

폐쇄성 수면 무호흡증 환자에서 신형 국산 지속성 기도 양압기 치료의 유효성과 안전성

계명대학교 의과대학 이비인후과학교실,¹ 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 이비인후과학교실,² 삼성생명과학연구소 통계지원팀,³ 내과학교실 호흡기내과⁴

정종인¹ · 이정주² · 김선우³ · 김수진² · 홍상덕² · 정승규² · 동헌중² · 김호중⁴ · 김효열²

Efficacy and Safety of Newly Developed Korean Continuous Positive Airway Pressure Treatment in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Jong In Jeong, MD¹, Jung Joo Lee, MD², Seonwoo Kim, PhD³, Su Jin Kim, MD², Sang Duk Hong, MD², Seung Kyu Chung, MD², Hun-Jong Dhong, MD², Hojoong Kim, MD⁴ and Hyo Yeol Kim, MD²

¹Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Keimyung University, Daegu; and

²Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Seoul; and ³Biostatistics Unit, Samsung Biomedical Reserch Institute, Seoul; and ⁴Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

Background and Objectives: Obstructive sleep apnea syndrome(OSAS) is characterized by repeated apnea, hypopnea, and micro-arousals during sleep. Among various treatment modalities of OSAS, continuous positive airway pressure(CPAP) treatment is the most effective and successful. The aim of this study was to compare efficacy and safety of newly developed Korean CPAP with standard CPAP in OSAS patients.

Materials and Method: In total, 20 of 26 recruited OSAS patients completed the study. All subjects first used the standard CPAP for 4 weeks. After an at least 2 week wash-out period, the subjects used the newly developed CPAP for 4 weeks. Polysomnography, questionnaires associated with sleep, lipid profile, pulmonary function test, cardiac marker, and physical examinations were evaluated at baseline and were followed-up after each treatment.

Results: After treatment with the newly developed CPAP, the apnea-hypopnea index was decreased from 53.2/hr to 2.5/hr and was equivalent to that of the standard CPAP. Most of the changes in questionnaire scores, laboratory findings, and physical examinations after newly developed CPAP treatment were equivalent to those with standard CPAP. No serious adverse events were observed during the study.

Conclusion: The efficacy and safety of a newly developed CPAP are equivalent to those of standard CPAP in OSAS patients.

KEY WORDS: OSAS · AHI · Efficacy · Safety · Newly developed Korean CPAP.

서 론

수면 무호흡증은 수면 중 반복적으로 호흡이 감소하거나

중단되어 저환기, 무호흡으로 인해 수면 중 각성이 발생하고, 이로 인해 주간 졸림 증상이 나타나는 질환이다. 수면 중 상 기도 구조가 좁아지면서 발생하는 폐쇄성 수면 무호흡증이

논문접수일: 2015년 8월 24일 / 수정완료일: 2015년 10월 18일 / 심사완료일: 2016년 1월 4일

교신저자: 김효열, 06351 서울 강남구 일원로 81 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 이비인후과학교실

Tel: +82-2-3410-1785, Fax: +82-2-3410-3879, E-mail: hysiam.kim@samsung.com

이 연구는 산업통상자원부의 신성장동력 장비 경쟁력 강화 사업(과제번호:10040408)의 지원에 의하여 이루어졌다.

대부분이고,¹⁾ 반복적인 저산소증과 수면 분절을 일으킴으로써 주간 졸림 증상 외에도 기억력, 집중력 저하로 인한 업무 수행 능력 저하와 심한 경우 우울증, 불안, 감정 장애를 유발하고, 심혈관계 질환이나 뇌혈관 질환, 대사성 질환 등 다양한 전신 질환의 위험도를 증가시킨다.²⁾ 우리나라의 유병율은 식생활의 서구화와 노령 인구의 증가로 점차 증가하는 추세로,³⁾ 국민건강보험공단에 따르면 수면 장애로 치료받는 환자는 2001년 5만여 명에서 2008년 22만8천명으로 7년 사이 4.5배 증가하였고, 이 중 상당수가 폐쇄성 수면 무호흡증을 가지고 있을 것으로 생각된다.

현재 폐쇄성 수면 무호흡증에 대해서는 지속성 기도 양압술, 구강내 장치, 수술 등의 치료가 이루어지고 있는데, 그 중 지속성 기도 양압술은 가장 효과적인 치료로 여겨지고 있다. 지속성 기도 양압술은 일정 압력의 공기를 주입하여 수면 호흡 중에 상기도가 좁아지지 않게 유지시켜줌으로써 코골이, 수면 중 각성, 주간 기면 등의 임상 증상을 호전시키는 것으로 알려져 있고,⁴⁾ 최근에는 지속성 기도 양압술을 시행한 이후 수면 관련 증상 외에도, 폐쇄성 수면 무호흡증과 연관되어 발생하는 심혈관계 이상이나⁵⁾ 지질 대사 이상 등도 호전되었다는 결과들이 보고되고 있다.⁶⁾

현재 국내에서는 Philips Respironics, ResMed, Fisher & Paykel사 등, 외국산 지속성 기도 양압기가 주로 사용되고 있는데, 최근 산업통상자원부의 지원을 받아 국내에서도 지속성 기도 양압기가 새로 개발되었으며, 이에 저자들은 폐쇄성 수면 무호흡증 환자들을 대상으로 표준 치료로 사용되고 있는 기존의 지속성 기도 양압기와 그 치료 효과를 비교하기 위해 본 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

2013년 11월부터 2014년 9월까지 코골이, 주간 졸음증, 기억력 저하, 집중력 저하 등의 수면 무호흡 증상으로 삼성서울병원에 내원한 환자 중, 수면다원검사를 시행하여 수면 무호흡의 90% 이상이 폐쇄성으로 나타나는 중등도 내지 중증의 수면 무호흡증(무호흡 저호흡 지수 ≥ 20 /hr)이 진단된 20세 이상 80세 이하 성인 36명을 대상으로 삼성서울병원 임상 시험 윤리 위원회의 승인과 식품의약품안전처의 승인을 얻어 진행하였다.

연구 기간 이전 1년 동안 지속성 기도 양압술이나 구강내 장치를 1개월 이상 사용한 경우나 총 수면 시간이 4시간 미만인 경우, 이비인후과 진료에서 양측 비폐색 증상이 확인된 경우, 수면 습관이나 지적 수준으로 인해 지속성 기도 양압

기 사용이 불가능한 경우, 임신 중인 여성은 연구 대상에서 제외하였다. 또한 혈중 이산화탄소 분압이 45 mm Hg 초과, 산소 포화도 92% 이하, 폐성심, 1초간 노력 호기량이 예측치의 50% 미만인 심각한 호흡기 질환이 있는 경우, 조절되지 않는 고혈압, 신부전, 부정맥이나 인공 심장박동기 혹은 제세동기를 가지고 있거나 지난 3개월간 급성 심근 경색증 혹은 관상 동맥 스텐트 시술이나 수술의 병력과 같은 심각한 심혈관 질환이 있는 경우, 신부전으로 투석 중인 경우, 간경화로 총 빌리루빈 수치가 3 mg/dL를 초과하거나 복수가 동반된 경우, 지난 3개월 간 상부 위장관 출혈이 있었던 경우, 심한 우울증과 같은 정신 질환이 있는 경우 등 기저 질환이 있는 환자는 연구 대상에서 제외하였다.

본 임상 시험은 순차적 비교 시험(sequential comparison trials)으로 진행하였다(Fig. 1). 수면다원검사를 통해 중등도 내지 중증 수면무호흡증을 진단받고 임상 시험에 동의한 36명 중 10명이 중간에 동의를 철회하거나 선정/제외 기준에 따라 탈락하였다. 26명의 대상 환자들은 우선 4주간 표준 지속성 기도 양압기(S9 series, ResMed, Sydney, Australia) 치료를 시행하였는데, 이 중 2명이 적정 압력 산출 과정에서 사용 불편감의 사유로 동의를 철회하여 4주 치료를 완료한 환

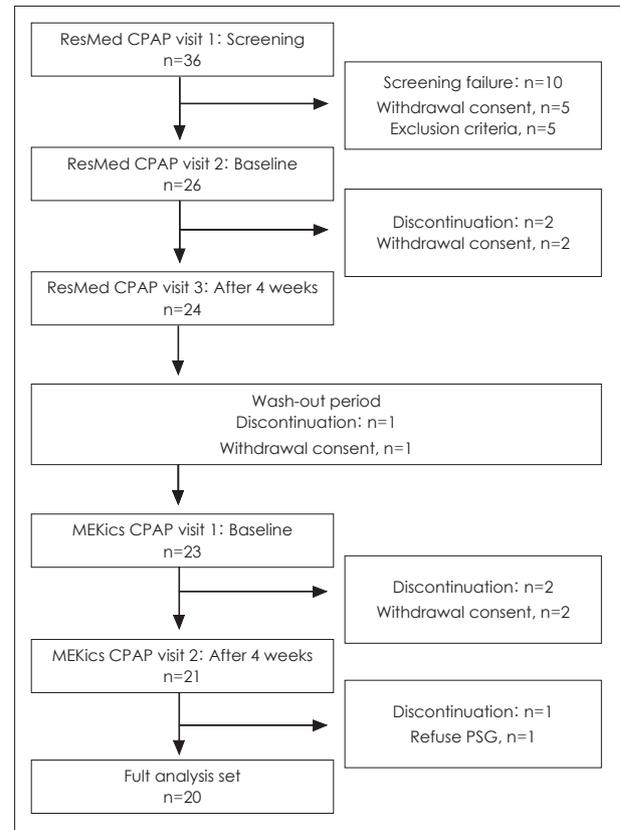


Fig. 1. Flow chart of study.

자는 24명이었고, 표준 지속성 기도 양압기 치료에 대한 평가를 위해 추적 수면다원검사를 시행하였다. 이후 최대 6개월까지 표준 지속성 기도 양압기 치료, 혹은 휴식기간의 연장을 허용하였다. 표준 지속성 기도 양압기 치료가 종료된 후 최소 2주간의 휴식기를 가지고 나서, 신형 국산 지속성 기도 양압기(M3, MEKics, Chuncheon, Korea) 치료에 동의한 23명을 대상으로 다시 4주간 지속성 기도 양압술을 시행하였고, 이 중 2명이 적정 압력 산출 과정에서 사용 불편감과 소음의 사유로 동의를 철회하였다. 4주 치료를 완료한 21명 중 20명에서 치료에 대한 평가를 위해 추적 수면다원검사를 시행하였고, 1명은 수면다원검사 시행을 거부하여 신형 지속성 기도 양압기의 치료 효과 분석에서 제외하였다.

모든 환자들은 표준 지속성 기도 양압기 치료를 시작하기 전 1주의 적응기간을 두고 비강 마스크(Mirage FX, ResMed, Sydney, Australia)를 사용하기 편하게 맞추어 조절하였고, 이 비강 마스크를 신형 지속성 기도 양압기 치료 시에도 계속 사용하였다. 환자들은 각각의 4주 치료를 시작하기 전 1주씩의 적응기간 동안 한 차례씩 수면다원검사를 실시하여 적정 압력을 산출하는 과정을 거쳤다. 처음 수면 무호흡증을 진단받은 수면다원검사 결과를 바탕으로 각 양압기의 초기 압력을 설정한 후, 수면다원검사를 시행하여 2회 이상의 무호흡, 혹은 3회 이상의 저호흡, 혹은 5회 이상의 호흡노력 관련 각성이 나타날 경우 5분 이상의 간격으로 1 cmH₂O씩 증가시키면서 30분 이상 호흡장애가 관찰되지 않는 압력으로 조절하였다. 대상 환자들은 적정 압력이 결정된 후 각각 4주씩 지속성 기도 양압기 치료를 시행하였고, 기기에서 측정되는 4시간 기준의 사용일을 바탕으로 하루 4시간 이상 사용일과 4시간 미만 사용일을 기록하여 순응도를 계산하였다.

대상 환자들은 각각의 지속성 기도 양압기 치료 전후로, 체중, 목둘레, 허리둘레 등 신체 계측과 혈압, 맥박 측정을 하였고, 혈중 지질 검사(Lipid profile), 심폐기능 검사(Pulmonary function test, Cardiac marker)와 수면다원검사를 시행하였다. 수면다원검사는 표준 수면다원검사기(Alice3, Healthdyne Technologies, Marietta, GA, USA)를 사용하여, 뇌파검사, 안구운동, 비강과 구강을 통한 호흡 기류, 흉부와 복부의 호흡 운동, 혈중산소포화도, 턱과 하지의 근전도를 측정하여 평가하였다. 무호흡은 비강과 구강을 통한 호흡 기류가 10초 이상 정지한 경우로 정의하였고, 저호흡은 호흡 기류가 10초 이상 50% 이하로 감소하면서 혈중 산소포화도가 4% 이상 감소한 경우로 정의하였다. 수면 관련 설문 항목은 피츠버그 수면 질 지수(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI), 폐쇄성 수면 무호흡증 관련 삶의 질 지수(Cal-

gary Sleep Apnea Quality of Life Index, CSAQLI), 건강 관련 삶의 질 척도(Short Form-36, SF-36), 엠펜스 졸림증 척도(Epworth Sleepiness scale, ESS), 스탠포드 졸림증 척도(Stanford Sleepiness scale, SSS), 베를린 코골이 설문지(Berlin Snoring Questionnaire, BSQ)로 구성하였다.

각각의 평가 변수들의 분포가 정규성을 만족하지 않아, 두 기기의 치료 효과는 bootstrap 방법을 적용하여 동등성 검정을 수행하여 분석하였다. 수면다원검사 상의 측정치들과 혈압은 연구자 의견에 따라 동등성 한계값을 정의하였고(Table 1), 신체 계측 및 기타 검사 상의 측정치들은 각 기기의 치료 전후 변화량 차이값으로부터 2 표준 편차를 구하여 동등성 한계값으로 정의하였다. 또한 무호흡 저호흡 지수 변화의 두 기기 간 동등성 검정에서는 97.5% 신뢰구간을 추정하여 동등성 한계값 범위와 비교 평가하였고, 그 외 측정치들의 동등성 검정에서는 95% 신뢰구간을 추정하여 동등성 한계값 범위와 비교 평가하였다. 각 지수에 대한 통계처리는 SAS(version 9.4, SAS Institute, Cary, NC, USA) 프로그램을 이용하였다.

결 과

본 임상 시험을 완료한 대상자는 총 20명이었으며, 연령은 평균 47.4±12.8세였고, 남성의 비율이 90%였다. 신장과 체중은 각각 169.2±7.7 cm, 75.6±11.5 kg이고, 수축기/이완기 혈압은 124.0±9.4 mm Hg/79.7±8.3 mm Hg이며, 허리둘레는 93.9±7.2 cm였고, 양와위/좌위 목둘레는 41.3±2.9 cm/39.8±2.7 cm였다(Table 2). 표준 지속성 양압기 치료의 하루 평균 사용시간은 251.6±99.9 분, 순응도는 63±25%, 신형 지속성 양압기 치료의 하루 평균 사용시간은 246.1±108.7분, 순응도는 51±25%으로, 하루 평균 사용시간과 순응

Table 1. Definitions of equivalence margin for bootstrap method

Variable	Equivalence margin
AHI, /hr	±5
PSQI	±3
CSAQLI	±1
SF-36	±15
ESS	±1
SSS	±3
BSQ	±2
Blood pressure, mm Hg	Systolic: ±10 Diastolic: ±5

AHI: Apnea-hypopnea index, PSQI: Pittsburg sleep quality index, CSAQLI: Calgary Sleep Apnea Quality of Life Index, SF-36: Short form-36, ESS: Epworth sleepiness scale, SSS: Stanford sleepiness scale, BSQ: Berlin snoring questionnaire

도는 두 군간의 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.432, 0.297$).

수면다원검사 상 대상 환자들의 기저 무호흡 저호흡 지수는 $53.2 \pm 24.0/\text{hr}$ 였고, 표준 지속성 기도 양압기와 신형 지속성 기도 양압기 치료를 4주간 시행한 후 수면다원검사 상 무호흡 저호흡 지수는 $3.0 \pm 3.7/\text{hr}$ 와 $2.5 \pm 2.0/\text{hr}$ 로, 4주 치료 후 각각 $50.2 \pm 24.7/\text{hr}$, $50.7 \pm 24.2/\text{hr}$ 의 무호흡 저호흡 지수의 감소를 보였으며, 표준 지속성 기도 양압기에 비해 신형 지속성 기도 양압기가 $0.4 \pm 4.0/\text{hr}$ 더 감소하였다. 이를 바탕으로 bootstrap 방법을 통해 추정된 신형 지속성 기도 양압기 4주 사용 후 무호흡 저호흡 지수의 평균은 $2.5/\text{hr}$, 추정된 97.5% 신뢰구간은 $1.7 \sim 3.5/\text{hr}$ 였고, 표준 지속성 기도 양압기와 신형 지속성 기도 양압기 사용 후 무호흡 저호흡 지수 감소량 간의 추정된 차이값은 평균 $0.4/\text{hr}$, 추정된 97.5% 신뢰구간은 $-1.1 \sim 2.5/\text{hr}$ 였으며, 모두 동등성 한계값인 $-5.0 \sim 5.0/\text{hr}$ 를 벗어나지 않았으므로, 신형 지속성 기도 양압기 사용 후 무호흡 저호흡 지수의 감소는 표준 지속성 기도 양압기와 비교하였을 때 통계적으로 동등하였다(Table 3).

수면 관련 삶의 질 평가 항목 중, 피츠버그 수면 질 지수는 기저치 7.5 ± 2.4 에서 표준 지속성 기도 양압기와 신형 지속성 기도 양압기 사용 후 각각 6.1 ± 3.5 와 5.1 ± 3.5 로 감소하였고, 두 기기 간 감소량의 차이값 추정치는 1.0 , 95% 신뢰구간은 $-0.1 \sim 2.1$ 로 나타났다. 폐쇄성 수면 무호흡증 관련 삶의 질 지수는 기저치 4.51 ± 0.74 에서 표준 지속성 기도 양압기와 신형 지속성 기도 양압기 사용 후 각각 5.29 ± 0.92 와 5.24 ± 0.79 로 증가하였고, 두 기기 간 증가량의 차이값 추정치는 0.05 , 95% 신뢰구간은 $-0.35 \sim 0.44$ 로 나타났다. 건강 관련 삶의 질 척도는 기저치 48.5 ± 15.5 에서 표준 지속성 기도 양압기와 신형 지속성 기도 양압기 사용 후 각각 54.8 ± 17.2 와 53.8 ± 16.5 로 증가하였고, 두 기기 간 증가량의 차이값 추정치는 1.0 , 95% 신뢰구간은 $-5.4 \sim 7.4$ 로 나타났다.

주간 졸림증 평가 항목 중, 애플워치 졸림증 척도는 기저치 10.5 ± 4.2 에서 표준 지속성 기도 양압기와 신형 지속성 기도 양압기 사용 후 각각 8.1 ± 2.8 과 8.1 ± 3.9 로 감소하였고, 두 기기 간 감소량의 차이값 추정치는 -0.06 , 95%신뢰구간은 $-2.05 \sim 1.50$ 으로 나타났다. 스펠포드 졸림증 척도는 기저치

Table 2. Baseline characteristics of subjects

Variable	Standard CPAP	Newly developed CPAP	Full analysis set (n=20)
	Participating (n=26)	Participating (n=23)	
Age, years	47.2 ± 12.7	48.1 ± 12.5	47.4 ± 12.8
Sex, n (%)			
Male	23 (88.5)	20 (87.0)	18 (90.0)
Female	3 (11.5)	3 (13.0)	2 (10.0)
Height, cm	169.0 ± 8.0	168.9 ± 8.4	169.2 ± 7.7
Weight, kg	76.3 ± 11.6	76.0 ± 11.9	75.6 ± 11.5
Blood pressure, mm Hg			
Systolic	123.7 ± 11.3	123.2 ± 9.9	124.0 ± 9.4
Diastolic	80.7 ± 11.6	79.0 ± 8.1	79.7 ± 8.3
Waist circumference, cm	93.9 ± 7.3	94.0 ± 7.4	93.9 ± 7.2
Neck circumference, cm			
Supine	41.1 ± 3.1	41.0 ± 3.2	41.3 ± 2.9
Sitting	39.6 ± 2.8	39.5 ± 2.9	39.8 ± 2.7

CPAP: Continuous positive airway pressure

Table 3. Analysis of AHI result after 4 weeks CPAP treatment using bootstrap method

Variable	AHI, /hr	Mean (97.5% CI)*	Equivalence margin
Baseline	53.2 ± 24.0		
After 4 weeks standard CPAP	3.0 ± 3.7		
After 4 weeks newly developed CPAP	2.5 ± 2.0	2.5 (1.7~3.5)	
Changes (After 4 weeks-baseline)			
Change after standard CPAP	-50.2 ± 24.7		
Change after newly developed CPAP	-50.7 ± 24.2		
Difference of change (standard-newly)	0.4 ± 4.0	0.4 (-1.1~2.5)	(-5~5)

*: The 97.5% confidence interval was estimated from 1000 bootstrapped samples by bootstrap method. CI: confidence interval

2.7±0.8에서 표준 지속성 기도 양압기와 신형 지속성 기도 양압기 사용 후 각각 2.4±1.0과 2.1±0.7로 감소하였고, 두 기기 간 감소량의 차이값 추정치는 0.2, 95% 신뢰구간은 -0.3~0.8로 나타났다.

베를린 코골이 설문지는 기저치 6.4±2.1에서 표준 지속성 기도 양압기와 신형 지속성 기도 양압기 사용 후 각각 2.1±2.3과 3.9±3.0으로 감소하였고, 두 기기 간 감소량의 차이값 추정치는 -1.8, 95% 신뢰구간은 -3.5~-0.1로 나타났다.

수면 관련 설문 항목들 중 베를린 코골이 설문지에서만 두 기기 간 차이값 추정치의 95% 신뢰구간이 동등성 한계값으로 정의한 -2.0~2.0의 하한값을 벗어났으나, 그 외에 다른 항목들은 모두 추정치의 95% 신뢰구간이 동등성 한계값을 벗어나지 않았으므로, 신형 지속성 기도 양압기 사용 후 베를린 코골이 설문지를 제외한 모든 수면 관련 설문 항목 점수의 변화는 표준 지속성 기도 양압기와 비교하였을 때 통계적으로 동등하였다(Table 4).

각각의 지속성 양압기 치료 후 시행한 혈중 지질 검사 결과, 총 콜레스테롤 수치는 기저치 193.7±37.8 mg/dL에서 표준 지속성 기도 양압기와 신형 지속성 기도 양압기 사용 후 각각 190.3±29.6 mg/dL와 192.55±37.3 mg/dL로 감소하였고, 두 기기 간 감소량의 차이값 추정치는 -2.3 mg/dL, 95% 신뢰구간은 -11.6~7.0 mg/dL로 나타났다. 저밀도 지단백 콜레스테롤 수치는 기저치 124.3±35.5 mg/dL에서 표준 지속성 기도 양압기와 신형 지속성 기도 양압기 사용 후 각각 117.95±30.7 mg/dL와 119.5±36 mg/dL로 감소하였고, 두 기기 간 감소량의 차이값 추정치는 -1.6 mg/dL, 95% 신뢰구간은 -11.5~10.6 mg/dL로 나타났다. 중성 지방 수치는 기저치 202.2±119 mg/dL에서 표준 지속성 기도 양압기와 신형 지속성 기도 양압기 사용 후 각각 220.45±123.4 mg/dL와 204.05±118.3 mg/dL로 오히려 증가하였고, 두 기기 간 증가량의 차이값 추정치는 16.2 mg/dL, 95% 신뢰구간은 -20.4~58.5 mg/dL로 나타났다.

폐기능 검사에서는 노력성 폐활량 예측치가 기저치 90.05±7.9%에서 표준 지속성 기도 양압기와 신형 지속성 기도 양압기 사용 후 각각 88.85±6.9%와 87.75±8.5%로 감소하였고, 두 기기 간 감소량의 차이값 추정치는 1.1%, 95% 신뢰구간은 -0.6~2.8%로 나타났다. 1초간 노력 호기량 예측치도 기저치 91.45±12.2%에서 표준 지속성 기도 양압기와 신형 지속성 기도 양압기 사용 후 각각 89.75±10%와 88.1±12.1%로 감소하였고, 두 기기 간 감소량의 차이값 추정치는 1.6%, 95% 신뢰구간은 -0.8~3.7%로 나타났다.

심장 표지자 검사에서는 NT-proBNP 수치가 기저치

20.84±19.28 ng/mL에서 표준 지속성 기도 양압기 사용 후에는 19.23±14.36 ng/mL로 감소하였으나 신형 지속성 기도 양압기 사용 후에는 21.43±45.06 ng/mL로 증가하였고, 두 기기 간 변화량의 차이값 추정치는 -2.5 ng/mL, 95% 신뢰구간은 -22.3~10.1 ng/mL로 나타났다.

폐쇄성 수면 무호흡증 개선에 따른 이차적인 전신 반응의 변화를 보기위해 시행한 혈중 지질 검사 및 심폐기능 검사에서, 중성 지방 수치에서만 두 기기 간 차이값 추정치의 95% 신뢰구간이 동등성 한계값으로 정의한 2 표준편차의 상한값을 벗어났고, 그 외에 검사 결과들은 모두 추정치의 95% 신뢰구간이 동등성 한계값을 벗어나지 않았으므로, 신형 지속성 기도 양압기 사용 후 중성 지방 수치를 제외한 다른 모든 검사 수치의 변화는 표준 지속성 기도 양압기와 비교하였을 때 통계적으로 동등하였다(Table 5).

각각의 지속성 기도 양압기 사용 후 신체 변화 정도를 비교하기 위해 혈압 측정 및 신체 계측을 시행한 결과, 수축기 혈압은 기저치 124.5±11.1 mm Hg에서 표준 지속성 기도 양압기와 신형 지속성 기도 양압기 사용 후 각각 123.8±9.3 mm Hg와 121.6±10.8 mm Hg로 감소하였고, 두 기기 간 감소량의 차이값 추정치는 2.2 mm Hg, 95% 신뢰구간은 -0.8~5.2 mm Hg로 나타났다. 이완기 혈압은 기저치 83.2±11.4 mm Hg에서 표준 지속성 기도 양압기와 신형 지속성 기도 양압기 사용 후 각각 79.3±9.0 mm Hg와 76.3±7.2 mm Hg로 감소하였고, 두 기기 간 감소량의 차이값 추정치는 3.0 mm Hg, 95% 신뢰구간은 -0.2~6.2 mm Hg로 나타났다.

신체 계측 수치 중, 체중은 기저치 76.5±12.3 kg에서 표준 지속성 기도 양압기와 신형 지속성 기도 양압기 사용 후 각각 76.5±12.0 kg과 76.1±12.2 kg으로 감소하였고, 두 기기 간 감소량의 차이값 추정치는 0.4 kg, 95% 신뢰구간은 -0.5~1.3 kg로 나타났다. 허리둘레는 기저치 94.4±7.7 cm에서 표준 지속성 기도 양압기 사용 후에는 94.6±7.5 cm로 증가하였으나 신형 지속성 기도 양압기 사용 후에는 94.3±7.4 cm로 감소하였고, 두 기기 간 변화량의 차이값 추정치는 0.3 cm, 95% 신뢰구간은 -0.7~1.6 cm로 나타났다. 양와위 목둘레는 기저치 41.51±3.11 cm에서 표준 지속성 기도 양압기와 신형 지속성 기도 양압기 사용 후 각각 41.23±3.19 cm와 41.35±3.19 cm로 감소하였고, 두 기기 간 감소량의 차이값 추정치는 -0.13 cm, 95% 신뢰구간은 -0.42~0.19 cm로 나타났다. 좌위 목둘레는 기저치 39.99±2.84 cm에서 표준 지속성 기도 양압기와 신형 지속성 기도 양압기 사용 후 각각 39.92±3.00 cm와 39.75±2.78 cm로 감소하였고, 두 기기 간 감소량의 차이값 추정치는 0.17 cm, 95% 신뢰구간은 -0.16~

Table 4. Analysis of questionnaires associated with sleep after 4 weeks CPAP treatment using bootstrap method

Variable	Result	Mean (95% CI)*	Equivalence margin
Quality of life			
PSQI			
Baseline	7.5±2.4		
After 4 weeks standard CPAP	6.1±3.5		
After 4 weeks newly developed CPAP	5.1±3.0		
Changes (after 4 weeks-baseline)			
Change after standard CPAP	-1.4±2.3		
Change after newly developed CPAP	-2.4±2.2		
Difference of change (standard-newly)	1.0±2.4	1.0 (-0.1~2.1)	(-3~3)
CSAQLI			
Baseline	4.51±0.74		
After 4 weeks standard CPAP	5.29±0.92		
After 4 weeks newly developed CPAP	5.24±0.79		
Changes (after 4 weeks-Baseline)			
Change after Standard CPAP	0.78±0.76		
Change after newly developed CPAP	0.74±0.63		
Difference of change (standard-newly)	0.05±0.77	0.05 (-0.35~0.44)	(-1~1)
SF-36			
Baseline	48.5±15.5		
After 4 weeks standard CPAP	54.8±17.2		
After 4 weeks newly developed CPAP	53.8±16.5		
Changes (after 4 weeks-baseline)			
Change after standard CPAP	6.3±10.0		
Change after newly developed CPAP	5.3±11.1		
Difference of change (standard-newly)	1.0±13.6	1.0 (-5.4~7.4)	(-15~15)
Daytime sleepiness			
ESS			
Baseline	10.5±4.2		
After 4 weeks standard CPAP	8.1±2.8		
After 4 weeks newly developed CPAP	8.1±3.9		
Changes (after 4 weeks-baseline)			
Change after standard CPAP	-2.4±4.8		
Change after newly developed CPAP	-2.4±4.4		
Difference of change (standard-newly)	-0.1±4.1	-0.06 (-2.05~1.50)	(-3~3)
SSS			
Baseline	2.7±0.8		
After 4 weeks standard CPAP	2.4±1.0		
After 4 weeks newly developed CPAP	2.1±0.7		
Changes (after 4 weeks-baseline)			
Change after standard CPAP	-0.4±1.3		
Change after newly developed CPAP	-0.6±1.1		
Difference of change (standard-newly)	0.3±1.3	0.2 (-0.3~0.8)	(-1~1)
Snoring index			
BSQ			
Baseline	6.4±2.1		
After 4 weeks standard CPAP	2.1±2.3		
After 4 weeks newly developed CPAP	3.9±3.0		
Changes (after 4 weeks-baseline)			
Change after standard CPAP	-4.3±3.0		
Change after newly developed CPAP	-2.5±2.9		
Difference of change (standard-newly)	-1.8±3.0	-1.8 (-3.5 [†] ~-0.1)	(-2~2)

*: The 95% confidence interval was estimated from 1000 bootstrapped samples by bootstrap method, †: Out of lowest equivalence margin. PSQI: Pittsburg sleep quality index, CSAQLI: Calgary sleep apnea quality of life index, SF-36: Short form-36, ESS: Epworth sleepiness scale, SSS: Stanford sleepiness scale, BSQ: Berlin Snoring Questionnaire

Table 5. Analysis of laboratory results associated with obstructive sleep apnea syndrome after 4 weeks CPAP treatment using bootstrap method

Variable	Result	Mean (95% CI)*	Equivalence margin
Lipid profile, mg/dL			
T-chol			
Baseline	193.7±37.8		
After 4 weeks standard CPAP	190.3±29.6		
After 4 weeks newly developed CPAP	192.55±37.3		
Changes (after 4 weeks-baseline)			
Change after standard CPAP	-3.4±20.9		
Change after newly developed CPAP	-1.1±20.5		
Difference of change (standard-newly)	-2.3±19.8	-2.3 (-11.6~7.0)	(-38~38)
LDL-C			
Baseline	124.3±35.5		
After 4 weeks standard CPAP	117.95±30.7		
After 4 weeks newly developed CPAP	119.5±36		
Changes (after 4 weeks-baseline)			
Change after standard CPAP	-6.35±18.2		
Change after newly developed CPAP	-4.8±20.5		
Difference of change (standard-newly)	-1.55±26.5	-1.6 (-11.5~10.6)	(-52~52)
TG			
Baseline	202.2±119		
After 4 weeks standard CPAP	220.45±123.4		
After 4 weeks newly developed CPAP	204.05±118.3		
Changes (after 4 weeks-baseline)			
Change after standard CPAP	18.25±62.5		
Change after newly developed CPAP	1.85±105.9		
Difference of change (standard-newly)	16.4±98.2	16.2 (-20.4~58.5 [†])	(-52~52)
Pulmonary function test, % of estimated volume			
FVC			
Baseline	90.05±7.9		
After 4 weeks standard CPAP	88.85±6.9		
After 4 weeks newly developed CPAP	87.75±8.5		
Changes (after 4 weeks-baseline)			
Change after standard CPAP	-1.2±4.3		
Change after newly developed CPAP	-2.3±6		
Difference of change (standard-newly)	1.1±3.6	1.1 (-0.6~2.8)	(-8~8)
FEV1			
Baseline	91.45±12.2		
After 4 weeks standard CPAP	89.75±10		
After 4 weeks newly developed CPAP	88.1±12.1		
Changes (after 4 weeks-baseline)			
Change after standard CPAP	-1.7±6.3		
Change after newly developed CPAP	-3.35±9.9		
Difference of change (standard-newly)	1.65±5.1	1.6 (-0.8~3.7)	(-10~10)
Cardiac marker, ng/mL			
NT-proBNP			
Baseline	20.84±19.28		
After 4 weeks standard CPAP	19.23±14.36		
After 4 weeks newly developed CPAP	21.43±45.06		
Changes (after 4 weeks-baseline)			
Change after standard CPAP	-1.61±14.91		
Change after newly developed CPAP	0.59±40.22		
Difference of change (standard-newly)	-2.21±40.22	-2.5 (-22.3~10.1)	(-78~78)

*: The 95% confidence interval was estimated from 1000 bootstrapped samples by bootstrap method, †: Out of highest equivalence margin. T-chol: Total cholesterol, LDL-C: Low density lipoprotein cholesterol, TG: Triglyceride, FVC: Forced vital capacity, FEV1: Forced expiratory volume in 1 second, NT-proBNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide

Table 6. Analysis of physical examinations associated with obstructive sleep apnea syndrome after 4 weeks CPAP treatment using bootstrap method

Variable	Result	Mean (95% CI)*	Equivalence margin
Blood pressure, mm Hg			
Systolic			
Baseline	124.5±11.1		
After 4 weeks standard CPAP	123.8±9.3		
After 4 weeks newly developed CPAP	121.6±10.8		
Changes (after 4 weeks-baseline)			
Change after standard CPAP	-0.8±8.0		
Change after newly developed CPAP	-3.0±10.1		
Difference of change (standard-newly)	2.2±6.4	2.2 (-0.8~5.2)	(-10.0~10.0)
Diastolic			
Baseline	83.2±11.4		
After 4 weeks standard CPAP	79.3±9.0		
After 4 weeks newly developed CPAP	76.3±7.2		
Changes (after 4 weeks-baseline)			
Change after standard CPAP	-3.9±8.5		
Change after newly developed CPAP	-6.9±9.4		
Difference of change (standard-newly)	3.0±7.7	3.0 (-0.2~6.2 [†])	(-5.0~5.0)
Body measurement			
Weight, Kg			
Baseline	76.5±12.3		
After 4 weeks standard CPAP	76.5±12.0		
After 4 weeks newly developed CPAP	76.1±12.2		
Changes (after 4 weeks-baseline)			
Change after standard CPAP	0.005±1.1		
Change after newly developed CPAP	-0.4±2.1		
Difference of change (standard-newly)	0.4±1.9	0.4 (-0.5~1.3)	(-4.0~4.0)
Waist, cm			
Baseline	94.4±7.7		
After 4 weeks standard CPAP	94.6±7.5		
After 4 weeks newly developed CPAP	94.3±7.4		
Changes (after 4 weeks-baseline)			
Change after standard CPAP	0.2±2.6		
Change after newly developed CPAP	-0.04±1.2		
Difference of change (standard-newly)	0.2±2.8	0.3 (-0.7~1.6)	(-6.0~6.0)
Neck-supine, cm			
Baseline	41.51±3.11		
After 4 weeks standard CPAP	41.23±3.19		
After 4 weeks newly developed CPAP	41.35±3.04		
Changes (after 4 weeks-baseline)			
Change after standard CPAP	-0.28±0.75		
Change after newly developed CPAP	-0.16±0.89		
Difference of change (standard-newly)	-0.13±0.70	-0.13 (-0.42~0.19)	(-1.38~1.38)
Neck-sitting, cm			
Baseline	39.99±2.84		
After 4 weeks standard CPAP	39.92±3.00		
After 4 weeks newly developed CPAP	39.75±2.78		
Changes (after 4 weeks-baseline)			
Change after standard CPAP	-0.07±0.69		
Change after newly developed CPAP	-0.24±0.45		
Difference of change (standard-newly)	0.17±0.75	0.17 (-0.16~0.48)	(-1.48~1.48)

*: The 95% confidence interval was estimated from 1,000 bootstrapped samples by bootstrap method, †: Out of highest equivalence margin

Table 7. Adverse events during study

Adverse events	ResMed CPAP	MEKics CPAP	Total
Severity			
Mild	3	3	6
Moderate	1	1	2
Severe	0	0	0
Related with CPAP			
No	2	2	4
Yes	2	2	4
Serious adverse event			
No	4	4	8
Yes	0	0	0

0.48 cm로 나타났다.

지속성 기도 양압기 사용 후 신체 변화 정도를 비교하기 위해 시행한 혈압 측정 및 신체 계측에서, 이완기 혈압에서만 두 기기 간 차이값 추정치의 95% 신뢰구간이 동등성 한계값으로 정의한 -5~5 mm Hg의 상한값을 벗어났고, 그 외에 검사 결과들은 모두 추정치의 95% 신뢰구간이 동등성 한계값을 벗어나지 않았으므로, 신형 지속성 기도 양압기 사용 후 이완기 혈압을 제외한 다른 모든 신체 계측 수치와 수축기 혈압의 변화는 표준 지속성 기도 양압기와 비교하였을 때 통계적으로 동등하였다(Table 6).

본 임상 시험 기간 동안 보고된 모든 이상 반응은 총 8건으로 발현 대상자 수는 6명이었고, 8건의 이상 반응 중 6건은 경증, 2건은 중등도로 나타났고, 중대한 이상 반응은 없었다. 지속성 기도 양압기 사용과의 관련성이 없는 것으로 판단되었던 이상 반응은 4건으로 그 중 3건은 경증의 비인두염을 호소하였고, 1건은 경증의 소화 불량을 호소하였다. 지속성 기도 양압기 사용과의 관련성이 의심되었던 이상 반응은 4건 이었고, 표준 지속성 기도 양압기에서 2건, 신형 지속성 기도 양압기에서 2건이었으며, 그 중 중등도 이상 반응이 각각 1건씩 총 2건이었다(Table 7). 표준 지속성 기도 양압기 사용과 관련하여 중등도의 수포가 1건, 경증의 피부 미란이 1건 발생하여 치료 후 모두 회복되었다. 신형 지속성 기도 양압기 사용과 관련하여 중등도의 복부 팽만이 1건, 경증의 두통이 1건 발생하였으나 모두 특별한 치료 없이 저절로 회복되었다.

고 찰

지속성 기도 양압술은 중등도 및 중증 수면무호흡증의 기본 치료이며 가장 효과적인 치료이다. 하지만 환자가 치료에 적응하고 안정화되기까지는 시간이 필요하며, 최근의 보고

에서는 착용 후 시간이 지남에 따라 1/3~1/2 정도의 환자에서 3주~3개월 후 압력 조절이 필요하다는 점이 지적되었다.⁴⁷⁾ 또한 지속성 기도 양압술을 통해 무호흡 저호흡 지수가 개선되는 치료 효과를 얻기 위해서는 1개월 이상의 치료 기간과 하루 평균 사용시간 4시간 이상의 순응도가 필요한 것으로 알려져 있다.⁸⁾⁹⁾ 특히 Faccenda 등은 78명의 중등도 내지 중증 폐쇄성 수면 무호흡증 환자를 대상으로 시행한 지속성 기도 양압술의 무작위, 위약군 대조 임상 시험에서 1개월 사용 후 무호흡 저호흡 지수가 유의하게 감소하였다고 보고하였다.¹⁰⁾

이러한 기존 연구 결과를 바탕으로, 본 임상 시험에서는 폐쇄성 수면 무호흡증 환자에서 새로 개발된 국산 지속성 기도 양압기를 4주간 적용하였을 때, 기존의 표준 지속성 기도 양압기와 비교하여 수면무호흡증 개선 및 숙면을 통한 삶의 질 향상의 효과가 동등한지를 평가하였다. 우선, 폐쇄성 수면 무호흡증의 직접적인 개선에 대한 유효성 통계분석 결과, 신형 지속성 기도 양압기 사용 4주 후 무호흡 저호흡 지수의 추정된 평균은 2.5/hr(97.5% 신뢰구간, 1.7~3.5/hr)로 나타났으며, 이는 처음 진단 당시 중등도 내지 중증 수면 무호흡증에서 치료 후에는 단순 코골이 수준으로 호전된 것이기 때문에, 임상적으로 직접적인 개선이 있음을 의미한다. 또한 대조 기기인 표준 지속성 기도 양압기와 치료 효과를 비교하였을 때, 무호흡 저호흡 지수 감소량 차이의 97.5% 신뢰구간이 동등성 한계값 내에 있으므로 두 기기의 치료 효과는 통계적으로 동등함이 증명되었다.

지속성 기도 양압술은 무호흡 저호흡 지수의 직접적인 개선 효과 외에도, 주간 졸림증이나 기억력, 집중력 저하로 인한 업무 수행 능력 저하 등 폐쇄성 수면 무호흡증에서 나타나는 삶의 질 저하에도 효과가 있는 것으로 알려져 있다.¹¹⁾¹²⁾ 본 연구에서 수면과 관련된 여러 설문 항목을 통해 폐쇄성 수면 무호흡증 개선으로 인한 삶의 질 향상에 대하여 신형 지속성 기도 양압기와 표준 지속성 기도 양압기를 비교 평가한 결과, 두 기기 모두 사용 후 삶의 질 향상이 개선되는 효과가 나타났으며, 베를린 설문지 항목을 제외한 모든 항목에서 추정치가 통계적 동등성 한계 내에 있었다. 따라서 폐쇄성 수면 무호흡증 개선에 의한 삶의 질 향상에 있어서도 두 기기 간에 임상적으로 유의한 차이는 없는 것으로 판단되었다.

또한, 폐쇄성 수면 무호흡증에 따른 이차적 전신 반응으로 지질 대사 이상이나⁶⁾¹³⁾ 심혈관계 질환 혹은 고혈압이 유발될 수 있고¹⁴⁾¹⁵⁾ 호흡기 질환에도 악영향이 나타날 수 있는데,¹⁶⁾¹⁷⁾ 여러 연구에서 지속성 양압술은 이러한 이차적 전신 반응을 개선 시키는 것으로 나타났다. 본 연구에서는 이차적

전신 반응의 변화를 반영하는 혈중 지질 검사, 심폐기능 검사를 비롯하여 혈압, 신체 계측 수치들을 측정하여 비교 평가하였는데, 중성 지방과 이완기 혈압 수치를 제외한 모든 검사에서 두 기기 간에 통계적, 임상적으로 유의한 차이를 보이는 항목은 없었다. 각각의 지속성 기도 양압기 사용 후 나타난 중성 지방과 이완기 혈압 수치의 변화는 통계적으로 서로 동등하지는 않았으나, 중성 지방의 경우 표 지속성 기도 양압기 사용 후 중성 지방 수치보다 신형 지속성 기도 양압기 사용 후 중성 지방 수치가 더 낮았고, 이완기 혈압도 표준 지속성 기도 양압기 사용 후에 비하여 신형 지속성 기도 양압기 사용 후 이완기 혈압이 더 낮았으므로, 신형 지속성 기도 양압기의 유효성은 그대로 유지될 수 있다.

안전성 측면을 고려해보면, 본 임상 시험에서 발생한 8건의 이상반응 중 6건이 경증이었으며, 2건은 중등도로 나타났고, 그 중 4건에서 지속성 기도 양압기와의 관련성이 의심되었으며, 표준 지속성 기도 양압기 사용 중 2명에서 각 1건씩, 신형 지속성 기도 양압기 사용 중 1명에서 총 2건이 발생하였으나, 대조 기기와 시험 기기간 이상 반응 발현 건수는 같았고 중대한 이상 반응도 관찰되지 않았다. 또한 이학적 검사 결과, 임상 시험 종료 후 모두에서 신체 검진 결과가 정상이었으며, 실험실적 검사 항목, 기타 안전성 관련하여 시행된 검사 항목들과 연관된 이상 반응의 보고는 없었으며, 임상적으로 유의미한 결과도 보고되지 않았다. 따라서, 시험 기기인 신형 지속성 기도 양압기는 대조 기기인 표준 지속성 기도 양압기와 비교하여 안전성 측면에서 동등하고 평가할 수 있다.

그러나 본 연구는 적은 대상 환자 내에서 각각 4주간의 단기간 지속성 기도 양압기 치료의 효과와 안전성을 평가한 것으로, 장기 치료 시의 효과와 안전성을 예측하기 어려운 제한점이 있다. 또한, 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 동일한 대상 환자에서 신형 지속성 기도 양압기의 치료 순응도가 표준 지속성 기도 양압기의 치료 순응도보다 낮은 경향을 보였는데, 임상 시험 자체에서 두 기기에 대한 눈가림이 이루어지지 못했고, 신형 지속성 기도 양압기로 바뀌면서 기계 소음이나 습도 유지 등에 있어 미리 사용하던 기기와 차이를 보이면서 좀더 낮은 순응도를 보였을 가능성을 배제할 수 없다. 치료 순응도는 지속성 기도양압술의 성공적인 치료에 있어 중요한 인자이므로, 치료 순응도에 대한 추가적인 평가가 필요할 것으로 생각된다. 마지막으로 본 연구는 순차적 비교 시험으로 연구 설계가 되었기 때문에, 비록 중간에 치료 기간 휴식기를 두었다고 하더라도, 무작위 비교 시험과 비교했을 때 표준 지속성 기도 양압기 치료의 효과가 이후에 시행된 신형 지속성 기도 양압기 치료 효과에 영향을 미쳤을 가

능성을 완전히 배제하기 어려운 한계가 있다. 따라서 좀더 장기적인 치료 효과 및 안전성, 치료의 순응도 등을 평가하기 위해서는, 추가적인 대규모 장기간 무작위 비교 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론

폐쇄성 수면 무호흡증 환자에서 신형 국산 지속성 기도 양압기는 표준 지속성 기도 양압기와 비교하여 동등한 유효성과 안전성을 보인다.

중심 단어 : 폐쇄성 수면 무호흡증 · 무호흡 저호흡 지수 · 유효성 · 안전성 · 신형 국산 지속성 기도 양압기.

REFERENCES

- 1) Chung YS. Pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea. *J Rhinol* 2009;16:87-90.
- 2) Mo JH. Obstructive Sleep Apnea and Systemic Diseases. *J Rhinol* 2013;20:8-12.
- 3) Kim J, In K, Kim J, You S, Kang K, Shim J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1108-13.
- 4) Gordon P, Sanders MH. Sleep.7: positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 2005; 60:68-75.
- 5) Varounis C, Katsi V, Kallikazaros IE, Tousoulis D, Stefanadis C, Parissis J, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;175:195-8.
- 6) Lin MT, Lin HH, Lee PL, Weng PH, Lee CC, Lai TC, et al. Beneficial effect of continuous positive airway pressure on lipid profiles in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath*. In press.
- 7) Kakkar RK, Berry RB. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Chest* 2007;132:1057-72.
- 8) Joki R, Klimaszewski A, Sridhar G, Fitzpatrick MF. Continuous positive airway pressure requirement during the first month of treatment in patients with severe obstructive sleep apnea. *Chest* 1998;114:1061-9.
- 9) Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. Randomized Placebo-controlled Trial of Continuous Positive Airway Pressure on Blood Pressure in the Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:344-8.
- 10) Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, Bloxham T, George CF, Greenberg H, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep* 2007; 30:711-9.
- 11) Cheshire K, Engleman H, Deary I, Shapiro C, Douglas NJ. Factors impairing daytime performance in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome. *Arch Intern Med* 1992;152:538-41.
- 12) Hack M, Davies RJ, Mullins R, Choi SJ, Ramdassingh-Dow S, Jenkinson C, et al. Randomised prospective parallel trial of therapeutic versus subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure on simulated steering performance in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2000;55:224-31.
- 13) Phillips CL, Yee BJ, Marshall NS, Liu PY, Sullivan DR, Grunstein

- RR. Continuous positive airway pressure reduces postprandial lip-
idemia in obstructive sleep apnea: a randomized, placebo-con-
trolled crossover trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:355-61.
- 14) Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et
al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hy-
pertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health
Study. JAMA* 2000;283:1829-36.
- 15) Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, Lind BK, Redline S, Pickering
TG, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular
disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*
2001;154:50-9.
- 16) Hetzel M, Kochs M, Marx N, Woehrle H, Mobarak I, Hombach V,
et al. Pulmonary hemodynamics in obstructive sleep apnea: fre-
quency and causes of pulmonary hypertension. *Lung* 2003;181:157-66.
- 17) Toraldo DM, De Nuccio F, Nicolardi G. Fixed-pressure nCPAP in
patients with obstructive sleep apnea (OSA) syndrome and chronic
obstructive pulmonary disease (COPD): a 24-month follow-up
study. *Sleep Breath* 2010;14:115-23.