

Włodzimierz Januszewicz,
Tadeusz Przybyłowski¹, Andrzej Januszewicz²

¹ Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Pneumonologii Akademii Medycznej w Warszawie

² Klinika Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie

Obturacyjny bezdech podczas snu a nadciśnienie tętnicze

Obstructive Sleep Apnea and Mechanism of Hypertension

Summary

Obstructive sleep apnea (OSA) is caused by upper airway obstruction and in most cases is associated with persistent hypertension, found in more than half of patients with OSA. The syndrome should be suspected especially in overweight hypertensive middle-aged men with excessive daytime sleepiness, morning headaches and loud snoring during sleep. The mechanism of hypertension is complex, including increased sympathetic nerve activity and catecholamine excretion. It should be noted that OSA is regarded as one of the most common causes of reversible hypertension.

key words: obstructive sleep apnea, mechanism of hypertension, clinical features

Arterial Hypertension 2000, vol. 4, no 1, pages 69–73.

W ciągu ostatnich rosnące zainteresowanie budzi znaczenie obturacyjnego bezdechu podczas snu (OSA — *obstructive sleep apnea*) w patogenezie nadciśnienia tętniczego [1–10]. Składa się na to kilka przyczyn. Badania prowadzone w ramach *Wisconsin Sleep Cohort Study* w Stanach Zjednoczonych wykazały, że OSA występuje u 2% kobiet i 4% mężczyzn w średnim wieku [9]. Według niektórych autorów częstość nadciśnienia tętniczego u chorych z OSA waha się w przedziale 18–35%, z kolei u około 30% lub więcej chorych z nadciśnieniem tętniczym może występować zespół OSA wcześniej nierozpoznany [11–14].

Obturacyjny bezdech podczas snu stanowi czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i sprzy-

ja wystąpieniu udaru mózgu, incydentów wieńcowych oraz zaburzeń rytmu serca [15–19]. Ważne znaczenie ma fakt, że OSA jest postacią nadciśnienia, którego przyczynę można potencjalnie usunąć. Podkreśla to konieczność właściwego rozpoznania, stwarzającego szansę uzyskania normalizacji ciśnienia krwi bądź jego lepszej kontroli, przy odpowiedniej modyfikacji leczenia farmakologicznego. Trzeba wreszcie pamiętać, że nierozpoznany zespół obturacyjnego bezdechu podczas snu może być przyczyną opornego na leczenie nadciśnienia tętniczego [12, 20].

Patogeneza nadciśnienia tętniczego w przebiegu OSA pozostaje wciąż nie w pełni wyjaśniona. Wiele danych klinicznych i doświadczalnych wskazuje na ważną rolę wzmożonej aktywności współczulnej [4, 11, 21–26]. W czasie wielokrotnie powtarzających się bezdechów dochodzi do spadku ciśnienia parcjalnego tlenu i wzrostu ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla we krwi. Hipoksemia, przez pobudzenie chemoreceptorów tętniczych, zwiększa aktywność współczulną. Wzrost ciśnienia krwi zależy głównie od zwiększonego całkowitego oporu obwodowego. W okresach bezdechu stwierdza się zwiększoną aktywność współczulną rejestrowaną metodą mikroneurografii, a także wzrost stężenia katecholamin we krwi oraz ich zwiększone wydalanie z moczem [26–29].

Trzebski wyraża pogląd, że powtarzające się epizody hipoksemii, wywołane epizodami bezdechu podczas snu, powodują przestawienie odruchu z chemoreceptorów tętniczych na wyższy poziom, co prowadzi do wzrostu aktywności współczulnej, przyczyniając się do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Zdaniem tego badacza „Nadciśnienie tętnicze rozwijające się w bezdechu podczas snu jest rzadkim w klinice nadciśnienia przypadkiem tak czystego mechanizmu neurogenego o pochodzeniu chemoreceptorowym” [30].

Szeroko cytowane w światowym piśmiennictwie badania Trzebskiego i wsp. wykazały, że również

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. med. Andrzej Januszewicz
Klinika Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii
Akademia Medyczna w Warszawie
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa
tel./faks: (022) 815–440

w patogenezie nadciśnienia pierwotnego ważne znaczenie może mieć zwiększony napęd z chemoreceptorów tętniczych, będący przyczyną tonicznego wzmożenia napięcia współczulnego [31–33].

Interesujące są badania Narkiewicza i wsp., które wykazały, że wywołanie hipoksemii spowodowało u chorych z OSA znacznie lepiej wyrażony wzrost wentylacji, ciśnienia tętniczego krwi i częstości skurczów serca w porównaniu z grupą kontrolną. W okresach bezdechu wzrost aktywności współczulnej oceniany metodą mikroneurografii był większy niż u zdrowych ochotników [27].

W rozważaniach nad znaczeniem zwiększonej aktywności układu współczulnego w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego u chorych z OSA trzeba podkreślić, że katecholaminy, obok działania wazokonstrykcyjnego, wywierają działanie mitogenne i mogą przyczyniać się do rozwoju przebudowy oraz przerostu ściany naczyń i serca [34, 35]. Uważa się także, że wzmożona aktywność układu współczulnego jest odpowiedzialna zarówno za zaburzenia hemodynamiczne, jak i metaboliczne. Postuluje się, że zwiększona aktywność współczulna może być przyczyną insulinooporności, nadmiernej aktywności krwinek płytkowych, sprzyjającej występowaniu powikłań zakrzepowych w układzie sercowo-naczyniowym [36]. Trzeba dodać, że wzrost stężenia katecholamin w okresie bezdechu wywołany hipokseміą jest zjawiskiem szczególnie niekorzystnym u chorych z przerostem serca, sprzyjając wystąpieniu zaburzeń rytmu.

Godny odnotowania jest fakt, że u chorych z OSA stwierdzono podwyższone stężenie peptydów natriuretycznych we krwi — ANP (*atrial natriuretic peptide*) i BNP (*brain natriuretic peptide*), spowodowane najprawdopodobniej zachodzącymi zmianami hemodynamicznymi. Peptydy te, obok działania natriuretycznego i diuretycznego, wywierają działanie wazodylatoryjne. Ostatnio donoszono, że leczenie za pomocą ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP — *continous positive airway pressure*) powoduje u chorych z OSA normalizację ich stężenia we krwi. Autorzy sądzą, że oznaczanie ANP i BNP we krwi może być pomocne w ocenie skuteczności leczenia omawianego zespołu [37]. Zwiększona sekrecja peptydów natriuretycznych może też sprzyjać występowaniu nykturii, często obserwowanej u chorych z OSA.

Na szczególną uwagę zasługują badania, które wykazały, że u chorych z OSA wzrasta stężenie endoteliny we krwi [38], substancji wytwarzanej przez śródbłonek, charakteryzującej się o wybitnymi właściwościami wazokonstrykcyjnymi [34]. Posiada ona również działanie mitogenne, przyczyniając się do przerostu ściany naczyń i mięśnia sercowego.

Stwierdzono mianowicie, że u chorych z OSA wzrasta stężenie endoteliny we krwi, które obniża się po

zastosowaniu CPAP. Na podkreślenie zasługuje fakt, że wzrostowi endoteliny nie towarzyszył wzrost aktywności reniny i katecholamin we krwi [38]. Podwyższona sekrecja endoteliny może odgrywać rolę nie tylko w patogenezie nadciśnienia tętniczego w przebiegu OSA, ale także w jego utrwaleniu oraz w rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. Można oczekiwać, że zastosowanie w terapii antagonistów receptorów endoteliny umożliwi bliższe poznanie patofizjologicznego znaczenia tego peptydu w OSA, jak również stworzy nowe możliwości leczenia nadciśnienia w jego przebiegu.

Wobec postulowanej roli dysfunkcji śródbłonna w etiopatogenezie nadciśnienia warto przytoczyć wyniki badań, które u chorych z OSA wykazały podwyższone stężenie selektyn P i S, co może świadczyć o upośledzonej funkcji śródbłonna [39].

U chorych z OSA często występuje otyłość. Jak wiadomo, sprzyja ona rozwojowi nadciśnienia tętniczego, a redukcja nadwagi powoduje obniżenie ciśnienia krwi [40]. Nie wykazano jednak wyraźnego związku między otyłością a występowaniem nadciśnienia u chorych z OSA.

Rodzi się pytanie, czy powtarzające się wielokrotnie epizody nadciśnienia tętniczego u chorych z OSA prowadzą do powstania utrwalonego nadciśnienia. Mimo że związek przyczynowy bezdechów w okresie snu z rozwojem nadciśnienia tętniczego nie jest w pełni udowodniony, wiele danych wskazuje na istnienie takiej zależności.

Interesujące są badania doświadczalne Brooks'a i wsp., przeprowadzone bardzo starannie pod względem metodycznym [1]. Za pomocą specjalnej techniki wywołano u psów niedrożność dróg oddechowych powodującą występowanie OSA. W tej grupie zwierząt występował wzrost ciśnienia krwi zarówno w czasie snu, jak i w okresie czuwania. Z kolei u zwierząt z zachowaną drożnością górnych dróg oddechowych, u których stosowano okresowe wybudzanie, obserwowano wzrost ciśnienia krwi jedynie w nocy. W odróżnieniu od zwierząt z niedrożnością dróg oddechowych ciśnienie krwi w okresie czuwania pozostawało prawidłowe. Ciekawe są też badania Fletchera i wsp., którzy wywołując przez 35 dni pulsacyjną hipokseміę u szczurów, spowodowali wystąpienie nadciśnienia tętniczego. U zwierząt, u których dokonywano odnerwienia kłębka szyjnego, ciśnienie krwi nie ulegało podwyższeniu [22].

Za związkiem OSA z nadciśnieniem tętniczym wskazują obserwacje, iż leczenie za pomocą CPAP, jak również leczenie chirurgiczne korygujące niedrożność dróg oddechowych, powodują obniżenie ciśnienia krwi i zmniejszenie aktywności współczulnej [41–48].

W rozważaniach nad znaczeniem zaburzeń snu w rozwoju nadciśnienia nie można pominąć faktu, że

występowanie nadciśnienia tętniczego u osób chrapiących jest przedmiotem kontrowersji [18, 49–52]. Niektórzy autorzy nie stwierdzili zależności między tymi zjawiskami. Z kolei inni badacze obserwowali występowanie nadciśnienia i powikłań sercowo-naczyniowych. Wyrażany jest pogląd, że u osób chrapiących, ale niewykazujących pełnoobjawowego zespołu OSA, nadciśnienie może mieć związek z niedrożnością dróg oddechowych. Guilleminault i wsp. postulują, że nadciśnienie tętnicze często występuje u chorych z zespołem wzmożonej oporności górnych dróg oddechowych [53]. Osoby te cechuje senność w ciągu dnia, częste wybudzanie w czasie snu, chrapanie. Nie stwierdza się natomiast znacznej hipoksemii.

Jak już wcześniej wspomniano, OSA może być przyczyną nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie hipotensyjne. W związku z tym w każdym przypadku opornego nadciśnienia należy brać pod uwagę możliwość współistnienia obturacyjnego bezdechu podczas snu. Głośne, przerywane chrapanie, senność i uczucie zmęczenia w ciągu dnia, poranne bóle głowy, otyłość powinny zawsze budzić podejrzenie występowania OSA. W tych przypadkach należy sprawdzić drożność nosa i obejrzeć jamę ustną (migdałki, podniebienie miękkie, języczek). Trzeba też pamiętać, że w znacznym odsetku przypadków u chorych nie obserwuje się nocnego obniżenia ciśnienia krwi. Na podstawie badań własnych u 70% pacjentów z OSA nie obserwowano w nocy fizjologicznego spadku ciśnienia krwi [54]. W razie uzasadnionego podejrzenia występowania OSA u chorego z nadciśnieniem należy skierować go do specjalistycznego ośrodka w celu wykonania odpowiednich badań diagnostycznych.

Warto wspomnieć, że w niedawno opublikowanych zaleceniach ekspertów amerykańskich (JNC VI) bezdech nocny został wymieniony wśród przyczyn nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie hipotensyjne [55].

U chorych z utrwalonym nadciśnieniem należy rozpocząć leczenie hipotensyjne według ogólnie przyjętych zasad. Trzeba jednak dodać, że mało poznany jest wpływ leków hipotensyjnych na obraz kliniczny OSA. Jedyne pojedyncze doniesienia wskazywały na niekorzystny wpływ propranololu [56]. Inne badania nie potwierdziły niekorzystnego wpływu leków β -adrenolitycznych [57]. Ważne znaczenie u chorych z OSA ma redukcja nadwagi, ograniczenie spożycia alkoholu i unikanie leków nasennych oraz sedatywnych.

Można oczekiwać, że dalsze badania zbliżą nas do lepszego poznania patofizjologii nadciśnienia tętniczego występującego u chorych z obturacyjnym bezdechem podczas snu. Ważne znaczenie będzie miało bliższe wyjaśnienie mechanizmów odpowiedzialnych za utrwalenie się wzrostów ciśnienia w okresach bezde-

chu, jak również określenie wpływu leków hipotensyjnych na zaburzoną strukturę snu u tych chorych.

Intensywny rozwój biologii molekularnej pozwala przypuszczać, że bliżej poznamy znaczenie predyspozycji genetycznej w rozwoju nadciśnienia tętniczego u chorych z obturacyjnym bezdechem podczas snu.

Streszczenie

W ciągu ostatnich lat rosnące zainteresowanie budzi obturacyjny bezdech podczas snu (OSA) i jego związek z nadciśnieniem tętniczym. Do głównych objawów klinicznych należy głośne, przerywane chrapanie, senność i uczucie zmęczenia podczas dnia, poranne bóle głowy, otyłość. Patogeneza nadciśnienia tętniczego w przebiegu OSA pozostaje wciąż nie w pełni wyjaśniona, wiele danych klinicznych wskazuje między innymi na ważną rolę wzmożonej aktywności współczulnej. Należy podkreślić, że OSA stanowi postać nadciśnienia z potencjalnie usuwalną przyczyną. Trzeba również pamiętać, że nierozpoznany zespół obturacyjnego bezdechu podczas snu może być przyczyną opornego na leczenie nadciśnienia tętniczego.

słowa kluczowe: obturacyjny bezdech podczas snu, nadciśnienie tętnicze, obraz kliniczny

Nadciśnienie Tętnicze 2000, tom 4, nr 1, strony 69–73.

Piśmiennictwo

1. Brooks D., Horner R.L., Kozar L.F. i wsp.: Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J. Clin. Invest.* 1997, 99, 106–109.
2. Hla K.M., Young T.B., Bidwell T. i wsp.: Sleep apnea and hypertension a population — based study. *Ann. Intern. Med.* 1994, 120.
3. Levinson P.D., Millman R.P.: Causes and consequences of blood pressure alterations in obstructive sleep apnea. *Arch. Intern. Med.* 1991, 151, 455–462.
4. Narkiewicz K., Somers V.K.: The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. *J. Hypertens.* 1997, 15, 1613–1619.
5. Redline S., Strohl K.P.: Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Clinics in Chest Medicine.* Strollo P.J., Jr, Saunders M.H., Saunders W.B., Philadelphia 1998, 1–21.
6. Silverberg D.S., Oksenberg A.: Essential and secondary hypertension and sleep — disordered breathing: a unifying hypothesis. *J. Hypertens.* 1996, 10, 353–363.
7. Strollo P.J., Jr, Rogers R.M.: Obstructive sleep apnea. *N. Engl. J. Med.* 1996, 334, 99–104.
8. Working Group on OSA and Hypertension. Obstructive sleep apnea and blood pressure elevation what is the relationship. *Blood Pressure* 1993, 2, 166–182.
9. 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.

10. Zieliński J., Koziej M., Mańkowski M.: Zaburzenia oddychania w czasie snu. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1997.
11. Flechter E.C.: The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: facts and theory. *Am. J. Med.* 1995, 98, 118–128.
12. Kales A., Cadieux R.J., Shaw L.C. i wsp.: Sleep apnoea in hypertensive population. *Lancet* 1984, 1005–1008.
13. Lavie P., Ben-Yosef R., Rubin A.: Prevalance of sleep apnea among patients with essential hypertension.
14. Williams A.J., Houston D., Finberg S. i wsp.: Sleep apnea syndrome and essential hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1985, 55, 1019–1022.
15. Dyken M.E., Somers V.K., Yamada T. i wsp.: Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996, 27, 401–407.
16. He J., Kryger M.H., Zorick F.J. i wsp.: Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea in 385 male patients. *Chest* 1988, 94, 9–14.
17. Hillman D.R.: Sleep apnea and myocardial infarction. *Sleep* 1993, 16, 23–24.
18. Koskenvuo M., Kaprio J., Telakivi T. i wsp.: Snoring as a risk factor for ischaemic heart disease and stroke in men. *Br. Med. J.* 1987, 294, 16–19.
19. Reled N., Abinader E.G., Pillar G. i wsp.: Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: Effects of continuous positive air pressure treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999, 34, 1744–1749.
20. Isaksson H., Svanborg E.: Obstructive sleep apnea syndrome in male hypertensives, refractory to drug therapy, nocturnal automatic blood pressure measurements an aid to diagnosis. *Clin. Exp. Hypertens.* 1991, A13, 1195–1212.
21. Carlson J.T., Hedner J., Elam M. i wsp.: Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993, 103, 1763–1773.
22. Flechter E.C., Lesske J., Behm R. i wsp.: Carotid chemoreceptors systemic blood pressure and chronic episodic hypoxia mimicking sleep apnea. *J. Appl. Physiol.* 1992, 72, 1978–1984.
23. Hedner J.A., Wilcox I., Laks L. i wsp.: A specific and potent pressor effect of hypoxia in patient with sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992, 146, 1240–1245.
24. Narkiewicz K., van de Borne P.J., Cooley R.L. i wsp.: Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998, 98, 772–776.
25. Narkiewicz K., van de Borne P.J., Montano D. i wsp.: Contribution of tonic chemoreflex activation and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998, 97, 943–945.
26. Somers V.K., Dyken M.E., Clary M.P. i wsp.: Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J. Clin. Invest.* 1995, 96, 1897–1904.
27. Dimsdale J.E., Coy T., Ziegler M.G. i wsp.: The effect of sleep apnea on plasma and urinary catecholamines. *Sleep* 1995, 18, 377–381.
28. Narkiewicz K., van de Borne P.J., Pesek C.A. i wsp.: Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999, 99, 1183–1189.
29. Przybyłowski T.: Ciśnienie tętnicze krwi oraz catecholaminy wydalane z moczem u chorych z zespołem obturacyjnych bezdechów w czasie snu. Praca doktorska. Akademia Medyczna w Warszawie 1995.
30. Trzebski A.: Aktywność układu współczulnego w neurogenym nadciśnieniu tętniczym i jej modulacja przez odruchy z baroreceptorów i chemoreceptorów w: Nadciśnienie neurogenne. E. Szczepańska-Sadowska, A. Trzebski, W. Januszewicz, A. Januszewicz (red.), 102–149. Wyd. Naukowe PWN, Warszawa 1998.
31. Przybyłowski A.: Do arterial chemoreceptors play a role in the pathogenesis of hypertension. *Med. Hypotheses* 1981, 20, 173–177.
32. Trzebski A., Tafil M., Zoltowski M. i wsp.: Increased sensitivity of the arterial chemoreceptor drive in young men with mild hypertension. *Cardiovasc. Res.* 1982, 16, 163–172.
33. Trzebski A.: Arterial chemoreceptor reflex and hypertension. *Hypertension* 1992, 19, 562–566.
34. Januszewicz A.: Nadciśnienie tętnicze. Zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia, Medycyna Praktyczna, Kraków, 1997.
35. Ostman-Smith I.: Cardiac sympathetic nerves as the final common pathway in induction of adaptive cardiac hypertrophy. *Clin. Sci.* 1981, 61, 265–272.
36. Januszewicz W., Symonides B., Januszewicz A.: Neurogenne aspekty nadciśnienia tętniczego W: Nadciśnienie neurogenne (red. E. Szczepańska-Sadowska, A. Trzebski, W. Januszewicz, A. Januszewicz) Wyd. Naukowe PWN. Warszawa 1998.
37. Schulze M.R., Schmidt F., Ploetze K. i wsp.: Plasma levels of volume regulating hormones in patients with obstructive sleep apnea syndrome. 72nd Scientific Sessions. Am. Heart Assoc. Atlanta 1999 (streszczenie).
38. Phillips B.G., Narkiewicz K., Pesek C.A. i wsp.: Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J. Hypertens.* 1999, 17, 61–66.
39. Kaiser B., Kaiser W.D., George M. i wsp.: Patients with sleep apnea exhibit increased plasma levels of soluble P- and E-selectins: implications in cardiovascular disorders. 72nd Scientific Sessions Am. Heart Assoc. Atlanta 1999 (streszczenie).
40. Rochini A.P.: Nadciśnienie tętnicze i otyłość w: Nadciśnienie tętnicze, aspekty metaboliczne. Red. N.M. Kaplan. Ars Medica, Gdańsk 1996, 39.
41. Burack B.: The hypersomnia — sleep apnea syndrome: its recognition in clinical cardiology. *Am. Heart J.* 1984, 107, 543–548.
42. Guilleminault C., Simmons F.B., Motta H. i wsp.: Obstructive sleep apnea syndrome and tracheostomy: long-term follow up experience. *Arch. Intern. Med.* 1981, 141, 985–988.
43. Jennum P., Wildschiodt G., Christenson N.J. i wsp.: Blood pressure, catecholamines and pancreatic polypeptide in obstructive sleep apnea with and without nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) treatment. *Am. J. Hypertens.* 1989, 2, 84–85.
44. Matta H., Guilleminault C., Schroeder J.S. i wsp.: Tracheostomy and hemodynamic changes in sleep — induced apnea. *Ann. Intern. Med.* 1978, 89, 454–458.
45. Przybyłowski T., Łapiński M., Byśkiniewicz K. i wsp.: Wpływ leczenia za pomocą ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych na 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego u chorych z zespołem obturacyjnym bezdechów w czasie snu. *Pneum. Alerg. Pol.* 1994, 62 (4) 46–51.
46. Stradling J.R., Portlett J., Davies R.J.O. i wsp.: Effect of short term graded withdrawal of nasal continuous positive airway pressure on systemic blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea. *Blood Pressure* 1996, 5, 234–240.
47. Sullivan C.E., Issa F.G., Berthon-Jones M. i wsp.: Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981, 1, 862–865.
48. 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, 532–544.

49. D'Alessandro R., Magelli C., Gamberini G. i wsp.: Snoring every night as a risk factor for myocardial infarction: a case — control study. *Br. Med. J.* 1990, 300, 1557–1558.

50. Enright P.L., Newman A.B., Wahl P.W. i wsp.: Prevalence and correlates of snoring and observed apneas in 5201 older adults. *Sleep* 1996, 19, 531–538.

51. Norton P, Dunn E.: Snoring as a risk factor for disease. *Br. Med. J.* 1985, 291, 630–632.

52. Partinen M., Palomaki H.: Snoring and cerebral infarction. *Lancet* 1985, 2, 1325–1326.

53. Guilleminault C., Stoohs R., Shiomi T. i wsp.: Upper airway resistance syndrome, nocturnal blood pressure monitoring and borderline hypertension. *Chest* 1996, 109, 901–908.

54. Łapiński M., Przybyłowski T., Lewandowski J. i wsp.: Diurnal blood pressure rhythm and urinary catecholamine excretion in obstructive sleep apnoea and essential hypertension. *J. Hypertens.* 1993, 11 (supl. 5) 5292–5293.

55. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch. Intern. Med.* 1997, 157, 2413–2445.

56. Fletcher E.C., Lovoi M.S.: Propranolol and sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985, 131 (4) A103 (streszczenie).

57. Mayer J., Weichler B., Herres-Mayer B. i wsp.: Influence of metoprolol and cilazapril on blood pressure and on sleep apnea activity. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990, 16 (9), 952–961.

58. Calverley P.M.A.: Blood pressure, breathing and the carotid body. *Lancet* 1999, 354, 969–970.