

## Zbigniew Gaciong<sup>1</sup>, Jacek Wolf<sup>2</sup>, Krzysztof Narkiewicz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii Akademii Medycznej w Warszawie

<sup>2</sup>Regionalne Centrum Nadciśnienia Tętniczego, Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii ACK AMG w Gdańsku

# Obturacyjny bezdech senny i nadciśnienie tętnicze

## Obstructive sleep apnea and systemic hypertension

Pacjenci z obturacyjnym bezdechem sennym (OBS) doznają powtarzających się epizodów zaburzeń snu i oddychania, czemu towarzyszą liczne nieprawidłowości funkcji układu krążenia. Bezpośrednio po ustąpieniu bezdechu dochodzi do wzrostu ciśnienia tętniczego, niejednokrotnie rejestrowano wartości ciśnienia skurczowego przekraczające 300 mm Hg, także u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym w czasie czuwania. Mocnych dowodów na związek OBS z nadciśnieniem tętniczym dostarczają wyniki badań epidemiologicznych, które wskazują, że chorzy z bezdechem mają wyższe wartości ciśnienia tętniczego i częściej chorują na nadciśnienie tętnicze [1–3]. Z drugiej strony w populacji osób z nadciśnieniem tętniczym częściej współwystępuje OBS. Zależność ta jest szczególnie wyraźnie zaznaczona w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie [4].

Czteroletnia obserwacja chorych z łagodną postacią obturacyjnego bezdechu sennego (AHI 5–15) wykazała, że osoby te mają dwukrotnie większe prawdopodobieństwo rozwoju nadciśnienia tętniczego w porównaniu z dobraną grupą kontrolną [5]. Indeks bezdechów większy lub równy 15 w cytowanym badaniu wiązał się z blisko trzykrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego. Warto zaznaczyć, że nawet pojedyncze bezdechy (AHI 0–5) zwiększały prawdopodobieństwo rozwoju nadciśnienia tętniczego o 42% w porównaniu z osobami z AHI = 0. W badaniu tym wykazano nie tylko związek przyczynowo-skutkowy między bezdechami i nadciśnieniem tętniczym u ludzi, ale także ujawniono, że prawdopodobieństwo rozwoju nadciśnienia zwiększa się wraz z ciężkością OBS. We wcześniejszej pracy — *Wisconsin Sleep Cohort Study*, osoby bez uprzed-

niego rozpoznania OBS, u których w trakcie włączenia do obserwacji wykryto zaburzenia oddychania (AI > 5) miały wyższe wartości ciśnienia tętniczego oraz częściej rozwijało się u nich nadciśnienie tętnicze niż u osób z grupy kontrolnej. Dalsze liczne prace epidemiologiczne udokumentowały ścisłą, liniową korelację pomiędzy liczbą bezdechów czy epizodów hipoksji a wartością ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, zarówno w czasie snu, jak i w okresie czuwania. Powyższa różnica utrzymywała się także przy uwzględnieniu wpływu płci, BMI, obwodu pasa i szyi, ilości spożywanego alkoholu i wypalanych papierosów, jak i wartości ciśnienia tętniczego na początku obserwacji.

Innego rodzaju dowodów związku bezdechów z nadciśnieniem dostarczyły obserwacje dotyczące leczenia OBS [6–8]. W badaniach tych wykazano, że skuteczna eliminacja bezdechów za pomocą aparatu CPAP wiąże się z obniżeniem ciśnienia tętniczego.

Siła związku nadciśnienia tętniczego z zespołem bezdechu sennego maleje z wiekiem [9]. Analiza danych w ramach projektu *Sleep Heart Health Study* wykazała, że OBS jest niezależnie związany z występowaniem nadciśnienia tętniczego u osób w wieku średnim, podczas gdy u osób po 60. roku życia takiej zależności nie obserwuje się.

Powyższe obserwacje przyczyniły się do jednoznacznego stanowiska ekspertów amerykańskich ds. nadciśnienia tętniczego. W szóstym raporcie (JNC VI) sugeruje się, aby wykluczyć bezdech jako przyczynę nadciśnienia opornego na leczenie oraz u wszystkich chorych, którzy nie mają nocnego spadku ciśnienia tętniczego. W swoim ostatnim stanowisku (JNC VII) eksperci rozszerzyli wytyczne i zalecają diagnostykę przesiewową

w kierunku OBS u wszystkich chorych z nadciśnieniem tętniczym i BMI > 27 kg/m<sup>2</sup>.

Również doświadczenia na zwierzętach potwierdzają hipotezę przyczynowo-skutkową zależności pomiędzy OBS a nadciśnieniem tętniczym. Psy poddawane obturacji dróg oddechowych w czasie snu reagowały wzrostem ciśnienia tętniczego w okresie całej doby [10].

### Patogeneza

Pomimo stosowania coraz doskonalszych metod badawczych, mechanizmy tłumaczące związek przyczynowo-skutkowy bezdechów z nadciśnieniem tętniczym nie zostały w pełni poznane. Epizody bezdechów wywołują szereg reakcji ze strony ośrodkowego układu nerwowego, układu krążenia, układu oddechowego oraz układu endokrynnego.

Obserwacje kliniczne i doświadczalne wskazują na kluczową rolę nadmiernej aktywacji układu współczulnego oraz upośledzoną funkcję baro- i chemoreceptorów w patogenezie podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi u osób z OBS. W warunkach fizjologicznych regulacja układu krążenia w okresie nocy zależna jest od fazy snu. W trakcie snu non-REM dochodzi do spadku ciśnienia tętniczego, zwolnienia częstości akcji serca i spadku aktywności układu współczulnego [11]. Średnia wartość ciśnienia tętniczego w okresie nocy jest niższa niż w okresie czuwania. Za normę przyjmuje się spadek ciśnienia tętniczego podczas snu o 10% w stosunku do wartości ciśnienia z okresu dnia, a takich pacjentów określa się mianem „*dippers*”. Warto zauważyć, że każdy typ zaburzeń rytmu ciśnienia tętniczego, także u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zmian narządowych i powikłań typowych dla nadciśnienia tętniczego. Osoby z OBS cechuje brak, bądź niedostateczny spadek ciśnienia tętniczego w okresie snu [12].

Nawracające bezdechy zaburzają architektonikę snu, wpływając na regulację układu krążenia a także generują wiele нефizjologicznych bodźców. Hipoksemia i hiperkapnia, które są naturalnym następstwem bezdechów pobudzają centralne i obwodowe ośrodki chemowrażliwe. W wyniku aktywacji chemoreceptorów dochodzi do zwiększenia wentylacji oraz do wzrostu aktywności współczulnej włókien unerwiających naczynia krwionośne. Najwyższy poziom aktywności współczulnej stwierdza się pod koniec epizodu bezdechu, a rejestrowane wówczas wartości ciśnienia tętniczego mogą przekraczać 250/110 mm Hg, nawet u osób, u których dzienne pomiary ciśnienia nie dają podstaw do rozpoznania nadciśnienia tętniczego.

Wynikiem nawracających bezdechów jest wzrost pracy serca. U podłoża tego mechanizmu leżą zarówno zwiększony opór obwodowy i przyspieszony rytm serca, które są spowodowane nadmierną stymulacją adrenergiczną, ale także niekorzystne zmiany ciśnienia w klatce piersiowej. Obturacja dróg oddechowych przy zachowanej pracy mięśni wdechowych wiąże się z narastaniem ujemnego ciśnienia w klatce piersiowej, co w sposób bezpośredni może zwiększać obciążenie wstępne (wzrost powrotu żylnego) i następne serca.

Należy podkreślić, że wzrost oporu obwodowego naczyń, przyspieszenie rytmu serca oraz wzrost ujemnego ciśnienia w klatce piersiowej prowadzi do zwiększonego zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen. Z kolei realizacja tego zapotrzebowania jest utrudniona ze względu na hipoksję towarzyszącą bezdechom.

Osoby z bezdechami cechuje wyraźnie wzmożona reakcja na hipoksję ze strony układu nerwowego [13]. Fakt ten może wynikać z dysfunkcji chemoreceptorów obwodowych przy prawidłowej reaktywności chemoreceptorów ośrodkowych [14]. Warto odnotować, że osoby z nadciśnieniem tętniczym również cechuje upośledzona funkcja chemoreceptorów obwodowych [15]. Nadmierna odpowiedź autonomiczna na hipoksję w grupie chorych z OBS, jest obecna niezależnie od współwystępującego nadciśnienia tętniczego [16].

Toniczne pobudzenie chemoreceptorów obwodowych powoduje wzrost aktywności adrenergicznej. Osoby z zespołem bezdechu sennego charakteryzuje wysoka aktywność współczulna nie tylko w okresie snu, ale również w czasie czuwania [17], a to w konsekwencji może powodować nadciśnienie tętnicze.

Nadmiernej aktywności układu współczulnego w okresie czuwania u tych chorych towarzyszy wzrost zmienności ciśnienia tętniczego i zmniejszenie zmienności częstości akcji serca. Zmiany te, jak i brak fizjologicznego spadku wartości ciśnienia tętniczego w czasie snu niekorzystnie wpływają na rozwój powikłań narządowych. Obturacyjny bezdech senny jest niezależnie skojarzony z przerostem mięśnia serca [18], zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgu [19, 20] oraz zwiększa ryzyko rozwoju i jest czynnikiem niekorzystnym rokowniczo w chorobie niedokrwiennej serca [21, 22].

Warto wspomnieć prace, które sugerują, że chorych z bezdechami cechuje niezależnie od innych czynników wyższy poziom angiotensyny II i aldosteronu [23]. Nadmierna aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron ściśle wiąże się z patogenezą nadciśnienia tętniczego, jak i z rozwojem powikłań narządowych nadciśnienia.

Zaburzenia oddychania w czasie snu nie tylko bezpośrednio wpływają na hemodynamikę układu krążenia, ale warunkują również niekorzystne zmiany metaboliczne, które mogą przyczyniać się do utrwalenia nadciśnienia tętniczego.

Obturacyjny bezdech senny sprzyja pogorszeniu stopnia otyłości, może powodować lub pogłębiać już istniejące zaburzenia lipidowe i insulinooporność [24]. Przyrost masy ciała u chorych z OBS tłumaczy się nie tylko zmniejszoną aktywnością fizyczną w ciągu dnia spowodowaną nadmierną sennością, ale też hiperinsulinemią i nieprawidłową regulacją przyjmowania pokarmów zależną od wpływu leptyny. Wykazano, że chorzy z OBS mają wyższe stężenie i odmienny rytm dobowy uwalniania leptyny przez adipocyty [25, 26]. Opublikowano również analizę, w której wykazano, że obecność OBS wiąże się z 9-krotnie większym ryzykiem występowania zespołu metabolicznego [27].

Z punktu widzenia chorób układu krążenia, w tym nadciśnienia tętniczego, bardzo ważny jest wpływ bezdechów sennych na proces zapalny. Istnieją prace, które wskazują na zwiększone stężenie białka C-reaktywnego u chorych na OBS [28].

### **Zaburzenia czynności śródbłonna**

W regulacji układu krążenia ważną rolę odgrywa prawidłowa funkcja śródbłonna naczyń, który reguluje szereg czynności hemodynamicznych i związanych z układem krzepnięcia. Przekonujące dane, uzyskane w licznych populacjach pacjentów, w tym także chorych z nadciśnieniem tętniczym, dowodzą, że zaburzenia czynnościowe, przejawiające się niedostatecznym wytwarzaniem tlenu azotu, wyprzedzają powstanie zmian anatomicznych w tętnicach. W przypadku nawracających bezdechów, powtarzająca się hipoksja negatywnie wpływa na zdolność komórek śródbłonna do prawidłowej produkcji tlenu azotu, co bezpośrednio upośledza relaksację naczyń u tych chorych [29].

Innym niekorzystnym efektem zależnym od hipoksji jest zwiększone uwalnianie endoteliny — substancji o bardzo silnych właściwościach wazokonstrykcyjnych [30]. Efekt ten obserwowany w godzinach nocnych wraz z nadmierną aktywacją współczulną układu nerwowego może być odpowiedzialny za brak nocnego spadku ciśnienia tętniczego u tych chorych.

Warto zaznaczyć, że zarówno zwiększone uwalnianie endoteliny, katecholamin, jak i śródbłonkowego czynnika wzrostu VEGF [31] poprzez działanie mitogenne, może wpływać na utrwalenie nadciśnienia tętniczego. Z drugiej strony hipoksja i nawracające zmiany hemodynamiczne podczas

snu wyzwalają mechanizmy wazoprotekcyjne ze strony zarówno śródbłonna, jak i mięśniówki naczyniowej. Jednym z tych adaptacyjnych mechanizmów jest zwiększone uwalnianie peptydu o właściwościach wazodylatacyjnych — adrenomedulliny. Wyższe stężenie adrenomedulliny jest powszechnie spotykane u osób z nadciśnieniem tętniczym, szczególnie w przypadku współistniejących powikłań narządowych [32], ale także może wyprzedzać na kilka lat rozwój nadciśnienia tętniczego [33]. W ubiegłym roku opublikowano wyniki pracy, w której autorzy wykazali zwiększone stężenie tego peptydu również w surowicy osób z OBS, niezależnie od współwystępującego nadciśnienia tętniczego [34]. Najważniejszą informacją jest jednak fakt, że długotrwałe leczenie bezdechów za pomocą aparatów nCPAP prowadzi do normalizacji stężenia adrenomedulliny.

Wyniki dotychczasowych prac dotyczących peptydów wazoaktywnych dostarczają interesujących dowodów, pozwalających lepiej zrozumieć patofizjologię nadciśnienia tętniczego w przebiegu OBS, niemniej problem ten wymaga dalszych badań.

### **Wpływ terapii obturacyjnego bezdechu sennego na ciśnienie tętnicze**

Leczenie OBS za pomocą aparatów wytwarzających dodatnie ciśnienie powietrza w drogach oddechowych (CPAP, *continuous positive airways pressure*) jest najpowszechniejszą, nieinwazyjną i bardzo skuteczną metodą eliminującą bezdechy. W badaniach wykazano, że poza poprawą struktury snu oraz wycofaniem się wszystkich objawów związanych z zespołem, leczenie to również korzystnie wpływa na regulację układu krążenia. Terapia CPAP prowadzi do zmniejszenia napięcia układu współczulnego [35] i obniżenia ciśnienia tętniczego [36]. Eliminacja bezdechów może normalizować stężenie leptyny [37], poprawić insulinooporność [38], zmniejszać aktywność układu renina-angiotensyna [39] oraz stężenie endoteliny [40] w surowicy. Ostatnio opublikowano metaanalizę obejmującą dane pochodzące z 36 kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem CPAP obejmujących 1718 pacjentów, która wskazuje na obniżenie ciśnienia tętniczego w krótkoterminowej obserwacji (*Cochrane Database System Review* 2006; (1) CD001106). Niestety, w piśmiennictwie nie ma publikacji dotyczących odległej skuteczności terapii przy użyciu CPAP, ani danych o wpływie na powikłania kliniczne ze strony układu krążenia.

Leczenie nadciśnienia tętniczego chorych ze współwystępującym OBS obejmuje farmakoterapię

według ogólnych zaleceń oraz eliminację zaburzeń oddychania w czasie snu. Kluczową rolę w terapii OBS u osób otyłych odgrywa redukcja masy ciała, która niezależnie wpisuje się w strategię leczenia NT. Osoby szczupłe, powinny zostać poddane rutynowej ocenie laryngologicznej i ewentualnie zabiegom korygującym drożność górnych dróg oddechowych. Wszyscy pacjenci powinni zostać poinformowani o czynnikach nasilających bezdech w czasie snu (środki nasenne, alkohol przed snem). W przypadku umiarkowanej i ciężkiej postaci OBS powinno się zalecić chorym z nadciśnieniem tętniczym leczenie aparatem CPAP. Doświadczenie z chorymi z OBS jednak uczy, że brak występowania objawów dziennych zespołu (nadmierna senność) wiąże się z istotnie mniejszą motywacją chorego do podjęcia leczenia protezami powietrznymi.

Pewne kontrowersje mogą dotyczyć stosowania niektórych grup leków w terapii nadciśnienia tętniczego u osób z OBS. Z punktu widzenia patofizjologii zaburzeń oddychania, należy pamiętać, że koniec bezdechów może wiązać się z nawracającą bradykardią [41]. Powszechnie stosowane w terapii nadciśnienia tętniczego leki o działaniu chronotropowym ujemnym (np.  $\beta$ -adrenolityki) mogą potencjalnie nasilać ten niebezpieczny efekt. Obserwacje kliniczne chorych z nadciśnieniem i bezdechami nie potwierdzają jednak tego problemu jako istotnego klinicznie.

Opublikowano natomiast nieliczne opracowania dotyczące farmakoterapii nadciśnienia u osób z bezdechami, które wskazują na korzystny efekt działania  $\beta$ -adrenolityków pod względem kontroli wartości ciśnienia tętniczego [42]. Kraiczi wykazał, że efekt hipotensyjny w godzinach nocnych w tej grupie chorych spośród różnych grup leków najsilniej zaznacza się w przypadku stosowania  $\beta$ -adrenolityków [43].

Z kolei model eksperymentalny nadciśnienia tętniczego sugeruje, że blokowanie działania angiotensyny na poziomie receptorów (sartany) hamuje rozwój nadciśnienia tętniczego u szczurów w przebiegu nawracającej hipoksji imitującej bezdech w czasie snu [44]. Należy jednak pamiętać, że hipoksja jest istotnym, lecz nie jedynym czynnikiem patogenetycznym nadciśnienia tętniczego w przebiegu bezdechów sennych.

Opublikowano pojedyncze doniesienia, w których zwrócono uwagę, że stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) u ludzi, w wybranych przypadkach może nasilać zespół obturacyjnego bezdechu sennego. Problem ten jednak dotyczy osób, które w trakcie terapii rozwijają objawy nietolerancji leku w postaci kaszlu [45]. W opisanej sytuacji, ze względu na niezależną konieczność modyfikacji terapii nadciśnienia, wpływ ACEI na bezdech wyjawia się mniej istotny.

## Podsumowanie

Liczne dane wskazują na związek pomiędzy występowaniem obturacyjnego bezdechu sennego oraz zwiększoną zapadalnością na nadciśnienie tętnicze. Stąd nowoczesna diagnostyka nadciśnienia tętniczego powinna w wybranych przypadkach, takich jak oporność na terapię czy współistniejące objawy kliniczne sugerujące OBS, uwzględnić badania przesiewowe w kierunku zaburzeń oddychania. Eliminacja bezdechów za pomocą aparatu CPAP m.in. przywraca prawidłowy sen oraz poprawia kontrolę ciśnienia tętniczego. Dotychczas opublikowane prace dotyczące stosowania poszczególnych grup leków hipotensyjnych u osób z bezdechami nie odpowiedziały jednoznacznie na pytanie, czy należy modyfikować farmakoterapię przeciwnadciśnieniową w tej grupie chorych.

## Piśmiennictwo

1. Bixler E.O., Vgontzas A.N., Lin H.M. i wsp.: Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 2289–2295.
2. Young T., Peppard P., Palta M. i wsp.: Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 1746–1752.
3. Nieto F.J., Young T.B., Bonnie K.L. i wsp., for the Sleep Heart Health Study. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283: 1829–1836.
4. Logan A.G., Perlikowski S.M., Mente A. i wsp.: High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J. Hypertens.* 2001; 19: 2271–2277.
5. Peppard P.E., Young T., Palta M., Skatrud J.: Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1378–1384.
6. Wilcox I., Grunstein R.R., Hedner J.A. i wsp.: Effect of nasal continuous positive airway pressure during sleep on 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16: 539–544.
7. Pepperell J.C., Ramdassingh-Dow S., Crosthwaite N. i wsp.: Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002; 359: 204–210.
8. Becker H.F., Jerrentrup A., Ploch T. i wsp.: Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 68–73.
9. Haas D.C., Foster G.L., Nieto F.J. i wsp.: Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2005; 111: 614–621.
10. Brooks D., Horner R.L., Kozar L.F., Rander-Teixeira C.L., Philipson E.A.: Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 106–109.
11. Somers V.K., Dyken M.E., Mark A.L., Abboud F.M.: Sympathetic nerve activity during sleep in normal humans. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 303–307.

12. Portaluppi F., Provini F., Cortelli P. i wsp.: Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension. *J. Hypertens.* 1997; 15: 1227–1233.
13. Narkiewicz K., van de Borne P.J.H., Montano N., Dyken M., Phillips B.G., Somers V.K.: The contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 97: 943–945.
14. Narkiewicz K., van de Borne P.J., Pesek C.A., Dyken M.E., Montano N., Somers V.K.: Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999; 99: 1183–1189.
15. Trzebski A., Tafil M., Zoltowski M., Przybylski J.: Increased sensitivity of the arterial chemoreceptor drive in young men with mild hypertension. *Cardiovasc. Res.* 1982; 16: 163–172.
16. Tafil-Klawe M., Thiele A.E., Raschke F., Mayer J., Peter J.H., von Wichert W.: Peripheral chemoreceptor reflex in obstructive sleep apnea patients; a relationship between ventilatory response to hypoxia and nocturnal bradycardia during apnea events. *Pneumologie* 1991; 45 (supl. 1): 309–311 [Abstrakt].
17. Carlson J.T., Hedner J., Elam M., Ejnell H., Sellgren J., Wallin B.G.: Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103: 1763–1768.
18. Hedner J., Ejnell H., Caidahl K.: Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnoea. *J. Hypertens.* 1990; 8: 941–946.
19. Mohsenin V.: Sleep-related breathing disorders and risk of stroke. *Stroke* 2001; 32: 1271–1278.
20. Shahar E., Whitney C.W., Redline S. i wsp.: Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 5–6.
21. Peker Y., Kraiczi H., Hedner J., Loth S., Johansson A., Bende M.: An independent association between obstructive sleep apnea and coronary artery disease. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 179–184.
22. Mooe T., Franklin K.A., Holmstrom K., Rabben T., Wiklund U.: Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1910–1913.
23. Moller D.S., Lind P., Strunge B., Pedersen E.B.: Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16 (4): 274–280.
24. Ip M.S., Lam B., Ng M.M., Lam W.K., Tsang K.W., Lam K.S.: Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 670–676.
25. Patel S.R., Palmer L.J., Larkin E.K., Jenny N.S., White D.P., Redline S.: Relationship between obstructive sleep apnea and aurnal leptin rhythms. *Sleep* 2004; 27: 206–210.
26. Ip M.S., Lam K.S., Ho C.: Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118: 580–586.
27. Coughlin S.R., Mawdsley L., Mugarza J.A.: Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 735–741.
28. Shamsuzzaman A.S., Winnicki M., Lanfranchi P. i wsp.: Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462–2464.
29. Kato M., Roberts-Thomson P., Phillips B.G. i wsp.: Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance Vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000; 102: 2607–2610.
30. Phillips B.G., Narkiewicz K., Pesek C.A.: Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J. Hypertens.* 1999; 17: 61–66.
31. Lavie L., Kraiczi H., Hefetz A. i wsp.: Plasma vascular endothelial growth factor in sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive air pressure treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1624–1628.
32. Ishimitsu T., Nishikimi T., Saito Y. i wsp.: Plasma levels of adrenomedullin, a newly identified hypotensive peptide, in patients with hypertension and renal failure. *J. Clin. Invest.* 1994; 94: 2158–2161.
33. Kato J., Kitamura K., Eto T.: Plasma adrenomedullin level and development of hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2006; 20: 566–570.
34. Schulz R., Flototto C., Jahn A. i wsp.: Circulating adrenomedullin in obstructive sleep apnea. *J. Sleep Res.* 2006; 15: 89–95.
35. Narkiewicz K., Kato M., Phillips B.G. i wsp.: Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999; 100: 2332–2335.
36. Becker H.F., Jerrentrup A., Ploch T. i wsp.: Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 68–73.
37. Ip M.S., Lam K.S., Ho C.: Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118: 580–586.
38. Harsch I.A., Schahin S.P., Radespiel-Troger M. i wsp.: Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 156–162.
39. Moller D.S., Lind P., Strunge B., Pedersen E.B.: Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16 (4): 274–280.
40. Phillips B.G., Narkiewicz K., Pesek C.A.: Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J. Hypertens.* 1999; 17: 61–66.
41. Zwillich C., Devlin T., White D. i wsp.: Bradycardia during sleep apnea. Characteristics and mechanism. *J. Clin. Invest.* 1982; 69: 1286–1292.
42. Salo T.M., Kantola I., Voipio-Pulkki L.M.: The effect of four different antihypertensive medications on cardiovascular regulation in hypertensive sleep apneic patients — assessment by spectral analysis of heart rate and blood pressure variability. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 55: 191–198.
43. Kraiczi H., Hedner J., Peker Y., Grote L.: Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide, and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1423–1428.
44. Fletcher E.C., Bao G., Li R.: Renin activity and blood pressure in response to chronic episodic hypoxia. *Hypertension* 1999; 34: 309–314.
45. Cicolin A., Mangiardi L., Mutani R., Bucca C.: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and obstructive sleep apnea. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81: 53–55.