

Obturacyjny bezdech senny i jego związek z nadciśnieniem tętniczym – wciąż aktualny temat

Obstructive sleep apnea and its connection with hypertension – still actually subject

Paweł Binko, Andrzej Wysokiński

Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Obturacyjny bezdech senny (OSA) jest chorobą zaliczaną do zaburzeń oddychania w trakcie snu. W wyniku obturacji górnych dróg oddechowych dochodzi do okresów przemijającego spłycecia oddechu lub całkowitych bezdechów. W następstwie powtarzającej się hipoksji dochodzi do pobudzenia układu współczulnego, upośledzenia funkcji śródbłonna oraz aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron. Konsekwencją tego jest rozwój nadciśnienia tętniczego, które występuje u ponad 50% chorych na OSA. W leczeniu nadciśnienia tętniczego związanego z OSA duże znaczenie ma terapia z użyciem ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP). W przypadku nadciśnienia lekoopornego zastosowanie znajduje denerwacja tętnic nerkowych.

Słowa kluczowe: obturacyjny bezdech senny (OSA), nadciśnienie tętnicze, CPAP, denerwacja tętnic nerkowych
Przedrukowano za zgodą z: Choroby Serca i Naczyń 2018; 15 (4): 226–231

Wprowadzenie

Obturacyjny bezdech senny (OSA, *obstructive sleep apnea*) jest chorobą, którą zalicza się do zaburzeń oddychania w trakcie snu [1]. Według różnych danych dotyczy on 9–26% dorosłych w krajach wysoko uprzemysłowionych [2]. W trakcie snu dochodzi u chorych do zbyt dużego spadku napięcia mięśni podniebienia miękkiego z języczkiem, języka i tylnej ściany gardła. Prowadzi to do zmniejszenia i/lub braku przepływu powietrza przez górne drogi oddechowe [3]. Bezdechem sennym (*apnea*) nazywa się występowanie w trakcie snu przerwy między kolejnymi oddechami (całkowity brak przepływu powietrza przez drogi oddechowe) wynoszącej co najmniej 10 s. Natomiast spłyceciem oddechu (*hypopnea*) nazywa się zmniejszenie amplitudy przepływu powietrza w trakcie oddechu o więcej niż 30% [4].

Stopień nasilenia obturacyjnego bezdechu sennego mierzy się za pomocą wskaźnika bezdechów i spłyconych

oddechów (AHI, *apnea-hypopnea index*). Określa on sumę wszystkich bezdechów oraz spłyceń oddechu występujących w trakcie godziny snu. Według tego wskaźnika OSA dzieli się na: łagodny (AHI 5–15), umiarkowany (AHI 16–30) oraz ciężki (AHI > 30). Według tej klasyfikacji występowanie spłyceń/bezdechów sennych w liczbie poniżej 5 na godzinę mieści się w granicach normy [5].

U chorych z obturacyjnym bezdechem sennym objawy występują zarówno w dzień, jak i w nocy. Najbardziej znanym objawem występującym w nocy jest głośne chrapanie. Ponadto chorzy skarżą się na nadmierną potliwość, nykturię, nadmierne pobudzenie ruchowe. Częste są również epizody nagłego wybudzenia ze snu współistniejące z dusznością, uczuciem lęku oraz dezorientacją. Wśród objawów dziennych dominuje uczucie nadmiernej senności. Chorzy zgłaszają zasypianie przy wykonywaniu monotonicznych czynności, a w cięższych przypadkach – w pracy, w trakcie rozmowy czy podczas prowadzenia pojazdów. Innymi zgłaszanymi problemami są uczucie zmęczenia po prze-

Tabela 1. Skala senności Epworth (ESS, *Epworth Sleepiness Scale*) oraz interpretacja jej wyników (opracowano na podstawie [6])

| Jak duże prawdopodobieństwo zaśnięcia występuje u Ciebie w następujących sytuacjach? | 0 | 1 | 2 | 3 |
|--|---|---|---|---|
| Siedzenie i czytanie | | | | |
| Oglądanie telewizji | | | | |
| Bierne siedzenie w miejscach publicznych (np. w teatrze, na zebraniu) | | | | |
| Jako pasażer w samochodzie, jadąc przez godzinę bez odpoczynku | | | | |
| Leżenie i odpoczywanie po południu, jeśli okoliczności na to pozwalają | | | | |
| W czasie rozmowy, siedząc | | | | |
| Spokojne siedzenie po obiedzie bez alkoholu | | | | |
| W samochodzie, podczas kilkuminutowego postoju w korku lub na czerwonym świetle | | | | |
| Interpretacja wyników | | | | |
| 1–10 pkt. | Brak nadmiernej senności | | | |
| 10–14 pkt. | Senność łagodna | | | |
| > 14 pkt. | Senność patologiczna, wymagająca konsultacji lekarskiej | | | |

0 – zerowe prawdopodobieństwo zaśnięcia; 1 – małe prawdopodobieństwo zaśnięcia; 2 – średnie prawdopodobieństwo zaśnięcia; 3 – duże prawdopodobieństwo zaśnięcia

Tabela 2. Kwestionariusz STOP-Bang (opracowano na podstawie [7])

| Czynniki ryzyka | Tak = 1 pkt | Nie = 0 pkt. |
|--|-------------|--------------|
| Snoring (chrapanie w trakcie snu) | | |
| Tiredness (zmęczenie w ciągu dnia) | | |
| Observed apneas (obserwowane epizody bezdechów) | | |
| Blood Pressure (nadciśnienie tętnicze) | | |
| BMI > 35 kg/m ² | | |
| Age (wiek > 50 lat) | | |
| Neck (obwód szyi > 40 cm) | | |
| Gender (płeć męska) | | |

0–2 pkt. – niskie ryzyko obturacyjnego bezdechu sennego; ≥ 3 pkt. – zwiększone ryzyko OSA; BMI (*body mass index*) – wskaźnik masy ciała

budzeniu, poranne bóle głowy, trudności w koncentracji, nadmierna drażliwość czy obniżone libido [2].

U pacjentów z tymi objawami należy rozpocząć diagnostykę OBS. Pierwszym etapem jest ocena wstępna nasilenia dolegliwości występujących u chorego. Służą do tego tradycyjne kwestionariusze przesiewowe: Skala Senności Epworth (ESS, *Epworth Sleepiness Score*) szacująca nasilenie senności dziennej (tab. 1 [6]), Kwestionariusz Berliński oceniający ryzyko OSA, kwestionariusz STOP-Bang (tab. 2 [7]) oraz stosunkowo nowy kwestionariusz NoSAS [8]. Na podstawie metaanalizy przeprowadzonej przez Chiu i wsp. najlepszy z nich wydaje się kwestionariusz STOP-Bang [8, 9].

Podstawę w ustalaniu rozpoznania OSA nadal stanowi badanie polisomnograficzne. Pełne badanie polisomnograficzne wykonuje się w nocy, podczas snu pacjenta – składa

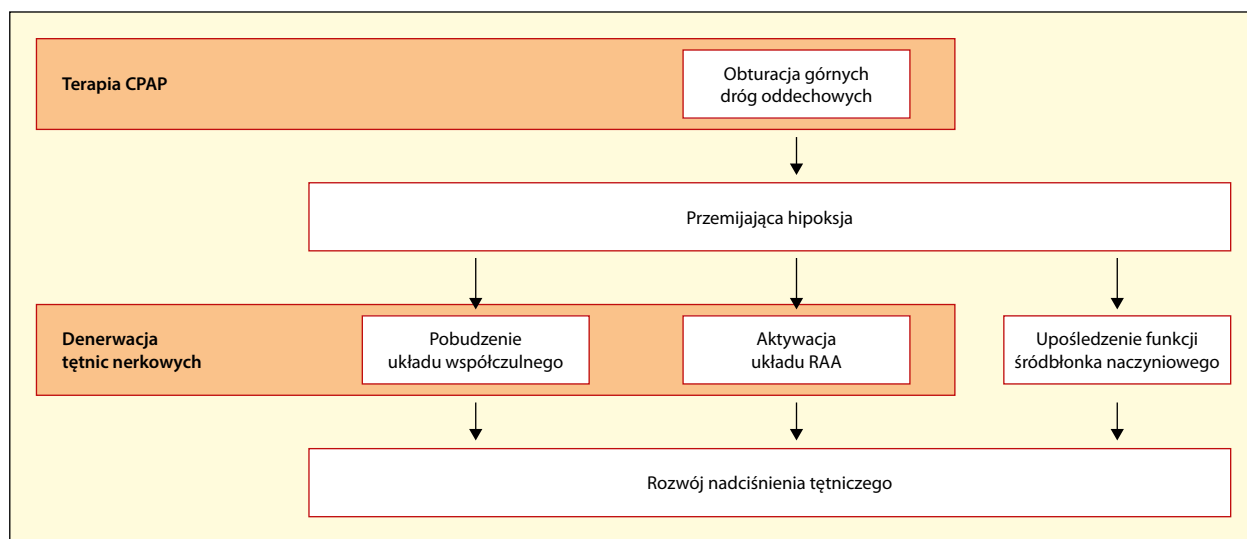
się ono z części bioelektrycznej (elektroencefalografia, elektromiografia, elektrookulografia) oraz z części poligraficznej (badanie ruchów brzucha i klatki piersiowej, pomiar saturacji krwi, tętno, EKG, pozycja ciała, obecność chrapania). Najczęściej jednak rezygnuje się z części bioelektrycznej i wykonuje się jedynie część poligraficzną badania [10].

Obturacyjny bezdech senny i jego związek z nadciśnieniem tętniczym

Podczas prowadzenia badań nad istotą OSA zauważono istotną korelację między występowaniem OSA a nadciśnieniem tętniczym. Według różnych danych nadciśnienie tętnicze występuje u ponad 50% pacjentów z OSA [11]. Natomiast około 37% chorych z nadciśnieniem tętniczym [12] i około 83% osób z lekoopornym nadciśnieniem tętniczym [13] cierpi na OSA.

Pojawiające się w czasie snu u pacjentów z OSA epizody bezdechów/upośledzenia oddychania prowadzą do występowania przemijającej hipoksji i hiperkapnii. Z kolei epizody przemijającej hipoksji i hiperkapnii przyczyniają się do aktywacji chemoreceptorów zlokalizowanych w kłębku szyjnym [14, 15]. To z kolei wpływa na odruchową aktywację układu współczulnego, który odpowiada za wzrost ciśnienia tętniczego oraz tętna [16]. Pobudzenie układu współczulnego może również wynikać ze wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego, do którego dochodzi w przebiegu nieleczzonego OSA [17]. U pacjentów z OSA wykazano wzmożoną aktywację mięśni układu współczulnego naczyń krwionośnych [18], a także statystycznie podwyższone stężenie katecholamin w moczu [19].

W rozwoju nadciśnienia tętniczego udział mają również baroreceptory. W prawidłowo funkcjonującym organizmie odpowiadają one za regulację napięcia mięśni gładkich



Rycina 1. Patogeneza nadciśnienia tętniczego u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym oraz punkty uchwytu niefarmakologicznej terapii hipotensyjnej; CPAP (*continuous positive airway pressure*) – ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych; RAA – układ renina-angiotensyna-aldosteron

tętnic w zależności od wysokości ciśnienia tętniczego. W następstwie przemijających epizodów hipoksji dochodzi do ich dysfunkcji oraz obniżenia wrażliwości na podwyższone ciśnienie krwi [15, 20]. Do takich wniosków doszli Narkiewicz i wsp. [21] oraz Schöbel i wsp. [22] w swoich badaniach.

Kolejnym sugerowanym czynnikiem rozwoju nadciśnienia tętniczego w OSA jest zaburzenie funkcji śródbłonna [14, 23–27]. W następstwie powtarzających się epizodów hipoksji dochodzi do rozwoju stresu oksydacyjnego, zapalenia oraz zmniejszenia dostępności tlenu azotu [28, 29]. Udowodniono, że czynniki te mają istotny wpływ na rozwój nadciśnienia [25, 30]. Badania prowadzone zarówno na ludziach [24, 31, 32] jak i na zwierzętach [33] wykazały ścisły związek między występowaniem OSA a zaburzeniem funkcji endotelium naczyń krwionośnych.

Powtarzające się epizody bezdechów sennych prowadzą również do aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) [14, 26, 27]. W metaanalizie obejmującej 13 badań klinicznych wykazano istotny wzrost stężenia aldosteronu oraz angiotensyny II u pacjentów z OSA [34]. U chorych z OSA skutek hipoksji dochodzi do wzrostu ekspresji receptorów dla angiotensyny II [14, 35]. Aktywację układu RAA w związku z powtarzającą się hipoksją potwierdziły modele doświadczalne prowadzone na zwierzętach [36].

Niefarmakologiczne metody leczenia nadciśnienia tętniczego związanego z bezdechem sennym

Metodą z wyboru leczenia obturacyjnego bezdechu sennego, a co za tym idzie – towarzyszącego mu nadciśnienia

tętniczego jest leczenie za pomocą ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP, *continuous positive airway pressure*) [37, 38]. Polega ona na oddychaniu za pomocą specjalnej maski zakładanej na twarz w czasie snu, przez którą do dróg oddechowych podawane jest powietrze pod dodatnim ciśnieniem. Zapobiega to zapadaniu się części miękkich podniebienia i następczej hipoksemii [37]. Wykazano, że leczenie CPAP nie tylko zapobiega progresji zmian odpowiedzialnych za nadciśnienie tętnicze, ale również powoduje regresję już zaistniałych zmian [39]. Liczne badania dowodzą, że leczenie CPAP powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno w nadciśnieniu tętniczym nieopornym, jak i opornym na standardowe leczenie. Należy jednak zaznaczyć, że leczenie CPAP nie eliminuje konieczności stosowania standardowej farmakoterapii [40–42].

W terapii opornego nadciśnienia tętniczego w niektórych przypadkach stosuje się denerwację tętnic nerkowych (ryc. 1). Zabieg ten polega na ablacji włókien nerwowych, będących składową układu autonomicznego, znajdujących się w ścianie tętnic nerkowych. Efektem tego jest zmniejszenie napięcia układu współczulnego i aktywacji sympatycznej układu RAA w nerkach. Zmniejszenie napięcia układu współczulnego wpływa również na występowanie objawów OSA [43, 44]. W metaanalizie 5 badań klinicznych wykazano istotne zmniejszenie objawów OSA u pacjentów leczonych denerwacją tętnic nerkowych [45]. W prowadzonych badaniach stwierdzono, że u pacjentów leczonych z powodu OBS ze współistniejącym opornym nadciśnieniem tętniczym denerwacja tętnic nerkowych istotnie wpływa na obniżenie ciśnienia krwi oraz zmniejszenie wskaźnika AHI, co więcej – odnotowano redukcję towarzyszących OBS zaburzeń metabolicznych [46]. Dwa duże badania – *Global SYMPLICITY Registry* oraz SYMPLI-

Tabela 3. Czynniki ryzyka obturacyjnego bezdechu sennego

| |
|---|
| Otyłość/nadwaga |
| Nikotynizm |
| Płeć męska |
| Spożywanie alkoholu przed snem |
| Przyjmowanie leków nasennych |
| Cukrzyca typu 2 |
| Akromegalia |
| Niedoczynność tarczycy |
| Anomalie w budowie górnych dróg oddechowych: |
| • deformacje i polipy nosa |
| • guzy twarzoczaszki |
| • przerost migdałków podniebiennych, gardłowego i językowego |
| • makroglosja (przerost języka) |
| • mikro- i retrognacja (mała, cofnięta żuchwa) |
| • nadmierna wiotkość podniebienia miękkiego |
| Stany przebiegające z upośledzeniem drożności nosa (np. skrzywienie przegrody nosa, przewlekły nieżyt nosa) |

CITY HTN-3 *Trial* – wyraźnie wskazują na istotną redukcję ciśnienia tętniczego u pacjentów z OSA. Jednakże autorzy badania SYMPPLICITY HTN-3 *Trial* sugerują istnienie różnic w redukcji ciśnienia tętniczego między chorymi na nad-

ciśnienie tętnicze odporne z OSA oraz bez niego, a także między pacjentami leczonymi CPAP i nieleczonymi CPAP [47, 48].

Podsumowanie

Obturacyjny bezdech senny (tab. 3) jest jednym z istotnych czynników ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego oraz pozostałych chorób układu sercowo-naczyniowego. Jego udział w patogenezie nadciśnienia tętniczego nadal jest obiektem licznych badań naukowych. Uważa się, że przemijające epizody hipoksji oraz hiperkapnii, będące następstwem powtarzających się bezdechów, prowadzą do pobudzenia układu współczulnego, aktywacji układu RAA oraz upośledzenia funkcji endotelium. Następstwem tych zmian jest rozwój między innymi nadciśnienia tętniczego. W związku z tym w celu leczenia osób chorych na obturacyjny bezdech senny ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym – oprócz tradycyjnej farmakoterapii hipotensyjnej – stosuje się terapię CPAP oraz denerwację tętnic nerkowych. Aby jednak w przyszłości skutecznie zapobiegać rozwojowi nadciśnienia tętniczego u pacjentów z OBS, ciągle potrzebne są dalsze badania nad mechanizmami prowadzącymi do jego rozwoju w tej grupie pacjentów.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Abstract

Obstructive sleep apnea (OSA) is one of the diseases called breathing-related sleep disorders. The obstruction of upper airways leads to transient periods of hypopnea or apnea. Following the transient hypoxia, the activation of sympathetic nervous system, endothelium dysfunction and the activation of renin-angiotensin-aldosterone system occur. The consequence of that is the progress of hypertension, which occurs in more than 50% patients with OSA. In the treatment of hypertension connected with OSA the continuous positive airway pressure CPAP therapy is of great significance. In case of drug-resistance hypertension, renal denervation is used.

Key words: obstructive sleep apnea (OSA), hypertension, CPAP, renal denervation

Piśmiennictwo

1. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014; 146(5): 1387-1394, doi: [10.1378/chest.14-0970](https://doi.org/10.1378/chest.14-0970), indexed in Pubmed: [25367475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25367475/).
2. Kiciński P, Zakrzewski M, Dybała A, et al. Obturacyjny bezdech senny – zasady diagnostyki i leczenia. *FMR*. 2012; 6(5): 228-235.
3. Jordan AS, White DP. Pharyngeal motor control and the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008; 160(1): 1-7, doi: [10.1016/j.resp.2007.07.009](https://doi.org/10.1016/j.resp.2007.07.009), indexed in Pubmed: [17869188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17869188/).
4. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012; 8(5): 597-619, doi: [10.5664/jcsm.2172](https://doi.org/10.5664/jcsm.2172), indexed in Pubmed: [23066376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23066376/).
5. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999; 22(5): 667-689, doi: [10.1093/sleep/22.5.667](https://doi.org/10.1093/sleep/22.5.667), indexed in Pubmed: [10450601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10450601/).
6. Johns M. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991; 14(6): 540-545, doi: [10.1093/sleep/14.6.540](https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540).

7. Chung F, Yegneswaran B, Liao Pu, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008; 108(5): 812–821, doi: [10.1097/ALN.0b013e31816d83e4](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31816d83e4), indexed in Pubmed: [18431116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18431116/).
8. Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, et al. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-Bang, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: a bivariate meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2017; 36: 57–70, doi: [10.1016/j.smrv.2016.10.004](https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.10.004), indexed in Pubmed: [27919588](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27919588/).
9. Marti-Soler H, Hirotsu C, Marques-Vidal P, et al. The NoSAS score for screening of sleep-disordered breathing: a derivation and validation study. *Lancet Respir Med*. 2016; 4(9): 742–748, doi: [10.1016/S2213-2600\(16\)30075-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30075-3), indexed in Pubmed: [27321086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27321086/).
10. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, et al. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009; 5(3): 263–276, indexed in Pubmed: [19960649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19960649/).
11. Lévy P, McNicholas W. Sleep apnoea and hypertension: time for recommendations. *European Respiratory Journal*. 2013; 41(3): 505–506, doi: [10.1183/09031936.00007213](https://doi.org/10.1183/09031936.00007213).
12. Sjöström C, Lindberg E, Elmasy A, et al. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study. *Thorax*. 2002; 57(7): 602–607, doi: [10.1136/thorax.57.7.602](https://doi.org/10.1136/thorax.57.7.602), indexed in Pubmed: [12096203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12096203/).
13. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001; 19(12): 2271–2277, doi: [10.1097/00004872-200112000-00022](https://doi.org/10.1097/00004872-200112000-00022), indexed in Pubmed: [11725173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11725173/).
14. Masood A, Devan M, Sana A. Review of and updates on hypertension in obstructive sleep apnea. *Int J Hypertens*. 2017; 2017: 1–13, doi: [10.1155/2017/1848375](https://doi.org/10.1155/2017/1848375), indexed in Pubmed: [29147581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29147581/).
15. Ziegler MG, Milic M, Elayan H. Cardiovascular regulation in obstructive sleep apnea. *Drug Discov Today Dis Models*. 2011; 8(4): 155–160, doi: [10.1016/j.ddmod.2011.03.003](https://doi.org/10.1016/j.ddmod.2011.03.003), indexed in Pubmed: [22125570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22125570/).
16. Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol Scand*. 2003; 177(3): 385–390, doi: [10.1046/j.1365-201X.2003.01091.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-201X.2003.01091.x), indexed in Pubmed: [12609010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12609010/).
17. Wszedybyl-Winklewska M, Wolf J, Szarmach A, et al. Central sympathetic nervous system reinforcement in obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev*. 2018; 39: 143–154, doi: [10.1016/j.smrv.2017.08.006](https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.08.006), indexed in Pubmed: [29103945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29103945/).
18. Goya TT, Silva RF, Guerra RS, et al. Increased muscle sympathetic nerve activity and impaired executive performance capacity in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2016; 39(1): 25–33, doi: [10.5665/sleep.5310](https://doi.org/10.5665/sleep.5310), indexed in Pubmed: [26237773](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26237773/).
19. Vardhan V, Shanmuganandan K. Hypertension and catecholamine levels in sleep apnoea. *Med J Armed Forces India*. 2012; 68(1): 33–38, doi: [10.1016/S0377-1237\(11\)60128-7](https://doi.org/10.1016/S0377-1237(11)60128-7), indexed in Pubmed: [24669036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24669036/).
20. Cooper VL, Bowker CM, Pearson SB, et al. Effects of simulated obstructive sleep apnoea on the human carotid baroreceptor-vascular resistance reflex. *J Physiol*. 2004; 557(3): 1055–1065, doi: [10.1113/jphysiol.2004.062513](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.062513), indexed in Pubmed: [15073275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15073275/).
21. Narkiewicz K, Pesek CA, Kato M, et al. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 1998; 32(6): 1039–1043, doi: [10.1161/01.hyp.32.6.1039](https://doi.org/10.1161/01.hyp.32.6.1039), indexed in Pubmed: [9856970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9856970/).
22. Schöbel C, Fietze I, Glos M, et al. Nocturnal snoring decreases daytime baroreceptor sensitivity. *Respir Med*. 2014; 108(7): 1049–1055, doi: [10.1016/j.rmed.2014.03.012](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.03.012), indexed in Pubmed: [24735916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24735916/).
23. Atkeson A, Yeh SY, Malhotra A, et al. Endothelial function in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009; 51(5): 351–362, doi: [10.1016/j.pcad.2008.08.002](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2008.08.002), indexed in Pubmed: [19249441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19249441/).
24. Jafari B, Mohsenin V. Endothelial dysfunction and hypertension in obstructive sleep apnea – is it due to intermittent hypoxia? *J Cardiovasc Dis Res*. 2013; 4(2): 87–91, doi: [10.1016/j.jcdr.2013.04.001](https://doi.org/10.1016/j.jcdr.2013.04.001), indexed in Pubmed: [24027362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24027362/).
25. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, et al. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 1–11, doi: [10.1155/2014/406960](https://doi.org/10.1155/2014/406960), indexed in Pubmed: [25136585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25136585/).
26. Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, et al. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens*. 2015; 29(12): 705–712, doi: [10.1038/jhh.2015.15](https://doi.org/10.1038/jhh.2015.15), indexed in Pubmed: [25761667](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25761667/).
27. Schillaci G, Battista F, Fiorenzano G, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease – a new target for treatment. *Curr Pharm Des*. 2015; 21(24): 3496–3504, doi: [10.2174/1381612821666150706110544](https://doi.org/10.2174/1381612821666150706110544), indexed in Pubmed: [26144938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26144938/).
28. Atkeson A, Yeh SY, Malhotra A, et al. Mechanisms of endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Vasc Health Risk Manag*. 2008; 4(6): 1327–1335, doi: [10.2147/vhrm.s4078](https://doi.org/10.2147/vhrm.s4078), indexed in Pubmed: [19337546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19337546/).
29. Zhang W, Si Ly. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and hypertension: pathogenic mechanisms and possible therapeutic approaches. *Ups J Med Sci*. 2012; 117(4): 370–382, doi: [10.3109/03009734.2012.707253](https://doi.org/10.3109/03009734.2012.707253), indexed in Pubmed: [23009224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23009224/).
30. Dharmashankar K, Widlansky ME. Vascular endothelial function and hypertension: insights and directions. *Curr Hypertens Rep*. 2010; 12(6): 448–455, doi: [10.1007/s11906-010-0150-2](https://doi.org/10.1007/s11906-010-0150-2), indexed in Pubmed: [20857237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20857237/).
31. Brunetti L, Francavilla R, Scicchitano P, et al. Impact of sleep respiratory disorders on endothelial function in children. *ScientificWorldJournal*. 2013; 2013: 719456, doi: [10.1155/2013/719456](https://doi.org/10.1155/2013/719456), indexed in Pubmed: [24453895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24453895/).
32. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2008; 117(17): 2270–2278, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.741512](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.741512), indexed in Pubmed: [18413499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18413499/).
33. Carreras A, Zhang SX, Peris E, et al. Chronic sleep fragmentation induces endothelial dysfunction and structural vascular changes in mice. *Sleep*. 2014; 37(11): 1817–1824, doi: [10.5665/sleep.4178](https://doi.org/10.5665/sleep.4178), indexed in Pubmed: [25364077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25364077/).
34. Jin ZN, Wei YX. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Geriatr Cardiol*. 2016; 13(4): 333–343, doi: [10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.020](https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.020), indexed in Pubmed: [27403143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27403143/).
35. Khayat R, Varadharaj S, Porter K, et al. Angiotensin receptor expression and vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens*. 2017; 31(3): 355–361, doi: [10.1093/ajh/hpx174](https://doi.org/10.1093/ajh/hpx174).
36. Lam SY, Liu Yu, Ng KM, et al. Upregulation of a local renin-angiotensin system in the rat carotid body during chronic intermittent

- hypoxia. *Exp Physiol.* 2014; 99(1): 220–231, doi: [10.1113/expphysiol.2013.074591](https://doi.org/10.1113/expphysiol.2013.074591), indexed in Pubmed: [24036592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24036592/).
37. Hasięc A, Szumowski Ł, Walczak F. Obturacyjny bezdech – senny zabójca. *FMR.* 2012; 6(3): 103–114.
 38. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, et al. American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep.* 2006; 29(3): 375–380, doi: [10.1093/sleep/29.3.375](https://doi.org/10.1093/sleep/29.3.375), indexed in Pubmed: [16553024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16553024/).
 39. Denker MG, Cohen DL. Use of continuous positive airway pressure for sleep apnea in the treatment of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014; 23(5): 462–467, doi: [10.1097/MNH.0000000000000047](https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000047), indexed in Pubmed: [24992567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24992567/).
 40. Fatureto-Borges F, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Effectiveness of continuous positive airway pressure in lowering blood pressure in patients with obstructive sleep apnea: a critical review of the literature. *Integr Blood Press Control.* 2016; 9: 43–47, doi: [10.2147/IBPC.S70402](https://doi.org/10.2147/IBPC.S70402), indexed in Pubmed: [27051313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27051313/).
 41. Feldstein CA. Blood pressure effects of CPAP in nonresistant and resistant hypertension associated with OSA: a systematic review of randomized clinical trials. *Clin Exp Hypertens.* 2016; 38(4): 337–346, doi: [10.3109/10641963.2016.1148156](https://doi.org/10.3109/10641963.2016.1148156), indexed in Pubmed: [27159803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27159803/).
 42. Lei Q, Lv Y, Li K, et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Bras Pneumol.* 2017; 43(5): 373–379, doi: [10.1590/S1806-37562016000000190](https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000190), indexed in Pubmed: [28767770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28767770/).
 43. Kostka-Jeziorny K, Kądziała J, Grajek S, et al. Denerwacja tętnic nerwowych – nowa inwazyjna metoda leczenia nadciśnienia tętniczego opornego. *Arterial Hypertens.* 2012; 16(1): 1–8.
 44. McArdle MJ, deGoma EM, Cohen DL, et al. Beyond blood pressure: percutaneous renal denervation for the management of sympathetic hyperactivity and associated disease states. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4(3): e001415, doi: [10.1161/JAHA.114.001415](https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001415), indexed in Pubmed: [25801757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25801757/).
 45. Shantha GP, Pancholy SB. Effect of renal sympathetic denervation on apnea-hypopnea index in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath.* 2015; 19(1): 29–34, doi: [10.1007/s11325-014-0991-z](https://doi.org/10.1007/s11325-014-0991-z), indexed in Pubmed: [24839239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24839239/).
 46. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension.* 2011; 58(4): 559–565, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173799](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173799), indexed in Pubmed: [21844482](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21844482/).
 47. Linz D, Mancia G, Mahfoud F, et al. Global SYMPLICITY Registry Investigators. Renal artery denervation for treatment of patients with self-reported obstructive sleep apnea and resistant hypertension: results from the Global SYMPLICITY Registry. *J Hypertens.* 2017; 35(1): 148–153, doi: [10.1097/HJH.0000000000001142](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001142), indexed in Pubmed: [27906840](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27906840/).
 48. Kario K, Bhatt DL, Kandzari DE, et al. Impact of renal denervation on patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension – insights from the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Circ J.* 2016; 80(6): 1404–1412, doi: [10.1253/circj.CJ-16-0035](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0035), indexed in Pubmed: [27118620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27118620/).