

폐쇄성수면무호흡증의 행동요법 및 약물치료

고려대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실
이 승 훈 · 최 지 호

Behavioral and Pharmacologic Interventions of Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Seung Hoon Lee, MD and Ji Ho Choi, MD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Korea University College of Medicine, Ansan, Korea

서 론

수면 중 상기도의 부분적 또는 완전한 협착으로 인하여 빈번한 혈중산소농도의 감소와 각성이 발생하는 폐쇄성수면무호흡증은 주간졸림, 만성 피로, 집중력 저하, 인지 또는 정신 장애 등을 포함하는 증상들을 발생시키며 이러한 현상이 지속되는 경우 고혈압, 부정맥, 뇌졸중, 당뇨 등과 같은 심각한 합병증뿐만 아니라 교통사고, 산업재해와 같은 이차적인 사고를 유발할 수 있다.

폐쇄성수면무호흡증의 대표적인 일차적 치료방법으로는 양압호흡기(PAP) 치료, 구강내 장치, 수술적 치료 등이 있으며 각각의 치료방법은 적절한 적응이 되면서 환자의 순응도가 높은 경우 비교적 좋은 치료성적을 나타내는 것으로 알려져 있다. 그러나 이러한 대표적인 일차적 치료방법에 적응이 되지 않는 경우, 치료를 원치 않는 경우, 치료에 실패한 경우, 치료 후 호흡장애는 개선이 되었지만 졸림과 같은 증상이 남아 있는 경우, 기타의 경우에 검사결과를 포함한 환자의 상태 및 의사(선호도)에 따라 부가적이거나 보조적인 내과적 치료를 고려해 볼 수 있다.¹⁾

PAP이나 구강내 장치와 같은 기계적인 장치, 수술적 방법을 이용하여 물리적으로 상기도의 협착을 완화시키

는 일차적 치료방법들을 제외한 수면위생, 체중조절, 자세치료, 약물치료 등과 같이 부가적이거나 보조적인 내과적 치료방법들을 폐쇄성수면무호흡증의 행동요법, 약물치료라 정의하고 2006년 미국수면학회(AASM)에서 발표한 폐쇄성수면무호흡증의 내과적 치료에 관한 진료 지침(Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea)에 대한 소개와 함께 이러한 치료방법에 대한 효용성을 알아보려고 한다.²⁾

수면위생(Sleep Hygiene)

일반적으로 폐쇄성수면무호흡증의 호전 또는 악화에 영향을 미칠 수 있는 수면위생 관련 요인들을 살펴보고 폐쇄성수면무호흡증의 치료에 도움이 될 수 있는 대표적인 수면위생 요인에 관해 정리해 보았다.

알코올(Alcohol)

알코올은 상기도의 근육 긴장도를 감소시키며 흡기 저항을 증가시키고 상기도 협착에 대한 각성반응(arousal response)을 저하시키는 것으로 알려져 있다.^{3,4)} 또한, 많은 문헌에서 알코올이 폐쇄성수면무호흡증을 일으키거나 악화시키며 단순히 수면장애의 빈도를 증가시키는 것 뿐만 아니라 기간까지도 연장시키는 것으로 보고되고 있다.^{5,6)} 그러므로 폐쇄성수면무호흡증 환자를 평가할 때에는 반드시 음주에 대한 문진을 하고 필요할 경우 적절한 방법을 통해 이에 대한 교정을 해야 한다.

교신저자 : 이승훈, 425-707 경기도 안산시 단원구 고잔동 516 고려대학교 안산병원 이비인후-두경부외과학교실
전화 : (031) 412-5959 · 전송 : (031) 412-5174
E-mail : shleeent@korea.ac.kr

흡연(Smoking)

흡연은 폐쇄성수면무호흡증과 관련하여 해로운 역할을 하는 것으로 알려져 있다.⁷⁾ 흡연자(smoker)는 비흡연자(never-smoker)에 비해 중등도 이상의 폐쇄성수면무호흡증이 있을 확률이 약 4~5배 정도 크며 담배를 아주 많이 피우는 사람(heavy smoker)일수록 그 위험도가 높은 것으로 보고되고 있다.⁸⁾ 흡연은 국소적으로 점막의 부종과 높은 상기도의 저항을 유도함으로써 상기도의 기능장애를 일으킬 뿐만 아니라 전신적으로도 해로운 역할을 하므로 환자가 흡연을 할 경우 반드시 담배를 끊도록 권유해야 한다.

수면부족(Sleep deprivation)

반복적인 수면 중단(sleep disruption)과 같은 절대적인 수면부족은 폐쇄성수면무호흡증을 일으키거나 악화시킬 수 있다. 수면부족은 깨어있는 동안의 둔화된 저산소 고탄산 환기 화학-반응성(hypoxic and hypercapnic ventilatory chemoresponsiveness)과 연관되며 각성 반응(arousal response)을 저하시킴으로써 무호흡과 저호흡의 기간을 연장시키고 결과적으로 혈액내 산소포화도를 감소시키는 것으로 알려져 있으므로 환자가 지속적 또는 반복적으로 수면부족이나 수면단절이 있는 경우 충분한 수면을 취할 수 있도록 교육해야 한다.^{9,10)}

비만(Obesity)

비만은 폐쇄성수면무호흡증과 아주 밀접한 관련이 있다. 일반적으로 목둘레나 허리둘레, 체질량지수(BMI)가 증가할수록 폐쇄성수면무호흡증이 증가하는 경향을 보이는데 이는 호흡장애가 일어나는 상기도에 지방이 증가하여 기도가 좁아지면서 협착성이 증가하기 때문으로 생각된다.¹¹⁻¹⁵⁾ 또한, 비만으로 인해 감소된 복부/흉부벽(abdominal/chest wall)의 탄력성이 폐용적(lung volume)의 감소와 환기장애를 유발하여 저산소증과 고탄산증이 나타나게 되면 비만저환기증후군(obesity hypoventilation syndrome)으로 진단할 수도 있다.¹⁶⁾

비만한 폐쇄성수면무호흡증 환자에서 체중조절은 매우 중요한 치료방법 중 하나이므로 적절한 방법을 통해 알맞은 체중을 유지하거나 체중을 감소하도록 유도하는 것이 중요하다.

기타 약물

수면제, 진정제, 마취제, 마약계통의 약물 등은 호흡을 담당하는 중추신경계를 둔화시키거나 상기도 근육의 긴장도를 감소시킴으로써 무호흡과 저호흡 같은 호흡장애를 유발하거나 악화시킬 수 있으므로 이러한 약제들은 가능한 피하는 것이 좋으며 만약 사용할 경우에는 반드시 세심한 주의가 필요하다.¹⁷⁻²⁰⁾

체중조절(Weight Loss)

일반적으로 비만은 식습관, 생활습관, 운동부족, 유전적 요인 등과 연관되며 2005년도 기준으로 국내 성인 비만(체질량지수 25 이상)인구는 약 32% 정도로 보고되고 있다. 국내에서도 이미 이렇게 흔히 볼 수 있는 비만은 폐쇄성수면무호흡증의 가장 중요한 위험 인자 중 하나이므로 비만한 폐쇄성수면무호흡증환자에서 체중조절은 매우 효과적인 치료방법이 될 수 있다.

총 690명을 대상으로 4년간 추적 관찰한 Wisconsin 수면 코호트 연구 결과에 의하면 체중이 5% 감소하는 경우 무호흡-저호흡지수(Apnea-Hypopnea Index)는 14%, 체중이 10% 감소하는 경우 무호흡-저호흡지수는 26%, 체중이 20% 감소하는 경우 무호흡-저호흡지수는 48% 감소하는 것으로 조사되었으며 반대로 체중이 5% 증가하는 경우 무호흡-저호흡지수는 15%, 체중이 10% 증가하는 경우 무호흡-저호흡지수는 32%, 체중이 20% 증가하는 경우 무호흡-저호흡지수는 70% 증가하는 것으로 조사되었다.²¹⁾

비만에 대한 체중조절 방법으로는 크게 식이요법을 이용한 체중조절(dietary weight loss)과 수술적 방법(bariatric surgery)을 이용한 체중조절이 있다.

식이요법을 이용한 체중조절(Dietary weight loss)

대부분의 관련 문헌들에서 성공적인 체중조절과 함께 무호흡-저호흡지수 또는 산소 불포화도 지수(oxygen desaturation index)와 같은 폐쇄성수면무호흡증의 심한 정도를 나타내는 지수들의 호전을 보고하고 있다.²²⁻²⁵⁾ 이에 2006년 미국수면학회(AASM)의 진료지침에서는 “성공적인 식이요법을 이용한 체중감소는 비만한 폐쇄성수면무호흡증 환자에서 무호흡-저호흡 지수를 호전시킬

수 있다.”라고 명시하고 비만한 폐쇄성수면무호흡증 환자의 치료로 식이요법에 의한 체중감소를 권고하고 있다.²⁾

한편, 지금까지 보고된 연구에서 체중감소가 어느 정도 호흡장애의 호전에 도움이 되었지만 연구 대상자의 대부분이 중등도 이상의 폐쇄성수면무호흡증 환자이므로 체중감소만으로 완치되는 경우는 거의 없었고, 경도의 폐쇄성수면무호흡증에서 체중조절을 통한 치료 성공에 관한 문헌이 거의 없었으며, 일차적 치료방법인 PAP 치료, 구강내 장치, 수술에 의한 치료 효과는 빠르게 나타나는 반면 식이요법을 이용한 체중조절은 그 효과가 느리게 나타나기 때문에 미국 수면의학회에서는 “식이요법을 이용한 체중감소는 폐쇄성수면무호흡증의 일차적 치료와 동반되어야 한다.”라고 권고하고 있다.²⁾

수술적 방법(Bariatric surgery)을 이용한 체중조절

지금까지 많은 보고들에서 수술을 통해 체중감소를 한 경우 무호흡-저호흡지수가 호전되는 것으로 나타났다.²⁶⁻²⁸⁾ 이에 미국수면의학회에서는 “비만수술(bariatric surgery)은 비만한 폐쇄성수면무호흡증 환자의 치료에 있어서 부가적인 방법이다.”라고 권고하고 현재 병적으로 비만한 폐쇄성수면무호흡증 환자의 치료에 있어서 PAP과 같이 덜 침습적이면서 효과가 빠르게 나타나는 일차적 치료에 부가적으로 비만수술이 어느 정도의 역할을 할 수 있을 것으로 의견 일치(consensus)가 이루어진 상태이다.²⁾ 하지만, 수술을 통한 체중감소는 고도비만과 비만인구가 상대적으로 많은 서양인에서는 어느 정도 시행되고 있는 반면 고도비만과 비만인구가 상대적으로 적은 동양에서는 현재 드물게 시행되고 있는 상태이다.

자세치료(Positional Therapy)

수면 중 폐쇄성수면무호흡증 환자의 자세에 따라 호흡장애의 심한 정도가 변할 수 있으며 측면(lateral) 자세에 비해 양외위(supine)자세에서 무호흡-저호흡지수가 2배 이상 증가하는 환자를 자세의존성 환자(positional patients, PP)라 하여 일반적으로 자세치료를 효과적인 대상자가 된다.²⁹⁾ 현재까지의 연구에 따르면 상대적으로 폐쇄성수면무호흡증이 덜 심하거나, 덜 비만한 경우, 나이가 젊은 경우에 자세치료를 보다 효과적인 것으로 되어

있다.³⁰⁾ 폐쇄성수면무호흡증 환자들 중에서 자세의존성 환자의 비율은 약 55~60% 정도까지 보고되고 있는데 이러한 차이는 대상자수, 병의 심한 정도, 비만 정도, 연구방법 등의 차이에 기인하는 것으로 생각된다.³⁰⁻³²⁾ 폐쇄성수면무호흡증 환자를 위한 수면 중 대표적인 자세치료 방법으로는 상체를 조금 높이거나 옆으로 누워 자도록 특별하게 고안, 제작된 베개를 이용하는 방법, 알람(alarm)을 이용하여 특정 자세에서 소리가 나게 하거나 테니스볼 같은 둥근 물체를 등 뒤에 넣은 상태에서 잠을 자도록 하여 바로 누웠을 경우 등이 자극이 되어 옆으로 누워 잠을 자도록 유도하는 방법들이다.³³⁻³⁷⁾ 하지만 기존에 소개된 방법들은 대부분은 supine자세로 누울 때마다 자극을 주어 잤은 각성을 유발하거나 한 방향으로만 자도록 유도하여 허리나 목에 무리를 줄 수 있는 등의 단점이 있다. 이러한 단점을 보완하기 위하여 수면 중 각성과 같은 수면의 질에는 큰 영향을 미치지 않으면서 일정시간 동안 반복적으로 수면자세를 자동으로 바꿔줄 수 있도록 고안된 ‘코골이 방지조끼’(FSV, Free Snoring Vest)가 최근에 국내에서 개발되었으며, 이 장비의 효과와 적응증 등에 대한 연구가 현재 진행 중에 있다.

자세치료를 관한 대부분의 연구들에서 코골이나 폐쇄성수면무호흡증에 어느 정도 효과적이지만 자세치료에 대한 순응도 문제, non-supine자세에서 모든 환자들의 무호흡-저호흡지수가 정상화되지 않는 등의 문제가 있기 때문에 현재 미국수면의학회에서는 “자세치료는 supine자세에 비해 non-supine자세에서 낮은 무호흡-저호흡지수를 보이는 폐쇄성수면무호흡증 환자에서 효과적인 이차적 치료 또는 일차적 치료에 부가적인 치료 방법이다.”라고 권고하고 있다.²⁾ 하지만 비교적 젊고 비만하지 않으며 수면다원검사 결과 non-supine자세에서 무호흡-저호흡지수가 현저하게 호전되거나 완치되는 경우로 자세치료의 적응증을 좀 더 엄격하게 정하고 연구개발로 자세치료에 대한 환자의 순응도를 높일 수 있다면 향후 좀 더 효과적인 치료방법으로 기대해 볼 수 있으리라 생각된다.

약물치료(Pharmacological Agents)

현재 약물치료는 무호흡이나 저호흡 같은 수면장애를

호전시키는 것에 관해서 매우 제한적인 역할만을 하고 있으며 실제로 거의 사용되지 않고 있다.

하지만 부가적이거나 보조적으로 적용이 되는 경우 modafinil과 국소용 비스테로이드제 등은 효과적으로 사용되고 있다.

선택적 세로토닌 재흡수 억제제(Selective serotonergic uptake inhibitors, SSRIs)

현재 인체에서 구별되는 세로토닌 수용체(serotonin receptor subtypes)는 매우 다양하며 일부는 상기도 확장근 활성화 그리고/또는 중추 환기 동력(central ventilatory drive)의 자극에 관여하는 반면 일부는 상기도 확장근 활성화 그리고/또는 중추 환기 동력의 억제에 관여하는 것으로 알려져 있다.³⁸⁻⁴⁰⁾ 선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 폐쇄성수면무호흡증의 치료에 있어서 일관되거나 현저한 무호흡-저호흡지수의 호전을 나타내지 않기 때문에 미국수면의학회에서는 “선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 폐쇄성수면무호흡증의 치료로 권유되지 않는다.”라고 명시하고 있다.²⁾

Protriptyline

Protriptyline은 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant)로써 REM 수면을 억제하고 상기도 근긴장도를 증가시키는 효과를 나타낸다.⁴¹⁻⁴⁴⁾ 관련 연구들이 모두 1980년대 이전에 보고되었으나 최근에는 연구가 이루어지지 않은 상태이며 폐쇄성수면무호흡증 환자에서 어느 정도(moderate) 효과를 보이지만 일부 환자에서는 수면장애가 여전히 남아 있기 때문에 미국수면의학회에서는 “Protriptyline은 폐쇄성수면무호흡증의 일차적 치료로 권유되지 않는다.”라고 명시하고 있다.²⁾

Methylxanthines 유도체(aminophylline, theophylline)

Methylxanthines 유도체는 환기를 자극(ventilatory stimulants)시키는 작용을 하며 대부분의 관련 연구들에서 폐쇄성수면무호흡증의 치료에 있어서 유의한 효과가 없는 것으로 나타났다.⁴⁵⁻⁴⁷⁾ 이에 미국수면의학회에서는 “Methylxanthines 유도체(aminophylline, theophylline)는 폐쇄성수면무호흡증의 치료로 권유되지 않는다.”라고 명시하고 있다.²⁾

에스트로겐 치료(Estrogen preparations and/or progesterone)

에스트로겐과 프로게스테론은 환기를 자극시키는 작용을 하는 것으로 알려져 있으나 대부분의 관련 연구들에서 효과가 없는 것으로 나타났으므로 미국수면의학회에서는 “에스트로겐 치료(에스트로겐 조제폼+프로게스테론)는 폐쇄성수면무호흡증의 치료에 적용이 되지 않는다.”라고 명시하고 있다.^{2,48-55)}

Modafinil

Modafinil은 각성제(wake-promoting substance)로써 관련 연구들에서 PAP 치료에도 불구하고 졸리움이 남아 있는 경우 부분적으로 효과를 나타내는 것으로 보고되고 있다.⁵⁶⁻⁶⁰⁾ 이에 미국수면의학회에서는 “Modafinil은 효과적인 PAP 치료에도 불구하고 졸리움이 남아 있고 졸리움의 다른 원인을 확인할 수 없는 폐쇄성수면무호흡증 환자에서 남아있는 과도한 주간졸리움 치료에 권유된다.”라고 권고하고 있다.²⁾

하지만 modafinil을 사용할 경우 일부 환자에서 혈압이나 심박동수가 약간(mild) 증가하는 것으로 보고되고 있기 때문에 이 약을 사용할 때에는 혈압을 주기적으로 관찰하며 주의해야 한다.⁶¹⁾

비강용 분무제

속효성 비점막수축제(Short-acting nasal decongestants)

관련 연구에서 속효성 비점막수축제는 폐쇄성수면무호흡증 치료에 거의 효과가 없는 것으로 보고되고 있어 미국수면의학회에서는 “속효성 비점막수축제는 폐쇄성수면무호흡증의 치료로 권유되지 않는다.”라고 명시하고 있다.^{2,62)}

국소용 비스테로이드제(Topical nasal corticosteroids)

폐쇄성수면무호흡증과 비염이 동반된 총 23명의 환자에서 국소용 비스테로이드제 사용 후 무호흡-저호흡지수가 20에서 12로 유의하게 감소된 연구를 바탕으로 미국수면의학회에서는 “국소용 비스테로이드제는 비염이 동반된 폐쇄성수면무호흡증 환자의 무호흡-저호흡지수를 호전시킬 수 있으므로 폐쇄성수면무호흡증의 일차적

치료에 부가적으로 사용할 경우 효과적일 수 있다.”라고 권고하고 있다.^{2,63)}

기타 치료

산소공급(Supplemental oxygen)

관련 연구들에서 산소공급은 폐쇄성수면무호흡증 환자에서 산소 포화도 관련 지표들을 호전시키지만 무호흡과 저호흡 같은 호흡장애와 졸리움과 같은 주관적인 증상들에 대한 효과는 일관적이지 않기 때문에 미국수면의학회에서는 “산소공급은 폐쇄성수면무호흡증의 일차적 치료로 권유되지 않는다.”라고 명시하고 있다.^{2,64-67)}

요약 및 결론

폐쇄성수면무호흡증의 부가적이거나 보조적 치료방법인 수면위생, 체중조절, 자세치료, 약물치료 등은 검사결과를 포함한 환자의 상태 및 의사(선호도) 그리고 각 치료방법의 유용성과 장단점을 잘 고려하여 PAP 치료, 구강내 장치, 수술적 방법 등의 일차적 치료방법에 적용이 되지 않는 경우, 치료를 원치 않는 경우, 치료에 실패한 경우, 치료 후 호흡장애는 개선이 되었지만 졸리움과 같은 증상이 남아 있는 경우, 기타의 경우에 적절하게 적용해야 한다.

올바른 수면위생, 비만한 폐쇄성수면무호흡증환자에서의 체중조절, non-supine자세에서 수면장애의 현저한 호전을 보이는 폐쇄성수면무호흡증 환자에서의 자세치료, 효과적인 PAP 치료에도 불구하고 졸리움이 남아있는 폐쇄성수면무호흡증 환자에서의 modafinil 약물치료, 비염이 동반된 폐쇄성수면무호흡증 환자에서의 국소용 비스테로이드제 등은 증상호전에 매우 도움이 될 수 있다.

현재 폐쇄성수면무호흡증의 부가적이거나 보조적 치료방법인 체중조절, 자세치료, 약물치료 등도 향후 과학 또는 산업의 발전으로 이러한 분야에 대한 연구가 활발히 지속되고 치료효과가 꾸준히 축적되게 된다면 PAP 치료, 구강내 장치, 수술적 방법 등과 같은 일차적 치료가 될 수도 있으리라 생각된다.

중심 단어 : 수면위생 · 체중조절 · 자세치료 · 약물치료.

REFERENCES

- 1) 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 (8): 1036-44.
- 2) Morgenthaler TI, Kapen S, Lee-Chiong T, Alessi C, Boehlecke B, Brown T, et al. *Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea. Sleep* 2006;29 (8): 1031-5.
- 3) Issa FG, Sullivan CE. *Alcohol, snoring and sleep apnea. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:353-9.
- 4) Scrima L, Broudy M, Nay KN, Cohn MA. *Increased severity of obstructive sleep apnea after bedtime alcohol ingestion: Diagnostic potential and proposed mechanism of action. Sleep* 1982;5:318-28.
- 5) Gleeson K, Zwillich CW, White DP. *The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. Am Rev Respir Dis* 1990;142:295-300.
- 6) Berry RB, Bonnet MH, Light RW. *Effect of ethanol on the arousal response to airway occlusion during sleep in normal subjects. Am Rev Respir Dis* 1992;145:445-52.
- 7) Phillips B, Danner F. *Cigarette smoking and sleep disturbance. Arch Intern Med* 1995;155:734-7.
- 8) Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. *Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. Arch Intern Med* 1994;154:2219-24.
- 9) Schiffman PL, Trontell MC, Mazar MF, Edelman NH. *Sleep deprivation decreases ventilatory response to CO₂ but not load compensation. Chest* 1983;84:695-8.
- 10) Guilleminault C, Rosekind M. *The arousal threshold: Sleep deprivation, sleep fragmentation, and obstructive sleep apnea syndrome. Bull Eur Pathophysiol Respir* 1981;17:341-9.
- 11) Katz I, Stradling J, Slutsky AS, Zamel N, Hoffstein V. *Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? Am Rev Respir Dis* 1990;141:1228-31.
- 12) Davies RJO, Stradling JR. *The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and obstructive sleep apnoea syndrome. Eur Respir J* 1990;3:509-14.
- 13) Hoffstein V, Mateika S. *Differences in abdominal and neck circumferences in patients with and without obstructive sleep apnoea. Eur Respir J* 1992;5:377-81.
- 14) Hoffstein V, Mateika S. *Predicting nasal continuous positive airway pressure. Am J Respir Crit Care Med* 1994;150: 486-8.
- 15) Crummy F, Piper AJ, Naughton MT. *Obesity and the lung: 2. Obesity and sleep-disordered breathing. Thorax* 2008;63 (8):738-46.
- 16) Mokhlesi B, Tulaimat A. *Recent advances in obesity hypoventilation syndrome. Chest* 2007;132 (4):1322-36.
- 17) Hanly P, Powles P. *Hypnotics should never be used in patients with sleep apnea. J Psychosom Res* 1993;37 (Suppl 1): 59-65.
- 18) Dolly FR, Block AJ. *Effect of flurazepam on sleep-disor-*

- dered breathing and nocturnal desaturation in asymptomatic subjects. *Am J Med* 1982;73:239-43.
- 19) Guilleminault C, Silvestri R, Mondini S, Coburn S. Aging and sleep apnea: Action of benzodiazepine, acetazolamide, alcohol and sleep deprivation in a healthy elderly group. *J Gerontol* 1984;39:655-61.
 - 20) Camacho ME, Morin CM. The effect of temazepam on respiration in elderly insomniacs with mild sleep apnea. *Sleep* 1995;18:644-5.
 - 21) Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284 (23):3015-21.
 - 22) Rauscher H, Formanek D, Popp W, Zwick H. Nasal CPAP and weight loss in hypertensive patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 1993;48:529-33.
 - 23) 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 Resp Dis* 1991;144:494-8.
 - 24) Smith P, AR Gold DM, EF Haponik, ER Bleecker. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 1985;103:850-5.
 - 25) Kajaste S, Brander PE, Telakivi T, Partinen M, Mustajoki P. A cognitive-behavioral weight reduction program in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome with or without initial nasal CPAP: a randomized study. *Sleep Med* 2004;5:125-31.
 - 26) Guardiano SA, Scott JA, Ware JC, Schechner SA. The long-term results of gastric bypass on indexes of sleep apnea. *Chest* 2003;124:1615-9.
 - 27) Scheuller M, Weider D. Bariatric surgery for treatment of sleep apnea syndrome in 15 morbidly obese patients: Long-term results. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125:299-302.
 - 28) Valencia-Flores M, Orea A, Herrera M, Santiago V, Rebolgar V, Castano VA, et al. Effect of Bariatric Surgery on Obstructive Sleep Apnea and Hypopnea Syndrome, Electrocardiogram, and Pulmonary Arterial Pressure. *Obes Surg* 2004;14:755-62.
 - 29) Cartwright RD. Effect of sleep position on sleep apnea severity. *Sleep* 1984;7:110-4.
 - 30) Oksenberg A, Silverberg DS, Arons E, Radwan H. Positional vs nonpositional obstructive sleep apnea patients. Anthropomorphic, nocturnal polysomnographic and multiple sleep latency test data. *Chest* 1997;112:629-39.
 - 31) Kavey NB, Blitzer A, Gidro-Frank S, Korstanje K. Sleeping position and sleep apnea syndrome. *Am J Otolaryngol* 1985;6:373-7.
 - 32) George CF, Millar TW, Kryger MH. Sleep apnea and body position during sleep. *Sleep* 1988;11:90-9.
 - 33) Jokic R, Klimaszewski A, Crossley M, Sridhar C, Fitzpatrick MF. Positional treatment vs continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1999;115:771-81.
 - 34) Skinner M, Kingshott R, Jones D, Homan S, Taylor D. Elevated posture for the management of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2004;8:193-200.
 - 35) Kushida CA, Rao S, Guilleminault C, Giraudo S, Hsieh J, Hyde P, et al. Cervical positional effects on snoring and apneas. *Sleep Research Online* 1999;2:7-10.
 - 36) Cartwright R, Ristanovic R, Diaz F, Caldarelli D, Alder G. A comparative study of treatments for positional sleep apnea. *Sleep* 1991;14:546-52.
 - 37) Zuberi N, Rekab K, Nguyen H. Sleep apnea avoidance pillow effects on obstructive sleep apnea syndrome and snoring. *Sleep Breath* 2004;8:201-7.
 - 38) Hanzel DA, Proia NG, Hudgel DW. Response of obstructive sleep apnea to fluoxetine and protriptyline. *Chest* 1991;100:416-21.
 - 39) Berry RB, Yamaura EM, Gill K, Reist C. Acute effects of paroxetine on genioglossus activity in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999;22:1087-92.
 - 40) Kraiczki H, Hedner J, Dahlöf P, Ejnell H, Carlson J. Effect of serotonin uptake inhibition on breathing during sleep and daytime symptoms in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999;22:61-7.
 - 41) Brownell LG, West P, Sweatman P, Acres JC, Kryger MH. Protriptyline in obstructive sleep apnea: a double-blind trial. *N Engl J Med* 1982;307:1037-42.
 - 42) Stepanski EJ, Conway WA, Young DK, Zorick FJ, Wittig RM, Roth T. A double-blind trial of protriptyline in the treatment of sleep apnea syndrome. *Henry Ford Hosp Med J* 1988;36:5-8.
 - 43) Whyte KF, Gould GA, Airlie MA, Shapiro CM, Douglas NJ. Role of protriptyline and acetazolamide in the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep* 1988;11:463-72.
 - 44) Smith PL, Haponik EF, Allen RP, Bleecker ER. The effects of protriptyline in sleep-disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:8-13.
 - 45) 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;136:80-4.
 - 46) Saletu B, Oberndorfer S, Anderer P, Gruber G, Divos H, Lachner A, 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;39:151-9.
 - 47) Hein H, Behnke G, Jorres RA, Magnussen H. The therapeutic effect of theophylline in mild obstructive sleep Apnea/Hypopnea syndrome: results of repeated measurements with portable recording devices at home. *Eur J Med Res* 2000;5:391-9.
 - 48) Pickett CK, Regensteiner JG, Woodard WD, Hagerman DD, Weil JV, Moore LG. Progestin and estrogen reduce sleep-disordered breathing in postmenopausal women. *J Appl Physiol* 1989;66:1656-61.
 - 49) Keefe D, Watson R, Naftolin F. Hormone replacement therapy may alleviate sleep apnea in menopausal women: a pilot study. *Menopause* 1999;6:196-200.
 - 50) Manber R, Kuo TF, Cataldo N, Colrain IM. The effects of hormone replacement therapy on sleep-disordered breathing in postmenopausal women: a pilot study. *Sleep* 2003;26:163-8.
 - 51) Saletu-Zyhlarz G, Anderer P, Gruber G, Mandl M, Gruber D, Metka M, et al. Insomnia related to postmenopausal syn-

- drome and hormone replacement therapy: sleep laboratory studies on baseline differences between patients and controls and double-blind, placebo-controlled investigations on the effects of a novel estrogen-progestogen combination (Climodien, Lafamme) versus estrogen alone. *J Sleep Res* 2003; 12:239-54.
- 52) Block AJ, Wynne JW, Boysen PG, Lindsey S, Martin C, Cantor B. Menopause, medroxyprogesterone and breathing during sleep. *Am J Med* 1981;70:506-10.
 - 53) Cistulli PA, Barnes DJ, Grunstein RR, Sullivan CE. Effect of short-term hormone replacement in the treatment of obstructive sleep apnoea in postmenopausal women. *Thorax* 1994;49:699-702.
 - 54) Polo-Kantola P, Rauhala E, Helenius H, Erkkola R, Irjala K, Polo O. Breathing during sleep in menopause: a randomized, controlled, crossover trial with estrogen therapy. *ACOG Educ Bull* 2003;102:68-75.
 - 55) Hannhart B, Pickett C, Moore L. Effects of estrogen and progesterone on carotid body neural output responsiveness to hypoxia. *J Appl Physiol* 1990;68:1909-16.
 - 56) Arnulf I, Homeyer P, Garma L, Whitelaw WA, Derenne JP. Modafinil in obstructive sleep apnea syndrome: a pilot study in 6 patients. *Respiration* 1997;64:159-61.
 - 57) Kingshott RN, Vennelle M, Coleman EL, Engleman HM, Mackay TW, Douglas NJ. Randomized, doubleblind, 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;163:918-23.
 - 58) Pack AI, Black JE, Schwartz JR, Matheson JK. Modafinil as an adjunct therapy for daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164 (9):1675-81.
 - 59) Black J, Hirshkowitz M. Modafinil for treatment of residual excessive sleepiness in nasal continuous positive airway pressure-treated obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Sleep* 2005;28:464-71.
 - 60) 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;124:2192-9.
 - 61) Heitmann J, Cassel W, Grote L, Bickel U, Hartlaub U, Penzel T, et al. Does short-term treatment with modafinil affect blood pressure in patients with obstructive sleep apnea? *Clin Pharmacol Therapy* 1999;65:328-35.
 - 62) Braver HM, Block AJ. Effect of nasal spray, positional therapy, and the combination thereof in the asymptomatic snorer. *Sleep* 1994;17:516-21.
 - 63) Kiely JL, Nolan P, McNicholas WT. Intranasal corticosteroid therapy for obstructive sleep apnoea in patients with co-existing rhinitis. *Thorax* 2004;59:50-5.
 - 64) Chauncey J, Aldrich M. Preliminary findings in the treatment of obstructive sleep apnea with transtracheal oxygen. *Sleep* 1990;13:167-74.
 - 65) Farney RJ, Walker JM, Cloward TV, Rhondeau S. Sleep-disordered breathing associated with long-term opioid therapy. *Chest* 2003;123:632-9.
 - 66) Landsberg R, Friedman M, Ascher-Landsberg J. Treatment of hypoxemia in obstructive sleep apnea. *Am J Rhinol* 2001;15:311-3.
 - 67) Phillips BA, Schmitt FA, Berry DT, Lamb DG, Amin M, Cook YR. Treatment of obstructive sleep apnea. A preliminary report comparing nasal CPAP to nasal oxygen in patients with mild OSA. *Chest* 1990;98:325-30.