https://doi.org/10.4306/jknpa.2020.59.1.20

SPECIAL ARTICLE

J Korean Neuropsychiatr Assoc
2020;59(1):20-24
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

수면호흡장애 진단과 치료의 최신 지견– 폐쇄성 수면무호흡증을 중심으로

서울대학교 의과대학 정신건강의학교실

이유진

Updates of Diagnosis and Treatment of Sleep-Related Breathing Disorders–Focusing on Obstructive Sleep Apnea

Yu Jin Lee, MD, PhD

Department Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

This paper reviews the updated findings, including the current clinical guidelines and recent research trends, on the pathophysiology, diagnosis, and treatment of obstructive sleep apnea (OSA), a common sleep disorder associated with medical and mental disorders. The pathophysiology of OSA is believed to be related not only to the anatomical causes of the upper airway but also to the comparative anatomical mechanisms, such as the upper airway muscle function, arousal threshold, and loop gain. When OSA is suspected of being a clinical symptom or sign, a sleep study should be used for a diagnosis of OSA. Traditionally, continuous positive airway pressure has been the most effective first-line treatment for OSA. On the other hand, there could be a limitation of long-term compliance and new therapies that are suitable for the diverse mechanisms of OSA have been proposed or studied. In the future, the treatment of enhancing the effect through a more individualized consideration should be applied for OSA.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2020;59(1):20-24

KEY WORDS Obstructive sleep apnea · Diagnosis · Treatment.

Received January 20, 2020
Revised January 31, 2020
Accepted February 5, 2020

Address for correspondence
Yu Jin Lee, MD, PhD
Department Psychiatry,
Seoul National University
College of Medicine,
101 Daehak-ro, Jongno-gu,
Seoul 03080, Korea
Tel +82-2-2072-2456
Fax +82-2-744-7241
E-mail ewpsyche@snu.ac.kr

서 론

수면호흡장애(sleep-disordered breathing)는 폐쇄성 수면무호흡증(obstructive sleep apnea, 이하 OSA), 중추성 수면무호흡증(central sleep apnea), 수면 관련 저환기증후군(sleep-related hypoventilation syndromes)을 통칭한다. 'The sleep apnea syndromes'는 1976년 수면 중 반복적으로 무호흡을 보이는 환자를 기술하면서 최초로 보고된 진단명이다.[1] 이 중 임상에서 가장 흔하게 접할 수 있고 다양한 신체적 정신적 질환과 연관되는 OSA를 본 논문에서는 주로 다루고자 한다.

OSA는 수면 중 반복적인 기도의 제한으로 반복되는 무호흡 혹은 저호흡을 특징으로 하는 질환이다. 이로 인해 저산소혈증, 수면분절화, 각성, 교감신경 항진 등이 수면 중 반복적으로 일어나게 된다. 일반 인구에서 유병률은 한국 남성에서 4.5%, 여성에서 3.2% 정도로 흔하며,[2] 주간에 피로, 졸림, 집중력 저하, 기억력 저하 등 일상생활의 장애를 일으킨다.

OSA 환자에서의 수면 중 무호흡 및 저호흡은 저산소혈증, 고이산화탄소혈증과 잦은 각성을 유발하고,[3] 이로 인해 환자는 야간 수면의 질 저하와 과도한 주간 졸림, 인지기능 저하를 호소하게 된다. 더 나아가 OSA는 우울증을 비롯한 기분장애[4] 및 전신성 고혈압,[5] 당뇨,[6] 관상동맥 질환, 뇌졸중의 발생과 심혈관계 사망률 증가에도 영향을 끼치는 것으로 보고되고 있다.[7-9] OSA가 이러한 질병들을 어떻게 유발하는지는 명확히 밝혀지지 않았으나 수면 중 발생하는 저산소혈증과 수면분절이 교감신경을 활성화시키고 산화 스트레스와 염증 반응을 증가시키는 것이 그 주요한 기전으로 추측된다.[10-12] 본 논문에서는 OSA의 기전, 진단과 치료에 대한 최신 지견에 대해 리뷰해보고자 한다.

OSA의 기전

최근의 연구들은 OSA가 다양한 소인, 병태생리적 기전, 임상 양상, 호흡 이벤트로 인한 결과를 보이는 이형성 증후군(heterogeneous syndrome)임을 제시하였다. 상기도의 해부학적 허탈(collapsibility)이 무호흡 이벤트의 중요한 원인

 Copyright © 2020 Korean Neuropsychiatric Association

이기는 하지만, 해부학적 원인의 결과가 아닌 부분도 있어 단일 원인이라고 할 수 없다. Eckert 등[13]은 OSA 환자들을 주요 기전에 따라, 상기도의 해부학적 허탈(collapsibility), 각성역치(arousal threshold), 루프이득(loop gain)에 따라 표현형을 분류하기도 하였다.

먼저, OSA의 기전으로서 상기도의 해부학적 허탈(collapsibility)을 살펴보면, 상기도의 해부학적 구조 문제, 비만 등으로 인한 인두부의 좁아짐, 연조직과 혀 등에 지방이 쌓여 상기도가 좁아지는 경우이다. 또한, 복부비만과 같은 중심부 지방조직의 증가는 폐용적을 감소시켜 인두부의 허탈(collapsibility)을 증가시킬 수 있다.[14] 수면 중 상기도의 허탈(collapsibility)은 임계 폐쇄압(critical closing pressure, 이하 Pcrit) 방법으로 평가할 수 있다. 하지만, OSA 환자에서 Pcrit의 범위가 다양하고 OSA 환자의 20%는 정상군과 비슷한 값을 보이기도 하여 OSA가 상기도의 허탈(collapsibility) 문제만은 아닐 것이라고 추론한다.[13] Continuous positive airway pressure (이하 CPAP), 구강 내 장치, 상기도 수술, 체중 감량, 자세 치료(positional therapy) 등 흔히 사용되는 전통적인 OSA의 치료는 이런 해부학적 허탈(collapsibility)을 해결하도록 하는 것들이다.

하지만, 최근의 연구들은 해부학적 기전 외에 비해부학적 기전이 OSA의 병태생리에 중요한 역할을 할 수 있음을 제시하고 있다. OSA 환자의 약 70% 정도는 한 가지 이상의 비해부학적 기전이 OSA의 발생에 기여한다고 주장한 보고도 있었다.[13] 이 비해부학적 기전으로 먼저 생각해 볼 수 있는 것은 인두부 근육들의 조절과 기능이다. 인두부 근육은 상기도가 개방되어 있도록 유지하는 데 중요한 역할을 하므로 OSA의 발생에 중요하다. 음압 호흡자극에 대한 상기도 근육의 활성화를 근육 반응성이라고 정의하는데, 30% 이상의 OSA 환자에서 음압에 대한 상기도 근육의 반응성이 매우 떨어져 있다.[13,15]

또 다른 OSA의 비해부학 기전은 각성역치(arousal threshold)에 관한 것이다. 각성역치란 흉강 내 음압 증가가 어느 역치에 이르게 되면 무호흡 이벤트 중 수면으로부터 피질 각성이 일어나게 되는데, 이 각성을 일으킬 때의 호흡노력의 정도를 말한다.[16] OSA 환자의 수면에서는 이러한 수면과 각성이 주기적으로 반복되게 되는데, 이러한 반복이 호흡을 불안정하게 만들고 깊은 수면을 방해하여 OSA를 악화시킨다.

마지막, 비해부학적 기전은 호흡의 조절 기전인 루프이득(loop gain)과 연관된다. 수면 중 이산화탄소 분압($PaCO_2$)은 화학적 수용체를 통해 호흡을 조절하게 된다. 이 호흡조절 체계(ventilatory control system)는 화학적 수용체인 조절이득(controller gain)과 폐의 공장이득(plant gain), 이들 간의 혈액 순환을 통한 연결로 구성된 루프이득 모델로 설명할 수 있다. 호흡반응(ventilatory response)과 장애(disturbance)의 비율로 정량화되는 루프이득이 높은 환자의 경우, 호흡 조절(ventilatory control)이 불안정하여 작은 CO_2의 변화에도 과도한 호흡반응(ventilatory response)을 일으킬 수 있다. 이런 과도한 반응이 hypocapnia를 유발하므로 호흡 drive를 떨어뜨려 무호흡을 악화시킬 수 있다.[13,14]

OSA의 진단

우리가 임상에서 OSA를 의심할 수 있는 증상 및 징후를 살펴보면 가장 흔하게 호소하는 증상은 코골이이다. 또한, 호흡이 반복적으로 멈췄다가 다시 호흡하는 무호흡이 동침자에 의해 관찰되기도 한다. OSA 환자의 약 1/4 정도는 주간 졸림을 호소하고, 질식 혹은 헐떡거림(choking or gasping)에 의한 수면 중 각성, 야간 빈뇨, 기상 후 두통, 집중력 저하, 예민함, 우울감, 불면, 발기장애 등 다양한 증상 혹은 징후를 보일 수 있다.[17-19]

이학적 검사 소견은 허리둘레의 증가나 목둘레의 증가와 같은 중심비만을 관찰할 수 있고, 비중격만곡 혹은 비갑개의 비대, Mallampati score[20] 혹은 Friedman stage[20,21] 평가 방법으로 편도의 크기나 상기도 제한 소견 등을 확인할 수 있다.

OSA의 고위험군을 선별하기 위한 간단한 검사 도구로는 베를린 설문지(Berlin Questionnaire),[22] STOP-Bang 설문지[23] 등이 대표적이다. 또한, OSA 환자들의 주간 졸림 증상을 평가하기 위하여 엡워스 졸림척도(Epworth Sleepiness Scale)[24]가 흔히 사용된다. 이러한 도구들은 OSA의 진단보다는 고위험군을 선별하기 위한 간단한 도구로 유용하게 사용된다.

OSA의 진단을 위한 표준 검사는 수면다원검사이다. 검사 진행자가 있는 상태에서 진행되는 level I 수면다원검사가 가장 확실한 진단 방법이다. 국내에서는 2018년 7월부터 코골이 등 OSA를 시사하는 증상이 있고, 심뇌혈관계 공존 질환이 있거나, modified Mallampati score 혹은 Friedman stage 이학적 검사 기준을 만족할 때, level I 수면다원검사에 한하여 급여화가 되었다.

미국수면의학회에서는 OSA 진단 가이드라인으로서, 임상증상과 징후로 중등도 이상의 OSA를 의심할 수 있는 경우, 수면다원검사 혹은 가정용 수면무호흡검사(home sleep apnea test)를 시행하여 진단하도록 권장한다.[25] 하지만, 심한 불면 증상, 공존하는 다른 수면장애, 신체 질환 등 가정용 수면무호흡검사(home sleep apnea test)로부터 적절한 데이터의 수집이나 해석이 어려운 경우에는 반드시 level I 수면다원검사를 시행하도록 하고 있다.

제3판 국제수면장애 분류기준(International Classification of Sleep Disorder-3)에 의하면 OSA는 1) 수면검사상 시간당 5회 이상의 호흡 이벤트가 있으면서 임상 증상 혹은 심혈관계 질환 등 공존 질환을 동반한 경우, 2) 수면검사상 시간당 15회 이상의 호흡 이벤트를 보이는 경우 진단할 수 있다. 시간당 호흡 이벤트 5~15회는 경도, 15~30회는 중등도, 30회 이상은 심한 정도의 OSA로 진단하게 된다.[26] 수면검사에서 호흡 이벤트란 통상적으로 수면검사를 통해 평가한 호흡장애지수(respiratory disturbance index) 혹은 무호흡-저호흡지수(apnea-hypopnea index, 이하 AHI)로 표현하며, 한 시간의 수면 동안 무호흡, 저호흡, 혹은 호흡노력과 연관된 각성과 같은 호흡 이벤트를 보이는 횟수를 의미한다.

OSA의 치료

현재까지 OSA의 치료는 지속적 양압술(CPAP) 치료로 귀결되어 왔다. OSA의 진단과 심각도는 수면다원검사상 AHI에 기반하고, 심각도에 상관없이 1차 치료로서 CPAP이 권장되어 온 것이 사실이다.

1981년 호주의 내과 의사인 Colin Sullivan에 의해 사용되기 시작되었고, 현재까지도 상기도 폐쇄를 막는 데 가장 효과적인 치료로 사용되고 있지만,[27] 장기적인 순응도가 떨어지는 경향이 있다. 과거 연구에 의하면 지난 20년간 CPAP의 순응도는 약 40~60%, 중등도에 불과하다.[28,29] CPAP의 치료 압력은 수면다원검사를 시행하면서 CPAP 압력적정화(titration)검사를 통해 정하고, 통상적으로 4~20 cm H_2O의 범위 내에서 정한다. 공존 질환이나 합병증이 없는 OSA 환자의 경우, Automatic Positive Airway Pressure(이하 APAP) 기기를 활용하여 일정 범위 내의 압력을 OSA 환자의 무호흡, 저호흡 여부에 따라 자동으로 적정화하면서 공급해주는 장치를 사용하기도 한다. 2018년 7월부터는 국내에서도 수면다원검사를 통해 OSA로 진단받은 환자들에 대한 CPAP 혹은 APAP 치료는 급여화되어 치료의 문턱이 많이 낮아진 것도 사실이다.

하지만, CPAP 치료가 OSA 환자의 장기적인 심혈관 질환의 결과 및 사망률에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 연구결과는 일관되지는 않다. Marin 등[30]이 시행한 전향적 관찰 연구에 의하면 CPAP 치료는 남성 OSA 환자에서 심혈관 질환의 발생 위험을 낮췄다. 하지만, 2010년대에 시행된 전향적인 무작위 통제실험(randomized controlled trial, 이하 RCT) 연구들에 의하면 OSA 환자에서 CPAP 치료는 고혈압의 발생이나 심혈관 질환 이벤트의 발생을 의미 있게 낮추지 못하였다.[31,32] 따라서, CPAP 사용에 대한 연구자들의 의견은 여러 의견으로 나뉘게 되었는데, 진행된 RCT 연구들의 방법적인 제한점 때문에 CPAP 치료가 보호 효과를 가지지 못한다는 기존의 연구 결과로 현행 임상 진료 practice를 바꿔서는 안 된다는 의견[33]과 현재까지의 근거는 OSA 환자에서 CPAP이 심혈관계 질환의 발생과 이로 인한 사망을 낮춘다는 주장을 지지할 수 없음을 주장하는 의견이 있다.[34]

구강 내 장치는 CPAP 치료가 실패하였을 경우, 즉 환자가 CPAP 치료를 견디지 못하여 순응이 어렵거나 대체 치료를 선호하는 경우 시도해 볼 수 있다. 실제 임상 현장에서는 보통 구강내과에 환자는 의뢰하여 구강 내 장치 치료를 시행하게 된다.

OSA에 대한 수술적 치료는 보통 목젖입천장인두성형술(uvulopalatopharyngoplasty, 이하 UPPP) 수술을 이비인후과에서 시행하며, 미국수면의학회에서는 편도절제술을 동반 혹은 동반하지 않은 UPPP 수술은 중등도 이상의 OSA 성인 환자에서 AHI를 정상화시키는 데에 신뢰도가 높은 방법이 아니므로, 심한 OSA 환자에서서는 치료 초기부터 PAP 치료가 제공되어야 함을 권하고 있다.[35] 레이저 목젖입천장성형술(laser-assisted uvulopalatoplasty) 수술법은 메타 분석에서 AHI를 32% 호전시켰으나, 44%의 환자에서 AHI를 악화시킴이 보고되었고, 권장되지 않는 수술법이다.[36] 여러 수술 방법을 포함하였을 때, 상기도 수술의 성공을 AHI가 50% 이상 감소하거나, AHI가 20 이하로 떨어지는 경우로 정의하면, 성공률은 5~78%로 매우 다양하다.[37] 수술적인 치료 방법은 최근에는 CPAP 치료 효과와 순응도를 높이기 위해 비강 내 저항을 줄여주기 위한 방법 등을 시행하기도 한다.

Body mass index(이하 BMI) > 25 kg/m^2 과체중은 중등도 이상의 OSA 환자의 58%를 설명하므로,[38] 체중 감량은 OSA 치료의 중요한 목표 중 하나이다. BMI를 17% 정도 감소시키면, 상기도의 허탈(collapsibility)을 감소시키는 데에 효과가 있다는 보고가 있었다.[39]

자세 치료(positional therapy)는 앙와위(supine position)에서 OSA가 악화됨에서 착안하여 수면 중 앙와위를 막기 위해 등에 테니스 공이나 부피가 나가는 물건을 장착함으로써 측와위를 유도하는 방법이다. 단점은 이로 인해 요통 등 다른 문제를 야기할 수 있고, 단독 요법으로는 효과가 충분하지 않다고 보고되었다.

혀밑신경자극술(hypoglossal nerve stimulation)은 전극을 삽입하여 혀 근육을 조절하는 혀밑신경을 자극하여 수축시킴으로써 수면 중 상기도 폐색을 막는 시술 치료이다. 3년의 추적 관찰 연구에서 AHI 50% 이상 감소가 유지되었고, 주간 졸림 등 주관적 증상의 호전이 관찰되었다.[40,41] 하지만, 아직 장기적인 연구 결과가 부족하고 상기도 수술과 마찬가지로

상기도 폐색이 발생하는 기전에 따라 치료 효과가 없을 수도 있다.

OSA의 약물 치료는 상기도 인두 근육의 긴장도를 증가시키기 위한 세로토닌성(serotonergic) 항우울제 혹은 콜린성(cholinergic) 효과를 갖는 옥시부틴(oxybutynin) 제제,[42,43] 상기도의 울혈을 막고, 체액 저류(fluid retention)를 줄이기 위한 스테로이드 제제, 루프이득의 증가나 과활성된 호흡조절 체계를 안정화시키기 위한 아세타졸라마이드(acetazolamide), 칸나비노이드(Cannabinoid) 제제(dronabinol)[44] 등이 연구 진행 중인 시험적인 제제로 아직 임상에 사용되는 단계는 아니다. 앞에 언급한 각성역치에 작용하여 역치를 증가시키기 위한 수면제 등도 시도된 바가 있었으나 OSA의 치료를 위해 1차적으로 사용을 권장하지는 않는다. 미국수면의학회의 치료 가이드에서는 OSA 환자에서 주간 졸림의 치료에 모다피닐(modafinil) 제제를, 비염이 있는 경우 국소 스테로이드 제제의 사용이 비염을 호전시켜 OSA를 호전시킬 수 있음을 제시하고 있을 뿐이다.[45]

하지만, 최근의 연구들에서는 대규모의 OSA 환자들의 데이터를 분류하여 같은 OSA 환자라도 그 발생 기전, 임상 양상, 결과 등이 다를 수 있음을 제시하였다. 이는 보다 개별화된 치료 방법이 OSA 환자에게 적용되어야 함을 제시한다.[42,46]

결 론

본 논문에서는 신체적, 정신적 질환과 연관성이 높은 흔한 수면장애인 OSA에 대해 발병 기전, 진단, 치료에 관해 현재의 임상 가이드와 최근 연구 동향 등 최신 지견에 대해 리뷰해 보았다. OSA의 발병 기전은 상기도의 해부학적 원인뿐 아니라 상기도 근육 기능, 각성역치, 루프이득과 같은 비해부학적 기전이 관여하는 것으로 생각된다. 임상 증상과 징후로 OSA가 의심되는 경우 수면다원검사를 통해 진단이 필요하다. OSA 치료는 전통적으로 CPAP 치료가 가장 효과적인 치료로 사용되어 왔다. 하지만, 장기적인 순응도의 문제가 있고 비해부학적 발병 기전에 적합한 다양한 치료 방법이 사용되고 있거나 연구가 진행 중이다. 향후에는 보다 개별화된 치료 방법을 통해 치료 효과를 높이는 방법이 적용되어야 할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 폐쇄성 수면무호흡증 · 진단 · 치료.

Acknowledgments

None.

Conflicts of Interest

The author has no financial conflicts of interest.

REFERENCES

1) Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. Annu Rev Med 1976;27:465-484.
2) 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;170:1108-1113.
3) Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993;328:1230-1235.
4) Chen YH, Keller JK, Kang JH, Hsieh HJ, Lin HC. Obstructive sleep apnea and the subsequent risk of depressive disorder: a population-based follow-up study. J Clin Sleep Med 2013;9:417-423.
5) Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. JAMA 2012;307:2169-2176.
6) Marshall NS, Wong KK, Phillips CL, Liu PY, Knuiman MW, Grunstein RR. Is sleep apnea an independent risk factor for prevalent and incident diabetes in the Busselton Health Study? J Clin Sleep Med 2009;5:15-20.
7) Choi JW, Song JS, Lee YJ, Won TB, Jeong DU. Increased mortality in relation to insomnia and obstructive sleep apnea in Korean patients studied with nocturnal polysomnography. J Clin Sleep Med 2017;13:49-56.
8) Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. N Engl J Med 2005;353:2034-2041.
9) Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. Sleep 2008;31:1071-1078.
10) Tasali E, Ip MS. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. Proc Am Thorac Soc 2008;5:207-217.
11) Kohler M, Stradling JR. CrossTalk proposal: most of the cardiovascular consequences of OSA are due to increased sympathetic activity. J Physiol 2012;590:2813-2815.
12) Schäfer H, Koehler U, Ploch T, Peter JH. Sleep-related myocardial ischemia and sleep structure in patients with obstructive sleep apnea and coronary heart disease. Chest 1997;111:387-393.
13) Eckert DJ, White DP, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:996-1004.
14) Carberry JC, Amatoury J, Eckert DJ. Personalized management approach for OSA. Chest 2018;153:744-755.
15) Eckert DJ. Phenotypic approaches to obstructive sleep apnoea - new pathways for targeted therapy. Sleep Med Rev 2018;37:45-59.
16) Eckert DJ, Younes MK. Arousal from sleep: implications for obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment. J Appl Physiol (1985) 2014;116:302-313.
17) Tkacova R, Dorkova Z. Clinical presentations of OSA in adults. Eur Respir Monogr 2010;50:86-103.
18) Liu L, Kang R, Zhao S, Zhang T, Zhu W, Li E, et al. Sexual dysfunction in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. J Sex Med 2015;12:1992-2003.
19) Ustun B, Westover MB, Rudin C, Bianchi MT. Clinical prediction models for sleep apnea: the importance of medical history over symptoms. J Clin Sleep Med 2016;12:161-168.
20) Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M, Landsberg R, Vaidyanathan K, Pieri S, et al. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. Laryngoscope 1999;109:1901-1907.
21) Friedman M, Ibrahim H, Bass L. Clinical staging for sleep-disordered breathing. Otolaryngol Head Neck Surg 2002;127:13-21.
22) Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. Ann Intern Med 1999;131:485-491.

23) Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-Bang Questionnaire: a practical approach to screen for obstructive sleep apnea. Chest 2016;149: 631-638.
24) Cho YW, Lee JH, Son HK, Lee SH, Shin C, Johns MW. The reliability and validity of the Korean version of the Epworth sleepiness scale. Sleep Breath 2011;15:377-384.
25) Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical practice guideline for Diagnostic Testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med 2017;13:479-504.
26) American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine;2014.
27) 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;318:862-865.
28) Stepnowsky CJ Jr, Moore PJ. Improving CPAP use by patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome (SAHS). Sleep Med Rev 2003;7:445-446.
29) Rotenberg BW, Vicini C, Pang EB, Pang KP. Reconsidering first-line treatment for obstructive sleep apnea: a systematic review of the literature. J Otolaryngol Head Neck Surg 2016;45:23.
30) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet 2005;365:1046-1053.
31) Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. JAMA 2012;307:2161-2168.
32) McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. N Engl J Med 2016;375:919-931.
33) Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Javaheri S, Gozal D. Pro: continuous positive airway pressure and cardiovascular prevention. Eur Respir J 2018;51:1702400.
34) McEvoy RD, Kohler M. Con: continuous positive airway pressure and cardiovascular prevention. Eur Respir J 2018;51:1702721.
35) Aurora RN, Casey KR, Kristo D, Auerbach S, Bista SR, Chowdhuri S, et al. Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults. Sleep 2010;33:1408-1413.
36) Camacho M, Nesbitt NB, Lambert E, Song SA, Chang ET, Liu SY, et al. Laser-assisted uvulopalatoplasty for obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. Sleep 2017;40:zsx004.
37) Dorrity J, Wirtz N, Froymovich O, Hamlar D. Genioglossal advancement, hyoid suspension, tongue base radiofrequency, and endoscopic partial midline glossectomy for obstructive sleep apnea. Otolaryngol Clin North Am 2016;49:1399-1414.
38) Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. J Appl Physiol (1985) 2005;99:1592-1599.
39) Schwartz AR, Gold AR, Schubert N, Stryzak A, Wise RA, Permutt S, et al. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1991;144:494-498.
40) Strollo PJ Jr, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O, et al. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. N Engl J Med 2014;370:139-149.
41) Woodson BT, Soose RJ, Gillespie MB, Strohl KP, Maurer JT, de Vries N, et al. Three-year outcomes of cranial nerve stimulation for obstructive sleep apnea: the STAR trial. Otolaryngol Head Neck Surg 2016;154:181-188.
42) Gaisl T, Haile SR, Thiel S, Osswald M, Kohler M. Efficacy of pharmacotherapy for OSA in adults: a systematic review and network meta-analysis. Sleep Med Rev 2019;46:74-86.
43) Taranto-Montemurro L, Messineo L, Sands SA, Azarbarzin A, Marques M, Edwards BA, et al. The combination of atomoxetine and oxybutynin greatly reduces obstructive sleep apnea severity. A randomized, placebo-controlled, double-blind crossover trial. Am J Respir Crit Care Med 2019;199:1267-1276.
44) Carley DW, Prasad B, Reid KJ, Malkani R, Attarian H, Abbott SM, et al. Pharmacotherapy of apnea by cannabimimetic enhancement, the PACE clinical trial: effects of dronabinol in obstructive sleep apnea. Sleep 2018;41:zsx184.
45) Veasey SC, Guilleminault C, Strohl KP, Sanders MH, Ballard RD, Magalang UJ. Medical therapy for obstructive sleep apnea: a review by the Medical Therapy for Obstructive Sleep Apnea Task Force of the Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Sleep 2006;29:1036-1044.
46) Zinchuk A, Yaggi HK. Sleep apnea heterogeneity, phenotypes, and cardiovascular risk. Implications for trial design and precision sleep medicine. Am J Respir Crit Care Med 2019;200:412-413.