

Использование СРАР-терапии на фоне медикаментозного лечения артериальной гипертензии у больных с синдромом апноэ во сне

Ю.В. Свиричев, Н.Э. Звартау, О.П. Ротарь, Л.С. Коростовцева, А.О. Конради, А.Л. Калинин *

ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова Росздрава», Санкт-Петербург

*Городская клиническая больница № 83, Москва

Резюме

Резистентность к антигипертензивной терапии больных артериальной гипертензией (АГ) с синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС) предполагает, что устранение нарушений дыхания во сне будет способствовать успеху в контроле артериального давления (АД). Отсутствие рекомендаций по тактике ведения таких больных и малое количество исследований, проведенных в данной популяции, и предопределило цель нашего исследования — изучить эффективность комбинации стандартизированной антигипертензивной и СРАР-терапии у больных АГ с СОАС.

Материалы: в исследование было включено 60 амбулаторных или находящихся на стационарном обследовании больных, которые были разделены на 3 группы лечения: больные АГ с СОАС, получавшие комбинированную стандартизированную антигипертензивную терапию и СРАР-терапию; больные АГ с СОАС, получавшие только стандартизированную антигипертензивную терапию, и больные АГ, получавшие стандартизированную антигипертензивную терапию. Результаты: за 3 месяца наблюдения и лечения целевого уровня АД удалось достигнуть у 17 больных АГ и СОАС с комбинированной терапией, у 12 пациентов АГ и СОАС со стандартизированной антигипертензивной терапией и у 18 больных АГ без нарушений дыхания во сне, получавших стандартизированную антигипертензивную терапию.

Заключение: в исследовании продемонстрировано, что комбинация антигипертензивной и СРАР-терапии у больных АГ с СОАС позволяет за более короткий промежуток времени и у большего количества пациентов достичь целевого уровня АД. Присоединение СРАР-терапии эффективно устраняет СОАС и позволяет уменьшить объем проводимой антигипертензивной терапии и повысить ее эффективность.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ во сне, СРАР-терапия.

CPAP-therapy in pharmacologically-treated hypertensive patients with sleep apnea

Y.V. Sviryaev, N.E. Zvartau, O.P. Rotar, L.S. Korostovtceva, A.O. Konradi, A.L. Kalinkin

Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology, St.Petersburg

Resume

Correction of sleep disorders in hypertensive patients with obstructive sleep apnea (OSA) may improve response to treatment and facilitate achievement of target blood pressure (BP). Due to the absence of guidelines and insufficient number of studies in this patient population we decided to conduct a study in order to investigate efficacy of standard antihypertensive treatment in combination with CPAP therapy in hypertensive OSA patients.

Population: The study enrolled 60 ambulatory or in-hospital hypertensive patients, which were assigned to 3 treatment groups: OSA patients on standard antihypertensive therapy in combination with CPAP; OSA patients on standard antihypertensive therapy alone; non-OSA patients on standard antihypertensive therapy.

Results: After 3 months of treatment, 17 patients in the first group, 12 patients in the second group and 18 patients in the third group achieved target BP.

Conclusion: Combination of standard antihypertensive treatment and CPAP in hypertensive OSA patients results in increase of proportion of patients on target and decrease of time to achievement of target BP. Due to effective OSA treatment, addition of CPAP therapy results in higher efficacy of antihypertensive therapy with decrease of the number/dosages of antihypertensive drugs.

Key words: Obstructive sleep apnea, hypertension, CPAP-therapy.

Статья поступила в редакцию: 11.07.08. и принята к печати: 18.08.08.

Введение

В течение последних лет проблема нарушений дыхания во время сна стала все больше привлекать внимание специалистов в области артериальной гипертензии (АГ). Частое сочетание АГ с СОАС [1–2], повышение риска развития АГ у больных с СОАС [3–4], а также определенная связь между резистентностью к антигипертензивной терапии [5–6] у больных с АГ и наличием СОАС привели к представлению об этом синдроме как о факторе, усугубляющем течение АГ, и даже как о причине вторичной АГ [7–8]. Более того, сочетание АГ, ожирения и СОАС было объединено в так называемый

синдром Z, который представляет собой сочетание метаболического синдрома X и СОАС [9].

Снижение массы тела позволяет уменьшить тяжесть СОАС [10–11], но полностью устранить СОАС возможно лишь при использовании патогенетически обоснованной СРАР-терапии (от англ. Continuous Positive Air Pressure — постоянное положительное давление воздуха). Учитывая столь выраженную связь между АГ, в том числе резистентной, и СОАС, ожидалось, что патогенетическая терапия, приводящая к устранению эпизодов гипоксии, как основной причины повышения артериального давления (АД), будет приводить к снижению

уровня АД у больных с СОАС, а также к уменьшению потребности в антигипертензивной терапии или даже отказу от таковой. Действительно, ряд исследований продемонстрировал существенный антигипертензивный эффект СРАР-терапии [12–13] со снижением АД до 10 мм рт.ст. и более. Однако этот эффект был подтвержден не во всех исследованиях [14]. Недавно был опубликован первый метаанализ исследований по влиянию СРАР-терапии на уровень АД, в который вошло 12 рандомизированных исследований у 572 больных [15]. Результаты этого метаанализа выявили достоверное, но не очень большое снижение среднего АД на 1,69 мм рт.ст. Следует иметь в виду, что большинство исследований было выполнено у лиц с нормальным АД, степень выраженности СОАС существенно колебалась (от очень тяжелого синдрома до легкой степени нарушений дыхания во время сна), длительность терапии и длительность сеансов СРАР также была различной. Кроме того, во всех исследованиях не было стандартизации сопутствующей медикаментозной терапии, и ее эффект не изучался. Все это могло привести к столь большой неоднородности имеющихся данных. В целом, эксперты рекомендуют сегодня относиться к эффекту такой терапии как к возможному, но не строго доказанному и отмечают необходимость проведения дальнейших исследований [16]. Отметим также, что успешное лечение СОАС может иметь и экономические преимущества. Так, в 1999 году было опубликовано исследование, показавшее, что в группе людей с недиагностированным СОАС ежегодное медицинское обслуживание требовало в 2 раза больше финансовых затрат [17].

Целью настоящего исследования было изучение эффективности комбинации стандартизированной антигипертензивной и СРАР-терапии у больных АГ с СОАС.

Материалы и методы

В исследование было включено 60 больных АГ и сопутствующим ожирением (индекс массы тела (ИМТ) более 25 кг/м²). Критериями для участия являлись АГ 1–2 степени, выявленная не менее чем за 6 месяцев до момента включения в исследование. В исследование не включались больные со вторичной АГ, ассоциированными клиническими состояниями по сердечно-сосудистым заболеваниям, перенесшие инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения менее полугода до включения в исследование; сахарным диабетом;

тяжелой соматической патологией и пациенты с известной непереносимостью используемых в исследовании препаратов. Всем пациентам проводилось полисомнографическое исследование на кардио-респираторной скрининговой системе Embletta pds. (Исландия). Далее было сформировано 3 исследуемых группы: 40 больных АГ имели сопутствующий СОАС. Они были рандомизированы с помощью метода «конвертов» в две группы. 20 пациентов вошли в основную группу, которым выдавался на период исследования аппарат для СРАР-терапии и проводилась антигипертензивная терапия по схеме (группа 1). Во 2-й группе проводилась только антигипертензивная терапия. В группу контроля (далее группа 3) были включены больные, у которых при полисомнографии не было выявлено нарушений дыхания во сне. Им проводилась медикаментозная антигипертензивная терапия по той же схеме. Характеристика групп, принявших участие в исследовании, представлена в таблице 1.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ, длительности АГ, уровню АД при «офисном» измерении. Группа больных с СОАС отличалась значительно более высоким значением индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ), являющегося количественным критерием тяжести СОАС. Различий в ИАГ между 1 и 2 группой с СОАС не было. Длительность исследования составляла 3 месяца (12 недель).

Дизайн исследования предусматривал 8 визитов пациента в центр (включение, и далее через каждые 2 недели наблюдения). Для стандартизации терапии, а также с учетом патогенеза АГ у больных с СОАС (роли гиперактивности симпатической нервной системы [18]), мы использовали селективный β_1 -адреноблокатор длительного действия бисопролол как стартовый препарат в лечении АГ. На визите включения все больные подписывали информированное согласие, после wash-out периода от 7 до 14 дней (при отсутствии терапии на момент включения терапия назначалась сразу) назначалась антигипертензивная терапия бисопрололом в стартовой дозе 5 мг/сутки, на последующем визите доза титровалась до 10 мг/сутки. При необходимости (отсутствие достижения целевого АД) добавлялся периндоприл 4 мг/сутки также с последующей титрацией до 8 мг/сутки. В дальнейшем предусматривалась возможность добавления амлодипина 5 мг/сутки с возможностью титрации до

ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП БОЛЬНЫХ

Таблица 1

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	p
Возраст, лет	51,2±7,6	57,1±10,4	56,9±7,9	p>0,05
Мужчины/женщины	11/9	13/7	12/8	p>0,05
Длительность АГ, лет	9,1±4,3	11,6±2,5	10,5±5,2	p>0,05
ИМТ, кг/м ²	31,2±9,4	32,8±7,3	34,1±9,2	p<0,05
Офисное АДс, мм рт.ст.	156,5±10,3	161,1±9,8	160,4±9,7	p>0,05
Офисное АДд, мм рт.ст.	101,9±6,1	99,8±7,3	100,6±6,9	p>0,05
ИАГ, эпизодов в час сна	31,1±6,2		2,9±1,1	p<0,001
	32,9±7,2	30,2±5,54		p>0,05

ИМТ — индекс массы тела;

АДс — систолическое артериальное давление;

АДд — диастолическое артериальное давление;

ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ.

10 мм на предпоследнем визите. Параметрами эффективности являлось достижение больными целевого уровня АД (140/90 мм рт.ст.), которое оценивалось на визитах врачом и по результатам измерений, проводимых в домашних условиях с ведением пациентами дневника самоконтроля АД. Всем участникам исследования были выданы инструкции по выполнению измерений АД в амбулаторных условиях, кратность измерений в день не менее 2 раз. В связи с отсутствием возможности обеспечения участников стандартизованными тонометрами, нами проводился опрос модели используемых больными тонометров. Все больные использовали полу- или автоматические тонометры фирмы OMRON (Япония): M1 Classic, Plus; MX2 Basic; M3; фирмы A&D (Япония): UA-100; UA-602; UA-667 и фирмы Microlife (Швейцария): WA-33; WA-22. Данные самоконтроля АД использовались для оценки скорости достижения целевого уровня АД, а также для косвенной оценки комплайенса. В нашем исследовании не использовалось суточное мониторирование АД в связи с трудностями одновременного проведения CPAP-терапии и ночной регистрации АД, которая создает проблемы засыпания и поддержания сна.

В случае возникновения любого нежелательного явления проводился телефонный контакт и при необходимости дополнительный визит. Больные, использующие CPAP-терапию, на визиты приносили аппараты для оценки эффективности коррекции нарушений дыхания во сне с помощью компьютерной программы. В нашем исследовании использовались аппараты AutoSet Spirit, ResMed (Австралия). Эффективной CPAP-терапией считалась при снижении ИАГ менее 10 в час сна, при этом средняя продолжительность использования аппарата за ночь должна превышать 5 часов [19].

Для статистической обработки использовался пакет статистической программы SPSS version 14,0 software; SPSS, Inc., Chicago, IL. Различия между группами оценивались при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни и однофакторного дисперсионного анализа ANOVA, изменение параметров в динамике — по критерию Вилкоксона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

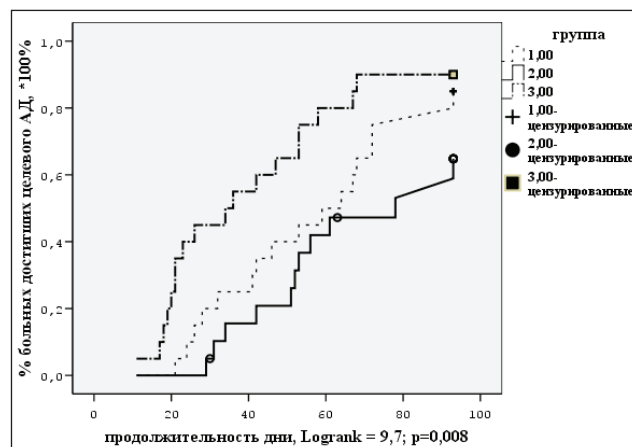
Все больные завершили участие в исследовании в соответствии с протоколом. За время проведения исследования серьезных нежелательных явлений, побочных эффектов терапии и госпитализаций зарегистрировано не было. Рекомендованную лекарственную терапию пациенты переносили удовлетворительно. В ходе исследования в группе с комбинированной антигипертензивной и CPAP-терапией у одного пациента потребовалась замена носовой на ороназальную маску, и одной больной было рекомендовано, во избежание осаждения конденсата на стенках воздушного шланга при использовании аппарата с увлажнителем, не использовать подогрев воды, а перед сном закапывать оливковое масло в нос.

К окончанию исследования целевого уровня АД удалось достигнуть у 17, 12 и 18 пациентов из 1, 2 и 3 группы больных, соответственно ($\chi^2=6,09$; $p=0,048$). Это свидетельствует о том, что устранение СОАС на фоне антигипертензивной терапии позволяет добиться сопос-

тавимой эффективности лечения с группой пациентов без нарушения дыхания во сне. Эти данные подтверждают представление о роли СОАС в резистентности к медикаментозной терапии при АГ.

Уже на втором визите целевого АД удалось добиться у 6 больных в 1 группе, и увеличение дозы бисопролола потребовалось у 14 больных, тогда как во 2-й группе только у 3 больных монотерапия бисопрололом в дозе 5 мг оказалась достаточной, а у 17 пациентов доза бисопролола была увеличена вдвое. В группе 3 целевого уровня АД достигло также 9 больных, соответственно, дозу бисопролола потребовалось увеличить у 11 пациентов. На третьем визите в 1 группе целевой уровень давления сохранялся у 8 больных, во 2 группе — у 5 больных, и в 3 группе количество больных с целевым уровнем АД не изменилось и составляло 9 больных. К четвертому визиту в 1 группе у 9 пациентов определялся целевой уровень АД, во 2 группе — у 7 больных, и 12 пациентов 3 группы достигло целевого АД. На пятом визите 12 больных 1 группы достигли целевого АД, тогда как во второй у 9 пациентов определялся целевой уровень и в 3 группе 14 больных достигло требуемого уровня АД. К предпоследнему, шестому визиту целевой уровень АД в 1 группе был достигнут уже у 16 пациентов, во 2 группе — у 11, и в 3 группе целевой уровень АД был у 17 больных. И, таким образом, в 1 группе на монотерапии к заключительному визиту находилось 2 пациента, два препарата принимало 18 больных. Во 2 группе монотерапию не получал ни один пациент, 2 препарата получало 8 больных, а на терапии 3 препаратами завершило участие в исследовании 12 больных. В 3 группе 4 больных принимали монотерапию, два и три препарата использовалось к окончанию исследования у 14 и 2 больных, соответственно.

Рисунок 1. Сравнение скорости наступления эффекта в различных группах лечения



Для оценки эффективности проводимой терапии в группах, а также скорости достижения целевых значений АД пациентов в группах был проведен анализ Капелан-Мейера (рис. 1). Для проведения этого анализа мы использовали результаты ведения дневников самоконтроля АД. Днем достижения целевого уровня АД считался день, с которого удерживался стабильный уровень АД менее 140/90 мм рт.ст. по данным дневника самоконтроля. В случае эффекта ускользания, днем

достижения целевого АД также считался уровень АД менее 140/90 мм рт.ст. по данным дневника самоконтроля, подтвержденный на плановом визите. Результаты анализа продемонстрировали, что для достижения 50% больных целевого АД в группе комбинированной антигипертензивной и СРАР-терапии потребовалось 59 ± 13 дней; в группе больных АГ с СОАС без СРАР-терапии в среднем потребовалось $78 \pm 18,7$ дней и в группе без нарушений дыхания во сне только при использовании антигипертензивной терапии $-34 \pm 11,2$ дня ($\text{Logrank}=9,7$; $p=0,008$). Эти результаты доказывают, что наличие нелеченого СОАС приводит к двукратному увеличению продолжительности достижения целевого уровня АД, а устранение СОАС позволяло сократить срок наступления эффективного антигипертензивного эффекта. К недостаткам нашего исследования следует отнести отсутствие возможности стандартизации тонометров при измерении АД в домашних условиях. В двух других исследованиях, посвященных оценке эффективности СРАР-терапии у больных АГ был продемонстрирован острый и хронический эффекты снижения АД патогенетически обоснованной терапией СОАС, проводимой на фоне стандартной антигипертензивной терапии. Результаты свидетельствуют об эффективном синергизме в отношении влияния на уровень АД при комбинированном применении медикаментозной терапии АГ и СРАР-терапии [20–21].

Далее был проведен сравнительный анализ динамики уровней АД при офисном измерении на визитах (табл. 2). Так как рандомизации подвергались только группы 1 и 2, сравнительный анализ проводился попарно. Средняя величина АДс и АДд к заключительному визиту не достигала целевого значения во II группе. Различий в уровне АД при «офисных» измерениях между 1 и 2 группой выявлено не было, к заключительному визиту АДс было выше во 2 группе при сравнении с группой без СОАС. Таким образом, у большинства больных АГ с СОАС без патогенетического лечения СОАС требовалось использование трех препаратов,

что все равно не позволило за 3 месяца терапии достичь целевых значений АД. Иными словами, большая часть больных в этой группе имели истинную резистентность к лечению.

Таким образом, полученные результаты еще раз показали, что нарушения дыхания во сне обструктивного характера являются частой причиной резистентности к проводимой антигипертензивной терапии [22]. Различий между группами 1 и 2 в уровне АД при «офисных» измерениях в ходе исследования выявлено не было, однако, объем терапии существенно различался. Так в 1 группе к заключительному визиту на одного больного приходилось только $1,9 \pm 0,3$ препарата, а во 2 группе $2,7 \pm 0,5$ ($p < 0,001$). С другой стороны, устранение СОАС у больных АГ позволяет снизить объем проводимой антигипертензивной терапии, не влияя на ее эффективность, такой вывод следует при анализе объема терапии в 1 и 3 группах, соответственно, $1,9 \pm 0,3$ и $1,9 \pm 0,6$ ($p > 0,05$).

Во многих работах, в которых проводилось изучение влияния СРАР-терапии на уровень АД, было показано, что эффективное устранение проявлений СОАС позволяет заметно и быстро снижать АД за счет уменьшения симпатического тонуса [1]. Однако менее однозначными, прежде всего из-за отсутствия проспективных рандомизированных клинических исследований, остаются хронические эффекты СРАР-терапии. Также в одном исследовании было показано, что при хорошо контролируемой АГ дополнительного эффекта на уровень АД при использовании СРАР-терапии добиться не удается [23]. В нашем исследовании на основании проведенного анализа дополнительные преимущества получают по количеству применяемых препаратов.

Динамика ИАГ и продолжительности средненочного использования аппаратов СРАР-терапии в группе 1 представлена в таблице 3. Следует отметить, что за 3 месяца исследования существенной динамики ИМТ в группах исследования выявлено не было.

Таблица 2

ДИНАМИКА АД В ГРУППАХ В ХОДЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

		Группа 1	Группа 2	Группа 3
Визит включения	АД с, мм рт. ст.	$154,1 \pm 12,1$	$157,3 \pm 10,6$	$156,8 \pm 11,4$
	АДд, мм рт.ст.	$99,2 \pm 9,1$	$98,4 \pm 7,4$	$99,1 \pm 8,9$
I визит	АД с, мм рт. ст.	$156,5 \pm 10,3$	$161,1 \pm 9,8$	$160,4 \pm 9,7$
	АДд, мм рт.ст.	$101,9 \pm 6,1$	$99,8 \pm 7,3$	$100,6 \pm 6,9$
II визит	АД с, мм рт. ст.	$154,1 \pm 12,3$	$161,1 \pm 9,8$	$160,4 \pm 9,7$
	АДд, мм рт.ст.	$97,3 \pm 7,3$	$97,5 \pm 8,4$	$97,1 \pm 8,5$
III визит	АД с, мм рт. ст.	$152,4 \pm 6,2$	$156,1 \pm 9,3$	$154,6 \pm 10,3$
	АДд, мм рт.ст.	$95,6 \pm 6,7$	$96,1 \pm 6,3$	$95,3 \pm 5,9$
IV визит	АД с, мм рт. ст.	$148,3 \pm 7,2$	$152,1 \pm 8,3$	$147,6 \pm 7,9$
	АДд, мм рт.ст.	$91,4 \pm 5,7$	$93,1 \pm 5,3$	$90,5 \pm 4,8$
V визит	АД с, мм рт. ст.	$144,3 \pm 8,2$	$149,1 \pm 8,6$	$141,6 \pm 9,8$
	АДд, мм рт.ст.	$90,1 \pm 7,7$	$92,6 \pm 4,3$	$89,3 \pm 4,9$
VI визит	АД с, мм рт. ст.	$141,8 \pm 6,4$	$148,1 \pm 8,3$	$138,6 \pm 7$
	АДд, мм рт.ст.	$91,9 \pm 6,7$	$90,9 \pm 6,1$	$87,6 \pm 4,8$
VII визит	АД с, мм рт. ст.	$139,1 \pm 7,5$	$146,2 \pm 9,3$	$136,3 \pm 8,0^*$
	АДд, мм рт.ст.	$88,3 \pm 6,4$	$90,3 \pm 7,2$	$85,9 \pm 6,2$

АДс — систолическое артериальное давление;

АДд — диастолическое артериальное давление;

* - $p < 0,05$ между 2 и 3 группой.

ДИНАМИКА ИАГ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ СРЕДНЕНОЧНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
АППАРАТОВ СРАР-ТЕРАПИИ В ХОДЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В 1 ГРУППЕ

Параметры	I визит	II визит	III визит	IV визит	V визит	VI визит	VII ви- зит
ИАГ, эпизодов в час сна	6,6±2,1	5,9±3,0	6,0±2,4	5,7±2,9	5,4±2,3	5,6±2,2	5,5±1,8
Время использования аппарата, часы	7,6±1,8	7,8±1,6	8,0±2	8,2±1,9	7,9±2,0	8,3±1,7	7,7±1,9

ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ.

Полученные в ходе нашей работы результаты согласуются с результатами многочисленных рандомизированных клинических исследований [24–26], в которых был продемонстрирован гипотензивный эффект СРАР-терапии по результатам суточного мониторинга АД. С другой стороны, результаты других работ продемонстрировали нейтральное влияние лечения СОАС на уровень АД у больных АГ в отсутствии дневной сонливости [27–28]. Но, как отмечают авторы этих работ, СРАР-терапия использовалась как монотерапия АГ. Более поздние работы с использованием в качестве контроля симуляции СРАР-терапии также продемонстрировали неоднозначные результаты. Комбинированное применение антигипертензивной и СРАР-терапии позволило в два раза увеличить снижение АД - 6,8 против 3,3 мм рт.ст. [24]. В другом исследовании симуляция и реальная СРАР-терапия равнозначно влияли на снижение среднесуточного АД, но на средненочное АД более выражено влияло использование реальной СРАР-терапии [29]. И еще в одном исследовании были получены результаты большего снижения среднесуточного и средненочного АД 10,3/11,2 и 12,6/11,4 мм рт.ст., соответственно [25], на реальной по сравнению с симуляцией СРАР-терапии.

Таким образом, проведенное исследование показало, что комбинация антигипертензивной и СРАР-терапии у больных АГ с СОАС позволяет за более короткий промежуток времени и у большего количества пациентов достичь целевого уровня АД. Более того, в группе комбинированной антигипертензивной и СРАР-терапии целевого уровня АД достигло на 25% больных больше, чем в группе больных АГ с СОАС, использующих только антигипертензивную терапию, при этом снижения АДс и АДд удавалось достичь на 4% и 5% больше, соответственно. Присоединение СРАР-терапии эффективно устраняет СОАС и позволяет уменьшить объем проводимой антигипертензивной терапии и повысить ее эффективность. В ряде случаев применение СРАР-терапии позволяет устранить резистентность к лечению у больных АГ.

Литература

1. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96:1897–1904.
2. Somers V, Mark A, Abboud F. Interaction of baroreceptor and chemoreceptor control of sympathetic nerve activity in normal humans. *J Clin Invest* 1991;87:1953–1957.
3. Valbo AB, Hagbarth KE, Torebjörk HE, Wallin BG. Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiol Rev* 1979;59:919–957.

4. Smith ML, Niedermaier ONW, Hardy SM, Decker MJ, Strohl KP. Role of hypoxemia in sleep apnea-induced sympathoexcitation. *J Auton Nerv Syst* 1996;56:184–190.

5. Somers VK, Dyken ME, Skinner JL. Autonomic and hemodynamic responses and interactions during the Mueller maneuver in humans. *J Auton Nerv Syst* 1993;44:253–259.

6. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, Seeger W, Grimminger F. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:566–570.

7. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome-an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003;7:35–51.

8. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005;112:2660–2667.

9. Wilcox I, Stephen G., Fiona L. Collins, Grunstein R., Sullivan C. «Syndrom Z»: the interaction of sleep apnoe, vascular risk factors and heart diseases. *Thorax* 1998; 53 (Suppl 3): 25–28.

10. Lam B, Sam K, Mok WY, Cheung MT, Fong DY, Lam JC, Lam DC, Yam LY, Ip MS. Randomised study of three non-surgical treatments in mild to moderate obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2007 Apr;62(4):354–9.

11. Barvaux V.A., Aubert G., Rodenstein D.O. Weight loss as a treatment for obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2000 Oct;4(5):435–52.

12. Li C, Jackson RM. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;282:C227–C241.

13. Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco G, Bonsignore G. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenic mechanisms. *Eur Respir J* 1994;7:786–805.

14. Shiomi T, Guilleminault C, Stoohs R, Schnitzger I. Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1991;100:894–902.

15. Virolainen J, Ventila M, Turto H, Kupari M. Effect of negative intrathoracic pressure on left ventricular pressure dynamics and relaxation. *J Appl Physiol* 1995;79:455–460.

16. Brinker JA, Weiss JL, Lappe DL, Rabson JL, Summer WR, Permutt S, Weisfeldt ML. Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation* 1980;61:626–633.

17. Kapur V, Blough DK, Sandblom RE, et al. The medical cost of undiagnosed sleep apnea. *Sleep* 1999; 22 (Suppl 6): 749.

18. Shamsuzzaman A.S., Gerch B.J., Somers V.K. Obstructive sleep apnea: implication for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003; 290 (14): 1906–14.

19. Virend K. Somers, David P. White, Raouf Amin, William T. Abraham, Fernando Costa, Antonio Culebras, Stephen Daniels, John S. Floras, Carl E. Hunt, Lyle J. Olson, Thomas G. Pickering, Richard Russell, Mary Woo and Terry Young. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing Council. *Circulation* published online Jul 28, 2008. Weaver T.E., Chasens E.R. Continuous positive airway pressure treatment for sleep apnea in older adults. *Sleep Med Rev* 2007 Apr;11(2):99–111.

20. Logan A.G., Tkacova R., Perlikowski S.M., Leung R.S., Tisler A., Floras J.S., Bradley T.D. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003; 21:241–247.
21. Becker H. F., Jerrentrup A., Ploch T., Grote L., Penzel T., Sullivan C. E., Hermann P. J. Effect of Nasal Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Circulation* 2003;107:68.
22. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur H J* 2007; 28: 1462–1536.
23. Bloch MJ, Basile J. Short-term treatment of sleep apnea with nocturnal continuous positive airway pressure does not improve blood pressure in patients with well controlled hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8:673–675.
24. Pepperell JCT, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and sub-therapeutic continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:204–209.
25. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:68–73.
26. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, et al. Randomised placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:344–348.
27. Barbe F, Mayoralas LR, Duran J, et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime symptoms. A randomised controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;134:1015–1023.
28. Robinson G. V., Smith D. M., Langford B. A., Davies R. J. O. and Stradling J. R. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J* 2006; 27:1229–1235.
29. Dimsdale JE, Lored JS, Profant J. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure: a placebo trial. *Hypertension* 2000;35: 144–147.