

Usporedba učinkovitosti bimaksilarne protruzijske udlage i uređaja za potpomognuto disanje u kontroli opstruktivne apneje tijekom spavanja

Filipa Špehar¹
Prof. dr. sc. Iva Alajbeg²

[1] Studentica 5. godine Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

[2] Zavod za mobilnu protetiku Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Uvod

Opstruktivna apneja tijekom spavanja (*engl.* OSA - *Obstructive sleep apnea*) predstavlja jedan od najčešćih poremećaja disanja tijekom spavanja iako recentne epidemiološke studije donose vrlo nekonzistentne podatke o njenoj zastupljenosti u općoj populaciji. Prema istraživanju *Abu Salmana i sur.* OSA zahvaća između 9% ženske i 24% muške populacije srednje dobi (1), dok je Wisconsin kohortna studija, jedna od prvih velikih populacijskih studija o prevalenciji OSA-e, pokazala kako od OSA-a pati 4% muškaraca i 2% žena u dobi 30 do 60 godina (2). Bolest je često nedijagnosticirana, što potvrđuje studija *Younga i sur.*, prema kojoj je 82% muške i 93% ženske populacije SAD-a nedijagnosticirano (2). Za OSA-u su karakteristične epizode kratkotrajnih, djelomičnih (hipopneja) ili potpunih prestanaka (apneja) disanja u snu u trajanju od najmanje 10 sekundi. Ove epizode nastaju kao posljedica suženja dišnih puteva, koje može biti posljedica anatomske opstrukcije ili kolapsa (3). Ono po čemu najčešće prepoznamo opstruktivnu apneju pri spavanju je glasno hrkanje i ponekad kratko buđenje iz sna, iako je potrebno naglasiti da većina osoba koje hrču ne pate od opstruktivne apneje.

Klinička slika se može podijeliti na dnevne i noćne simptome, odnosno na simptome koji se javljaju tijekom spavanja. Najčešći simptomi tijekom spa-

vanja su hrkanje te dahtanje uz kratke epizode prestanka disanja, a karakteristični dnevni simptomi su umor, osjećaj nenaspavanosti, jutarnja glavobolja, loša sposobnost koncentracije, promjene raspoloženja, razdražljivost i pojačana dnevna pospanost unatoč odspavanih preporučenih 7 do 9 sati (3).

Dijagnoza OSA-e postavlja se na temelju kliničke slike, anamneze i kliničkog pregleda te uz pomoć upitnika, kojima bolesnici procjenjuju potrebu za spavanjem u različitim situacijama, kao i učestalost te jačinu hrkanja. Dijagnoza se potvrđuje polisomnografijom. Riječ je o metodi koja predstavlja „zlatni standard“ u dijagnostici opstruktivne apneje u spavanju. Njome je omogućeno istovremeno snimanje kardiorespiracijskih, neurofizioloških i drugih signala uz videonadzor bolesnika tijekom cjelonoćnog spavanja.

Prema međunarodnoj klasifikaciji poremećaja spavanja (3) da bi se postavila ova dijagnoza bolesnik treba ukazati na određene znakove/simptome (npr. pospanost, umor, nesanicu, hrkanje, buđenje s osjećajem gušenja i nedostatka zraka) te imati najmanje pet opstruktivskih respiracijskih događaja (opstruktivne i mješovite apneje, hipopneje) tijekom jednog sata spavanja za vrijeme provođenja polisomnografije.

Indeks apneje/hipopneje (*engl.* AHI - *apnea hypopnea index*) koristi se kao glavni parametar za određivanje teži-

ne bolesti. Apneja/hipopneja indeks se matematički računa kao broj apneja + hipopneja / ukupno vrijeme spavanja (u satima). Vrijednosti indeksa od 5 do 14,9 definiraju blagi, vrijednosti od 15 do 29,9 predstavljaju srednji, dok sve vrijednosti iznad 30 ukazuju na teški oblik OSA-e (3).

Tipičnim pacijentom s OSA smatra pretila muška osoba s većom vratnom cirkumferencijom (4).

Gozal i sur. (5) naglašavaju da je većina pacijenata s OSA-om ujedno i pretila, što u kombinaciji dovodi do ozbiljnih posljedica poput povećanog rizika za kardiovaskularne (npr. hipertenzija, koronarna arterijska bolest, fibrilacija atrijska, kongestivno zatajenje srca, moždani udar) te neurobihevijske komplikacije (kognitivna disfunkcija ili poremećaji raspoloženja). Osim srčanih te neuralnih komplikacija, najčešća endokrinološka komplikacija je razvoj inzulinske rezistencije, koja posljedično dovodi do povećanog mortaliteta (6, 7, 8). Liječenje OSA-e potrebno je najprije usmjeriti na kontroliranje čimbenika rizika (pretilosti, konzumacije alkohola i sedativa te loše kontrolirane kronične bolesti), higijenu spavanja i eventualnu promjenu položaja pri spavanju, pri čemu je najlošiji nalaz najčešće povezan sa spavanjem na leđima pa se zato pacijentima savjetuje spavanje u bočnom položaju (9).

Terapija izbora za bolesnike s teškim

oblikom apneje (AHI > 30) je CPAP uređaj (engl. CPAP- continuous positive airway pressure), odnosno uređaj za potpomognuto disanje kontinuiranim pozitivnim tlakom u gornjim dišnim putovima, dok se za blage i umjerene oblike apneje preporučuje bimaksilarna udloga koja protrudira donju čeljust (engl. MAD- mandibular advancement device) kao jednakovrijedna u prvoj liniji simptomatickog liječenja (10). Dosadašnje znanstvene spoznaje pokazuju da je CPAP uređaj najučinkovitija opcija u liječenju apneje, dok su oralne naprave, osobito bimaksilarna protruzijska udloga, češći terapijski izbor u pacijenata s blažim oblicima OSA-e (AHI 5-30) (11).

CPAP uređaj

Učinkovitost terapije CPAP uređajem često ovisi o suradljivosti pacijenta, koja je definirana brojem sati koje pacijent provede koristeći CPAP uređaj tijekom spavanja (12). Dobra suradljivost podrazumijeva upotrebu CPAP uređaja minimalno četiri sata tijekom spavanja, što doprinosi poboljšanom subjektivnom doživljaju naspavanosti, dok je upotreba CPAP uređaja šest sati svake noći potrebna kako bi se poboljšala dnevna funkcionalnost pojedinca (13). Prilagodba bolesnika na spomenuti uređaj je često problematična te, prema studijama, iznosi od 46 do 53%

(8,9). Najznačajniji čimbenici povezani s lošom bolesnikovom prilagodbom na CPAP uređaj su: nizak indeks apneje/hipopneje, nenaspavanost, nelagoda u području nazofarinksa te nedostatak subjektivnog poboljšanja kvalitete sna (14-17).

Bimaksilarna protruzijska udloga

U pacijenata koji ne podnose terapiju CPAP uređajem kao alternativna metoda liječenja može se koristiti bimaksilarna protruzijska udloga koja pomiče donju čeljust u protruzijski položaj, a koja se, prema nekim istraživanjima, pokazala uspješnom čak i u osoba s teškim oblikom OSA-e (13,18). Bimaksilarna protruzijska udloga djeluje na principu dilatacije faringealnog zračnog prostora, posebice lateralnog segmenta (19, 20, 21). Riječ je o napravi koju izrađuje stomatolog na temelju individualnog otiska gornje i donje čeljusti bolesnika, a koja djeluje na principu pomaka donje čeljusti prema naprijed, čime se prema naprijed pomiče i baza jezika (Slika 1 i Slika 2). Uspoređujući bimaksilarnu protruzijsku udlogu s CPAP uređajem, udloga se pokazala manje učinkovitom u smanjenju apneja/hipopneja indeksa, ali jednako uspješnom u postizanju dnevne budnosti (pozornosti) pacijenta, unaprjeđenju kvalitete života pacijenta te u održavanju fiziološkog krvnog tlaka (18, 22, 23). Pacijenti lakše prihvaća-

ju udlogu, posebice zbog jednostavnosti upotrebe, dok uglavnom pokušavaju izbjeći CPAP uređaj, koji ima mnoge nedostatke poput glomaznosti, bučnosti i otežane mobilnosti (24).

Liu H-W i sur. u svom su istraživanju (25) koristili bimaksilarnu protruzijsku udlogu napravljenu na principu monobloka, s akrilatnom pločicom koja je služila kao podupirač jezika, te su tako dizajniranu udlogu nazvali t-MAD (engl. tongue-backing mandibular advancement device). Udloga je napravljena u položaju koji je iznosio 75% položaja maksimalne protruzije, s razmakom između incizalnih rubova gornjih i donjih sjekutića od 5 mm. Pokazalo se da tako oblikovana udloga značajno povećava ukupni volumen gornjeg dišnog prostora. Uspoređujući tu udlogu s onom načinjenom u neutralnoj poziciji ili s udlagom napravljenom u položaju koji je iznosio 50% maksimalne protruzije, a koja zahtijeva 10 mm razmaka između bridova donjih i gornjih sjekutića, pokazalo se da je udloga napravljena u položaju koji iznosio 75% maksimalne protruzije učinkovitija (26, 27). U navedenim su studijama pacijenti subjektivno procjenjivali učinkovitost udloga i to prema broju sati provedenih s udlagom tijekom spavanja (25, 26, 27). Različite studije navode različite podatke o učinkovitosti bimaksilarnih protruzijskih udloga pa se njihova uspješnost može



Slika 1. Određivanje protruzijskog položaja donje čeljusti uz pomoć plastične mjerke (Ljubaznošću prof. dr. sc. Ive Alajbeg)



Slika 2a. Individualna prilagodljiva bimaksilarna udloga koja pomiče donju čeljust u protruzijski položaj (Silensor-sl, ERKODENT Erich Kopp GmbH, Pfalzgrafenweiler, Njemačka) (Ljubaznošću prof. dr. sc. Ive Alajbeg)



Slika 2b. Pacijent s bimaksilarnom protruzijskom udlagom (Silensor-sl) u ustima (Ljubaznošću prof. dr. sc. Ive Alajbeg)

grubo procijeniti na 47,7% do 75,0% (28).

Kombinacije terapije CPAP uređajem i bimaksilarnom protruzijskom udlagom

U liječenju opstruktivne apneje spominje se i kombinacija dvaju terapija (engl. CT – combination therapy), CPAP uređajem i bimaksilarnom protruzijskom udlagom, koja se primjenjuje u pacijenata s OSA-om koji su intolerantni na visok pozitivni tlak proizveden CPAP uređajem kao i u onih pacijenata koji ne reagiraju na terapiju isključivo s bimaksilarnom protruzijskom udlagom. U istraživanju *El-Solh i sur.* (29) proučavana je učinkovitost ove vrste terapije tijekom perioda od tri dana. Studija je obuhvatila ispitanike s blagim i srednjim oblikom OSA-e (AHI 6-21/sat) te ispitanike s teškim oblikom OSA-e (AHI 30-55/sat). Udlaga za kontrolu apneje, korištena u ovom istraživanju, napravljena je u položaju koji je iznosio 65% maksimalne protruzije. Rezultati su pokazali da je kombinacija terapija bila jednako učinkovita u smanjenju apneja/hipopneja indeksa kao i CPAP uređaj koji se koristio samostalno. No navedena retrospektivna studija ne pruža podatke o dugotrajnijim učincima ove terapije budući da su pacijenti praćeni tijekom svega 3 dana, a uz to obuhvatila je ispitanike koji su se razlikovali s obzirom na stupanj apneja/hipopneja indeksa, kao i prema subjektivnim nuspojavama (netolerantni pozitivni tlak) (29). U studiji, koja je uspoređivala učinak kombinacijske terapije s konvencionalnom terapijom CPAP uređajem zaključeno je da nema statističke razlike u učinkovitosti između dviju terapija. Kombinacijska terapija je uključivala CPAP uređaj s udlagom napravljenom u položaju 70% maksimalne protruzije, dok je konvencionalna terapija podrazumijevala korištenje samo CPAP uređaja. U slučajevima u kojima je CPAP uređaj samostalno korišten za liječenje OSA-e procjenjivala se kvalite-

ta sna na temelju rezidualnog indeksa apneje/hipopneje. To je vrijednost koja se matematički računa prema formuli u kojoj se u brojniku zbraja vrijednost AHI kad pacijent ne koristi CPAP uređaj s vrijednosti AHI kad ga koristi, što se u konačnici podijeli s brojem sati spavanja. Ova je studija pokazala da nema značajne objektivne razlike u učinkovitosti uspoređivanih terapija, dok subjektivna razlika postoji, jer je pacijentima prihvatljivija kombinacijska terapija, prije svega jer je ugodnija za korištenje, a može biti dobra alternativa konvencionalnoj CPAP terapiji (30).

Nuspojave bimaksilarne protruzijske udlage

Aoben Chen i sur. su u retrospektivnoj studiji, koja je obuhvaćala 318 pacijenata s opstruktivnom apnejom liječenih bimaksilarnom protruzijskom udlagom, u više od 50% slučajeva zabilježili nuspojave, a one su najčešće su bile vezane uz pojavu simptoma temporomandibularnih poremećaja. Uz problem s temporomandibularnim zglobovima, pacijenti su se žalili na hipersalivaciju, dentalnu osjetljivost te smetnje u okluziji. Zaključak istraživanja o učinkovitosti bimaksilarne protruzijske udlage u liječenju pacijenata s teškim oblicima OSA-e (AHI > 30) jest da je udlaga zadovoljavajuća alternativa terapiji CPAP uređajem, no nuspojave terapije udlagom su vrlo česte te su u jednom od deset slučajeva dovele do prekida terapije (31).

Dostupna literatura pokazuje da je uspješnost terapije bimaksilarnom protruzijskom udlagom veća ukoliko pacijent ima niži indeks tjelesne mase, ženskog je spola te ima manji opseg vrata (32, 33, 34, 35, 36). U studiji *Marklunda i sur.* (33) bolesnici su koristili bimaksilarnu protruzijsku udlagu napravljenu položaju koji je iznosio 60% položaja maksimalne protruzije. Pacijentima je omogućen period od dva tjedna kako bi se privikli na udlagu,

nakon čega su je pomicali za 0,1 – 0,2 mm prema naprijed te nakon 2-3 dana procjenjivali učinak. Taj su postupak ponavljali do postizanja subjektivno zadovoljavajućeg rezultata ili pojave nekih nuspojava. Od ukupno 619 pacijenata njih 24% je prekinulo liječenje bimaksilarnom protruzijskom udlagom unutar godinu dana, a razlozi koje su navodili bili su neudobnost udlage i pojačana salivacija tijekom nošenja udlage. Autori zaključuju da je bimaksilarna protruzijska udlaga indicirana primarno ženama, jer je kod njih terapijski uspjeh bio veći, muškarcima s apneja/hipopneja indeksom < 10 kao i pacijentima koji hrču no ne boluju od OSA-e.

Nuspojave CPAP uređaja


Unatoč mnogim alternativnim terapijama koje se koriste u pacijenata koji loše podnose CPAP uređaj, on se ipak se smatra zlatnim standardom u liječenju OSA-e (36, 37). Riječ je o uređaju za potpomognuto disanje, koje se provodi po principu da pozitivni tlak ispunjava gornje dišne puteve tijekom udisaja i izdisaja, čime smanjuje rizik kolabiranja gornjih dišnih puteva, a time se posljedično smanjuje incidencija apneje i hipopneje (38, 39, 40). Iako CPAP uređaj omogućuje pacijentu bolju kvalitetu sna, koja se povećava proporcionalno vremenu korištenja, pacijenti ga često loše podnose (39, 40, 41). Uspješnost terapije provedene CPAP uređajem, koja je definirana kao vrijeme koje bolesnik provede koristeći CPAP uređaj, kreće se u rasponu od 5 do 50% (39, 40). Čimbenici koji smanjuju uspješnost terapije CPAP uređajem su teži oblici OSA-e, nesuradljivost pacijenta s posebnim naglaskom na nuspojave vezane uz korištenje maske (42, 43). Najčešće nuspojave vezane uz korištenje oronazalne maske su njeno propuštanje, nakon čega slijedi pojava subjektivnog osjećaja suhoće usta – kserostomije. Rjeđe nuspojave su suhoća nosne sluznice, dok se istodobno neki pacijenti žale na pojačanu nosnu sekreciju, crvenilo i svrbež

očiju, bol i težina tijekom nošenja maske te buku koju proizvodi uređaj (43).

Zaključak

Opstruktivska apneja je poremećaj disanja tijekom spavanja koji uzrokuje opstrukciju i kolaps dišnih puteva, no često ostaje nedijagnosticirana i neprepoznata. Glavni parametri koji usmjeravaju kliničara prema odgovarajućem obliku terapije su indeks apneje/hipopneje te suradljivost pacijenta. Uvriježen je stav da se blage i srednje vrijednosti indeksa apneje/hipopneje mogu

se liječiti bimaksilarnom protruzijskom udlagom, koja se pokazala uspješnijom u žena i muškaraca s nižim vrijednostima ovog indeksa. Za teške oblike opstruktivske apneje tijekom spavanja indicirana je terapija CPAP uređajem, koji unatoč brojnim prigovorima pacijenata još uvijek predstavlja zlatni standard u liječenju OSA-e. Unatoč poznatim rizičnim faktorima i komorbiditetima svijest o ozbiljnosti OSA-e u populaciji je vrlo slabo razvijena. Dosađanje znanstvene spoznaje o liječenju ovih bolesnika često donose nekonzi-

stentne podatke. Stoga bi u budućnosti trebalo težiti osvješćivanju težine ove bolesti u populaciji, dok bi dobro koncipirana znanstvena istraživanja trebala doprinijeti novim, kvalitetnim spoznajama o učinkovitosti terapije i dugotrajnosti terapijskog učinka. 

LITERATURA

- Salman LA, Shulman R, Cohen JB. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Curr Cardiol Rep.* 2020 Jan 18;22(2):6. doi: 10.1007/s11886-020-1257-y. PMID: 31955254.
- Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, Stubbs R, Hla KM. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep.* 2008 Aug;31(8):1071-8. PMID: 18714778; PMCID: PMC2542952.
- Rundo JV. Obstructive sleep apnea basics. *Cleve Clin J Med.* 2019 Sep;86(9 Suppl 1):2-9. doi: 10.3949/ccjm.86.s1.02. PMID: 31509498.
- 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(9464):1046-53. Epub 2005/03/23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71141-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71141-7) PMID: 15781100.
- Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea: oxidative stress, inflammation, and much more. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177(4):369-75. Epub 2007/11/03. PMID: 200608-1190PP [pii] <https://doi.org/10.1164/rccm.200608-1190PP> PMID: 17975198
- Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet.* 2009;373 (9657):82-93
- Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation.* 2010;122 (4):352-360.
- Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, Anderson CS, Rodgers A, Perkovic V, et al. Association of positive airway pressure with cardiovascular events and death in adults with sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2017;318:156-66
- Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest.* 2014 Nov;146(5):1387-94.
- 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 (6):711-9. Epub 2007/06/22. PMID: 17580592; PubMed Central PMCID: PMC1978355.
- Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA, Mihailidou AS, Srinivasan VK, Yee BJ, Marks GB, Cistulli PA. Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Apr 15;187(8):879-87. doi: 10.1164/rccm.201212-2223OC. PMID: 23413266.
- Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of an American Academy of Sleep Medicine task force. *Sleep.* 1999;22 (5):667-689.
- Barbe F, Mayoralas LR, Duran J, Masa JF, Maimo A, Montserrat JM, et al. Treatment with Continuous Positive Airway Pressure Is Not Effective in Patients with Sleep Apnea but No Daytime Sleepiness. *Annals of Internal Medicine.* 2001; 134(11):1015-23. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-11-200106050-00007> PMID: 11388814
- Liu HW, Chen YJ, Lai YC, Huang CY, Huang YL, Lin MT, Han SY, Chen CL, Yu CJ, Lee PL. Combining MAD and CPAP as an effective strategy for treating patients with severe sleep apnea intolerant to high-pressure PAP and unresponsive to MAD. *PLoS One.* 2017 Oct 26;12(10):e0187032. doi: 10.1371/journal.pone.0187032. Erratum in: *PLoS One.* 2018 Apr 19;13(4):e0196319. PMID: 29073254; PMCID: PMC5658160.
- Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, Danese E, Montagnana M, Guidi GC, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2014; 145(4):762-71. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1115> PMID: 24077181.
- Weaver TE, Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Chugh DK, Maislin G, et al. Night-to-night variability in CPAP use over the first three months of treatment. *Sleep.* 1997; 20(4):278-83. Epub 1997/04/01. PMID: 9231953.
- Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Smith PL, Schwartz AR, Schubert NM, et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. The American review of respiratory disease. 1993; 147(4):887-95. Epub 1993/04/01. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/147.4.887> PMID: 8466125.
- Sutherland K, Vanderveken OM, Tsuda H, Marklund M, Gagnadoux F, Kushida CA, et al. Oral Appliance Treatment for Obstructive Sleep Apnea: An Update. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine.* 2014; 10(2):215-27. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3460> PMID: 24533007; PubMed Central PMCID: PMC3899326.
- Ramar K, Dort LC, Katz SG, Lettieri CJ, Harrod CG, Thomas SM, et al. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine.* 2015. Epub 2015/06/23. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4858> PMID: 26094920.
- Kato J, Isono S, Tanaka A, Watanabe T, Araki D, Tanzawa H, et al. Dose-dependent effects of mandibular advancement on pharyngeal mechanics and nocturnal oxygenation in patients with sleep-disordered breathing. *Chest.* 2000; 117(4):1065-72. PMID: 10767241.
- Walker-Engstrom ML, Ringqvist I, Vestling O, Wilhelmsson B, Tegelberg A. A prospective randomized study comparing two different degrees of mandibular advancement with a dental appliance in treatment of severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2003; 7(3):119-30. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1115>

- org/10.1007/s11325-003-0119-3 PMID: 14569523.
22. Gotsopoulos H, Chen C, Qian J, Cistulli PA. Oral Appliance Therapy Improves Symptoms in Obstructive Sleep Apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002; 166(5):743–8. <https://doi.org/10.1164/rccm.200203-208OC> PMID: 12204875
 23. Marklund M, Franklin KA, Sahlin C, Lundgren R. The effect of a mandibular advancement device on apneas and sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1998; 113(3):707–13. <https://doi.org/10.1378/chest.113.3.707> PMID: 9515847
 24. Park P, Jeon HW, Han DH, et al. Therapeutic outcomes of mandibular advancement devices as an initial treatment modality for obstructive sleep apnea. *Medicine (Baltimore)*. Baltimore (MD). 2016;95(46):e5265.
 25. Liu H-W, Chen Y-J, Lai Y-C, Huang C-Y, Huang Y-L, Lin M-T, et al. Combining MAD and CPAP as an effective strategy for treating patients with severe sleep apnea intolerant to high-pressure PAP and unresponsive to MAD. *Kou YR, editor. PLoS ONE*. 2017 Oct 26;12(10):e0187032.
 26. Aarab G, Lobbezoo F, Hamburger HL, Naeije M. Effects of an oral appliance with different mandibular protrusion positions at a constant vertical dimension on obstructive sleep apnea. *Clinical oral investigations*. 2010; 14(3):339–45. 17Epub 2009/06/19. <https://doi.org/10.1007/s00784-009-0298-9> PMID:19536571.
 27. Walker-Engstrom ML, Ringqvist I, Vestling O, Wilhelmsson B, Tegelberg A. A prospective randomized study comparing two different degrees of mandibular advancement with a dental appliance in treatment of severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2003; 7(3):119–30. <https://doi.org/10.1007/s11325-003-0119-3> PMID: 14569523
 28. Kushida CA, Morgenthaler TI, Littner MR, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, et al. Practice parameters for the treatment of snoring and Obstructive Sleep Apnea with oral appliances: an update for 2005. *Sleep*. 2006; 29(2):240–3. PMID: 16494092.
 29. El-Solh AA, Moitheennazima B, Akinnusi ME, Churder PM, Laforanara AM. Combined oral appliance and positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea: a pilot study. *Sleep Breath*. 2011; 15 (2):203–8. <https://doi.org/10.1007/s11325-010-0437-1> PMID: 21063793
 30. de Vries GE DM, Hoekema A, Kerstjens HA, Wijkstra PJ. Continuous positive airway pressure and oral appliance hybrid therapy in obstructive sleep apnea: patient comfort, compliance, and preference: a pilot study. *Journal of Dental Sleep Medicine*. 2016; 3(1):6.
 31. Aoben Chen, Maud S. Burger, Margriet A.W.J. Rietdijk-Smulders & Frank W.J.M. Smeenk (2020): Mandibular advancement device: Effectiveness and dental side effects. A real-life study, CRANIO®, DOI: 10.1080/08869634.2019.1708610
 32. Lee CH, Jung HJ, Lee WH, et al. The effect of positional dependency on outcomes of treatment with a mandibular advancement device. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;138(5):479–483
 33. Marklund M, Stenlund H, Franklin KA. Mandibular advancement devices in 630 men and women with obstructive sleep apnea and snoring: tolerability and predictors of treatment success. *Chest*. 2004;125 (4):1270–1278.
 34. Wang TC, Tsou YA, Wu YF, et al. Treatment success with titratable thermoplastic mandibular advancement devices for obstructive sleep apnea: a comparison of patient characteristics. *Ear Nose Throat J*. 2017;96(3): E25–E32.
 35. Chung JW, Enciso R, Levendowski DJ, et al. Treatment outcomes of mandibular advancement devices in positional and nonpositional OSA patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;109 (5):724–731.
 36. Palotie T, Riekkii S, Makitie A, et al. The effect of mandible advancement splints in mild, moderate, and severe obstructive sleep apnea—the need for sleep registrations during follow up. *Eur J Orthod*. 2016; 39(5): 497–501.
 37. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, et al. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3: CD001106.
 38. Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, Bloxham T, George CFP, Greenberg H, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep*. 2007;30:711–9.
 39. . Shapiro GK, Shapiro CM. Factors that influence CPAP adherence: an overview. *Sleep Breath*. 2010;14:323–35.
 40. Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, Ofer D, Richards KC, Weaver TE. A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep Med Rev*. 2011;15:343–56.
 41. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimof RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American academy of sleep medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med*. 2019;15:301–34
 42. Borel JC, Tamisier R, Dias-Domingos S, Sapene M, Martin F, Stach B, et al. Type of mask may impact on continuous positive airway pressure adherence in apneic patients. *PLoS ONE*. 2013;8:e64382.
 43. Rotty, MC., Suehs, C.M., Mallet, JP. et al. Mask side-effects in long-term CPAP-patients impact adherence and sleepiness: the InterfaceVent real-life study. *Respir Res* 22, 17 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01618-x>