

Terapia nadciśnienia tętniczego u pacjenta z obturacyjnym bezdechem sennym

Treatment of arterial hypertension in obstructive sleep apnea patient

Filip M. Szymański

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Obturacyjny bezdech senny (OSA, *obstructive sleep apnea*) jest schorzeniem, które niekorzystnie wpływa na funkcjonowanie całego organizmu. Najbardziej zauważalny jest jednak związek OSA z ryzykiem sercowo-naczyniowym, a zwłaszcza ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego i jego niekorzystnych powikłań. Współwystępowanie OSA u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym utrudnia osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia, a także wymusza modyfikację leczenia. Wybierając lek hipotensyjny, który będzie korzystny u pacjenta z OSA, należy preferować molekuły, które poza skutecznością cechują się także możliwością redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. Jedną z takich molekuł jest ramipril.

Forum Medycyny Rodzinnej 2015, tom 9, nr 3, 185–190

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, obturacyjny bezdech senny, ramipril

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea (OSA) is a disease that affects the functioning of the whole body. The most important consequence of OSA, is its connection with cardiovascular risks, especially the risk of hypertension and its adverse complications. The coexistence of OSA in a patient with hypertension makes it difficult to achieve the target pressure, and forces a modification of treatment. When choosing an anti-hypertensive agent, beneficial in patients with OSA, we should prefer molecules that besides efficiency are also characterized by the ability to reduce cardiovascular risk. One of these molecules is ramipril.

Forum Medycyny Rodzinnej 2015, vol 9, no 3, 185–190

key words: arterial hypertension, obstructive sleep apnea, ramipril

OBTURACYJNY BEZDECH SENNY A CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego, takich jak nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, zawał serca, udar mózgu, niewydolność serca czy zaburzenia rytmu serca

jest pochodną bardzo wielu czynników. Schorzenia i uwarunkowania biologiczne nazywane czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego obejmują bardzo szeroką grupę jednostek klinicznych. Poczynając od najlepiej poznanych i wielokrotnie już opisywanych klasycznych

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Filip M. Szymański
I Katedra i Klinika Kardiologii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa
tel.: (+48) 022 599-19-58
faks: (+48) 022 599-19-57
e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl

Copyright © 2015 Via Medica
ISSN 1897-3590

czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, które nie poddają się modyfikacji: wieku, płci, wywiadu rodzinnego i uwarunkowań genetycznych, poprzez klasyczne modyfikowalne czynniki ryzyka — dyslipidemię, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę — aż do później opisanych, tak zwanych nowych lub nieklasycznych czynników ryzyka. Do ostatnich z wymienionych grup zaliczane są takie czynniki, jak zaburzenia psychologiczne — w tym stres, depresja oraz zaburzenia lękowe, czynniki środowiskowe — narażenie na zanieczyszczenia powietrza lub hałas, a także schorzenia, które do niedawna nie były łączone z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Jedną z tych ostatnich chorób jest na przykład obturacyjny bezdech senny (OSA, *obstructive sleep apnea*).

Obturacyjny bezdech senny jest schorzeniem polegającym na wielokrotnych, okresowych przerwach lub spłyceniach oddychania występujących w nocy, które powodowane są zapadaniem się części miękkich gardła i jamy ustnej, co powoduje zmniejszenie przepływającego strumienia powietrza. Powtarzalne epizody zaburzeń oddychania w nocy łączą się z aktywacją współczulną, wielokrotnymi, krótkotrwałymi, spadkami saturacji, wahaniami częstości akcji serca oraz wzrostami wartości ciśnienia tętniczego [1, 2]. Epizody OSA powodują także wielokrotne wybudzenia ze snu w nocy, a także łączą się z przewlekłą hipowentylacją i hipoksją, co nie tylko wpływa niekorzystnie na homeostazę ustroju — wzrost parametrów stanu zapalnego, zmiany w śródbłonku naczyniowym oraz w sztywności tętnic, będące przyczyną dalszego wzrostu ryzyka innych chorób, takich jak na przykład zaburzenia potencji, które sumując się z OSA dodatkowo pogarsza rokowanie pacjentów. Stało się to nawet podstawą do opisanego OSAFED — *Obstructive Sleep Apnea, Atrial Fibrillation, Erectile Dysfunction*, a jego

wprowadzenie do praktyki klinicznej ma na celu spopularyzowanie wiedzy na temat występowania omawianych czynników ryzyka w populacji ogólnej [3–5]. Współczynnik występowania OSA w populacji ogólnej wynosi między 9 a 24%, istotnie częściej schorzenie to występuje u mężczyzn, osób w starszym wieku oraz otyłych [6].

W kontekście OSA najważniejszy jest jednak jego związek z ryzykiem sercowo-naczyniowym. Po pierwsze, pacjenci z OSA częściej są otyli, co łączy się z podwyższoną częstością występowania zaburzeń metabolicznych, a więc dyslipidemii i zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Po drugie, samo zaburzenie podwyższa częstość występowania niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych. Lista schorzeń, których związek z OSA został udowodniony w badaniach klinicznych obejmuje: niewydolność serca, chorobę niedokrwinną serca, zawał serca, zaburzenia rytmu serca, udar mózgu, nadciśnienie płucne, przewlekłą chorobę nerek, zaburzenia potencji, zwiększoną krzepliwość krwi, stres oksydacyjny, przewlekły stan zapalny, ale także zwiększoną częstość wypadków komunikacyjnych [1]. Istotne znaczenie przypisuje się przede wszystkim OSA w kontekście nadciśnienia tętniczego. Obturacyjny bezdech senny zwiększa średnie wartości ciśnienia tętniczego, powoduje istotny wzrost wartości ciśnienia w czasie snu, co wiąże się bardzo często z brakiem jego adekwatnego spadku w godzinach nocnych, zmniejszoną zmiennością wartości ciśnienia, a co szczególnie istotne — także z podwyższoną częstością występowania opornego nadciśnienia tętniczego [7].

OBTURACYJNY BEZDECH SENNY W PATOGENEZIE NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Obturacyjny bezdech senny stanowi jedną z głównych przyczyn występowania opornego nadciśnienia tętniczego. W populacji ogólnej pacjentów z nadciśnieniem tętniczym częstość występowania zaburzenia wynosi około 30–50% [8]. U pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym — czyli tych,

u których nie udaje się osiągnąć prawidłowej kontroli wartości ciśnienia tętniczego przy stosowaniu ≥ 3 leków hipotensyjnych w odpowiednich dawkach (w tym diuretyku) — częstość występowania zaburzenia wynosić będzie nawet 80% [9]. Również analizując częstość występowania podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów z OSA, można zauważyć, że nadciśnienie tętnicze od umiarkowanego do ciężkiego obecne jest u 46–53% tych chorych [10]. Co oznacza, że występowanie OSA zwiększa ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego ponad 3-krotnie [11]. U pacjentów, u których pomiary wartości ciśnienia tętniczego wykonywane były za pomocą 24-godzinnego automatycznego monitorowania wartości ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) obserwowano także zmieniony dobowy profil wartości ciśnienia tętniczego. W warunkach prawidłowych w godzinach snu wartości ciśnienia tętniczego powinny być mniejsze o 10–20% niż te rejestrowane w czasie czuwania. Taki dobowy profil określa się mianem *dipper*. W przypadku spadków mniejszych niż 10% mówi się o pacjentach typu *non-dipper*, a gdy wartości w nocy są wyższe niż w ciągu dnia, osoby takie określa się mianem *riser* [12]. Pacjenci *non-dipper* oraz *riser* cechują się podwyższonym ryzykiem zarówno występowania powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego, jak również gorszym rokowaniem sercowo-naczyniowym [13, 14].

U pacjentów z OSA z racji występowania zaburzeń oddychania w czasie snu dobowy profil wartości ciśnienia tętniczego ulega znacznym zaburzeniom. W grupie z łagodną postacią OSA do ciężkiej niekorzystny dobowy profil ciśnienia tętniczego występuje u nawet 84% pacjentów [15]. Również u pacjentów z nowo rozpoznany OSA, którzy wyjściowo mieli prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego, w długotrwałej obserwacji widoczne jest podwyższone ryzyko wystąpienia profilu *non-dipper* [16].

Badania eksperymentalne dotyczące ustalenia mechanizmów odpowiedzialnych za ob-

serwowane zależności pokazały, że związek między OSA i nadciśnieniem tętniczym jest dwukierunkowy. Z jednej strony, począwszy od mechanizmów opierających się o aktywację układów współczulnego oraz renina-angiotensyna-aldosteron, poprzez stres oksydacyjny i jak również dysfunkcję śródbłonka można przypuszczać, że OSA jest przyczyną nadciśnienia tętniczego [17]. Z drugiej strony, istotne wzrosty wartości ciśnienia tętniczego w nocy mogą powodować obniżenie napięcia mięśni górnych dróg oddechowych. Opiswane zjawisko równocześnie ze zjawiskiem przeciążenia płynowego oraz wzrostu objętości przestrzeni płynowych w górnych partiach ciała podczas snu obserwowane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obrzęku gardła i mogą tłumaczyć indukowanie OSA przez nadciśnienie tętnicze [18, 19].

Obturacyjny bezdech senny jest również jedną z głównych przyczyn występowania opornego nadciśnienia tętniczego. Szacuje się, że wśród pacjentów z rozpoznaną powyższą formą nadciśnienia tętniczego OSA występuje u około 71–83% przypadków [20, 21]. Trzeba w tym miejscu zwrócić uwagę, że czyni to z OSA przyczynę nadciśnienia tętniczego istotnie częstszą niż hiperaldosteronizm, którego rola w leczeniu opornych form nadciśnienia tętniczego wydaje się znacznie bardziej doceniana przez klinicystów, a który dotyka jedynie 5,6% pacjentów z tą chorobą. Również rozpatrując ryzyko wystąpienia OSA u pacjentów z uprzednio rozpoznany nadciśnieniem tętniczym, można zauważyć, że w tej grupie pacjentów jest ono 2,5-krotnie większe niż w zdrowej populacji. Oporne nadciśnienie tętnicze wiąże się z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań nadciśnienia tętniczego. Stało się to podstawą opisanego związku opornego nadciśnienia tętniczego z OSA w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) oraz Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH,

European Society of Hypertension) oraz konsensusie *Professional Education Committee of Council for High Blood Pressure Research* przy *American Heart Association (AHA)* [22, 23]. W dokumentach tych zwrócono również uwagę na monitorowanie pacjentów pod kątem OSA oraz na jego wpływ na odporne nadciśnienie tętnicze. Wytyczne nie są jednak zgodne w odniesieniu do redukcji wartości ciśnienia tętniczego związanej z leczeniem OSA. Z jednej strony pokazują one, że urządzenia zapewniające ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (CPAP, *continuous positive airway pressure*), wtłaczając do dróg oddechowych powietrze, zapobiegają ich zapadaniu się, redukując nasilenie OSA, a także zmniejszają ryzyko powikłań OSA. Niemniej jednak wytyczne odnoszące się do redukcji wartości ciśnienia tętniczego przy użyciu CPAP mówią, że samo urządzenie nie jest na tyle skuteczne, jak mogłoby wynikać z mechanizmu jego działania. Część badań wskazuje, że zastosowanie aparatu CPAP redukuje wartości ciśnienia tętniczego jedynie o średnio 2 mm Hg [24]. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że między wspomnianymi badaniami istnieją znaczne różnice w doborze grup badanych i metodyce pracy. Niemniej także w metaanalizach dotyczących wielu badań obejmujących wpływ CPAP na wartości ciśnienia tętniczego wydaje się dominować przekonanie, że leczenie samym CPAP nie zmniejsza istotnie wartości ciśnienia tętniczego, ale dołączenie go do optymalnej terapii hipotensyjnej jest bardzo istotne [24].

JAKI LEK HIPOTENSYJNY WYBRAĆ U PACJENTA Z OBTURACYJNYM BEZDECHEM SENNYM?

Obecnie nie ma jednoznacznych wytycznych zalecających stosowanie konkretnej substancji czy grupy leków hipotensyjnych u pacjentów z OSA. Wybierając lek hipotensyjny w tej grupie pacjentów, należy wziąć pod uwagę kilka czynników — musi to być lek zapewniający skuteczność, bezpieczeństwo oraz dodatkową ochronę poza hipotensyjną.

Inhibitory konwertazy angiotensyny są obecnie jedną z najczęściej stosowanych grup leków hipotensyjnych, wynika to z faktu, że poza redukcją wartości ciśnienia tętniczego powodują one korzystny wpływ na funkcję śródbłonna naczyniowego, blaszkę miażdżycową, a przede wszystkim na ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych. Działanie leków z tej grupy polega na hamowaniu produkcji angiotensyny II, co powoduje rozkurcz mięśni gładkich tętniczek, spadek oporu obwodowego i zwiększenie pojemności minutowej serca, co nie łączy się z odruchowym wzrostem częstości akcji serca, inhibitory konwertazy angiotensyny zmniejszają również obciążenie wstępne i następcze serca. Jedną z najlepiej przebadanych substancji w tej grupie jest ramipril. Mówiąc o tej substancji należy wspomnieć chociażby takie badania, jak *The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)*, *HOPE-TOO*, *MICRO-HOPE* czy też *Acute Infarction Ramipil Efficacy (AIRE)*, w których wykazano, że ramipril jest substancją skutecznie redukującą ryzyko zawału serca, udaru mózgu, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych czy też całkowitego ryzyka zgonu w różnych grupach pacjentów [25–28]. Badanie AIRE odnosiło się do populacji pacjentów po przebytych zawałach serca i udowodniło, że stosowanie ramiprilu w tej grupie chorych wiąże się z redukcją śmiertelności całkowitej (o 27%) oraz złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, udar mózgu lub wystąpienie niewydolności serca [27]. W kontekście pacjentów z OSA istotniejsze są jednak wyniki badania HOPE i jego subanaliz. Badanie HOPE dotyczyło pacjentów (≥ 55 . rż.) wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, z rozpoznaną chorobą naczyniową lub cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, bez rozpoznanej niewydolności serca ani obniżonej frakcji wyrzutowej lewej komory. W cytowanym badaniu udowodniono, że zastosowanie ramiprilu w dawce 10 mg na dobę u pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, bez niewydolności serca i upośledzenia funkcji

lewej komory, wiąże się z redukcją ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych o około 20% oraz redukcją całkowitego ryzyka zgonu o 15% [25]. Wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe dotyczy również pacjentów z OSA, zatem wyniki przedstawionych obserwacji można poniekąd ekstrapolować także na tę populację pacjentów. Ponadto ramipril wykazuje także wiele innych, udowodnionych działań, które związane są między innymi z poprawą funkcji śródbłonka naczyniowego, stabilizacją blaszki miażdżycowej, także tej zlokalizowanej w tętnicach obwodowych [29–31].

Wszystkie te czynniki należy zestawić ze skutecznością hipotensyjną leku, tak ważną u pacjentów z OSA. Uważa się, że w populacji ogólnej około 85% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym od łagodnego do umiarkowanego prawidłowo odpowiada na leczenie ramiprilem w dawce 2,5–5 mg w czasie 6–8 tygodni [32]. Efekt hipotensyjny ramiprilu rośnie w sposób zależny od dawki w zakresie 2,5–10 mg, a jego pełne działanie hipotensyjnie rozpoczyna się po 4–8 godzinach i jest silnie wyrażone przez pełne 24 godzinny od podania substancji. Ramipril jest także bardzo dobrze tolerowany — w praktyce klinicznej leczenie jest przerywane z powodu działań niepożądanych przez mniej niż 5% chorych.

Dodatkowo, ze względu na opisywany powyżej związek OSA z dobowym profilem wartości ciśnienia tętniczego — a ściślej, częsty brak nocnego spadku wartości ciśnienia tętniczego w tej grupie chorych — szczególnie znaczenie ma chronoterapia nadciśnienia tętniczego. Pod tym pojęciem rozumie się podawanie leków o ustalonych porach, w celu maksymalnego wykorzystania ich potencjału hipotensyjnego, odniesienia korzyści w konkretnych grupach pacjentów lub ze względu na specyficzny profil działania leku. W celu uzyskania normalizacji profilu ciśnienia tętniczego u pacjentów z OSA korzystne jest podawanie leków przed snem,

Tabela 1

Zasady chronoterapii nadciśnienia tętniczego

Grupa leków	Pora dawko- wania	Powód
Inhibitory konwertazy angiotensyny	Wieczorem	Największa aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron jest obserwowana w nocy
Sartany	Wieczorem	Największa aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron jest obserwowana w nocy
Diuretyki	Rano	Łączą się z mniejszym dyskomfortem związanym z wstawaniem do toalety
	Wieczorem	Osiągają największą skuteczność hipotensyjną
β -adrenolityki	Rano	Aktywność układu współczulnego jest największa w czasie dnia
Antagoniści wapnia	Wieczorem	Opór obwodowy jest najsilniej redukowany we wczesnych godzinach snu, najmniejsze jest też wtedy ryzyko obrzęków

dotatkowo korzystne byłoby, gdyby wybrana grupa leków z założenia wykazywała istotniejsze działanie hipotensyjne w nocy. Tak dzieje się na przykład w przypadku ramiprilu. W tabeli 1 podsumowano preferowane pory podawania różnych grup leków hipotensyjnych [33]. Inhibitory konwertazy angiotensyny — w tym ramipril — największe działanie wykazują w nocy, ponieważ wtedy aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron jest największa. Wskazuje to na kolejną korzyść ze stosowania ramiprilu u pacjentów z OSA.

PODSUMOWANIE

Pacjenci z OSA stanowią liczną grupę chorych wysokiego ryzyka, którzy bardzo często nie są diagnozowani i leczeni w sposób prawidłowy. W kontekście podwyższonego ryzyka niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu z ich przyczyny, szczególnie ważne jest, aby wcześniej identyfikować pacjentów z OSA i leczyć ich w sposób zapewniający nie tylko skuteczną redukcję wartości ciśnienia tętniczego, ale także ochronę przed wystąpieniem zawału serca czy udaru mózgu. Wydaje się, że substancją spełniającą wszystkie te kryteria jest ramipril — dobrze redukujący ciśnienie tętnicze lek o działaniu plejotropowym.

PIŚMIENNICTWO

1. Butt M., Dwivedi G., Khair O., Lip G.Y. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Int. J. Cardiol.* 2010; 139: 7–16.
2. Yaggi H.K., Concato J., Kernan W.N., Lichtman J.N., Brass L.M., Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2034–2041.
3. Arruda-Olson A.M., Olson L.J., Nehra A., Somers V.K. Sleep apnea and cardiovascular disease. Implications for understanding erectile dysfunction. *Herz.* 2003; 28: 298–303.
4. Elesber A.A., Solomon H., Lennon R.J. i wsp. Coronary endothelial dysfunction is associated with erectile dysfunction and elevated asymmetric dimethylarginine in patients with early atherosclerosis. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 824–831.
5. Szymanski F.M., Puchalski B., Filipiak K.J. Obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, and erectile dysfunction: are they only coexisting conditions or a new clinical syndrome? The concept of the OSAFED syndrome. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2013; 123: 701–707.
6. Young T., Palta M., Dempsey J. i wsp. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1230–1235.
7. Torres G., Sánchez-de-la-Torre M., Barbé F. The relationship between obstructive sleep apnea and hypertension. *Chest* 2015. doi: 10.1378/chest.15-0136. [Epub ahead of print].
8. Silverberg D., Oksenberg A. Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension? *Curr. Hypertens. Rep.* 2001; 3: 209–215.
9. 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.
10. Lavie P., Herard P., Hofftein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000; 320: 479–482.
11. 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.
12. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. i wsp.; 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (SEC). *J. Hypertens.* 2013; 31: 1925–1938.
13. Hoshida S., Kario K., Hoshida Y. i wsp. Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 434–438.
14. Boggia J., Li Y., Thijs L. i wsp. International Database of Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1270–1279.
15. Loredo J.S., Ancoli-Israel S., Dimsdale J.E. Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 887–892.
16. Hla K.M., Young T., Finn L., Peppard P.E., Szklo M., Stubbs M. Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 2008; 31: 795–800.
17. Jhamb M., Unruh M. Bidirectional relationship of hypertension with obstructive sleep apnea. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014; 20: 558–564.
18. Friedman O., Bradley T.D., Chan C.T., Parkes R., Logan A.G. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension. *Hypertension* 2010; 56: 1077–1082.
19. Duran J., Esnaola S., Rubio R., Iztueta A. Obstructive Sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population based sample of subjects aged 30–70 yr. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 685–689.
20. 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.
21. Gonçalves S.C., Martinez D., Gus M. i wsp. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case control study. *Chest* 2007; 132: 1858–1862.
22. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. i wsp.; 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (SEC). *J. Hypertens.* 2013; 31: 1925–1938.
23. Calhoun D.A., Jones D., Textor S. i wsp. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of Council for high Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 117: e510–e526.
24. Torres G., Sanchez-de-la-Torre M., Barbe F. The relationship between obstructive sleep apnea and hypertension. *Chest* 2015 [ahead of print].
25. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. i wsp. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.
26. HOPE trial investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 355: 253–259.
27. AIRE trial investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993; 342: 821–828.
28. HOPE/HOPE-TOO Study Investigators. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes — results of the HOPE study extension. *Circulation* 2005; 112: 1339–1346.
29. Ghiadoni L., Versari D., Magagna A. i wsp. Ramipril dose-dependently increases nitric oxide availability in the radial artery of essential hypertension patients. *J. Hypertens.* 2007; 25: 361–366.
30. Lonn E., Yusuf S., Dzavik V. i wsp. SECURE Investigators. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103: 919–925.
31. Ahimastos A.A., Walker P.J., Askew C. i wsp. Effect of ramipril on walking times and quality of life among patients with peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309: 453–460.
32. Frampton J.E., Peters D.H. Ramipril. An updated review of its therapeutic use in essential hypertension and heart failure. *Drugs* 1995; 49: 440–466.
33. Hermida R.C., Ayala D.E., Fernández J.R. i wsp. Administration-time differences in effects of hypertension medications on ambulatory blood pressure regulation. *Chronobiol. Int.* 2013; 30: 280–314.