

## 지속적 양압기의 실제 임상 사용

주은연

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과 수면센터

### Positive Pressure Therapy; When CPAP fails, what other PAP modalities are?

Eun Yeon Joo

Department of Neurology, Sleep Center, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Positive airway pressure (PAP) is the treatment of choice for patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea (OSA). PAP can effectively reduce the apnea-hypopnea index and improve subjective and objective sleepiness. Also it can give benefits in sleep quality and quality of life for both the patient and bed partner. Since continuous PAP (CPAP) treatment of OSA was described, additional modes of pressure delivery have been developed (bilevel PAP, autoadjusting PAP, flexible PAP). While none of the variants of PAP improves adherence in unselected patients compared to CPAP, individual patients may respond to a change in pressure mode. Although attended PAP titration remains the standard of practice for selecting a treatment pressure, use of autotitrating PAP devices in the unattended setting can provide an effective titration alternative with careful patient selection and review of titration results. However, despite the increase in PAP treatment options, lack of acceptance and inadequate adherence to PAP therapy remain the major causes of treatment failure. Heated humidification can improve PAP adherence, especially in patients with nasal congestion or dryness.

**Key Words :** Positive airway pressure (PAP), Obstructive sleep apnea (OSA), Continuous PAP (CPAP), Bilevel PAP, Autoadjusting PAP, Flexible PAP

## 서론

1981년 호주의 Dr. Sullivan이 자체 제작한 CPAP을 수면무호흡(obstructive sleep apnea, OSA) 환자에게 치료적 목적으로 적용한 이후,<sup>1</sup> CPAP은 중등도 이상의 OSA 환자의 표준 치료법으로 알려져 왔다. CPAP을 사용함으로써 얻을 수 있는 효과는 분명하나 실제 임상에서는 많은 환자들에서 CPAP의 adherence(=compliance, the extent to

which a person's behavior coincides with the medical or healthy advice)가 시간이 지남에 따라 떨어지는 경우를 많이 본다. 임상에서 적용하고 있는 adequate adherence는 PAP 사용 시간이 하루에 4시간 이상, 전체 사용일수의 70% 이상으로 정하고 있으며,<sup>2,3</sup> non-acceptance rates는 5-50%로 다양하게 보고되고 있으며 평균 20% 정도이다.<sup>2</sup> PAP의 adherence와 tolerance을 높이기 위해 다양한 PAP modalities들이 개발되어 소개되었으며, 현재 임상에서 많이 사용되고 있다. 여기서는 CPAP을 비롯한 다른 PAP modalities의 적응증 및 임상효과에 대해 다루려고 한다.

\* Address of correspondence

Eun Yeon Joo, MD, PhD.

Department of Neurology, Sleep Center,  
Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine  
50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul, 135-710, Korea  
Tel: +82-2-3410-3597 Fax: +82-2-3410-0052  
E-mail: ejoo@skku.edu

## PAP의 적응증

PAP은 중등도 이상의 OSA 환자(AHI  $\geq$  15/시간)들에게 가장 적절한 치료 방법이다.<sup>4,5</sup> Medicare Services에서는 CPAP 치료 기준을 임상 증상유무와 상관없이 AHI가 시간당 15 이상인 환자들에게 적용하기로 결정했다.<sup>6</sup> AHI가 시간당 5 이상이며 15 이하인 환자들에서는 임상증상(주간졸림증, 불면증, 인지기능저하, 감정장애)이나 다른 질환(고혈압, 뇌혈관계 질환의 기왕력, 허혈성 심장질환)이 동반되어야 한다. PAP은 중등도 이상의 OSA 환자들에서 효과적으로 AHI를 시간당 5-10 이하로 줄인다.<sup>4,5</sup> 경구 위약 또는 sham CPAP을 대상으로 한 무작위 조정연구들을 보면, PAP 치료 후 주관적인 주간졸림증(Epworth sleepiness scale)과 객관적인 졸림증(multiple sleep latency test의 평균 수면잠복기)이 유의하게 호전되었다.<sup>7-9</sup> 임상 증상을 동반하는 중등도 미만의 OSA 환자(AHI < 15-30/hr)에서는 PAP 치료로 임상증상은 호전되었으나, adherence가 낮은 경향을 보였다.<sup>10</sup> 반면, 경한 OSA 환자들을 대상으로 한 무작위 조정연구에서는 PAP에 대한 방법적인 문제(경구 위약군이 대조군이거나, 주간졸림증이 거의 없거나 약간 높은 환자들을 대상으로 함)로 인해 결과의 일관성을 갖지 못했다.<sup>11-15</sup> 중등도 이하의 OSA 환자들에서 CPAP과 다른 치료법인 구강내 장치,<sup>16,17</sup> 체위치료,<sup>18</sup> 상기도 수술<sup>19</sup> 효과를 직접 비교한 연구는 많지 않다. 대체적으로 CPAP이 구강 내 장치나, 체위치료보다 AHI를 줄이는 데 더 효과적이었으나,<sup>16,18</sup> 체위치료나 상기도 수술(temperature-controlled radiofrequency tissue ablation on palate and tongue)보다 주간졸림증을 더 호전시키지는 못했다.<sup>18,19</sup> CPAP과 수술은 주간졸림증은 유사하게 호전시켰지만, 24명의 CPAP 사용자 중 9명만이 야간 사용 시간이 4시간 이상이었다.<sup>19</sup>

### PAP Modalities

CPAP은 이미 결정된 일정한 압력을 호기(expiration)와 흡기(Inspiration)시 모두 불어넣어주는 장비이다. 물론 conventional, fixed-pressure CPAP 치료가 대부분의 OSA 환자들에게 효과적이라는 것은 주지의 사실이지만,

상기도의 허탈성(collapsibility)은 하룻밤 동안(예를 들어, 체위의 변화, 음주 여부) 뿐만 아니라, 장기적으로도(체질량 지수의 변화) 가변적일 수 있기 때문에 고정 압력 한가지만 매일 사용한다는 것은 문제점을 내포할 수 있다.

Bilevel PAP은 흡기 시에는 낮은 압력(expiratory positive airway pressure, EPAP) 호기 시에는 좀 더 높은 압력(inspiratory positive airway pressure, IPAP)을 전달한다.<sup>20,21</sup> 호기 호흡을 더 힘들어하는 일부의 환자들은 CPAP보다 Bilevel PAP을 더 잘 견딘다.<sup>20-22</sup> 환기 주기(ventilatory cycle) 내내 같은 압력이 부과되는 CPAP과 달리 bilevel PAP은 흡기 시와 호기 시의 부하 압력을 조절한다. 호기 PAP은 호기의 끝 부분에 발생하는 정적인 상기도 폐쇄(static upper airway occlusion)을 막는 반면, 흡기 PAP은 흡기 시 발생하는 동적인 상기도 폐쇄(dynamic upper airway obstruction)을 예방한다. Bilevel PAP도 fixed-pressure CPAP보다 더 낮은 호기 압력으로도 fixed-pressure CPAP에 비견되게 AHI를 호전시킨다고 보고되었다.<sup>23</sup> 그러나, 전체 OSA 환자들에서 초기 PAP 처방으로 Bilevel PAP이 적절할지에 대한 증거자료는 충분치 않다.<sup>24,25</sup> 몇몇의 증례 연구에서 bilevel PAP이 비만-저환기 증후군(obesity hypoventilation syndrome)과 고탄산 만성 폐쇄성 호흡기 질환 환자(hypercapnic patients with chronic obstructive pulmonary disease)들에게 효과적이라고 보고했지만 대상자가 많지 않았고 장기 관찰 결과가 아니라는 제한점이 있다.<sup>26,27</sup>

Autoadjusting PAP(APAP)은 상기도의 개방(patency)을 유지하기 위한 압력을 실시간으로 제공하도록 고안되었다. 이론적으로는 주어진 시간 동안 가장 낮고도 효과적인 압력을 공급하게 된다. Fixed-pressure CPAP은 가장 허탈성이 큰 상황에서 상기도의 개방을 유지할 수 있는 압력이 밤새 지속되지만, A-PAP은 평균 이하의 압력을 유지하여, 부작용을 줄이고 안락함을 증진시켜, 치료의 adherence를 높인다고 알려져 있다. APAP은 다음의 2가지 목적을 갖는다. (1) autotitrating PAP; attended titration하지 않고도 효과적인 CPAP 압력을 결정하기 위하여, (2) auto-adjusting PAP; 장기간 동안 어떠한 상황에서도 가장 낮고도 효과적인 압력을 전달하기 위하여.<sup>28-30</sup> APAP은 CPAP titration의 수고를 덜어줄 수 있다. APAP 알고리즘은 장

비마다 다르며, 대부분 airflow magnitude, airflow limitation, snoring(vibration), airway impedance에 따라 압력이 변화하도록 설계되었다.<sup>28-30</sup> 압력의 변화는 각성을 유도하지 않도록 미리 정해놓은 가장 낮은 압력과 높은 압력 사이에서 점진적으로 변화하도록 고안된다. 별 다른 호흡의 변화가 없으면, 서서히 압력이 줄어들어 가장 낮게 설정된 압력까지 내려간다. 단, 많은 다른 업체의 장비들은 airflow 변화에 대한 반응이 서로 다를 수 있다.<sup>31</sup> 마스크나 입에서 바람이 새는 것(air leaks)을 수면호흡장애로 오인할 수 있으며, 중추성과 폐쇄성 수면호흡증을 구분할 수 없다는 점은 APAP의 가장 큰 제한점이다.<sup>29</sup>

APAP과 fixed-pressure CPAP를 비교한 연구에서는, A-PAP에서 마스크나 입으로 바람이 새서 불필요하게 압력이 높게 책정되지만 않는다면 AHI의 호전은 거의 비슷하다고 보고했다. APAP과 fixed-pressure CPAP를 비교한 보고에서는 APAP 사용군의 평균 PAP 압력이 현저히 낮고 AHI도 낮지만, 두 군간의 주간졸림증이나, adherence 간에는 차이는 없다고 했다.<sup>32</sup> 그러나 APAP이 fixed-pressure CPAP에 비해 더 우월하지는 않아서 여전히 PAP 치료의 근간은 fixed-pressure CPAP 라고 결론지었다. 다른 유사 임상연구들에서는 위와 동일한 결론에 도달하지는 못했다.<sup>33-38</sup> 향후 전향적인 무작위 연구를 통해 APAP에 효과적이고도 높은 adherence를 보일 수 있는 OSA 세부 환자군을 결정하는 것이 매우 필요하다. 역설적으로 이 연구는 A-PAP이 효과적이지 않은 환자군을 규명해줄 수 있을 것이다. 또한 APAP 유용성 연구는 fixed-pressure CPAP에 적응하지 못하거나, 임상효과가 적은 OSA 환자들에게 큰 도움이 될 것이다.

최근 소개된 autobilevel PAP은 minimum EPAP, maximum IPAP-EPAP difference(minimum, 3 cm H<sub>2</sub>O)과 maximum IPAP을 미리 결정한 상태에서 상황에 따라 EPAP과 IPAP를 조절하게 되는 장비이다. Auto-bilevel PAP이 다른 PAP들에 비해 어떠한 점이 유용한지에 대한 연구결과는 아직 충분치 않지만, bilevel PAP으로 적정 압력을 찾지 못했거나, 높은 압력을 견디지 못하는 환자들에게 도움이 될 수 있다.

Expiratory pressure relief(flexible CPAP)은 Pressure-relief PAP는 fixed-pressure CPAP의 일종으로 호기 동

안 가해지는 PAP의 압력을 약간 낮춰서 환자의 호기 시 부담을 줄이고 adherence를 향상시키고자 개발되었다.<sup>29</sup> 환자의 호기량에 비례하여 압력이 낮춰지다가 호기가 끝나는 시점에서 다시 이전 압력으로 올라간다. C-flex(Respironics; Murrysville, PA)와 EPR(ResMed Corporation; Poway, CA)의 두 종류가 시판되고 있다. C-flex는 settings 1, 2, 3의 순서로 점차 호기 시 압력 감소폭을 증가시키는데, 감소폭은 호기량에 따라 결정되며, 이는 장비 고유의 특허 알고리즘이다. EPR 장비의 setting 1, 2, 3의 순서로 1, 2, 3 cm H<sub>2</sub>O씩 압력이 감소한다고 한다. Flexible PAP은 APAP, bilevel PAP, autobilevel PAP(Respironics) 모두에서 가능하며, flexible bilevel PAP은 흡기 끝-호기 시작 시점에서 압력을 일시적으로 낮춰준다. 전향적 무작위 연구를 보면, pressure-relief CPAP 사용군의 AHI와 수면효율의 호전성과 각성지수의 감소는 fixed pressure CPAP 사용군과 차이가 없었지만, pressure-relief CPAP의 adherence가 더 우월하다고 할 수는 없었다.<sup>39,40</sup> 향후 bilevel PAP이 특히 도움이 될 수 있는 OSA 세부환자군을 찾기 위한 전향적인 무작위 연구가 필요하다.

Adaptive servoventilation(ASV)는 가장 최근에 소개된 장비로 본래 울혈성 심부전을 갖고 있는 환자들의 Cheyne-Stokes central apnea를 치료할 목적으로 개발되었다.<sup>41</sup> Backup rate가 포함된 ASV와 bilevel PAP 장비는 complex sleep apnea(central apnea that persists or appears during a PAP titration) 치료에도 승인되었다. ASV에서는 상기도 개방을 유지하기 위한 EPAP을 미리 결정하며, IPAP-EPAP difference로 최근 환기량 평균치의 90%를 제공하기 위해, 최저와 최고 압력간의 차이를 조정하게 된다. 환기량이 작으면 IPAP-EPAP difference가 증가하고, 환기량이 크면 IPAP-EPAP difference은 감소한다. Backup rate은 중추성 무호흡이 발생할 경우 IPAP/EPAP cycle을 유발시킨다. ASV는 저환기 환자들에게는 처방하지 않으며, EPAP이 매우 높아야 하는 환자에게도 도움이 되지 않는다.

## PAP Humidification

대부분의 PAP 장비에는 heated humidification system

이 내장되어 있다. Heated humidity는 cool humidification보다 더 많은 양의 습기를 전달하여 특히 mouth leak나 nasal congestion이 있는 환자들에게 유용하다. 구 호흡을 하게 되면 장비 내의 습기가 입 밖으로 유출이 되어 비강과 구강의 점막이 말라서 비강저항을 증가시킨다.<sup>42</sup> 마스크내의 습기량이 높이며 mouth leak가 줄어든다고 한다.<sup>43</sup> 가슴의 정도는 사용 중인 환자가 반정량적으로 조절할 수 있다. 가슴기통과 호스를 깨끗하게 유지하는 일이 매우 중요하다. 하지만, 한 연구에서는 가슴이 상기도 감염의 증가와 연관이 있을 수 있음을 보고했다.<sup>44</sup>

### PAP 사용 평가 시 고려할 점

Fixed-pressure CPAP에서 발생한 압력이 마스크를 통해 상기도로 효과적으로 전달되기 위해서는 장비 내부의 저항성을 올릴 수 있는 요인들(긴 호스와 호스 내 액체응결)들을 제거해야 하며, 호흡횟수 및 일회호흡량(tidal volume)과 같은 역학적 요인들도 고려되어야 한다.<sup>45</sup> PAP을 사용 중인 환자가 지속적이거나 반복적으로 증상으로 호소하거나 치료를 불편해 할 경우 다시 한번 위의 요인들을 점검해보아야 한다.

APAP은 실제 임상에서 적용시키기 용이하지 않은 장비이다. 우선 자동적으로 이상 호흡패턴을 발견하여 구분할 수 있는 소프트웨어와 센서가 장비 내에 장착되어야 한다. 또한 A-CPAP은 압력 조절이 필요한 코골이, 수면무호흡, 저호흡, 호흡량 제한(airflow limitation)과 같은 수면관련 호흡장애 사건들(sleep-disordered breathing events)과 압력 조절이 되면 안되는 기침, 한숨, 삼킴, 말, 구호흡, leaks와 수면 중 각성을 유발할 만한 사건들을 구분할 수 있어야 하기 때문이다. 또 다른 어려움은 감지해 낸 다양한 사건들에 따라 적정압력을 맞추는 알고리즘의 문제이다. 아직까지 PAP 치료의 적정 목표가 결정되지 못했다. 많은 APAP 장비 회사들간의 알고리즘 개발은 특허 사항이어서 공개되지 않아 정확한 프로세스를 알 수 없다는 점도 APAP의 제한점이 된다.<sup>46</sup>

## 결론

아직까지 OSA의 가장 대표적이고도 근간이 되는 치료는 PAP이다. OSA 환자들은 CPAP 치료로 도움을 받을 수 있으며, 그 외 A-PAP 치료가 도움이 되는 경우도 있다.

그러나, 호흡계 질환을 갖고 있는 경우, bilevel PAP이 효과적일 수 있다.

PAP 치료는 OSA의 임상증상을 호전시킴과 동시에, 삶의 질을 높일 수 있다. 그러나 무엇보다 성공적인 PAP치료는 adherence를 올리는 데 있으며, 이는 철저한 사전 환자 교육, 사용 중 객관적인 adherence 모니터링, 부작용의 초기 제거, 전화 상담 및 정기적인 외래 방문을 통해 adherence을 높일 수 있다.

## REFERENCES

1. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1:862-865.
2. Engleman HM, Wild MR. Improving CPAP use by patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep Med Rev* 2003;7:81-99.
3. Pépin JL, Krieger J, Rodenstein D, et al. Effective compliance during the first 3 months of continuous positive airway pressure: a European prospective study of 121 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1124-1129.
4. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;342:1887-1892.
5. Tobin MJ. The role of a journal in a scientific controversy. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:511-515.
6. Pepperell JCT, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, Davies RJO. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002;359:204-210.
7. Robinson GV, Smith DM, Langford BA, Davies RJO, Stradling JR. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J* 2006;27:1229-1235.
8. Norman D, Lored JS, Nelesen RA, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Ziegler MG, Dimsdale JE. Effects of continuous positive airway pressure versus supplemental oxygen on 24-hour ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47:840-846.
9. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Martínez I, Villamor

- J. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea--effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled crossover study. *Eur Heart J* 2006;27:1106-1113.
10. Dreyfuss D. Beyond randomized, controlled trials. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:574-578.
  11. Barnes M, McEvoy RD, Banks S, Tarquinio N, Murray CG, Vowles N, Pierce RJ. Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild to moderate obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:656-664.
  12. Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-1535.
  13. Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, Pesek DA, Davison DE, Somers VK. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999;100:2332-2335.
  14. Vasan RS, Massaro JM, Wilson PW, Seshadri S, Wolf PA, Levy D, D'Agostino RB; Framingham Heart Study. Antecedent blood pressure and risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002;105:48-53.
  15. MacMahon S, Peto R, Collins R, Godwin J, MacMahon S, Cutler J, Sorlie P, Abbott R, Collins R, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-774.
  16. Engleman HM, McDonald JP, Graham D, et al. Randomized crossover trial of two treatments for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:855-859.
  17. Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, et al. A randomized crossover study of an oral appliance vs nasal-continuous positive airway pressure in the treatment of mild-moderate obstructive sleep apnea. *Chest* 1996;109:1269-1275.
  18. Jokic R, Klimaszewski A, Sridhar G, et al. Continuous positive airway pressure requirement during the first month of treatment in patients with severe obstructive sleep apnea. *Chest* 1998;114:1061-1069.
  19. Woodson BT, Steward DL, Weaver EM, et al. A randomized trial of temperature-controlled radiofrequency, continuous positive airway pressure, and placebo for obstructive sleep apnea syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:848-856.
  20. Sanders MH, Kern N. Obstructive sleep apnea treated by independently adjusted inspiratory and expiratory positive airway pressures via nasal mask. *Chest* 1990;98:317-324.
  21. Reeves-Hoché MK, Hudgel DW, Meck R, et al. Continuous versus bilevel positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:443-449.
  22. Resta O, Guido P, Picca V, et al. Prescription of nCPAP and nBiPAP in obstructive sleep apnea syndrome: Italian experience in 105 subjects; a prospective two centre study. *Respir Med* 1998;92:820-827.
  23. Sanders MH, Kern N. Treatment of obstructive sleep apnea by using independently adjusted inspiratory and expiratory positive pressure via nasal mask: physiologic and clinical implications. *Chest* 1990;98:317-324.
  24. Reeves-Hoché MK, Hudgel D, Meck R, Zwillich CW. Continuous versus bilevel positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:443-449.
  25. Gay P, Weaver T, Loube D, Iber C. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep* 2006;29:381-401.
  26. Resta O, Guido P, Picca V, Sabato R, Rizzi M, Scarpelli F, Sergi M. Prescription of nCPAP and nBiPAP in obstructive sleep apnoea syndrome: Italian experience in 105 subjects. A prospective two centre study. *Respir Med* 1998;92:820-827.
  27. Schafer H, Ewig S, Hasper E, Luderitz B. Failure of CPAP therapy in obstructive sleep apnoea syndrome: predictive factors and treatment with bilevel-positive airway pressure. *Respir Med* 1998;92:208-215.
  28. Teschler H, Berthon-Jones M, Thompson AB, et al. Automated continuous positive airway pressure titration for obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:734-740.
  29. Berry RB, Parish JM, Hartse KM. The use of autotitrating CPAP for treatment of adults with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2002;25:148-173.
  30. Littner M, Hirshkowitz M, Davila D, et al. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine Practice parameters for the use of auto-titrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep* 2002 15;25:143-147.
  31. Farre R, Montserrat JM, Rigau J, et al. Response of automatic continuous positive airway pressure devices to different sleep breathing patterns: a bench study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:469-473.
  32. Ayas NT, Patel SR, Malhotra A, Schulzer M, Malhotra M, Jung D, Fleetham J, White DP. Auto-titrating versus standard continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Sleep* 2004;27:249-253.
  33. Hukins C. Comparative study of autotitrating and fixed-pressure CPAP in the home: a randomized, single-blind crossover trial. *Sleep* 2004;27:1512-1517.
  34. Senn O, Brack T, Matthews F, Russi EW, Bloch KE. Randomized short-term trial of two autoCPAP devices versus fixed continuous positive airway pressure for the treatment of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1506-1511.
  35. Marrone O, Resta O, Salvaggio A, Giliberti T, Stefano A, Insalaco G. Preference for fixed or automatic CPAP in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2004;5:247-251.
  36. Hussain SF, Love L, Burt H, Fleetham JA. A randomized trial of autotitrating CPAP and fixed CPAP in the treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea. *Respir Med* 2004;98:330-333.

37. Pevernagie DA, Proot PM, Hertegonne KB, Neyens MC, Hoornaert KP, Pauwels RA. Efficacy of flow- vs impedance-guided auto-adjustable continuous positive airway pressure: a randomized crossover trial. *Chest* 2004;126:25-30.
38. Nolan GM, Ryan S, O'Connor TM, McNicholas WT. Comparison of three auto-adjusting positive pressure devices in patients with sleep apnoea. *Eur Respir J* 2006;28:159-164.
39. Nilius G, Happel A, Domanski U, Ruhle KH. Pressure-relief continuous positive airway pressure vs constant continuous positive airway pressure: a comparison of efficacy and compliance. *Chest* 2006;130:1018-1024.
40. Mulgrew AT, Cheema R, Fleetham J, Ryan CF, Ayas NT. Efficacy and patient satisfaction with autoadjusting CPAP with variable expiratory pressure vs standard CPAP: a two-night randomized crossover trial. *Sleep Breath* 2007;11:31-37.
41. Teschler H, Dohring J, Wang YM, et al. Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:614-619.
42. Richards GN, Cistulli PA, Ungar RG, et al. Mouth leak with nasal continuous positive airway pressure increases nasal airway resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:182-186.
43. Martins de Araujo MT, Vieira SB, Vasquez EZ, et al. Heated humidification or face mask to prevent upper airway dryness during continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2000;117:142-147.
44. Sanner BM, Fluerebrock N, Kleiber-Imback A, et al. Effect of continuous positive airway pressure therapy on infectious complications in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2001;68:483-487.
45. Bacon JP, Farney RJ, Jensen RL, Walker JM, Cloward TV. Nasal continuous positive airway pressure devices do not maintain the set pressure dynamically when tested under simulated clinical conditions. *Chest* 2000;118:1441-1449.
46. Brown LK. Autotitrating CPAP: how shall we judge safety and efficacy of a "black box"? *Chest* 2006;130:312-314.