



disponibile su [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: [www.elsevier.com/locate/itjm](http://www.elsevier.com/locate/itjm)



## RASSEGNA

# La ventilazione meccanica non invasiva nell'insufficienza respiratoria acuta: stato dell'arte (I parte)<sup>☆</sup>

*Noninvasive ventilation for acute respiratory failure: state of the art (I part)*

Federico Lari<sup>a,\*</sup>, Fabrizio Giostra<sup>b</sup>, Gianpaolo Bragagni<sup>a</sup>, Nicola Di Battista<sup>c</sup>

<sup>a</sup> UO Medicina Interna, Ospedale "SS. Salvatore", San Giovanni in Persiceto, Azienda USL di Bologna

<sup>b</sup> UO Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza, Policlinico "S. Orsola-Malpighi", Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

<sup>c</sup> UO Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza, Ospedale per gli Infermi di Faenza, Azienda USL di Ravenna

Ricevuto il 27 febbraio 2009; accettato l'11 giugno 2009

disponibile online il 12 ottobre 2009

### KEYWORDS

Noninvasive ventilation;  
Acute respiratory failure;  
Intensive care;  
General medical ward.

### Summary

**Background:** In the last years Non-Invasive Ventilation (NIV) has been playing an important role in the treatment of Acute Respiratory Failure (ARF). A lot of trials have shown improvements in clinical features (respiratory rate, neurological score), pH and arterial blood gases.

**Methods:** In particular clinical conditions, such as Acute Cardiogenic Pulmonary Edema (ACPE) and acute exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), systematic reviews and meta-analysis show a reduction in the need for intubation and in-hospital mortality compared to standard medical treatment. In other clinical conditions, such as acute asthma, Acute Lung Injury (ALI)/Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and severe pneumonia, NIV does not show significant improvements in term of avoided intubations or mortality rate. Although the first important data on NIV comes from studies performed in Intensive Care Units (ICUs), subsequently these methodologies of ventilation have been used with increasing frequency in Emergency Departments (ED) and medical wards.

**Results:** Studies developed in ICU sometimes report slightly worse outcomes compared to studies performed in general wards due to the need to treat more severe patients in ICU. Aetiology remains one of the most important factor determining prognosis: different pathological mechanisms sustain different clinical conditions and not in all cases the application of positive

<sup>☆</sup> La seconda parte del presente articolo, inerente alla gestione del paziente con insufficienza respiratoria acuta candidato al trattamento con ventilazione meccanica non invasiva, sarà pubblicata sul n. 1/2010 dell'*Italian Journal of Medicine*.

\* Corrispondenza: UO Medicina Interna, Ospedale "SS. Salvatore", via Enzo Palma 1 - 40017 S. Giovanni in Persiceto, BO.

E-mail: [larifede@yahoo.it](mailto:larifede@yahoo.it) (F. Lari).

pressures to the airways is useful. NIV for ARF due to COPD and ACPE is feasible, safe and effective also in a general medical ward if selection of patients, staff training and monitoring are appropriate: its early application improves clinical parameters, arterial blood gases, prevents endotracheal intubation, decreases mortality and hospitalisation. This should encourage the diffusion of NIV in this specific setting.

*Conclusions:* According to strong evidences in literature, NIV should be considered a first line and standard treatment in these clinical conditions (ACPE, COPD) irrespective of the setting.

© 2009 Elsevier Srl. All rights reserved.

## Introduzione

La ventilazione meccanica non invasiva (NIMV) si caratterizza sempre più come supporto imprescindibile nel trattamento dell'insufficienza respiratoria: trova oramai stabile collocazione soprattutto nelle forme acute (IRA) e croniche riacutizzate, ma riveste un ruolo importante anche nel trattamento a lungo termine delle forme ventilatorie croniche (ostruttive e restrittive).

Obiettivo principale degli studi sinora condotti con queste metodiche di ventilazione è dimostrare come la NIMV sia in grado di prevenire in misura significativa il ricorso all'intubazione orotracheale (IOT) se aggiunta al trattamento medico tradizionale nelle forme non responsive a quest'ultimo; evita, infatti, i pesanti effetti collaterali connessi all'intubazione e alla ventilazione meccanica invasiva, quali per esempio la polmonite nosocomiale ventilatore-associata (incidenza pari a circa 30% delle IOT, mortalità del 40-80% a seconda degli studi), la sinusite, il barotrauma (nelle modalità a controllo di volume), le lesioni traumatiche delle vie aeree superiori (associate alla manovra in sé o alla presenza del tubo) e infine la tracheotomia, spesso necessaria quando vi è indicazione a una ventilazione invasiva protratta. La NIMV inoltre offre al paziente un miglior comfort (possibilità di fonazione, alimentazione ecc.).

La chiave di lettura del grande successo che tale "giovane" metodica ha riportato nell'ultimo decennio risiede soprattutto nella precocità della sua attivazione (sin dal domicilio, al Dipartimento di Emergenza, al reparto di degenza), tenendo presente che non costituisce un'alternativa all'intubazione endotracheale e che quindi questa non va ritardata se necessaria; un'adeguata selezione del paziente è pertanto fondamentale proprio per collocare la NIMV nel suo naturale ambito di applicazione, affinché produca i risultati migliori. Sono inoltre indispensabili una appropriata formazione del personale medico e infermieristico dedicato alla gestione del paziente in NIMV e, infine, la possibilità di monitorare con attenzione il paziente, tenendo presente che è sempre possibile dover procedere a metodiche di ventilazione invasiva qualora non vi sia risposta.

Gli studi disponibili in letteratura sono stati inizialmente condotti in ambienti intensivi per quanto riguarda le forme di insufficienza respiratoria acuta o cronica riacutizzata; successivamente sono comparsi dati provenienti anche dai Dipartimenti di Emergenza (DEA) e dai reparti medici, a causa del crescente numero di pazienti trattati in questi ambiti. In particolare, per quanto riguarda i reparti medici, si è assistito recentemente a una graduale diffusione di metodiche di ventilazione non invasiva a causa di vari fattori, tra i quali ricordiamo:

- il progressivo aumento di pazienti molto anziani;
- il progressivo aumento di pazienti con pluripatologie complesse;
- il progressivo aumento di malati neoplastici e/o immunocompromessi nei quali l'intubazione e la ventilazione meccanica tradizionale condurrebbero a un peggioramento della prognosi;
- la carenza di posti letto nei reparti di Terapia Intensiva.

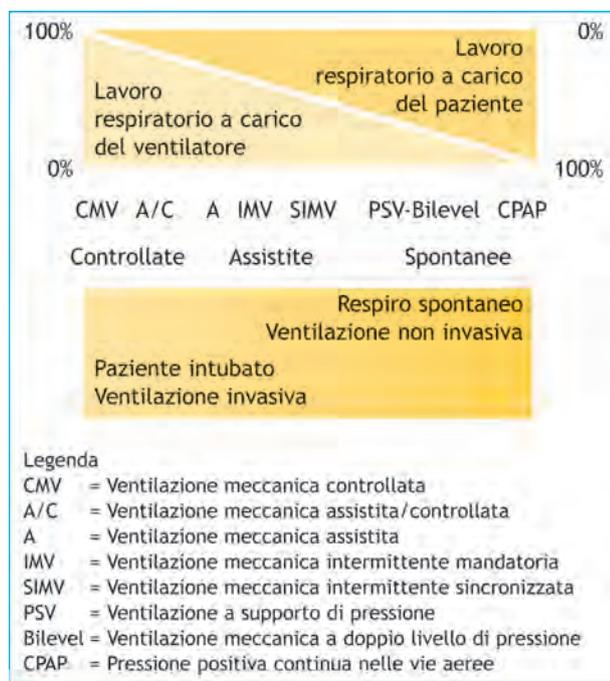
Nonostante ciò, almeno in Italia, la diffusione della NIMV nei comuni reparti medici è ancora largamente incompleta e a "macchia di leopardo": paradossalmente le realtà medio-piccole sembrerebbero le più esperte, gestendo tali metodiche in "aree critiche" all'interno del reparto, poiché spesso devono "fare di necessità virtù" a causa dell'assenza di terapie intensive e di medici intensivisti 24 ore su 24 nella struttura, nonché della difficoltà di trasferimento al centro hub.

I dati in letteratura conferiscono un differente livello di evidenza all'utilità delle metodiche per il trattamento delle varie cause di insufficienza respiratoria acuta o cronica riacutizzata che più avanti analizzeremo nel dettaglio.

Nella forma di insufficienza ventilatoria cronica gli studi sono stati condotti soprattutto in ambiti specialistici (Neurologia, Pneumologia ecc.) e già da tempo si è dimostrata una reale efficacia della metodica nel trattamento a lungo termine, anche domiciliare.

Nella presente trattazione prenderemo brevemente in esame i dati disponibili relativamente all'efficacia della NIMV nei differenti tipi di insufficienza respiratoria con particolare riferimento alle forme acute e croniche riacutizzate, e solo brevi cenni saranno forniti per le forme croniche; faremo quindi seguire alcune note di carattere tecnico e organizzativo, in modo da poterne trarre indicazioni pratiche valide per le forme acute e croniche riacutizzate (selezione del paziente, impostazione dei parametri ventilatori, monitoraggio) ai fini di una gestione ottimale della NIMV anche nell'ambito di un reparto internistico.

In generale, le metodiche di ventilazione meccanica sono definite come pressometriche o volumetriche a seconda di quale sia la variabile principale o di controllo utilizzata: si va da metodiche dette controllate, in cui la maggior parte del lavoro respiratorio e quindi il controllo dell'atto respiratorio è svolto dalla macchina (che decide così la durata dell'inspirazione, dell'espiazione e la frequenza respiratoria, adatte quindi a pazienti intubati e senza un proprio drive respiratorio, atto triggerato e ciclato dalla macchina), a metodiche in respiro spontaneo o supportate, in cui è il paziente a svolgere la maggior parte del lavoro respiratorio e a dettare i tempi dell'atto respiratorio (atto respiratorio triggerato e ciclato dal paziente, adatto alla ventilazione non invasiva). Tra questi due estremi esistono metodiche



**Figura 1** Metodiche di ventilazione meccanica, ripartizione del lavoro respiratorio e applicazione al paziente.

cosiddette *assistite* in cui il lavoro respiratorio è ripartito in diverse proporzioni tra paziente e ventilatore, usate sia in non invasiva che in maniera tradizionale a paziente intubato (fig. 1).

Fra tutte le possibili metodiche di ventilazione non invasiva, qui ci limiteremo a esaminare le due più diffuse in letteratura: parleremo quindi di NIMV a doppio livello di pressione intendendo una ventilazione generata da un ventilatore con un livello pressorio inspiratorio più elevato (detta anche IPAP = Pressione Inspiratoria Positiva o PSV = *Pressure Support Ventilation* a seconda del tipo di ventilatore utilizzato) e uno espiratorio inferiore (detta anche EPAP = Pressione Espiratoria Positiva o PEEP = *End Expiratory Positive Pressure*) e con il paziente in respiro spontaneo. Parleremo invece di CPAP (Pressione Positiva Continua nelle vie Aeree) quando al paziente in respiro spontaneo viene somministrata una pressione che è sempre la medesima indipendentemente dalla fase del ciclo respiratorio: tale pressione può essere erogata da un ventilatore, ma anche da sistemi più semplici, meno costosi e più gestibili che analizzeremo più avanti.

## Riacutizzazione di COPD

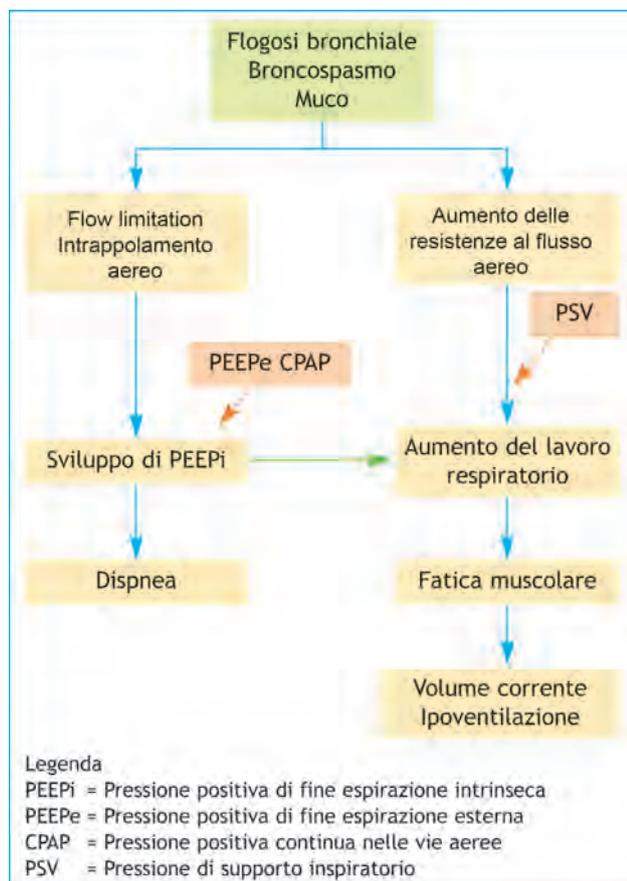
Allo stato attuale, l'applicazione più conosciuta della NIMV riguarda la riacutizzazione di COPD con acidosi respiratoria: i dati in letteratura sono consistenti, diversi trial prospettici controllati e randomizzati [1–5] sono stati pubblicati e alcune review e metanalisi di questi studi [6,7] hanno confermato i benefici della NIMV. Linee guida internazionali (*Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease*, GOLD; *American Thoracic Society*, ATS; *British Thoracic Society*, BTS) [8–10] sanciscono come necessario il trattamento ventilatorio non invasivo a doppio

livello di pressione anche per riacutizzazioni lievi (con  $\text{pH} < 7,35$ ,  $\text{PaCO}_2 > 45$  mmHg).

Il paziente con riacutizzazione di COPD a causa delle aumentate resistenze al flusso aereo va incontro al fenomeno della *flow limitation*, che conduce a un intrappolamento aereo negli alveoli alla fine dell'espirazione (incapacità di espellere un volume corrente adeguato, aumento della capacità funzionale residua): ciò comporta lo sviluppo della PEEPi (pressione positiva intrinseca di fine inspirazione). Il paziente, infatti, intrappolando aria non si trova più, a fine espirazione, in equilibrio con l'ambiente esterno, con la pressione barometrica, ma presenta all'interno degli alveoli una pressione positiva di alcuni centimetri di  $\text{H}_2\text{O}$  e si trova a dover iniziare l'inspirazione successiva in una parte più "alta" della curva pressione/volume del sistema toraco-polmonare ove la compliance del sistema è diminuita. L'inizio dell'atto inspiratorio successivo sarà così gravato da una quota aggiuntiva di lavoro respiratorio necessario a vincere, annullare, la pressione positiva di fine espirazione affinché, poi, per gradiente, l'aria dall'ambiente esterno possa finalmente entrare nelle vie aeree (per raggiungere la pressione barometrica all'interno delle vie aeree è necessario prima vincere la PEEPi). Le aumentate resistenze, inoltre, conducono di per sé a un aumento del lavoro respiratorio in quanto è necessario svolgerne una quota aggiuntiva per vincerle, sia in inspirazione sia in espirazione: se, per esempio, l'espirazione nel soggetto normale è un fenomeno "passivo", cioè senza consumo di energia poiché garantita dal ritorno elastico del sistema toraco-polmonare "caricato" come una molla durante la precedente inspirazione, nel soggetto con riacutizzazione di COPD le aumentate resistenze al flusso nelle vie aeree (ma anche il diminuito ritorno elastico causato dalla perdita di fibre elastiche) fanno sì che sia indispensabile un lavoro "attivo" dei muscoli espiratori nel tentativo di espellere il volume corrente di aria.

In tale scenario fisiopatologico la ventilazione meccanica può cercare di aiutare il paziente riducendo queste quote di lavoro respiratorio aggiuntivo rese necessarie durante la riacutizzazione (figg. 2 e 3):

- con una PEEP esterna (PEEPe o CPAP) si controbilancia in qualche modo la PEEPi del paziente, così, per iniziare l'inspirazione, sarà necessario far diminuire la pressione all'interno delle vie aeree soltanto sino ai valori di PEEPe forniti e dall'ambiente esterno l'aria potrà quindi entrare nelle vie aeree (è come se il paziente si trovasse a respirare a un'altra atmosfera, con pressione più elevata). Ricordiamo come la PEEPi nella riacutizzazione di COPD sia facilmente misurabile a paziente intubato, ma nel caso di ventilazione non invasiva ciò non è ovviamente attuabile: pertanto, visto che solitamente i valori di PEEPi in questi pazienti non sono inferiori a 7-8 cm  $\text{H}_2\text{O}$ , si consiglia di impostare la PEEPe a non più di 5 cm  $\text{H}_2\text{O}$  (valori superiori creerebbero un ulteriore ostacolo all'espirazione con peggioramento dell'intrappolamento aereo). Oltre a tale effetto positivo sulla PEEPi, l'aggiunta di una PEEPe nei pazienti riacutizzazione di COPD sembrerebbe utile anche nel mantenere la pervietà delle vie aeree in fase espiratoria, agendo come una sorta di "broncodilatatore meccanico". Durante l'espirazione, infatti, questi pazienti sono obbligati a compiere un lavoro "attivo", con dispendio energetico, al fine di cercare di vincere le aumentate resistenze aeree al flusso ed eliminare, così, il volume



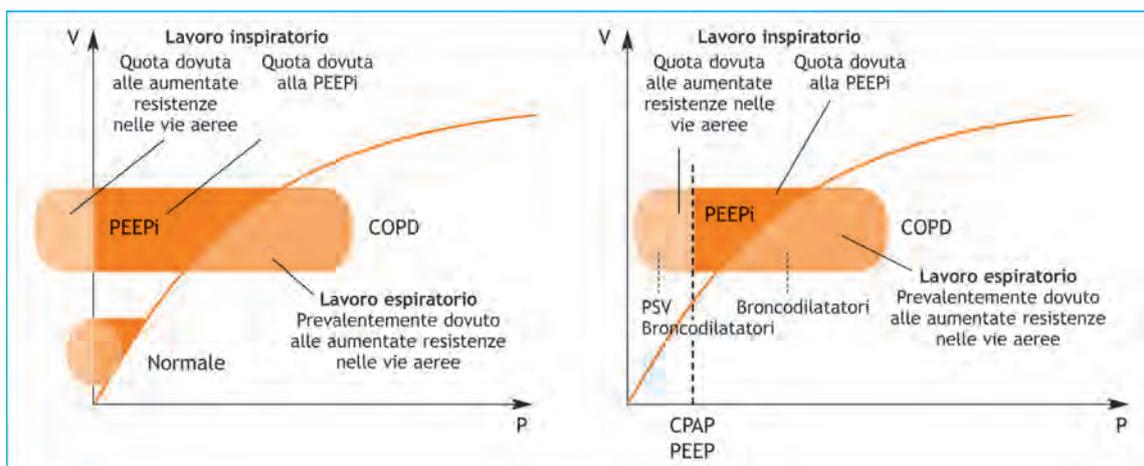
**Figura 2** Razionale fisiopatologico del trattamento ventilatorio nella riacutizzazione di COPD.

corrente. Espressione di tale lavoro espiratorio aumentato è la contrazione dei muscoli espiratori, che provoca un incremento della pressione intrapleurica e quindi intratoracica: questo meccanismo, se da un lato favorisce lo svuotamento alveolare, dall'altro peggiora le resistenze al flusso e l'intrappolamento aereo poiché il cosiddetto "punto di egual pressione", in cui la pressione intrapleurica e la pressione all'interno delle vie aeree si equivalgono, è collocato distalmente a livello dei bronchioli

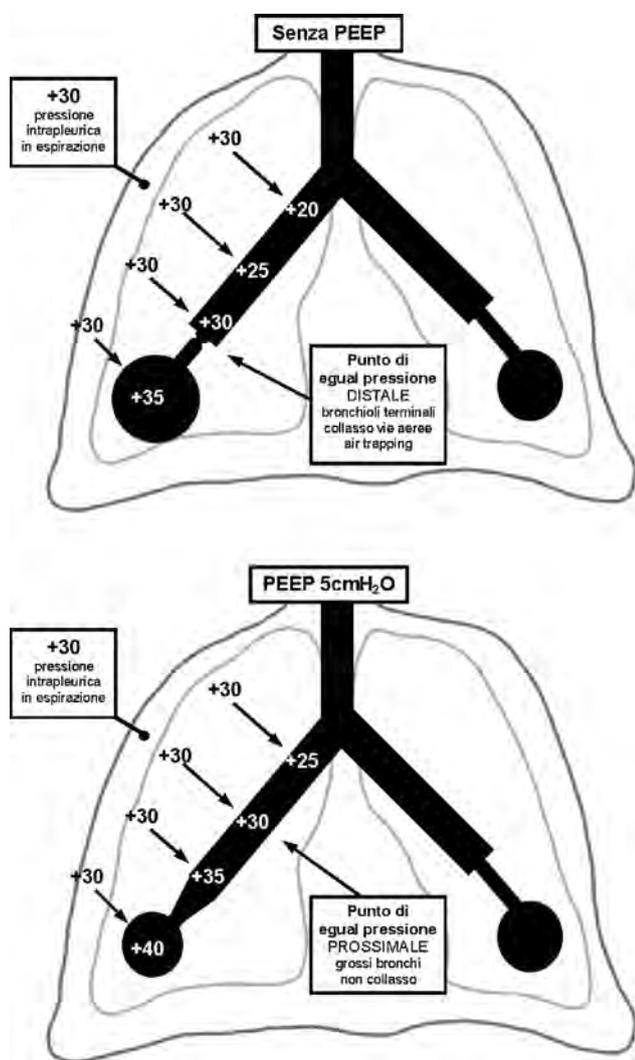
terminali che in questi pazienti hanno una struttura di parete fragile (perdita di fibre elastiche, aumento di cellule della flogosi) e facilmente collassano, ostruendosi se la pressione al loro esterno supera anche di poco quella interna (non oppongono resistenza). Se si applica una pressione positiva espiratoria esterna, questa si traduce in un aumento proporzionale delle pressioni all'interno delle vie aeree e tale punto di egual pressione viene a spostarsi prossimamente a livello dei grossi bronchi e della trachea ove è presente, comunque, una struttura cartilaginea robusta in grado di prevenirne il collabimento (fig. 4). Tale effetto, anche se sperimentalmente dimostrato, gode di minor evidenza in letteratura e soprattutto non è stato chiarito con certezza se sia realmente decisivo nel ridurre quella quota di lavoro espiratorio dovuto alle aumentate resistenze aeree al flusso.

- con l'aggiunta di una pressione inspiratoria più elevata (PSV) rispetto alla PEEPe si riescono a vincere in parte le resistenze aeree al flusso in fase inspiratoria, promovendo direttamente un aumento del volume corrente e migliorando, quindi, la ventilazione alveolare.
- è utile, durante il trattamento ventilatorio non invasivo in questi pazienti, praticare aerosol terapia con beta 2-agonisti short acting (già usati con successo in corso di ventilazione invasiva) i quali, promovendo la broncodilatazione, contribuiscono in qualche modo a ridurre il lavoro respiratorio dovuto alla resistenze aeree al flusso in fase sia inspiratoria sia espiratoria.

Considerati nel loro insieme, i dati della letteratura [1–5,11–14] offrono una forte evidenza a supporto dell'efficacia della NIMV a doppio livello di pressione in termini di miglioramento sintomatologico, dei parametri clinici e gassanalitici (75-80%; riduzione della  $\text{PaCO}_2$ , miglioramento del pH, riduzione della frequenza respiratoria e della dispnea), intubazioni evitate (70-93%), riduzione della mortalità intraospedaliera e, in alcuni lavori, riduzione della durata della degenza ospedaliera con conseguente diminuzione delle complicanze legate a un'ospedalizzazione protratta e a una terapia medica massimale e prolungata. Gli studi sono stati condotti sia in ambienti "intensivi" sia in reparti medici, prevedevano l'esclusione a priori dei pazienti da sottoporre immediatamente a intubazione orotracheale (con chiara indicazione dei criteri standardizzati da seguire



**Figura 3** Lavoro respiratorio nel paziente con riacutizzazione di COPD ed effetti delle metodiche di ventilazione non invasiva.



**Figura 4** Effetto di una PEEP sulle resistenze delle vie aeree al flusso d'aria durante l'espiazione nel paziente con riacutizzazione di COPD: punto di "egual pressione".

per lo IOT) e confrontavano la NIMV a doppio livello di pressione associata a terapia medica standard vs la sola terapia medica standard: i migliori risultati si sono ottenuti in pazienti con riacutizzazione moderata-severa. Gli studi condotti in reparti medici [1,5,15–18] comprendono, nella stragrande maggioranza dei casi, dati provenienti da reparti pneumologici tradizionali non intensivi, mentre minori dati derivano da studi condotti in reparti medici non pneumologici: rispetto agli studi condotti in ambiente intensivo, quelli condotti in reparto tradizionale ammettono in genere pazienti meno gravi (pH compreso tra 7,25 e 7,35) ma comunque conducono a risultati simili agli studi di ambiente intensivo. La complicanza più frequentemente descritta è la necrosi del ponte nasale (46% dei casi); meno frequente è la distensione gastrica, mentre complicanze gravi, quali la polmonite da aspirazione, risultano rare.

Per quanto riguarda l'uso della CPAP nella riacutizzazione di COPD non vi sono in letteratura studi randomizzati e controllati che ne supportino con evidenza l'utilizzo, però esistono alcuni lavori che riportano un beneficio in termini

di riduzione della  $\text{PaCO}_2$ , del pH, della frequenza respiratoria e aumento della  $\text{PaO}_2$ . È possibile ipotizzarne un utilizzo precoce nelle riacutizzazioni di COPD (bassa frazione di  $\text{O}_2$  inspirato –  $\text{FiO}_2$ , bassa pressione) in ambienti dove l'inizio di una NIMV a doppio livello di pressione non sia tecnicamente possibile in tempi rapidi, con aerosilizzazione in linea di broncodilatatori, stretto monitoraggio e ravvicinato controllo emogasanalitico (a 30 minuti dall'inizio), adeguato addestramento tecnico del personale e opportunità, in caso di fallimento, di passare successivamente a metodiche di NIMV a doppio livello di pressione o ventilazione invasiva.

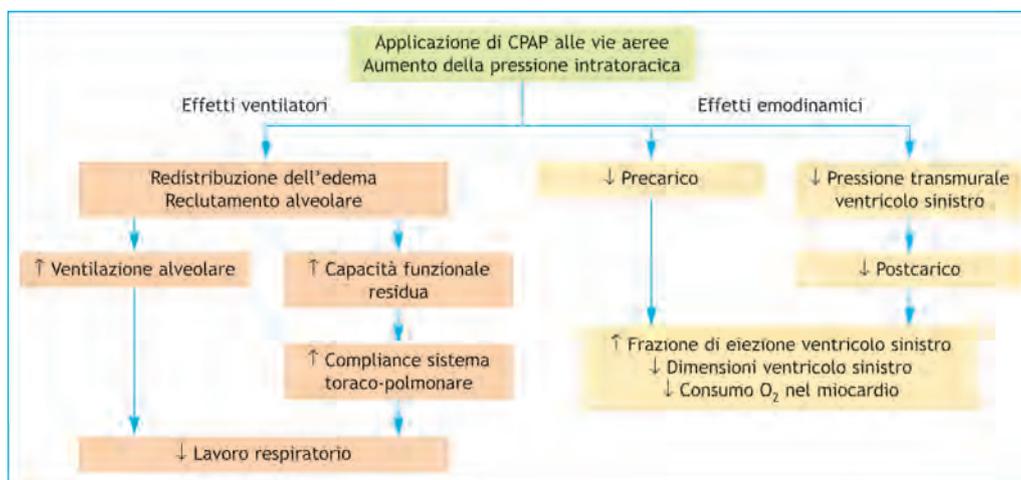
Sulla base di questi dati la NIMV a doppio livello di pressione deve essere considerata la modalità ventilatoria di scelta in pazienti selezionati con COPD riacutizzata e acidosi respiratoria associata alla terapia medica standard massimale, da utilizzare come trattamento standard e di prima linea. Se ne auspica pertanto una maggiore diffusione nei comuni reparti medici perlomeno per il trattamento dei casi meno severi.

### Edema polmonare acuto cardiogeno

Assieme alla riacutizzazione di COPD, questa condizione rappresenta una delle più frequenti indicazioni alla NIMV in acuto. Allo stato attuale il livello di evidenza a supporto della CPAP è sovrapponibile a quello per la NIMV a doppio livello di pressione, anche se ciò non si è sempre verificato nel corso degli anni.

Sino a qualche anno fa, infatti, gli studi controllati e randomizzati sull'utilizzo della CPAP nell'Edema Polmonare Acuto Cardiogeno (EPAC) erano più numerosi; inoltre, alcune vecchie metaanalisi confermavano l'efficacia di tale semplice metodica [19–27], sostenuta da un forte razionale fisiopatologico: l'applicazione di una pressione positiva all'interno del torace nell'EPAC esercita, infatti, sia effetti ventilatori che emodinamici favorevoli (fig. 5). Tenendo conto globalmente dei vari studi, la CPAP si è dimostrata in grado di migliorare il pattern respiratorio e i parametri emodinamici (diminuzione di frequenza respiratoria, frequenza cardiaca e pressione arteriosa), lo scambio dei gas e la ventilazione (aumento di  $\text{PaO}_2$  e pH, riduzione di  $\text{PaCO}_2$ ), il ricorso all'intubazione e, benché in misura meno evidente, la mortalità in acuto; questo in confronto con la terapia standard (ossigeno-terapia + terapia medica).

Il numero degli studi randomizzati e controllati dedicati all'uso della NIMV a doppio livello di pressione vs terapia standard risultava di contro, sino a qualche anno fa, complessivamente minore, benché alcuni studi osservazionali ne suggerissero il razionale e l'efficacia. In uno studio randomizzato e controllato condotto da Masip et al. [24] su 40 pazienti, si dimostrava una significativa riduzione nel ricorso all'intubazione e un più rapido miglioramento degli indici fisiologici nel gruppo trattato, in assenza di significativi effetti sulla durata della degenza e la mortalità intraospedaliera. Nava et al. [28], in uno studio prospettico randomizzato multicentrico su 130 pazienti, hanno dimostrato come l'uso di NIMV (PSV + PEEP) nei pazienti con EPAC, rispetto alla terapia standard, migliori in maniera significativa  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ , dispnea e frequenza respiratoria; inoltre nei pazienti ipercapnici riduce la necessità di intubazione;



**Figura 5** Effetti ventilatori ed emodinamici favorevoli dell'applicazione di una CPAP in corso di edema polmonare acuto cardiogeno.

in questo studio la NIMV non ha però influenzato l'outcome del paziente (non si è apprezzata una diminuzione della mortalità nel gruppo di pazienti trattati con NIMV). Studi negativi, gravati da un aumento della percentuale di intubazioni, mortalità o incidenza di infarto miocardico acuto, appaiono oggi fortemente ridimensionati da gravi limiti nei criteri di randomizzazione, campionamento (per esempio inclusione di più pazienti con dolore toracico nel gruppo trattato con NIMV) e conduzione del trial, oltretutto dai risultati di studi successivi. In particolare è importante sottolineare che gli studi più recenti non hanno evidenziato una più elevata incidenza di infarto miocardico nei pazienti trattati con NIMV. Successivamente sono stati pubblicati diversi trial randomizzati e controllati che hanno documentato in maniera sostanziale come il doppio livello di pressione sia efficace e sicuro in corso di EPAC anche nel ridurre la mortalità [26,27,29,30].

Negli ultimi anni la letteratura in questo ambito si è dedicata a una revisione di ciò che era stato pubblicato in precedenza e al confronto tra le due metodiche al fine di valutare se una risultasse più efficace dell'altra. Chadda et al. [30] hanno dimostrato, in un piccolo numero di pazienti, come la NIMV rispetto alla CPAP riduca in maniera significativa il lavoro respiratorio senza però che vi siano differenze nei parametri clinici, gassanalitici e nel ricorso all'intubazione tra i due gruppi.

Negli ultimi tre anni diverse review e metanalisi degli studi randomizzati e controllati precedentemente pubblicati hanno comunque dimostrato come sia la CPAP sia il doppio livello di pressione siano in grado di ridurre significativamente intubazione e mortalità in questi pazienti rispetto alla terapia tradizionale e nel confronto tra le due metodiche non si sono evidenziate significative differenze: anche l'incidenza di sindrome coronarica acuta o di altri eventi avversi non risultava differente nei diversi gruppi di studio [31,32]. Un recente studio multicentrico randomizzato e controllato condotto su un numero elevato di pazienti e pubblicato su rivista a elevato impact factor [33] concludeva però spegnendo questi entusiasmi: né la CPAP né il doppio livello di pressione sembravano infatti ridurre la necessità di intubazione e la mortalità, pur migliorando i parametri clinici e gassanalitici. Lo studio è tuttavia gravato da numerosi bias che ne compromettono la consistenza: per esempio, non vengono enunciati i criteri per

l'intubazione dei pazienti non candidati trattamento non invasivo; è prevista la discrezionalità del ricercatore nell'assegnare i pazienti ai diversi gruppi di studio; si utilizzano centri con scarsa esperienza in materia (trattamento di pochi casi in molti anni); i parametri clinici e gassanalitici di base dei pazienti trattati fanno pensare che siano stati selezionati casi di lieve entità che avrebbero probabilmente risposto anche al solo trattamento tradizionale. A fine 2008, infine, le recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) sullo scompenso cardiaco hanno sancito come sia CPAP sia il doppio livello di pressione debbano essere considerati nell'EPAC con grado di raccomandazione 2A e livello di evidenza B, senza differenza tra le due metodiche [34].

Alla luce di tutto ciò è opportuno considerare le due metodiche come equivalenti, lasciando all'esperienza personale e all'organizzazione locale la scelta: il livello di evidenza è ora tale da indicare in maniera perentoria tali metodiche come trattamento di prima linea nell'EPAC unitamente alla terapia medica. A favore della CPAP vi sono applicazione e gestione più semplici, costo inferiore, diffusione maggiore, almeno in Italia.

## Asma severo

Benché il successo della NIMV nel trattamento della riacutizzazione di COPD possa indurre a ritenere che questa metodica sia efficace anche nell'asma acuto, tale ipotesi non risulta supportata da dati definitivi. Va considerato, inoltre, che la fisiopatologia e la storia naturale di queste due entità cliniche differiscono sensibilmente: non è pertanto automatico ammettere che l'una debba rispondere alla NIMV nella stessa misura dell'altra. I dati sono ancora contrastanti [8–10] e non così consistenti come per la riacutizzazione di COPD e mancano studi controllati e randomizzati a sostegno dell'efficacia della NIMV [35–38]. Anche nell'asma potrebbe svolgere un ruolo favorevole l'aerosolizzazione in linea con NIMV di broncodilatatori.

Nonostante manchino indicazioni definitive sulla selezione dei pazienti da trattare con NIMV e non se ne possa quindi suggerire un utilizzo routinario, appare razionale impiegare questa metodica in quei pazienti che non rispondono

rapidamente a un trattamento medico convenzionale ma non hanno ancora sviluppato precise controindicazioni al trattamento non invasivo: non bisogna dimenticare, però, che le condizioni respiratorie ed emodinamiche del paziente asmatico possono deteriorarsi rapidamente e il ritardo di un'intubazione necessaria è un rischio concreto, nonché un grave errore di valutazione.

## Polmonite severa acquisita in comunità

I dati al riguardo sono contrastanti [8–10]. Dal punto di vista patologico l'effetto shunt che la polmonite produce è assai diverso da quello riscontrato in corso di EPAC: in corso di polmonite, negli alveoli è presente essudato, non trasudato, il paziente è spesso ipovolemico a causa della febbre, la sepsi è una complicanza frequente, pertanto i noti effetti emodinamici e ventilatori che l'aumento della pressione intratoracica produce in corso di NIMV non sempre si rivelano utili in tali pazienti.

Confalonieri et al. [39], in un trial prospettico randomizzato e controllato su 56 pazienti, hanno dimostrato che l'utilizzo della NIMV era in grado di ridurre il ricorso all'intubazione, la permanenza in terapia intensiva e la mortalità, rispetto al gruppo di controllo, nei pazienti con polmonite portatori di COPD, senza risultare di alcun beneficio negli altri. In uno studio osservazionale prospettico, 22 su 24 pazienti trattati mostravano un'iniziale miglioramento dell'ossigenazione e della frequenza respiratoria dopo l'inizio della NIMV, ma ben il 66% di essi veniva in seguito sottoposto a intubazione. In uno studio retrospettivo multicentrico di coorte condotto su 354 pazienti ipossiemicici in terapia intensiva, la presenza di polmonite era un fattore predittivo indipendente di fallimento del trattamento non invasivo [40,41].

Numerosi studi non controllati hanno dimostrato come la CPAP migliori l'ossigenazione e riduca la frequenza respiratoria e la dispnea nei pazienti con polmonite. Sono attualmente in corso ulteriori studi randomizzati e controllati atti a stabilire se le metodiche di ventilazione non invasiva forniscano realmente un vantaggio in termini di IOT evitate e sopravvivenza in questo contesto clinico.

Sulla base dei dati sinora disponibili l'utilizzo della NIMV è da proporre per pazienti COPD selezionati (con acidosi respiratoria) portatori di polmonite, mentre il suo beneficio al di fuori di questo contesto non è ancora dimostrato. La CPAP potrebbe trovare indicazione nei pazienti non affetti da COPD con polmonite che rimangono ipossiemicici nonostante la terapia standard massimale, ma senza dilazionare l'intubazione laddove indicata.

## Altre indicazioni

### ALI/ARDS (Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome)

Riguardo a queste condizioni mancano dati consistenti [9,10]. Alcuni studi riportano un miglioramento dell'ossigenazione, intubazioni evitate al limite della significatività, nessun miglioramento in mortalità e tempo di degenza in Unità di Terapia Intensiva; in letteratura vi sono segnalazioni

sull'uso della CPAP con casco. Inoltre il contesto clinico nel quale si inserisce l'ARDS spesso è complesso e di per sé può necessitare di trattamento invasivo a più livelli (sepsi grave, shock, politrauma). Data la frequente e rapida evoluzione sfavorevole della patologia, la NIMV deve trovare una potenziale collocazione soltanto nella fase precoce della malattia, quando il danno parenchimale è ancora limitato, nel tentativo di evitare l'intubazione, garantendo uno strettissimo monitoraggio e il pronto ricorso all'intubazione laddove necessario. Particolare attenzione dovrà quindi prestare il medico nella diagnosi precoce di danno polmonare acuto, valutando attentamente il contesto clinico e i parametri dello scambio gassoso e considerando la prospettiva di un trattamento ventilatorio già ai primi segni sfumati di fallimento dello scambio anche in assenza di una clinica eclatante [42–44].

Alla luce di queste considerazioni non può essere consigliato un uso routinario della metodica in questa patologia, in particolare nei pazienti in cui sia concomitante un danno multiorgano, per i quali si prospetta quasi sempre un prolungato periodo di ventilazione con metodiche sofisticate.

## Paziente immunocompromesso

Aumentano negli ultimi anni i dati a favore dell'impiego della NIMV nei pazienti immunocompromessi [9,10], nei quali, tra l'altro l'intubazione ha un pessimo outcome ed è quindi preferibile evitarla (elevata mortalità in corso di IOT, sino al 94%). Nei casi di polmonite da *Pneumocystis Carinii* (soprattutto nei soggetti HIV positivi) con ipossiemia, la CPAP è ormai un trattamento standardizzato: in questa particolare condizione clinica anche la NIMV a doppio livello di pressione è risultata efficace. Si sono dimostrati effetti positivi della NIMV vs terapia medica standard (in termini di mortalità e intubazioni evitate) in corso di IRA [45] in pazienti immunodepressi per cause diverse con febbre e infiltrati polmonari, in pazienti sottoposti a trapianto d'organo, in pazienti con neoplasie maligne ematologiche.

Alla luce di tali considerazioni possiamo suggerire un uso precoce della NIMV in pazienti immunodepressi selezionati, con insufficienza respiratoria acuta, allo scopo di evitare l'intubazione: in questi casi, infatti, essa produrrebbe un pessimo outcome.

## Trauma

Il paziente politraumatizzato può sviluppare un'insufficienza respiratoria acuta a causa o dei danni diretti prodotti dal trauma al torace o di forme secondarie di ALI che (come detto sopra) se di grado moderato e in fase iniziale potrebbero trarre giovamento da un precoce trattamento con NIMV. Benché vi siano alcuni studi promettenti, non vi sono attualmente dati definitivi sull'impiego della NIMV nel politraumatizzato [9,10]. Nel trauma toracico isolato con fratture costali, contusione polmonare e ipossiemia non grave la CPAP è risultata efficace nel correggere l'ipossiemia e ha mostrato una riduzione dei giorni di trattamento ventilatorio e di degenza rispetto al trattamento invasivo; se presente ipossiemia severa ( $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg con  $\text{FiO}_2$  60% in ventimask) è perentorio il trattamento invasivo. La percentuale di rischio di pneumotorace (PNX) durante NIMV e CPAP nel trauma

toracico è minima. Inoltre ricordiamo come il PNX non drenato costituisca una controindicazione assoluta all'uso di NIMV e CPAP; studi recenti indicano invece come utile l'applicazione di CPAP a basse pressioni nei casi di insufficienza respiratoria dopo drenaggio di PNX.

Concludendo possiamo affermare che, nel trauma toracico isolato con fratture costali multiple e ipossiemia scarsamente responsiva all'ossigenoterapia, la CPAP può essere utile per migliorare l'ossigenazione ed evitare al paziente l'intubazione, tenendo sempre presente, qualora l'ipossiemia non venga corretta da elevate  $FiO_2$ , la possibile evoluzione delle lesioni contusive polmonari che impongono in questo caso IOT e ventilazione invasiva.

### Postoperatorio

Sono stati condotti studi randomizzati e controllati, anche recenti, in cui la NIMV veniva applicata nel postoperatorio di pazienti a rischio di sviluppare un quadro di insufficienza respiratoria acuta (resezioni polmonari in malattie polmonari croniche, gastroplastica in grandi obesi) o profilatticamente o nel momento del deficit respiratorio spesso causato da atelettasia: questi studi hanno mostrato un miglioramento dei valori gasanalitici e una riduzione della necessità di reintubazione, del tempo di degenza in Terapia Intensiva e della mortalità [9,10]. Sulla scorta di questi studi, quelle che un tempo erano ritenute controindicazioni alla NIMV (chirurgia recente delle alte vie aeree, del massiccio facciale, dell'esofago e del tratto gastroenterico in generale) ora non sono più considerate tali.

Si può quindi affermare che, in particolari pazienti selezionati a rischio di sviluppare insufficienza respiratoria acuta dopo intervento chirurgico in anestesia generale, la NIMV può essere applicata precocemente nel postoperatorio dopo l'estubazione per migliorare lo scambio gassoso e prevenire la reintubazione e le sue complicanze.

### Svezzamento da ventilazione invasiva

La NIMV può essere usata con beneficio nello svezzamento da un periodo di ventilazione invasiva unitamente ad altre strategie, e ciò avviene comunemente in Terapia Intensiva. Gli studi sono meno concordi sull'efficacia della NIMV in quei pazienti nei quali si voglia attuare un'estubazione precoce (entro le 48 ore) poiché il trattamento invasivo a lungo termine comporterebbe o un rischio di dipendenza da esso o un'elevata incidenza di complicanze: tipico è il paziente con insufficienza respiratoria acuta su cronica (per esempio, riacutizzazione di COPD) [8–10,46,47].

Pur essendo questo un ambito prettamente dedicato agli "intensivisti" della ventilazione, ci sembra opportuno confermare l'utilità della NIMV come strumento di svezzamento da un periodo di ventilazione invasiva.

### Do-not-intubate

Sono stati condotti studi su pazienti in cui, sulla base dei criteri clinici e gasanalitici, vi sarebbe stata l'indicazione per IOT e ventilazione invasiva ma questa veniva rifiutata dal paziente (problema etico e medico-legale molto importante in alcuni Paesi) oppure risultava impossibile per motivi diversi

[8–10,48]. Nel complesso gli studi mostrano come la NIMV a supporto di pressione sia utile nei pazienti con patologia potenzialmente reversibile e usualmente responsiva a tale trattamento (riacutizzazione di COPD ed edema polmonare acuto cardiogeno). Nella pratica clinica quotidiana può essere utile considerare la NIMV nei pazienti con grave insufficienza respiratoria non responsivi all'ossigenoterapia standard e che non verrebbero in ogni modo trattati invasivamente (età avanzata, comorbilità) al fine di migliorare i parametri gasanalitici e ridurre la sensazione di dispnea e la frequenza respiratoria.

In conclusione, l'uso della NIMV nei pazienti do-not-intubate sembra giustificabile nelle patologie potenzialmente reversibili e responsive come la riacutizzazione di COPD e l'EPAC, ma anche in altri casi se finalizzata al sollievo.

### Bronchiectasie, fibrosi cistica

Le due patologie spesso vengono associate negli studi in ragione del comune determinante fisiopatologico costituito da eccessive secrezioni dense difficili da espettorare e ostacolo-ostruzione al flusso nelle vie aeree. Spesso è proprio questa condizione a impedire l'uso della NIMV. Mancano dati randomizzati circa il reale utilizzo e la reale efficacia. Studi minori indicano come la NIMV a pressione possa essere utile nelle riacutizzazioni flogistiche di fibrosi cistica con peggioramento dell'ipercapnia di base, rappresentando un efficace provvedimento ponte in attesa di trapianto soprattutto in considerazione del pessimo outcome che l'intubazione e la ventilazione invasiva hanno in questi pazienti [9,10].

Globalmente, la mancanza di dati significativi non consiglia un uso routinario della NIMV in queste categorie di pazienti.

### Malattie restrittive

L'insufficienza ventilatoria di origine restrittiva si manifesta in tutte le condizioni in cui funzionalmente o anatomicamente viene a mancare una parte della complessa pompa ventilatoria: a partire dal sistema nervoso, passando attraverso i muscoli, la gabbia toracica, il polmone. Questi pazienti in genere sviluppano un quadro di insufficienza ventilatoria cronica con possibili episodi di riacutizzazione: la riacutizzazione si caratterizza per un peggioramento repentino dell'ipercapnia di base ed eventuale ipossiemia.

Per quanto riguarda le applicazioni della NIMV presenti in letteratura in tale ambito ricordiamo le malattie neuromuscolari, le lesioni parziali del midollo spinale, le scoliosi severe e le deformità della parete toracica, gli esiti tubercolari, l'obesità grave (*Body Mass Index* > 30): quest'ultima può essere associata ad apnee del sonno di tipo ostruttivo (ISA), pertanto troverebbe duplice giovamento dal trattamento con NIMV.

I primi dati in letteratura sull'uso della NIMV furono prodotti proprio dal trattamento a lungo termine dei pazienti con malattie muscolari primitive [9,10,49] o degenerative neurologiche (per esempio, sclerosi laterale amiotrofica); si dimostrava già come l'impiego in cronico della NIMV a doppio livello di pressione migliorasse i parametri gasanalitici e riducesse la necessità di intubazione e la mortalità. A oggi la mole di dati in letteratura a favore del trattamento

ventilatorio non invasivo a lungo termine in questi pazienti è considerevole.

Si può quindi affermare che l'uso cronico domiciliare della NIMV è indicato nei pazienti con malattie neuromuscolari, deformità della parete toracica, lesioni parziali del midollo spinale, obesità grave (*Body Mass Index* > 30) soprattutto se associata a OSA, in fase di insufficienza ventilatoria cronica che abbiano sviluppato, nella storia naturale della malattia, almeno un episodio di riacutizzazione. L'applicazione della NIMV in corso di riacutizzazione di tali patologie ha spesso successo.

### Scompenso cardiaco cronico

Lo scompenso cardiaco cronico di qualsiasi eziologia (cardiopatía ischemica, ipertensiva, valvolare, dilatativa primitiva ecc.) è associato nel 50% circa dei casi ad apnee del sonno di tipo centrale (conseguenza dello scompenso) od ostruttivo (spesso causa di ipertensione arteriosa e scompenso); la presenza di apnee del sonno in questi pazienti condiziona una più elevata mortalità. Nella pratica clinica può capitare che in questi pazienti le apnee non vengano indagate e, quindi, tale associazione venga sottostimata.

Diversi studi, tra cui anche trial randomizzati e controllati condotti su pazienti nelle classi NYHA III-IV con apnee del sonno in terapia medica massimale [50–54], hanno documentato come l'aggiunta di CPAP notturna domiciliare a lungo termine produca non solo un miglioramento dei parametri clinici, strumentali e gasanalitici (aumento di ossigenazione, frazione di eiezione del ventricolo sinistro, riduzione di frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, pressione arteriosa, numero e sintomi di apnee, livelli di catecolamine urinarie e plasmatiche, dispnea, volume del ventricolo sinistro), ma anche una riduzione delle ospedalizzazioni, un miglioramento della qualità di vita e della classe NYHA, una diminuzione della mortalità a lungo termine e della necessità di trapianto [55–60].

Un recente e importante studio randomizzato e controllato [54] condotto su un ampio numero di pazienti ha confermato come la CPAP sia in grado di ridurre significativamente l'OTE e mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco cronico associato ad apnee di tipo centrale qualora il trattamento con CPAP venga eseguito correttamente dal paziente e si ottenga una significativa riduzione degli episodi di apnea (*Apnea Hypopnea Index* – AHI < 15). Minori evidenze ha un analogo trattamento su pazienti senza apnee del sonno, anche se case-report e piccoli studi sembrano suggerire simili benefici.

Le recenti linee guida ESC sullo scompenso cardiaco [34] indicano l'uso della CPAP nei pazienti con scompenso cronico e apnee ostruttive con un grado di raccomandazione 2A e livello di evidenza C: non si esprimono invece sul trattamento con CPAP dei pazienti con scompenso cronico e apnee di tipo centrale. Analoghe conclusioni vengono proposte in un recentissimo documento dell'*American Heart Association/American College of Cardiology* sui disturbi del sonno e i disordini cardiovascolari [60].

A nostro avviso si dovrebbe considerare la possibilità di ricercare apnee del sonno in pazienti con scompenso cardiaco cronico severo [61] e valutare la necessità di un loro trattamento. Riteniamo inoltre consigliabile aggiungere alla terapia

medica massimale un supporto CPAP notturno domiciliare con maschera nasale nei pazienti con scompenso cardiaco cronico nelle classi NYHA II, III e IV e apnee del sonno documentate (polisomnografia, AHI) in particolare se ostruttive; anche se con minori evidenze, può essere suggerito un analogo trattamento in pazienti selezionati con scompenso cronico nelle classi NYHA III-IV senza apnee del sonno ma con frequenti ospedalizzazioni, dispnea a riposo persistente e qualità di vita scadente.

### COPD severa: trattamento a lungo termine

La COPD severa, ipercapnica, in fase di insufficienza ventilatoria cronica in terapia medica massimale ha indicazioni consolidate in letteratura a essere trattata a lungo termine a domicilio con NIMV se presente una di queste due condizioni: 1) episodi ricorrenti di insufficienza respiratoria acuta con peggioramento dell'ipercapnia di base (> 3 episodi) che necessitano di trattamento non invasivo; 2) intolleranza all'ossigenoterapia per aumento significativo della CO<sub>2</sub> sintomatico per sonnolenza. Tutti gli studi concordano nel dimostrare una diminuzione della PaCO<sub>2</sub> e della dispnea, un miglioramento della qualità di vita, una tendenza al prolungamento della sopravvivenza rispetto alla sola terapia medica in tali sottogruppi di pazienti con COPD [8–10].

### Apnee ostruttive

I pazienti con sindrome delle apnee ostruttive spesso hanno patologie associate quali obesità, tabagismo, COPD, ipertensione arteriosa, cardiopatía, scompenso cardiaco che potrebbero trarre beneficio dalla NIMV, come già evidenziato in altri paragrafi della presente trattazione. Considerando gli studi dedicati all'uso della non invasiva nelle apnee ostruttive isolate, sono diversi quelli che riportano l'uso domiciliare notturno, prevalentemente con maschera nasale, di CPAP e NIMV in modalità doppio livello di pressione; entrambe le metodiche sono egualmente efficaci e gli effetti benefici in cronico sono riconducibili al mantenimento della pervietà delle vie aeree con conseguente riduzione del numero di episodi di apnea e aumento della ventilazione alveolare. Mancano validi studi di confronto tra le due metodiche [8–10], ma si può affermare che la NIMV a doppio livello di pressione risulta più indicata quando presente anamnesi di COPD e acidosi respiratoria, mentre la CPAP qualora siano presenti cardiopatía, ipertensione arteriosa e storia di scompenso cardiaco.

### Conflitto d'interessi

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitto di interessi.

### Bibliografia

- [1] Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993;341(8860):1555–7.
- [2] Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(6):1799–806.

- [3] Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333(13): 817–22.
- [4] Celikel T, Sungur M, Ceyhan B, Karakurt S. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 1998; 114(6):1636–42.
- [5] Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355(9219):1931–5.
- [6] Keenan SP, Kernerman PD, Cook DJ, Martin CM, McCormack D, Sibbald WJ. Effect of noninvasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1997;25(10):1685–92.
- [7] Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326(7382):185.
- [8] Linee guida GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
- [9] Organized jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Société de Réanimation de Langue Française, and approved by ATS Board of Directors. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute Respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(1):283–91.
- [10] British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002;57(3):192–211.
- [11] Liesching T, Kwok H, Hill NS. Acute applications of noninvasive positive pressure ventilation. *Chest* 2003;124(2):699–713.
- [12] Hill NS. Noninvasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2004;49(1):72–87.
- [13] Rowe BH. Evidence-based emergency medicine. Noninvasive positive pressure ventilation in acute chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 2004;43(1):133–5.
- [14] Sinuff T, Cook DJ, Randall J, Allen CJ. Evaluation of a practice guideline for noninvasive positive-pressure ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 2003;123(6):2062–73.
- [15] Lari F, Pilati G, Bragagni G, Di Battista N. Use of non invasive ventilation for acute respiratory failure in general medical wards. *Eur J Int Med* 2008;19(Suppl 1):S10–1.
- [16] Angus RM, Ahmed AA, Fenwick LJ, Peacock AJ. Comparison of the acute effects on gas exchange of nasal ventilation and doxapram in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996;51(10):1048–50.
- [17] Barbé F, Togores B, Rubí M, Pons S, Maimó A, Agustí AG. Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1996;9(6):1240–5.
- [18] Bardi G, Pierotello R, Desideri M, Valdisserrri L, Bottai M, Palla A. Nasal ventilation in COPD exacerbations: early and late results of a prospective, controlled study. *Eur Respir J* 2000;15(1): 98–104.
- [19] Räsänen J, Heikkilä J, Downs J, Nikki P, Väisänen I, Viitanen A. Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol* 1985;55(4): 296–300.
- [20] Lin M, Yang YF, Chiang HT, Chang MS, Chiang BN, Cheitlin MD. Reappraisal of continuous positive airway pressure therapy in acute cardiogenic pulmonary edema. Short-term results and long-term follow-up. *Chest* 1995;107(5):1379–86.
- [21] Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, Skowronski GA, Baggoley CJ. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med* 1991;325(26):1825–30.
- [22] Rusterholtz T, Kempf J, Berton C, Gayol S, Tournoud C, Zaehring M, et al. Noninvasive pressure support ventilation (NIPSV) with face mask in patients with acute cardiogenic pulmonary edema (ACPE). *Intensive Care Med* 1999;25(1):21–8.
- [23] Hoffmann B, Welte T. The use of noninvasive pressure support ventilation for severe respiratory insufficiency due to pulmonary oedema. *Intensive Care Med* 1999;25(1):15–20.
- [24] Masip J, Betbesé AJ, Páez J, Vecilla F, Canizares R, Padro J, et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet* 2000;356(9248):2126–32.
- [25] Mehta S, Jay GD, Woolard RH, Hipona RA, Connolly EM, Cimini DM, et al. Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med* 1997;25(4):620–8.
- [26] Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, Moshkovitz Y, Milovanov O, Polak R, et al. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3):832–7.
- [27] Levitt MA. A prospective, randomized trial of BiPAP in severe acute congestive heart failure. *J Emerg Med* 2001;21(4): 363–9.
- [28] Nava S, Carbone G, DiBattista N, Bellone A, Baiardi P, Cosentini R, et al. Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(12):1432–7.
- [29] Pang D, Keenan SP, Cook DJ, Sibbald WJ. The effect of positive pressure airway support on mortality and the need for intubation in cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. *Chest* 1998;114(4):1185–92.
- [30] Chadda K, Annane D, Hart N, Gajdos P, Raphaël JC, Lofaso F. Cardiac and respiratory effects of continuous positive airway pressure and noninvasive ventilation in acute cardiac pulmonary edema. *Crit Care Med* 2002;30(11):2457–61.
- [31] Masip J, Roque M, Sánchez B, Fernández R, Subirana M, Expósito JA. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2005; 294(24):3124–30.
- [32] Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Graham P, Bersten AD. Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Lancet* 2006;367(9517):1155–63.
- [33] Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J. 3CPO Trialists. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med* 2008;359(2):142–51.
- [34] Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29(19):2388–442.
- [35] Meduri GU, Cook TR, Turner RE, Cohen M, Leeper KV. Noninvasive positive pressure ventilation in status asthmaticus. *Chest* 1996;110(3):767–74.
- [36] Gehlbach B, Kress JP, Kahn J, DeRuiter C, Pohlman A, Hall J. Correlates of prolonged hospitalization in inner-city ICU patients receiving noninvasive and invasive positive pressure ventilation for status asthmaticus. *Chest* 2002;122(5):1709–14.
- [37] Soroksky A, Stav D, Shpirer I. A pilot prospective, randomized, placebo-controlled trial of bilevel positive airway pressure in acute asthmatic attack. *Chest* 2003;123(4):1018–25.
- [38] Ferrari R, Lazzari R, Agostinelli D, Giostra F, Golinelli MP, Groff P, et al. Expanding the applications of CPAP in the treatment of

- acute respiratory failure in the emergency department: acute asthma. *Chest* 2007;132(4 Suppl):513S.
- [39] Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Porta RD, Tolley EA, Umberto Meduri G. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(5 Pt 1):1585–91.
- [40] Jolliet P, Abajo B, Pasquina P, Chevrolet JC. Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2001;27(5):812–21.
- [41] Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, Gonzalez-Diaz G, Confalonieri M, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multicentre study. *Intensive Care Med* 2000;27:1718–28.
- [42] Rocker GM, Mackenzie MG, Williams B, Logan PM. Noninvasive positive pressure ventilation: successful outcome in patients with acute lung injury/ARDS. *Chest* 1999;115(1):173–7.
- [43] Antonelli M, Conti G, Pelosi P, Pennisi MA, Costa R, Severgnini P, et al. New treatment of acute hypoxemic respiratory failure: noninvasive pressure support ventilation delivered by helmet – a pilot controlled trial. *Crit Care Med* 2002;30(3):602–8.
- [44] Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, Wunderink R, Tolley E. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1996;109(1):179–93.
- [45] Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;344(7):481–7.
- [46] Beltrame F, Lucangelo U, Gregori D, Gregoretti C. Noninvasive positive pressure ventilation in trauma patients with acute respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999;54(2):109–14.
- [47] Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguia C, Gonzales M. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med* 2004;350(24):2452–60.
- [48] Levy M, Tanios MA, Nelson D, Short K, Senechia A, Vespia J, et al. Outcomes of patients with do-not-intubate orders treated with noninvasive ventilation. *Crit Care Med* 2004 oct;32(10):2002–7.
- [49] Bach JR, Ishikawa Y, Kim H. Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest* 1997;112(4):1024–8.
- [50] Bradley TD, Logan AG, Floras JS, CANPAP Investigators. Rationale and design of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure Trial for Congestive Heart Failure patients with Central Sleep Apnea – CANPAP. *Can J Cardiol* 2001;17(6):677–84.
- [51] Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000;102(1):61–6.
- [52] Leung RS, Bradley TD. Long term treatment of refractory congestive heart failure by continuous positive airway pressure. *Can J Cardiol* 1999;15(9):1009–12.
- [53] Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(3):361–6.
- [54] Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Sérès F, Morrison D, Ferguson K, et al., CANPAP Investigators. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005;353(19):2025–33.
- [55] Usui K, Bradley TD, Spaak J, Ryan CM, Kubo T, Kaneko Y, et al. Inhibition of awake sympathetic nerve activity of heart failure patients with obstructive sleep apnea by nocturnal continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(12):2008–11.
- [56] Smith LA, Vennelle M, Gardner RS, McDonagh TA, Denvir MA, Douglas NJ, et al. Auto-titrating continuous positive airway pressure therapy in patients with chronic heart failure and obstructive sleep apnoea: a randomized placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2007;28(10):1221–7.
- [57] Yasuma F, Mori T, Noguchi M, Kuru S, Konagaya M, Hayano J. Changes in chemosensitivity with continuous positive airway pressure of 5 cm H<sub>2</sub>O for cheyne-stokes respiration in congestive heart failure. *Respiration* 2007;74(4):475–7.
- [58] Yoshinaga K, Burwash IG, Leech JA, Haddad H, Johnson CB, deKemp RA, et al. The effects of continuous positive airway pressure on myocardial energetics in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(4):450–8.
- [59] Egea CJ, Aizpuru F, Pinto JA, Ayuela JM, Ballester E, Zamarron C, et al., Spanish Group of Sleep Breathing Disorders. Cardiac function after CPAP therapy in patients with chronic heart failure and sleep apnea: a multicenter study. *Sleep Med* 2008;9(6):660–6.
- [60] Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al., Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 2008;118(10):1080–111.
- [61] Lari F, Bragagni G, Pilati G, Di Battista N. Utilizzo della CPAP nello scompenso cardiaco cronico. *Italian Journal Medicine* 2008;2(4):47–51.