

阻塞性睡眠呼吸暂停的药物治疗研究进展

张诗, 李兴升*

重庆医科大学附属第二医院老年医学科, 重庆

收稿日期: 2026年1月12日; 录用日期: 2026年2月6日; 发布日期: 2026年2月24日

摘要

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)是一种以睡眠期反复发生上气道塌陷为特征的常见睡眠呼吸障碍性疾病,与心脑血管疾病、代谢异常及认知功能损害等密切相关。持续气道正压通气(CPAP)是目前公认的OSA一线治疗方法,但在临床实践中受患者依从性差、长期耐受性不足等因素限制,部分患者疗效不佳。随着对OSA病理生理机制认识的不断深入,针对不同发病环节的药物治疗研究逐渐增多。本文将围绕OSA的主要病理生理机制,系统综述近年来多类药物在OSA患者中的研究现状与作用特点,旨在为OSA的个体化综合治疗提供参考。

关键词

阻塞性睡眠呼吸暂停, 病理生理机制, 药物治疗

Research Progress in Pharmacological Treatment of Obstructive Sleep Apnea

Shi Zhang, Xingsheng Li*

Department of Geriatrics, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: January 12, 2026; accepted: February 6, 2026; published: February 24, 2026

Abstract

Obstructive sleep apnea (OSA) is a common sleep-related breathing disorder characterized by recurrent partial or complete collapse of the upper airway during sleep and is closely associated with cardiovascular and cerebrovascular diseases, metabolic disorders, and cognitive impairment. Continuous positive airway pressure (CPAP) is currently recognized as the first-line treatment for OSA; however, in clinical practice, its effectiveness is limited in some patients due to poor adherence and inadequate long-term tolerance. With an improved understanding of the pathophysiological mech-

*通讯作者。

anisms underlying OSA, an increasing number of studies have explored pharmacological therapies targeting different pathogenic pathways. This review focuses on the major pathophysiological mechanisms of OSA and systematically summarizes recent advances in various pharmacological treatments and their therapeutic characteristics in patients with OSA, aiming to provide a reference for individualized and comprehensive treatment strategies.

Keywords

Obstructive Sleep Apnea, Pathophysiological Mechanisms, Pharmacological Treatment

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)是一种以睡眠期反复发生上气道部分或完全塌陷为特征的常见睡眠呼吸障碍性疾病,其主要临床表现包括夜间打鼾、呼吸暂停及白天过度嗜睡等。流行病学研究显示,OSA在成年人人群中的患病率较高,且随肥胖、年龄增长而显著增加[1]。OSA与高血压、冠心病、心力衰竭、脑卒中、2型糖尿病及认知功能损害等多种不良健康结局密切相关,已成为全球重要的公共卫生问题[2]。

持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)是目前公认的一线治疗方法,可通过机械方式维持上气道通畅,从而有效消除呼吸事件并改善夜间低氧。然而,在临床实践中,CPAP的长期应用受到患者依从性差、耐受性不足及佩戴不适等因素限制,导致部分患者难以获得理想疗效[3]。此外,单纯依赖机械干预并不能解决OSA显著的病理生理异质性问题,这在一定程度上限制了其治疗覆盖面。

近年来,随着对OSA病理生理机制认识的不断深入,研究发现该疾病并非单一由上气道解剖异常所致,而是解剖因素与多种非解剖生理机制共同作用的结果。针对OSA不同病理生理机制的药物治疗研究迅速发展,一方面,以肥胖为靶点的胰高血糖素样肽-1受体激动剂通过显著减重改善OSA严重程度;另一方面,碳酸酐酶抑制剂通过降低通气环路增益稳定呼吸控制系统,去甲肾上腺素再摄取抑制剂及其联合抗胆碱能药物则通过增强上气道神经肌肉驱动改善气道稳定性。此外,促觉醒剂、镇静催眠药物及中医药治疗在改善特定症状或特定人群管理方面亦显示出一定潜力[4][5]。

2. OSA的病理生理机制

OSA的病理生理机制具有显著的多因素和异质性特征。早期研究主要强调上气道解剖结构异常在OSA中的核心作用,包括咽腔狭窄、软组织肥厚及颅颌面结构异常等,这些因素可显著增加睡眠期气道塌陷的易感性[6]。然而,单纯解剖学异常并不能完全解释OSA的严重程度及个体间差异。近年来越来越多的研究提出OSA是解剖因素与多种非解剖生理机制共同作用的结果,如通气控制不稳定性(高环路增益)、觉醒阈值异常及上气道扩张肌反应不足等。其中,通气环路增益用来衡量通气控制稳定性,高环路增益可导致呼吸中枢在应对二氧化碳微小变化时产生快速而强烈的吸气相负压导致咽部气道关闭、上气道塌陷,导致呼吸暂停的周期性发生[7]。觉醒阈值亦是OSA发病的重要调节因素。低觉醒阈值患者在轻微通气障碍时即发生觉醒,虽可迅速终止呼吸事件,但频繁觉醒反而破坏睡眠结构,并通过诱发过度通气加重呼吸不稳定性[8]。相反,觉醒阈值过高亦可能延长呼吸暂停时间,加重低氧暴露,提示觉醒阈值

在 OSA 中具有“双刃剑”效应。此外, 上气道扩张肌功能障碍在 OSA 发病中发挥关键作用。正常情况下, 舌肌等扩张肌在吸气期通过神经反射性激活维持气道通畅, 而在 OSA 患者中, 睡眠期该神经肌肉反应减弱, 尤其在快速眼动睡眠阶段更为明显, 导致气道稳定性下降[9]。值得注意的是, 这些非解剖机制在不同患者中的贡献程度存在显著差异, 构成了 OSA 明显的生理异质性。

3. OSA 的药物治疗

3.1. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂

肥胖是 OSA 最重要的可干预危险因素之一, 但单纯依赖生活方式干预或持续气道正压通气(CPAP)治疗, 常因依从性差或长期疗效有限而难以实现疾病缓解。Hamilton 和 Edwards [4]指出胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1 RAs)通过显著且可持续的减重作用, 可为肥胖相关 OSA 提供了新的治疗思路。Blackman [10]等开展的 SCAL 睡眠呼吸暂停试验纳入了 355 例不耐受或拒绝 CPAP 的肥胖合并中重度 OSA 但无糖尿病的成人患者, 分为利拉鲁肽 3.0 mg/d 组(180 例)和安慰剂组(179 例), 评估治疗 32 周后发现利拉鲁肽 3.0 mg/d 组受试者中, 呼吸暂停低通气指数(AHI, -12.2 vs -6.1 事件/h)、体重(-5.7% vs 1.6%)和糖化血红蛋白(HbA1c)的降低显著大于安慰剂组。该研究提出, GLP-1 RAs 可能不仅通过体重下降, 还可能通过减少咽周脂肪、改善上气道顺应性等机制改善 OSA 严重程度。Yang [11]等在一项系统评价与 Meta 分析中整合了多项随机对照试验, 结果显示 GLP-1 RAs 在合并 2 型糖尿病(T2DM)的 OSA 患者中可稳定降低 AHI, 而在单纯肥胖 OSA 人群中亦呈改善趋势, 但存在一定异质性。替尔泊肽(tirzepatide)是一种 GLP-1/GIP 双受体激动剂, 现已在多个国家获批用于治疗 2 型糖尿病和体重管理。Malhotra [12]等在 SURMOUNT-OSA III 期随机对照试验中发现, 无论是否联合 CPAP, 替尔泊肽均可在 52 周内显著降低 AHI (降幅约 27~30 次/小时), 降低效果是安慰剂组的 5 倍, 并同步改善低氧负荷、体重、炎症水平及患者的睡眠功能结局。基于这些结果, 替尔泊肽近期获得美国食品药品监督管理局(FDA)、中国国家药品监督管理局(NMPA)批准用于治疗合并肥胖的成人中-重度 OSA, 成为首个且目前唯一用于治疗成人肥胖患者的中度至重度 OSA 的处方药。进一步的真实世界研究显示, 在 OSA 合并肥胖人群中, 替尔泊肽使用与全因死亡、主要心血管事件及肾脏不良结局风险降低相关[13], 提示其潜在的长期预后获益。Taweeseedt [14]等指出 GLP-1 RAs 及双重 GIP/GLP-1 激动剂代表了 OSA 药物治疗以肥胖为靶点的新范式, 但其疗效受 OSA 表型、肥胖程度及合并疾病影响明显, 且长期安全性、停药后反弹及成本效益问题仍需进一步研究。

3.2. 碳酸酐酶抑制剂

近年来碳酸酐酶抑制剂(carbonic anhydrase inhibitors, CAIs)因其在调节呼吸系统稳定性方面的作用而逐渐受到 OSA 药物治疗领域的关注。Eskandari [15]等通过一项随机对照试验发现具有碳酸酐酶抑制作用的唑尼沙胺(zonisamide)可在 4 周内使中重度 OSA 患者 AHI 下降 33% ($P=0.02$), 且该效应在体重尚未发生显著变化时即已出现, 提示其治疗作用主要通过调节呼吸控制而非减重实现, 但其 24 周治疗整体疗效仍弱于持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP) (SAA: 13% vs 61%, $P < 0.001$)。Schmickl [5] 等通过系统评价与 Meta 分析显示乙酰唑胺(acetazolamide)可使睡眠呼吸暂停患者的 AHI 平均下降约 35%~40% ($P < 0.001$), 并显著改善最低血氧饱和度, 且其剂量越大, AHI 降幅越大($P=0.005$), 疗效在约 500 mg/d 后趋于平台。Thomson [16]等的研究表明乙酰唑胺主要通过诱导轻度代谢性酸中毒, 从而降低通气环路增益, 稳定呼吸控制系统; 其对气道肌肉反应性及觉醒阈值的直接影响相对有限。基于这一机制, 乙酰唑胺逐渐被探索用于联合治疗策略。例如, Hellemans [17]等在接受悬吊缝线咽成形术

(barbed reposition pharyngoplasty, BRP)的 OSA 患者中发现, 术后加用乙酰唑胺可进一步增强 AHI 及低氧负荷的改善效果, 提示同时靶向解剖与非解剖因素具有潜在协同优势。除乙酰唑胺外, 另一种碳酸酐酶抑制剂——舒噻嗪(sulthiame)亦显示出较强的治疗潜力。Hedner [18]等的一项随机对照试验表明舒噻嗪在 4 周治疗内即可使 AHI 下降约 33%~40% ($P < 0.001$), 并改善夜间氧合, 其不良反应主要为感觉异常, 整体耐受性尚可。进一步的研究显示, 舒噻嗪不仅能够显著降低通气环路增益, 还可提高被动气道通畅性及最低通气量, 提示其兼具调节呼吸控制与改善气道稳定性的双重作用机制[19]。

3.3. 醛固酮受体拮抗剂

醛固酮过度激活在 OSA 合并难治性高血压患者中具有重要致病作用, 其可通过促进钠水潴留、夜间液体向头颈部转移及上气道水肿, 加重气道塌陷。Kraśńska [20]等开展的随机对照研究系统评估了选择性醛固酮受体拮抗剂依普利酮(eplerenone)在 OSA 合并难治性高血压患者中的治疗效果。该研究显示, 在常规降压治疗基础上加用依普利酮 50 mg/d 持续 6 个月, 可显著降低 AHI, 同时改善夜间血压水平及血压昼夜节律, 并伴随左心室肥厚的减轻, 且 AHI 的改善与醛固酮水平下降呈正相关。

3.4. 去甲肾上腺素再摄取抑制剂

OSA 还与睡眠期去甲肾上腺素水平下降导致的上气道扩张肌活性减弱密切相关。基于这一病理生理机制, Taranto-Montemurro [21]等提出, 通过去甲肾上腺素再摄取抑制剂(norepinephrine reuptake inhibitors, NRIs)增强中枢去甲肾上腺素能驱动, 有望在睡眠期维持舌下神经运动神经元活性, 从而改善上气道稳定性。Aldrete [22]等在随机交叉试验中证实, NRIs——瑞波西汀(reboxetine)单药即可在一夜内显著降低中重度 OSA 患者的 AHI 降低 5.4 次/小时($P = 0.04$), 并改善氧合与呼吸控制稳定性, 提示单纯增强去甲肾上腺素信号即可对 OSA 严重程度产生直接影响。

3.5. 去甲肾上腺素再摄取抑制剂联合抗胆碱能药物

既往研究提出, 睡眠期胆碱能神经活动增强可通过抑制舌下神经运动神经元活性, 导致上气道扩张肌张力下降, 从而促进 OSA 的发生和加重。单用 NRIs 可能受到睡眠期胆碱能抑制增强的限制。基于此, Taranto-Montemurro [21]还提出联合 NRIs 与抗胆碱能药物, 以同时增强上气道扩张肌驱动并抑制抑制性胆碱能输入。Schweitzer [23]等在 MARIPOSA 随机对照试验中系统评估了 NRIs 阿托莫西汀(atomoxetine)与抗毒蕈碱药物 aroxybutynin 的固定剂量复方制剂 AD109 的疗效, 结果显示, 联合治疗在 4 周内可使 AHI 降低约 43%~47% ($P < 0.001$), 44% 患者达到 $\geq 50\%$ 降幅, 并显著改善低氧负荷, 疗效显著优于安慰剂, 且在非快速眼动睡眠及仰卧位中尤为明显; 相比之下, 阿托莫西汀单药虽亦可降低 AHI, 但伴随总睡眠时间缩短, 提示联合方案在疗效与耐受性之间可能具有更优平衡。Wang [24]等通过系统评价与荟萃分析进一步比较了 NRIs 联合抗胆碱能药物与 NRIs 单药治疗 OSA 的效果, 结果显示, 联合治疗在改善 AHI 方面具有潜在优势, 且未显著增加不良反应发生率。总体而言, 现有证据支持 NRIs 通过增强上气道神经肌肉驱动改善 OSA, 联合抗胆碱能策略可能进一步放大其治疗效应。

3.6. 促觉醒剂

OSA 患者中, 过度日间嗜睡(excessive daytime sleepiness, EDS)是最常见且最具功能损害性的症状之一, 即使在 CPAP 等一线治疗依从良好的情况下, 仍有约 6%~22% 的患者存在残余 EDS。基于此, 学者提出以中枢促觉醒剂作为 OSA 的辅助治疗策略, 主要靶向觉醒系统而非气道塌陷本身。Ronnebaum [25]等通过间接治疗比较分析指出, 莫达非尼(modafinil)、阿莫达非尼(armodafinil)、替洛利生(pitolisant)及索安非托(solriamfetol)均可显著改善 OSA 相关 EDS, 其中索安非托在 Epworth 嗜睡量表(ESS)评分和清醒维

持试验(MWT)上的改善概率较高, 而替洛利生在耐受性及不良反应相关停药风险方面具有优势。

3.7. 镇静催眠药

近年来, 镇静催眠类药物在 OSA 治疗中的潜在作用逐渐受到关注, 其研究重点主要集中于改善睡眠结构、调节觉醒阈值及缓解合并失眠或日间症状。Motlaq [26]等提出, 褪黑素作为一种具有促眠和生物节律调节作用的内源性激素, 可能在合并失眠的 OSA (COMISA)患者中发挥治疗价值, 其随机、双盲、安慰剂对照研究显示, 10 mg 褪黑素可显著改善患者的睡眠质量、失眠严重度和日间嗜睡, 并提高正压通气治疗依从性, 而对 AHI 的影响相对有限, 提示其主要通过改善睡眠连续性而非直接缓解呼吸事件发挥作用。Karel [27]等通过大样本 24 小时唾液褪黑素分析发现, OSA 患者存在疾病严重程度依赖性的褪黑素分泌降低和夜间峰值减弱, 为褪黑素补充治疗提供了明确的病理生理学依据。在抗抑郁镇静药物方面, Smales [28]等研究了曲唑酮(trazodome)对 OSA 的影响, 结果表明单次给予 100 mg 曲唑酮可在不加重低氧血症的情况下有效降低 AHI (38.7 次/h vs 28.5 次/h), 其机制可能与减少浅睡眠比例、降低觉醒频率有关。

4. 局限性与挑战

尽管近年来多种靶向不同病理生理机制的药物在 OSA 治疗中显示出积极疗效, 但目前药物治疗整体仍处于探索阶段, 尚存在若干局限: 1、除近期获批用于肥胖相关中重度 OSA 的替泊泊肽外, 本文所涉及的大多数药物(如碳酸酐酶抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂及其联合抗胆碱能药物、醛固酮受体拮抗剂等)均尚未获得 OSA 适应证的正式批准, 其临床应用主要基于小样本、短周期随机对照试验, 属于不同程度的超说明书用药, 限制了其在临床实践中的推广。2、现有研究多以 AHI、低氧负荷或短期症状改善作为主要终点, 而关于药物治疗对长期心血管事件、代谢结局及全因死亡率等关键硬终点的证据仍然不足。鉴于 OSA 与高血压、冠心病及脑卒中等多种心血管疾病密切相关, 仅凭短期生理指标的改善尚不足以证实其实远期预后获益。3、新型药物尤其是 GLP-1 受体激动剂及 GIP/GLP-1 双受体激动剂, 虽疗效显著, 但治疗费用较高且需长期用药, 其费效比及停药后疗效维持问题仍需进一步评估。因此, OSA 虽然具有显著的病理生理异质性, 但如何基于内表型实现精准分层用药, 仍是未来研究的重要方向。

5. 展望与小结

OSA 是一种病理生理机制复杂、临床表现高度异质的疾病, 单一治疗模式难以满足不同患者的长期管理需求。近年来, 随着对 OSA 发病机制认识的不断深化, 针对肥胖、呼吸控制不稳定性、上气道神经肌肉驱动不足、体液潴留及觉醒调节等不同病理生理环节的药物研究取得了积极进展。现有证据表明, 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂、碳酸酐酶抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂及其联合抗胆碱能方案、醛固酮受体拮抗剂等特定 OSA 人群中具有一定治疗潜力, 而促觉醒剂、镇静催眠药物及中医药治疗则在改善症状或特定伴随状态方面发挥辅助作用。然而, 目前多数药物研究仍以短期试验为主, 样本量有限, 长期疗效、安全性及最佳适用人群尚缺乏充分证据。此外, 不同药物对 OSA 呼吸事件、低氧负荷及临床结局的影响存在明显差异, 其在综合治疗体系中的定位仍需进一步明确。未来研究应结合 OSA 内表型分层, 开展大样本、长期随访的随机对照研究, 探索药物治疗与持续气道正压通气、手术及生活方式干预的协同策略, 以推动 OSA 药物治疗向更加精准、个体化的方向发展。

参考文献

- [1] Senaratna, C.V., Perret, J.L., Lodge, C.J., Lowe, A.J., Campbell, B.E., Matheson, M.C., *et al.* (2017) Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in the General Population: A Systematic Review. *Sleep Medicine Reviews*, **34**, 70-81.

- <https://doi.org/10.1016/j.smr.2016.07.002>
- [2] Lévy, P., Kohler, M., McNicholas, W.T., Barbé, F., McEvoy, R.D., Somers, V.K., *et al.* (2015) Obstructive Sleep Apnoea Syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, **1**, Article No. 15015. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.15>
- [3] Weaver, T.E. and Grunstein, R.R. (2008) Adherence to Continuous Positive Airway Pressure Therapy: The Challenge to Effective Treatment. *Proceedings of the American Thoracic Society*, **5**, 173-178. <https://doi.org/10.1513/pats.200708-119mg>
- [4] Hamilton, G.S. and Edwards, B.A. (2023) The Potential Impact of GLP-1 Agonists on Obstructive Sleep Apnoea. *Respirology*, **28**, 824-825. <https://doi.org/10.1111/resp.14545>
- [5] Schmickl, C.N., Landry, S.A., Orr, J.E., Chin, K., Murase, K., Verbraecken, J., *et al.* (2020) Acetazolamide for OSA and Central Sleep Apnea: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*, **158**, 2632-2645. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.078>
- [6] Schwab, R.J., Pasirstein, M., Pierson, R., Mackley, A., Hachadoorian, R., Arens, R., *et al.* (2003) Identification of Upper Airway Anatomic Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea with Volumetric Magnetic Resonance Imaging. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **168**, 522-530. <https://doi.org/10.1164/rccm.200208-866oc>
- [7] Eckert, D.J., White, D.P., Jordan, A.S., Malhotra, A. and Wellman, A. (2013) Defining Phenotypic Causes of Obstructive Sleep Apnea. Identification of Novel Therapeutic Targets. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **188**, 996-1004. <https://doi.org/10.1164/rccm.201303-0448oc>
- [8] Younes, M. (2004) Role of Arousals in the Pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **169**, 623-633. <https://doi.org/10.1164/rccm.200307-1023oc>
- [9] Horner, R.L. (2008) Pathophysiology of Obstructive Sleep Apnea. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, **28**, 289-298. <https://doi.org/10.1097/01.hcr.0000336138.71569.a2>
- [10] Blackman, A., Foster, G.D., Zammit, G., Rosenberg, R., Aronne, L., Wadden, T., *et al.* (2016) Effect of Liraglutide 3.0 Mg in Individuals with Obesity and Moderate or Severe Obstructive Sleep Apnea: The SCALE Sleep Apnea Randomized Clinical Trial. *International Journal of Obesity*, **40**, 1310-1319. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.52>
- [11] Yang, R., Zhang, L., Guo, J., Wang, N., Zhang, Q., Qi, Z., *et al.* (2025) Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Obstructive Sleep Apnea in Patients with Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Translational Medicine*, **23**, Article No. 389. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06302-y>
- [12] Malhotra, A., Grunstein, R.R., Fietze, I., Weaver, T.E., Redline, S., Azarbarzin, A., *et al.* (2024) Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *New England Journal of Medicine*, **391**, 1193-1205. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2404881>
- [13] Wu, J.Y., Chen, C.C., Ling, T.W., Hsu, W.H., *et al.* (2025) Clinical Impact of Tirzepatide on Patients with OSA and Obesity. *Chest*, **168**, 785-796. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2025.03.030>
- [14] Taweessedt, P.T., Orakpo, N. and Pelayo, R. (2025) Pharmacological Management of Sleep Apnea and Obesity, a New Frontier. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **21**, 1339-1340. <https://doi.org/10.5664/jcsm.11798>
- [15] Eskandari, D., Zou, D., Karimi, M., Stenlöf, K., Grote, L. and Hedner, J. (2014) Zonisamide Reduces Obstructive Sleep Apnoea: A Randomised Placebo-Controlled Study. *European Respiratory Journal*, **44**, 140-149. <https://doi.org/10.1183/09031936.00158413>
- [16] Thomson, L.D.J., Landry, S.A., Maddison, K., Walsh, R., Bleackley, M.R., Hamilton, G.S., *et al.* (2025) The Impact of Acetazolamide and Dronabinol on the Physiological Endotypes Responsible for Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Medicine*, **132**, Article 106542. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2025.106542>
- [17] Hellemans, S., Van de Perck, E., Van Loo, D., Verbraecken, J., Sands, S.A., Azarbarzin, A., *et al.* (2024) Acetazolamide as an Add-On Therapy Following Barbed Reposition Pharyngoplasty in Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial. *Life*, **14**, Article 963. <https://doi.org/10.3390/life14080963>
- [18] Hedner, J., Stenlöf, K., Zou, D., Hoff, E., Hansen, C., Kuhn, K., *et al.* (2022) A Randomized Controlled Clinical Trial Exploring Safety and Tolerability of Sulthiame in Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **205**, 1461-1469. <https://doi.org/10.1164/rccm.202109-2043oc>
- [19] Hoff, E., Strassberger, C., Zou, D., Grote, L., Stenlöf, K. and Hedner, J. (2024) Modification of Endotypic Traits in OSA by the Carbonic Anhydrase Inhibitor Sulthiame. *Chest*, **165**, 704-715. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.09.022>
- [20] Krasínska, B., Cofta, S., Szczepaniak-Chichel, L., Rzymiski, P., Trafas, T., Paluszkiwicz, L., *et al.* (2019) The Effects of Eplerenone on the Circadian Blood Pressure Pattern and Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension—A Randomized, Controlled Trial. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article 1671. <https://doi.org/10.3390/jcm8101671>
- [21] Taranto-Montemurro, L., Pho, H. and White, D.P. (2023) Development of a Combination of Noradrenergic and Antimuscarinic Drugs for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea: Challenges and Progress. *Frontiers in Sleep*, **2**, Article

1148282. <https://doi.org/10.3389/frsle.2023.1148282>
- [22] Altree, T.J., Aishah, A., Loffler, K.A., Grunstein, R.R. and Eckert, D.J. (2023) The Norepinephrine Reuptake Inhibitor Reboxetine Alone Reduces Obstructive Sleep Apnea Severity: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Cross-over Trial. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **19**, 85-96. <https://doi.org/10.5664/jcsm.10256>
- [23] Schweitzer, P.K., Taranto-Montemurro, L., Ojile, J.M., Thein, S.G., Drake, C.L., Rosenberg, R., *et al.* (2023) The Combination of Aroxybutynin and Atomoxetine in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea (MARIPOSA): A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **208**, 1316-1327. <https://doi.org/10.1164/rccm.202306-1036oc>
- [24] Wang, J., Ye, Y., Shang, Z., Zheng, Q., Zhang, S., Li, L., *et al.* (2024) Effect of Norepinephrine Reuptake Inhibitors Combined with Antimuscarinic Agents vs Monotherapy for OSA: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **20**, 1363-1372. <https://doi.org/10.5664/jcsm.11130>
- [25] Ronnebaum, S., Bron, M., Patel, D., Menno, D., Bujanover, S., Kratochvil, D., *et al.* (2021) Indirect Treatment Comparison of Solriamfetol, Modafinil, and Armodafinil for Excessive Daytime Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **17**, 2543-2555. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9610>
- [26] Motlaq, T.M., Rahimi, B. and Amini, S. (2024) Effect of Melatonin on Insomnia and Daytime Sleepiness, in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Insomnia (COMISA): A Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Trial. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, **10**, Article No. 25. <https://doi.org/10.1186/s40780-024-00347-9>
- [27] Karel, P., Schilperoord, M., Reichman, L.J.A. and Krabbe, J.G. (2024) The Dark Side of Apnea: Altered 24-Hour Melatonin Secretion in Obstructive Sleep Apnea (OSAS) Is Disease Severity Dependent. *Sleep and Breathing*, **28**, 1751-1759. <https://doi.org/10.1007/s11325-024-03066-5>
- [28] Smales, E.T., Edwards, B.A., Deyoung, P.N., McSharry, D.G., Wellman, A., Velasquez, A., *et al.* (2015) Trazodone Effects on Obstructive Sleep Apnea and Non-REM Arousal Threshold. *Annals of the American Thoracic Society*, **12**, 758-764. <https://doi.org/10.1513/annalsats.201408-399oc>