



گزینه‌های دارو درمانی در درمان وقفه تنفسی خواب

دکتر خیراله غلامی^۱، دکتر نیایش محبی^۱، الهه لالی^۲

۱. گروه داروسازی بالینی علوم پزشکی تهران ۲. دانشجوی داروسازی علوم پزشکی تهران

■ مقدمه

وقفه تنفسی خواب (OSA)، نوعی اختلال تنفسی خواب است که با دوره‌های تکرار شونده از خروپف و قطع تنفس بیش از ۱۰ ثانیه که باعث قطع خواب گردیده، طبقه‌بندی می‌شود. میزان شیوع حدود ۳-۷ درصد در مردان و ۵-۲ درصد در زنان تخمین زده می‌شود که در ۷۸ درصد موارد در مردان چاق روی می‌دهد (۱). از علل OSA کاهش تون زبان و ماهیچه‌های شل‌کننده مسیرهای تنفسی می‌باشد که باعث یک انسداد کامل یا نسبی در دستگاه تنفسی فوقانی در حین خواب و باعث اختلال آن می‌گردد (۱، ۲).

بیماران مبتلا به OSA اغلب از خواب آلودگی در طول روز و کم شدن کیفیت زندگی (همانند

بیماری‌های قلبی، متابولیک، اعصاب و ...) شکایت دارند.

OSA ممکن است باعث درگیری هر گروه سنی شود ولی بیش‌ترین میزان وقوع در مردان چاق با سن متوسط است (با افزایش سن میزان احتمال به ابتلا بیشتر می‌شود).

چاقی اولین عامل خطر و معمولاً در ارتباط با سایر اختلال‌هایی است که در این بیماران تشخیص داده می‌شود (۳).

■ علایم و نشانه‌ها

OSA درمان نشده، عامل خطر مستقلی است که میزان مرگ و میر را افزایش می‌دهد و به همین دلیل ارزیابی علایم و نشانه‌های رایج بیماری مثل

شده است. مطاعات نشان می‌دهند که افراد مبتلا به انواع متوسط تا شدید آپنه، اغلب قند ناشتا و تحمل بعد از ۲ ساعت گلوکز بالاتری دارند (۱۱، ۱۰).

■ گزینه‌های درمانی

گزینه‌های موجود درمان‌های دارویی و غیردارویی می‌باشند. از درمان‌های غیر دارویی CPAP (فشار مداوم مثبت راه‌های هوایی) درمان انتخابی است. حذف دوره‌های آپنه و هیپوپنه، با باز نگه داشتن راه‌های هوایی از اهداف درمان می‌باشد. درمان‌های جایگزین شامل کاهش وزن، ابزار درمانی در دهان عمل جراحی و درمان دارویی هستند (۱۲، ۹). اهداف درمانی شامل کاهش خطر OSA، تصحیح مشکلات متابولیک پیش‌زمینه‌ای، درمان نتایج ناشی از OSA، جلوگیری از وقوع دوره‌های آپنه و هیپوپنه می‌باشند (۱۲).

■ ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای

ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای (TCA) با افزایش Rem latency (خواب با حرکات سریع چشم)، باعث کاهش مدت زمان Rem می‌شود. ایجاد این تداخل در خواب، در افرادی که در خواب Rem این مشکل در آن‌ها تشدید می‌شود و به خصوص در افراد چاق باعث بهبود علائم می‌گردد (۱۲).

پروتریپتیلین به‌عنوان یک سرکوب‌کننده Rem در مطالعه‌ای توسط اسمیت و همکاران در سال ۱۹۸۰ با نتایج مختلفی بررسی شد (۱۳، ۱۴). در این مطالعه کاهش خروپف، کاهش AHI در طول خواب Non-Rem، بهبود اشباع اکسیژن، کاهش خواب آلودگی در

خروپف درهم گسیخته، خواب آلودگی در طول روز چاقی، دور گردن بزرگ (بیش از ۴۲ سانتی‌متر) در مردان بسیار حائز اهمیت است (۴، ۱).

معیارهای تشخیص OSA عبارتند از: AHI (شاخص آپنه - هیپوپنه) بیش از ۵ بار در ساعت همراه علائمی از خواب آلودگی در روز یا AHI بالای ۱۵ بار در ساعت، صرف نظر از علائم دیگر. Polysomnography (بررسی علمی خواب) در طول شب جهت بررسی تعداد وقوع آپنه و هیپوپنه ضروری است.

OSA با اختلال‌های قلبی - عروقی، هورمونی و اعصاب مرکزی به‌طور مستقل در ارتباط است. در مطالعه صورت گرفته توسط پیرد و همکاران OSA در رابطه با پرفشاری خون بررسی شد. طی این مطالعه محققان دریافتند که OSA به تنهایی یک عامل خطر برای پرفشاری خون است و با کنترل و درمان آن با CPAP (فشار مداوم مثبت راه‌های هوایی) می‌توان شرایط فشار خون را بهبود بخشید. در یک مطالعه آینده‌نگر توسط مارین و همکاران، OSA درمان نشده ۸۷/۲ بار احتمال وقوع حوادث قلبی - عروقی کشنده و ۱۷/۳ بار غیر کشنده را افزایش می‌دهد (۶) و هم‌چنین در این مطالعه رابطه بین OSA و افزایش احتمال وقوع استروک (نسبت خطر ۳/۵۶-۲/۸۶) و شیوع بروز تشنج حدود ۴۵-۱۰ درصد افزایش داشت (۸، ۷).

اختلال‌های اعصاب مرکزی ناشی از خستگی و بی‌خوابی می‌تواند از OSA حادث شود (۹). افزایش مقاومت به انسولین نیز که می‌تواند نشانگر دیابت باشد، در بیماران مبتلا به آپنه انسدادی مشاهده

طول روز و کاهش وقوع تعداد Rem در زمان گزارش شد (۱۳). در حالی که برونل و همکاران هیچ کاهش در AHI گزارش نکردند ولی اشباع اکسیژن شبانه و خواب آلودگی در روز بهبود داشت و خواب Rem نیز کوتاه شده بود (۱۴). ویت و همکاران علاوه بر عدم اثر بر AHI، اثری بر اشباع اکسیژن نیز با پروتریپتیلین ۲۰ میلی گرم در روز گزارش نکردند (۱۵). در حالی که داده‌های قابل توجهی از استفاده ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای در بیماران مبتلا به آپنه انسدادی در دست نیست. مهم است که به خاطر داشت که باید به بیمار در رابطه با عوارض جانبی آنتی کولینرژیک هنگام مصرف داروهای TCA مشاوره داد (۱۲).

■ عوامل سروتونینی

داروهای SSRI، مهارکننده بازجذب انتخابی سروتونین هستند و با افزایش تون ماهیچه‌های راه‌های هوایی فوقانی در طول افزایش سروتونین در مغز و بهبود آپنه توسط نورون‌های حرکتی هیپوگلوکوسال عمل می‌کنند (۱۲). این نورون‌ها در خواب Rem در کمترین میزان فعالیت خود قرار دارند و در بدتر کردن OSA دخیل هستند (۱۳). هانسل و همکاران در یک کارآزمایی متقاطع با دو داروی فلوکستین و پروتریپتیلین، کاهش AHI در طول خواب Non-Rem از ۵۷ به ۳۴ بار در ساعت را گزارش کردند ولی هیچ گزارشی از کاهش AHI در خواب با حرکات سریع چشم وجود ندارد (۱۴). پریسد و همکاران گزارش کردند فلوکستین همراه با اوندانسترون در طول ۲۸ روز مصرف، می‌تواند

میزان کمی AHI را در هر دو نوع خواب کاهش دهد (۱۵). کراچی و همکاران در مطالعه‌ای دو سو کور متقاطع بر روی ۲۰ بیمار مرد در طول ۶ هفته، ۲۰ میلی گرم پاروکستین را با دارونما مقایسه کردند (۱۶). تفاوت قابل ملاحظه‌ای در تغییرات AHI از لحاظ آماری وجود داشت ولی در مشکلات بیماران در طول روز و تغییری در مدل خواب، تفاوتی وجود نداشت. در مطالعه‌ای مشابه توسط بری و همکاران پاروکستین هیچ تاثیری روی AHI نداشت (۱۷). بنابراین، به نظر می‌رسد داروهای SSRI تاثیر قابل توجهی در درمان آپنه انسدادی خواب تا این زمان نداشته‌اند و مطالعات بیشتری مورد نیاز است (۱۲).

■ نیکوتین

علاوه بر تحریک تنفسی نیکوتین احتمالاً می‌تواند با افزایش فعالیت عضلات گشادکننده راه‌های هوایی فوقانی، OSA را بهبود ببخشد. گوث و همکاران گزارش دادند که با استفاده از آدامس نیکوتین (۲ یا ۴ میلی گرم) توانسته‌اند آپنه انسدادی را در ۲ ساعت اول خواب حذف کنند (۱۸). این اثر وابسته به دوز است که در فرمولاسیون‌های مختلف نیکوتین متفاوت می‌باشد. داویلا و همکاران از پنج نوع نیکوتین ترانس درمال و هم‌چنین زوین و همکاران از یک چسب دندان نیکوتین در مطالعه خود استفاده کردند، که هیچ کدام اثری در تغییر AHI نداشت و این نشان می‌دهد که جذب وابسته به محل نیکوتین هیچ تاثیری در OSA ندارد. هم‌چنین این محصولات باعث کاهش بهره‌وری خواب شده و سازمان بندی خواب را مختل می‌کنند و اثرات

و همکاران، اسپری بینی فلوتیکازون را در ۲۴ نفر از کسانی که خروپف می‌کردند و رینیت داشتند به مدت ۴ هفته استفاده کردند (۲۲). بررسی بیشتر در ۱۳ نفر با AHI بالای ۱۰ بار در ساعت بررسی شد که از ۳/۳۰ به ۳/۲۳ بار در ساعت با مصرف فلوتیکازون داخل بینی کاهش داشت ($P < 0/05$). فلوتیکازون علاوه بر این، مقاومت راه‌های هوایی و احتقان بینی را نیز کاهش داد و باعث افزایش هوشیاری در طول روز گردید ($P < 0/02$). در مطالعات دیگر نیز اثرات مطلوب استفاده از کورتیکواستروئیدهای بینی در کودکان مبتلا به خروپف به دست آمد. با این حال، اختلال‌های تنفسی در خواب به سطح طبیعی کاهش نیافت. بنابراین، استفاده از کورتون‌های استنشاقی از بینی جهت تک درمانی در OSA مناسب نمی‌باشد (۱۲، ۱۳).

■ آنتاگونیست‌های لکوترین

درمان خوراکی با آنتاگونیست‌های لکوترین در کودکان مبتلا به اختلال تنفسی در خواب به‌طور متوسط موثر واقع شد که به دلیل بیان غالب گیرنده‌های لکوترین در لنفوسیت T می‌باشد (۱۶). گلدبارت و همکاران مصرف مونته لوکاست ۴-۵ میلی‌گرم روزانه را در ۲۴ کودک مبتلا به OSA برای ۱۶ هفته مطالعه کردند (۲۳). آن‌ها کاهش RDI (شاخص اختلال تنفسی) و اندازه آدنوئید را گزارش کردند. خیراندیش و همکاران ترکیب یک ضد التهاب همراه بودزونااید و مونته لوکاست را مورد مطالعه قرار دادند که شاهد بهبود RDI در

متغییری نیز از تغییرات AHI از آن مشاهده شده و آن را به یک گزینه درمانی کم اهمیت تبدیل کرده است.

■ مشتقات متیل‌گزانتین

اگرچه مشتقات متیل‌گزانتین محرک تنفسی هستند، این عوامل با مسدود کردن گیرنده‌های آدنوزین باعث تحریک و تهویه تنفسی می‌شوند. مطالعات با استفاده از آمینوفیلین تزریقی و تتوفیلین خوراکی، هیچ بهبودی در AHI را نشان نداده و همچنین کاهش بهره‌وری خواب، کاهش کل زمان خواب و کاهش کیفیت خواب نیز گزارش شده است (۱۲، ۱۳). مولی و همکاران، تتوفیلین خوراکی به مدت ۴ هفته در ۱۲ بیمار مبتلا به OSA را مورد مطالعه قرار دادند (۱۹). در این مطالعه کاهش کم‌ولی قابل ملاحظه‌ای در AHI (۴۹ به ۴۰ در هر ساعت) مشاهده گردید. هاین و همکاران در مطالعه‌ای مشابه کاهش AHI (۹/۲ به ۷/۶ بار در هر ساعت) را به دست آوردند (۲۰). سالتو و همکاران بهبودی اندک در AHI در هنگام مقایسه CPAP با تتوفیلین طولانی اثر ۴۰۰ میلی‌گرم در روز را گزارش کردند (۲۱). با توجه به اثر محدود و پروفایل عوارض جانبی این گروه دارویی گزینه مناسبی جهت درمان OSA نیست (۱۲، ۱۳).

■ کورتیکواستروئیدهای استنشاقی

کورتون‌های استنشاقی از بینی می‌توانند باز بودن مسیر راه‌های هوایی را بهبود بخشند. رینیت آلرژیک می‌تواند منجر به انسداد بینی شود که در واقع باعث بدتر شدن OSA می‌گردد. کیلی

علائم بیماران با درمان جایگزینی تیروئید وجود دارد. ممکن است بیماران شواهدی مبنی بر بهبود تنفس در خواب را داشته باشند ولی کماکان به CPAP احتیاج دارند.

■ جایگزینی هورمونی

یائسگی یک عامل خطر جهت خروپف و اختلال تنفسی تلقی می‌شود که گمان می‌شود به علت از دست دادن اثرات محافظتی هورمون‌های زنانه است (۲۷). نتایج آزمایش‌های بالینی، تاثیرات استروژن، مدروکسی پروژسترون و ترکیب این دو عامل را در بهبود علائم بی‌فایده دانستند (۹). در بعضی مطالعات استروژن در بهبود علائم موثر بود ولی مدروکسی پروژسترون در افرادی دچار اختلال افزایش دی‌اکسید کربن در خون ناشی از هیپوونتیلاسیون بودند، موثر واقع شد (۲۷).

■ عوامل ارتقا دهنده بیداری

داروهای تحریک‌کننده ممکن است در کاهش خواب آلودگی که با OSA همراه است، موثر باشند. دو داروی مدافنیل و ارمودافنیل در کارآزمایی‌های بالینی به‌عنوان درمان کمکی در OSA مورد ارزیابی قرار گرفتند. در یک مطالعه دو سو کور کنترل شده با دارونما، مدافنیل در مشاهدات و اندازه‌گیری در خصوص بی‌خوابی کارآزمایی‌های بالینی بهبود قابل ملاحظه‌ای در اندازه‌گیری خواب آلودگی گزارش دادند که مدافنیل نیز به‌عنوان یک درمان کمکی در کنار CPAP نتایج متناقضی مبنی بر کاهش لزوم استفاده از CPAP را نشان می‌دهد (۱۳، ۱۲). بازه دوز

کودکانی که بعد از برداشتن لوزه و آدنوئید هنوز OSA باقی‌مانده داشتند، بود (۳۴). در حالی که این نتایج امیدوارکننده است ولی تحقیقات بیشتری جهت تایید نتایج و کمک به سنجش جایگاه درمان در کودکان مبتلا به OSA مورد نیاز است (۳۳).

■ ضد احتقان‌های بینی

ضد احتقان‌های بینی در شریان‌های مخاطی بینی عمل می‌کنند و با تحریک گیرنده آلفا آدرنرژیک باعث انقباض عروق می‌شوند (۹). بریور و بلاک در مطالعه‌ای استفاده از اکسی‌متازولین را در ۲۹ بیمار مبتلا به این بیماری مورد بررسی قرار دادند و هیچ منفعتی به‌عنوان تک درمانی مشاهده نشد (۲۵). نکته مهم و حائز اهمیت این است که باید به بیماران هشدار داد، استفاده گسترده از این دسته باعث اتساع و احتقان برگشتی و تخریب و ناکارآمدی راه‌های هوایی خواهد شد. از آن‌جا که هیچ بهبودی با این دسته مشاهده نشده از استفاده از آن در بیماران باید اجتناب کرد (۹).

■ جایگزینی هورمون‌های تیروئید

بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید اغلب از OSA رنج می‌برند که این احتمالاً به دلیل افزایش وزن و یا کاهش مرکزی تنفس می‌باشد (۲۶). دستورالعمل‌های آکادمی طب خواب آمریکا به غربالگری بیماران مبتلا به OSA جهت علائم هیپوتیروئیدیسم و انجام آزمون‌های آزمایشگاهی مناسب رای تشخیص قطعی در صورت وجود علائم، می‌نماید (۹). شواهد متضادی در بهبود

از خواب آلودگی و هم‌چنین کاهش خستگی و بهبود در حافظه دوره‌ای ثانویه نشان دادند. مقادیر مورد بررسی ۲۵۰-۱۵۰ میلی‌گرم بودند و عوارض جانبی شایعی که گزارش شد شامل سردرد، تهوع سرگیجه و بی‌خوابی بود (۲۹).

در مطالعات بالینی این عوامل خواب آلودگی ناشی از OSA را بهبود بخشیدند ولی در مصرف طولانی مدت، عوارض قلبی ثابت نشده و قابل پیش‌بینی نیست و نیاز به تحقیقات بیشتری دارد. علاوه بر این، نتایج متناقضی در خصوص کاهش نیاز به CPAP وجود دارد.

■ داروهای متفرقه

درمان‌های دیگر که در آینه مورد مطالعه قرار گرفتند شامل تستوسترون، عوامل آکرومگالی آنتاگونیست مواد مخدر، داروهای کاهش فشارخون، آنتاگونیست‌های گلوتامات، استازولامید فیزوستیگمین، فاکتور نکروز تومور (TNF) آلفا آگونیست، و استنشاق دی‌اکسیدکربن می‌باشند. شواهدی مبنی بر موثر بودن هیچ کدام از این عوامل به‌طور واضح موجود نیست. به جز عواملی که در آکرومگالی استفاده می‌شوند فیزوستیگمین، آنتاگونیست‌های TNF آلفا، و استنشاق دی‌اکسیدکربن. درمان آکرومگالی با بهبود در علائم OSA در این جمعیت از بیماران همراه بوده است، اما برای اثربخشی کلی در OSA در خارج از این اختلال مورد مطالعه قرار نگرفته است (۱۲، ۱۳). استازولامید و استنشاق دی‌اکسیدکربن در مطالعات در آینه خواب مرکزی بهره‌مند بوده است، اما نه

درمانی در مطالعات، بین ۲۰۰ تا ۴۰۰ میلی‌گرم در روز بود که اغلب به خوبی تحمل می‌شد و عوارض جانبی در اکثر مطالعات سردرد، کاهش اشتها، تهوع عصبانیت و بی‌خوابی در مقایسه با دارونما گزارش شد (۲۸). مساله مهم در خصوص ایمنی استفاده از مدافنیل احتمال بروز سندروم استیون جانسون و واکنش‌های ازدیاد حساسیتی که ممکن است چندین اندام را درگیر کند، می‌باشد (۲۹). برای هر کدام از این عوارض ناشی از استفاده مدافنیل گزارش‌هایی وجود دارد ولی برای ارمودافنیل هیچ گزارشی موجود نیست. این واکنش‌ها ممکن است در اوایل درمان و یا چند هفته پس از شروع درمان رخ دهد.

اثر مدافنیل بر فشارخون نیز در یک مطالعه تصادفی دو سو کور متقاطع در ۲۶ نفر با بازه سنی ۶۰-۳۰ سال که به OSA مبتلا بودند با دارونما مقایسه شد. تفاوت بارزی در افزایش فشارخون سیستولیک مدافنیل در مقایسه با دارونما یافت نشد (0.83 ± 1.17 mmHg). عوارض جانبی قلبی-عروقی با مشاهده افزایش $1/33 \pm 6/19$ mmHg میانگین فشارخون سیستولی در طول آزمون استرس و $1/12 \pm 5/62$ در طول فعالیت فیزیکی اندازه‌گیری و ارزیابی شده است (۳۰).

ارمدافنیل که یک بهبود دهنده بیداری است، در سال ۲۰۰۷ در درمان خواب آلودگی بیش از حد ناشی از OSA توسط FDA مجوز گرفت این دارو انانتیومر R، مدافنیل بوده که منجر به طولانی‌تر شدن نیمه عمر و شروع اثر سریع‌تر شده است (۲۹). نتایج مطالعات بالینی ارمودافنیل مشابه نتایج به دست آمده از مدافنیل است. بیماران بهبودی

هنگام خواب و کلاپس راحت‌تر راه هوایی فوقانی می‌باشد. همچنین این عوامل تهدید بیشتری به علت خواص شل‌کننده عضلات خود نیز دارند (۳۲، ۳۱). سایر داروهایی مانند پروپرانولول، مسدود بتا، و سیلدنافیل یک داروی اختلال نعوظ، همچنین می‌توانید OSA را بدتر کند (۳۲). بنابراین، داروسازان باید پروفایل دارو برای آن دسته از بیماران مبتلا به OSA را از آن‌جا که درمان‌های دارویی اندکی در دسترس است، مورد بررسی قرار دهند. داروسازان باید قطع داروهایی که می‌تواند باعث تاثیر منفی در درمان OSA شوند را، توصیه کنند.

نتیجه‌گیری

کارآزمایی‌های بالینی در اثبات اثرات دارودرمانی رد آپنه انسدادی خواب موفق نبودند. با توجه به مطالعات بسیار هنوز CPAP نسبت به دارودرمانی اثر بهتر و بیشتری دارد و نقش دارو درمانی بیشتر به‌عنوان درمان کمکی در این بیماران است. درمان دارویی در آینده باید در جهت مقابله با خواب آلودگی در طول روز و خستگی همراه با OSA گسترش یابد. درمان چاقی و بیماری‌های متابولیک زمینه‌ای در این بیماران بسیار مفید می‌باشد.

Abbreviation explain

OSA: obstructive sleep apnea
 AHI: apnea – hypopnea index
 CPAP: Continuous positive airway pressure
 RDI: respiratory disturbance index
 EPSS: Epworth Sleepiness Scale
 MSLT: Multiple Sleep Latency Test
 MWT: Maintenance of Wakefulness Test

در OSA در یک مطالعه راهنما، فاکتور نکروز تومور (TNF) آلفا، آگونیست AHI را کاهش داد و باعث بهبود خواب آلودگی در طول روز گردید ولی مطالعات بیشتری جهت اثبات سود استفاده از این دسته در بهبود علائم آپنه انسدادی مورد نیاز است. از عوامل دیگری که بر اساس خواص فارماکولوژیک داروها مورد بررسی قرار گرفت می‌توان دونیزیل و میرتازاپین را نام برد. دونیزیل یک مهارکننده برگشت‌پذیر آنزیم استیل‌کولین است که مشاهده شد اشباع اکسیژن در بیماران مبتلا به آلزایمر را بهبود بخشیده است. مطالعه یک ماهه، دو سو کور و کنترل شده با دارونما دونیزیل در بیماران مبتلا به OSA بهبود در AHI میزان اشباع اکسیژن و خواب REM را نشان داد. این مطالعه موفق به پیدا کردن نتیجه‌ای مبتنی بر بهبود کیفیت خواب یا EPSS شد. از ویژگی‌های فارماکولوژیکی میرتازاپین انتظار می‌رود باعث افزایش مرکزی تنفس شود (۲۶). گزارش‌هایی حاکی از کاهش کلاپس راه‌های هوایی فوقانی با افزایش دوز میرتازاپین وجود دارد ولی عوارضی مثل افزایش وزن و خواب آلودگی می‌تواند منجر به بدتر شدن علائم OSA شود.

داروهایی که ممکن است باعث بدتر شدن OSA گردند

سرکوب‌کننده‌های دستگاه عصبی مرکزی مانند مواد مخدر، بنزودیازپین‌ها، باربیتورات‌ها، عوامل خواب قدیمی‌تر و الکل می‌تواند در حقیقت OSA را بدتر می‌کند که به دلیل تاثیر بر کنترل تهویه در

منابع

1. Park JG, Ramar K, Olson EJ. Updates on definition, consequences and management of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc* 2011;86:549-555.
2. Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest* 2011;140:534-542.
3. Leinum CJ, Dopp JM, Morgan BJ. Sleep disordered breathing and obesity: pathophysiology, complications and treatment. *Nutr Clin Pract* 2009;24:675-687.
4. Rajagopalan N. Obstructive sleep apnea: not just a sleep disorder. *J Postgrad Med* 2011;57:168-175.
5. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-1384.
6. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-1053.
7. Valham F, Mooe T, Rabben T. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up. *Circulation* 2008;118:955-960.
8. Manni R, Terzaghi M, Arbasino C. Obstructive sleep apnea in a clinical series of adult epilepsy patients: frequency and features of the comorbidity. *Epilepsia* 2003;44:836-840.
9. Jayaraman G, Sharafkhaneh H, Hirshkowitz M, Sharafkhaneh A. Review: pharmacotherapy of obstructive sleep apnea. *Ther Adv Respir Dis* 2008;2:375-386.
10. Punjabi NM, Shahar E, Redline S. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160:521-530.
11. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud J, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1590-1593.
12. Abad VC, Guilleminault C. Pharmacological management of sleep apnoea. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:11-23.
13. Lin CM, Huang YS, Guilleminault C. Pharmacotherapy of obstructive sleep apnea. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:841-857.
14. Hanzel DA, Proia NG, Hudgel DW. Response of obstructive sleep apnea to fluoxetine and protriptyline. *Chest* 1991;100:416-421.
15. Prasad B, Radulovacki M, Olopade C. Prospective trial of efficacy and safety of ondansetron and fluoxetine in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2010;33:982-989.
16. Kraiczi H, Hedner J, Dahlof P. Effect of serotonin uptake inhibition on breathing during sleep and daytime symptoms in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999;22:61-67.
17. Berry RB, Yamaura EM, Gill K, Reist C. Acute effects of paroxetine on genioglossus activity in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999;22:1087-1092.
18. Gothe B, Strohl KP, Levin S, Cherniack NS. Nicotine: a different approach to treatment of obstructive sleep apnea. *Chest* 1985;87:11-17.
19. Mulloy E, McNicholas WT. Theophylline in obstructive sleep apnea. A double-blind evaluation. *Chest* 1992;101:753-757.
20. Hein H, Behnke G, Jorres RA, Magnussen H. The therapeutic effect of theophylline in mild obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: results of repeated measurements with portable recording devices at home. *Eur J Med Res* 2000;5:391-399.
21. Saletu B, Oberndorfer S, Anderer P. Efficiency of continuous positive airway pressure versus theophylline therapy in sleep apnea; comparative sleep laboratory studies on objective and subjective sleep and awakening quality. *Neuropsychobiology* 1999;39:151-159.
22. Kiely JL, Nolan P, McNicholas WT. Intranasal corticosteroid therapy for obstructive sleep apnoea in patients with co-existing rhinitis. *Thorax* 2004;59:50-55.

یادآوری: علاقمندان به استفاده از تمام منابع این مطلب می‌توانند با دفتر نشریه رازی تماس بگیرند.