

# Przewlekły stan zapalny — wspólny element patogenetyczny nadciśnienia tętniczego i obturacyjnego bezdechu śródsewnego

Low grade chronic inflammation — common pathogenetic component in arterial hypertension and obstructive sleep apnea

Jerzy Głuszek, Teresa Kosicka

Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

## STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze jest przewlekłą chorobą zapalną. W surowicy krwi chorych z nadciśnieniem częściej stwierdza się leukocytozę, podwyższone stężenia białka ostrej fazy, interleukiny 6, fibrynogenu, czynnika martwicy nowotworów alfa. Wykazano, że naprężenie ścienne w przebiegu nadciśnienia prowadzi do wzrostu stężenia markerów stanu zapalnego. Zaobserwowano także, że wzrost stężenia białka ostrej fazy w surowicy krwi może przyspieszyć rozwój nadciśnienia. W obturacyjnym bezdechu śródsewnym liczne mechanizmy, takie jak często występująca otyłość, aktywacja układu sympatycznego i hipoksja, także powodują rozwój stanu zapalnego. U ponad połowy chorych z obturacyjnym bezdechem śródsewnym stwierdza się nadciśnienie tętnicze, a wśród chorych z opornym na terapię nadciśnieniem bardzo znaczny odsetek stanowią chorzy z bezdechem śródsewnym. Przewlekły stan zapalny w obturacyjnym bezdechu śródsewnym może pogarszać przebieg nadciśnienia tętniczego. U chorych z obturacyjnym bezdechem śródsewnym i znacznym nadciśnieniem wydaje się zatem usprawiedliwiony wybór takich leków hipotensyjnych, które jednocześnie wykazują działanie przeciwzapalne.

*Choroby Serca i Naczyń 2013, 10 (2), 65–71*

**Słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze, obturacyjny bezdech śródsewny, przewlekły stan zapalny, leczenie

## ABSTRACT

Hypertension is low grade inflammation diseases. In the serum of patients with hypertension often found leukocytosis, elevated level of acute phase proteins, interleukin 6, fibrinogen, tumor necrosis factor alpha. It was shown that shear stress in hypertension leads to increased levels of inflammatory markers. It was also observed that the increase in concentration of acute phase proteins in serum may accelerate the development of hypertension. In obstructive sleep apnea frequently occurring obesity, sympathetic activation and hypoxia also cause the development of inflammation. More than half of patients with obstructive sleep apnea suffer from hypertension, and among patients with treatment-resistant hypertension are very significant proportion of patients with sleep apnea. Chronic inflammation in obstructive sleep apnea may worsen hypertension. In patients with obstructive sleep apnea and severe hypertension seems to be so justified the choice of antihypertensive drugs, which also exhibit anti-inflammatory activity.

*Choroby Serca i Naczyń 2013, 10 (2), 65–71*

**Key words:** essential arterial hypertension, obstructive sleep apnea, low grade inflammation, treatment

## Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jerzy Głuszek  
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii  
i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań  
e-mail: jerzygluszek@o2.pl

Nadciśnienie tętnicze często towarzyszy obturacyjnemu bezdechowi śródsennemu. Często przyjmuje ono postać nadciśnienia opornego na terapię hipotensyjną [1, 2]. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że wśród chorych z nadciśnieniem opornym na leczenie hipotensyjne bardzo znaczny odsetek stanowią pacjenci z bezdechem śródsennym. Dotychczas, tłumacząc rozwój nadciśnienia tętniczego u chorych z bezdechem śródsennym, zwracano uwagę na pobudzenie układu sympatycznego, które na pewno jest wspólnym elementem patogenetycznym obu schorzeń [2]. Ostatnio pojawia się coraz więcej prac wskazujących na istotne znaczenie stanu zapalnego rozwijającego się u chorych z obturacyjnym bezdechem śródsennym, nasilającego przebieg nadciśnienia tętniczego.

W przeciwieństwie do nadciśnienia wyodrębnienie obturacyjnego bezdechu śródsennego jako niezależnej jednostki chorobowej nastąpiło stosunkowo niedawno. W 1956 roku wprowadzono termin „zespół Pickwicki”, który miał wiele cech wspólnych z obecnie rozpoznawanym obturacyjnym bezdechem śródsennym. Jung i Kuhlo [3] w latach 60. ubiegłego stulecia wykazali typowe dla tego schorzenia zaburzenia snu. Początkowo jedynym postępowaniem terapeutycznym w zaawansowanej postaci obturacyjnego bezdechu śródsennego było wykonanie tracheotomii. Przełom stanowiło wprowadzenie w 1981 roku techniki pozwalającej na utrzymywanie stałego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP, *continuous positive airway pressure*). Pozwoliło to na istotne złagodzenie dolegliwości chorych i zmniejszenie liczby powikłań związanych z tym schorzeniem.

W badaniach epidemiologicznych i klinicznych wykazano, że obturacyjny bezdech śródsenny jest bardzo częstym schorzeniem w krajach wysoko uprzemysłowionych. Występuje on u 9–15% osób w średnim wieku [4]. Punjabi i wsp. [5] zaobserwowali występowanie obturacyjnego bezdechu śródsennego u 40–60% osób w średnim wieku z nadwagą. W związku z coraz częstszym występowaniem otyłości wśród dzieci i młodzieży ryzyko obturacyjnego bezdechu śródsennego znacznie wzrasta także w tym przedziale wiekowym [6]. W Arabii Saudyjskiej u ponad połowy chorych przyjmowanych na oddziały kardiologiczne z powodu ostrych zespołów wieńcowych stwierdza się objawy obturacyjnego zespołu sennego z częstością występowania bezdechów (AHI, *apnea hypopnea index*) wynoszącą ponad 10 na godzinę [7].

U chorych z obturacyjnym bezdechem śródsennym częściej stwierdza się zaburzenia rytmu i niewydolność serca, udary mózgu, nadciśnienie tętnicze i zwiększoną śmiertelność [8]. Patogeneza powikłań kardiologicznych w przebiegu obturacyjnego zespołu sennego nie została jeszcze w pełni poznana. Bardzo wiele danych wskazuje na związek powtarzających się incydentów hipoksji i powikłań sercowo-naczyniowych. Obturacyjny bezdech śródsenny zwiększa aktywność układu współczulnego, co może nasilać ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych [9]. Powikłania kardiologiczne oraz nadciśnienie tętnicze w przebiegu tego zespołu mogą być także wywołane pobudzeniem układu renina–angiotensyna–aldosteron, stresem oksydacyjnym, zmianami prozakrzepowymi, towarzyszącymi zaburzeniami w gospodarce

lipidowej i węglowodanowej oraz stanem zapalnym nasilającym procesy miażdżycowe [9]. Przewlekły stan zapalny w przebiegu obturacyjnego zespołu sennego ma złożoną patogenezę. Większość chorych z obturacyjnym bezdechem śródsennym charakteryzuje się nadwagą lub otyłością. W przebiegu tych dwóch stanów wykazano zwiększone stężenie markerów zapalnych w surowicy krwi. Zwłaszcza u chorych z zespołem metabolicznym notowano podwyższone stężenie białka ostrej fazy oraz korelację między stężeniem białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) w surowicy krwi a zaawansowaniem otyłości [10, 11].

Dużą wagę przywiązuje się do procesów zapalnych zachodzących w tkance tłuszczowej chorych z zespołem metabolicznym. Aktywowane makrofagi produkują prozapalne adipokiny. Wzrasta stężenie prozapalnych interleukin, między innymi interleukiny 6, interleukiny 17, interleukiny 1beta, a także czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor alpha*) oraz leptyny [12].

Powtarzająca się hipoksja i następca wyrównawcza hiperwentylacja z ponownym utlenowaniem prowadzą do tworzenia licznych wolnych rodników i zwiększonej syntezy prozapalnych cytokin oraz molekuł adhezyjnych, które zaburzają funkcję śródbłonna i przyspieszają procesy miażdżycy naczyń krwionośnych. Od dawna już wiadomo, że hipoksja wywołuje stan zapalny, a obecnie wiadomo również, że stan zapalny nasila hipoksję [13]. Ekspozycja organizmu na niskie stężenie tlenu, na przykład pobyt na dużych wysokościach, u osób nieaklimatyzowanych powoduje obrzęk płuc i mózgu oraz uogólniony stan za-

palny [14]. U doświadczalnych myszy umieszczonych na kilka godzin w atmosferze zawierającej tylko 8% tlenu znacznie wzrasta stężenie cytokin prozapalnych i rozwija się obrzęk płuc [15]. Przedłużająca się hipoksja narządów przeznaczonych do transplantacji prowadzi do rozwoju stanu zapalnego w przeszczepianym narządzie i upośledzenia jego funkcji [16]. Z kolei stan zapalny danego narządu zwiększa jego niedotlenienie. W ostrym uszkodzeniu płuc (*acute lung injury*) liczne komórki zapalne zużywają więcej tlenu, zwiększają hipoksję tego narządu i nasilają śmiertelność w przebiegu tej groźnej jednostki chorobowej [13]. Ostatnie lata przyniosły wiele obiecujących informacji dotyczących patogenetyki stanu zapalnego w przebiegu niedotlenienia, które prawdopodobnie zostaną wykorzystane do syntezy nowych leków. Stan zapalny w przebiegu niedotlenienia jest modyfikowany przez dwa ważne czynniki, a mianowicie przez czynnik indukowany hipoksją typu 1 (HIF-1, *hypoxia-inducible factor-1*) oraz czynnik jądrowy  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B, *nuclear factor-kappaB*) [13, 17]. Czynniki indukowane hipoksją typu 1 silnie stymulują transkrypcję genów dla czynnika wzrostu śródbłonnka naczyńowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) i erytropoetyny. Przyspieszone procesy angiogenezy i erytropoezy zwiększają efektywność wymiany gazowej oraz transportu tlenu do niedotlenionych tkanek obwodowych. Czynniki indukowane hipoksją typu 1 jest rozkładany przez prolylohydroksylazę (PHD, *prolylhydroxylase*) w warunkach dobrego utleniania [18]. Colgan i Taylor [19] wykazali, że podawanie inhibitora PHD o symbolu FG-4497 zmniejsza objawy zapalenia (m.in.

obniża stężenie TNF- $\alpha$ ) i kliniczne objawy zapalenia jelita w doświadczalnie wywołanym zapaleniu jelita grubego. Podobne wyniki badacze ci [20] otrzymali, stosując inny inhibitor PHD. Zachęcające były również rezultaty dotyczące stosowania inhibitorów PHD w redukcji wielkości zawału serca [21, 22]. Wzrost stężenia HIF-1 nasila syntezę pozakomórkowej adenozyiny. Wpływ adenozyiny na stan zapalny odbywa się za pośrednictwem kilku receptorów, z których poznane to: A1AR, A2AAR, A2BAR, A3AR. Wykazano, że u myszy genetycznie pozbawionych działania receptora A1AR nasila się stan zapalny i wzrasta uszkodzenie narządów, prowadząc do zwiększonej śmiertelności. W innych doświadczeniach obserwowano, że antagonisty receptora A2BAR zwiększa nacieki zapalne w płucach, natomiast agonista tego receptora istotnie zmniejsza stan zapalny [23]. Powyższe obserwacje stwarzają możliwość wykorzystania w przyszłości inhibitorów receptorów adenozyiny do ograniczania stanu zapalnego.

W licznych pracach stwierdzono zwiększone stężenie prozapalnych cytokin w surowicy krwi u chorych z obturacyjnym bezdechem śródsewnym [24–28]. W kilku pracach obserwowano nie tylko zwiększone stężenie TNF- $\alpha$ , ale także spadek stężenia tej cytokiny w surowicy krwi po wdrożeniu leczenia za pomocą CPAP. Uważa się, że limfocyty T i monocyty są źródłem zwiększonego stężenia TNF- $\alpha$ . W odniesieniu do obturacyjnego bezdechu śródsewnego Ryan i wsp. [26] stwierdzili istotny związek między wskaźnikiem hipoksji a wzrostem stężenia TNF- $\alpha$ . Czynnikiem ten jest znanym markerem prognostycznym choroby niedokrwiennej i niewydolności serca [29, 30]. Utrzy-

mujące się wysokie stężenie TNF- $\alpha$  u chorych po zawale serca jest także prognostycznym czynnikiem przyszłych zaostrzeń niedokrwienia serca [31]. Interleukina 8, pozostająca pod kontrolą NF- $\kappa$ B, ułatwia adhezję neutrofilów i monocytów od endotelium naczyńowego, wzmacnia stres oksydacyjny i odgrywa istotną rolę w destabilizacji blaszki miażdżycowej. Istotnie wyższe stężenie tej interleukiny u chorych z obturacyjnym bezdechem śródsewnym wykazało wielu autorów [32, 33]. Stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych prowadzi do spadku stężenia interleukiny 8. Rozbieżne są wyniki dotyczące stężenia interleukiny 6 u chorych z obturacyjnym bezdechem śródsewnym. W małych grupach pacjentów z tym schorzeniem początkowo obserwowano wzrost stężenia interleukiny 6, natomiast w późniejszych pracach, obejmujących liczniejsze grupy chorych, nie wykazano zwiększonego stężenia tej interleukiny [34]. Zauważono zaś istotną korelację między rozpuszczalnym receptorem interleukiny 6 a zaawansowaniem obturacyjnego bezdechu śródsewnego [35]. Zwiększone stężenie rozpuszczalnego receptora interleukiny 6 obserwowano także u chorych z ostrym zawałem serca [35]. Interleukina 6 zwiększa syntezę CRP w wątrobie. Można więc się było spodziewać, że stężenie białka ostrej fazy nie będzie zwiększone w obturacyjnym bezdechu śródsewnym. W wielu ostatnio przeprowadzonych badaniach nie wykazano wzrostu stężenia CRP w tym schorzeniu, natomiast było ono zwiększone tylko u chorych z towarzyszącą nadwagą i otyłością [36]. Ponieważ bardzo wielu pacjentów z obturacyjnym bezdechem śródsewnym charakteryzuje się otyłością, tym wła-

śnie można tłumaczyć wcześniejsze prace opisujące wyższe stężenie tego białka u tych chorych. Rozbieżne są również wyniki prac, w których oceniano zachowanie się stężenia CRP po leczeniu za pomocą CPAP. Podczas gdy Steiropoulos i wsp. oraz Yokoe i wsp. obserwowali spadek stężenia CRP po omawianej terapii, inni autorzy nie dowiedli wpływu tego leczenia na stężenia CRP [37–39]. W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano istotny związek między stopniem zaawansowania obturacyjnego bezdechu śródśennego a stężeniami cząsteczek adhezji międzykomórkowej typu 1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*) i L-selektyny [40]. Co więcej, trwająca miesiąc terapia CPAP znacznie zmniejszała stężenie ICAM-1 [41].

Również nadciśnienie tętnicze od dawna jest uważane za chorobę zapalną o stosunkowo małej aktywności. Uważa się, że zarówno nadciśnienie — poprzez naprężenie styczne — sprzyja syntezie czynników zapalnych, jak i istniejące już czynniki zapalne zwiększają wysokość ciśnienia tętniczego. Ważna rola w rozwoju stanu zapalnego u chorych z nadciśnieniem tętniczym przypada układowi renina–angiotensyna–aldosteron. Wykazano, że angiotensyna II zwiększa syntezę interleukiny 6, która z kolei pobudza wytwarzanie CRP w wątrobie [42]. Ponadto angiotensyna II zwiększa aktywność NF- $\kappa$ B i przyspiesza powstanie nacieków makrofagów. Wiele obserwacji wskazuje, że NF- $\kappa$ B jest głównym mediatorem, poprzez który angiotensyna II zwiększa stres oksydacyjny i adhezję cytokin do śródbłonna. Jednakże CRP obniża ekspresję syntazy tlenku azotu (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*), co prowadzi do zmniejszonego

uwalniania tlenku azotu i upośledzenia funkcji śródbłonna, zwiększonego napięcia mięśni gładkich naczyń krwionośnych i wzrostu wartości ciśnienia tętniczego [43]. Zwiększone stężenie CRP potęguje także działanie receptora AT1 w ścianie naczyń krwionośnych, a to prowadzi do wzrostu ciśnienia. Udowodniono, że dodanie rekombinowanego CRP do komórek śródbłonna człowieka zwiększa aktywność endoteliny 1 (ET1) — bardzo silnego związku zwężającego naczynia krwionośne [44]. Nadciśnienie tętnicze charakteryzuje się zwiększonym stopniem insulinooporności. W tym kontekście interesujące jest, że wykładniki stanu zapalnego korelują także ze stopniem insulinooporności, a niektóre leki przeciwzapalne zwiększają insulinooporność [45, 46]. Stan zapalny zwiększa również sztywność naczyń krwionośnych uważaną za wczesny marker zmian miażdżycowych. Bezpośrednią zależność między sztywnością naczyń a stężeniem interleukiny 18 u osób z zespołem metabolicznym wykazali między innymi Troseid i wsp. [47]. Pojawiły się również prace sugerujące zapalną etiologię nadciśnienia tętniczego. Wśród nich należy wymienić obserwację Sesso i wsp. [48] obejmującą 20 525 kobiet, u których oznaczono stężenie CRP w surowicy krwi [48]. W ciągu 7 lat u 5365 kobiet rozwinęło się nadciśnienie tętnicze. Mimo uwzględnienia czynników zakłócających, takich jak: wiek, wskaźnik masy ciała, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej, współistniejące schorzenia w wywiadzie rodzinnym, nałóg palenia tytoniu, utrzymywała się istotna zależność między wyjściowym stężeniem CRP w surowicy krwi a późniejszym rozwojem nadciśnienia tętniczego. U kobiet z grupy

z podwyższonym stężeniem CRP ryzyko wystąpienia nadciśnienia było o 52% wyższe niż u kobiet z niskim stężeniem tego białka. Zatem przewlekły stan zapalny w przebiegu obturacyjnego bezdechu śródśennego może nasilać istniejące nadciśnienie tętnicze, a nie można wykluczyć, że nawet inicjuje wzrost ciśnienia. Zarówno nadciśnienie tętnicze, jak i stan zapalny przyspieszają powikłania sercowo-naczyniowe związane z obturacyjnym bezdechem śródśennym. Stan zapalny nasila bowiem rozwój procesu miażdżycowego i, jak wiadomo, jest obecnie istotnym elementem wszystkich jego etapów. Wykazano między innymi, że zwiększone stężenie CRP aktywuje komplement, czynnik aktywujący płytki i cytokiny oraz stymuluje leukocyty do uwalniania wolnych rodników. Białko ostrej fazy zwiększa ekspresję molekuł adhezyjnych. Obecność CRP jest mediatorem zwiększonego wychwytu lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) do komórek piankowych. Zaobserwowano także, że CRP sprzyja destabilizacji płytek miażdżycowych [49]. Ostatnie metaanalizy z 2010 roku wskazują, że zwiększone stężenie CRP w surowicy krwi jest niezależnym istotnym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca, pierwszego zawału, jak również kolejnych zawałów serca [50]. Trzy lata temu ukazała się praca dokumentująca częstszą restenozę naczyń wieńcowych u chorych z podwyższonym stężeniem CRP w surowicy krwi [51]. W wielu pracach wykazano także, że przewlekły stan zapalny (dokumentowany m.in. obecnością wyższego stężenia CRP w surowicy krwi) jest ważnym czynnikiem ryzyka zarówno pierwszego, jak i ponownego udaru mózgu [52].



Terapia obturacyjnego bezdechu śródsewnego powinna więc obejmować nie tylko zapewnienie drożności górnych dróg oddechowych, ograniczenie współistniejącej często otyłości, nadciśnienia tętniczego i hiperlipidemii, lecz także niwelowanie stanu zapalnego. Wzmocniona aktywność fizyczna zmniejsza natężenie stanu zapalnego, prawdopodobnie wywołując obniżenie stężenia leptyny i wzrost stężenia adiponektyny [53]. Korzystna jest dieta wysokobłonnikowa z dużą zawartością witaminy E, natomiast 2-tygodniowa dieta wzbogacona o dużą zawartość witaminy C nie wpływała na stężenie białka ostrej fazy [54]. Wiele leków stosowanych zarówno w nadciśnieniu tętniczym, jak i w hiperlipidemii istotnie ogranicza natężenie stanu zapalnego. Sugeruje się, że beta-adrenolityki obniżają stężenie interleukiny 6, a więc także CRP. Stopień działania przeciwzapalnego beta-adrenolityków jest jednak zróżnicowany. Propranolol w dawce 60 mg/dobę obniża stężenie CRP w surowicy krwi tylko o 12%, natomiast karwedilol w dawce 20 mg/dobę po 6 miesiącach powodował spadek stężenia CRP aż o 73% [55, 56]. Zróżnicowane jest również przeciwzapalne działanie inhibitorów konwertazy angiotensyny. Enalapril i trandolapril nie zmniejszają natężenia stanu zapalnego, natomiast ramipril, lisinopril i fosinopril istotnie obniżają stężenie CRP [55]. Spośród sartanów tylko losartan jest pozbawiony działania przeciwzapalnego [55, 57]. Stosunkowo silny wpływ przeciwzapalny wywierają telmisartan i walsartan. Hydrochlorotiazyd nasila stan zapalny i z tego powodu powinien być zastąpiony spironolaktonami, które istotnie zmniejszają natężenie stanu zapalnego [55, 58]. Ostatnio

wykazano, że stosowanie spironolaktonów w obturacyjnym zespole śródsewnym jest szczególnie wskazane, a korzystny mechanizm działania tych leków wykracza poza efekt przeciwzapalny. Pratt-Ubuana i wsp. zaobserwowali istotną korelację między stężeniem aldosteronu w surowicy krwi a zaawansowaniem obturacyjnego bezdechu śródsewnego [59]. Hiperaldosteronizm powoduje retencję wody w organizmie i obrzęk śluzówek górnych dróg oddechowych utrudniających pasaż powietrza. Gaddam i wsp. [58], podając przez 8 tygodni 50 mg spironolaktonu/dobę chorym z obturacyjnym bezdechem śródsewnym i nadciśnieniem tętniczym, już leczonym inhibitorem konwertazy angiotensyny i tiazydami, zaobserwowali nie tylko istotny spadek ciśnienia tętniczego, lecz także prawie 50-procentowe zmniejszenie liczby przypadków bezdechów i znaczne zmniejszenie hipoksji. Niedihydropirydynowe leki z grupy antagonistów wapnia (diltiazem, werapamil) obniżają stężenie CRP o 10–20%. Z kolei amlodipina nie wykazuje żadnego działania przeciwzapalnego [55]. Korzystnie na przewlekły stan zapalny wpływają statyny i fenofibraty. Simwastatyna i prawastatyna obniżają stężenie białka ostrej fazy o około 20%, zaś duże dawki atorwastatyny — o około 45% [55]. Połączenie statyn i ezetimibu nasila działanie przeciwzapalne. Jeszcze silniejszy wpływ przeciwzapalny wywierają fenofibraty. Coban i Sari [60] wykazali bardzo duży, bo 80-procentowy, spadek stężenia CRP po trwającej 3 miesiące terapii fenofibratem w dziennej dawce wynoszącej 200 mg. Należy podkreślić, że stopień działania przeciwzapalnego statyn nie koreluje z ich działaniem obniżającym stężenie lipidów w su-

rowicy krwi. Korzyści z obniżenia natężenia stanu zapalnego w wyniku stosowania statyn są wielokierunkowe. Od kilku lat wiadomo, że statyny zmniejszają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u osób z prawidłowym stężeniem cholesterolu, ale z podwyższonym stężeniem CRP w surowicy krwi. Ostatnio coraz częściej publikowane są prace, w których wykazuje się istotne zmniejszenie liczby przypadków zapaleń płuc, a także zaostrzeń w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc u pacjentów stosujących statyny [61, 62].

Podstawową terapią obturacyjnego bezdechu śródsewnego jest zastosowanie w godzinach nocnych aparatu do utrzymywania CPAP. Terapia ta istotnie poprawia przebieg schorzenia, zmniejsza senność w ciągu dnia, polepsza jakość życia i przede wszystkim zmniejsza częstość powikłań sercowo-naczyniowych. Niestety, wpływ CPAP na wartości ciśnienia tętniczego jest nieznaczny. Według metaanalizy Alajmi i wsp. [63] ciśnienie skurczowe po zastosowaniu CPAP obniża się o 3 mm Hg, a ciśnienie rozkurczowe — o 2 mm Hg. Sukmarova i wsp. [64] badali skuteczność terapii hipotensyjnej u chorych z obturacyjnym bezdechem śródsewnym i zauważyli, że mimo podawania walsartanu, amlodipiny i hydrochlorotiazydów oraz terapii CPAP normalizację ciśnienia osiągnięto zaledwie u 42% chorych, czyli u znacznie mniejszego odsetka niż w przypadku chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Wyniki badań dotyczących wpływu CPAP na markery stanu zapalnego są rozbieżne. Jednak w opublikowanej w ubiegłym roku metaanalizie Friedman i wsp. [65] dowiedli, że stosowanie CPAP obniża stężenie CRP

o 17% (tj. o 0,485 mg/dl) i redukcja ta okazała się istotna statystycznie.

Można podejrzewać, że wzmożony stan zapalny u chorych z obturacyjnym bezdechem śródseptycznym nasila wzrost ciśnienia tętniczego i utrudnia jego terapię. Dobór leków hipotensyjnych, które wykazują również silnie wyrażone działanie przeciwzapalne, być może, ułatwi uzyskanie normalizacji ciśnienia tętniczego. Do takich leków należą między innymi inhibitory aldosteronu, których korzystny wpływ opisano wcześniej. Konieczne są jednak dalsze długofalowe badania, które pomogą zweryfikować powyższe hipotezy.

#### PIŚMIENNICTWO

- Logan A.G., Perlikowski S.M., Mente A. i wsp. High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug-resistant hypertension. *J. Hypertens.* 2001; 19: 2271–2277.
- Parati G.; on behalf of the EU COST ACTION. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: Joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST ACTION B26 on Obstructive Sleep Apnea. *J. Hypertens.* 2012; 30: 633–646.
- Jung R., Kuhlo W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep in the Pickwick syndrome. *Prog. Brain Res.* 1965; 18: 140–159.
- Ferini-Strambi L., Castronovo C. Epidemiology of sleep apnea syndrome. *Minerva Med.* 2004; 95: 187–202.
- Punjabi N.M., Sorkin J.D., Katzell L.I. i wsp. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 677–682.
- Udomittipong K., Chierakul N., Ruttanaumpawan P. i wsp. Severe obesity is a risk factor for severe obstructive sleep apnea in obese children. *J. Med. Assoc. Thai.* 2011; 94: 1346–1351.
- Bahammam A.S. Prevalence and time-course of sleep-disordered breathing in patients with acute coronary syndrome. *Sleep Med.* 2007; 8: 787.
- Foresman B.H., Gwartz P.A., McMahon J.P. Cardiovascular disease and obstructive sleep apnea: implication for physicians. *JAMA* 2000; 100: 360–369.
- McNicholas W.T. Obstructive sleep apnea and inflammation. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2009; 51: 392–399.
- Guldiken S., Demir M., Arkan E. i wsp. The levels of circulating markers of atherosclerosis and inflammation in subjects with different of body mass index: soluble CD40 ligand and high-sensitivity C-reactive protein. *Thromb. Res.* 2007; 119: 79–84.
- Nakamura H., Ito H., Egami Y. Waist circumference is the main determinant of elevated C-reactive protein in metabolic syndrome. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008; 79: 330–336.
- Elks C.M., Francis J. Central adiposity, systemic inflammation, and metabolic syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.* 2010; 12: 99–104.
- Eltzschig H.K., Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 656–665.
- Hartmann G., Tschöp M., Fischer R. High altitude increases circulating interleukin-1 receptor antagonist and C-reactive protein. *Cytokine* 2000; 12: 246–252.
- Rosenberger P., Schwab J.M., Mirakaj V. Hypoxia-inducible factor-dependent induction caused by hypoxia. *Nat. Immunol.* 2009; 10: 195–202.
- Krüger B., Krick S., Dhillon N. Donor Toll-like receptor 4 contributes to ischemia and reperfusion injury follow in human kidney transplantation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009; 106: 3390–3395.
- Kaelin W.G., Ratcliffe P.J. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway. *Mol. Cell.* 2008; 30: 393–402.
- Koeppen M., Eckle T., Eltzhig H.K. The hypoxia-inflammation link and potential drug targets. *Curr. Opin. Anesthesiol.* 2011; 24: 363–369.
- Colgan S.P., Taylor C.T. Hypoxia; an alarm signal during intestinal inflammation. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 7: 281–287.
- Taylor C.T., Colgan S.P. Hypoxia and gastrointestinal disease. *J. Mol. Med.* 2007; 85: 1295–1300.
- Eckle T., Kohler D., Lehmann R. Hypoxia-inducible factor-1 is central to cardioprotection: a new paradigm for ischemic preconditioning. *Circulation* 2008; 118: 166–175.
- Eckle T., Grenz A., Kohler D. Systematic evaluation of a novel model for cardiac ischemic preconditioning in mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 291: 2533–2540.
- Eckle T., Grenz A., Laucher S. i wsp. A2B adenosine receptor signaling attenuates acute lung injury by enhancing alveolar fluid clearance in mice. *J. Clin. Invest.* 2008; 118: 3301–3315.
- Lui M.M., Lam J.C., Mak H.K. i wsp. C-reactive protein in associated with obstructive sleep apnea independent of visceral obesity. *Chest* 2009; 135: 950–956.
- Güven S.F., Turkkan M.H., Ciftci T.U., Erdogan Y. The relationship between high-sensitivity C-reactive protein levels and the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2012; 16: 217–221.
- Ryan S., Taylor C.T., McNicholas W.T. Predictors of elevated nuclear factor kappa B-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 824–830.
- Ciftci T.U., Kokturk O., Bukan N. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine* 2004; 28: 87–91.
- Minoguchi K., Tazaki T., Yokoe T. Elevated production of tumor necrosis factor-alpha by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004; 126: 1473–1479.
- Skoog T., Dichtl W., Boquist S. Plasma tumour necrosis factor-alpha and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. *Eur. Heart J.* 2002; 23: 376–383.
- Cesari M., Penninx B.W., Newman A.B. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events; results from the Health ABC study. *Circulation* 2003; 108: 2317–2322.
- Ricker P.M., Rifai N., Pfeffer M. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2149–2153.
- Alzoghbi M.A., Bahammam A.S. Lipid peroxides, superoxide dismutase and circulating IL-8 and GCP-2 in patients with severe obstructive sleep apnea; a pilot study. *Sleep Breath* 2005; 9: 119–126.
- Ohga E., Tomita T., Wada H. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8 and MCP-1. *J. Appl. Physiol.* 2003; 94: 179–184.
- Vgontaz A.N., Zoumakis E., Lin H.M. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 4409–4413.
- Ueda K., Takahashi M., Ozawa K. Decreased soluble interleukin-6 receptor in patients with acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 1999; 138: 908–915.
- Taheri S., Austin D., Lin L. Correlates of serum C-reactive protein (CRP)-no association with sleep duration or sleep disordered breathing. *Sleep* 2007; 30: 991–996.
- Steiropoulos P., Tsara V., Nena E. Effect of continuous positive airway pressure treatment on serum cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2007; 132: 843–851.
- Yokoe T., Minoguchi K., Matsuo H. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003; 107: 1129–1134.
- Akashiba T., Akahoshi T., Kawahara S. Effects of long-term nasal continuous positive airway pressure on C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern. Med.* 2005; 44: 899–900.
- Ohga E., Nagase T., Tomita T. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1 and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. *J. Appl. Physiol.* 1999; 87: 10–14.
- Chin K., Nakamura T., Shimizu K. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am. J. Med.* 2000; 109: 562–567.

42. Kranzhofer R., Schmidt J., Pfeiffer C.A. i wsp. Angiotensin induced inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 1623–1629.
43. Venugopal S.K., Devaraj S., Yuhanna I., Shaul P., Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 17: 1439–1441.
44. Devaraj S., Xu D.Y., Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003; 107: 398–404.
45. Gonzalez-Gay M.A., De Matias J.M., Gonzalez-Juanatey C. i wsp. Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2006; 24: 83–86.
46. Schwarz V. Inflammation as a factor of the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Ter. Arkh.* 2009; 81: 74–89.
47. Troseld M., Seljeflot I., Weiss T.W., Klemsdal T.O. Arterial stiffness is independently associated with interleukin-18 and components of the metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2010; 209: 337–339.
48. Sesso H.D., Buring J.E., Rifai N., Blake G.J., Ridker P.M. C-reactive protein and risk of developing hypertension. *JAMA* 2003; 290: 2945–2951.
49. Jialal I., Devaraj S., Venugopal S.K. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004; 44: 6–11.
50. He L.P., Tang X.Y., Ling W.H., Chen W.Q., Chen Y.M. Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndromes: a meta-analysis of longitudinal studies. *Heart* 2010; 96: 339–346.
51. Li J.J., Ren Y., Chen K.J. i wsp. Impact of C-reactive protein on in-stent restenosis: a meta-analysis. *Tex. Heart Inst. J.* 2010; 37: 49–57.
52. Elkind M.S.V. Inflammatory markers and stroke. *Curr. Cardiol. Rep.* 2009; 11: 12–20.
53. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. i wsp. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499–511.
54. Fumeron C., Nguyen-Khoa T., Saltiel C. Effects of oral vitamin C supplementation on oxidative stress and inflammation status in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 1871–1879.
55. Prasad K. C-reactive protein (CRP)-lowering agents. *Cardiovasc. Drug Rev.* 2006; 24: 33–50.
56. Moser M., Frishman W. Results of therapy with carvedilol, a beta-blocker vasodilator with antioxidant properties, in hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 15S–22S.
57. Tan K., Chow W.-S., Wong Y., Shiu S., Tam S. Effect of losartan on plasma C-reactive protein in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 2002; 25: 1254–1255.
58. Gaddam K., Pimenta E., Thooma S.J. i wsp. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J. Human Hypertens.* 2010; 24: 532–537.
59. Pratt-Ubuana M.N., Nishizaka M.K., Boedefeld R.L. i wsp. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007; 131: 453–459.
60. Coban E., Sari R. The effect of fenofibrate on the level of high sensitivity C-reactive protein in dyslipemic obese patients. *Endocr. Res.* 2004; 30: 343–349.
61. Blamoun A.I., Batty G.N., DeBari V.A. i wsp. Statins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study. *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62: 1373–1378.
62. Novack V., MacFadyen B.A., Malhorta A. i wsp. The effect of rosuvastatin on incident pneumonia: results from the JUPITER trial. *CMAJ* 2012; 17: 184–187.
63. Alajmi M., Mulgrew A.T., Fox J. i wsp. Impact of continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung* 2007; 185: 67–72.
64. Sukmarova Z.N., Litvin A., Chazova I.E., Rogoz A.N. Efficacy of combined treatment of patients with severe obstructive sleep apnea and arterial hypertension of the second and third degree. *Ter. Arkh.* 2011; 83: 61–66.
65. Friedman M., Samuelson C.G., Hamilton C. i wsp. Effect of continuous positive airway pressure on C-reactive protein level in sleep apnea: a meta-analysis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2012; 147: 423–433.