

دورنما و مروری بر دیدگاه‌های درمان فارماکولوژیکی آپنه انسدادی

محمد رضا بیگدلی*، دکتر سهراب حاجی زاده**

خلاصه:

هدف از تنظیم این مجموعه ارائه مطالعات انجام شده و متدولوژی خاص و مقایسه نتایج آنها در درمان بیماران آپنه انسدادی در هنگام خواب^(۱) (OSA) می‌باشد. جمع بندی تحقیقات فارماکولوژی در جهت تثبیت یک روش روشن و ایجاد نگرش و انگیزه‌های پژوهش برای پژوهشگران نیاز به این جمع بندی مقالات چاپ شده به زبان انگلیسی در این زمینه را مضاعف می‌سازد. این مطالعه بر اساس نوع تحقیق به سه دسته گزارش موردی^(۲)، مطالعه مشاهده‌ای^(۳) و آزمایشات مقایسه‌ای واجد کنترل^(۴) تقسیم شده‌اند و با قید روشهای مطالعه هر گروه، نتایج و خلاصه بحث آن به تصویر کشیده می‌شود. مواد فارماکولوژیکی بر مبنای کیفیت تحقیق مورد استفاده و نتایج آن با گروههای دیگر مقایسه شده است. بکارگیری محرکهای مختلف تهویه، مواد سایکوتروپیک، داروهای ضد افزایش فشار خون و دیدگاههای درمان با نیتریک اکسید در مقالات مختلف مورد ارزیابی قرار گرفته است. همچنین مقالاتی که دیدگاه آزمایش مقایسه‌ای واجد کنترل همراه با بیماران دارای هیپرکاپنی، هیپرونتیله و چاق (مدروکسی پروژسترون)، میگزدم (جایگزینی تیروئیدی)، آپنه مرکزی (استازولامید)، تنفس پریدی در نارسایی احتقاقی قلب (تئوفیلین)، گلبول قرمز داسی شکل و عدم تساوی تهویه به جریان خون در درمان با نیتریک اکسید با قید مطالب فوق نشان داده شده است. در برخی از آزمایشات مقایسه‌ای واجد کنترل به درمان با برنامه دارویی بدون اشاره شده است. ولی تاکنون داروها و مواد مورد مطالعه درمان قطعی و مفیدی برای (OSA) را نشان نداده است. بنابراین آینده تحقیق در این زمینه نیازمند تبیین موضوعات ویژه مانند چه ماده یا مواد فارماکولوژیکی در درمان آپنه انسدادی مفید خواهد بود می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: آپنه انسدادی، پروژسترون، استازولامید، پروتربیتیلین، نیتریک اکسید، برونکودیلاتورها.

مقدمه:

امروزه درمان (SDB)^(۵) معمولاً به پنج دسته که شامل جراحی فارتکس، کاهش وزن ایجاد فشار مثبت در مجاری هوایی (nCPAP)^(۶) و مواد فارماکولوژی می‌باشند تقسیم می‌شوند. مواد فوق بوسیله دستگاه تنفس مکانیکی و ونتیلاتورها و اجسام فیزیکی که بر روی صورت یا نگهداری جسم خارجی در دهان در هنگام شب انجام می‌گیرد. ولی مواد فارماکولوژی به دسته‌های مختلفی تقسیم می‌شوند و تا حدودی در

* گروه فیزیولوژی دانشگاه تربیت مدرس ** عضو هیئت علمی دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس.

1 - Obstructive sleep apnea (OSA).

2 - Case report.

3 - Observational.

4 - Bilnded - placebo controlled.

5 - Sleep - disordered breathing (SDB).

6 - Nasal continuous positive airway pressure.

درمان موفق بوده‌اند و مواردی مانند داروهای محرک تهویه^(۱)، محرک سیستم عصبی مرکزی^(۲)، ضد افسردگیهای سه حلقه‌ای^(۳)، آنتاگونیست و مهار کننده بازیافت سروتونین، مواد ضد افزایش فشار خون^(۴)، و مواد خواب آور^(۵) در دست مطالعه برای درمان بیماریهای مذکور می‌باشند ولی مواد فارموکولوژیکی تا به حال مورد مطالعه و درمان SDB، OSA مورد استفاده قرار گرفته و موفقیت‌آمیز بوده است عبارتند از:

- ۱ - مدرکسی پروژسترون ۲ - تیروکسین ۳ - استازولامید
- ۴ - تنوفیلین ۵ - آگونیستهای اپیوئیدی و نیکوتین ۶ - دی‌اکسید کربن ۷ - مواد سایکوتروپیک مانند پروتریپتیلین^(۶) ۸ - مواد سروتونرژیک ۹ - بنزو دیازپین‌ها ۱۰ - داروهای ضد افزایش فشار خون ۱۱ - آنتاگونیست‌های گلو تامات می‌باشند (۵۲).

در این مقاله سعی شده است کلیه مقالاتی که به زبان انگلیسی در مجلات و مراکز علمی دنیا ارائه یا منتشر شده‌اند جمع آوری و در قالب یک مقاله مروری نشان داده شود. در این مقوله مقالات به سه دسته تقسیم می‌شوند.

- ۱ - مقالات پلاسبو - کنترل؛ ۲ - مقالات مشاهده‌ای،
- ۳ - مقالات گزارش موردی. در بین تحقیقات انجام شده یک تحقیق به عنوان نمونه برگزیده و در جداول حاوی مشخصات، نام محقق، سال انتشار، روش کار، نتایج و خلاصه درج شده است. A. نشانه مطالعات - placebo controlled و blinded می‌باشد و حرف B نشان دهنده مطالعات Observational و

حرف C نشان دهنده گزارش موردی است. برای مطالعات نوع A ۱۰/۰، برای B ۵/۰ و برای مطالعات نوع C ۱/۰ استفاده می‌کنیم. برای نشان دادن مقدار مقالات و مطالعات انجام شده در این زمینه هر مقاله را با اضافه کردن ۰/۱ به عدد مزبور نشان می‌دهیم

بحث:

۱ - محرکهای ونتیلیسیون:

۱ - ۱ - مدروکسی پروژسترون

امروزه مدروکسی پروژسترون به عنوان داروی محرک ونتیلیسیون به شمار می‌رود زیرا مدروکسی پروژسترون موجب افزایش حساسیت مرکز کنترل تنفس به دی‌اکسید کربن یا هیپوکسی می‌شود (۵۵)؛ بنابراین تعداد و عمق تنفس افزایش می‌یابد جدول شماره یک مطالعات انجام شده در مورد اثر پروژسترون را نشان می‌دهد.

این مطالعات رابطه بین درمان هیپراکپنی و درمان OSA را نشان می‌دهد. مطالعات دیگری نشان می‌دهد (۵۸ و ۵۶) که MPA بر عضلات مجاری فوقانی مؤثر است. البته Collop و همکارانش دریافتند که MPA مانع از عود OSA نمی‌شود بلکه موجب کاهش PCO₂ می‌گردد بنابراین داروی خیلی مفیدی برای OSA نمی‌باشد (۵۳).

۲ - ۱ - تیروکسین^(۷)

افراد مبتلا به هیپوتیروئیدسم استعداد بیشتری برای

1 - Ventilatory drive stimulant.

3 - Tricyclic antidepressants.

5 - Sedative - hypnotic.

7 - Thyroxine

2 - Central nervous system stimulants.

4 - Antihypertensive .

6 - Protriptyline .

موجب کاهش سطح CO_2 می‌گردد. و هر دو گروه نشان دادند که اثر استازولامید در بیماران آپنه بطور معنی‌داری در درمان مؤثر است. Hackett و همکارانش نشان دادند (۶۷) که با استفاده دوز ۲۵۰ میلی گرم از استازولامید هر ۸ ساعت دوره تنفس در آپنه مرکزی کاهش می‌یابد در این مطالعه نشان داده شد که استازولامید قادر به افزایش اثر هیپوکسی تهویه‌ای نمی‌باشد بنابراین دوره تنفس با سطح هیپوکسی ایجاد شده مرتبط می‌شود (۶۸).

البسته مواردی نیز گزارش شده که با مصرف استازولامید بدتر شده‌اند. (جدول شماره ۳) زیرا ایجاد اسیدوز متابولیک ملایم بوسیله استازولامید در تمامی موارد موجب تحریک تهویه‌ای نمی‌شود مکانیسم عمل استازولامید در آپنه مرکزی نامعلوم است (۶۹). احتمالاً استازولامید آستانه سیستم مرکزی تنفسی را به CO_2 کاهش می‌دهد و شیب پاسخ تهویه‌ای هیپوکاپنی را افزایش می‌دهد تا در مینیمم هیپوکاپنی پاسخ تهویه‌ای ایجاد گردد (۷۰).

تحقیقات آتی باید در زمینه بررسی اثر استازولامید بر OSA و آپنه مرکزی باشد بررسی مدت زمان لازم برای درمان بیمارانی که تحت محرک تهویه‌ای هستند و وضعیت آنها قبل و بعد از درمان مقایسه گردد.

۴- ۱ تثوفیلین^(۲)

اثر تثوفیلین بر آپنه مرکزی، دوره تنفس و OSA در مطالعات مختلفی به اثبات رسیده است. تثوفیلین از طریق آدنوزین موجب مهار کاهش تهویه می‌گردد (۱). در مجموع تثوفیلین از طریق مکانیسم‌های مختلف مانند

ابتلا به SDB دارند بنابراین بیشتر بیماران OSA واجد هیپوتیروئیدیسم می‌باشند (۵۹). Rajagopal و همکارانشان برای درمان OSA از آل - تیروکسین استفاده می‌کردند (۶۲). علاوه بر این سن و چاقی می‌تواند علتی برای رابطه بین هیپوتیروئیدیسم و OSA باشد. مشاهدات دسته B نشان می‌دهد که پاسخ بیماران OSA به تیروئید بجز در برخی از بیماران چاق یک نوع جانشین درمانی است (۵۹) بنابراین هیچ امتیازی بین هیپوتیروئیدیسم شیمیایی بدون میگزدم و با میگزدم از نظر تظاهرات بالینی و درمان آن وجود ندارد؛ به این ترتیب جانشین درمانی تیروئید در بیماران هیپوتیروئیدی همراه با بیماری OSA با انتشار مقالات مختلف تأیید می‌گردد (۶۰). مطالعات بعدی باید در رفع نقایص مدیریت درمانی متمرکز گردد. بنابراین استفاده از هورمون تیروکسین موجب هیپرونتیلیسیون، کاهش PCO_2 و افزایش PO_2 می‌گردد (۶۳ و ۶۴). جدول شماره ۲ عمده مطالعات انجام شده در این مورد را نشان می‌دهد.

۳- ۱ استازولامید^(۱)

استازولامید در بدن، اسیدوز متابولیک ایجاد می‌کند و موجب تحریک ونتیلیسیون می‌گردد. به همین دلیل در SDB مورد استفاده قرار می‌گیرد در نقد و بررسی مطالعات انجام شده در کنترل تهویه که توسط White و همکاران و DeBacker و همکارانش در می‌یابیم (۶۵ و ۶۶). که گین پاسخهای تهویه هیپوکاپنی و هیپوکسی القا شده بوسیله استازولامید قابل ملاحظه نمی‌باشد. ولی در هر دو مورد پاسخ تهویه‌ای هیپوکاپنی

افزایش میزان متابولیسم، اثر تهویه بر هیپوکاپنی و هیپوکسی ایجاد شده و افزایش کارایی عضلات تنفسی موجب افزایش تهویه می‌گردد. تنوفیلین دارای اثر اینوتروپ مثبت بر سیستم گردش خون است و می‌تواند بطور غیر مستقیم با کاهش زمان گردش خون تنفس را بهبود بخشد. (بویژه در CHF^(۱)) این ویژگیها در تنوفیلین موجب استفاده آن در OSA شده است. در مطالعاتی که بصورت دسته بندی شده در ۹ بیمار با سطح غلظت سرمی $14 \mu\text{g/ml}$ در پیش از ظهر و با دوز یک بار در روز نشان داده شده است که اثر طولانی خواهد داشت و ایندکس apnea / hypopnea در اثر درمان از ۴۸ مورد در ساعت به ۴۰ مورد در ساعت کاهش می‌یابد (۵۲). ولی مدت زمان متوسط آپنه تغییر نمی‌کند مدت زمان کل خواب و کارایی خواب کاهش می‌یابد و تعداد تغییر مراحل خواب در ساعت با گرفتن تنوفیلین افزایش می‌یابد. بطور کلی بیشترین مطالعات در مورد اثرات تنوفیلین بر SDB انجام شده است. اثر مفید تنوفیلین برای آپنه و تنفس دوره‌ای بویژه در بیماران نارسایی قلبی به اثبات رسیده است ولی در درمان بیماران OSA محدود به چند بیمار می‌شود و اولین زیان تنوفیلین خواب گسستگی است (۶).

۵- ۱ آنتاگونیست‌های اپیوئیدی و نیکوتینی^(۲)

آنتاگونیست‌های اپیوئیدی محرک تهویه به شمار می‌روند زیرا افزایش فعالیت اپیوئیدی در مایع مغزی نخاعی بیماران OSA مشاهده می‌شود؛ با این فرض می‌توان در درمان بیماران OSA از آنتاگونیست‌های

اپیوئیدی استفاده کرد (۷۲). Saratt و همکارانش دریافتند که انفوزیون doxapram موجب کاهش طول آپنه و سطح اکسیژن اشباعی شریانی از این طریق کاهش می‌یابد. البته در چند مورد از OSA تغییر خاصی در اکسیژن اشباعی شریانی مشاهده نشده است (۷۱). Atkinson و همکارانش اثرات مشابهی را در انفوزیون naloxone مشاهده کردند. در ۲ مطالعه نشان داده شد که مصرف نیکوتین قبل از خواب موجب کاهش آپنه در ۲ ساعت اول خواب می‌گردد اما تزریق نیکوتین چنین اثری را به دنبال ندارد.

۶- ۱ دی‌اکسید کربن^(۳)

در مطالعاتی که در این زمینه انجام شده است هدف تثبیت تغییرات فشار دی‌اکسید کربن شریانی و مطالعه نقش این نوسانات القایی در بیماران OSA است. دی‌اکسید کربن از طریق ماسک بسته، بطور قابل توجهی در درمان بیماران مذکور نقش دارد در حالیکه استفاده از دی‌اکسید کربن در سیستم باز چنین اثری ندارد. ۲ مورد استفاده از دی‌اکسید کربن برای بیماران OSA و آپنه مرکزی به چاپ رسیده است. در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شده است که استفاده دی‌اکسید کربن با غلظت ثابت ۳٪ تقریباً تنفس دوره‌ای و آپنه مرکزی را مرتفع ساخته است دی‌اکسید کربن موجب تحریک تهویه و از طرف دیگر وجود هیپوکاپنی موجب هیپوپنه و تنفس پریدی می‌گردد بنابراین اگر ما بتوانیم PCO_2 را تثبیت کنیم این مشکل از درمان برطرف خواهد شد (۵۲).

1 - Congestive heart failure.

2 - Opioid antagonists and nicotine

3 - Carbon Dioxide .

در مجموع اگر چه بسیاری از مطالعات دید خوبی در مورد برخی از محرکهای تهویه‌ای به ما نشان نمی‌دهد ولی در کل ما باید با ایجاد یک برنامه مدون درمانی با توجه به اثر مکمل داروها در درمان بیماران SDB استفاده کنیم. تحریک تهویه در برخی از بیماران بویژه بیماری آپنه مرکزی تنفس دوره‌ای یا هیپیرکاپنی مفید می‌باشد به هر حال این مواد در درمان بیشتر بیماران OSA کلاسیک مفید نمی‌باشد؛ مثلاً در استفاده از استازولامید تحریک تهویه بطور حاد وضعیت SDB را بدتر می‌کند زیرا افزایش تحریک تهویه کولاپس متناوب مجاری هوایی فوقانی را مستعد می‌کند. Gleeson و همکارانش نشان دادند که پاسخ تهویه‌ای به هیپرونتیلیاسیون در بیمارانی که انسداد مجاری هوایی دارند شدیدتر است. بنابراین اگر یک ماده فارماکولوژیک که به عنوان محرک تهویه در بیماران با تحریک تهویه در ارتفاعات یا اماکن معمولی استفاده گردد موجب تنفس غیر عادی در خواب و احتمالاً موجب SDB می‌گردد (۷۲).

۲ - مواد سایکوتروپیک^(۱)

۱ - ۲ پروتریپتیلین^(۲)

پروتریپتیلین یک داروی ضد افسردگی سه حلقه‌ای غیر سدایتو است و بطور سهوی مشاهده شده است که در درمان افراد مبتلا به OSA که همراه با narcolepsy هستند مؤثر است. در بیشتر مطالعات پروتریپتیلین موجب کاهش زمان REM در خواب می‌گردد. OSA اغلب در خواب REM بدتر می‌شود. بنابراین کاهش

زمان REM، زمان آپنه، شدت و میزان اکسیژن اشباعی شریانی را اغلب بهبود می‌بخشد (۷۵). پروتریپتیلین در درمان آپنه و اکسیژناسیون مؤثر نیست. در عوض استازولامید در درمان چنین بیماریهایی مؤثر می‌باشد البته مشکلاتی در درمان پروتریپتیلین وجود دارد مثلاً بعد از مدتی اثر دارو در فرد مشخص می‌گردد (۷۴) و در این مدت زمان REM در خواب کاهش نمی‌یابد ولی مصرف پروتریپتیلین در مدت طولانی مؤثر می‌باشد. در کنار آن عوارض جانبی آنتی کلینرژیک مانند خشکی دهان، یبوست، ناتوانی و احتباس ادرار مشاهده می‌شود (۵۲). بنابراین بطور خلاصه بیشترین اثر پروتریپتیلین از طریق کاهش REM در بیماران OSA می‌باشد. کاهش در زمان آپنه ممکن است موجب بهبود آپنه مرتبط به اکسیژن شریانی اشباعی باشد. با این تفاسیر می‌توان نتیجه گرفت که بهترین دارو برای مبتلایان به OSA که در حالت REM حالشان وخیم می‌شود، پروتریپتیلین باشد (۷۰). مطالعات نشان می‌دهد که استفاده از پروتریپتیلین در زنانی که مبتلا به OSA هستند اثر قابل ملاحظه‌ای ندارد و استفاده از این دارو در زنان نیازمند تحقیقات فارماکولوژیک بیشتر است (جدول ۴).

۳ - سایر موارد سایکوتروپیک^(۳)

۱ - ۳ مواد سروتونرژیک^(۴)

ال - تریپتوفان پیش ماده ساخت سروتونین اثر مؤثری در درمان و کاهش آپنه و بویژه خواب NREM در مبتلایان به بیماری OSA دارد و اثر چندانی بر بیمارانی

1 - Psychotropic agents.

2 - Protriptyline.

3 - Other Psychotropic

4 - Sertonegic.

نشان می‌دهد که مصرف هیدرالازین در رتبهایی که بطور طبیعی هیپرتانسیون دارند زمان آپنه در خواب را کاهش می‌دهد. Weichler و همکارانش اثر متوپرولول^(۵) (بلوک کننده گیرنده بتا آدرنژیک و مهار کننده‌های ACE) در انسان مشاهده کردند که آپنه را از ۴۰ بار در ساعت به ۲۷ بار در ساعت کاهش می‌دهد. این داروها احتمالاً به عنوان یک باز دارنده^(۶) REM عمل می‌کنند و شامل کلونیدین، آگونیست آلفا-۲ آدرنژیک که آپنه را در ۸ بیمار مرد مبتلا به OSA کاهش داده است می‌باشد. (Issa و همکارانش) (۵۲).

۲-۴ آنتاگونیست‌های گلوتامات^(۷)

گلوتامات به عنوان یک میانجی عصبی در طی هیپوکسی حاد موجب تحریک تهویه می‌گردد. بنابراین گلوتامات تغییرات تهویه را در بیماران OSA تا حد امکان کاهش می‌دهند. Heder و همکارانش برای این کار از سابلوزول^(۸) در ۱۳ بیمار مبتلا به OSA استفاده کردند. در این مطالعه اکسیژناسیون در مقایسه با مصرف سابلوزول - پلاسبو نشان داد که اکسیژناسیون هیچگونه تغییری نیافته است و در مقایسه غلظتهای مختلف مشاهده کردند که سابلوزول در غلظتهای بالای خونی می‌تواند اکسیژناسیون خون را بهتر کند ولی تغییر چندانی در بهبود بیماری OSA مشاهده نشد. در مطالعات بعدی یک دوز از باکلوفن (آگونیست GABA_B) و آنتاگونیست گلوتامات در ۱۰ مورد بیمار مبتلا به OSA ملایم موجب بهبودی آنها شد. ولی در میزان SDB کاهشی مشاهده نشد. آینده تحقیقات

که مبتلا به آپنه مرکزی هستند، ندارد. Hanzel و همکارانش زمان بین آپنه را از ۵۷ به ۳۴ در اندکس apnea / hypopnea در خواب NREM با استفاده از این دو ماده کاهش دادند (فلوکستین و پروتریپتیلین). اما فلوکستین نسبت به پروتریپتیلین بیشتر ایجاد تحمل می‌کند. کاهش آپنه در خواب NREM همچنین با داروی پاروکستین که به عنوان مهار کننده باز یافت سروتونین است بطور اختصاصی عمل می‌کند (۷۷). بوسپیرون^(۱) یک داروی غیر سدیو^(۲) است و مشاهده شده است که در تعدادی از بیماران OSA آپنه را کاهش داده است. در کل افقهای روشن در درمان OSA بوسیله داروهای سروتونرژیک دیده می‌شود که با تحقیقات بعدی به این پرسش‌ها پاسخ کاملتر و بهتری داده خواهد شد (۵۲).

۲-۳ بنزودیازپین‌ها^(۳)

چندینست این تئوری رواج یافته است که می‌توان از داروهای بنزودیازپین در درمان SDB استفاده کرد این تحقیق در آپنه‌های مرکزی گزارش شده توسط Guilleminault و همکارانش که با حرکات فیزیوتراپی حرکت پا و مصرف داروهای بنزودیازپین بیماران OSA را درمان کردند (۵۲).

۲- سایر داروها

۱-۴ مواد ضد افزایش فشار خون^(۴)

کاهش تون سمپاتیک یا کاهش فعالیت بارورسپتورها موجب درمان SDB می‌گردد. مطالعات

1 - Buspiron

2 - Asapione anxiolytic.

3 - Benzodiazepines.

4 - Antihypertensive Agents

5 - Metoprolol

6 - REM - Suppressive

7 - Glutamate antagonists

8 - Sabeluzole.

فیزیولوژی - فارماکولوژی باید در تعیین میزان efficacy این داروها و سایر مهارکننده‌های گلو تامات متمرکز گردد.

بطور خلاصه مکانیسم مواد فارماکولوژیک که موجب بهبودی SDB می‌شوند عبارتند از ۱ - تغییر توزیع مراحل خواب؛ ۲ - افزایش فعالیت نسبی عضلات مجاری هوایی فوقانی؛ ۳ - کنترل و تنظیم ریت تنفس برای رسیدن به حالت پایدار می‌باشد.

۵ - اثر نیتریک اکسید بر عدم تساوی نسبت تهویه به جریان خون

تثبیت فشار سهمی دی اکسید کربن و اکسیژن خون و تبادلات طبیعی گازهای خون؛ نیازمند تساوی تهویه به جریان خون می‌باشد. سطح اکسیژن در آلوئولها در تون طبیعی عروق ریوی با خون تقریباً مساوی است (۱۱). اثر اسرارآمیز نیتریک اکسید در تغییر جریان خون بواسطه فشار سهمی اکسیژن بسیار بحث‌انگیز و حائز اهمیت است (۱۲). تهویه و اکسیژناسیون موجب القای نیتریک اکسید اندوتلیالی و افزایش بیان ژن eNOS در ریه‌ها می‌گردد (۲۰) و نیتریک اکسید تولید شده می‌تواند تون و مقاومت عروق ریوی را طی هیپوکسی حاد در انسان تنظیم نماید. ریه‌ها بطور کلی دارای سه نوع آنزیم نیتریک اکسید سنتاز (NOS) می‌باشند. (nNOS) نیتریک اکسید سنتاز عصبی (NOSI)، (iNOS) نیتریک اکسید سنتاز القایی (NOSII) و (eNOS) نیتریک اکسید سنتاز اندوتلیالی (NOSIII)، ژن نیتریک اکسید سنتازهای عصبی و

اندوتلیالی بطور پیوسته بیان می‌شود و با تنظیم غلظت کلسیم داخل سلولی عمل خود را انجام می‌دهند و با افزایش و کاهش تون و مقاومت عروق ریوی میزان جریان خون را تغییر می‌دهند (۱۰).

Dweik و همکارانش (۶۸) نشان دادند که فعالیت NOSII بوسیله غلظت اکسیژن در محدوده فیزیولوژیک تنظیم می‌شود (۷۸). بطوریکه اگر FiO_2 (درصد حجمی اکسیژن دمی) ۱۵٪ باشد غلظت NO خروجی از بینی $ppb^{(1)}$ ۲۰ - ۱۰ است و زمانی که FiO_2 ۵٪ باشد غلظت نیتریک اکسید ppb ۵ - ۱ است. آزمایشات نشان می‌دهد که کنتیک آنزیم NOSII تحت شرایط invitro غلظت اکسیژن خون با افزایش آل - آرژنین، NADPH، FAD، FMN و تترا هیدروبیوپترین^(۲) افزایش می‌یابد ولی در شرایط invivo افزایش اکسیژن نیز بطور مستقیم میزان فعالیت NOSII را افزایش می‌دهد بنابراین وجود NO برای تثبیت تساوی نسبت تهویه و جریان خون بسیار مهم است.

Deem و همکارانش (۲۹) نشان دادند که هماتوکریت در گروه‌های ۰٪، ۱۰٪، ۳۰٪ در مقایسه با حالت طبیعی (CO_2 ۵٪، O_2 ۲۱٪) و حالت هیپوکسی (CO_2 ۵٪، O_2 ۵٪) اثرات متفاوتی دارد مثلاً در P_{aO_2} طبیعی و نتیلایسیون طبیعی و هماتوکریت طبیعی میزان نیتریک اکسید پایه تولید شده بیشتر از ظرفیت نیتریک اکسید باند شده با هموگلوبین می‌باشد و موجب افزایش قطر عروق و تثبیت تساوی نسبت تهویه به جریان خون می‌گردد ($V/Q=1$). ولی

1 - Parts per billion.

2 - Tetrahydrobiopterin.

تساوی نسبت تهویه به جریان خون بصورت استنشاقی برای شل شدن عضلات صاف مجاری ریوی و عروق مورد استفاده قرار گیرد (۱۲ و ۱).

۶- اثر سایر داروهای برونکودیلاتور بر عدم تساوی نسبت تهویه به جریان خون

کرومولین سدیم یکی از داروهای ضد آسم که تنها در صورت مصرف برای پیشگیری مؤثر است و بطور مؤثر هم آسم ناشی از آنتی ژن و هم آسم ناشی از ورزش را مهار می‌کند. مطالعات نشان می‌دهد که کرومولین از آزاد شدن ناشی از آنتی ژن هیستامین و مدیاتورهای دیگر آنافیلاکسی از ماست سل‌های حساس شده و با جلوگیری از ورود کلسیم به داخل سلول پیشگیری می‌کند. بدین ترتیب انقباض برونش از طریق مهار شدن مدیاتورها از ماست سل‌ها توسط کرومولین مهار می‌گردد (۴۴). اپی نفرین از برونکودیلاتورهای مؤثر و سریع الاثر است ولی چون گیرنده‌های β_1 ، β_2 را تحریک می‌کند و ممکن است موجب تاکیکاردی و آریتمی گردد. افدرین در مقایسه با اپی نفرین طویل الاثر است که امروزه از این دارو کمتر استفاده می‌شود. ایزوپروترنول برونکودیلاتور قوی است ولی ممکن است ایجاد آریتمی قلبی نماید این داروها به علت تحریک β_1 کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرد ولی داروهای اختصاصی برای گیرنده β_2 نقش درمانی طویل و مؤثرتری دارند از این داروها می‌توان متاپروترنول، آلبوترول، تربوتالین، بیتولترول و آگونیست‌های جدید سالمترول دارای اثرات بهتر و عوارض جانبی کمتری می‌باشند داروهای برونکودیلاتور مانند آنتاگونیست‌های موسکارینی (آتروپین) نیز می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد (۴۲). از طرف دیگر دسته داروهای کورتیکواستروئیدی از طریق مهار آزاد شدن

در حالت هیپوکسی میزان نیتریک اکسید تولیدی کاهش می‌یابد و غلظت نیتریک اکسید تولید شده کمتر از ظرفیت نیتریک اکسید باند شونده با هموگلوبین است و این عمل موجب کاهش قطر عروق می‌شود و با این عمل باز هم با این قدرت اسرارآمیز نیتریک اکسید تساوی نسبت تهویه به جریان خون پایدار باقی می‌ماند ولی در شرایط بیماری مانند آنمی و کاهش هماتوکریت خون ظرفیت هموگلوبین در نتیجه نیتریک اکسید آزاد موجب افزایش قطر عروق و کاهش نسبت تهویه به جریان خون ($V/Q < 1$) و عدم تساوی نسبت تهویه به جریان خون می‌گردد.

Stamler و همکارانش (۸۰) دریافتند که نیتریک اکسید متصل شده به هموگلوبین نقش بسیار مهمی در تنظیم تون عروق ریوی بازی می‌کند با باند شدن نیتریک اکسید به هموگلوبین در موقعیت سیستین ۹۳ در زنجیره بتا موجب القای اکسیژنی در ساختمان آلوستریک هموگلوبین می‌گردد و تمایل اکسیژن برای ترکیب با هموگلوبین افزایش می‌یابد این ترکیب S-nitrosohemoglobin بوسیله گلوبولهای قرمز به بافتها حمل شده و با کاهش فشار اکسیژن در بافتها بعد از آزاد شدن اکسیژن ساختمان آلوستریک هموگلوبین تغییر یافته و موجب آزاد شدن نیتریک اکسید می‌گردد. NO در آرتریولهای بافتی انتشار یافته و موجب افزایش قطر عروق می‌گردد و در برگشت نیتریک اکسید قادر است با هموگلوبین داکسیژنه از طریق تشکیل پیوند alphanitrosyl hemoglobin (با مولکول هم زنجیره α آلفا) میل ترکیبی هموگلوبین را به اکسیژن تغییر دهد (۵۰).

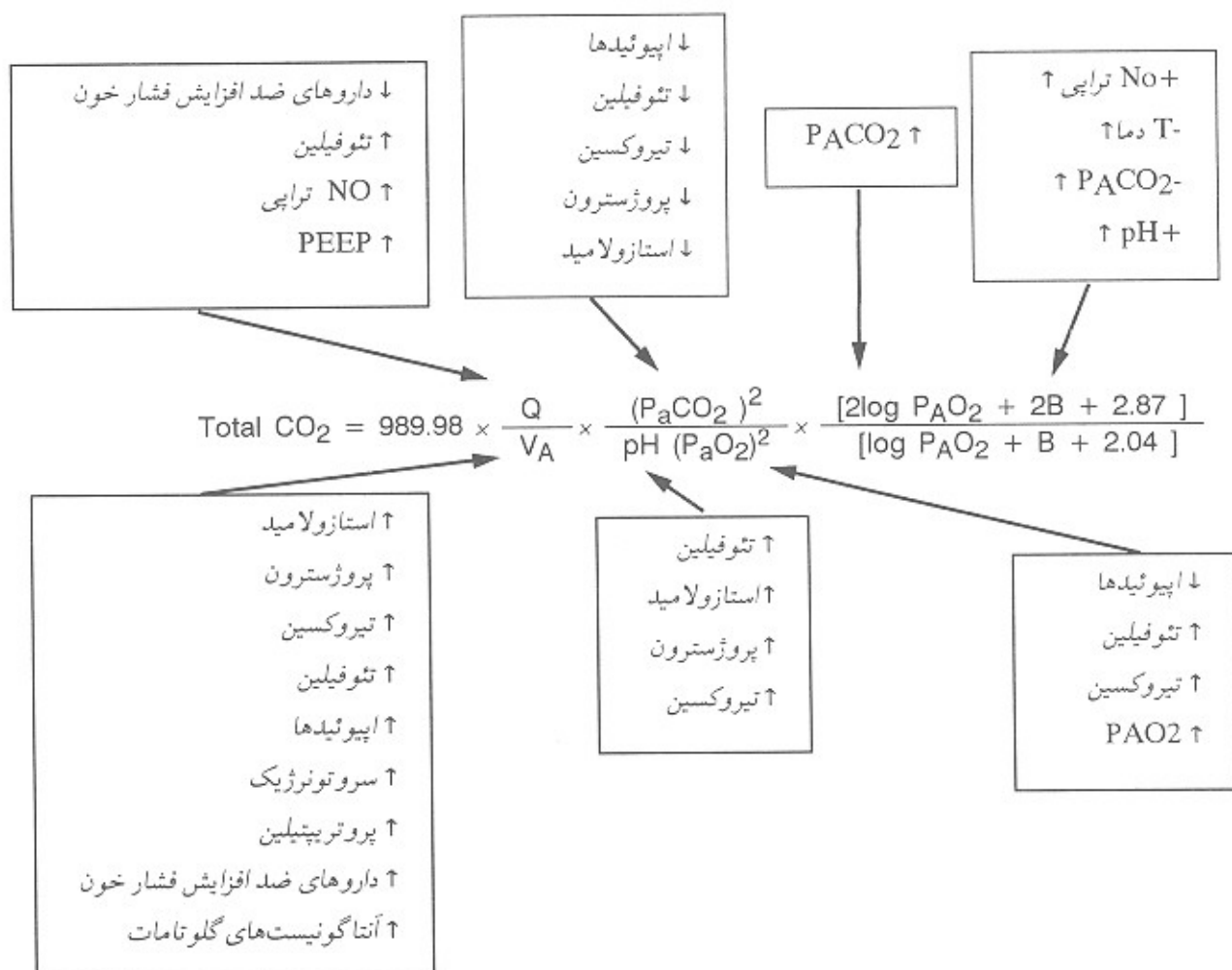
بطور کلی نیتریک اکسید یک داروی چربی دوست می‌تواند در بیمارهای انسداد مجاری ریوی و عدم

مکانیکی با قید کیفیت و مکانیسم اثر آنها در شکل زیر نشان داده شده است. همانطوریکه ملاحظه می‌کنید، براساس تحقیقاتی که تاکنون در زمینه آپنه انسدادی و مکانیسم اثر داروهای مختلف بر آن انجام شده است. هر یک از داروها و تکنیکهای تنفس مکانیکی با اثر بر پارامترهای مختلف قلبی - ریوی می‌توانند در تعدیل غلظت دی‌اکسید کربن تام خون نقش داشته باشد در فرمول تبدلات گازهای خون B نمودار شاخص بیگدلی و نشان دهنده شرایط پاتوفیزیولوژیک فرد می‌باشد و براساس فرمول زیر تعریف می‌گردد.

اسید آراشیدونیک از غشاء سلولی و مهار تولید ایکوزانوئید می‌توانند موجب افزایش قطر مجاری ریوی گردند. غیر از این امروزه از داروهای بلوکه کننده کانال کلسیمی برای تنگ شدن راه هوایی بدنبال تحریک کننده‌های مختلف و یا با استفاده از داروهای باز کننده کانال پتاسیم (کرومکالیم) و ایجاد هیپرپلاریزاسیون سلولهای عضله صاف مجاری هوایی موجب گشاد شدن مجاری هوایی می‌گردند. تمام داروهای فوق با اثر برونکودیلاتوری خود عدم تساوی نسبت تهویه به جریان را بهبود می‌بخشند (۳).

نتیجه‌گیری:

نتایج تحقیقات مواد فارماکولوژیکی و تنفس



$$B = [0.024 (37 - T) + 0.48 (pH - 7.4) + 0.06 \log \frac{40}{p_aCO_2} + 0.04 \log \frac{5}{[DPG]}]$$

جدول شماره ۱: اثر مدرکسی پروژسترون (MPA) بر بیماران OSA

دسته بندی	خلاصه	نتایج	جامعه تحقیق	روش کار	سال	محقق
BIS9	بهترین نتیجه برای بیماران واجد هیپوکاپنی است	تفسیری در آینه مشاهده نشد اما در چهار مورد بهبودی حاصل شد و با قطع دارو بدتر شدند	۸ مرد، ۱ زن	قبل و بعد از تجویز دارو ($120 - 240$ ساعت خواب NREM ثبت شده گروه کنترل وجود نداشت	۱۹۸۱	Strohl et al (54)
AJ21	کمترین اثر برای بیمارانی با علائم ملایم بیماری	مدت زمان آینه کاهش می‌یابد.	۲۱ زن جدا شده از menopause و نیز اسباب جدا نشده‌اند (۱۰ پلاسبو)	MPA (30 mg/d) یا Placebo به مدت یک ماه	۱۹۸۱	Blak et al (55)
B61	هیچ اثر در normocapnia ندارد	تغییر در فرکانس آینه مشاهده نشد، افزایش تپویه در زمان بیداری.	۱۳ مرد مبتلا به OSA با normocapnic	۴ هفته MPA با دوز 60 mg/d یا 60 mg/d polysonomogram قبل از مطالعه ۲ و ۴ هفته بعد مورد مطالعه قرار می‌گیرند بدون در نظر گرفتن کنترل	۱۹۸۶	Rajapoor et al (56)
AJ10	هیچ اثر در normocapnia و hypercapnia نداشت.	هیچ تغییری در فرکانس آینه مشاهده نشد، سطح تستسترون کاهش یافته بود.	۱۰ مرد مبتلا به OSA که مورد normocapnic و hypercapnic بودند.	MPA، placebo یا دوز 150 mg/d به مدت یک هفته	۱۹۸۹	Cook et al (75)
BIS9	OSA در این بیماران با بهبود تپویه بهبود می‌یابد	OSA بطور قابل ملاحظه‌ای بهبود یافتند. AHI از 51 بار به 44 بار در ساعت کاهش یافت کاهش هیپوکاپنی و هیپوکسی ایجاد شده درجه کاهش در AHI با افزایش هیپوکاپنی مرتبط است.	۷ مرد مبتلا به OSA و ۲ زن بعد از قاعدگی	chlormadinone (20 mg) میلی گرم دو بار در روز برای یک هفته مطالعه polysonomogram قبل و بعد از ایجاد هیپوکاپنی.	۱۹۸۴	Kimura et al (58)
B65	در کل تفسیر چندانی در ایجاد نمی‌کند	افزایش هیپوکسی عدم تغییر هیپوکاپنی عدم ثبات در AHI	۱۵ زن مبتلا OSA (بعدم از قاعدگی)	۵ روز استروژن با دوز 62 mg/d یا استروژن به علاوه پروژسترون با دوز $10-20 \text{ mg/d}$	۱۹۹۴	Cistulli et al (59)

جدول شماره ۲: اثر تیروکسین بر بیماران OSA

دسته بندی	خلاصه	نتایج	جامعه تحقیق	روش کار	سال	محقق
CL2	میگردد موجب هیپوژنتیلیسیون و OSA می گردد	آپنه انسدادی و هیپوژنتیلیسیون آلونولی که با دارو درمان می شود	زن ۳ OSA میگردم و چاق	دو گزارش موردی از وضعیت بیمار قبل و بعد از درمان با آل - تیروکسین	۱۹۶۴	Massumi et al (60)
CL3	خواب روزانه در هیپوژنتیلیسیون OSA می تواند علامت بالینی از OSA باشد	OSA بال - تیروکسین بر طرف شد	زن ۱ و زن ۲ OSA با OSA میگردم و چاق	سه گزارش موردی از وضعیت بیمار قبل و بعد از درمان با آل - تیروکسین	۱۹۸۱	Orr et al (61)
B61	تیروژنید درمانی موجب کاهش فرکانس آپنه حتی بدون تغییر وزن در هیپوژنتیلیسیون می گردد	AI در گروه چاق از ۱۰ به ۲۰ بار در ساعت AI در گروه غیر چاق از ۱۶ بار به ۵ بار در ساعت کاهش یافته، تغییر در وزن مشاهده نمی شود	۱۱ مورد که به جنسیت اشاره نشده است در دو گروه چاق و غیر چاق	مورد های هیپوژنتیلیسیون و مطالعه خواب قبل و در طی درمان با آل - تیروکسین	۱۹۸۴	Rajagopal et al (62)
A100	شیوع کم OSA در هیپوژنتیلیسیون شیوع کم هیپوژنتیلیسیون در OSA چاقی و سن فاکتورهای مهم در OSA هستند	OSAI (n=21) / ۳٪ (n=5) / ۲۵٪ دارای OSA ملایم هستند افراد مسن و چاق بیشتر هیپوژنتیلیسیون که مبتلا به OSA بودند	۵۵ مرد، ۱۰ زن با OSA ۲۰ مورد و ۱۸ زن با هیپوژنتیلیسیون	بررسی شیوع هیپوژنتیلیسیون در OSA و شیوع OSA در هیپوژنتیلیسیون در جمعیت	۱۹۹۲	Lin et al (63)
B6	تیروکسین برای درمان برخی از بیماران لازم است	۳ مورد در اثر درمان بدتر شدند	زن ۵ OSA ۵ مورد	مورد های هیپوژنتیلیسیون مبتلا به OSA مطابق قبل و حین درمان	۱۹۸۸	Grunstein et al (64)

جدول شماره ۳: اثر استاندارد در بیماران OSA

دسته بندی	خلاصه	نتایج	جامعه تحقیق	روش کار	سال	محقق
B5.6	داروی مسهیدی ایسرای آینه مرکزی می باشد	pH شریانی، CO ₂ خون، AI از ۵۴ به ۱۲ بار در ساعت کمترین تغییرات در خواب	۴ مرد اغلب با insomnia و غیر چاق	ACET (۲۵۰ میلی گرم) چهار بار در روز به مدت ۷ روز در آینه مرکزی بسا polysomnogram بعد و قبل از درمان	۱۹۸۲	White et al (65)
B6.04	آینه مرکزی را ACET بهبود می بخشد	pH شریانی، بدون تغییر در تهویه هیپرکاپنی، AHI از ۲۴ به ۱۲ بار در ساعت با از ۷ به ۲۴ بار در ساعت با یک دوز و ۷ بار در ساعت با دوز ۳	۲۲۷ نفر با آینه مرکزی و غیر چاق و آینه مرکزی < ۱۰٪ هیپویتی	ACET (۲۵۰ میلی گرم) (روز) Placebos, ACET با دوز ۲۵۰ میلی گرم هر ۸ ساعت S _O 2 تهویه خواب و بیداری در از تقاطع ۴۰۰ متر	۱۹۹۵	DeBacker, et al (66)
A10.4	تنفس دوره ای در ارتفاعات بسمت افزایش شدت کمورسوزها بوجود می آید	↑ تهویه بیداری و S _O 2 در دو گروه، ↑ تهویه در اثر هیپوکسی در گروه A که در ACET مشاهده نکردند در گروه A تنفس دوره ای بدو شد در ACET تنفس دوره ای بدو شد.	۴ مرد سالم که به ارتفاعات صعود کرده بودند	ACET (۲۵۰ میلی گرم چهار بار در روز) به مدت ۷ روز همراه با فلوزماید و نی کربنات سدیم برای ایجاد الکالوز برای ۴۷ روز	۱۹۸۵	Hackett, et al (67)
B6.0	الکالوز در بیماران آینه مخلوط بوسیله ACET قابل درمان نیست	تفسیری در بیماران آینه مرکزی و اسهادی مشاهده نشد ۲ مورد از آینه مخلوط ابتدا با آینه مرکزی و با پیشرفت الکالوز، اسیدوز ایجاد شده S _O 2	۱۰ مورد به جنسیت اشاره نشد A چاق، ۴ آینه اسهادی ۲ آینه مرکزی، ۴ آینه مخلوط	ACET (۲۵۰ mg) ۷ به مدت ۷ روز با انجام polysomnography قبل و بعد از درمان تهویه	۱۹۸۷	Sharp et al (68)
B5.9	اثر تسهیل کنندگی در آینه اسهادی دارد	↑ تهویه کاپنی بدون اثر هیپوکسی، تغییری در تهویه مشاهده نشد از AHI ۲۵ به ۱۸ بار در ساعت S _O 2 ↑ در NREM به در REM بسیار به غیر از یک مورد بهبود یافتند	۵ مرد، ۴ زن با آینه اسهادی (۵۰-۵۷h) ۵ مورد چاق بودند (۵۰-۵۷h) ۵ مورد چاق بودند	ACET (۲۵۰ mg) ۷ به مدت ۷ روز با انجام polysomnography قبل و بعد از درمان تهویه	۱۹۸۷	Tajima et al (69)
A11.0	اثر فیزیولوژیکی دارد و اثر کلینیکی ندارد	AHI ↑ از ۵۰ به ۲۶ به پلاسیبو ۲۶ بار در ساعت ACET	۸ مرد و ۲ زن CSA که وزنشان گزارش نشده است	مطالعه در دو گروه آزمایش و کنترل بدون نگرانی دوز ACET (۲۵۰ mg) چهار بار در روز به مدت ۱۴ روز و بزرگترین ۲۰ mg چهار بار در روز	۱۹۸۸	Whyte et al (70)

جدول شماره ۴: انواع مطالعات انجام شده در مورد اثر درمانی پروتریتلین

محقق	سال	روش کار	جامعه تحقیق	نتایج	خلاصه	دسته بندی
Clark et al (73)	۱۹۷۹	پروتریتلین به مدت ۱۰، ۱۳، ۱۶ ماه با دوز ۲۵۰ mg ۲۵، ۲۵	۱۰ مرد، ۴ زن	OSA در بهبودی	انتخاب دارو برای بیماران OSA مفید است	B6.4
Conway, et al (74)	۱۹۸۲	پروتریتلین ۵۰۰ میلی گرم در روز برای ۲، ۱۸ ماه	۹ مرد OSA که ۶ مرد چاق بودند.	۲ مرد intolerant دارد ۴ مرد بهبود یافتند ۲ مرد بهبود نیافتند	داروی پروتریتلین به عنوان یک داروی مسکوبه در OSA مسلایم می تواند استفاده شود	B5.9
Brownell et al (75)	۱۹۸۲	با معالجه در گروه‌ها کنترل و استفاده placebo و پروتریتلین ۲۰۰ mg برای ایجاد هیپوکاپنی	۵ مرد مبتلا به OSA و چاق	تغییری در تبادلات گازی یا آهویه هیپوکاپنی مشاهده نشد. REM و REM و REM و REM مشاهده نشد NREM خواب بهتر شد و خواب آرامی ایجاد شد	پروتریتلین می تواند بر بهبودی OSA موثر باشد	A10.5
Smith (76)	۱۹۸۳	پروتریتلین ۲۰۰ mg برای ۱ ماه	۱۱ مرد و ۱ زن چاق و OSA	زمان REM زمان این دو مرحله زمان آینه از ۴ به ۲۷٪ رسید و تعداد آن تغییر نکرد ماکزیمم SaO ₂ از ۱۶ به ۲۹٪ رسید.	پروتریتلین اکسیژناسیون شبانه Hypersonnolance روزانه را بهبود می بخشد.	B6.2
Whyte et al (70)	۱۹۸۸	پروتریتلین با دوز ۲۰۰ mg (d) برای ۱۴ روز، استازولامید ۲۵۰ میلی گرم در روز و پلاسمازور در گروه کنترل و بیمار	۸ مرد، ۲ زن OSA که وزنشان گزارش نشده بود	تغییری در مراحل خواب ایجاد نشده کاهش در اکسیژن اشباعی در آینه مشاهده نشد در زمان بیماری مشاهده نشد	پروتریتلین نقش محدودی در درمان OSA دارد	A11.0

جدول شماره ۵: انواع و تعداد مطالعات فارماکولوژیک انجام شده برای درمان انواع مختلف OSA

شخص	دارو	نوع تحقیق	تعداد تحقیق
هیپرکاپنی در هیپرونتیلیسیون چاق	medroxyprogesterone	A,B	۳۱
میگزدم	Thyroid جایگزینی	B	۲۶
آپنه مرکزی	Acetazolamide	A,B	۵۳
تنفس دوره‌ای در نارسایی قلبی	Theophylline	A	۱۵
OSA اختصاصی REM	(TCA) ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای	A,B	۶۲
	مهارکننده باز یافت سروتونین	A,B	۶۲
	کلونیدین	A	۸

M., Comparison of indirect calorimetry and thermodilution cardiac output measurement in children Am J. Respir. Crit Care Med. 155 : 1980 - 1934 (1994).

5 - Casaburi R , Porszasz J, Burns MR, Carithers ER , Chang RSY, Cooper CB . Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of Patients with severe chronic obstructive pulmonary disease , Am .J . Respir. Crit Care Med .1997 ;155 :1541 - 1551.

6 - Dore M F , laaban JP , Orvoen FE , Kouchakji B , Joubert M ,Rochema and Ral j. The thermic effect of food in malnutrition of patients with chronic obstructive pulmonary disease, Am.Respir. Crit Care Med , 1997 ; 155: 1535 - 1540.

7 - Rautalahit M, Virtamo J , Haukka J , Heinoner OP , Sundvall J , Albanes D, Huttunen JK. The effect of alpha - toopherol and beta - carotene supplementary on COPD Symptoms Am .

کتابنامه :

1 - Christian P, Christoph H. , Axel K; Gabriele P, Cardiopulmonary effects of aerosolized Prostaglandin E1 and nitric oxide inhalation in patients with acute respiratory distress syndrome . Am. J . Respir Crit. Care Med vol.157 , 1998 .

2 - Sliverman EK , chapman HA , Drazen JM , Weiss ST , Resner B , campbell EJ, Donnel WJ , Reilly JJ , Ginns L, Mentzer S , Wain J , Speier FE. Genetic epidemiology of severe , early - onest chronic obstructive pulmonary disease; risk to relatives for airflow obstruction and chroinc bronchitis. Am J. Respir Care Med , 1998 , 157 : 1770 - 1778.

3 - Yates OH , Worsdell M , Bames PJ .Effect of regular broncodilator treatment on albuteral induced bronchoprotection in mild asthma.

4 - Capderou A, Douguet D , losay J

- 13 - Entzian P, Linnemam K, Schlaak M, Zabel P. Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormones and Cytokines. *Am. J. Respir Crit Care Med* 1996;153:1080 - 1086.
- 14 - Ayappa Indu, Brown Laurav, lia Fook stephen J. Effect of hypoxia, Blood PCO₂ and flow on O₂ transport in excited rabbit lungs. *Respir physiol* 1998 112;155-166.
- 15 - Haller M, Zollner C, Manrert W, Briegel J, Kilger E, Polase K, Hummel T, Forst H, Peter K. Thermodilution cardiac output may be incorrect in Patients on venovenous extracorporeal lung Assist. *Am. J Respir Crit- Care Med* 1995 ;152;1812-1817.
- 16 - Jubran A, Van de Graaff WB, Tobin MJ. Variability of patient ventilator interaction with pressure support ventilation in Patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J Respir. Crit. Care Med* 1995;152;129-36.
- 17 - Puybasset L, Rouby JJ, Mourgeon E, Calzel P, Souhil Z, LaW Koune J-D, Stewart T, Devilliers C, Lu Q, Roche S, Kalfon P, Cicaut E, Viars P. *Am. Respir Crit Care Med* 1995 452 : 318-328.
- 18 - Babsky E.B., Khodorov B., Kositsky G., Zubkov A., Human physiology . vol. 1. Mirpublisher ,Moscow. 15 edition 1985. 501
- 19 - Meurice JC, Marc I, Series fluency of sleep on ventilatory and upper airway response to CO₂ in normal subjects and J. *Respir. Crit. Care Med* 1997; 156 ;1447 - 1452.
- 8 - Hopkins SR, Johnson EC, Richardson RS, Wagner H, De Rose M, Wagner PD. Effects of inhaled nitric oxide gas exchange in lungs with shunt or poorly ventilated areas. *Am. J. Respir Crit Care Med* 1997;156 ;454 - 491.
- 9 - Cardue J, Burgos F, Diaz O, Roca J, Barbera JA, Marrade RM, Rodrigues Roisin R, Wagner PD. Increase in pulmonary ventilation - perfusion inequality with age in healthy individuals. *Am. J. Respir Crit. Care Med* 1997, 156;560-568.
- 10 - Yoshida M, Taguchi O, Gabazza Ec, Kobayashi t, Yama Kami T, Kobayashi H, Maruyama K, Shima T. Combined inhalation of nitric oxide and oxygen in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J. Respir Crit. Care Med* 1997 ;155 ;526-529.
- 11 - Lands LC, Canny G, Xu F, Coutes AL. Noninvasive determination of cardiac output in patients with severe inflow limitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1996 ;153 :981-4.
- 12 - Walrath D, Schneider T, Schermuly R, Dschanski H, Grimminger F, Secger W. Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome. *Am. J Respir Crit Med* 1996 ; 153 :991 -996.

- Chemotrans reduction by carotid body chemoreceptors is dependent on bicarbonate currents , *Resp Physiol* 1998 ,112 , 265-281.
- 27 - Renata C.H. B, Olivera ,Pedro L.B R, Branco L.G.S., Respiratory and metabolic responses of the spiny rats *proechimys yonenagae* and *P.iheringi* to CO₂ 1998 *Resp.Physiol* 1998 111,223-231.
- 28 - Prange D.H, Respiratory physiology understanding gas exchange .chapman & Hall 1996.
- 29 - Slonim N.B Hamilton, F.Lyle H., Respiratory physiology C.U Mosby 1987.
- 30 - Rooth G , Acid - Base and electrolyte balance.Wolf Medical 1981.
- 31 - Tong W.Egbert, A.J.R A.Anderson , P.S. G . Giebish , Effect of metabolic acidosis on NaCl transport in the proximal tubule .*Am .J. Physiol* 1998, F1015 - F1019.
- 32 - Vidal Melo M.F., effect of cardiac output on pulmonary gas exchange role of diffusion limitation with V_A/Q mismatch, *Resp.Physiol* 1998 113,23-32.
- 33 - West B. J, Best and Tylor's physiological basis of medical Practice William & Wilkins 1990.
- 34 - Williams , E.M., Sainsbury M.S.C, Sutton L,Xiog I,Blanck A.M.S. Whiteley J.P, Gavaghan D.J,Hahn C.E.W., Pulmonary Blood measured by in spiratory inert gas concentration forcing osillations 1998 , *Resp. physiol.* 113,43 - 56.
- Patients with COPD , *Am;J.Respir Crit Care Med*1995, 152;1620 - 1620.
- 20 - Everelt Allen D,Le Cras Tiothy D.,Xue chan ,Johns roger A.,eNOS expression is not altered in pulmonary remodeling due to increased pulmonary blood flow ,1998.*Am.J.Physiol*, L 164 - L 170.
- 21 - Geza Fejes - Toth , Erzebet Rusvia , Cleaveland Mily S.,Naray - Fejes - Toth Aniko , Regulation of AE₂ mRNA expression in the cortical collecting duct lay acid /base balance 1980 *Am,J.Physiol* .F596 - F 601.
- 22 - Kokko Juha P.,Tannen Richard L.Fluid and electrolytes. 3th edition W.B. Sannders, 1996.
- 23 - Kuo N.T., Agoni F.H., Haxhia M.A,Chang C.H., A possible role for protein kinase C in CO₂/H⁺ induced c-fos mRNA expression in PC15 Cell. 1998 *Resp. Physiol.* 111,127 -135.
- 24 - Jian Liang Zhang , Jawaharlal M. Patel , Edward R.Btock, Hypopnia Specific upregulation of calpain activity and gene expression in pulmonary artery endothelial cell.1998.*Am J. Physiol* 1461 - 1467.
- 25 - Clerch L.B. Massaro D.,Berkovich, A. Molecular mechanisms of antioxidant enzyme expression in lung during exposure and recovery from hyperoxia , . *Am.J,Physiol.*1998 1313-1 318.
- 26 - Panisello J.M., Donnelly D.F.,

- Medicine, 1993, Oxford Black well scientific publications.
- 45 - Jardiins D.T., Burton G G, Clinical manifestations & assessment of respiratory disease ,1995 Mosby .
- 46 - Grippi A.M. , Pulmonary Pathophysiology ,1995 lippincott - Raven .
- 47 - Watkins G.J. Arterial Blood gases a self - study. Manual 1988.
- 48 - Rose D.B ,Clinical physiology of Acid - Base and electrolyte disorders.1989 Mc Graw - Hill.
- 49 - Domino K.B ., Swenson E.R.,Hlastata M.P, Hypocapnia - induced ventilation /perfusion mismatch : a direct CO₂ or pH - mediated effect Am.J Respir Crit Care Med 1995 152:1534-9.
- 50 - Gladwin T, M.,Schechter N.A, Shelhamer H.J. and Ognibene P.F. , The acute chest syndrome in sickle cell disease : Possible role of nitric oxide in its pathophysiology and creatment Am.J Respir Care Med 1999 :159 - 1368 - 1376.
- 51 - Rawn D, J., Biochemistry,1989 Nell Puttersson publishers carolina Biological supply company .
- 52 - Hudgef W.D .Thanakitchara s. ,pharmacologic treatment of sleep - disordered breathing ; Am.J, Respir Crit. Care Med 1998: 158;691-699.
- 53 - Collop, N.A Medroxyprogesterone acetate and ethanol induced exacerbation obstructive sleep apnea.Chest 1997 106 ,792-799.
- 35 - Wiloson, Braunwod ,tsel Bacher Petersdorf, Martin,Fouci, Root, Harrison's .Principle off internal medicine volume 12th edition ,International edition ,1991.
- 36 - Montgomery R ,Conway W. T. Spectos A. Arthur, Biochemistry A case orinted approach, 1990. The C.V.Mosby Company.
- 37 - Burtis A. C. Ashwood R. E. Tietz textbook of clinical chemestry 1994 ;W.B.Saunders Company .
- 38 - Williams J, W ,Beuther E. Erslev J, Lichtmam M. Hematology Fourth editions 1990 , McGraw - Itill Publising Company .
- 39 - Lee G.R ,Bithell C.T, Foerster J, Athen W. John Lukens N.J, Wintrobe N. clinical Hematology ,ninth edition 1993 LEA & Febiger.
- 40 - Hoffman R.,Benz J E., hattil J. anford Furie, B. Cohen J , H, ilberstein E, L., Hematology Basic principeles and practice,Second edition 1995 , Churchill Livingstone.
- 41 - Dantzker R.D. ,MacInty R.N. Bakow D.E. comprehensive Respiratory care 1995 ,W.B,Saunders Compony .
- 42 - Barnes J.R, Grunstein M.M. Lcff R.A, Woolcock J A.Asthma ,1997 Lippincott - Raren .
- 43 - Calverely P.M.A., Pride N.B., Chronic obstructive Pulmonary disease ,1995, Chapman & Hall.
- 44 - Cotes J.E., Leathart G.L., lungfunctionAssessment and Application in

- 36:876-882.
- 61 - Orr W.C.J.L. Males, And N.K Imes, Myxedema and obstructive sleep apnea. Am J, Med 70:1061 - 1066.
- 62 - Rajagopal,K.R.,P.H. Abbrecht ,S.S Derderlin , C. Pickett,F. Hofeldt, C,J Tellis and C.W Zwillich, Obstructive sleep apnea in hypothyroidism.Ann. Intern. Med 1984 101: 491 - 494.
- 63 - Lin C.,K Tans,and P.chen The relationship between sleep apnea syndrome and hypothyroidism.Chest 1994 102 1994 :1663 - 1667.
- 64 - Carunstein,R.R and C.E Sullivan ,Sleep apnea and hypothyroidism : mechanisms and management Am.J Med 1988, 85:775 - 775.
- 65 - White D. P. C.W, Zwillich, C,K. Pickett , N J., Douglas , L,J,Findley, and J.V; Weli Central sleep apnea. Improvement with acetazolamide therapy .Arch. Intern. Med. 1982 , 142 : 1816 - 1819.
- 66 - DeBacher.W.A, J Verbraecken,M. Willemen,W.Wittesaele, W. Decook, and P. Vande Hying Central apnea index decrease after prolonged treatment with acetazolamide Am,J, Respir Crit Care Med 87-91.
- 67 - Hackett P.H .,R.C, Roach,C.L Harison, R.B Schoene and W.J Mills Respiratory stimulants and sleep periodic breath in high altitude.Am Rev.Respir.Dis 1987 , 135:896-898.
- 68 - Sharp J ,T.,W,S ,Druz,V. D. Sousa ,
- 54 - Strohl,K.P.,Hensley N.A. Saunders S.M ,Schart,R. Brown and R.H. Ingram. Progesterone administration and progressive sleep apnea .J.A.M.A 1981 245:1230 - 1232.
- 55 - Block ,A J.J.M Wynne,P.G Boysen ,S. Lindsey,C. M, and Bcantor G. Menopause , medroxyprogesterone and breathing during sleep, Am.J.Med 1981 70:506 - 510.
- 56 - Rajagopal ,K.R,P.H Abbrecht and B.Jabbari, Effects of medroxyprogesterone acetate in obstructive sleep apnea,Chest 1986 815 - 812.
- 57 - Cook ,W.R ,J .J Benleh and S.A Wooten.Induces of severity of obstructive sleep apnea syndrome do not change during medroxyprogesterone acetate therapy chest 1989 96: 262 - 266.
- 58 - Kimura H.D.Tatsumi ,F .Kuntomo,I. S OKita ,H Tajmas , Kouch Masuyamas , S .Shinozaki,Y.Honda and T, Kuriyama, progesterone therapy for sleep apnea syndrome evaluated by occlusion pressure response to exogenous loading ,Am, Rev Respir Dis 1989 1198-1266.
- 59 - Citulli,P.A ,D.J Barnes,R,R Grunstein and C.E Sullivan, Effect of short term hormone replacement in the threatment of obstructive sleep apnea in postmenopausal women, Thorax, 1994 ,49:699-702.
- 60 - Massumi ,R.A and J.L,Winnacker, Severe depression of the respiratory center in myxedema Am. J. Med. 1964

- 74 - Conway ,W.A,P,Zorick ,P,Piccione and T.Rpth, Protriptyline the treatment of sleep apnea,Thorax; 1982.37 ;49-53.
- 75 - Brownell ,L.G.,P West ,P.S , Sweatman J .C, Acres and M.H. Krys. Protriptyline in obostructive sleep apnea to fluxetine and protriptyline. Chest 1991,100 :414 - 421.
- 76 - D. weik , R .A. D. Laskwski H.M, Abusoud .F, Kaneko R. Hutte.D J, Stuehr, and S.C Erzurum. Nitric oxide synthasis in the lung : regulation by oxygen through a kinetic mechanism J, clin. Invest. 1998 ,101: 660 - 666.
- 77 - Deem,S.E.R swenson ,M.K Alberts ,R G Hedges and M,J Bishop ,Red blood cell augmentation of hypoxic pulmonary vasoconstriction : hematocrit dependence and the importance of nitric oxide ,Am. J. Respir. Crit. Care Med.1998. 157 :1181 - 1186.
- 78 - Stamber,J,S,L, Jia,J .P, Eu,T,J McMahonI.T, DemchenKo, by S-nitrosohemoglobin in the physiologic oxygen gradient. Science , 1997.276: 2034-2037.
- and E.Diamand, Effeat metabolic acidosis upon sleep apnea,Chest, 1985 87: 619 - 624.
- 69 - Tojima, H.F Kunitomo, H.Kimura, K.Tatsmi,T Kuriyama H; Effects of acetazolamide in patients with sleep apnea syndrome, 1988, Thorax, 43 : 113 - 119.
- 70 - Whyte ,K.F.G, Gould M. A, Airlie ,C.M, Shapiro, Role of protriptyline and acetazolamide in the sleep apnea and hypopnea syndrome sleep 1988,11 : 463 - 472.
- 71 - Suratt P.M., wilhoit, S.C.,E.D Brown, and L.J Fidky, Effect of doxapram on obstructive sleep apnea. Bull. Eur. physiopathology Respir 1986,22:127 -131.
- 72 - Gleeson ,K.,C.W Zwillich,and D.P. White, Chemosensitive and the ventilatory response to airflows obstruction during sleep Appl . physio 1989 .67 : 1630 - 1637.
- 73 - Clark ,R.W.H.S.S Chmidt ,S.F Schaal ,H Boud, onlas and D. Schaller. Sleep apnea treatment with protriptyline, 1979, Neurol, 29 ;1287-1292.