

Wpływ leczenia za pomocą ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych na reakcję na wysiłek fizyczny u chorych na obturacyjny bezdech podczas snu

Influence of nasal continuous positive airway pressure on response to exercise in patients with obstructive sleep apnea syndrome

Tadeusz Przybyłowski, Piotr Bielicki, Marta Kumor, Katarzyna Hildebrand, Marta Maskey-Warzęchowska, Joanna Wiwała, Justyna Kościuch, Piotr Korczyński, Ryszarda Chazan

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii, AM w Warszawie
Kierownik: Prof. dr hab. med. R. Chazan

Summary: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients are at risk of cardiovascular complications. The aim of this study was to assess the effect of treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) on the response to symptom limited exercise test.

Methods: twenty nine OSAS patients (1 F, 28 M), mean age 50.7 ± 9.7 yrs with body mass index of 32.6 ± 4.5 kg/m² participated in the study. OSAS was diagnosed by overnight polysomnography. Incremental cardiopulmonary exercise test (CPET) on a treadmill was performed twice: before and after 2-3 weeks of regular treatment with CPAP. **Results:** mean apnea + hypopnea index (AHI) before therapy was 57.6 ± 12 h-1. CPAP treatment did not change peak oxygen consumption (VO_2max) (38.3 ± 9.0 vs. 38.9 ± 6.9 mlO₂/kg/min, p=ns) or peak heart rate (153.4 ± 21 min⁻¹ vs. 155.5 ± 22 min⁻¹, p=ns). There were no significant changes in ventilation or gas exchange variables. However, a decrease in peak systolic blood pressure from 194.5 ± 24 mmHg to 186.7 ± 27.9 mmHg ($p < 0.05$) with CPAP treatment was found. During recovery a decrease in heart rate (at 1st minute and minutes 3 - 6) and mean arterial pressure (MAP) (minutes 4-7) with CPAP treatment was observed. Significant correlations between VO_2max and AHI ($r = -0.38$, $p < 0.05$); MAP at peak exercise and: AHI, mean oxygen saturation (SaO_2) during sleep, minutes of sleep with $\text{SaO}_2 < 90\%$ (T_{90}); MAP at recovery (minutes 3-8) and T_{90} before CPAP treatment were also noted.

Conclusions: OSAS patients are not limited on exercise. Treatment with nasal CPAP attenuates circulatory response to incremental exercise on a treadmill.

Pneumonol. Alergol. Pol. 2006, 74, 39:44

Key words: obstructive sleep apnea, stress test, polysomnography, CPAP

Wstęp

Obturacyjny bezdech podczas snu (OBPS) jest najczęstszą jednostką chorobową wywołaną zaburzeniami oddychania w czasie snu. Zaburzenia gazometryczne (hipoksemia, hiperkapnia) związane z wielokrotnie powtarzającymi się bezdechami zwiększają wysiłek oddechowy, co, w końcowym etapie, prowadzi do wybudzenia i przywrócenia wentylacji. Po ponownym zaśnięciu cały cykl rozpoczyna się od nowa. Obecnie uważa się, że cykliczna hipoksemia oraz powtarzające się wybudzenia to dwa główne elementy zapoczątkowujące szereg nieprawidłowych zjawisk obserwowanych u chorych na OBPS, takich jak aktywacja układu współczulnego, nadmierna produkcja wolnych rodników tlenowych, dysfunkcja śródbłonna naczyń, rozwój zespołu metabolicznego, które są prawdopodobnie odpowiedzialne za częstsze współistnienie chorób układu sercowo-naczyniowego (1, 7, 16).

Do najlepiej udokumentowanych należy związek pomiędzy OBPS a nadciśnieniem tętniczym. Pepard i wsp. wykazali, że chorzy, u których liczba bezdechów oraz sypień oddychania na jedną godzinę snu (wskaźnik AHI) przekracza 15 mają prawie 3 – krotnie większe prawdopodobieństwo rozwoju nadciśnienia tętniczego w okresie 4 – letniej obserwacji niż osoby, u których wartość AHI nie przekracza 5 (14). Wykazano również, że u około 80% chorych na oporne na leczenie nadciśnienie tętnicze współistnieje OBPS (11). Najbardziej przekonującym dowodem słuszności tych obserwacji klinicznych i doświadczalnych jest uznanie OBPS za najistotniejszy czynnik prowadzący do rozwoju wtórnej postaci nadciśnienia tętniczego (18).

Korzystny wpływ leczenia za pomocą ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP) na nasilenie dolegliwości zgłaszanych przez chorych w czasie dnia (12) oraz ciśnienie tętnicze krwi został już dobrze poznany (5, 3, 8, 16). Znacznie mniej wiadomo jednak o wpływie tej for-

my leczenia na wydolność fizyczną oraz ciśnienie tętnicze po zastosowaniu bodźca, jakim jest wysiłek fizyczny (9, 10, 19).

Celem tego opracowania była ocena wpływu leczenia za pomocą CPAP na reakcję chorych na OBPS na wysiłek na bieżni ruchomej.

Materiał i metoda

Badanie przeprowadzono w grupie 29 (28 M, 1 K) chorych na OBPS pozostających pod opieką Poradni Zaburzeń Oddychania w Czasie Snu. Charakterystykę badanej grupy przedstawiono w tabeli I.

Rozpoznanie OBPS ustalono na podstawie wyników badania polisomnograficznego (PSG) przeprowadzonego z użyciem zestawów Alice 4 (Respironics USA) lub Somnostar 4250, (SensorMedics, USA). Technika PSG przedstawiono w innym opracowaniu (15). Po ustaleniu rozpoznania chorzy byli kwalifikowani do leczenia za pomocą CPAP. Dobieranie terapeutycznej wartości dodatniego ciśnienia prowadzono w sposób manualny – podczas kolejnego badania polisomnograficznego lub z wykorzystaniem zestawu auto-CPAP. W okresie obserwacji chorzy korzystali z zestawu REM Star Auto Respironics USA zaopatrzonego w czynniki umożliwiające obiektywną ocenę skuteczności leczenia.

Płucno-sercowe badania wysiłkowe (CPET) wykonywano na bieżni ruchomej, zgodnie z protokołem Bruce'a (22), z wykorzystaniem zestawu START 2000 (MES, Kraków). Podczas badania rejestrowano wentylację minutową (V_E), pochłanianie tlenu (V_{O_2}) i wydalenie dwutlenku węgla (V_{CO_2}). Próbkę krwi tętniczej w celu oznaczenia parametrów gazometrycznych pobierano przed rozpoczęciem badania oraz bezpośrednio po jego zakończeniu za pomocą heparynizowanych mikrosampli-

rów (mikrosamplery MC0017, Roche, Polska) z tętnicy promieniowej lub łokciowej. Badanie wysiłkowe przerywano na życzenie chorego (tzw. badanie limitowane objawami – *symptom limited*) lub, gdy wystąpiły objawy będące wskazaniem do jego natychmiastowego zakończenia. Ciśnienie tętnicze krwi mierzono za pomocą sfignomanometru sprężynowego (Arden N.C., USA) pod koniec 3-minutowej fazy referencyjnej, a następnie co 1 minutę przez wszystkie fazy badania wysiłkowego oraz 8 minut fazy wypoczynku. Wartości należne parametrów badania wysiłkowego obliczano zgodnie z wytycznymi podanymi przez Wassermana i wsp. (23). Próg beztlenowy obliczano metodą V-slope (21). Średnie ciśnienie tętnicze krwi (MAP) obliczano według równania: $[(\text{ciśnienie skurczowe} - \text{ciśnienie rozkurczowe})/3 + \text{ciśnienie rozkurczowe}]$. Za hipertensyjną odpowiedź na wysiłek fizyczny uznawano zwiększenie ciśnienia tętniczego skurczowego do ≥ 210 mmHg lub rozkurczowego do ≥ 105 mmHg u mężczyzn oraz do $\geq 190/105$ mmHg u kobiet (13). U każdego chorego wykonano dwa badania wysiłkowe: przed oraz po około 3 tygodniowym okresie stosowania CPAP. Wszyscy chorzy wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu, a na jego przeprowadzenie uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej AM w Warszawie (decyzja KB/173/2003).

Opracowanie statystyczne

Wartości liczbowe w tekście przedstawiono jako średnia $\pm$ odchylenie standardowe, a na wykresach jako średnia $\pm$ standardowy błąd średniej. Do porównania wyników badania wysiłkowego przed oraz po rozpoczęciu leczenia za pomocą CPAP wykorzystano test T Studenta dla prób powiązanych. Do oceny rozkładu zmiennych jakościowych wykorzystano test χ^2 . Korelację pomiędzy badanymi zmiennymi oceniano na podstawie współczynnika korelacji Pearsona. Za znamienne przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wyniki

U żadnego z chorych w trakcie prowadzenia badań wysiłkowych nie obserwowano istotnych zmian zapisu EKG. Hipertensyjną odpowiedź na wysiłek fizyczny podczas pierwszego badania rozpoznano u 10 (34,5%) chorych, a w trakcie leczenia za pomocą CPAP u 6 (20,7%) chorych ($p = ns$).

Podczas badania wysiłkowego wartość VO_{2max} w badanej grupie mieściła się w granicach normy i nie uległa zmianie po zastosowaniu CPAP ($114,6 \pm 34,5$ % wartości należnej vs $113,4 \pm 26,3$ % wartości należnej). Zaobserwowano natomiast obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego na szczycie wysiłku ($194,5 \pm 24$ mmHg vs $186,7 \pm 27,9$ mmHg, $p < 0,05$) (Tab.II).

Po zastosowaniu CPAP różnice średniego ciśnienia (MAP) w kolejnych minutach fazy wypoczynku wahały się od 4,7 do 5,4 mmHg (Ryc.1a), a częstości rytmu serca od 4,1 do $10,3 \cdot \text{min}^{-1}$ (Ryc.1b). Stwierdzono również istnienie szeregu korelacji pomiędzy wykładnikami nasilenia OBPS a parametrami rejestrowanymi podczas badania wysiłkowego (Tab. III).

Tabela I. Charakterystyka badanej grupy.
Table I. Baseline characteristics of patients

Wiek (lata) / Age (years)	50,7 $\pm$ 9,7
BMI (kg/m ²)	32,6 $\pm$ 4,5
Nadciśnienie tętnicze (%) / Arterial hypertension (%)	51
AHI (h ⁻¹)	57,6 $\pm$ 12
Średnie SaO ₂ w czasie snu / Mean SaO ₂ during sleep (%)	86,4 $\pm$ 6,1
FVC (% nal./pred.)	112,4 $\pm$ 15
FEV ₁ (% nal./pred.)	108,7 $\pm$ 17,1
FEV ₁ %FVC	80,2 $\pm$ 7

BMI – wskaźnik masy ciała, body mass index
AHI – liczba zaburzeń oddychania w czasie snu /godzinę snu; number of respiratory disturbances during sleep/hour of sleep
SaO₂ – wysycenie krwi tętniczej tlenem; arterial oxygen saturation
FEV₁ – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; forced expiratory volume at first second
FVC₁ – natężona pojemność życiowa; forced vital capacity

Tabela II Porównanie niektórych parametrów badania wysiłkowego.
Table II Comparison of various parameters of CPET.

Parametr / Parameter	Wartość wyjściowa Baseline	nCPAP	p
VO ₂ max	38,3±9,0	38,9±6,9	ns
VE na szczycie wysiłku / VE at peak exercise (l/min)	91,1±2,1	95,4±23,5	ns
Rezerwa oddechowa / Breathing reserve (%)	39,9±12,8	36,5±10,8	ns
Próg beztlenowy (% maksymalnego pochłaniania tlenu) / Anaerobic threshold (%peakVO ₂)	50,0±4,5	50,6±4,9	ns
Ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej w spoczynku / Arterial PaO ₂ at rest (mmHg)	76,8±11,2	75,0±8,2	ns
Ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej na szczycie wysiłku / Arterial PaO ₂ at peak exercise (mmHg)	91,8±16,2	94,3±7,4	ns
Częstość akcji serca w spoczynku / Heart rate at rest (min ⁻¹)	84,9±11,9	78,9±9,7	< 0,05
Częstość akcji serca na szczycie wysiłku / Heart rate at peak exercise (min ⁻¹)	153,4±21	155,5±22	ns
Skurczowe ciśnienie krwi w spoczynku / Systolic blood pressure at rest (mmHg)	131,7±14,7	123,7±14,4	= 0,003
Rozkurczowe ciśnienie krwi w spoczynku / Diastolic blood pressure at rest (mmHg)	82,9±11,5	80,0±8,8	ns
Średnie ciśnienie krwi w spoczynku / Mean arterial pressure (MAP) at rest (mmHg)	85,5±10,3	76,8±11,5	< 0,01

Rycina 1 Zmiany MAP (1a) oraz częstości rytmu serca (1b) po zastosowaniu CPAP
Figure 1 Changes in MAP (1a) and heart rate (1b) with CPAP treatment

Tabela III Istotne korelacje pomiędzy wykładnikami nasilenia OBPS a parametrami rejestrowanymi podczas badania wysiłkowego przed rozpoczęciem leczenia za pomocą CPAP

Table III Significant correlations between indices of OSAS severity and various parameters concerning response to exercise before CPAP treatment

y	x	r	p
MAP na szczycie wysiłku / MAP at peak exercise	AHI	0,37	< 0,05
	SaO ₂ średnie w czasie snu / Mean SaO ₂ during sleep	-0,45	< 0,05
	T ₉₀	0,47	< 0,05
VO ₂ maks	AHI	-0,38	< 0,05
MAP w 3. min wypoczynku / MAP at 3rd min of recovery	T ₉₀	0,49	< 0,05
MAP w 4. min wypoczynku / MAP at 4th min of recovery	T ₉₀	0,58	< 0,01
MAP w 5. min wypoczynku / MAP at 5th min of recovery	T ₉₀	0,6	< 0,01
MAP w 6. min wypoczynku / MAP at 6th min of recovery	T ₉₀	0,68	< 0,001
MAP w 7. min wypoczynku / MAP at 7th min of recovery	T ₉₀	0,73	< 0,001
MAP w 8. min wypoczynku / MAP at 8th min of recovery	T ₉₀	0,68	< 0,001

MAP – średnie ciśnienie tętnicze krwi; mean arterial pressure

SaO₂ – wysycenie krwi tętniczej tlenem podczas snu; arterial oxygen saturation during sleep

AHI – wskaźnik bezdechów oraz sypień oddychania; liczba bezdechów oraz sypień oddychania/godzinę snu; apnea + hypopnea index; number of apneas and hypopneas/hour of sleep

T₉₀ – liczba minut snu z SaO₂ < 90%; number of minutes of sleep with SaO₂ < 90%

Omówienie

Uzyskane przez nas wyniki sugerują, że tolerancja wysiłku fizycznego u chorych na OBPS nie jest zaburzona, a trzytygodniowy okres leczenia za pomocą CPAP osłabia nieco presyjną odpowiedź układu sercowo – naczyniowego na wysiłek fizyczny. Nasze wyniki dotyczące maksymalnego pochłaniania tlenu (VO₂max) odbiegają od podanych przez Lin i wsp., którzy po przeprowadzeniu badań na cykloergometrze obserwowali u chorych na OBPS obniżenie zdolności do wykonania wysiłku z istotnym wzrostem VO₂max zarówno po leczeniu za pomocą CPAP, jak i po skutecznym zabiegu operacyjnym (9, 10). Maksymalne pochłanianie tlenu w grupie 11 chorych badanych przez Vanuxem i wsp. (20) również było niższe niż u naszych chorych (26,4±1,2 ml/min/kg vs. 38,3±9 ml/min/kg) i zbliżone do podanych przez Lin i wsp.

Trudno jest jednoznacznie wytłumaczyć te różnice. Podstawowa różnica to technika badania wysiłkowego: w naszej pracy badania wysiłkowe prowadzono na bieżni ruchomej, natomiast Lin i wsp. oraz Vanuxem i wsp. do badań wykorzystali cykloergometr. Wiadomo, że, ze względu na mobilizację większych grup mięśni podczas badania, na bieżni ruchomej VO₂max jest większe niż podczas badania na cykloergometrze (22). Biorąc ponadto pod uwagę fakt, że maksymalna częstość rytmu serca oraz maksymalna wentylacja na szczycie wy-

siłku były większe u naszych chorych niż w grupie badanej przez Lin i wsp., nie można wykluczyć, że chorzy badani przez nas wykonali znacznie większy wysiłek.

Brak istotnego wpływu leczenia za pomocą CPAP na tolerancję wysiłku można tłumaczyć też stosunkowo krótkim czasem obserwacji, który w naszym badaniu wynosił jedynie 3 tygodnie, natomiast w cytowanych wyżej opracowaniach Lin i wsp.: u chorych leczonych za pomocą CPAP – około 2 miesiące (9), a u chorych leczonych operacyjnie – około 3 miesięcy (10). Podobnie natomiast jak Vanuxem i wsp. stwierdziliśmy istnienie ujemnej korelacji pomiędzy AHI a wartością VO₂max. Podobnych zależności nie obserwowali Tryfon i wsp. w grupie 17 chorych na OBPS z średnią wartością AHI wynoszącą 33,3±22,4 (19).

Interesującą obserwacją jest fakt obniżenia, po zastosowaniu CPAP, średniej częstości rytmu serca oraz skurczowego i średniego ciśnienia tętniczego rejestrowanych przed rozpoczęciem badania wysiłkowego. Jednoznaczną interpretację tej obserwacji utrudnia brak odpowiedniej grupy kontrolnej, która w takim modelu badawczym powinna składać się z chorych na OBPS leczonych przez 3 tygodnie zestawem do CPAP generującym nieterapeutyczną wartość dodatniego ciśnienia (a więc taką, która nie eliminuje zaburzeń oddychania w czasie snu). Można bowiem wysunąć hipotezę, że zwolnienie czynności serca oraz obniżenie ciśnienia tętniczego

przed rozpoczęciem drugiego testu wysiłkowego jest wykładnikiem adaptacji do warunków laboratorium i, co za tym idzie, mniejszym efektem stresogennym kolejnego badania. Należy jednak zaznaczyć, że dobranie takiej grupy kontrolnej jest trudne zarówno ze względów organizacyjnych (duża liczba chorych na OBPS oczekujących na rozpoczęcie leczenia), jak i etycznych (pozostawienie chorego na OBPS o znacznym nasileniu przez kolejne 3 tygodnie bez skutecznego leczenia).

Przeciwno koncepcji adaptacji do warunków badania jako przyczyny zwolnienia rytmu serca oraz obniżenia ciśnienia tętniczego krwi przed kolejnym badaniem świadczyć mogą również wyniki wcześniejszych badań przeprowadzonych w naszej pracowni. W celu oceny powtarzalności wyników CPET, 30 zdrowych ochotników (19 M, 11K; w wieku 24 ± 2 lata) wykonywało taki sam test wysiłkowy jak chorzy na OBPS dwukrotnie – w odstępie 7-14 dni. Dokładna analiza częstości rytmu serca oraz ciśnienia tętniczego krwi nie wykazała znamiennych różnic pomiędzy badaniem pierwszym i drugim. Wydaje się więc, że uzyskane przez nas wyniki mogą stanowić kolejny dowód na hipotensyjny efekt CPAP u chorych na OBPS, obserwowany również przez wielu innych autorów (3, 5, 8, 16).

Stosunkowo nową obserwacją jest szybsza normalizacja częstości rytmu serca oraz obniżenie średniego ciśnienia tętniczego krwi w fazie wypoczynku po wysiłku podczas leczenia za pomocą CPAP. Podobnie jak w przypadku pomiaru przed rozpoczęciem badania wysiłkowego, brak odpowiedniej grupy kontrolnej może skłaniać do innej interpretacji niż wpływ leczenia dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych. Są jednak dwie przesłanki mogące sugerować, że obserwowane zmiany wynikają z eliminacji zaburzeń oddychania w czasie snu i/lub nocnej hipoksemii: 1) podczas powtórnego badania wysiłkowego, przeprowadzonego we wspomnianej wcześniej grupie osób zdrowych, ciśnienie tętnicze krwi oraz częstość rytmu serca na szczycie wysiłku oraz podczas fazy wypoczynku podlegała dokładnie takim samym zmianom jak podczas badania pierwszego, oraz 2) istnienie znamiennych korelacji pomiędzy nasileniem nocnej hipoksemii ocenianej jako liczba minut snu z $\text{SaO}_2 < 90\%$ a średnim ciśnieniem tętniczym w czasie kolejnych minut wypoczynku (Tab III) sugeruje istnienie związku pomiędzy tymi parametrami. Być

może obserwowane przez nas zmiany są związane ze zmniejszeniem aktywności układu współczulnego pod wpływem leczenia dodatnim ciśnieniem. Cieśliski i wsp. wykazali, że po rozpoczęciu leczenia za pomocą CPAP dość szybko dochodzi do obniżenia wydalanania noradrenaliny i adrenaliny z moczem u chorych na OBPS (2). Heitman i wsp. po nieco dłuższym okresie leczenia za pomocą CPAP ($41,6 \pm 16,9$ dni) obserwowali istotne zmniejszenie stężenia noradrenaliny w surowicy, czemu, w warunkach spoczynkowych, towarzyszyło zwolnienie czynności serca oraz obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (4).

Wyniki naszego badania mogą mieć jeszcze jeden dość istotny aspekt praktyczny. Z szeregu badań prowadzonych w ostatnich latach wynika, że nadmierny wzrost ciśnienia tętniczego podczas wysiłku fizycznego może być czynnikiem ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego w okresie 10 – letniej obserwacji (17) oraz wystąpienia udaru mózgu (22). Wydaje się, że ze względu na częste występowanie u chorych na OBPS zarówno nadciśnienia tętniczego, udaru mózgu, jak i innych chorób układu sercowo – naczyniowego, analiza reakcji na wysiłek fizyczny, szczególnie u chorych z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi w warunkach spoczynkowych, powinna zostać uwzględniona w ocenie możliwości rozwoju powikłań związanych z OBPS. Stosunkowo częste występowanie hipertensyjnej reakcji na wysiłek fizyczny u chorych na OBPS (w naszej grupie – 34,5%) sugeruje również konieczność zastosowania skutecznych metod leczenia zarówno OBPS, jak i współistniejącego nadciśnienia tętniczego.

Wnioski

Z badań przeprowadzonych przez autorów wynika, że mimo, iż OBPS nie prowadzi do istotnego obniżenia tolerancji wysiłku, to stopień nasilenia zaburzeń oddychania w czasie snu wpływa na pochłanianie tlenu oraz wzrost ciśnienia skurczowego podczas wysiłku. Trzytygodniowy okres leczenia za pomocą CPAP prowadzi do szybszej normalizacji ciśnienia tętniczego krwi oraz częstości rytmu serca po zakończeniu wysiłku.

Piśmiennictwo:

1. Bergeron C., Kimoff J., Hamid Q. Obstructive sleep apnea syndrome and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 1393 - 1396.
2. Cieśliski J. i wsp. Wpływ oddychania pod dodatnim ciśnieniem na dobowe wydalenie katecholamin przez chorych na obturacyjny bezdech senny. *Pol Arch Med Wewn* 1996; 95: 106-110.
3. Dimsdale J.E. i wsp. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure : a placebo trial. *Hypertension* 2000; 35: 144 - 147.
4. Heitman J. i wsp. Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 2004; 23: 255-262
5. Hla K.M. i wsp. The effect of correction of sleep-disordered breathing on BP in untreated hypertension. *Chest* 2002; 122: 1125 - 1132.
6. Kurl S. i wsp. Systolic blood pressure response to exercise stress test and risk of stroke. *Stroke* 2001; 32: 2036-2041.
7. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome - an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 35 - 51.
8. Leung R.S.T., Bradley T.D. Sleep apnea and cardiovascular disease. State of the art. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2147 - 2165.
9. Lin C.C. i wsp. Effect of treatment by laser - assisted uvulopalatopharyngoplasty (LAUP) on cardiopulmonary exercise testing (CPET) in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Otolaryngology - Head Neck Surgery* 2005; 133: 55 - 61.
10. Lin C.C. i wsp. Effect of treatment by nasal CPAP on cardiopulmonary exercise test in obstructive sleep apnea syndrome. *Lung* 2004; 182: 199 - 212.
11. Logan A.G. i wsp. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2271 - 2277.
12. Montserrat J.M. i wsp. Effectiveness of CPAP treatment in daytime function in sleep apnea syndrome a randomized controlled study with an optimized placebo. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 608 - 613.
13. Mottram P.M. i wsp. Patients with a hypertensive response to exercise have impaired systolic function without diastolic dysfunction or left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 848 - 853.
14. Peppard P.E. i wsp. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378 - 1384.
15. Przybyłowski T. Zaburzenia oddychania w czasie snu w: *Pneumonologia praktyczna* pod red. R. Chazan. ?-medica Press, 2005: 333 - 365.
16. Quan S.F., Gersh B.J. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: past, present and future report of a workshop from the national center on sleep disorders research and the national Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2004; 109: 951 - 957.
17. Tanji J.L. i wsp. Blood pressure recovery curves after submaximal exercise. A predictor of hypertension at ten-year follow up. *AJH* 1989; 2: 135 - 138.
18. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication No. 04 - 5230, 2003
19. Tryfon S. i wsp. Sleep apnea syndrome and diastolic blood pressure elevation during exercise. *Respiration* 2004; 71: 499-504.
20. Vanuxem D. i wsp. Impairment of muscle energy metabolism in patients with sleep apnoea syndrome. *Respir Med* 1997; 91: 551 - 557.
21. Wasserman K. i wsp. Measurements during integrative cardiopulmonary exercise testing. W: *Principles of exercise testing and interpretation*. Red. K Wasserman i wsp. 3 wydanie. Lippincott Williams & Wilkins 1999; 62 - 94.
22. Wasserman K. i wsp. Clinical exercise testing. W: *Principles of exercise testing and interpretation*. Red. K Wasserman i wsp. 3 wydanie. Lippincott Williams & Wilkins 1999; 115 - 142.
23. Wasserman K. i wsp. Normal values. W: *Principles of exercise testing and interpretation*. Red. K Wasserman i wsp. 3 wydanie. Lippincott Williams & Wilkins 1999; 143 - 164.

email: przyb@amwaw.edu.pl