

La ventilazione meccanica non invasiva nel trattamento domiciliare della broncopneumopatia cronica ostruttiva

Raffaele Scala

Riassunto. Poiché l'ipercapnia costituisce un indice prognostico negativo nella broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) stabile, da due decenni viene studiata la possibilità di applicare la ventilazione meccanica non invasiva (NIV) nel trattamento domiciliare dei pazienti con BPCO con ritenzione di CO₂. I presupposti fisiopatologici di tale impiego sono il riposo dei muscoli respiratori e/o l'aumentata chemiosensibilità dei centri respiratori. Per la sua scarsa tollerabilità, la NIV a pressione negativa è stata soppiantata dalla tecnica a pressione positiva. I risultati scarsamente incoraggianti e non univoci dei pochi studi controllati disponibili non consentono di fornire linee-guida sull'uso domiciliare della NIV nella BPCO. L'autore suggerisce, onde evitare inutili sprechi di risorse, che l'impiego della NIV nella BPCO stabile vada riservato a casi selezionati (significativa ipercapnia, frequenti desaturazioni notturne e/o disturbi respiratori sonno-correlati e/o ospedalizzazioni), una volta dimostrata la sua compliance ed efficacia.

Parole chiave. Broncopneumopatia cronica ostruttiva, insufficienza respiratoria cronica, ventilazione meccanica non invasiva a pressione negativa, ventilazione meccanica non invasiva a pressione positiva.

Summary. *Non invasive mechanical ventilation in the domiciliary treatment of chronic obstructive pulmonary disease.*

Since hypercapnia is a negative prognostic index in stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD), the chance of applying non invasive ventilation (NIV) to COPD with CO₂ retention has been investigated for the two last decades. Patho-physiologic basis of its employ are resting of respiratory muscles and/or resetting of respiratory centres. Due to its poor tolerability, negative pressure NIV has been taken over by positive pressure technique. As the results of the few available controlled studies aren't enthusiastic and univocal, it's not possible to draw guidelines about the domiciliary use of NIV in COPD. In conclusion, the author suggests that, in order to avoid useless waste of resources, the application of NIV to stable COPD should be reserved to very selected cases (significant hypercapnia, frequent nocturnal desaturations and/or sleep disordered breathing and/or hospital admissions) if its compliance and effectiveness are demonstrated.

Key words. Chronic obstructive pulmonary disease, chronic respiratory failure, non invasive negative pressure ventilation, non invasive positive pressure mechanical ventilation.

Introduzione

Negli ultimi decenni, la diffusa applicazione di tecniche di ventilazione meccanica non invasiva (NIV) nell'insufficienza respiratoria acuta (IRA) ha evidenziato l'efficacia della NIV a pressione positiva (NIVPP) nel ridurre l'intubazione endotracheale, la mortalità e la degenza in pazienti con gravi esacerbazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva

(BPCO)¹. Dati incoraggianti sono anche emersi riguardo alla NIV a pressione negativa (NIVPN)². Nel campo dell'insufficienza respiratoria cronica (IRC), la NIVPP notturna ha chiari benefici nei disordini restrittivi muscolo-scheletrici e neuromuscolari; invece, è ancora controversa l'utilità della NIV nella BPCO stabile non controllata dall'ossigenoterapia domiciliare a lungo termine (LTOT) e dalla terapia medica²⁻⁴.

Razionale della ventilazione meccanica non invasiva nella BPCO

Tra i numerosi scopi della NIV nell'insufficienza respiratoria cronica da BPCO (tabella 1), quello più importante è probabilmente il controllo dell'ipercapnia, che rappresenta un marcatore predittivo di ricovero in terapia intensiva e di mortalità⁵⁻⁸. Nei pazienti con BPCO con ipercapnia stabile è stato proposto l'uso della NIV notturna, i cui vantaggiosi effetti sui gas ematici diurni e sui sintomi da ipercapnia sono noti nella IRC da cause restrittive²⁻⁴.

Tabella 1. - Finalità della NIV domiciliare nella BPCO.

- migliorare gli scambi gassosi
- “scaricare” i muscoli inspiratori
- controllare l'ipoventilazione notturna
- migliorare la performance fisica
- migliorare la durata e la qualità del sonno
- migliorare la durata e la qualità della vita
- ridurre il numero di ricoveri per esacerbazione
- avere una buona tollerabilità

Due sono le teorie prese in considerazione per spiegare come la NIV possa agire sull'ipercapnia nella BPCO stabile grave.

La teoria della fatica muscolare respiratoria cronica (FMRC) postula che la NIV, mettendo a riposo i muscoli respiratori, abbia un effetto benefico sugli scambi gassosi⁹. Nella BPCO l'iperinsufflazione pone il diaframma in condizione di svantaggio meccanico di fronte all'incrementato carico elastico, resistivo e soglia fornito dalla pressione positiva di fine espirazione intrinseca²⁻⁴. Tale sbilanciamento forza-carico determinerebbe la FMRC. Alcuni studi hanno dimostrato che l'uso intermittente della NIV sia a pressione positiva che negativa migliora forza e resistenza dei muscoli respiratori nei pazienti affetti da BPCO con IRC¹⁰⁻¹⁵. Tuttavia, differentemente da quanto avviene nell'IRA, la teoria della FMRC nella BPCO stabile non è facilmente dimostrabile, per vari motivi. *In primis*, non esistono test affidabili per lo studio della FMRC; la stessa massima pressione inspiratoria (MIP) è influenzata dall'“effetto di apprendimento”³. In secondo luogo, non è noto se la migliore performance dei muscoli respiratori sia la causa o la conseguenza del miglioramento dei gas ematici in corso di NIV, dato che l'ipercapnia deprime la pompa ventilatoria^{2,11,16-18}. In terzo luogo, alcuni studi hanno riportato nessun effetto della NIV sui muscoli respiratori¹⁸⁻²⁰. Infine, non è chiaro se i broncopneumopatici cronici stabili possano avere FMRC²¹, in quanto il diaframma funziona meglio nei BPCO normocapnici rispetto ai soggetti normali²² e può adattarsi alla fatica²³.

La seconda teoria propone che la NIV notturna aumenti la chemiosensibilità centrale alla CO₂ mediante il controllo dell'ipoventilazione alveola-

re²⁻⁴. La riduzione del tono muscolare delle vie aeree superiori e dell'attività dei muscoli inspiratori non-diaframmatici nelle fasi profonde del sonno, specie nella fase REM, favoriscono l'ipoventilazione notturna^{2,24-27}. L'aumento compensatorio dei livelli sierici di bicarbonato desensibilizza il centro respiratorio alla CO₂, con ipoventilazione diurna e innesco di un circolo vizioso (figura 1).

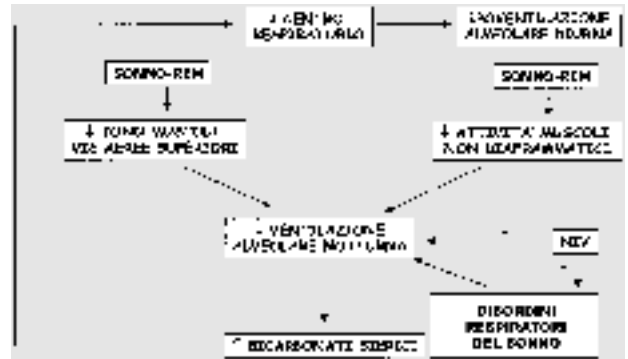


Figura 1. Ipotesi delle azioni della NIV nella BPCO stabile.

La frequente coesistenza nella BPCO di disturbi respiratori correlati al sonno (SDB) può peggiorare la ritenzione di CO₂ notturna^{25,27}. Con il controllo dell'ipoventilazione, la NIV notturna potrebbe riequilibrare il centro respiratorio riducendo la capnia^{2,24,25}. È stato riportato un deterioramento della saturazione ossiemoglobinica (SaO₂), della qualità del sonno e dei sintomi diurni senza peggioramento della MIP e della capacità vitale (CV) dopo temporanea interruzione della NIVPP nella IRC su base restrittiva^{28,29}. Il controllo dell'ipercapnia è stato dimostrato anche con l'impiego diurno della NIVPP³⁰.

L'aumento della PaO₂ diurna in corso di NIV notturna nei BPCO stabili è secondario al rialzo della PaO₂ notturna per miglioramento del gradiente alveolo-arterioso di O₂, della compliance toraco-polmonare, della forza dei muscoli respiratori e del drive centrale e per riduzione del consumo di O₂^{14,17,25,31}.

Sebbene il miglioramento di gas ematici diurni sia considerato il principale marcatore di successo della NIV domiciliare, molti malati di BPCO riferiscono un senso di benessere ed una migliore qualità del sonno anche senza significative modifiche gasanalitiche². Rispetto ai soggetti normali, i BPCO, specie se portatori di SDB, hanno una riduzione del tempo totale e della qualità del sonno con accorciamento della fase REM a causa dei numerosi risvegli indotti da desaturazioni notturne, parzialmente controllabili dalla sola LTOT²⁶. La NIVPP notturna può prevenire gli episodi di SDB, migliorando durata e efficienza del sonno^{32,33}, pur senza effetto sugli scambi gassosi³⁴.

La ventilazione meccanica non invasiva a pressione negativa nella BPCO stabile

Agli inizi degli anni '80, allo scopo di verificare l'ipotesi della FMRC⁹, Braun e coll. hanno trattato 16 pazienti con BPCO grave con wrap ventilation ("poncho": un tipo di NIVPN) [5 ore/die per 5 mesi], dimostrando un miglioramento della CV, della MIP, della massima pressione espiratoria (MEP) e della PaCO₂ diurna in respiro spontaneo, ma non del volume espiratorio massimo nel primo secondo (FEV1). Quattro successivi studi controllati hanno documentato che un periodo di 3-6 ore/die di NIVPN per 3-7 giorni mette a riposo i muscoli respiratori con riduzione del segnale elettromiografico del diaframma, miglioramento di MIP, MEP e PaCO₂ diurna^{10,12,13,35}. Tuttavia, la breve durata di questi lavori limita la diffusa applicazione della NIVPN nella BPCO. L'unico studio favorevole a lungo termine, non controllato, con esito positivo è quello di Gutierrez e coll.¹⁷, che hanno applicato la metodica per 8 ore/die una volta a settimana per 4 mesi in 5 pazienti BPCO stabili. Nonostante questi iniziali risultati incoraggianti, successivi studi controllati e a lungo termine hanno portato a esiti sfavorevoli. Celli e coll.²⁰ hanno randomizzato 16 pazienti ospedalizzati a ricevere NIVPN (5 ore/die) + riabilitazione (9 casi) o solo riabilitazione (7 controlli) per 3 settimane. Nonostante che i gas ematici diurni e la resistenza dei muscoli respiratori migliorassero in tutti i pazienti, nessun parametro differiva tra i due gruppi e la maggioranza dei BPCO non ha voluto continuare la NIVPN dopo lo studio. In un trial incrociato di 3-6 mesi condotto su 20 pazienti, Zibrak e coll.¹⁹ non hanno evidenziato alcun miglio-

ramento dei gas ematici diurni, MIP, funzione polmonare, resistenza muscolare, con la NIVPN (4 ore/die) più terapia convenzionale. Inoltre la NIVPN è stata scarsamente tollerata (11 abbandoni; scarso uso del ventilatore in 8 casi) e ha negativamente interferito sul sonno. Nel più grande trial controllato sulla NIVPN¹⁸, 184 pazienti sono stati randomizzati a usare il "poncho" o una ventilazione simulata. Nonostante una riduzione di circa il 50% del segnale elettromiografico del diaframma durante NIV, nessun miglioramento in termini di scambi gassosi diurni, funzione polmonare, capacità di esercizio è stato dimostrato dopo 3 mesi di NIVPN per 5 ore/die. In particolare, la distanza percorsa con il "test della passeggiata" di 6 min (6MWT) non era correlata con la durata della NIV, considerata come dose di riposo dei muscoli respiratori. Tale studio, disegnato per stabilire il ruolo della NIVPN sulla FMRC in base al 6MWT, non permette di trarre alcuna conclusione a riguardo poiché tale indice non rappresenta una misura accurata della fatica respiratoria. Si conferma invece la scarsa tollerabilità della NIVPN per la presenza di numerosi abbandoni e sotto-utilizzatori del ventilatore. Solo il 29% dei pazienti con BPCO ha usato la NIVPN per il tempo previsto con un uso diurno per interferenza con il sonno.

Sebbene i dati disponibili sollevino dubbi sull'efficacia della NIVPN nella BPCO stabile, va riportato che la PaCO₂ media negli studi ad esito favorevole era più alta che in quelli ad esito sfavorevole (57 *versus* 47 mmHg, tabella 2). Non si può pertanto escludere che i BPCO più ipercapnici possano giovare della NIVPN domiciliare.

Tabella 2. - Studi sulla NIV a pressione negativa nella BPCO stabile.

Autore, anno	Studio	Numero dei pazienti [^]	Ore al dì	Durata	PaCO ₂ pre-post (mmHg)	MIP pre-post (cmH ₂ O)
Braun, 1984	NC	16	5	5 mesi	54-45*	36-58*
Cropp, 1987	C	8	3-6	3 giorni	50-42*	67-77*
Gutierrez, 1988	NC	5	8/settimana	4 mesi	60-52*	45-62*
Scano, 1990	C	6	4	7 giorni	61-51*	41-45*
Ambrosino, 1990	C	10	6	5 giorni	56-51*	34-42*
Sauret, 1991	NC	17	6	1 giorno	74-65*	-
Zibrak, 1988°	C	20 (9)	4	3-6 mesi	47-50	30-30
Celli, 1989	C	16 (9)	5	3 settimane	45-42	51-48
Shapiro, 1992	C	184 (29%)	5	3 mesi	44-44	42-41

Legenda

C= controllato; NC= non controllato; ° studio cross-over

[^] Il numero tra parentesi indica il numero o la percentuale dei soggetti con compliance alla NIV

MIP= massima pressione inspiratoria

pre= all'inizio del trattamento con NIV; post= al termine del trattamento con NIV

*p<0,05 rispetto ai valori pre

La ventilazione meccanica non invasiva a pressione positiva nella BPCO stabile

Visti i dati non dirimenti e la scarsa compliance dei BPCO stabili alla NIVPN, gli sforzi si sono orientati verso la NIVPP, il cui substrato fisiopatologico è l'aumento della chemiosensibilità recettoriale centrale.

Studi non controllati a lungo termine eseguiti spesso su gruppi limitati di BPCO stabili hanno mostrato effetti positivi della NIV notturna: gas ematici notturni^{32,36} e diurni^{16,32,36-38}, capacità di esercizio^{32,36}, qualità della vita^{36,37}, tempo e efficienza del sonno³², muscoli respiratori^{11,39}, risorse sanitarie (giorni di ricovero e visite mediche)^{38,40}.

Nel primo trial randomizzato, controllato incrociato (NIVPP nasale + LTOT *versus* LTOT) di 3 mesi⁴¹, 12 sui 19 BPCO arruolati non hanno completato il trattamento ventilatorio. Nei rimanenti 7 casi, solo la funzione neuropsichica è migliorata con la NIV, senza alcuna differenza significativa tra i due trattamenti in termini di gas ematici diurni e notturni, funzione polmonare, forza dei muscoli respiratori, capacità di esercizio e sintomi, ma con trend di riduzione della durata del sonno durante la NIVPP.

Ad esito opposto ha condotto il trial di Meecham Jones e coll.³³ avente analogo disegno e durata del precedente⁴¹: la compliance alla NIV nasale è stata più elevata (14 sui 18 pazienti arruolati); i gas ematici notturni e diurni, il tempo e la qualità del sonno, la qualità della vita e i sintomi erano migliorati con la NIV. Il miglioramento gassanalitico diurno era correlato con la riduzione della PaCO₂ transcutanea notturna. Alcune considerazioni possono spiegare i diversi risultati dei due studi. *In primis*, i pazienti arruolati da Meecham Jones e coll.³³ erano più ipercapnici (PaCO₂ media 57 *versus* 46 mmHg) e avevano più ipopnee notturne (10 *versus* 5 per ora) anche se erano meno ostruiti (FEV1 medio 0.82 *versus* 0,54 l) di quelli di Strumpf e coll.⁴¹. In secondo luogo, l'adattamento al ventilatore durante ricovero dello studio inglese ha dei vantaggi rispetto a quello come pazienti ambulatoriali dello studio tedesco¹⁶. La modalità ventilatoria assistita usata da Meecham-Jones e coll.³³ garantisce una maggiore sincronia macchina-paziente rispetto alla modalità controllata scelta da Strumpf e coll.⁴¹. Il livello di pressione inspiratoria (IPAP) applicato era più alto nello studio inglese (IPAP media 18 *versus* 15 cmH₂O). Infine, Meecham-Jones e coll. hanno dimostrato il controllo dell'ipoventilazione notturna con la NIV³³, mentre nel lavoro tedesco⁴¹ l'effetto della NIV è stato valutato solo di giorno con la CO₂ di fine espirazione, peraltro poco affidabile nei pazienti con BPCO grave.

I successivi due studi controllati hanno dato esito sfavorevole. Lin e coll.⁴² hanno esaminato 12 BPCO (non in LTOT; tolleranti la NIV nasale) in un trial prospettico randomizzato controllato incrociato con i seguenti bracci: nessuna te-

rapia, LTOT, NIVPP, NIVPP + LTOT per 2 settimane. Non c'è stata nessuna differenza tra i vari trattamenti riguardo a dati spirometrici, gas ematici diurni, MIP, MEP, frazione di eiezione, drive centrale. L'efficienza e la durata del sonno sono stati peggiori con la NIVPP rispetto alla sola LTOT; l'ossimetria notturna è stata migliorata solo dalla LTOT. I limiti dello studio sono: IPAP bassa (media 12 cmH₂O), nessun monitoraggio degli effetti notturni della NIV, breve adattamento.

Dopo un controllo di 6 settimane in 35 BPCO (PaCO₂>45 mmHg; FEV1<40% del predetto), Gay e coll.⁴³ hanno randomizzato 13 pazienti a NIVPP nasale (n. 7) o ventilazione simulata (n. 6). Solo 4 pazienti del gruppo della NIVPP hanno completato il trial di 3 mesi contro 6 del gruppo di controllo. A parte un singolo caso in cui la PaCO₂ è scesa da 50 a 43 mmHg dopo NIVPP, nessuna differenza si è evidenziata tra i due gruppi in termini di funzione polmonare, SaO₂ notturna, capacità di esercizio, efficienza del sonno. Vanno rimarcati il settaggio basso del ventilatore (IPAP media 10 cmH₂O), il numero esiguo di pazienti, il possibile effetto placebo da ventilatore, poiché in due controlli la dispnea è migliorata senza modifiche dei parametri fisiologici.

Gli ultimi due trial prospettici, controllati e randomizzati, hanno studiato più pazienti per un ragionevole periodo di tempo. Casanova e coll.⁴⁴ hanno assegnato 52 BPCO in fase stabile, alla NIVPP + trattamento standard o al solo trattamento standard per 1 anno. Tutti i pazienti hanno completato lo studio con buona compliance: solo l'11% di essi ha usato la NIV per meno di 3 ore/die. Non c'è stata alcuna differenza tra i due gruppi come funzione cardiaca e polmonare, gas ematici, MIP, MEP, sopravvivenza ad 1 anno e esacerbazioni. Nel gruppo della NIVPP, drive centrale e ricoveri erano ridotti significativamente al 3° ma non al 6° mese. Al 6° mese, solo la dispnea e un test neuropsicologico sono migliorati con la NIVPP.

Nel più grande studio controllato, Clini e coll.⁴⁵ hanno randomizzato 90 pazienti con BPCO a NIVPP+LTOT (n. 43) o alla sola LTOT (n. 47) per 2 anni. La compliance alla NIV è stata buona (solo 13% di abbandono) con un uso medio del ventilatore di 9 ore/die nei pazienti con buona compliance. Non è apparsa nessuna differenza tra i due gruppi riguardo a funzione polmonare, MIP, 6MWT, qualità del sonno, ricoveri, sopravvivenza a 2 anni. La NIVPP ha determinato un lieve ma significativo miglioramento della PaCO₂ diurna (in O₂ terapia), della dispnea e della qualità della vita. Inoltre, il numero di ricoveri e i giorni in terapia intensiva avevano un andamento favorevole con la NIVPP. Limiti dei due studi sono: la mancata evidenza di efficacia della NIV notturna; una IPAP non molto elevata (tabella 3, alla pagina seguente).

Tabella 3. - Studi controllati sulla NIV a pressione positiva nella BPCO stabile

Autore, anno	Numero pazienti [^]	Ore al dì	Durata	Modalità NIV (IPAP/EPAP) (cmH ₂ O)	PaCO ₂ pre-post (mmHg)	Sonno pre-post (ore)	Dispnea	Qualità della vita
Strumpf, 1992 [°]	19 (7)	6,7	3 mesi	T (15/2)	46-50	3,8-3,2	n.v.	+NP
Meecham-Jones, 1995 [°]	18 (14)	7	3 mesi	S (18/2)	57-53*	3,4-5,7*	n.v.	+
Lin, 1996 [°]	12 (10)	5,1	2 settimane	S (12/2)	51-50	4,3-3,5*	n.v.	n.v.
Gay, 1996	13 (4)	4,3	3 mesi	S/T (10/2)	54-58	5,0-4,6	n.v.	n.v.
Casanova, 2000	52 (21)	5,9	1 anno	S (14/4)	51-51	n.v.	+	+NP
Clini, 2002	90 (33)	9	2 anni	S/T (14/2)	57-55	n.v.	+	+

Legenda

[°] studio cross-over

[^] Il numero tra parentesi indica il numero dei soggetti complianti alla NIV

Modalità: T (timed), S (spontaneous), S/T (spontaneous/timed)

IPAP= pressione inspiratoria applicata; EPAP= pressione espiratoria applicata

pre= all'inizio del trattamento con NIV, post= al termine del trattamento con NIV

NP= test neuropsicologico; n.v. = non valutato

*p<0.05 rispetto ai valori pre

Dati preliminari di uno studio multicentrico europeo⁴⁶ mostrano un lieve miglioramento della sopravvivenza nei BPCO anziani (>65 anni) con NIVPP + LTOT *versus* la sola LTOT.

In due grandi studi retrospettivi, la curva di probabilità di continuare la NIVPP era peggiore nei pazienti con BPCO rispetto a quelli con disordini restrittivi^{40,47}, mostrando un andamento simile alla curva di sopravvivenza dei pazienti in LTOT⁴⁸.

La scarsa compliance alla NIVPP è confermata dallo studio di Criner e coll.⁴⁹ in cui, in ottimali condizioni di adattamento, solo il 50% dei BPCO *versus* l'80% dei restrittivi ha continuato ad usare la NIVPP a 6 mesi.

Sebbene la NIVPP appaia più vantaggiosa della NIVPN nella BPCO stabile (tollerabilità, applicabilità, controllo dei SDB), i risultati non univoci degli studi disponibili non consentono di fornire linee-guida. Comunque è possibile dare alcuni suggerimenti sull'uso della NIVPP nella BPCO (tabella 4)^{2,4}.

Conclusioni

In un'epoca in cui è diffuso il confronto tra risorse richieste e risorse disponibili, la NIV domiciliare non può essere considerata una terapia per la maggior parte dei pazienti con BPCO stabile, almeno fino a che non sia dimostrato un positivo rapporto costo-beneficio. Al momento, la sua prescrizione deve essere riservata solo a casi selezionati.

Sono auspicabili ulteriori ampi studi controllati e randomizzati, in cui – oltre a misure di dati fisiologici e di cruda sopravvivenza – sia dato sempre più peso agli indici di qualità della vita, particolarmente significativi in pazienti con patologia respiratoria cronica avanzata.

Bibliografia

1. International Consensus Conference in intensive Care Medicine: Noninvasive positive pressure ventilation in Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 283-91.
2. Metha S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 540-77
3. Turkington PM, Elliott MW. Rationale for the use of non-invasive ventilation in chronic ventilatory failure. *Thorax* 2000; 55: 417-23.
4. Consensus Conference. Clinical indication for non-invasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung diseases, COPD, nocturnal hypoventilation: a Consensus Conference Report. *Chest* 1999; 166: 521-34.

Tabella 4. - Suggerimenti per selezionare pazienti affetti da BPCO alla NIV domiciliare (modificata da^{2,4}).

- 1) Sintomi da ritenzione di CO₂: fatica, ipersonnia, dispnea al minimo sforzo, cefalea mattutina
- 2) Alterazioni dei gas ematici:
 - a - PaCO₂ ≥ 55 mmHg oppure
 - b - PaCO₂ tra 50 e 54 mmHg e desaturazioni notturne (SaO₂ ≤ 88% per 5 minuti continui o per >10% del tempo di monitoraggio notturno nonostante O₂ ≥ 2l/m)
 - c - PaCO₂ tra 50 e 54 mmHg e frequenti ospedalizzazioni per episodi ricorrenti (≥2/anno) di insufficienza respiratoria acuta ipercapnica
- 3) Fallimento di risposta alla massima terapia medica: broncodilatatori, steroidi inalatori, LTOT (se indicata)
- 4) Fallimento di risposta alla sola CPAP se coesistono SDB di grado moderato-severo ("overlap syndrome")
- 5) Rivalutazione dopo 2 mesi di terapia con settaggio adeguato. Continuare se:
 - a - compliance adeguata (>4 ore/die);
 - b - adeguata risposta terapeutica

5. Medical Research Council Working Party. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis or emphysema. *Lancet* 1981; I: 681-6.
6. Vitacca M, Foglio K, Scalvini S, Marangoni S, Quadri A, Ambrosino N. Time course of pulmonary function before admission into ICU. A two year retrospective study of COLD patients with hypercapnia. *Chest* 1992; 102: 1737-41.
7. Costello R, Deegan P, Fitzpatrick M, McNicholas WT. Reversible hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease: a distinct pattern of respiratory failure with favourable prognosis. *Am J Med* 1997; 103: 239-44.
8. Aida A, Miyamoto K, Nishimura M, Aiba M, Kira S, Kawakami Y. Prognostic value of hypercapnia in patients with chronic respiratory failure during long-term oxygen therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 188-93.
9. Braun NM, Marino WE. Effect of daily intermittent rest of respiratory muscles in patients with severe chronic airflow limitation (CAL). *Chest* 1984; 85: 59S-60S.
10. Cropp A, Dimarco AF. Effects of intermittent negative pressure ventilation on respiratory muscle function in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1056-61.
11. Carrey Z, Gottfried SB, Levy RD. Ventilatory muscle support in respiratory failure with nasal positive pressure ventilation. *Chest* 1990; 97: 150-8.
12. Ambrosino N, Montagna T, Nava S, Negri A, Brega S, Fracchia C, et al. Short term effect of intermittent negative pressure ventilation in COPD patients with respiratory failure. *Eur Respir J* 1990; 3: 502-8.
13. Sauret JM, Guitart AC, Rodriguez-Frojan C, Cornudella R. Intermittent short-term negative pressure ventilation and increased oxygenation in COPD patients with severe hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1991; 100:455-9.
14. Nava S, Ambrosino N, Rubini F, Fracchia C, Rampulla C, Torri G, et al. Effect of nasal pressure support ventilation and external PEEP on diaphragmatic activity in patients with severe stable COPD. *Chest* 1993; 103: 143-50.
15. Nava S, Fanfulla F, Frigerio P, Navalesi P. Physiologic evaluation of 4 weeks of nocturnal nasal positive pressure ventilation in stable hypercapnic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2001; 68: 573-83.
16. Elliott MW, Mulvey D, Moxham J, Green M, Branthwaite MA. Domiciliary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in COPD: mechanisms underlying changes in arterial blood gases tension. *Eur Respir J* 1991; 4: 1044-52.
17. Gutierrez M, Berolza T, Conreras G, Diaz O, Cruz E, Moreno R, et al. Weekly cuirass ventilation improve blood gases and inspiratory muscle strength in patients with chronic air-flow limitation and hypercarbia. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 617-23.
18. Shapiro SH, Ernst P, Gray-Donald K, Martin JG, Wood-Dauphinee S, Beaupre A, et al. Effect of negative pressure ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1992; 340: 1425-9.
19. Zibrak JD, Hill NS, Federman ED, Kwa SL, O'Donnell C. Evaluation of intermittent long-term negative pressure ventilation in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 1515-8.
20. Celli B, Lee H, Criner G, Bermudez M, Rassulo J, Gilmartin M, et al. Controlled trial of external negative pressure ventilation in patients with severe airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1251-6.
21. NHLBI Workshop Summary Respiratory muscle fatigue: report of the Respiratory Muscle Fatigue Workshop Group. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 474-80.
22. Similowski T, Yan S, Gauthier AP, Macklem PT, Bellemare F. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *N Engl J Med* 1991; 325: 917-23.
23. Levine S, Kaiser L, Leferovich J, Tikunov B. Cellular adaptations in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 1799-806.
24. McNicholas WT. Impact of sleep in respiratory failure. *Eur Respir J* 1997; 10:920-33.
25. Fleetham JA, West P, Mezon B, Conway W, Roth T, Kryger M. Chemical control of ventilation and sleep arterial oxygen desaturation in patients with COPD. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122:583-9.
26. Calverley PMA, Brezinova V, Douglas NJ, Catterall JR, Flenley DC. The effect of oxygenation on sleep quality in chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 204-10.
27. Becker HF, Piper AJ, Flynn WE, McNamara SG, Grunstein RR, Peter JH, et al. Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 112-8.
28. Hill NS, Eveloff SE, Carlisle CC, Goff SG. Efficacy of nocturnal nasal ventilation in patients with restrictive thoracic disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 101: 516-21.
29. Jimenez JFM, de Cos Escuin JS, Vincente CD, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation: analysis of its withdrawal. *Chest* 1995; 107: 382-8.
30. Schonhofer B, Geibel M, Sonneborn M, Haidl P, Kohler D. Daytime mechanical ventilation in chronic respiratory insufficiency. *Eur Respir J* 1997; 10: 2840-6.
31. Ambrosino N, Nava S, Bertone P, Fracchia C, Rampulla C. Physiologic evaluation of pressure support ventilation by nasal mask in patients with stable COPD. *Chest* 1992; 101: 385-91.
32. Elliott MW, Simonds AK, Carroll MP, Wedzicha JA, Branthwaite MNA. Domiciliary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in hypercapnic respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: effects on sleep and quality of life. *Thorax* 1992; 47: 342-8.
33. Meecham-Jones DJ, Paul EA, Jones PW. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 538-44.
34. Krachman SL, Quaranta AJ, Berger TJ, Criner GJ. Effects of non-invasive positive pressure ventilation on gas exchange and sleep in COPD patients. *Chest* 1997; 112: 623-8.
35. Scano G, Gigliotti F, Duranti R, Spinelli A, Gorini M, Schiavina M. Changes in ventilatory muscle function with negative pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 1990; 97: 322-7.
36. Sivasothy P, Smith IE, Shneerson JM. Mask intermittent positive pressure ventilation in chronic hypercapnic respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1998; 11: 34-40.
37. Perrin C, Et Far Y, Vandenbos F, Tamiel R, Dumon MC, Lemoigne F et al. Domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in severe COPD: effects on lung function and quality of life. *Eur Respir J* 1997; 10: 2835-59.

38. Jones SE, Packham S, Hebden M, Smith AP. Domiciliary nocturnal intermittent positive pressure ventilation in patients with respiratory failure due to severe COPD: long-term follow up and effect on survival. *Thorax* 1998; 53: 495-8.
39. Elliott MW, Mulvey DA, Moxham J, et al. Inspiratory muscle effort during nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with chronic obstructive airways disease. *Anaesthesia* 1993; 48: 8-13.
40. Leger P, Bedicam JM, Cornette A, Reybet-Degat O, Langevin B, Polu JM, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation. Long-term follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest* 1994; 105: 100-5.
41. Strumpf DA, Millman RP, Carlisle CC, Grattan LM, Ryan SM, Erickson AD, et al. Nocturnal positive pressure ventilation via nasal mask in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1234-9.
42. Lin CC. Comparison between nocturnal nasal positive pressure ventilation combined with oxygen therapy and oxygen monotherapy in patients with severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 353-8.
43. Gay P, Hubmayr RD, Stroetz RW. Efficacy of nocturnal nasal ventilation in stable, severe chronic obstructive pulmonary disease during a 3 month controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 533-42.
44. Casanova C, Celli BC, Tost L, Soriano E, Abreu J, Velasco V, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000; 118: 1582-90.
45. Clini E, Sturani C, Rossi A, Viaggi S, Corrado A, Donner CF, et al. The Italian multicenter study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002; 20: 529-38.
46. Muir JF, De La Salmoniere A, Cuvelier A, Chevret S, Tegang B. Survival of severe hypercapnic COPD under long-term home mechanical ventilation with NIVPP + oxygen versus oxygen therapy alone. Preliminary results of a European multicenter trial [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 161: A262.
47. Simonds AK, Elliott MW. Outcome of domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. *Thorax* 1995; 50: 604-9.
48. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-8.
49. Criner GJ, Brennan K, Travaline JM, Kreimer D. Efficacy and compliance with noninvasive positive pressure ventilation in patients with chronic respiratory failure. *Chest* 1999; 116: 667-75.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Raffaele Scala

Via Caduti sul lavoro, 8

52100 Arezzo

E-mail: raffaele_scala@hotmail.com