0,40 (95% ДИ:0,26-0,60) и ОР 0,77 (95% ДИ:0,62-0,95), соответственно, по сравнению с референтной группой с более низким ИМТ [31]. В качестве возможных защитных механизмов, которые могут привести к лучшим исходам у лиц с ожирением и ФП, рассматриваются следующие обстоятельства. Жировая ткань производит растворимые рецепторы к маркерам воспаления, в частности к фактору некроза опухолей-типа I и II [32], у лиц с ожирением, по сравнению с худыми лицами, наблюдаются более низкий уровень плазменного ренина и норэпинефрина, [33], ожирение ассоциируется с более низким уровнем предсердного натрийуретического пептида [34]. Поскольку лица с ожирением чаще страдают АГ, чем лица без ожирения, они могут получать более агрессивное лечение «полезными лекарствами», как ингибиторы РААС и бетаадреноблокаторы [35], данный факт может приводить к систематическим ошибкам.

Положительные эффекты снижения веса у лиц с ожирением продемонстрировано в исследовании LEGACY Study (n=345). В группе пациентов с ФП, которая снизила вес $\geq 10\%$, не было рецидивов ФП у 45,5% лиц. Тогда как в группах, где снижение веса было 3-9% и $< 3\%$ без рецидивов оказалось только 22,2% и 13,4% лиц, соответственно [36]. В исследовании ARREST-AF целенаправленная программа, которая включала снижение веса до ИМТ < 27 г/м², позволило уменьшить количество рецидивов после катеторной абляции ФП ОР 4,8(95% ДИ:2,04-11,4) [9].

Таким образом, несмотря на парадокс ожирения, медицинское сообщество подчеркивает, что пациенты с ожирением должны быть предупреждены, не только о риске развития СД, АГ, коронарной болезни сердца, ХСН, но и высоком риске развития ФП со всеми неблагоприятными последствиями[37]. Необходимо добиваться снижения веса на 10% от исходного или достижение ИМТ 27 г/м²[36,9].

Синдром обструктивного апноэ сна

Для синдрома ОАС характерными являются наличие храпа, вследствие периодического спадания верхних дыхательных путей на уровне глотки, прекращение легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижение уровня кислорода в крови, грубая фрагментация сна и избыточная дневная сонливость[38]. Распространенность ФП у больных с ОАС в исследовании Sleep Heart Health Study составила 4,8%, тогда как у лиц без ОАС-0,9% [39]. В тоже время, у больных с ФП синдром ОАС встречается в 49%, тогда как в общей кардиологической популяции -32%[40]. ФП и синдром ОАС имеют ряд общих факторов риска и коморбидных состояний, как пожилой возраст, мужской пол, АГ, ХСН, коронарная болезнь сердца, ожирение, нарушение углеводного обмена. В исследовании Taginawa, et al было показано, что риск ФП у мужчин (n=1763) зависит от степени выраженности синдрома ОАС [41]. Для оценки тяжести данного синдрома использовался индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), который отражает частоту эпизодов апноэ/

гипопноэ в час. При легкой степени синдрома ОАС (ИАГ > 5 , но < 15) риск ФП увеличивался в 2,47 раза, тогда как в группе средней (ИАГ > 15 , но < 30) и тяжелой степени (ИАГ ≥ 30) в 5,66 раз, по сравнению с пациентами без синдрома ОАС. В исследовании Lin, et al (n=4395; 8,5 лет наблюдения) продемонстрировано, что у лиц с тяжелым синдромом ОАС ФП встречалась чаще ОР 1,76 (95%ДИ:1,03-3,02), тогда как в группе легкой степени риск был недостоверным 1,02 (95% ДИ: 0,72-1,44) [42].

По мнению исследователей, следующие механизмы предрасполагают к развитию ФП при синдроме ОАС: недостаток кислорода в артериальной крови во время эпизодов апноэ, перепады внутригрудного давления в период сна, нарушение структуры сна с частыми пробуждениями. Данные факторы способствуют повышению активности РААС и симпатoadреналовой систем, увеличивают артериальное давление и уровень маркеров системного воспаления, как С-реактивный белок и интерлейкин-6, нарушают секрецию гормонов, создают условия для развития фиброза в предсердиях, таким образом, приводя к электрическому и механическому ремоделированию ЛП и левого желудочка с развитием аритмий [43]. Кроме того, ФП может быть следствием АГ, возникающей при ОАС. У 50% пациентов с ОАС встречается АГ, а среди лиц с рефрактерной АГ частота этого синдрома достигает 83% [44].

Наличие ОАС связано со снижением эффективности антиаритмической терапии и катеторных методов лечения ФП. По данным исследования Monahan, et al, антиаритмическая терапия оказалась эффективной только у 39% пациентов с ОАС тяжелой степени (ИАГ 34 ± 25 событий/час), по сравнению с 70% пациентов, ответивших на антиаритмическую терапию в группе ОАС средней степени тяжести (ИАГ 22 ± 18 событий/час) [45].

Проведенный метаанализ (6 исследований; n=3995) показал, что пациенты с ОАС имеют на 25% выше риск рецидива ФП после катеторной изоляции устьев легочных вен, по сравнению с пациентами без ОАС ОР 1,25% (95%ДИ1,08-1,45). Синдром ОАС, который был документирован по результатам полисомнографии, оказался более строгим предиктором рецидива ФП ОР 1,40 (95% ДИ:1,16-1,68, p=0,0004) по сравнению с ОАС, который был выявлен на основе Берлинского опросника ОР 1,07 (95% ДИ:0,91-1,27, p=0,39) [46]. CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) терапия уменьшала частоту рецидивов ФП через 12 месяцев после успешной кардиоверсии. В группе ОАС, которая получала CPAP терапию, рецидивы наблюдались у 42% лиц, тогда как в группе без CPAP терапии рецидивы отмечались у 82% лиц, а в контрольной группе без полисомнографии у 52% лиц [47].

Таким образом, существуют доказательства тесной связи между ОАС и ФП. Синдром ОАС часто остается не диагностированным и не леченым состоянием. Отсутствие CPAP терапии у больных с тяжелой степенью

ОАС является предиктором рецидива ФП.

Алкоголь. Одним из первых описаний связи ФП и алкоголя является «синдром праздничного сердца», который возникает у практически здоровых людей после чрезмерного употребления алкоголя на выходных или после праздников [48]. Механизмы, объясняющие роль алкоголя в развитии ФП, связаны с изменением тонуса блуждающего нерва, гиперadrenergическим и токсическим влиянием на кардиомиоциты, при этом электрическое ремоделирование в предсердиях происходит задолго до развития алкогольной кардиомиопатии [49].

В исследовании Framingham повышенный риск ФП имели лица, которые потребляли >36 г алкоголя/день (>3 напитков в день), тогда как при умеренной потреблении алкоголя связи с риском ФП не было [50]. В исследовании Copenhagen City Heart Study продемонстрировано, что риск ФП увеличивается у мужчин ОР 1,45 (95% ДИ:1,02–2,04), которые употребляют ≥35 алкогольных напитков в неделю. После поправки результатов анализа на коронарную болезнь сердца и АГ связь между ФП и алкоголем не ослабла ОР 1,63 (95%ДИ:1,15–2,31) [51]. В исследовании Women's Health Study у женщин старше 45 лет риск ФП увеличивался при употреблении ≥2 алкогольных напитков в день, ОР 1,60 (95% ДИ:1,13–2,25) [52]. Samokhvalov, et al провели метаанализ и показали, что риск ФП зависит от дозы алкоголя. Женщины, употреблявшие 24, 60 и 120 г алкоголя в день (2, 5 и 10 порций), имели ОР 1,07 (95% ДИ:1,04–1,10); ОР 1,42 (95% ДИ:1,23–1,64) и ОР 2,02 (95% ДИ:1,60–2,97), соответственно, по сравнению с теми, кто не употреблял алкоголь. У мужчин риск ФП был аналогичным ОР 1,08 (95% ДИ:1,04–1,11), ОР 1,44 (95% ДИ:1,23–1,69) и ОР 2,09 (95% ДИ:1,52–2,86), соответственно [53]. В другом мета-анализе Kodam, et al подтвердили, что зависимость между потреблением алкоголя и риском развития ФП, отличается от J-образной связи между приемом алкоголя и риском развития других сердечно-сосудистых заболеваний [54].

Таким образом, связь потребления высоких доз алкоголя и ФП не вызывает сомнения, но в отношении потребления менее 1-2 напитков в день, доказательств недостаточно. Однако, большинство исследователей склоняются к тому, что отказ от употребления алкоголя является наиболее подходящей рекомендацией для пациентов с ФП.

Физическая активность

Связь ФА и ФП не является однозначной и зависит от популяции исследования и уровня ФА. Drca, et al наблюдали за когортой шведских мужчин (n= 44010), с исходом в 4568 случаев ФП. Авторы показали, что риск ФП увеличивался в группе с высоким уровнем ФА (>5ч/неделю) в 30 летнем возрасте ОР 1,19 (95% ДИ:1,05–1,36), группа, которая в данном возрасте выполняла умеренные нагрузки (<1ч/неделю). Обратная

ассоциация с ФП ОР 0,87 (95% ДИ:0,77–0,97) наблюдалась в группе мужчин 45–79 лет (средний возраст 60 лет), которые выполняли умеренные нагрузки ходьба/велосипед, по сравнению с группой без физических нагрузок [55]. Наблюдение за когортой Шведских женщин (n=36513) выявило, что ассоциация между ФА и ФП у мужчин и женщин несколько отличается. У женщин уровень нагрузок ≥4 ч/неделя в 30 лет уменьшал риск ФП ОР 0,85 (95% ДИ:0,75–0,95) по сравнению с <1 ч/неделя. Ходьба/езда на велосипеде ≥40 мин/день в возрасте 49–83, также уменьшала риск ФП ОР 0,81 (95% ДИ:0,72–0,92), по сравнению с отсутствием таких нагрузок [56].

Связь между ФП и интенсивной физической нагрузкой впервые описана в проспективном исследовании Karjalainen, et al [57]. Они показали, что при интенсивных занятиях спортом в течение 10 лет риск ФП увеличивается в 5,5 раз, по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста. В исследовании Molina, et al занятие марафонским бегом увеличивало риск ФП ОР 8,8 (95%ДИ:1,26–61,29), по сравнению с мужчинами из контрольной группы с гиподинамией [58]. Morseth, et al в ходе 20 лет наблюдения (n=20484) документировали 750 случаев ФП. В группе с умеренной ФА было на 19% меньше случаев ФП, по сравнению с группой, где ФА была низкой ОР 0,81 (95%ДИ:0,68–0,97). В группе с высокой ФА риск был недостоверным, ОР 1,37 (95% ДИ:0,77–2,43) [59].

Увеличение предсердий, эксцентрическая ГЛЖ, усиление тонуса парасимпатической нервной системы, снижение частоты сердечных сокращений, фиброз были предложены в качестве наиболее вероятных причин ФП у людей, занятых чрезмерными физическими нагрузками [60].

Мета-анализ, выполненный Nielsen, et al подтвердил, что интенсивные физические нагрузки у спортсменов увеличивают риск ФП ОР 5,3 (95%ДИ:3,6–7,9). У лиц, выполнявших привычные физические нагрузки умеренной/высокой интенсивности, случаев ФП было меньше, чем у лиц без физических нагрузок или выполнявших физические нагрузки очень низкой интенсивности ОР 0,89 (95%ДИ:0,83–0,96) [61].

Таким образом, опираясь на имеющиеся доказательства, наиболее разумным будет рекомендовать обычную умеренную физическую активность, которая снижает риск развития ФП.

Сахарный диабет. В исследовании ARIC СД встречался у 10,1% лиц с ФП и отвечал за 3% случаев ФП [8]. В метаанализе Huxley, et al (n=1686097; с ФП n=108703) распространенность СД у лиц с ФП составила 12,7%. У пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД риск ФП был выше ОР 1,39 (95%ДИ:1,10–1,75). После коррекции на вмешивающиеся факторы наблюдалось небольшое снижение ОР 1,34 (95% ДИ:1,07–1,68) [62]. В исследовании Nichols, et al у лиц с СД распространенность ФП составила 3,6%. СД увеличивал риск ФП у женщин ОР 1,26 (95%ДИ:1,08–1,46), но не

у мужчин ОР 1,09, (95% ДИ: 0,96-1,24) [60]. В исследовании VALUE (n=15245; 4,2 лет наблюдения) у лиц с впервые выявленным СД частота впервые выявленной ФП была выше по сравнению с лицами без СД ОР 1,49 (95%ДИ:1,14-1,94) [63].

Физиологические механизмы, лежащие в основе связи СД и ФП многофакторные. Пациенты с СД имеют более высокий уровень маркеров системного воспаления, в частности С-реактивного белка, который ассоциируется с фиброзом миокарда, диастолической дисфункцией желудочков и дилатацией ЛП. СД вызывает изменения в нервной системе предсердий, включая парасимпатическую денервацию и гетерогенную симпатическую денервацию. Пациенты с СД имеют более раннее развитие коронарной болезни сердца и ХСН, с учетом ожирения у них чаще встречается ОАС – все это предрасполагает к ФП [65-67].

В исследовании «случай-контроль» Dublin, et al (n=3613) изучили связь СД и ФП с учетом длительности и эффективности гликемического контроля [68]. По результатам исследования, пациенты с СД имели на 40% выше риск развития ФП, чем пациенты без диабета. С каждым дополнительным годом СД риск ФП увеличивался на 3% (ОР 1,03 95% ДИ:1,01-1,06). Отсутствие контроля за СД было ФР развития ФП. Для пациентов со средним уровнем гликированного гемоглобина $A1c \leq 7$ ОР 1,06 (95%ДИ:0,74-1,51); для $A1c > 7$, но ≤ 8 , ОР 1,48 (95%ДИ:1,09-2,01); для $A1c > 8$, но ≤ 9 , ОР 1,46 (95%ДИ:1,02-2,08); и для $A1c > 9$, ОР 1,96 (95%ДИ:1,22-3,14).

Таким образом, для развития ФП у больных СД имеет значение длительность заболевания. Кроме того, строгий контроль гликемии с достижением $A1c < 7,0$ уменьшает распространенность ФП у больных СД.

Курение. В отношении курения и ФП выводы исследователей являются противоречивыми. Согласно результатам исследования Danish Diet, Cancer, and Health Study, курение не было предиктором ФП, однако, лица наиболее восприимчивые к воздействию курения, могли быть исключены, так как в исследование не включали пациентов, имевших госпитализации из-за сердечно-сосудистых заболеваний [23]. В исследовании

Rotterdam Study риск ФП для курильщиков составил ОР 1,51 (95% ДИ:1,07-2,12), для бывших курильщиков ОР 1,49 (95%ДИ:1,14-1,97), различий по полу не было [69]. В исследовании ARIC у курильщиков риск ФП был выше ОР 2,10 (95%ДИ:1,74-2,53), чем у тех, кто никогда не курил, ассоциация не зависела от пола и расы. Лица, которые бросили курить, имели тенденцию к снижению риска ФП ОР 0,88 (95% ДИ:0,65-1,17) [70]. В ретроспективном исследовании Dixit, et al (n=4976, с ФП=593) было показано, что пассивное курение во внутриутробном периоде и в детстве связано с риском ФП во взрослой жизни. Эта ассоциация была сильнее при отсутствии других факторов риска ФП [71]. Курение сигарет способствует атерогенезу, эндотелиальной дисфункции, повышению активности тромбоцитов и фибриногена. У лиц с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, курение является дополнительным ФР тромбоэмболических осложнений [72].

Таким образом, следует рекомендовать отказ от курения и предлагать эффективные терапевтические методы для лечения курения. Кроме того, необходимы общественные мероприятия, направленные на предотвращение курения [72].

Заключение.

В приведенных исследованиях продемонстрирована ассоциация между ФП и модифицируемыми факторами риска, как артериальная гипертензия, ожирение, обструктивное апноэ сна, алкоголь, физическая активность, сахарный диабет, курение. Пациенты часто имеют сочетание этих факторов, что ещё более усиливает вероятность развития ФП. Своевременная диагностика и мероприятия, направленные на достижение целевых значений по каждому фактору риска ФП, будет уменьшать распространенность и прогрессирование этой аритмии, которая связана с неблагоприятными исходами и большими расходами здравоохранения. Определение факторов риска ФП у конкретной популяции лиц, а также в зависимости от региона проживания, сделает профилактические мероприятия ещё более эффективными и прицельными.

Список литературы:

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
- 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 Sep; 34(35):2746–51. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs280
- Chiang CE, Wang KL, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation: an Asian perspective. *Thromb Haemostasis* 2014 May 5; 111(5):789–97. DOI: 10.1160/TH13-11-0948
- Mairesse GH, Moran P, Van Gelder IC, et al. ESC Scientific Document Group. Screening for atrial fibrillation: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE). *Europace* 2017 Oct 1; 19(10):1589–1623. DOI:10.1093/europace/eux177
- Aldrugh S, Sardana M, Henninger N, Saczynski JS, McManus DD. Atrial fibrillation, cognition and dementia: A review. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017 Aug; 28(8):958–965. DOI: 10.1111/jce.13261
- Wodchis WP, Bhatia RS, Leblanc K, Meshkat N, Morra D. A review of the cost of atrial fibrillation. *Value Health* 2012 Mar-Apr; 15(2):240–8. DOI: 10.1016/j.jval.2011.09.009
- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D’Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994 Mar 16; 271(11):840–4
- Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2011;123:1501–8. DOI:10.1161/circulationaha.110.009035
- Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am CollCardiol* 2014 Dec 2; 64(21):2222–31. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.028
- Grundvold I, Skretteberg PT, Liestøl K, et al. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension* 2012 Feb; 59(2):198–204. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179713
- Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, et al. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation* 2009 Apr 28; 119(16):2146–52. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.830042
- Okin PM, Hille DA, Larstorp AC, et al. Effect of lower on-treatment systolic blood pressure on the risk of atrial fibrillation in hypertensive patients. *Hypertension* 2015 Aug; 66(2):368–73. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05728.
- Tanabe Y, Kawamura Y, Sakamoto N, et al. Blood pressure control and the reduction of left atrial overload is essential for controlling atrial fibrillation. *IntHeart J* 2009; 50:445–456.
- Badheka AO, Patel NJ, Grover PM, et al. Optimal blood pressure in patients with atrial fibrillation (from the AFFIRM Trial). *Am J Cardiol*. 2014 Sep 1; 114(5):727–36. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.06.002.
- Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am. J. Cardiol*. 1998; 82(8A):2–9.
- 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 Feb; 30(2):239–52. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834f03bf.
- Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am CollCardiol* 2005;45:712–719.
- Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, et al. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008;26:403–411.
- Schneider MP, Hua TA, Böhm M, et al. Prevention of atrial fibrillation by ReninAngiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 25; 55(21):2299–307.
- Han M, Zhang Y, Sun S, et al. Renin-angiotensin system inhibitors prevent the recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013 Oct; 62(4):405–15.
- Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2015 Jul 11; 386(9989):154–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8).
- Rosengren A, Hauptman PJ, Lappas G, et al. Big men and atrial fibrillation: effects of body size and weight gain on risk of atrial fibrillation in men. *Eur Heart J*. 2009 May; 30(9):1113–20. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp076
- Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med* 2005 May; 118(5):489–95.
- Rienstra M, Sun JX, Lubitz SA, et al. Plasma resistin, adiponectin, and risk of incident atrial fibrillation: the Framingham Offspring Study. *Am Heart J*. 2012 Jan; 163(1):119–124.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.09.029
- Issac TT, Dokainish H, Lakkis NM. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. *J Am CollCardiol*. 2007;50:2021–2028. DOI:10.1016/j.jacc.2007.06.054
- Wong CX, Ganesan AN, Selvanayagam JB. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. *Eur Heart J*. 2017 May 1; 38(17):1294–1302. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw045
- Long MJ, Jiang CQ, Lam TH, et al. Atrial fibrillation and obesity among older Chinese: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Int J Cardiol* 2011 Apr 1; 148(1):48–52. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.10.
- Tsang TS, Barnes ME, Miyasaka Y, et al. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. *Eur Heart J*. 2008 Sep; 29(18):2227–33. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn324.
- Overvad TF, Rasmussen LH, Skjøth F, et al TB. Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *Am J Med*. 2013 Jul; 126(7):640.e9–17. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.11.024.
- Dagfinn Aune, Abhijit Sen, Sabrina Schlesinger, et al. Body mass index, abdominal fatness, fat mass and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and dose–response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol*. 2017 Mar; 32(3):181–192. DOI 10.1007/s10654-017-0232-4
- Badheka AO, Rathod A, Kizilbash MA, et al. Influence of obesity on outcomes in atrial fibrillation: yet another obesity paradox. *Am J Med*. 2010 Jul; 123(7):646–51. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.11.026
- Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K, Holly JM, Yudkin JS, Coppel SW. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Am J Physiol*. 1999 Dec; 277(6):E971–5. DOI: 10.1152/ajpendo.1999.277.6.E971
- Weber MA, Neutel JM, Smith DH. Contrasting clinical properties and exercise responses in obese and lean hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jan; 37(1):169–74.
- Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*. 2004 Feb 10; 109(5):594–600. DOI: 10.1161/01.CIR.0000112582.16683.EA
- Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Sep; 38(3):789–95.
- Pathak R, Middeldorp M, Meredith M, et al. Longterm effect of goal directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up Study (LEGACY Study). *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:2159–69.
- Gorenk B, Pelliccia A, Benjamin EJ, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/ European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) position paper on how to prevent atrial fibrillation endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace*. 2017 Feb 1;19(2):190–225. DOI: 10.1093/europace/euw242

38. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med.* 1976;27:465–84. DOI:10.1146/annurev.me.27.020176.002341
39. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Sleep Heart Health Study. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Apr 15;173(8):910–6. DOI:10.1164/rccm.200509-1442OC
40. Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2004 Jul 27; 110(4):364–7 DOI:10.1161/01.CIR.0000136587.68725.8E
41. Tanigawa T, Yamagishi K, Sakurai S, et al. Arterial oxygen desaturation during sleep and atrial fibrillation. *IsoH.Heart.* 2006 Dec; 92(12):1854–5. DOI:10.1136/hrt.2005.081257
42. Lin GM, Colangelo LA, Lloyd-Jones DM, et al. Association of Sleep Apnea and Snoring With Incident Atrial Fibrillation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol.* 2015 Jul 1; 182(1):49–57. DOI: 10.1093/aje/kwv004
43. Rossi VA, Stradling JR, Kohler M. Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm. *Eur Respir J.* 2013 Jun; 41(6):1439–51. DOI: 10.1183/09031936.00128412.
44. Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J.* 2013 Mar; 41(3):523–38. DOI: 10.1183/09031936.00226711.
45. 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 Aug 1;110(3):369–72. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.03.037.
46. Ng CY, 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 Jul 1; 108(1):47–51. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.02.343
47. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2003 May 27; 107(20):2589–94. DOI: 10.1161/01.CIR.0000068337.25994.21
48. Ettinger PO, Wu CF, De La Cruz C Jr, et al. Arrhythmias and the ‘Holiday Heart’: alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 1978;95:555–62.
49. Mandyam MC, Vedantham V, Scheinman MM, et al. Alcohol and vagal tone as triggers for paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2012 Aug 1; 110(3):364–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.03.033.
50. Djoussé L, Levy D, Benjamin EJ, et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. *Am J Cardiol.* 2004 Mar 15; 93(6):710–3. DOI:10.1016/j.amjcard.2003.12.004
51. Mukamal KJ, Tolstrup JS, Friberg J, et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2005 Sep 20; 112(12):1736–42. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.547844
52. Conen D, Tedrow UB, Cook NR, et al. Alcohol consumption and risk of incident atrial fibrillation in women. *JAMA.* 2008 Dec 3; 300(21):2489–96. DOI: 10.1001/jama.2008.755.
53. Samokhvalov AV, Irving HM, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010 Dec; 17(6):706–12. DOI: 10.1097/HJR.0b013e32833a1947.
54. Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jan 25; 57(4):427–36. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.08.641
55. Drca N, Wolk A, Jensen-Urstad M, et al. Atrial fibrillation is associated with different levels of physical activity levels at different ages in men. *Heart.* 2014 Jul; 100(13):1037–42. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305304.
56. Drca N, Wolk A, Jensen-Urstad M, et al. Physical activity is associated with a reduced risk of atrial fibrillation in middle-aged and elderly women. *Heart.* 2015 Oct; 101(20):1627–30. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-307145
57. Karjalainen J, Kujala UM, Kaprio J, et al. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. *BMJ.* 1998 Jun 13; 316(7147):1784–5.
58. Molina L, Mont L, Marrugat J, et al. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study. *Europace.* 2008 May; 10(5):618–23. DOI: 10.1093/europace/eun071.
59. Morseth B, Graff-Iversen S, Jacobsen BK, et al. Physical activity, resting heart rate, and atrial fibrillation: the Tromso Study. *Eur Heart J.* 2016 Aug 1; 37(29):2307–13. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw059
60. Redpath CJ, Backx PH. Atrial fibrillation and the athletic heart. *Curr Opin Cardiol.* 2015 Jan; 30(1):17–23. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000130.
61. Nielsen JR, Wachtell K, Abdulla J. The Relationship Between Physical Activity and Risk of Atrial Fibrillation-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Atr Fibrillation.* 2013 Feb 12; 5(5):789. DOI: 10.4022/jafib.789.
62. Huxley RR, Filion KB, Konety S, et al. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2011 Jul 1; 108(1):56–62. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.03.004
63. Nichols GA, Reinier K, Chugh SS. Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation. *Diabetes Care.* 2009 Oct; 32(10):1851–6. DOI: 10.2337/dc09-0939
64. Aksnes TA, Schmieder RE, Kjeldsen SE, et al. Impact of new-onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high-risk hypertension (from the VALUE Trial). *Am J Cardiol.* 2008 Mar 1; 101(5):634–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.10.025.
65. Yuan G, Zhou L, Tang J, et al. Serum CRP levels are equally elevated in newly diagnosed type 2 diabetes and impaired glucose tolerance and related to adiponectin levels and insulin sensitivity. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;72:244–50. DOI: 10.1016/j.diabres.2005.10.025.
66. Otake H, Suzuki H, Honda T, et al. Influences of autonomic nervous system on atrial arrhythmogenic substrates and the incidence of atrial fibrillation in diabetic heart. *Int Heart J.* 2009;50:627–41. DOI: 10.1536/ihj.50.627.38
67. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:565–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.060.40
68. Dublin S, Glazer NL, Smith NL, et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med.* 2010 Aug; 25(8):853–8. DOI: 10.1007/s11606-010-1340-y.
69. Heeringa J, Kors JA, Hofman A, et al. Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Am Heart J.* 2008 Dec; 156(6):1163–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.08.003
70. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, et al. A Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm.* 2011 Aug; 8(8):1160–6. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.03.038.
71. Dixit S, Pletcher MJ, Vittinghoff E, et al. Secondhand smoke and atrial fibrillation: Data from the Health eHeartStudy. *Heart Rhythm.* 2016 Jan; 13(1):3–9. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.08.004.
72. Morris PB, Ference BA, Jahangir E, et al. Cardiovascular Effects of Exposure to Cigarette Smoke and Electronic Cigarettes: Clinical Perspectives From the Prevention of Cardiovascular Disease Section Leadership Council and Early Career Councils of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Sep 22; 66(12):1378–91. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.07.037.