

# Gestione ventilatoria del paziente con BPCO

Lorenzo Appendini

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) rappresenta una delle patologie a maggiore morbilità/mortalità. La BPCO è la quarta causa di morte nel mondo [1], in crescita per quanto riguarda prevalenza e mortalità nelle prossime decadi [2, 3] e vi sono stime che nel 2020 potrebbe posizionarsi al quinto posto per impatto sui costi di gestione della salute pubblica [2]. Nella storia naturale della malattia sono frequenti gli episodi di riacutizzazione della patologia respiratoria cronica [4, 5], i cui costi economici e sociali sono estremamente elevati [6]. Le riacutizzazioni di BPCO aggravano infatti gli stadi avanzati di malattia (stadio II e III della classificazione GOLD) e, nelle forme più gravi, si associano a una elevata mortalità [6]. Il rischio di decesso in queste condizioni è legato non solo alle comorbidità [7], ma soprattutto alla comparsa di acidosi respiratoria (insufficienza respiratoria acuta-su-cronica) con conseguente necessità di assistenza ventilatoria [8].

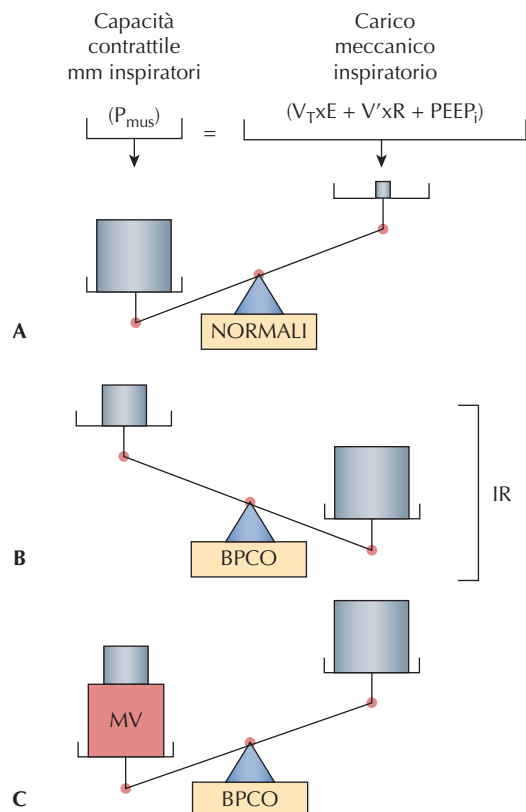
Una chiave di lettura funzionale e operativamente efficace nel descrivere indicazioni e modalità di assistenza ventilatoria utilizzate nella gestione dei pazienti BPCO con insufficienza respiratoria (IRA) parte dall'analisi delle cause fisiopatologiche che ne determinano la comparsa.

## FISIOPATOLOGIA DELL'INSUFFICIENZA RESPIRATORIA NELLA BPCO APPLICATA ALL'ASSISTENZA VENTILATORIA

Scopo della respirazione è quello di portare ossigeno e rimuovere anidride carbonica ai/dai tessuti [9]. Gli apparati respiratorio e cardiocircolatorio concorrono a tale funzione. L'apparato respiratorio è strutturato per trasferire i gas re-

spiratori tra aria e sangue. Per fare ciò, esso è costituito da uno scambiatore di gas (i polmoni) e da una pompa meccanica (la parete toracica associata ai muscoli respiratori). Un danno funzionale può coinvolgere sia lo scambiatore di gas sia la pompa respiratoria (Figura 11.1 B) o entrambi, esitando rispettivamente in una insufficienza respiratoria prevalentemente ipossiémica o ipossiémico-ipercapnica [10]. L'aggiunta di una pompa meccanica esterna (il ventilatore meccanico) può essere impiegata per assistere il sistema respiratorio nel ripristinare gli scambi gassosi, influenzandone le prestazioni (Figura 11.1 C) ed eventualmente le sue caratteristiche meccaniche o gli scambi gassosi a livello dell'interfaccia alveolo-capillare.

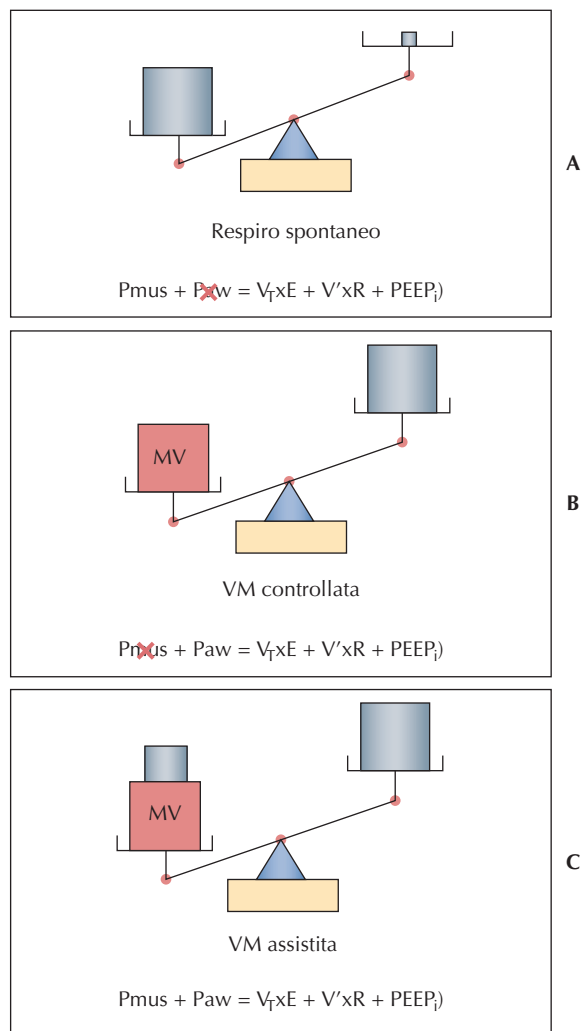
L'equazione di moto del sistema respiratorio definisce matematicamente un modello meccanico del sistema respiratorio universalmente accettato (Figura 11.1, equazione e parte A) [11]. Essa mette in correlazione la/le pressione/i disponibile/i durante l'inspirazione (termine a sinistra dell'equazione) con i flussi e i volumi inspiratori generati in proporzione alle caratteristiche resistive ed elastiche dell'apparato respiratorio (termine a destra dell'equazione). L'equazione di moto è uno strumento teorico molto potente in quanto è non solo in grado di fare previsioni sul comportamento meccanico del sistema respiratorio nelle più varie condizioni fisiopatologiche che si presentano durante il respiro spontaneo, ma anche di modellizzare e prevedere ciò che accade applicando le modalità di supporto ventilatorio meccanico in uso attualmente e, con tutta probabilità, nel futuro (Figura 11.2, B, C). Su questo substrato è possibile comprendere come l'assistenza ventilatoria meccanica funzioni, quali siano le modalità di ventilazione attualmente più efficaci, in quale fase di malattia applicarle, come regolarle e quando e come rimuoverle.



**FIGURA 11.1** Bilancio Forza dei muscoli respiratori-Carico meccanico espresso matematicamente mediante l'equazione di moto dell'apparato respiratorio (A) e graficamente (balance). (A): situazione dei soggetti normali in respiro spontaneo, con forza dei muscoli respiratori in eccesso rispetto al carico meccanico inspiratorio. (B): situazione dei pazienti BPCO in insufficienza respiratoria acuta, con forza dei muscoli respiratori in difetto rispetto al carico meccanico inspiratorio. (C): situazione dei pazienti BPCO in insufficienza respiratoria acuta, con muscoli respiratori supportati da un ventilatore meccanico in modalità assistita. In questo caso il bilancio Forza-Carico è riequilibrato mediante l'apporto della ventilazione meccanica.  $P_{mus}$ : (de)pressione applicata dai muscoli inspiratori al sistema respiratorio;  $V_T$ : volume corrente; E: elastanza del sistema respiratorio;  $V'$ : flusso inspiratorio; R: resistenza del sistema respiratorio;  $PEEP_i$ : pressione positiva di fine espirazione intrinseca; BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva; IR: insufficienza respiratoria; MV: ventilazione meccanica.

### Bilancio carico (meccanico respiratorio)-forza (dei muscoli inspiratori)

In presenza di un sistema di controllo neuromuscolare intatto, i pazienti sviluppano insufficienza respiratoria prevalentemente ipercapnica ogni qualvolta si presenti uno sbilanciamento tra la capacità di generare pressione dei muscoli inspiratori e il carico meccanico imposto dal sistema respiratorio [12-15]. L'equazione di moto dell'apparato respiratorio quantifica e modella questo bilancio anche nei pazienti BPCO in insufficienza respiratoria (vedi Figura 11.1 B), suggerendo che la ventilazione alveolare non può essere mantenuta (con conseguente sviluppo di ipercapnia)



**FIGURA 11.2** Equazione di moto del sistema respiratorio espressa in forma grafica (balance) e matematica nelle condizioni di respiro spontaneo (A), ventilazione meccanica controllata (B) e ventilazione meccanica assistita (C). I termini barrati in rosso non sono presenti nell'equazione di moto per la condizione considerata; altri simboli come in Figura 11.1.

ogni qualvolta la pressione generata dai muscoli inspiratori è insufficiente a controbilanciare il carico inspiratorio meccanico rappresentato:

1. dalla pressione elastica ( $V_T \times E$ ) necessaria a incrementare il volume polmonare
2. dalla pressione resistiva ( $V' \times R$ ) che si disperde al passaggio dei flussi gassosi nelle vie aeree
3. dall'eventuale pressione positiva di tipo elastico presente a fine espirazione ( $PEEP_i$ ) quando la successiva inspirazione inizia a un volume superiore al volume di equilibrio elastico del sistema respiratorio ( $V_R$  o capacità funzionale residua, FRC).

Coussa et al. hanno valutato e ripartito il carico meccanico inspiratorio nelle sue componenti in soggetti normali e in

pazienti BPCO con grave insufficienza respiratoria [16]. Essi hanno dimostrato che il carico meccanico dei pazienti è dalle 2 alle 4 volte superiore rispetto ai soggetti normali, principalmente a causa della presenza di PEEP<sub>i</sub> (assente nei soggetti normali), e delle aumentate resistenze respiratorie. Inoltre, è stato dimostrato che la capacità di generare (de)pressioni della muscolatura respiratoria è compromessa nei pazienti con BPCO in insufficienza respiratoria acuta a causa di diversi fattori. In particolare, l'incremento statico dei volumi polmonari di fine espirazione e la presenza di iperinflazione polmonare dinamica (DPH) svolgono un ruolo fondamentale nel limitarne la funzione [17]. Infatti, l'aumento del volume polmonare può ridurre la capacità di generare pressione dei muscoli inspiratori per:

1. l'accorciamento delle fibre dei muscoli inspiratori rispetto alla loro lunghezza ottimale
2. l'alterazione delle condizioni geometriche tra il diaframma e la parete toracica [18, 19], anche se sono stati descritti meccanismi di adattamento della lunghezza delle fibre muscolari alle variazioni statiche e dinamiche del volume polmonare indotte dalla BPCO [20-22]. Inoltre, la malnutrizione [23], i disturbi elettrolitici [24] e la terapia steroidea [25], solitamente istituita per il trattamento degli episodi di riacutizzazione, possono concorrere nel compromettere ulteriormente la funzione dei muscoli respiratori.

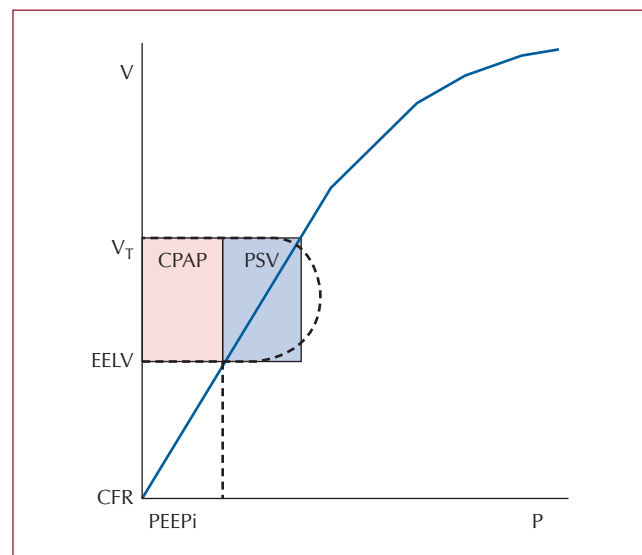
L'elevato carico meccanico associato alla ridotta efficienza dei muscoli inspiratori porta i pazienti BPCO a respirare vicino o al di sopra della soglia di fatica del diaframma, fatto che si associa alla presenza di insufficienza respiratoria acuta [14, 15, 26].

Il ruolo della ventilazione meccanica nell'insufficienza ventilatoria ipercapnica è quello di aggiungere una pompa esterna per sostenere la muscolatura respiratoria nella produzione di una adeguata pressione elastica per generare il volume corrente, di sufficiente pressione resistiva per generare flusso nelle vie aeree, e di una ulteriore quota di pressione per controbilanciare la presenza di  $PEEP_i$  (Figure 11.2 e 11.3). L'effetto della ventilazione meccanica è rappresentato nell'equazione di moto riportando la pressione generata dal ventilatore nelle vie aeree ( $P_{aw}$ ) nel suo termine sinistro (vedi Figura 11.2 B e C). Dall'equazione così riscritta appare evidente che la ventilazione meccanica non è progettata per modificare le caratteristiche meccaniche del sistema respiratorio, ma viene utilizzata sostanzialmente per riequilibrare lo sbilanciamento tra carico meccanico e prestazioni dei muscoli respiratori (Figura 11.2).

## Meccanica respiratoria

L'assunzione che la ventilazione meccanica non sia progettata per alterare le caratteristiche meccaniche del sistema respiratorio è valida sino a che essa non produce variazioni

del pattern respiratorio tali da spingere il paziente a ventilare in regioni della curva pressione/volume non lineari (per esempio vicino alla capacità polmonare totale) (vedi Figura 11.3). L'impiego della ventilazione meccanica nei pazienti BPCO solitamente determina un incremento del volume corrente e della ventilazione minuto [27-29]. Tuttavia, gli stessi studi mostrano valori dei parametri di meccanica respiratoria piuttosto costanti durante le forme di assistenza parziale della ventilazione meccanica se paragonati alla respirazione spontanea. Per esempio, il volume polmonare di fine espirazione (EELV) non risulta modificato durante CPAP (pressione positiva continua), PSV (ventilazione a supporto di pressione) o una combinazione dei due in pazienti con BPCO con insufficienza respiratoria acuta [27]. Risultati simili sono stati ottenuti anche per l'elastanza polmonare dinamica in studi sulla ventilazione meccanica sia invasiva e sia non invasiva (Tabella 11.1). Anche le resistenze polmonari hanno mostrato un comportamento simile (Tabella 11.2). In sintesi, i dati disponibili in letteratura suggeriscono che la meccanica respiratoria sia di solito poco o per nulla influenzata dall'applicazione della ventilazione meccanica (invasiva e non invasiva) regolata in modo convenzionale (vedi oltre).



**FIGURA 11.3** Grafico volume-pressione del sistema respiratorio in pazienti BPCO con DH. DH: iperinflazione dinamica (EELV-CFR); V: volume; P: pressione;  $V_T$ : volume corrente; EELV: volume polmonare di fine espirazione; CFR capacità funzionale residua; PEEP<sub>i</sub>: pressione positiva di fine espirazione intrinseca; CPAP: pressione positiva continua applicata alle vie aeree; PSV: pressione di supporto inspiratorio; linea continua azzurra: relazione volume-pressione del sistema respiratorio; area sottesa dalla linea tratteggiata nera: costo energetico inspiratorio; area rosa: intervento della CPAP sul carico elastico soglia indotto dalla presenza di DH e PEEP<sub>i</sub>; area azzurra sottesa alla curva di respiro spontaneo: intervento della PSV nel supportare il lavoro elastico e resistivo inspiratorio. È da notare che PSV può lavorare sia in difetto sia in eccesso rispetto alle pressioni inspiratorie richieste.

**TABELLA 11.1** Variazioni dell'elastanza polmonare dinamica ( $EL_{dyn}$ ) durante diverse modalità di supporto ventilatorio parziale rispetto al respiro spontaneo (SB)

Fonte	N. pz.	CPAP	PSV/PAV	PSV/PAV +CPAP
Sassoon CSH et al. [39] <sup>1</sup>	10	Invariata	Invariata	ND
Appendini L et al. [36] <sup>1-3</sup>	7	Invariata	Invariata	Invariata
Appendini L et al. [25] <sup>1</sup>	8	ND	Invariata	Invariata
Appendini L et al. [40] <sup>2</sup>	8	Invariata	Invariata	Invariata
Poggi R et al. [41] <sup>1-2-3</sup>	6	ND	ND	Invariata

<sup>1</sup>Misurazioni ottenute in modalità PSV.<sup>2</sup>Misurazioni ottenute in modalità PAV.<sup>3</sup>Ventilazione meccanica non invasiva.

CPAP: pressione positiva continua nelle vie aeree; PSV: pressione di supporto inspiratorio; PAV = ventilazione ad assistenza proporzionale; ND: non disponibile.

**TABELLA 11.2** Resistenze polmonari (RL) durante diverse modalità di supporto ventilatorio parziale rispetto al respiro spontaneo (SB)

Fonte	N. pz.	CPAP	PSV/PAV	PSV/PAV +CPAP
Sassoon CSH et al. [39] <sup>1</sup>	10	Invariate	Invariate	ND
Appendini L et al. [25] <sup>1</sup>	8	ND	Invariate	Invariate
Appendini L et al. [40] <sup>2</sup>	8	Invariate	Invariate	Invariate
Poggi R et al. [41] <sup>1-2-3</sup>	6	ND	ND	Invariate

<sup>1</sup>Misurazioni ottenute in modalità PSV.<sup>2</sup>Misurazioni ottenute in modalità PAV.<sup>3</sup>Ventilazione meccanica non invasiva.

CPAP: pressione positiva continua nelle vie aeree; PSV: pressione di supporto inspiratorio; PAV: ventilazione ad assistenza proporzionale; ND: non disponibile.

## Sforzo dei muscoli inspiratori

I pazienti BPCO in insufficienza respiratoria dimostrano livelli non sostenibili di attivazione dei muscoli inspiratori (Figura 11.1 B) [13-16, 26, 32]. L'assistenza ventilatoria meccanica riduce in modo significativo lo sforzo richiesto ai muscoli inspiratori (Figure 11.1 e 11.2). A titolo di esempio, il prodotto pressione-tempo del diaframma, un indice riconosciuto della spesa energetica diaframmatica [33], diminuisce significativamente con l'applicazione di CPAP non invasiva, PSV, e con una combinazione di CPAP e PSV in pazienti con BPCO in insufficienza respiratoria acuta [27]. È interessante notare che CPAP e PSV, modalità di ventilazione meccanica assistita, sono entrambe efficaci nel ridurre il costo energetico della contrazione diaframmatica [13, 16], in accordo con l'evidenza che la presenza di PEEP<sub>i</sub> associata a elevate resistenze polmonari concorre a costituire gran parte del carico meccanico patologico nei pazienti con BPCO (Figure 11.1

e 11.3). In particolare, CPAP è indicata per controbilanciare la presenza di PEEP<sub>i</sub> (Figura 11.3, vedi oltre), mentre PSV assiste i muscoli respiratori nel generare flusso volume in presenza di un carico elastico e resistivo patologico (vedi Figura 11.3) [34]. Dalle argomentazioni fisiopatologiche sopra esposte, supportate da numerose conferme sperimentali [27, 35], deriva l'indicazione all'impiego di una combinazione CPAP e PSV nei pazienti BPCO in insufficienza respiratoria per ottenere una efficiente riduzione dell'eccesso di sforzo dei muscoli inspiratori.

## Risposta all'applicazione di PEEP/CPAP

Poiché gli effetti delle modalità ventilatorie PEEP/CPAP durante la respirazione spontanea dipendono dalla conseguente distensione polmonare, il loro impiego è stato tradizionalmente messo in discussione per il trattamento di insufficienza respiratoria acuta in pazienti con BPCO. La ragione di questa

scelta si basava sul fatto che l'iperinflazione polmonare (DH) è un fenomeno comune in questi pazienti. In presenza di DH si riteneva che la CPAP potesse:

1. peggiorare la disfunzione dei muscoli respiratori riducendo ulteriormente la loro capacità contrattile per l'aumento dinamico del volume polmonare
2. essere responsabile di barotrauma
3. determinare compromissione emodinamica a fronte di modesti vantaggi, visto che in questi pazienti l'ipossia è di solito risolta somministrando basse concentrazioni di ossigeno anche durante gli episodi di riacutizzazione.

Tuttavia, in contrasto con questo vecchio punto di vista, vi sono numerose recenti evidenze che la CPAP applicata, in modalità sia invasiva [36], sia non invasiva [27] sia di beneficio nei pazienti con riacutizzazione di BPCO.

La presenza in questi pazienti di iperinflazione dinamica polmonare associata al fenomeno della limitazione del flusso espiratorio (EFL) [37-43], può spiegare l'apparente contrasto. La presenza di PEEP<sub>i</sub> sollecita in modo abnorme i muscoli inspiratori in quanto agisce come un "carico soglia" che deve essere compensato e successivamente mantenuto per tutta l'inspirazione con la loro contrazione perché sia possibile generare una pressione negativa nelle vie aeree centrali e quindi volume corrente (area rosa, vedi Figura 11.3) [44]. Questo carico supplementare imposto ai muscoli respiratori può essere molto elevato. Per esempio, la presenza di PEEP<sub>i</sub> può rappresentare fino al 40% dell'intero costo energetico dei muscoli inspiratori di pazienti con riacutizzazione di BPCO [13-16].

La EFL è definita come la perdita di relazione tra gradiente di pressione alveolo-atmosferica e flusso aereo espiratorio: a incrementi del gradiente di pressione il flusso non varia e la resistenza apparente aumenta a causa della compressione dinamica delle vie aeree [45]. In questa condizione, il flusso espiratorio è determinato dalla differenza tra pressione alveolare e pressione trasmurale critica presente nel punto in cui si ha collasso delle vie aeree [17, 46]. In presenza di EFL l'applicazione di una pressione esterna positiva all'apertura delle vie aeree (CPAP/PEEP) non influenza la pressione alveolare (e quindi il volume polmonare) fino a che non si raggiunga o venga superato un valore critico, di poco inferiore rispetto al valore di PEEP<sub>i</sub> [36, 45, 47]. Questa particolare caratteristica permette alla CPAP di lavorare durante l'inspirazione controbilanciando il carico soglia presente (cioè PEEP<sub>i</sub>) e riducendo così lo sforzo inspiratorio (vedi Figura 11.3), senza mostrare effetti negativi legati a una riduzione del gradiente di pressione alveolo-atmosferica durante l'espirazione [45, 47]. Questi meccanismi sono stati dimostrati in pazienti intubati con BPCO durante la fase di svezzamento dal ventilatore [36], e confermati nel corso di ventilazione meccanica non invasiva [27]. Va rilevato a questo punto che l'applicazione di una PEEP in alternativa alla CPAP in queste

condizioni non è in grado di controbilanciare il carico soglia inspiratorio determinato dalla presenza di PEEP<sub>i</sub> [13], pur condividendo con la CPAP le caratteristiche di:

1. non avere effetti negativi sul volume polmonare di fine espirazione
2. aumentare la sensibilità del trigger inspiratorio nelle modalità ventilatorie assistite [45, 48-50] e ridurne il costo energetico [13, 50]
3. nel contempo migliorare l'interazione paziente-ventilatore riducendo la percentuale di sforzi respiratori inefficaci a ciclare il ventilatore [13, 51, 52].

La scelta tra queste due modalità non può quindi prescindere da una attenta valutazione degli obiettivi fisiopatologici da soddisfare. In particolare, l'applicazione di PEEP è maggiormente indicata in associazione con modalità assistita/controllata volumetrica, mentre livelli di CPAP ben si integrano con le modalità assistite pressometriche.

Alcune limitazioni suggeriscono di non applicare la CPAP indiscriminatamente. In primo luogo, la PEEP<sub>i</sub> può essere presente anche in assenza di EFL [40, 45]. Per esempio, i pazienti asmatici riacutizzati possono presentare PEEP<sub>i</sub> in assenza di limitazione di flusso espiratorio [37]. In questo caso il volume polmonare di fine espirazione aumenta con l'applicazione di un qualsiasi livello di pressione positiva espiratoria applicato all'apertura delle vie aeree [45].

In secondo luogo, il livello di PEEP<sub>i</sub> può variare notevolmente tra i pazienti con EFL [28, 36, 43, 45, 53]. A questo proposito, i livelli standard di CPAP applicata (per esempio, 5-10 cmH<sub>2</sub>O), possono essere inappropriati sia in eccesso sia in difetto: elevati livelli di CPAP (per esempio, superiori ai livelli di PEEP<sub>i</sub> con conseguente incremento del volume polmonare) non sono giustificati. Tuttavia, d'altro canto, livelli eccessivamente bassi di CPAP sono in grado di ridurre gli effetti della presenza di PEEP<sub>i</sub> solo marginalmente e, quindi, potrebbero essere di beneficio limitato o nullo. Una misurazione dei valori di PEEP<sub>i</sub> su base individuale sarebbe auspicabile per definire il livello di CPAP o PEEP necessario per ottimizzare i benefici e minimizzare gli effetti negativi [27, 49].

In terzo luogo, è da notare che la misurazione di PEEP<sub>i</sub> durante la respirazione spontanea può risultare sovrastimata a causa della presenza di attività dei muscoli espiratori [54], aggiungendo incertezza sulla scelta dei valori di CPAP da impostare, a meno che si applichino le opportune correzioni [27, 55] (vedi anche Capitolo 5, Monitoraggio della ventilazione meccanica). Una regola empirica di impostazione dei livelli di PEEP/CPAP nei pazienti con riacutizzazione di BPCO che necessitano di assistenza ventilatoria consiste nell'applicare una pressione positiva di circa 5 cmH<sub>2</sub>O, visto che la maggioranza di questi pazienti presenta limitazione di flusso, e che la media dei valori di PEEP<sub>i</sub> misurata in molteplici studi eseguiti in precedenza su questi pazienti si attesta su valori di circa 4,9 cmH<sub>2</sub>O.



## Controllo neuromuscolare respiratorio

Il controllo neuromuscolare respiratorio è clinicamente valutabile mediante la misurazione della pressione di occlusione all'apertura delle vie aeree nei primi 100 msec dall'inizio dell'inspirazione ( $P_{0,1}$ ) [56-58]. Ripetute osservazioni dimostrano che i pazienti BPCO in insufficienza respiratoria acuta possiedono elevati livelli di attivazione neuromuscolare, a dimostrazione della competenza dei centri respiratori in questa condizione [42, 56, 59]. Questo fatto rende improbabile che un alterato controllo neuromuscolare sia una causa prevalente dell'insufficienza respiratoria acuta (ARF) nelle riacutizzazioni di BPCO e giustifica l'impiego delle modalità assistite di supporto ventilatorio nel trattamento di questi pazienti.

I centri respiratori rispondono all'aumento del supporto ventilatorio con una progressiva riduzione dell'attivazione neuromuscolare [13, 60]. Ciò è stato dimostrato nei pazienti BPCO ventilatore-dipendenti [14] e in pazienti in insufficienza respiratoria acuta [61]. Tuttavia, un eccesso di supporto ventilatorio può superare le capacità di adattamento del sistema di controllo nervoso della ventilazione con conseguente comparsa di dissincronie tra l'attività respiratoria del paziente e il funzionamento del ventilatore [13].

## Interazioni paziente-ventilatore

È stato dimostrato che ad alti livelli di supporto pressorio nella modalità di ventilazione assistita più utilizzata nel trattamento dei pazienti BPCO in IRA (insufficienza respiratoria conclamata) (per esempio, PSV), l'attività inspiratoria del paziente termina precocemente rispetto all'atto respiratorio meccanico sostenuto dal ventilatore, per cui il sistema respiratorio continua a essere insufflato passivamente dalla pressione positiva inspiratoria [13, 60]. Ciò si verifica quando il livello di PSV è eccessivo in rapporto al carico meccanico del sistema respiratorio. Tale fenomeno è evidenziato dalla misurazione dei livelli di sforzo muscolare inspiratorio che si presentano addirittura a livelli inferiori rispetto a quelli di riferimento dei soggetti normali [13], fatto che rende insensibile l'algoritmo di ciclaggio inspirazione/espiazione del ventilatore alle variazioni dello sforzo inspiratorio del paziente [60, 62]. In queste condizioni, la durata del tempo inspiratorio e il conseguente incremento del volume polmonare vengono determinate o passivamente dall'aumento del ritorno elastico del sistema respiratorio, o per il reclutamento dei muscoli espiratori [60]. L'iperinsufflazione polmonare passiva generata dagli elevati livelli di PSV ha due conseguenze. In primo luogo, maggiore è il  $V_T$  più lungo sarà il tempo espiratorio per permettere al sistema respiratorio di tornare al precedente volume di fine espirazione. In secondo luogo, parte del tempo "centrale" espiratorio viene "occupato" dal tempo inspiratorio meccanico. In queste condizioni, uno o più sforzi inspiratori possono verificarsi precocemente durante l'espirazione, senza peraltro essere in grado di far

ciclare il ventilatore (sforzi inspiratori efficaci) e di generare flussi e volumi inspiratori, a causa dell'elevato volume polmonare e conseguente pressione di ritorno elastico [13, 51, 63]. Vale a dire che il livello di PSV può essere impostato erroneamente in modo tale da fornire un supporto non solo insufficiente, ma anche eccessivo. Quest'ultima condizione è potenzialmente associata a sforzi inspiratori inefficaci, come è stato evidenziato nei pazienti BPCO dipendenti dalla ventilazione meccanica [13].

## Scambi gassosi polmonari

L'ipossiemia riscontrabile negli episodi di insufficienza respiratoria a cui vanno incontro i pazienti BPCO dipende in prima istanza dalle tipiche alterazioni morfologiche riscontrabili a livello polmonare. Esse consistono fondamentalmente in una diffusa infiammazione cronica dell'albero respiratorio associata a un ispessimento delle pareti bronchiali, nella presenza di abbondanti secrezioni che ostruiscono i lumi bronchiali, in una ipertrofia/ipertono della muscolatura liscia bronchiale [64] e in una più o meno estesa distruzione delle pareti alveolari [64, 65]. Tutte queste alterazioni morfologiche sono causa di importanti alterazioni funzionali tra le quali

1. un aumentato spazio morto fisiologico che è responsabile dell'incremento delle richieste ventilatorie
2. una riduzione della superficie di scambio alveolare per la presenza di enfisema polmonare
3. differenze regionali nella distribuzione della ventilazione e della perfusione polmonare [66].

Quest'ultimo meccanismo, riconosciuto quale maggior responsabile dell'ipossiemia che si riscontra in questi pazienti [66, 67], si associa durante le riacutizzazioni di BPCO a una marcata ipoventilazione alveolare indotta dalle modificazioni del pattern respiratorio (*rapid shallow breathing*) nel determinare importanti desaturazioni ossiemoglobiniche [68].

Ai meccanismi intrapolmonari che inducono ipossiemia si aggiungono anche fattori extrapolmonari (Tabella 11.3). Tra questi, prevalgono la  $PO_2$  dell'aria inspirata, la ventilazione minuto, la gittata cardiaca, e il consumo di  $O_2$  [69].

L'applicazione della ventilazione meccanica nei pazienti in insufficienza respiratoria ipossiémica secondaria a riacutizzazione di BPCO aumenta la pressione arteriosa parziale di ossigeno ( $PaO_2$ ) e diminuisce la pressione arteriosa parziale di anidride carbonica ( $PaCO_2$ ) [27, 28, 70]. È interessante notare che le cause intrapolmonari di ipossiemia e il consumo di  $O_2$  non possono essere manipolati da parte del medico attraverso l'utilizzo di ventilazione meccanica. Al contrario, la frazione inspiratoria di  $O_2$  può essere facilmente modificata sul ventilatore (strategia peraltro utilizzata con successo anche nell'ipossiemia semplice), così come il pattern respiratorio e la ventilazione minuto. Infine, la gittata cardiaca può essere controllata soprattutto manipolando i livelli di PEEP [69].

**TABELLA 11.3** Cause extrapolmonari di ipossiemia**Riduzione di:**

- ventilazione/minuto
- gittata cardiaca
- $PO_2$  dell'aria inspirata
- concentrazione emoglobinica
- $P_{50}$  della curva di dissociazione ossiemoglobinica

**Aumento di:**

- consumo di ossigeno
- pH

$PO_2$ : pressione parziale di ossigeno;  $P_{50}$ : pressione parziale di ossigeno con emoglobina saturata al 50%.

Diaz et al. hanno studiato gli effetti della ventilazione meccanica sullo scambio di gas nei pazienti con BPCO senza trovare variazioni significative nelle cause intrapolmonari di ipossiemia rispetto alla respirazione spontanea [71]. Al contrario, ventilazione minuto, volume corrente e gittata cardiaca aumentano con il miglioramento degli scambi gassosi indotto dalla ventilazione meccanica [71]. Inoltre, il riscontro di un rapporto  $V_D/V_T$  invariato [71] suggerisce che la ventilazione alveolare sia influenzata più da un aumento complessivo della ventilazione minuto che non da una diversa distribuzione dell'aria inspirata tra lo spazio morto e gli alveoli aerati. Questi dati confermano che la ventilazione meccanica è in grado di migliorare gli scambi gassosi agendo attraverso meccanismi extrapolmonari, senza peraltro influenzare le cause intrapolmonari di ipossiemia legate alla presenza di BPCO.

La diminuzione della  $PaCO_2$  è legata all'aumento della ventilazione alveolare indotto dalla ventilazione meccanica secondo l'equazione:

$$PaCO_2 = V'CO_2/V'_E \times (1 - V_D/V_T)$$

dove  $V'CO_2$  = produzione di  $CO_2$ ;  $V'_E$  = ventilazione minuto;  $V_D$  = volume dello spazio morto;  $V_T$  = volume corrente;  $V'_E \times (1 - V_D/V_T)$  = ventilazione alveolare.

L'obiettivo primario della ventilazione meccanica nell'insufficienza respiratoria ipercapnica consiste nel correggere l'acidosi respiratoria e non nel riportare la  $PaCO_2$  nell'intervallo di normalità [72, 73]. Se perseguito, questo secondo obiettivo comporterebbe la necessità di aumentare eccessivamente la ventilazione minuto, esponendo il paziente al rischio di un ulteriore incremento della DH. Inoltre, nei pazienti BPCO ventilati per insufficienza respiratoria acuta-su-cronica, i livelli di  $PaCO_2$  preacuzie sono stabilmente elevati [74]. Tra le possibili cause dell'ipercapnia cronica presentata da questi pazienti ha rilievo la teoria della *natural wisdom* per cui i centri respiratori dei pazienti accetterebbero una ipoventilazione cronica relativa per evitare la comparsa di fatica dei muscoli respiratori, evento letale nel breve termine [74]. Forzare il raggiungi-

mento di livelli di  $PaCO_2$  inferiori ai loro valori abituali in questi pazienti non è consigliabile: ciò li esporrebbe alla necessità di mantenere livelli di ventilazione eccessiva per conservare un normale equilibrio acido-base, con il risultato di ottenere effetti avversi anche gravi (dispnea acuta al distacco dal ventilatore, ritardato svezzamento dalla ventilazione meccanica, fatica acuta dei muscoli respiratori ecc.) [75].

## STRATEGIE E MODALITÀ DI VENTILAZIONE

Come già analizzato in precedenza, la scelta della modalità di ventilazione dipende dalle condizioni cliniche del paziente. Sostanzialmente, in un paziente BPCO in cui la ventiloterapia pare indicata, si pongono inizialmente tre livelli di scelta:

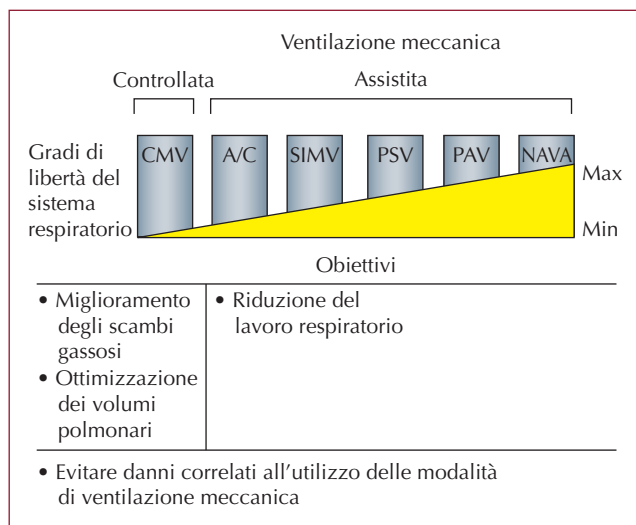
1. se ventilare il paziente in modalità invasiva o non invasiva
2. se utilizzare modalità di ventilazione assistite o controllate
3. quale modalità di ventilazione utilizzare e quali parametri selezionare per ciascuna modalità.

### Modalità di assistenza ventilatoria invasiva vs non invasiva

La gravità degli episodi di riacutizzazione di BPCO oscilla da un modico incremento della sintomatologia caratteristica della sindrome alla insufficienza respiratoria conclamata (IRA) [76], rappresentata da un incremento della  $PaCO_2$  oltre i 45 mmHg o rispetto alla precedente ipercapnia cronica, con conseguente insorgenza di acidosi respiratoria ( $pH < 7,35$ ) [66, 77]. Nei pazienti in IRA il trattamento farmacologico massimizzato e una adeguata ossigenazione possono risultare insufficienti, per cui può rendersi necessaria una assistenza ventilatoria meccanica in presenza di dispnea intollerabile a riposo, di segni di distress respiratorio (tachipnea con frequenza respiratoria superiore ai 30 atti/min, impiego evidente dei muscoli respiratori accessori, respiro paradossale) e di evidenze laboratoristiche di un peggioramento dell'ipercapnia e dell'acidosi [78].

Gli scopi generali della ventilazione meccanica (Figura 11.4), indipendentemente dalle modalità impiegate e dalle loro regolazioni, consistono nel:

1. supportare i muscoli respiratori soggetti a un carico meccanico eccessivo (Figure 11.1 e 11.3)
2. migliorare gli scambi gassosi e il pH
3. ridurre/risolvere la dispnea e, fondamentalmente
4. permettere al paziente di sopravvivere garantendogli una adeguata ventilazione alveolare a fronte di una funzione respiratoria insufficiente, sino a che non siano state risolte le cause dell'insufficienza respiratoria con il trattamento farmacologico.



**FIGURA 11.4** Modalità di ventilazione meccanica controllate e assistite ordinate in funzione crescente di possibilità di controllo del paziente sul ventilatore (gradi di libertà del sistema respiratorio) e loro rispettivi obiettivi (tabella). CMV: ventilazione meccanica controllata; A/C: ventilazione meccanica assistita/controllata; SIMV: ventilazione meccanica mandatoria sincronizzata; PSV: pressione di supporto inspiratorio; PAV: ventilazione assistita proporzionale; NAVA: assistenza ventilatoria assistita a controllo neurale; triangolo giallo: incremento dei gradi di libertà del paziente nel controllare le modalità di ventilazione.

La ventilazione meccanica può essere applicata con diverse modalità:

1. in modalità invasiva (MV) attraverso un tubo endotracheale che scavalca le vie aeree superiori (tubo nasoro-tracheale, tracheotomia)
2. in modalità non invasiva (NIMV) utilizzando interfacce applicate esternamente sulla superficie corporea. La NIMV può essere erogata sotto forma sia di ventilazione a pressione positiva (NPPV) utilizzando maschere nasali, nasobuccali e caschi, sia di ventilazione a pressione negativa (NPV) posizionando il paziente all'interno di un polmone di acciaio o utilizzando ponchos o corazze semi-rigide a livello della parete toracica [79]. In mani esperte, la NPV pare avere le stesse prestazioni della NPPV [80, 81], ma allo stato attuale l'ingombro dei polmoni di acciaio, l'arretratezza tecnologica delle apparecchiature, la scarsa confidenza con questa tecnologia da parte della maggioranza degli operatori e la conseguente ridotta diffusione della tecnica rendono la NPV un trattamento di nicchia, appannaggio di pochi centri specializzati [79].

Le indicazioni a iniziare una qualche forma di assistenza ventilatoria e la scelta tra la più convenzionale MV rispetto alla più recente NIMV dipendono non solo dalla gravità della riacutizzazione di BPCO e della conseguente acidosi respiratoria, ma anche da molti altri fattori quali la tempistica dell'intervento, le caratteristiche del paziente, l'abilità del personale sanitario, la disponibilità di monitoraggio ecc. [82-84].

Nonostante la complessità di questo problema clinico, vi è al momento una forte evidenza scientifica che la NIMV costituisca un trattamento efficace dell'insufficienza respiratoria secondaria a riacutizzazione di BPCO dal momento che numerosi studi clinici randomizzati e controllati, oltre ad almeno quattro metanalisi, supportano questa evidenza [85-88]. Di fatto la NIMV si è dimostrata efficace nel ridurre la necessità di intubazione endotracheale (ETI) e dell'istituzione di una ventilazione meccanica invasiva, con un concomitante miglioramento della sopravvivenza, una ridotta incidenza di complicazioni e una ridotta degenza in Terapia Intensiva (ICU) e ospedaliera [86-88], rispetto alla terapia medica convenzionale. D'altro canto, è rimarchevole il riscontro di un maggior numero di complicanze infettive correlato all'uso della MV rispetto alla NIMV [89-92], visto che quest'ultima può giocare un ruolo importante nell'influenzare la sopravvivenza e la durata di degenza in ICU.

Sulla base delle evidenze scientifiche pubblicate in letteratura, è stato pertanto suggerito di considerare la NIMV come lo strumento di riferimento da applicare per il supporto ventilatorio per il trattamento dell'insufficienza respiratoria ipossiémico-ipercapnica durante le riacutizzazioni di BPCO, lasciando un ruolo di seconda linea all'ETI e alla MV [93]. Tuttavia, una analisi più approfondita della letteratura può far nascere l'idea che la NIMV e la MV non debbano essere considerate in competizione per vincere un posto predominante nell'algoritmo di trattamento dell'IRA in corso di riacutizzazione di BPCO, ma che possano rappresentare due strumenti complementari nel trattamento globale di questo grave stato patologico.

### *MV quale intervento di prima linea*

Per molti anni la MV è stata l'unica modalità di ventilazione meccanica disponibile per il trattamento dell'insufficienza respiratoria, rendendo pertanto ineluttabili il discomfort e i potenziali effetti collaterali legati all'impiego di metodiche invasive [94]. Attualmente sia la MV sia la NIMV sono disponibili per il trattamento dei pazienti BPCO che sviluppano insufficienza respiratoria in conseguenza del fallimento della terapia medica convenzionale. Uno studio prospettico randomizzato e controllato di Conti et al. ha paragonato le prestazioni della MV e della NIMV in questa condizione clinica [95]. Questo studio ha dimostrato che i pazienti BPCO trattati sia con MV sia con NIMV avevano una degenza in ICU simile, gli stessi giorni di ventilazione meccanica, la stessa incidenza di complicazioni e di mortalità sia in ICU sia ospedaliera. Inoltre, il sottogruppo di pazienti trattati con successo con NIMV (48% del totale) mostravano una migliore sopravvivenza, una ridotta degenza in ICU e una frequenza di riospedalizzazione inferiore (65% vs 100%) nell'anno successivo alla dimissione. Da un certo punto di vista, i risultati positivi ottenuti da Conti et al nel sottogruppo di pazienti trattati con successo con NIMV [95] giustificano il consenso sul fatto che un tentativo di



assistenza ventilatoria con NIMV debba essere sperimentato in una ampia percentuale di pazienti in acidosi respiratoria secondaria a riacutizzazione di BPCO [85-89, 93]. D'altro canto, questi risultati suggeriscono che la MV possa essere impiegata senza incrementare il rischio generale per i pazienti, dimostrando la stessa probabilità di successo della NIMV, quando questa è applicata nella popolazione generale di pazienti BPCO con IRA. Questo risultato è confortante, dato il rilevante numero di condizioni cliniche che precludono a priori l'impiego della NIMV, quali:

1. la presenza di arresto respiratorio
2. fattori che impediscono il corretto posizionamento dell'interfaccia paziente-ventilatore (recente chirurgia maxillo-facciale, deformità nasofaringee ecc.)
3. l'obesità grave
4. l'indicazione elettiva alla protezione delle vie aeree dall'inalazione (coma, patologia neuromuscolare che impedisce una deglutizione valida, chirurgia gastroesofagea recente, rischio di vomito ecc.)
5. la necessità di frequenti broncoaspirazioni a causa di secrezioni bronchiali eccessive e tenaci associate a tosse inefficace.

Riassumendo, ogni qualvolta vi sia una indicazione elettiva all'intubazione endotracheale in associazione alla necessità di assistenza ventilatoria durante un episodio di riacutizzazione di BPCO, la MV rimane ancora il trattamento di prima scelta a causa della sua provata efficacia e della sua sufficiente sicurezza [95].

Per amore di completezza, nella realtà clinica, anche una indicazione urgente all'intubazione endotracheale e alla conseguente ventilazione meccanica invasiva può rivelarsi alcune volte inappropriata se si tiene in conto la risultante qualità di vita, la prognosi, la probabilità di ottenere benefici a breve e a lungo termine, la prospettiva di diventare un paziente ventilatore-dipendente, il punto di vista delle famiglie e le aspettative del paziente e dei familiari riguardo al trattamento proposto. Non esistono al momento precise linee guida riguardanti questi aspetti di rilievo. In questo contesto sembra utile l'individuazione all'interno dell'equipe sanitaria di un responsabile in grado di eseguire una valutazione integrata, di mediare le varie posizioni, di prendere decisioni autorevoli e condivise e di farsi portavoce verso tutte le parti interessate.

Una recente indagine prospettica eseguita in un periodo di 3 settimane in 42 ICU di Paesi francofoni [89] ha fornito dati affidabili sull'impiego attuale della NIMV e della MV. In queste 42 ICU la MV è stata sempre impiegata in pazienti in stato di coma ed è stata la prima tecnica impiegata nel 50% dei pazienti con insufficienza respiratoria ipercapnica acuta, nonostante i risultati positivi riportati dalla NIMV in questo gruppo di pazienti (vedi sopra). L'attuale frequenza di impiego della MV in questa condizione non sembrerebbe giustificata [89]. L'elevata frequenza di intubazione tra-

cheale nei Dipartimenti di Emergenza e fuori dall'ospedale è stata considerata quale causa di questo abnorme numero di pazienti BPCO sottoposto a MV [89]. Tuttavia, due studi in cui la NIMV è stata iniziata nei Dipartimenti di Emergenza hanno entrambi fallito nel tentativo di dimostrare un qualche vantaggio ottenuto dalla NIMV rispetto alla terapia convenzionale [96, 97], e non vi sono studi disponibili sull'impiego della NIMV e della MV al di fuori dell'ambito ospedaliero.

In conclusione, vi è ancora molta incertezza su quanti e quali siano i pazienti che realmente possono trarre beneficio dalla MV utilizzata quale trattamento di prima scelta (cioè quello che minimizza i fallimenti della NIMV e la necessità di ricorso alla MV stessa). Risultano pertanto indispensabili ulteriori studi al riguardo.

### *MV quale intervento di seconda linea*

Gli studi sulla NIMV utilizzata quale trattamento dell'IRA nei pazienti BPCO riportano percentuali di fallimento variabili dal 5 al 40% [90, 97-103] e che possono raggiungere il 52-62% nei pazienti con  $\text{pH} < 7,25$  [95, 98]. Una valutazione dei fattori di rischio di fallimento della NIMV nel trattamento dell'IRA negli episodi di riacutizzazione di BPCO fornisce indicazioni utili per il tempestivo passaggio alla MV [104]. Nella definizione di fallimento sia precoce sia tardivo della NIMV rientra invariabilmente il passaggio alla ventilazione invasiva, se si escludono i pazienti deceduti durante il trattamento con NIMV [103]. Infatti, i fallimenti precoci sono definiti come la necessità di intubazione e di ricorso alla MV a causa di un peggioramento dei gas arteriosi o del pH nelle prime 1-2 ore di NIMV o in un loro mancato miglioramento dopo almeno 4 ore [105], e i fallimenti tardivi come un deterioramento clinico esitato nell'intubazione tracheale durante il ricovero ospedaliero [103]. I dati sull'efficacia della MV quale ventilazione di seconda linea dopo fallimento tardivo della NIMV sono stati riportati da Moretti et al [103]. Gli Autori hanno mostrato che più del 20% dei pazienti trattati con NIMV per un primo episodio di riacutizzazione di BPCO subisce un secondo episodio di riacutizzazione durante la degenza. Tra costoro, la mortalità risulta particolarmente elevata (91,6%) se viene continuato il trattamento con NIMV rispetto a coloro che vengono sottoposti a ETI e MV (52,6%).

I dati sull'efficacia della MV impiegata in successione al fallimento precoce della NIMV sono indiretti. In uno studio di Nava et al [106] in cui la NIMV è stata utilizzata durante la fase di svezzamento dalla ventilazione in pazienti con IRA secondaria a BPCO, il 44% di essi ( $n = 22$ ) era stato sottoposto a MV per 24-48 ore a causa di un fallimento precoce della NIMV stessa istituita in prima istanza. La maggior parte dei pazienti estubati dopo questo periodo e trattati nuovamente con NIMV fu svezzata con successo dall'assistenza ventilatoria. Ciò suggerisce che la MV sia efficace nel correggere nei pazienti le cause che rendono in prima istanza inefficace la NIMV [106]. Sfortunatamente questa evidenza è basata su

di un campione di pazienti molto esiguo, fatto che merita ulteriori indagini; peraltro essa risulta altamente innovativa nel suggerire una reale integrazione tra MV e NIMV.

Il lavoro di Nava et al. affronta un ulteriore aspetto chiave dell'impiego della MV nel trattamento dell'IRA secondaria a riacutizzazione di BPCO: la sua durata ottimale [106]. È noto che una MV eccessivamente prolungata si associa a un rischio di complicanze elevato [94, 107] e a una elevata mortalità [108-110]. In particolare, l'associazione di BPCO e di ventilazione meccanica invasiva superiore ai 3 giorni si correla con un rischio aumentato di sviluppare una polmonite nosocomiale [108]. In questo contesto Nava et al. hanno dimostrato come sia possibile limitare la durata della ventilazione meccanica invasiva per periodi inferiori ai 3 giorni (utilizzando la NIMV) ottenendo un accorciamento della assistenza ventilatoria, della degenza in ICU, una minore incidenza di polmoniti nosocomiali e un miglioramento della sopravvivenza dei pazienti a 60 giorni [106].

In conclusione, entrambe la MV e la NIMV sembrano potenziarsi a vicenda se impiegate con un approccio integrato all'IRA associata agli episodi di riacutizzazione di BPCO. Ulteriori sforzi e ricerche devono comunque essere svolti in futuro nel tentativo di definire le indicazioni e i limiti di impiego per ottenere i migliori risultati in termini di sopravvivenza dei pazienti e della loro qualità di vita.

### *NIMV: ruolo delle interfacce*

Accettando come dato di fatto che la NIMV rappresenti un mezzo efficace e sicuro nel trattamento dell'IRA nei pazienti BPCO [70, 98], la sua efficacia può dipendere in larga parte dalle modalità con cui è realizzata. Esse includono la selezione dei pazienti, la regolazione del ventilatore e la scelta dell'interfaccia. In particolare, vi sono dati che suggeriscono che la maggior parte dei fallimenti della NIMV sia ascrivibile a problemi tecnici legati all'interfaccia quali le perdite aeree, il disagio di indossare l'interfaccia e le lesioni cutanee da compressione [111]. Le lesioni cutanee si verificano nelle aree di maggior pressione della maschera sulla cute e possono riscontrarsi anche dopo poche ore di ventilazione. La loro frequenza varia dal 2 al 23% a seconda delle casistiche pubblicate [112]. L'uso continuativo della ventilazione non invasiva in maschera sembra inoltre favorire la comparsa di lesioni cutanee da compressione. In uno studio in cui la NIMV è stata protratta per oltre 48 ore, la frequenza di lesioni cutanee è stata riportata in circa il 70% dei pazienti trattati [113]. Per ovviare ai problemi legati al comfort e al rischio di lesioni cutanee sono state apportate modifiche strutturali delle maschere aumentandone la superficie del cuscinetto gonfiabile, riducendo lo spessore del materiale con cui è realizzato il cuscinetto e aumentando il numero dei punti di attacco della cuffia di fissaggio della maschera, con discreti risultati [112].

Vista l'ampia variabilità di conformazione del viso dei pazienti e di situazioni anatomiche particolari (per esempio,

edentulismo), sembra particolarmente difficile che una sola maschera si adatti in modo soddisfacente a ogni paziente. È più verosimile che la disponibilità di diversi modelli in più misure possa agevolare la scelta dell'interfaccia più efficiente.

Recentemente, è stato introdotto l'impiego di elmetti in materiale plastico trasparente per l'applicazione della NIMV sia in modalità a pressione positiva continua (CPAP) [114] sia in modalità a pressione di supporto [115, 116]. A differenza delle maschere convenzionali, il casco permette un maggiore comfort e non presenta punti di pressione sul volto, evitando il rischio di lesioni cutanee a carico della piramide nasale e permettendo l'assistenza ventilatoria in coloro che già presentano lesioni da maschera [115, 116]. I potenziali problemi legati al casco sono il suo elevato volume interno e la distensibilità delle pareti (soprattutto del collare di tenuta) che predispongono alla ri-respirazione di CO<sub>2</sub> e a una non ottimale interazione tra paziente e ventilatore qualora vengano utilizzate modalità di assistenza ventilatoria parziale. In queste ultime il casco interferisce negativamente sugli algoritmi di riconoscimento dell'inizio e del termine dello sforzo inspiratorio del paziente basati su variazioni di pressione o flusso nelle vie aeree [117]. Ri-respirazione di CO<sub>2</sub> accumulata all'interno del casco e presenza di importanti dissincronismi tra paziente e ventilatore sono stati associati al riscontro di minore efficienza della NIMV in modalità a pressione di supporto nel ridurre il costo energetico della ventilazione e nel ridurre la dispnea rispetto alla stessa modalità erogata mediante maschera facciale [117]. In conclusione, il casco dovrebbe essere considerato come una seconda scelta nella gestione dei pazienti BPCO ventilati in modalità non invasiva a causa di IRA ipercapnica. In caso la scelta dell'interfaccia dovesse ricadere su quest'ultima opzione, è indicato uno stretto monitoraggio della risposta del paziente in termini di riduzione della PaCO<sub>2</sub>.

Le perdite aeree attraverso la superficie di contatto tra la maschera e il paziente possono anch'esse influenzare negativamente gli algoritmi di ciclaggio del ventilatore. Una perdita aerea dall'interfaccia non invasiva durante assistenza in pressione di supporto simula infatti la presenza di un flusso inspiratorio generato dal paziente e forza il ventilatore sia a fornire un supporto inspiratorio autociclato casualmente all'interno del ciclo respiratorio del paziente, sia a continuare la durata del supporto inspiratorio stesso anche durante l'espiazione del paziente [118]. I dissincronismi così indotti possono essere talmente marcati da essere causa di inefficacia della assistenza ventilatoria nel ridurre il costo energetico della ventilazione e di aumentato disagio da parte dei pazienti [118]. In questo caso, per evitare il rischio di fallimento della NIMV, può essere utile impiegare modalità di assistenza inspiratoria pressometrica temporizzata che si sono dimostrate efficaci nel correggere i sopra citati problemi [118].

Diverse tipologie di maschere hanno effetti variabili sull'efficienza della ventilazione meccanica non invasiva.

Navalesi et al. hanno paragonato gli effetti di tre tipi di maschere (facciale, nasale e olive nasali) e due modalità di ventilazione meccanica (volume assistito vs pressione assistita) in pazienti con insufficienza respiratoria ipercapnica cronica [119]. Tutte le condizioni testate si sono dimostrate efficienti nel migliorare gli scambi gassosi e la ventilazione minuto rispetto al respiro spontaneo. Tuttavia, l'applicazione della maschera nasale è risultata la meglio tollerata, anche se la meno efficace nel rimuovere la  $\text{CO}_2$  rispetto agli altri due modelli. Non è stata riscontrata alcuna differenza fra le due modalità di assistenza ventilatoria in termini di tollerabilità della ventilazione meccanica, scambi gassosi o pattern ventilatorio. Questi dati suggeriscono che il tipo di interfaccia può influenzare il risultato della ventilazione meccanica non invasiva più della modalità di ventilazione prescelta [119].

In conclusione, l'interfaccia paziente-ventilatore costituisce un aspetto tutt'altro che secondario nel processo di implementazione di una efficace assistenza ventilatoria non invasiva nei pazienti BPCO. La corretta scelta delle interfacce, il controllo delle perdite aeree, l'ottimizzazione delle interazioni paziente-ventilatore e la prevenzione degli effetti collaterali associati al loro impiego devono far parte del patrimonio di conoscenze degli operatori che si occupano di ventilazione meccanica non invasiva.

## Scelta e regolazione delle modalità di ventilazione meccanica

Sono innumerevoli le modalità di ventilazione disponibili sui moderni ventilatori commerciali (vedi capitoli specifici in questo libro). Alcune di queste sono riportate in Figura 11.4 ordinate in modo crescente in base al criterio di libertà che ha il paziente di controllare il funzionamento del ventilatore. Nelle modalità controllate (per esempio, CMV), il paziente subisce completamente il funzionamento del ventilatore, il quale viene regolato da un operatore esterno. Quest'ultimo ha il compito di scegliere tutti i parametri di ventilazione in quanto il ventilatore è l'unica pompa meccanica che fornisce tutta l'energia necessaria ( $P_{aw}$ ) a generare volumi, flussi o pressioni predefinite (Figura 11.2 B). Soprattutto nelle modalità a controllo di volume una eventuale attività dei muscoli respiratori risulta inefficace nel modificare i parametri ventilatori impostati.

Diversamente dalle modalità di ventilazione controllate, analizzando in successione da sinistra verso destra le modalità di ventilazione assistita illustrate in Figura 11.4, si osserva che la possibilità di controllo del paziente aumenta sia in termini di numero di parametri di ventilazione controllabili (vedi Capitolo 3), sia in termini di risultato meccanico dell'atto respiratorio, visto che viene sempre maggiormente concesso all'attività dei muscoli respiratori di sommarsi all'azione del ventilatore (Figura 11.2 C). È chiaro da questa descrizione che le indicazioni e gli scopi

delle modalità controllate differiscono in buona parte da quelli delle modalità assistite (Figura 11.4, tabella in basso). In particolare, se le modalità di ventilazione controllate si prefiggono in prima istanza di garantire una adeguata ventilazione alveolare e buoni scambi gassosi, le modalità assistite sono disegnate per ridurre il costo energetico della ventilazione in modo da mantenere efficiente la funzione dei muscoli respiratori [120].

A causa dell'ampia variabilità dello stato clinico del paziente BPCO in insufficienza respiratoria, possono avere indicazione di impiego sia le modalità controllate sia quelle assistite: il criterio di scelta si basa sulla competenza del sistema di controllo della ventilazione e della capacità contrattile dei muscoli respiratori che in associazione determinano l'entità di (de)pressione disponibile per l'inspirazione ( $P_{mus}$ , pressione muscolare inspiratoria) (Figura 11.2).

### Modalità di ventilazione meccanica controllata

Sostanzialmente le modalità di ventilazione controllate hanno indicazioni nel trattamento dell'IRA secondaria a riacutizzazione di BPCO, che in parte si sovrappongono a quelle dell'impiego di una ventilazione invasiva. Infatti, esse sono da considerare di primo impiego nei pazienti con arresto respiratorio in atto o imminente [8, 94], in coloro che hanno controindicazioni assolute all'impiego della NIMV e in coloro in cui la NIMV fallisce [84, 105].

Nelle modalità di ventilazione controllate (volumetrica e pressometrica) il ventilatore gestisce completamente il lavoro respiratorio del paziente, lasciando i muscoli respiratori completamente a riposo (Figura 11.2 B).

Di solito una sedazione è necessaria per favorire il rilasciamento dei muscoli respiratori e un maggiore comfort del paziente. L'utilizzo di bloccanti neuromuscolari dovrebbe essere evitato per non incorrere in gravi effetti collaterali quali la prolungata debolezza muscolare alla loro rimozione [121, 122], evento da temere soprattutto in questi pazienti a causa del concomitante impiego di corticosteroidi [123].

Obiettivo primario di questa modalità di ventilazione è di mantenere una accettabile ossigenazione ( $\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ ) [84] e di correggere l'acidosi respiratoria [72], mantenendo nel contempo i muscoli respiratori a riposo (Figure 11.2 e 11.4) [73]. Obiettivo secondario ma non meno importante è quello di minimizzare la presenza di DH causata dai parametri di ventilazione impostati (vedi sopra). Vi sono fondamentalmente tre strategie di regolazione della ventilazione controllata in grado di minimizzare la DH:

1. la riduzione della ventilazione minuto [124]
2. l'allungamento del tempo espiratorio [125]
3. la riduzione delle resistenze espiratorie utilizzando broncodilatatori [126, 127], miscele respiratorie di elio-ossigeno [128], e/o più recentemente mediante pronazione dei pazienti [129].

Una estensiva revisione di questi aspetti è stata eseguita in precedenza da D Georgopoulos e L Brochard ove si rimanda il lettore per approfondimenti [73].

La ventilazione meccanica controllata può essere erogata in due modalità: a controllo di volume (VCV) e a controllo di pressione (PCV) (vedi Capitolo 3). Nella VCV vengono mantenuti costanti il volume corrente e la ventilazione minuto, lasciando variare le pressioni respiratorie in base alle caratteristiche meccaniche del sistema respiratorio; nella PCV è la pressione respiratoria a essere costante, per cui il volume corrente e la rispettiva ventilazione minuto possono variare sensibilmente in presenza di repentine modificazioni della meccanica respiratoria. La scelta tra le due modalità va operata alla luce delle priorità ventilatorie del singolo paziente (VCV nella necessità di maggiore garanzia nel mantenere una ventilazione alveolare costante e PCV in caso sia prioritario evitare incrementi repentini della DH).

La durata di impiego delle modalità controllate può variare nei pazienti in funzione della gravità delle condizioni cliniche [73] ma, in generale, esse dovrebbero essere utilizzate per tempi brevi (24-48 ore) in modo da evitare l'insorgenza di atrofia muscolare da disuso [130-132]. Per contro, periodi di ventilazione inferiori alle 24 ore possono dimostrarsi insufficienti per risolvere le cause di esaurimento funzionale dei muscoli respiratori sovraccaricati [133]. Il passo successivo consiste nel passaggio del paziente a una modalità di ventilazione meccanica assistita.

### *Modalità di ventilazione meccanica assistita*

#### **Ventilazione a pressione di supporto (PSV)**

La modalità di assistenza ventilatoria più utilizzata nella pratica clinica in generale e nel trattamento dell'insufficienza respiratoria ipercapnica nei pazienti BPCO è la PSV. Dato l'elevato grado di controllo sul ventilatore concesso al paziente (controllo su inizio inspirazione, termine inspirazione, volume corrente erogato), questa modalità ha come obiettivo primario lo scarico dei muscoli respiratori (Figure 11.2 e 11.4) [120]. La sua efficacia nel ridurre lo sforzo dei muscoli respiratori nei pazienti BPCO è stata ripetutamente confermata [13, 27, 120, 134-136], ed è stata paragonata con la modalità assistita a controllo di volume (AVC) da Vitacca et al. [137]. Le due tecniche si sono dimostrate simili per quanto riguarda la capacità di evitare una intubazione endotracheale, ma la PSV si è dimostrata superiore sia in termini di aderenza al trattamento sia per ridotto numero di effetti collaterali.

Tralasciando in prima istanza le regolazioni secondarie (qualità e sensibilità di trigger, velocità di pressurizzazione e criterio di ciclaggio tra inspirazione/espirazione), i soli parametri da regolare sul ventilatore sono i livelli di pressione inspiratoria ed espiratoria. Ciò ha fatto ritenere tale modalità di ventilazione di facile impostazione e utilizzo. In realtà, non è così semplice impostare correttamente i livelli di supporto

pressorio [138], operazione che richiederebbe una conoscenza puntuale delle caratteristiche meccaniche del sistema respiratorio del paziente come già discusso in precedenza (Figura 11.2 C).

La misurazione invasiva della pressione esofagea (e gastrica) è la tecnica di riferimento per la stima e la ripartizione del carico meccanico inspiratorio durante respiro spontaneo e nelle modalità di ventilazione assistite [13, 27]. Tuttavia, questo monitoraggio invasivo mal si adatta alla pratica clinica a causa della laboriosità della tecnica, del livello di competenze richiesto agli operatori nella collezione dei dati e nella loro interpretazione, dell'impraticità nell'ottenere misure ripetute ecc. [26]. In alternativa, Alberti et al. hanno dimostrato che la misurazione dell'attivazione dei muscoli inspiratori con tecnica della pressione di occlusione a 0,1 sec dall'inizio inspirazione ( $P_{0,1}$ ) è correlata al lavoro respiratorio [139]. Gli stessi Autori hanno suggerito che regolazioni di PSV in grado di ottenere valori di  $P_{0,1}$  inferiori a 3,5 cmH<sub>2</sub>O sono un buon compromesso per mantenere un adeguato bilancio carico-forza dei muscoli respiratori nei pazienti ventilati in questa modalità.

Nell'indisponibilità, nella maggioranza dei casi, di misurazioni del carico meccanico inspiratorio, è ampiamente utilizzata nel contesto clinico una modalità di regolazione della pressione inspiratoria basata sul volume corrente generato in modalità PSV [140]. In breve, l'obiettivo prefissato è quello di aggiustare il supporto ventilatorio in modo da ottenere volumi correnti espiratori di circa 6 mL/kg [140]. Ciò si ottiene partendo da elevati valori di pressione inspiratoria (per esempio 20 cmH<sub>2</sub>O) a scendere in base al volume corrente ottenuto e al comfort del paziente, o partendo da bassi valori di pressione (per esempio 8 cmH<sub>2</sub>O) a salire [141]. La prima strategia mira ad alleviare precocemente il distress respiratorio del paziente, mentre la seconda privilegia la minimizzazione delle perdite aeree in caso di ventilazione non invasiva allo scopo di ottenere la migliore tolleranza e comfort del paziente possibile [141]. Questo modo di operare si è dimostrato efficace nel minimizzare le asincronie tra paziente e ventilatore [140]. Peraltro, esiste comunque qualche dubbio sulla precisione delle strategie di regolazione basate sul solo volume corrente, vista l'ampia variabilità della risposta soggettiva dei pazienti alle variazioni di supporto pressorio [60].

Per quanto riguarda la regolazione della pressione espiratoria si rimanda al paragrafo specifico di questo capitolo (Risposta all'applicazione di PEEP/CPAP).

Le regolazioni secondarie della PSV non sono meno importanti e hanno un grosso impatto sia sull'efficienza energetica di questa modalità di ventilazione, sia sull'adeguatezza delle interazioni paziente-ventilatore. La fase di ciclaggio (trigger) inspiratorio rende conto di non più del 10% dell'intero sforzo respiratorio [142], ma contribuisce in modo sostanziale all'autociclaggio del ventilatore se troppo sensibile, o alla presenza di sforzi inefficaci in caso



contrario [143]. Il trigger a flusso è da preferire per il suo minor costo energetico [142] e regolazioni intorno ai 3 L/min (range 0,5-10 L/min) sono state considerate un buon compromesso [141]. Anche la velocità di pressurizzazione inspiratoria può risultare insufficiente o eccessiva. Nel primo caso si assiste a una sottoassistenza del paziente, mentre nel secondo possono comparire picchi di sovrappressione che innescano perdite aeree nella modalità non invasiva e disagio nel paziente [144]. Infine, l'algoritmo di ciclaggio espiratorio standard (il ventilatore cicla in espirazione quando il flusso inspiratorio è decaduto al 25% del picco di flusso inspiratorio) è talvolta ampiamente inadeguato per i pazienti BPCO in ventilazione meccanica, essendo concausa di un anormale prolungamento del tempo inspiratorio meccanico (vedi paragrafo "Interazioni paziente-ventilatore"). Nei ventilatori di ultima generazione il criterio di ciclaggio può essere variato (5-70%), offrendo quindi la possibilità di modulare il tempo inspiratorio. Dati sperimentali hanno dimostrato che nei pazienti BPCO l'accorciamento del tempo di insufflazione, ottenuto manipolando il criterio di ciclaggio (per esempio, 40-50% del picco di flusso), migliora la coordinazione tra paziente e ventilatore, riduce la percentuale di sforzi inefficaci, senza peraltro influenzare negativamente il costo energetico del diaframma e la ventilazione alveolare [145].

### Assistenza ventilatoria proporzionale (PAV)

La PAV è una forma di assistenza ventilatoria parziale presimetrica che si discosta dalle comuni forme di assistenza ventilatoria meccanica [138, 146]. In questa modalità non vi sono flussi, volumi o pressioni prefissate e la scelta del pattern ventilatorio è in teoria completamente controllata dal paziente. Da questo punto di vista la PAV concede un numero ancora maggiore di gradi di libertà alle scelte ventilatorie del paziente anche rispetto alla PSV (Figura 11.4) con lo scopo dichiarato di migliorare l'interazione paziente-ventilatore. I dettagli tecnici di questa modalità di ventilazione sono discussi nel Capitolo 4 (PAV).

Studi fisiologici hanno dimostrato l'efficacia della PAV nel soddisfare i requisiti richiesti per il trattamento dei pazienti BPCO con insufficienza respiratoria acuta [26, 147-149] e cronica [150, 151]. Altri studi hanno paragonato le prestazioni della PAV rispetto alla PSV non riscontrando sostanziali differenze tra le due modalità [152-154], se non per un migliore comfort percepito dai pazienti utilizzando la PAV [154].

Le regolazioni della PAV richiedono una caratterizzazione precisa delle alterazioni meccaniche del sistema respiratorio del paziente in modo ancor più stringente rispetto a quanto richiesto dalla PSV. In modalità PAV il ventilatore compensa le alterazioni resistive fornendo pressione in proporzione al flusso inspiratorio generato (FA) e le alterazioni elastiche del sistema respiratorio fornendo pressione in proporzione alle variazioni del volume inspiratorio (VA) [138]. È necessario quindi conoscere il valore di resistenze ed elastanza del si-

stema respiratorio del paziente per normalizzare il carico meccanico della ventilazione [26].

Le caratteristiche intrinseche della PAV presentano alcuni problemi di utilizzo soprattutto nei pazienti BPCO. In presenza di PEEP<sub>i</sub>, non si può fare a meno di aggiungere alla PAV un adeguato livello di CPAP per controbilanciare il carico soglia elastico (vedi paragrafo dedicato), visto che questa modalità di ventilazione non può gestire questa anomalia meccanica a causa dei suoi principi di funzionamento [26]. Inoltre, nelle modalità non invasive, la possibile presenza di perdite aeree può danneggiare il corretto funzionamento della PAV, basandosi quest'ultima su di una precisa stima delle variazioni di flusso e di volume inspiratorio [138, 146]. Questi problemi di implementazione rendono attualmente la PAV una modalità ventilatoria di grande fascino e stimolo intellettuale, ma di scarso utilizzo clinico.

Recentemente la PAV è stata equipaggiata con un software di stima automatica di resistenze ed elastanza del sistema respiratorio (PAV+®) che consente l'aggiustamento automatico dei fattori di guadagno FA e VA in modo da mantenere costanti le pressioni resistive ed elastiche gestite dalla contrazione dei muscoli respiratori [155]. Studi sia fisiologici [155] sia clinici a breve termine [156] di comparazione con la PSV in pazienti acuti hanno dimostrato una maggiore efficacia della PAV+® rispetto alla PSV nel compensare repentine variazioni del carico meccanico respiratorio dei pazienti [155] e nell'aumentare la probabilità di continuare una ventilazione meccanica assistita [156]. Questi promettenti risultati attendono conferme convincenti da studi randomizzati su più vasta scala per permettere una ampia diffusione di questo approccio ventilatorio nella pratica clinica.

### Neurally Adjusted Ventilatory Assistance (NAVA)

La NAVA è la più recente modalità di ventilazione assistita (vedi per una descrizione dettagliata il Capitolo 4, NAVA) [157]. Questa modalità genera pressioni inspiratorie in proporzione all'attività elettrica del diaframma, misurata con una serie di elettrodi montati su di un catetere esofageo [157]. Al pari della PAV, garantisce una relazione proporzionale tra l'assistenza ventilatoria e lo sforzo inspiratorio spontaneo del paziente. L'unica regolazione disponibile sul ventilatore è il fattore di guadagno che tramuta l'attività elettrica del diaframma in pressione applicata alle vie aeree. La misura dell'attività dei centri respiratori è diretta, per cui, in presenza di un segnale elettromiografico (EMG) del diaframma valido, si risolvono molti, se non tutti, dei problemi legati alla presenza di asincronie tra paziente e ventilatore [158]. In particolare, questa modalità è in grado di farsi automaticamente carico della presenza di PEEP<sub>i</sub> nei pazienti BPCO, senza che sia necessaria alcuna misura di meccanica respiratoria, anche se di recente sono stati studiati i suoi effetti in combinazione con livelli di PEEP variabili in pazienti acuti sedati e ventilati meccanicamente [159]. Infine, la caratteristica di essere regolata da un



segnale fisiologico ( $EMG_{di}$ ) indipendente da flusso, volume e pressioni, rende la NAVA potenzialmente indicata quale modalità di ventilazione non invasiva perché virtualmente immune dalle perdite aeree a livello dell'interfaccia paziente-ventilatore. Per contro, vi è ancora molta incertezza sulle sue modalità di regolazione [160, 161].

Nonostante questa tecnica di ventilazione sia particolarmente promettente per l'impiego nei pazienti con BPCO, essa è ancora da considerarsi ai suoi albori e non può essere consigliata per l'impiego clinico su larga scala.

In conclusione, a parte le modalità controllate da usare nelle sole fasi iniziali di ventilazione, le modalità assistite e in particolare la PSV associata a modici livelli di CPAP rappresenta la scelta più comune (ed efficace) per la gestione ventilatoria dell'insufficienza respiratoria nei pazienti con BPCO. La PAV non ha ancora dimostrato un rapporto costi/benefici sostanzialmente superiore alla modalità di riferimento per costituire una valida alternativa, anche se ci si aspetta un qualche miglioramento con la diffusione della PAV+® nel prossimo futuro. Ancor più futuribile sembra essere la modalità NAVA che sconta la sua soltanto iniziale diffusione, la necessità di posizionamento di un elettrocatero esofageo e le incertezze che ancora esistono riguardo i criteri di regolazione.

## SVEZZAMENTO DALLA VENTILAZIONE MECCANICA

La popolazione di pazienti BPCO in ventilazione meccanica invasiva rappresenta la vera sfida per quanto riguarda il processo di disconnessione dal ventilatore. Per una descrizione dettagliata delle modalità di svezzamento dalla ventilazione meccanica si rimanda al Capitolo 18 (*Svezzamento dalla ventilazione meccanica*) di questo libro.

Nonostante il profuso impiego di risorse, tecnologie avanzate [162], interventi riabilitativi [163] e protocolli di svezzamento sempre più raffinati [164-166], percentuali numericamente significative di pazienti risultano ancora ventilate a 3 settimane dall'inizio di tale procedura [167, 168], e una quota non trascurabile rimane dipendente dalla ventilazione meccanica indefinitamente, nonostante l'impiego di protocolli standardizzati [169-171] e/o il ricovero presso strutture specializzate [167, 168]. La causa di ciò è ascrivibile al perdurare in modo irreversibile delle alterazioni meccaniche che determinano l'insufficienza respiratoria (sbilanciamento del rapporto forza/carico) [14]. Per questi pazienti non resta che il ricorso alla ventilazione domiciliare cronica. Gli scopi che si prefigge la ventiloterapia domiciliare a lungo termine (e per cui vi sono evidenze scientifiche di efficacia) sono i seguenti:

1. sostenere e prolungare la sopravvivenza
2. migliorare la qualità di vita
3. ridurre la morbilità

4. migliorare o mantenere lo stato fisico e psicologico
5. provvedere cure economicamente efficienti [172].

Quest'ultima può essere in forma di ventiloterapia sia non invasiva sia invasiva. Per quest'ultima sono disponibili dettagliate linee guida internazionali di pratica clinica [172].

## RUOLO DELLA VENTILAZIONE MECCANICA NEI PAZIENTI BPCO IN INSUFFICIENZA RESPIRATORIA CRONICA

A parte le condizioni di insufficienza respiratoria acuta e i pazienti con BPCO dipendente dalla ventilazione meccanica a lungo termine, l'impiego della ventilazione meccanica è stato considerato anche per il trattamento dei pazienti BPCO con ritenzione cronica di  $CO_2$  [173]. Il razionale di utilizzo della ventilazione meccanica per questi pazienti è stato inizialmente fatto risalire alle alterazioni meccaniche del sistema respiratorio che porterebbero a sviluppare fatica cronica dei muscoli respiratori [174]. Tale argomentazione non è peraltro mai stata confermata sperimentalmente.

Una ipotesi alternativa lega l'ipercapnia cronica nei pazienti BPCO alla presenza di disturbi respiratori del sonno consistenti in ipoventilazione associata a desaturazione ossiemoglobinica non correlabili alla sindrome delle apnee ostruttive del sonno [175], oltre a una cattiva qualità del sonno con fasi REM e durata del sonno ridotte [176]. Attualmente quest'ultima ipotesi sembra la più accreditata, essendo corroborata da ripetuti riscontri sperimentali [173]. L'applicazione della ventilazione meccanica, perlopiù durante il sonno, dovrebbe infatti correggere l'ipoventilazione alveolare, resettando in tal modo la sensibilità per la  $CO_2$  dei centri respiratori [177] e ottenendo miglioramenti degli scambi gassosi anche durante la giornata oltre a migliorare la qualità del sonno.

Quali che siano i meccanismi che portano a ritenzione cronica di  $CO_2$  nei pazienti BPCO, i risultati dell'applicazione della ventilazione meccanica in questi pazienti sono stati controversi, tanto che nessuna raccomandazione a favore può essere attualmente presentata nelle linee guida delle società scientifiche internazionali [178].

Pur riconoscendo che non vi sia motivo per trattare indiscriminatamente tutti i pazienti BPCO con ipercapnia cronica con ventilazione meccanica, sembra peraltro probabile che sottopopolazioni di pazienti possano beneficiare di tale trattamento. Infatti, studi positivi sono stati ottenuti nei pazienti che presentavano capnie diurne più elevate e maggior desaturazione ossiemoglobinica notturna [173]. In questi pazienti va comunque posta attenzione ai livelli di supporto ventilatorio applicato, in quanto, se insufficienti, possono di per sé condizionare l'efficacia del trattamento [179]. La correzione dell'ipoventilazione notturna è infatti fondamentale per il successo del trattamento [105], anche se periodi di ventilazione diurna di sufficiente durata sembrano produrre risultati comparabili [180].

In Italia non esistono linee guida sulla ventilazione meccanica domiciliare omogenee su tutto il territorio nazionale. Ove esistono, per le indicazioni al trattamento dell'insufficienza respiratoria ipossiémico-ipercapnica cronica ci si è uniformati alle linee guida internazionali [181]. Per esempio, le linee guida sulla ventilazione meccanica domiciliare (VMDLT) della Regione Piemonte prevedono che la VMDLT sia indicata quando, in assenza di condizioni reversibili che contribuiscano a peggiorare la ventilazione alveolare (per esempio apnee ostruttive nel sonno, ipotiroidismo, ipofosfatemia, ipomagnesemia, insufficienza cardiaca congestizia) e che possano essere corrette, siano presenti precisi criteri emogasanalitici associati o meno a condizioni cliniche aggravanti il quadro funzionale:

1.  $\text{PaCO}_2 > 55$  mmHg (osservata a ripetuti controlli in fase di stabilità clinica)
2.  $\text{PaCO}_2$  da 50 a 55 mmHg associata a desaturazione notturna ossiemoglobinica in corso di  $\text{O}_2$  terapia (riscontro di una saturazione  $< 88\%$  continuativa per almeno 5 minuti in corso di  $\text{O}_2$  terapia  $> 2$  L/min)
3.  $\text{PaCO}_2$  da 50 a 55 mmHg con frequenti ricoveri ospedalieri ( $> 2$  in un periodo di 12 mesi) per insufficienza respiratoria ipercapnica con necessità di ventilazione meccanica.

Quest'ultima indicazione proviene da un recente studio multicentrico italiano eseguito sul territorio nazionale [182].

Le stesse linee guida regionali forniscono un dettagliato resoconto su tutti gli aspetti burocratici, gestionali e di implementazione della ventilazione meccanica a lungo termine al domicilio che trascendono gli scopi del presente capitolo e a cui si rimanda il lettore per quanto riguarda le problematiche della insufficienza respiratoria cronica secondaria a BPCO [181].

## CONCLUSIONI

Alla base delle indicazioni e delle scelte di ventilazione meccanica nei pazienti BPCO vi sono documentati meccanismi fisiopatologici che causano insufficienza respiratoria acuta, acuta-su-cronica e cronica. Entrambe, la ventilazione meccanica invasiva e quella non invasiva, sono applicabili in questo contesto, avendo precise indicazioni che dipendono sia dagli obiettivi che il supporto ventilatorio si pone, sia dalle alterazioni fisiopatologiche misurabili nei singoli pazienti. In particolare, nelle condizioni acute la ventilazione meccanica si propone di ridurre il lavoro respiratorio e di supportare gli scambi gassosi e la ventilazione alveolare; nelle condizioni croniche prevale la necessità di controllo degli episodi di ipoventilazione notturna. La ventilazione meccanica non invasiva nei pazienti BPCO ha sempre maggiori indicazioni e dovrebbe essere tentata ogni qualvolta sia possibile. Tra le modalità di ventilazione, quelle assistite a

supporto di pressione rappresentano la miglior scelta attuale per il trattamento delle condizioni sia acute sia croniche. Infine, dato che le alterazioni fisiopatologiche della BPCO condizionano ogni aspetto dell'applicazione della ventilazione meccanica in questi pazienti, il loro monitoraggio clinico-strumentale regolare risulta fondamentale per ottenere i migliori risultati e per evitare le complicazioni legate a questa metodica.

## BIBLIOGRAFIA

1. World Health Report. World Health Organization, Geneva, 2000. Available from URL: <http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm>.
2. Murray CJL, Lopez AD. Evidence-based health policy: lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996;274:740-3.
3. Murray CJL, Lopez AD, editors. The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard UNIMiversity Press; 1996.
4. Regueiro CR, Hamel MB, Davis RB, et al. Comparison of generalist and pulmonologist care for patients hospitalized with severe chronic obstructive pulmonary disease: resource intensity, hospital costs, and survival. SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment. *Am J Med* 1998;10:366-72.
5. Gibson PG, Wlodarczyk JH, Wilson AJ, Sprogis A. Severe exacerbation of chronic obstructive airways disease: health resource use in general practice and hospital. *J Qual Clin Pract* 1998;18:125-33.
6. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
7. Fabbri LM, Luppi F, Beghè B, et al. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008;31:204-12.
8. Squadrone F, Frigerio P, Fogliati C, et al. Noninvasive versus invasive ventilation in COPD patients with severe acute respiratory failure deemed to require ventilatory assistance. *Intensive Care Med* 2004;30:1303-10.
9. Colice GL. Historical perspective on the development of mechanical ventilation. In: Tobin MJ, editor. Principles and practice of mechanical ventilation. New York, USA: McGraw-Hill Inc; 1994. p. 1-35.
10. Roussos C, Macklem PT. The respiratory muscles. *N Engl J Med* 1982;307:786-97.
11. Rodarte JR, Rehder K. Dynamics of respiration. In: Fishman AP, editor. Handbook of Physiology, Section 3: Respiratory System, Vol. III. Mechanics of Breathing, Part I. Baltimore, MD: The Williams and Wilkins Co; 1986. p. 131-44.
12. Goldstone JC, Green M, Moxham J. Maximum relaxation rate of the diaphragm during weaning from mechanical ventilation. *Thorax* 1994;49:54-60.
13. Appendini L, Purro A, Patessio A, et al. Partitioning of inspiratory muscle workload and pressure assistance in ventilator-dependent COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1301-9.
14. Purro A, Appendini L, De Gaetano A, et al. Physiologic determinants of ventilator dependence in long-term mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1115-23.

15. Zakynthinos SG, Vassilakopoulos T, Roussos C. The load of inspiratory muscles in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1248-55.
16. Coussa ML, Guérin C, Eissa NT, et al. Partitioning of work of breathing in mechanically ventilated COPD patients. *J Appl Physiol* 1993;75:1711-9.
17. De Troyer A, Pride NB. The chest wall and respiratory muscles in chronic obstructive pulmonary disease. In: Roussos C, editor. *The Thorax, part C: Disease*. New York, USA: Marcel Dekker, Inc; 1995. p. 1975-2006.
18. Macklem PT. Hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:1-2.
19. Tobin MJ. Respiratory muscles in disease. *Clin Chest Med* 1988;9: 63-286.
20. Keens TG, Bryan AC, Levison H, Iannuzzo CD. Developmental pattern of muscle fiber types in human ventilatory muscles. *J Appl Physiol* 1978;4:909-13.
21. Farkas GA, Roussos C. Adaptability of the hamster diaphragm to exercise and/or emphysema. *J Appl Physiol* 1982;53:1263-72.
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. Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:5-8.
24. Aubier M, Murciano D, Lecocguic Y, et al. Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1985;313:420-4.
25. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, et al. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:11-6.
26. Appendini L, Purro A, Gudjonsdottir M, et al. Physiologic response of ventilator-dependent patients with chronic obstructive pulmonary disease to proportional assist ventilation and continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1510-7.
27. Appendini L, Patessio A, Zanaboni S, et al. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1069-76.
28. Brochard L, Isabey D, Piquet J, et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by inspiratory assistance with a face mask. *N Engl J Med* 1990;323:1523-30.
29. Carey Z, Gottfried SB, Levy RD. Ventilatory muscle support in respiratory failure with nasal positive pressure ventilation. *Chest* 1990;97:150-8.
30. Sassoon CSH, Light RW, Lodia R, Sieck G, Mahutte CK. Pressure-time product during continuous positive airway pressure, pressure support ventilation, and T-piece during weaning from mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:469-75.
31. Poggi R, Appendini L, Polese G, et al. Noninvasive proportional assist (PAV) and pressure support ventilation (PSV) during arm elevation (AE) in patients with chronic respiratory failure (CRF). *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161 A554 (abstract).
32. Broseghini C, Brandolese R, Poggi R, et al. Respiratory mechanics during the first day of mechanical ventilation in patients with pulmonary edema and chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:355-61.
33. Field S, Grassino A, Sanci S. Respiratory muscle oxygen consumption estimated by the diaphragm pressure-time index. *J Appl Physiol* 1984;57:44-51.
34. Brochard L. Pressure support ventilation. In: Tobin MJ, editor. *Principles and practice of mechanical ventilation*. 1st ed. New York, USA: McGraw-Hill Inc; 1994. p. 239-57.
35. Nava S, Ambrosino N, Rubini F, 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.
36. Petrof BJ, Legaré M, Goldberg P, Milic-Emili J, Gottfried SB. Continuous positive airway pressure reduces work of breathing and dyspnea during weaning from mechanical ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:281-9.
37. Pepe PE, Marini JJ. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:166-70.
38. Rossi A, Gottfried SB, Zocchi L, et al. Measurement of static compliance of the total respiratory system in patients with acute respiratory failure during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:672-7.
39. Gottfried SB, Rossi A, Higgs BD, et al. Noninvasive determination of respiratory system mechanics during mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:414-20.
40. Broseghini C, Brandolese R, Poggi R, et al. Respiratory mechanics during the first day of mechanical ventilation in patients with pulmonary edema and chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:355-61.
41. Bernasconi M, Ploysongsang Y, Gottfried SB, Milic-Emili J, Rossi A. Respiratory compliance and resistance in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 1988;14: 547-53.
42. Fleury B, Murciano D, Talamo C, Aubier M, Pariente R, Milic-Emili J. Work of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:822-7.
43. Dal Vecchio L, Polese G, Poggi R, Rossi A. Intrinsic" positive end-expiratory pressure in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1990;3:74-80.
44. Milic-Emili J, Gottfried SB, Rossi A. Dynamic hyperinflation: intrinsic PEEP and its ramifications in patients with respiratory failure. In: Vincent JL, editor. *Intensive Care Med*. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag; 1987. p. 192-8.
45. Gay PC, Rodarte JR, Hubmayr RD. The effects of positive expiratory pressure on isovolume flow and dynamic hyperinflation in patients receiving mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:621-6.
46. Rossi A, Polese G, Brandi G, Conti G. Intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEPi). *Intensive Care Med* 1995;21:522-36.
47. Tobin MJ, Lodato RF. PEEP, auto-PEEP, and waterfalls. *Chest* 1989;96:449-51.
48. Georgopoulos D, Giannouli E, Patakas D. Effect of extrinsic positive end-expiratory pressure on mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease and dynamic hyperinflation. *Intensive Care Med* 1993;19:197-203.
49. Ranieri MV, Giuliani R, Cinnella G, et al. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute ventilatory failure and controller mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:5-13.
50. Sydow M, Golisch W, Buscher H, et al. Effect of low-level PEEP on inspiratory work of breathing in intubated patients, both with healthy lungs and with COPD. *Intensive Care Med* 1995;21:887-95.

51. Nava S, Bruschi C, Rubini F, et al. Respiratory response and inspiratory effort during pressure support ventilation in COPD patients. *Intensive Care Med* 1995;21:871-9.
52. Rossi A, Appendini L. Wasted efforts and dyssynchrony: Is the patient-ventilator battle back?. *Intensive Care Med* 1995;21:867-70.
53. Rossi A, Brandolese R, Milic-Emili J, Gottfried SB. The role of PEEP in patients with chronic obstructive pulmonary disease during assisted ventilation. *Eur Respir J* 1990;32:818-22.
54. Ninane V, Yernault JC, De Troyer A. Intrinsic PEEP in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1037-42.
55. Lessard MR, Lofaso F, Brochard L. Expiratory muscle activity increases intrinsic positive end-expiratory pressure independently of dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:562-9.
56. Murciano D, Boczkowski J, Lecocguic Y, et al. Tracheal occlusion pressure: a simple index to monitor respiratory muscle fatigue during acute respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1988;108:800-5.
57. Herrera M, Blasco J, Venegas J, et al. Mouth occlusion pressure (P<sub>0.1</sub>) in acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 1985;11:134-9.
58. Sassoon CSH, Te TT, Mahutte CK, Light RW. Airway occlusion pressure: an important indicator for successful weaning in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:107-13.
59. Murciano D, Aubier M, Bussi S, et al. Comparison of esophageal, tracheal and mouth occlusion pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:837-41.
60. Stroetz RW, Hubmayr RD. Tidal volume maintenance during weaning with pressure support. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1034-40.
61. Iotti GA, Braschi A, Brunner JX, et al. Respiratory mechanics by least squares fitting in mechanically ventilated patients: applications during paralysis and during pressure support ventilation. *Intensive Care Med* 1995;21:406-13.
62. Younes M. Proportional assist ventilation and pressure support ventilation: similarities and differences. Marini JJ, Roussos C, editors. *Update in Intensive Care and Emergency Medicine*, Vol.15. New York, USA: Springer-Verlag; 1991. p. 361-80 [Ventilatory Failure].
63. Dick CR, Sassoon CSH. New modes of mechanical ventilation. In: Nahum A, Marini JJ, editors. *Clinics in Chest Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996. p. 411-23.
64. Saetta M, Ghezzi H, Kim WD, et al. Loss of alveolar attachments in smokers. A morphometric correlate of lung function impairment. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:894-900.
65. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004;364:709-21.
66. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:1285-91.
67. Rodriguez-Roisin R, Wagner PD. Clinical relevance of ventilation-perfusion inequality determined by inert gas elimination. *Eur Respir J* 1990;3:469-82.
68. Tobin MJ, Perez W, Guenter SM, et al. The pattern of breathing during successful and unsuccessful trials of weaning from mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:1111-8.
69. Rodriguez-Roisin R. Effect of mechanical ventilation on gas exchange. In: Tobin MJ, editor. *Principles and practice of mechanical ventilation*. New York, USA: McGraw-Hill Inc; 1994. p. 673-93.
70. Meduri GU. Noninvasive positive-pressure ventilation in patients with acute respiratory failure. *Clin Chest Med* 1996;17:513-53.
71. Diaz O, Iglesia R, Ferrer M, et al. Effects of noninvasive ventilation on pulmonary gas exchange and hemodynamics during acute hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1840-5.
72. Slutsky AS. Mechanical ventilation. ACCP consensus conference. *Chest* 1993;104:1833-59.
73. Georgopoulos D, Brochard L. Ventilatory strategies in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. In: Roussos C, editor. *Mechanical ventilation from Intensive Care to Home Care*. Eur Respir Mono 1998;8:12-44.
74. Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory failure. *Eur Respir J* 2003;22(Suppl. 47):3s-14s.
75. Shapiro SH, Ernst P, Gray-Donald K, et al. Effect of negative pressure ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1992;340:1425-9.
76. Stoller GK. Acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2002;346:988-94.
77. Schmidt GA, Hall JB. Acute on chronic respiratory failure. Assessment and management of patients with COPD in the emergency setting. *JAMA* 1989;261:3444-53.
78. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995;8:1398-420.
79. Corrado A, Gorini M, Villella G, et al. Negative pressure ventilation in the treatment of acute respiratory failure: an old non invasive technique reconsidered. *Eur Respir J* 1996;9:1531-44.
80. Corrado A, Confalonieri M, Marchese S, et al. Iron lung versus mask ventilation in the treatment of acute on chronic respiratory failure in COPD patients: a multi center study. *Chest* 2002;121:189-95.
81. Corrado A, Ginanni R, Villella G, et al. Iron lung versus conventional mechanical ventilation in acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2004;23:419-24.
82. Guideline BTS. Non invasive ventilation in acute respiratory failure. British Thoracic Society Standards of Care Committee. *Thorax* 2002;57:192-211.
83. International Consensus Conference in intensive care medicine, non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:283-91.
84. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
85. Keenan SP, Kernerman PD, Cook DJ, et al. Effect of noninvasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1997;25:1685-92.
86. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, et al. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure – A meta-analysis update. *Crit Care Med* 2002;30:555-62.
87. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, et al. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from



- non-invasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med* 2003;138:861-70.
88. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, et al. Non invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: chocrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:185-9.
  89. Carlucci A, Richard J-C, Wysocki M, et al. Noninvasive versus conventional mechanical ventilation: an epidemiologic survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:874-80.
  90. Girou E, Schortgen F, Delclaux C, et al. Association of non-invasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA* 2000;284:2361-7.
  91. Guerin C, Girard R, Chemorin C, et al. Facial Mask non-invasive mechanical ventilation reduces the incidence of nosocomial pneumonia. A prospective epidemiological survey from a single ICU. *Intensive Care Med* 1997;23:1024-32.
  92. Nouridine K, Combes P, Carton M-J, Beuret P, et al. Does non-invasive ventilation reduce the ICU nosocomial infection risk? A prospective clinical survey. *Intensive Care Med* 1999;25:567-73.
  93. Elliott MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a new gold standard?. *Intensive Care Med* 2002;28:1691-4.
  94. Stauffer JL. Complications of translaryngeal intubation. In: Tobin MJ, editor. *Principles and practice of mechanical ventilation*. New York: McGraw-Hill Inc; 1994. p. 711-47.
  95. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomised trial. *Intensive Care Med* 2002;28:1701-7.
  96. Barbe F, Togores B, Rubi M, et al. Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1996;9:1240-5.
  97. Wood KA, Lewis L, Von Harz B, et al. The use of non-invasive positive pressure ventilation in the Emergency Department. *Chest* 1998;113:1339-46.
  98. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333:817-22.
  99. Bott J, Carroll TH. Randomized controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993;341:1555-7.
  100. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, et al. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1799-806.
  101. Celikel T, Sungur M, Ceyhan B, et al. Comparison of non-invasive positive ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 1998;114:1636-42.
  102. Meduri GU, Abou-Shala N, Fox RC, et al. Non-invasive face mask ventilation in patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1991;100:445-54.
  103. Moretti M, Cilione C, Tampieri A, Fracchia C, Marchioni A, Nava S. Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax* 2000;55:819-25.
  104. Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza MS, et al. A chart of failure risk for non invasive ventilation in patients with COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2005;25:348-55.
  105. Khirani S, Georgopoulos D, Rossi A, et al. Ventilator support in chronic obstructive pulmonary disease: invasive and noninvasive. *Eur Respir Mon* 2006;38:401-29.
  106. Nava S, Ambrosino N, Clini E, et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:721-8.
  107. Stauffer JL, Olson DE, Petty TL. Complications and consequences of endotracheal intubation and tracheotomy. A prospective study of 150 critically ill adult patients. *Am J Med* 1981;70:65-76.
  108. Torres A, Aznar R, Gatell JM, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:523-8.
  109. Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, et al. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:792-6.
  110. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;94:281-8.
  111. Soo Hoo GW, Santiago S, Williams JW. Nasal mechanical ventilation for hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: determinants of success and failure. *Crit Care Med* 1994;22:1253-61.
  112. Gregoretti C, Confalonieri M, Navalesi P, et al. Evaluation of patient skin breakdown and comfort with a new face mask for non-invasive ventilation: a multi-center study. *Intensive Care Med* 2002;28:278-84.
  113. Beltrame F, Lucangelo U, Gregori D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation in trauma patients with acute respiratory failure. *Monadi Arch Chest Dis* 1999;54:109-14.
  114. Patroniti N, Foti G, Manfio A, et al. Head helmet versus face mask for non-invasive continuous positive airway pressure: a physiological study. *Intensive Care Med* 2003;29:1680-7.
  115. Antonelli M, Conti G, Pelosi 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;30:602-8.
  116. Antonelli M, Pennisi MA, Pelosi P, et al. Noninvasive Positive Pressure Ventilation Using a Helmet in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Feasibility Study. *Anesthesiology* 2004;100:16-24.
  117. Racca F, Appendini L, Gregoretti C, et al. Effectiveness of mask and helmet interfaces to deliver noninvasive ventilation in a human model of resistive breathing. *J Appl Physiol* 2005;99:1262-71.
  118. Calderini E, Confalonieri M, Puccio PG, et al. Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation: the role of expiratory trigger. *Intensive Care Med* 1999;25:662-7.
  119. Navalesi P, Fanfulla F, Frigerio P, et al. Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med* 2000;28:1785-90.
  120. Brochard L. Pressure support ventilation. In: Tobin JM, editor. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*. New York: McGraw-Hill Inc; 1994. p. 239-57.
  121. Hansen-Flaschn J, Cowen I, Raps EC. Neuromuscular blockade in the Intensive Care Unit. More than we bargained for. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:234-6.
  122. Manthous CA, Chatila W. Prolonged weakness after withdrawal of atracurium. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1441-3.
  123. Danon MJ, Carpenter S. Myopathy with thick filament (myosin) loss following prolonged paralysis with vecuronium during steroid treatment. *Muscle Nerve* 1991;14:1131-9.



124. Ward NS, Dushay KM. Clinical concise review: mechanical ventilation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 2008;36:2614-9.
125. Georgopoulos D, Mitrouska I, Markopoulou K, et al. Effects of breathing patterns on mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease and dynamic hyperinflation. *Intensive Care Med* 1995;21:880-6.
126. Bernasconi M, Brandolese R, Poggi R, et al. Dose-response effects and time course of effects of inhaled fenoterol on respiratory mechanics and arterial oxygen tension in mechanically ventilated patients with chronic air flow obstruction. *Intensive Care Med* 1990;16:108-14.
127. Dhand R, Tobin MJ. Bronchodilator delivery with metered-dose inhalers in mechanically ventilated patients. *Eur Respir J* 1996;9:585-95.
128. Tassaux D, Joliet P, Roeseler J, et al. Effects of helium-oxygen on intrinsic positive end-expiratory pressure in intubated and mechanically ventilated patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 2000;28:2721-8.
129. Mentzelopoulos SD, Roussos C, Zakynthinos SG. Prone position improve expiratory air way mechanics in severe chronic bronchitis. *Eur Respir J* 2005;25:259-68.
130. Ambrosino N, Simonds AK. Mechanical ventilation. In: Muir J-F, Ambrosino N., Simonds AK, editors. *Pulmonary Rehabilitation*. *Eur Respir Mono* 2000;13:155-76.
131. Powers SK, Shaneley RA, Coombes JS, et al. Mechanical ventilation results in progressive contractile dysfunction in the diaphragm. *J Appl Physiol* 2002;92:1851-8.
132. Sassoon CSH, Caiozzo VJ, Manka A, et al. Altered diaphragm contractile properties with controlled mechanical ventilation. *J Appl Physiol* 2002;92:2585-95.
133. Laghi F, D'Alfonso N, Tobin MJ. Pattern of recovery from diaphragmatic fatigue over 24 hours. *J Appl Physiol* 1995;79:539-46.
134. Brochard L. Noninvasive pressure support ventilation: physiological and clinical results in patients with COPD and acute respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997;52:64-7.
135. Girault C, Richard JC, Chevron V, et al. Comparative physiologic effects of noninvasive assist-control and pressure support ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1997;111:1639-48.
136. Vitacca M, Lanini B, Nava S, et al. Inspiratory muscle workload due to dynamic intrinsic PEEP in stable COPD patients: effects of two different settings of non-invasive pressure support ventilation. *Monaldi Arch Chest Dis* 2004;61:81-5.
137. Vitacca M, Rubini F, Foglio K, et al. Non-invasive modalities of positive pressure ventilation improve the outcome of acute exacerbation of COLD patients. *Intensive Care Med* 1993;19:450-5.
138. Younes M. Proportional assist ventilation (PAV). In: Tobin MJ, editor. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*. 1st ed. New York: McGraw-Hill Inc; 1994. p. 349-70.
139. Alberti A, Gallo F, Fongarol A, et al.  $P_{0.1}$  is a useful parameter in setting the level of pressure support ventilation. *Intensive Care Med* 1995;21:547-53.
140. Thille AW, Cabello B, Galia F, et al. Reduction of patient-ventilator asynchrony by reducing tidal volume during pressure-support ventilation. *Intensive Care Med* 2008;34:1477-86.
141. Vargas F, Thille A, Lyazidi A, et al. NIMV for acute respiratory failure: modes of ventilation and ventilators. In: Muir JF, Ambrosino N, Simonds AK, editors. *Noninvasive ventilation*. *Eur Respir Mono* 2008;41:154-72.
142. Aslanian P, El Atrous S, Isabey D, et al. Effects of flow triggering on breathing effort during partial ventilatory support. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:135-43.
143. Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, et al. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2006;32:1515-22.
144. Prinianakis G, Delmastro M, Carlucci A, et al. Effect of varying the pressurization rate during noninvasive pressure support ventilation. *Eur Respir J* 2004;23:314-20.
145. Tassaux D, Gannier M, Battisti A, et al. Impact of expiratory trigger setting on delayed cycling and inspiratory muscle workload. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1283-9.
146. Younes M. Proportional assist ventilation, a new approach to ventilatory support. I: Theory. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:114-20.
147. Navalesi P, Hernandez P, Wongs A, et al. Proportional assist ventilation in acute respiratory failure: effects on breathing pattern and inspiratory effort. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1330-8.
148. Vitacca M, Clini E, Pagani M, et al. Physiologic effects of early administered mask proportional assist ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2000;28:1791-7.
149. Patrick W, Webster K, Ludwig L, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory distress without prior chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1005-11.
150. Ambrosino N, Vitacca M, Polese G, et al. Short-term effects of nasal proportional assist ventilation in patients with chronic hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur Respir J* 1997;10:2829-34.
151. Polese G, Vitacca M, Bianchi L, et al. Nasal proportional assist ventilation unloads the inspiratory muscles of stable patients with hypercapnia due to COPD. *Eur Respir J* 2000;16:491-8.
152. Porta R, Appendini L, Vitacca M, et al. Mask proportional assist versus pressure support ventilation in patients in clinically stable condition with chronic ventilatory failure. *Chest* 2002;122:479-88.
153. Serra A, Polese G, Braggion C, et al. Non-invasive proportional assist and pressure support ventilation in patients with cystic fibrosis and chronic respiratory failure. *Thorax* 2002;57:50-4.
154. Wysocki M, Richard JC, Meshaka P. Noninvasive proportional assist ventilation compared with noninvasive pressure support ventilation in hypercapnic acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2002;30:323-9.
155. Kondili E, Prinianakis G, Alexopoulou C, et al. Respiratory load compensation during mechanical ventilation – Proportional Assist Ventilation with load-adjustable gain factors versus pressure support. *Intensive Care Med* 2006;32:692-9.
156. Xirouchaki N, Kondili E, Vaporidi K, et al. Proportional assist ventilation with load adjustable gain factors in critically ill patients: comparison with pressure support. *Intensive Care Med* 2008;34:2026-34.
157. Sinderby C, Navalesi P, Beck J, et al. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nat Med* 1999;5:1433-6.
158. Piquilloud L, Vignaux L, Bialais E, et al. Neurally adjusted ventilatory assist improve patient-ventilator interaction. *Intensive Care Med* 2011;37:263-71.
159. Passath C, Takala J, Tuchscherer D, et al. Physiologic response to changing positive end-expiratory pressure during neurally adjusted ventilatory assist in sedated critically ill adults. *Chest* 2010;138:578-87.
160. Brander L, Leong-Poi H, Beck J, et al. Titration and implementation of neurally adjusted ventilatory assist in critically ill patients. *Chest* 2009;135:695-703.

161. Rozé H, Lafrikh A, Perrier V, et al. Daily titration of neurally adust ventilatory assist using the diaphragm electrical activity. *Intensive Care Med* 2011;37:1087-94.
162. Burns KE, Lellouche F, Lessard MR. Automating the weaning process with advanced closed-loop systems. *Intensive Care Med* 2008;34:1757-65.
163. Gosselink R, Bott J, Johnson M, et al. Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. *Intensive Care Med* 2008;34:1188-99.
164. Blackwood B, Alderdice F, Burns K, et al. Use of weaning protocols for reducing duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7237.
165. Ambrosino N, Gabbriellini L. The difficult-to-wean patient. *Expert Rev Respir Med* 2010;4:685-92.
166. Brochard L, Thille AW. What is the proper approach to liberating the weak from mechanical ventilation?. *Crit Care Med* 2009;37(Suppl. 10):S410-5.
167. Celli BR. Home mechanical ventilation. In: Tobin MJ, editor. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*. 1st ed. New York: McGraw-Hill Inc; 1994. p. 619-29.
168. Scheinhorn D, Chao DC, Stearn-Hassenpflug M, et al. Post-ICU mechanical ventilation. Treatment of 1,123 patients at a regional weaning center. *Chest* 1997;111:1654-9.
169. Esteban A, Alia I, Tobin MJ, et al. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:512-8.
170. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 1996;335:1864-9.
171. Ceriana P, Carlucci A, Navalesi P, et al. Weaning from tracheotomy in long-term mechanically ventilated patients: feasibility of a decisional flowchart and clinical outcome. *Intensive Care Med* 2003;29:845-8.
172. AARC Clinical practice guideline. Long-term invasive mechanical ventilation in the home – 2007 revision and update. *Respiratory Care* 2007;52:1056-62.
173. ACCP Consensus report. Clinical indications for non invasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. *Chest* 1999;116:521-34.
174. Braun NM, Marino WD. Effect of daily intermittent rest of respiratory muscles in patients with severe chronic airflow limitation (CAL). *Chest* 1984;85:59S-60S.
175. Fleetham J, West P, Mezon B, et al. Sleep, arousals and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:429-33.
176. Catterall JR, Douglas NJ, Calverley PMA, et al. Transient hypoxemia during sleep in chronic obstructive pulmonary disease is not a sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:24-9.
177. Roussos C. Function and fatigue of respiratory muscles. *Chest* 1985;88:124S-32S.
178. Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task force: Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
179. 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.
180. Schonhofer B, Geibel M, Sonnerborn M, et al. Daytime mechanical ventilation in chronic respiratory insufficiency. *Eur Respir J* 1997;10:2840-6.
181. Approvazione delle Linee guida sulla ventilazione meccanica domiciliare a lungo termine nell'adulto e sul trattamento dei disturbi respiratori correlati al sonno. Allegato A. Regione Piemonte - Bollettino Ufficiale n. 40 del 08/10/09. Codice DB2005, DD 21 agosto 2009, n. 466.
182. Clini E, Sturani C, Rossi A, et al. The Italian multicentre study on non invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002;20:529-38.