

폐쇄성 수면 무호흡증의 내과적 치료

¹충북대학교 의과대학 충북대학교병원 호흡기내과, ²서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 호흡기내과

민진수¹ · 김세중²

Medical Management of Obstructive Sleep Apnea

Jinsoo Min¹ and Se Joong Kim²

¹*Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Chungbuk National University Hospital, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju;*

²*Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea*

Obstructive sleep apnea (OSA) is a prevalent disorder characterized by repeated episodes of obstructive apnea and hypopnea due to repetitive collapse of the upper airway during sleep. OSA should be suspected in patients that are obese, hypertensive, habitual snorers, and hypersomnolent. Standard overnight polysomnography is essential for proper diagnosis. OSA is a chronic disease that requires long-term multidisciplinary care. Management of this condition begins with patient education. Behavior modifications, such as weight loss, exercising, changing the sleep position, abstaining from alcohol, and avoiding certain medications, are essential for most patients with OSA. Positive airway pressure (PAP) is the mainstay therapy for OSA, and its initiation requires selection of an appropriate device and mode of PAP. The optimal pressure is determined by titration during the second polysomnography. Continuous positive airway pressure (CPAP) is the first-line therapy for moderate to severe OSA. Due to low compliance rates of CPAP, it is important to educate patients and manage complications associated with mask and pressure-related discomfort as early as possible. Bi-level PAP or auto-titrating PAP is an acceptable options for patients that cannot tolerate CPAP. In cases of mild to moderate OSA, an oral appliance can be used as a reasonable alternative therapy. (Korean J Med 2015;89:21-26)

Keywords: Sleep apnea, Obstructive; Diagnosis; Treatment; Continuous positive airway pressure

서 론

수면 무호흡 증후군(sleep apnea syndrome)은 수면 무호흡(sleep apnea)의 정도에 따라 폐쇄성과 중추성 그리고 혼합형 수면 무호흡증으로 나뉜다. 폐쇄성 수면 무호흡증(obstructive

sleep apnea)은 수면 중 상기도 폐쇄로 인해 호흡노력이 있음에도 불구하고 호흡이 정지되는 경우이며, 수면 무호흡 증후군의 대부분은 폐쇄성 수면 무호흡증이 차지한다. 폐쇄성 수면 무호흡증은 전 인구의 2-4% 정도로 알려져 있으며[1], 우리나라에서도 3.2-4.5%로 알려져 있는 매우 흔한 질병이다

Correspondence to Se Joong Kim, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea
Tel: +82-31-787-7076, Fax: +82-31-787-4052, E-mail: ks1146@snuh.org

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

[2]. 현대 사회가 노령화, 비만화되면서 폐쇄성 수면 무호흡 증은 더 흔한 질병이 되고 있다.

만약에 주간졸림증(daytime sleepiness)이나 원인이 뚜렷하지 않은 피로감을 호소하는 비만한 중년의 환자가 외래를 찾는 경우 폐쇄성 수면 무호흡증을 의심해야 한다. 그리고 정확한 진단과 치료를 위해 가장 중요하고 기본적인 표준수면다원검사(overnight standard polysomnography)를 시행하고 다른 수면장애(sleep disorder)와 감별을 해야 한다. 폐쇄성 수면 무호흡증은 장기간 동안 여러 방면의 전문가의 도움이 필요한 만성 질환이다. 성공적으로 폐쇄성 수면 무호흡증 치료를 하게 되면 수면의 질을 향상시키는 것은 물론이고, 의료 이용과 비용의 감소, 그리고 심혈관계 합병증을 줄일 수 있다. 여기에서는 폐쇄성 수면 무호흡증의 내과적 치료에 대하여 알아보려고 한다.

본 론

환자 교육(patient education)

치료를 시작하기 전에 폐쇄성 수면 무호흡증의 위험 요소와 질병의 경과 및 합병증 등에 관해서 환자를 교육해야 한다[1]. 특히나 폐쇄성 수면 무호흡증을 치료하지 않을 경우 교통사고나 작업장에서의 사고가 증가할 수 있음을 설명하고, 위험성에 대해 교육해야 한다[3]. 비행기 조종사의 경우 수면 무호흡증의 여부를 반드시 확인하고 치료 받도록 해야 한다.

행동 요법(behavior modification)

체중 감량 및 운동

비만은 수면 무호흡을 유발하거나 악화시키는 중요한 위험인자로 알려져 있다. 과체중이거나 비만을 동반한 폐쇄성 수면 무호흡증 환자는 체중 감량과 운동을 반드시 병행해야 한다[1,4,5]. 체중 감소는 무호흡-저호흡지수(apnea-hypopnea index)를 줄이고, 삶의 질을 향상시키고, 주간졸림증을 줄일 수가 있으며, 폐쇄성 수면 무호흡증을 완치시킬 수가 있다[6-9]. 체중 감량으로 폐쇄성 수면 무호흡증이 좋아지는 환자가 다시 체중이 늘어나면 수면 무호흡이 재발하거나 악화할 수 있기 때문에 환자는 감량한 체중을 유지하도록 노력해야 한다[10-12]. 지속형 양압기 치료(continuous positive airway pressure, CPAP)만 하는 경우에는 체중이 증가한다는 보고가 있어[13-15], 늘 체중 감량을 염두에 두어야 한다. 무작위 연구의 장기간 추적 관찰 결과를 보면 초기에 체중을 감량하

고 생긴 무호흡-저호흡지수의 호전은 이후에 체중이 50% 다시 증가하였다고 하더라도 그 효과가 수년간은 유지될 수 있는 것으로 나타났다[16,17]. 이런 이득은 치료 시작 전 수면 무호흡의 정도가 비교적 덜한 경증이나 중등도의 환자에서 더 뚜렷했다[18]. 체중 감소가 없더라도 운동은 수면 무호흡을 어느 정도 향상시킬 수 있다. 최근의 메타 분석 연구를 보면 의료진의 감독하에 진행된 운동 프로그램을 통해서 비록 체중 감소는 적었을지라도, 무호흡-저호흡지수를 의미 있게 감소시켰고, 수면의 효율성과 주관적 졸림증을 향상시켰다[19].

수면 중의 체위

수면검사 중 어떤 환자는 반듯이 누운 자세로 수면을 취할 때만 수면 무호흡이 생기거나 악화되는 것을 관찰하게 된다. 이런 환자들은 측면으로 자는 것으로 수면 무호흡을 교정할 수 있으며, 이를 위해 특별히 제작된 베개 등을 사용할 수가 있다. 최근에는 반듯이 눕게 되면 진동으로 피드백을 해주어 수면 자세를 교정해주는 기계가 개발이 되어 사용되고 있지만[20,21], 장기치료 효과와 순응도에 대한 연구가 더 필요하다. 따라서 비양외위 자세(non-supine position) 후 무호흡-저호흡지수가 정상화된 것을 수면다원검사로 확인되지 않았거나 순응도를 입증하지 못했을 경우에는 수면 중의 체위 교정을 일차 치료로 사용해서는 안 된다[1,22].

금주 및 약제 사용 조절

술은 중추신경계를 억제하며 수면 무호흡을 유발하고, 졸리움을 악화시키며, 체중을 증가시키기 때문에 수면 무호흡이 치료가 안 되는 환자일 경우 반드시 금주를 해야 한다[23]. 수면 무호흡이 없는 코골이 환자라 하더라도 지속적인 음주는 수면 무호흡을 유발할 수 있다. 항우울제, 수면진정제, 항경련제, 항히타민제와 같은 약물 또한 중추신경계를 억제하여 수면 무호흡과 주간졸림증을 악화시킬 수 있어 이들 약제의 복용을 삼가해야 한다. 항우울제는 체중 증가, 하지불안증후군(restless leg syndrome)과 주기성사지운동장애(periodic limb movements) 등을 유발하는 경우도 있기 때문에 주의가 필요하다. 이런 약제의 사용이 반드시 필요할 경우 주의 깊은 관찰과 용량 조절이 중요하다.

양압기 치료(positive airway pressure therapy)

양압기 치료는 폐쇄성 수면 무호흡증의 주된 치료 방법이다. 지속형 양압기 치료는 마스크를 통해 기도에 지속적으로 공기 압력을 공급함으로써 상기도가 좁아지면서 발생하는 다양한 호흡장애를 예방할 수 있다[24]. 양압기 치료가 수면 중

무호흡-저호흡의 횟수를 감소시키고, 주간졸림증과 삶의 질을 향상시킬 수 있으며, 장기적으로 심혈관질환의 위험도를 낮출 수 있음은 여러 무작위 연구를 통해서 입증되었다[25-28]. 다음의 치료 적응증 및 종류는 미국수면학회(American Academy of Sleep Medicine)의 지침을 참고하였다[1,29].

치료의 적응증

양압기 치료는 기본적으로 수면다원검사서 무호흡-저호흡지수가 한 시간당 15 이상인 경우 증상이 없더라도 시작을 한다. 무호흡-저호흡지수가 15 미만이면서 5 이상인 경우에는 주간졸림증 등의 증상이 동반되거나 고혈압, 심근경색증 등 전신 질환이 있을 경우 사용한다. 비행기 조종사나 버스, 트럭 기사는 수면 무호흡과 관계된 증상이 없더라도 무호흡-저호흡지수가 5 이상인 경우 치료한다. 이런 임무를 수행하는 사람들은 실직할 수 있다는 생각으로 증상을 보고하지 않아 주관적 증상의 유무를 판단하기는 어렵기 때문이다. 이외에도 ‘호흡노력 관련 각성(respiratory effort related arousal)’을 무호흡 및 저호흡에 더해 정량화한 호흡장애지수(respiratory disturbance index)도 사용된다. ‘호흡노력 관련 각성’은 호흡량이 일정한 상황에서 점진적으로 호흡 노력이 증가하여 비정상적으로 각성이 유발되는 것을 말한다.

양압기 치료의 종류

양압기 치료를 처방하는 방법에는 크게 지속형 양압기(CPAP), 이중형 양압기(bilevel positive airway pressure), 그리고 자동형 양압기(auto-titrating positive airway pressure)의 3가지 방법이 있다. 지속형 양압기는 일정한 압력을 수면 중 지속적으로 전달하는 것으로 가장 간편하며, 가장 많이 연구된 방법이다. 흡기와 호기 시에 모두 일정한 양압이 지속적으로 전달된다. 흡기에 적용되는 양압은 코골이, 저호흡과 무호흡의 발생을 억제하는 치료목적으로 사용되지만, 기도폐쇄가 잘 일어나지 않는 호기 시에 적용되는 양압은 오히려 환자의 불편함을 초래할 수 있다는 단점이 있다. 이중형 양압기는 흡기양압(inspiratory positive airway pressure)과 호기양압(expiratory positive airway pressure)을 전달하여 호기 시에도 편안한 호흡이 가능하다. 자동형 양압기는 상황에 따른 자동조정(auto-adjusting) 기능이 있어 기도에 필요한 최저압력을 전달할 수 있어 지속형 양압기보다 낮은 압력을 사용할 수가 있다. 폐쇄성 수면 무호흡증 환자에서 이중형 양압기 치료와 자동형 양압기 치료가 지속형 양압기 치료보다 우수하다는 증거는 아직 없다. 이외에 최근에 개발된 장비로 자동적응형 양압기(adaptive servo-ventilation)가 있다. 이것은 사용자의 호

흡에 맞추어 자동으로 사용자의 최근 평균 환기의 90%를 계산하여 이를 달성하기 위해 압력을 조절한다. 자동형 양압기 치료 후 중추성 수면 무호흡증이 나타나거나 심부전에 의한 수면호흡장애가 있는 환자에게 도움이 될 수 있다.

양압기 기계의 장치 구성

양압기 기계의 주장치는 압력을 생성하는 펌프, 가슴기, 기류저항을 측정하는 센서와 호흡 및 압력정보를 저장하는 저장부로 구성되어 있다. 마스크에는 코형(nasal type), 콧구멍형(pillow mask)과 안면형(full-face mask)이 있으며, 대개 처음 사용하는 경우에는 코형 마스크를 가장 흔하게 사용한다. 마스크에는 작은 구멍이 있어서 호기 시에 나오는 이산화탄소를 밖으로 배출시켜 줄 수 있다. 양압기 기계의 사용내역에 대한 정보저장은 최대 1년까지 가능하여 사용 시간, 마스크 공기누출, 무호흡-저호흡지수 등의 정보를 얻을 수가 있고, 이를 추적 자료로 활용할 수 있다.

적정압력의 측정

폐쇄성 수면 무호흡증을 치료하기 위하여 기도에 전달되는 압력은 기본적으로 수면 중 체위변화 및 수면단계 등 모든 상황에서 기도폐쇄를 억제하는 동시에 환자의 각성을 유도하지 않아야 한다. 이런 적정압력(optimal pressure)은 특정 압력에서 최소 15분 이상 호흡장애지수를 시간당 5 이하로 유지하면서 산소포화도를 90% 이상 유지할 수 있는 압력이라고 정의할 수 있다. 양와위 램수면(supine REM sleep) 때 가장 높은 압력이 요구되기 때문에 최상의 적정압력이라고 하기 위해서는 위 15분의 시간에 양와위 램수면이 반드시 포함되어야 한다.

지속형 양압기 치료에서는 수동으로 일정한 압력을 측정하여 고정압력을 사용하게 된다. 처음에는 낮은 압력(4 cmH₂O 부터)에서 시작하여, 기도폐쇄가 없어질 때까지 한번에 1-2 cmH₂O로 점진적으로 높일 수 있다. 압력을 한 번 올릴 때마다 적어도 5분간 기도폐쇄가 없어지는지를 확인해야 한다. 일반적으로 고정압력은 최대 20 cmH₂O까지 사용을 할 수 있으나, 수면 무호흡증을 치료하기 위한 압력이 상승할수록 환자의 압력에 대한 불편함이 증가할 수 있어 그 이상의 압력이 요구되는 경우에는 고정압력에서 이중형 압력(bilevel pressure)으로 전환할 것을 권유한다. 이중형 양압기는 흡기양압과 호기양압을 다르게 설정을 해야 한다. 이전에 양압기 치료를 받지 않았던 환자라면 호기양압은 4 cmH₂O로 설정하고, 흡기양압은 8 cmH₂O에서 시작한다. 이전에 지속형 양압기 치료를 하였던 경우면 이전에 사용했던 고정압력은 호기양압으로

설정하고, 흡기양압은 그보다 4 cmH₂O 높게 맞추면 된다. 기도 폐쇄가 사라지고 나서도 추가 환기가 필요한 경우 흡기 양압만 높이면 되며, 성인에서는 최대 흡기양압을 30 cmH₂O 까지 설정할 수 있다.

양압기 치료의 부작용

양압기 치료 사용에 따른 불편함은 마스크의 압력에 관련된 것이 가장 많다[30]. 마스크에 의한 부작용으로 마스크 착용에 따른 불편함, 피부발적 및 손상, 폐쇄공포증 등이 있을 수 있다. 문제가 생기는 경우에는 다른 종류의 마스크로 교체하는 것을 고려하고, 너무 꽉 조이지 않게 밴드를 조절해 보고, 피부를 보호할 수 있는 외용제를 바르게 하는 것이 도움이 된다. 폐쇄공포증이 있는 경우, 콧수염이 많은 경우, 상악골 결손이 심한 경우 등에서는 콧구멍형 마스크가 유리할 수 있다. 잠자는 동안 구강호흡을 하고, 양압기 치료를 하는 중간에 입을 닫을 수가 없는 경우에는 입을 통해 기류손실이 생길 수 있으며, 이럴 경우에는 턱끈(chin strap)을 사용할 수 있다. 그래도 교정이 안 되는 경우에는 안면형 마스크로 교체하면 도움이 된다.

양압기 치료의 압력은 코를 통하여 들어가게 되기 때문에 비강과 연관된 불편함이 발생할 수 있다. 코막힘 때문에 공기 저항이 증가하여 코로 숨을 쉬는 것이 불편해지고, 이 때문에 치료의 순응도를 떨어뜨릴 수 있다. 코막힘이 심한 경우 가습기 기능을 이용하거나 스테로이드 비강 분무제 등의 약제를 사용해 볼 수 있다. 비강건조증이나 비출혈이 발생하는 경우에는 역시 가습기 기능을 이용하거나 생리식염수 세척을 권유한다. 압력에 대한 민감도가 높은 경우에는 호기압력을 떨어뜨려 주는 기능을 활용하거나 자동형 양압기로 전환할 수 있다.

처방 및 추적 관찰

수면다원검사서 증등도-중증 수면 무호흡증이 있는 경우에는 일차적으로 양압기 치료를 권유한다. 처음에는 대개 2-4주 정도 집에서 대여하여 사용하도록 한다. 그동안의 사용내역과 사용에 따른 전반적 만족감과 불편함을 조사하고 또한 주간졸림증과 수면의 질 개선여부를 파악한다. 잘 사용한 경우에는 구매하여 장기적으로 수면 무호흡증을 치료할 수 있게 한다.

양압기 치료를 잘 사용하는지에 대한 기준은 하룻밤에 4 시간 이상 사용해야 하고, 전체 기간의 70% 이상 사용할 것이 권유된다. 치료의 순응도가 떨어지면 양압기 치료의 효과는 감소하게 된다. 지속형 양압기 치료 시작 후 초기 3개월

동안 얼마나 치료를 열심히 받느냐 하는 것이 장기적 순응도를 결정한다는 연구가 있어 치료 초기에 보다 열심히 사용하도록 권장할 필요가 있다[31]. 또한 마스크의 불편함, 시끄러운 기계 소리, 구강 및 비강의 건조 등의 부작용을 치료 중단의 원인으로 꼽았으며 조기에 불편함을 해결해 주는 것이 매우 중요하다. 권고사항보다 많이 사용할수록 치료효과는 더 큰 것으로 알려져 있다. 시간이 지남에 따라서 누락되거나 사용 중단이 확률이 높아지기 때문에 좋은 환자-의사 관계를 토대로 장기적인 추적관찰이 필요하다.

구강내 장치(oral appliances)

구강 내에 장치를 해서 상기도 내경을 넓혀주는 장치로서 치과영역에서 제작하여 사용한다. 수면 중에 구개수(uvula) 혹은 혀의 후방 이동을 억제하는 다양한 형태의 구강내 장치가 개발되어 있으며, 하악을 전방으로 이동시키는 장치(mandibular advancement device)가 가장 많이 사용되고 있다. 구강내 장치는 단순 코골이나 경증의 폐쇄성 수면 무호흡증을 가진 환자에서 체중 감량이나 수면 자세의 변화와 같은 행동요법에 효과가 없을 경우, 또는 중등도 이상의 폐쇄성 수면 무호흡증을 보이지만 양압기 치료에 순응하지 못하는 환자에게 사용될 수 있다. 수면다원검사를 통해 치료 효과를 평가하여야 하며 경과에 따라 구강내 장치를 재조정할 수도 있다.

약물 요법(pharmacologic)

폐쇄성 수면 무호흡증의 치료를 대신하기 위해 여러 약제들이 연구되었지만, 앞에서 열거된 치료방법을 대체할 만한 효능이 있지는 않았다. 호흡중추에 작용을 하여 호흡의 노력을 증가시키는 약으로 theophylline과 acetazolamide가 있다. 그 중 theophylline은 좌심실 수축부전으로 인한 중추성 수면 무호흡증에서 사용되었다[32]. 하지만 폐쇄성 수면 무호흡증 환자에서는 수면을 방해하고 폐쇄의 횟수를 줄이는 효과가 아주 적어[33,34] 사용을 권하지 않는다[35]. 폐쇄성 수면 무호흡증 환자에서 acetazolamide를 사용해서 혈액 내의 산소화를 증가시킨다는 증거는 아직 부족하며, 수면 중 폐쇄의 횟수를 줄이기는 하지만 그 외의 수면 지표에는 명확한 효과가 없었다[36,37].

폐쇄성 수면 무호흡증의 치료를 적절히 받고 있음에도 불구하고 주간졸림증이 심한 경우 보조요법으로서 약물치료를 시작해 볼 수 있다. 그 예로 modafinil은 중추신경계에 작용하는 약물로서 몇 개의 무작위 연구에서 그 유효성이 증명되었

다[38-40]. 하지만 이런 약물 치료를 시작하기 전에 반드시 양압기 등의 일차 치료에 대한 순응도가 확인되어야 하며, 주간졸림증을 일으킬 만한 다른 원인이 없는지 확인을 해야 한다[1,22].

결론

폐쇄성 수면 무호흡증은 수면 중 반복적인 무호흡이 발생하는 질병으로 만성 피로감과 과도한 주간졸림증을 유발하는 매우 흔한 질환이다. 임상적으로 폐쇄성 수면 무호흡증이 의심이 되는 경우 자세한 문진 및 이학적 검사와 더불어 표준수면다원검사를 시행하여야 한다. 치료로는 우선 체중감소와 수면 중 체위변경 등 행동 요법을 시행하여야 하며, 수면 무호흡을 악화시키는 음주나 약제의 복용을 피하여야 한다. 지속형 양압기 치료는 폐쇄성 수면 무호흡증에서 가장 중요한 치료 방법이므로 환자의 순응도를 높이기 위하여 임상 의사의 관심과 노력이 필요하다.

중심 단어: 폐쇄성 수면 무호흡증; 진단; 치료; 지속형 양압기

REFERENCES

1. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5: 263-276.
2. Kim J, In K, Kim J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1108-1113.
3. Strohl KP, Brown DB, Collop N, et al. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: sleep apnea, sleepiness, and driving risk in noncommercial drivers. An update of a 1994 Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1259-1266.
4. Qaseem A, Holty JE, Owens DK, Dallas P, Starkey M, Shekelle P; for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2013 Sep 24. [Epub ahead of print]
5. Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, et al. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2011;37: 1000-1028.
6. Smith PL, Gold AR, Meyers DA, Haponik EF, Bleecker ER. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 1985;103:850-855.
7. Tuomilehto HP, Seppä JM, Partinen MM, et al. Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:320-327.
8. Araghi MH, Chen YF, Jagielski A, et al. Effectiveness of lifestyle interventions on obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and meta-analysis. *Sleep* 2013;36:1553-1562, 1562A-1562E.
9. Mitchell LJ, Davidson ZE, Bonham M, O'Driscoll DM, Hamilton GS, Truby H. Weight loss from lifestyle interventions and severity of sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* 2014;15:1173-1183.
10. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2408-2413.
11. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284:3015-3021.
12. Pillar G, Peled R, Lavie P. Recurrence of sleep apnea without concomitant weight increase 7.5 years after weight reduction surgery. *Chest* 1994;106:1702-1704.
13. Quan SF, Budhiraja R, Clarke DP, et al. Impact of treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) on weight in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2013;9:989-993.
14. Redenius R, Murphy C, O'Neill E, Al-Hamwi M, Zallek SN. Does CPAP lead to change in BMI? *J Clin Sleep Med* 2008; 4:205-209.
15. Garcia JM, Sharafkhaneh H, Hirshkowitz M, Elkhateb R, Sharafkhaneh A. Weight and metabolic effects of CPAP in obstructive sleep apnea patients with obesity. *Respir Res* 2011;12:80.
16. Kuna ST, Reboussin DM, Borradaile KE, et al. Long-term effect of weight loss on obstructive sleep apnea severity in obese patients with type 2 diabetes. *Sleep* 2013;36:641-649A.
17. Tuomilehto H, Gylling H, Peltonen M, et al. Sustained improvement in mild obstructive sleep apnea after a diet- and physical activity-based lifestyle intervention: postinterventional follow-up. *Am J Clin Nutr* 2010;92:688-696.
18. Tuomilehto H, Seppä J, Uusitupa M, Tuomilehto J, Gylling H; Kuopio Sleep Apnea Group. Weight reduction and increased physical activity to prevent the progression of obstructive sleep apnea: A 4-year observational postintervention follow-up of a randomized clinical trial. [corrected]. *JAMA Intern Med* 2013;173:929-930.
19. Iftikhar IH, Kline CE, Youngstedt SD. Effects of exercise training on sleep apnea: a meta-analysis. *Lung* 2014;192: 175-184.

20. van Maanen JP, de Vries N. Long-term effectiveness and compliance of positional therapy with the sleep position trainer in the treatment of positional obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2014;37:1209-1215.
21. Levendowski DJ, Seagraves S, Popovic D, Westbrook PR. Assessment of a neck-based treatment and monitoring device for positional obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2014;10:863-871.
22. Morgenthaler TI, Kapen S, Lee-Chiong T, et al. Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2006;29:1031-1035.
23. Issa FG, Sullivan CE. Alcohol, snoring and sleep apnea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:353-359.
24. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2014;383:736-747.
25. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1:862-865.
26. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD001106.
27. Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163: 565-571.
28. McDaid C, Durée KH, Griffin SC, et al. A systematic review of continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Sleep Med Rev* 2009;13:427-436.
29. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2012;8:597-619.
30. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2008;4:157-171.
31. McArdle N, Devereux G, Heidarnejad H, Engleman HM, Mackay TW, Douglas NJ. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1108-1114.
32. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Liming JD, Lindower P, Roselle GA. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med* 1996;335:562-567.
33. Saletu B, Oberndorfer S, Anderer P, et al. 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.
34. Mulloy E, McNicholas WT. Theophylline in obstructive sleep apnea. A double-blind evaluation. *Chest* 1992;101:753-757.
35. Espinoza H, Antic R, Thornton AT, McEvoy RD. The effects of aminophylline on sleep and sleep-disordered breathing in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:80-84.
36. Whyte KF, Gould GA, Airlie MA, Shapiro CM, Douglas NJ. Role of protriptyline and acetazolamide in the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep* 1988;11:463-472.
37. Inoue Y, Takata K, Sakamoto I, Hazama H, Kawahara R. Clinical efficacy and indication of acetazolamide treatment on sleep apnea syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 53:321-322.
38. Kingshott RN, Vennelle M, Coleman EL, Engleman HM, Mackay TW, Douglas NJ. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of residual excessive daytime sleepiness in the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:918-923.
39. Pack AI, Black JE, Schwartz JR, Matheson JK. Modafinil as adjunct therapy for daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1675-1681.
40. Schwartz JR, Hirshkowitz M, Erman MK, Schmidt-Nowara W. Modafinil as adjunct therapy for daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: a 12-week, open-label study. *Chest* 2003;124:2192-2199.