

La NIV nel paziente con insufficienza respiratoria cronica, la gestione domiciliare - Competenza specialistica nelle patologie pneumologiche pure

Alessandro Marchioni,¹ Enrico M. Clini,² Bianca Beghé³

¹Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio, AOU di Modena, Modena; ²Ospedale Villa Pineta, Pavullo nel Frignano (MO); ³DU Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia; ³Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio Dipartimento di Oncologia, Ematologia e Malattie Respiratorie, AOU di Modena, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia

Introduzione

L'insufficienza respiratoria cronica nella patologia pneumologica pura, è una condizione complessa che ha una grave ricaduta sulla qualità di vita, sulla prognosi, e sulla necessità di ricoveri ricorrenti nei pazienti che ne sono affetti. Il trattamento di scelta della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) grave con insufficienza respiratoria ipossiémica è l'ossigenoterapia domiciliare a lungo termine, che se assunta per un tempo superiore alle 15 ore al giorno è in grado di migliorare la sopravvivenza.^{1,2} Tuttavia, diversi studi hanno evidenziato come i pazienti con insufficienza respiratoria ipossiémico-ipercapnica siano gravati da una maggiore mortalità, e che l'ipercapnia di per sé sia un fattore determinante la prognosi.³⁻⁸ Inoltre i pazienti affetti da BPCO che sono stati sottoposti a ventilazione meccanica per una grave riacutizzazione, hanno un aumentato rischio di ricoveri successivi e di recidiva di insufficienza respiratoria a rischio di vita.⁹ Accanto a queste evidenze, recenti acquisizioni mostrano come l'ipercapnia possa innescare processi biologici con significative ricadute cliniche. Nonostante nei pazienti affetti da ARDS l'aumento della CO₂ sia in grado di ridurre l'infiammazione alveolare attraverso

l'inibizione della via dell'NF-κB, con ricadute prognostiche favorevoli, la sua azione immunomodulatrice potrebbe infatti avere un ruolo deleterio nei pazienti affetti da BPCO.^{10,11} Studi *in vitro* e in modelli animali, mostrano come l'ipercapnia sia in grado di ridurre la capacità di difesa antimicrobica cellulo-mediata attraverso l'inibizione della espressione del TNF e dell'interleuchina-6 indotta dall'LPS, e l'inibizione della capacità fagocitaria dei macrofagi.¹² In modelli animali, l'ipercapnia aumenta la mortalità per polmonite da *Pseudomonas aeruginosa*, sia riducendo la produzione di H₂O₂ e la fagocitosi da parte dei neutrofili alveolari, sia inibendo la risposta citochinica precoce all'infezione.¹³ Tutte queste osservazioni hanno portato a considerare l'uso della ventilazione meccanica a lungo termine, accanto all'ossigenoterapia domiciliare, in quei pazienti affetti da BPCO con ipercapnia cronica ad alto rischio di riacutizzazioni gravi e di frequenti ricoveri ospedalieri. E negli ultimi anni si è assistito ad un continuo aumento del numero di pazienti in ventilazione domiciliare per insufficienza respiratoria cronica. Questo è in parte dovuto allo sviluppo tecnologico con la produzione di ventilatori concepiti esclusivamente per la ventilazione meccanica domiciliare, compatti, facili da usare, e in parte a un miglioramento delle infrastrutture sul territorio che offrono ai pazienti un buon servizio di assistenza sia medica che tecnica. Tuttavia il ruolo della ventilazione domiciliare nei pazienti affetti da BPCO e insufficienza respiratoria cronica non è ancora del tutto chiaro, anche in considerazione dei contrastanti risultati ottenuti dagli studi clinici eseguiti finora.

Questo capitolo ha lo scopo di revisionare la letteratura in merito ai meccanismi dell'insufficienza respiratoria cronica e gli effetti fisiologici e l'efficacia della ventilazione meccanica non invasiva nei pazienti affetti da BPCO in fase di stabilità clinica, cercando di dare indicazioni sulla selezione dei pazienti che potrebbero maggiormente beneficiare di questo trattamento.

Corrispondente: Bianca Beghé, Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Malattie dell'Apparato Respiratorio, AOU di Modena, via del Pozzo 71, 41124 Modena, Italia.
Tel.: +39.059.4222198 - Fax: +39.059.4224231.
E-mail: bianca.beghe@unimore.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 3.0 License (CC BY-NC 3.0).

©Copyright A. Marchioni et al., 2015
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2015; 3:465-474

L'insufficienza respiratoria cronica nella BPCO: approccio fisiopatologico

L'insufficienza respiratoria cronica nel paziente affetto da BPCO è una condizione complessa determinata da profonde alterazioni della meccanica respiratoria e dello scambio gassoso, che coinvolge la funzione dei muscoli respiratori e il controllo dei centri respiratori.

Il risultato clinico è l'insorgenza di una insufficienza respiratoria ipossiémico-ipercapnica cronica e di disturbi respiratori nel sonno. Per poter meglio comprendere il meccanismo dell'insufficienza respiratoria ipercapnica, ci rifacciamo a modelli matematici che hanno lo scopo di descrivere i rapporti tra i diversi elementi fisiologici che mantengono l'omeostasi della PaCO_2 .

Analizziamo l'equazione della PaCO_2 :

$$\text{PaCO}_2 = k \text{ VCO}_2/\text{VA} \quad (1)$$

dove la PaCO_2 è la pressione parziale di CO_2 , VCO_2 è la produzione di CO_2 da parte del metabolismo tessutale (che nei soggetti normali a riposo è circa 3 mL/min/kg) e la VA è la ventilazione alveolare. Come si può notare, per una data produzione di CO_2 da parte dei tessuti, il mantenimento della PaCO_2 entro livelli costanti dipende dalla ventilazione alveolare. Essendo la ventilazione alveolare corrispondente alla ventilazione minuto VE (prodotto del volume corrente Vt per la frequenza respiratoria) alla quale si sottrae la ventilazione dello spazio morto VD (prodotto del volume dello spazio morto per la frequenza respiratoria), l'equazione 1 può essere riscritta in questo modo:

$$\text{PaCO}_2 = k \text{ VCO}_2/\text{VE} - \text{VD} \quad (2)$$

che a sua volta può essere elaborata nella seguente equazione:

$$\text{PaCO}_2 = \text{VCO}_2/\text{VE} [1 - \text{VD}/\text{Vt}] \quad (3)$$

Considerando queste equazioni risulta chiaro che la PaCO_2 viene mantenuta costante dal sistema respiratorio mediante una ventilazione alveolare che permette di eliminare la CO_2 prodotta. Ogni aumento della CO_2 (causato da condizioni metaboliche o di altra natura) deve pertanto essere compensato da un proporzionale aumento della ventilazione alveolare per mantenere i livelli di PaCO_2 entro i valori di normalità. L'altro aspetto da notare è l'importanza del rapporto VD/Vt , che indica la quota di volume corrente che viene sprecata nello spazio morto. Questo rapporto normalmente varia da 0,2 a 0,3, ma in alcune condizioni patologiche può risultare significativamente aumentato. Se la produzione di CO_2 rimane sta-

bile un aumento del VD/Vt richiede un proporzionale aumento della ventilazione minuto VE, se si vuole mantenere la PaCO_2 costante. Gli studi di Wagner e Dantzker che hanno usato il metodo dei gas inerti per studiare il rapporto ventilazione/perfusione nei pazienti affetti da BPCO in condizioni di compenso, hanno evidenziato un aumento dello spazio morto fisiologico con un VD/Vt calcolato variabile dallo 0,35 allo 0,65.¹⁴ Nel caso di riacutizzazione di BPCO il rapporto VD/Vt aumenta ulteriormente e può raggiungere valori di 0,6-0,8. In queste condizioni la normocapnia viene mantenuta solo a scapito di una elevata risposta ventilatoria. Ora per comprendere il ruolo dei muscoli respiratori nello sviluppo della insufficienza respiratoria cronica ipercapnica dobbiamo considerare un'ulteriore elaborazione della equazione 3. La generazione del volume corrente Vt dipende dall'impedenza del sistema respiratorio passivo (le forze che di fatto si oppongono all'insufflazione: l'elastanza e la resistenza). Più elevate sono l'elastanza e le resistenze, più alta sarà l'impedenza del sistema respiratorio e maggiore sarà il lavoro richiesto per mobilizzare il volume corrente Vt . Pertanto il Vt sarà il risultato dell'impedenza del sistema respiratorio ma anche della pressione negativa che viene applicata al sistema per generare il movimento e il volume corrente stesso. Se consideriamo la pressione esofagea come un surrogato della pressione che muove il sistema respiratorio, le relazioni che legano la PaCO_2 a questi nuovi elementi sono descritte dalla elaborazione della equazione 3:

$$\text{PaCO}_2 = \text{VCO}_2/\text{VE} [1 - \text{VD}/Z \int \text{Pes}] \quad (4)$$

dove Z corrisponde all'impedenza del sistema respiratorio, e $\int \text{Pes}$ è l'integrale rispetto al tempo della variazione di pressione esofagea che equivale alla pressione applicata al sistema respiratorio per generare il Vt . Da quanto esposto risulta chiaro che qualsiasi patologia cronica che determini un aumento dello spazio morto fisiologico (VD/Vt), e dell'impedenza del sistema respiratorio (Z) comporti un aumento della richiesta ventilatoria e del lavoro respiratorio per evitare lo sviluppo di ipercapnia. Questo lavoro respiratorio è generato essenzialmente dai muscoli inspiratori che, come è noto, hanno una capacità di sostenere un determinato sforzo limitata nel tempo. Per mantenere il lavoro necessario per l'attività respiratoria i muscoli devono ottenere sufficienti substrati energetici, ed è ormai stabilito che quando la necessità di ossigeno è superiore al suo rifornimento, i muscoli respiratori non riescono ad assicurare una ventilazione adeguata. Il flusso ematico al diaframma è un fattore critico per il mantenimento del rifornimento dei substrati e quindi di una valida attività diaframmatica. Durante la contrazione, il flusso ematico si riduce o si arresta, mentre durante la fase di rilasciamento del muscolo avviene

la restituzione del flusso. Bellamare *et al.* descrissero come il flusso ematico diaframmatico sia correlato alla pressione generata dal diaframma (Pdi) e alla durata dell'inspirazione (Ti/Ttot).^{15,16} L'espressione matematica di questo concetto viene denominata indice tensione-tempo del diaframma (TTdi) ed è stato utilizzato per descrivere il comportamento fisiologico del diaframma sottoposto a diversi carichi di lavoro e in condizioni patologiche:

$$TTdi = Pdi / Pdi \text{ massima} \times Ti / Ttot \quad (5)$$

dove Pdi è la pressione prodotta dal diaframma per generare il volume corrente (Vt), Pdi massima è la massima pressione che il diaframma è in grado di produrre, Ti è il tempo inspiratorio, Ttot è la durata totale del ciclo respiratorio.

C'è una relazione parabolica tra TTdi e flusso ematico del diaframma: la perfusione aumenta fino ad un valore di TTdi di 0,20, oltrepassando questo valore si ha un progressivo declino. Per valori di TTdi di 0,20 il diaframma riesce a sostenere il lavoro respiratorio per circa 1 ora e successivamente sviluppa fatica, mentre per un TTdi di 0,30 sono sufficienti 15 min.¹⁷ Queste relazioni fisiologiche mostrano come esista una soglia oltre la quale il diaframma sviluppa fatica che corrisponde ad un valore di TTdi critico compreso tra 0,15 e 0,18. Ovviamente essendo la perfusione un fattore cruciale per il mantenimento dell'efficienza della contrazione del diaframma, la fatica può svilupparsi anche per valori di TTdi inferiori a 0,15 quando la pressione di perfusione risulta essere ridotta, come

negli stati di shock. La Figura 1 è la rappresentazione grafica dell'indice tensione-tempo del diaframma.

Nei pazienti affetti da BPCO è presente un altro fattore che aumenta il carico meccanico al quale sono sottoposti i muscoli inspiratori: l'iperinflazione dinamica e lo sviluppo di PEEP intrinseca (PEEPi). La PEEPi è la presenza di una pressione alveolare positiva alla fine dell'espiazione, e corrisponde alla forza di retrazione elastica che deve essere controbilanciata dalla contrazione dei muscoli inspiratori prima dello sviluppo di un flusso inspiratorio. In conclusione nei pazienti affetti da BPCO grave il lavoro respiratorio è aumentato per diverse ragioni fisiologiche: i) un aumento della richiesta ventilatoria determinato dall'elevato rapporto VD/Vt; ii) un aumento dell'impedenza del sistema respiratorio; e iii) lo sviluppo di PEEPi. A questi fattori si aggiungono le osservazioni relative alla ridotta capacità di generare pressione del diaframma (Pdi massima) nei pazienti affetti da BPCO rispetto a soggetti sani.¹⁸ Questa riduzione di forza è stata in passato attribuita allo svantaggio meccanico secondario allo stato di iperinflazione che determina accorciamento delle fibre muscolari, ma recenti acquisizioni mostrano l'importanza di alterazioni strutturali e biochimiche come la perdita di miosina nel diaframma secondaria all'accelerata proteolisi attraverso la via ubiquitina-proteasome.¹⁹ A fronte di questa situazione, alcuni pazienti scelgono di adottare un pattern respiratorio frequente (con ridotto Ti/Ttot) e superficiale (con basso Vt e quindi minore Pdi/Pdi massima) per evitare di respirare sulla soglia di fatica del diaframma (TTdi > 0,15) e ridurre la sensazione di

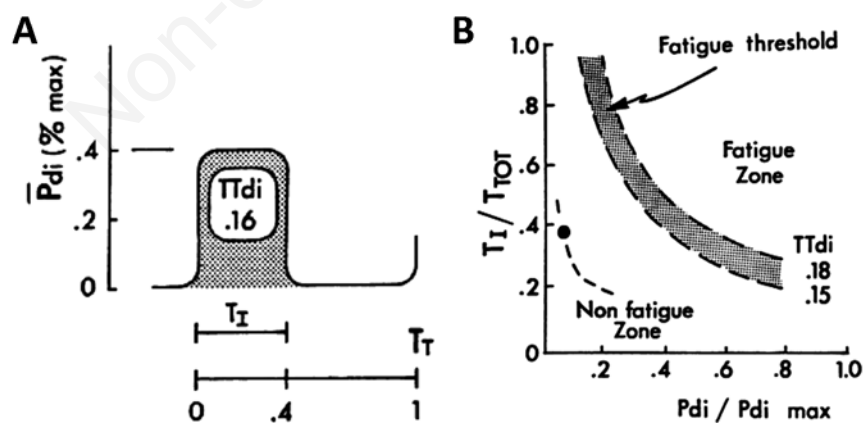


Figura 1. L'indice tensione-tempo del diaframma. A. Rappresentazione grafica dell'indice tensione-tempo del diaframma (TTdi). Il TTdi rappresenta l'integrale sul tempo della oscillazione della pressione transdiaframmatica. La pressione Pdi (%max) è espressa come frazione della pressione transdiaframmatica massima che il muscolo diaframma può generare, il tempo inspiratorio (TI) è espresso come frazione del tempo totale del ciclo respiratorio (TT). B. La soglia di fatica del diaframma (*fatigue threshold*) è costituito da un TTdi di 0,15-0,18, oltre questo valore il diaframma umano normale può sostenere il lavoro respiratorio per circa 1 ora prima di sviluppare fatica. Il lavoro respiratorio nella zona di non fatica (*non fatigue zone*) può essere sostenuto in maniera indefinita (Riprodotta da Bellamare e Grassino, 1982, con permesso¹⁶).

dispnea. Questa strategia protegge il diaframma dallo sviluppo di fatica ed esaurimento muscolare, ma comporta lo sviluppo di una insufficienza respiratoria ipercapnica cronica.²⁰

Effetti fisiologici della NIV nell'insufficienza respiratoria cronica

La ventilazione meccanica non invasiva (NIV) è in grado di migliorare l'ipercapnia, l'ipossiemia e i sintomi respiratori nei pazienti affetti da BPCO grave in fase di stabilità clinica.^{21,22} Il meccanismo con il quale la NIV determini questi benefici in realtà non è del tutto chiaro. Gli studi che hanno valutato gli effetti fisiologici della NIV nella BPCO grave, hanno inizialmente supportato il concetto di riduzione del lavoro respiratorio e del riposo dei muscoli inspiratori sottoposti a fatica.^{23,24} Nonostante sia nota la riduzione del lavoro respiratorio e dell'attività elettromiografica del diaframma in corso di NIV,^{25,26} il TTdi misurato nei pazienti affetti da BPCO con ipercapnia cronica risulta essere sotto la soglia di fatica del diaframma (TTdi medio: 0,098 nei pazienti con grave ipercapnia).²⁷ Questo è il risultato dell'adozione di un pattern respiratorio vantaggioso per i muscoli respiratori, ma deleterio per gli scambi gassosi, come già descritto in precedenza. Alcuni studi mostrano come l'applicazione della NIV ad intervalli durante il giorno sia in grado di ridurre l'iperinflazione polmonare, la PEEP_{idyn} e l'impedenza del sistema respiratorio (Z), determinando una significativa riduzione del carico meccanico ai quali i muscoli respiratori sono sottoposti.^{28,29} Questo risultato è in parte secondario alla modificazione del pattern respiratorio dei pazienti sottoposti a NIV: aumento del Vt e del tempo espiratorio (Te). Tale pattern di ventilazione si mantiene anche dopo la sospensione della NIV e facilita la desufflazione polmonare e lo svuotamento delle unità alveolari a costante di tempo più lento, comportando una riduzione della PEEP_{idyn}. In questi pazienti, la modificazione della PaCO₂ ha una forte correlazione con la riduzione della PEEP_{idyn}, mostrando il ruolo cruciale della iperinflazione dinamica nella modificazione del pattern respiratorio e della ventilazione alveolare. Il miglioramento dello scambio gassoso secondario all'utilizzo della NIV nella BPCO stabile può essere pertanto spiegato dalla concomitanza di diversi fattori: i) riduzione della iperinflazione e della PEEP_{idyn}; ii) riduzione dell'impedenza del sistema respiratorio; iii) riduzione del lavoro respiratorio; e iv) modificazione del pattern respiratorio con Vt e Te più elevati. L'impatto clinico di queste modificazioni fisiologiche perdura anche a distanza di tempo, come dimostrato dal miglioramento della dispnea e del *6-min walking distance* (6MWD) anche a 2 settimane dal trattamento nei pazienti affetti da BPCO sottoposti a NIV.²⁹

Influenza del sonno nell'insufficienza respiratoria cronica secondaria a BPCO

Il sonno è una condizione fisiologica costituita dall'alternarsi ciclico essenzialmente di due periodi: sonno non-REM (costituito da 4 fasi) e sonno REM (a sua volta suddiviso in forma tonica e forma fasica). Durante il sonno avvengono delle profonde modificazioni della respirazione secondarie ad un aumento delle resistenze delle alte vie aeree per ipotonia dei muscoli faringei, riduzione della risposta dei centri respiratori agli stimoli chimici e fisici, e riduzione dell'attività dei muscoli respiratori accessori. L'insieme di queste modificazioni determina una riduzione della ventilazione alveolare. Nei soggetti normali questa fisiologica ipoventilazione comporta un aumento della PaCO₂ di circa 2-8 mmHg, una riduzione della PaO₂ di 3-10 mmHg e una caduta della saturazione ossiemoglobinica inferiore del 2%.³⁰⁻³² Sebbene la riduzione della ventilazione avvenga pressoché in tutte le fasi del sonno, il culmine di questo fenomeno avviene nel sonno REM fasico, quando il pattern respiratorio diviene irregolare, rapido e superficiale. La risposta ventilatoria all'ipercapnia è ridotta durante tutte le fasi del sonno rispetto allo stato di veglia, ma decresce ulteriormente durante il sonno REM.³³ Inoltre, la comparsa di atonia dei muscoli intercostali ed accessori della respirazione durante il sonno REM, rende la ventilazione completamente dipendente dalla sola attività diaframmatica. Se queste modificazioni fisiologiche hanno scarsa influenza nel soggetto sano, nel paziente affetto da BPCO grave, possono determinare una grave ipoventilazione alveolare con desaturazione notturna, che ha il suo culmine nella fase REM. Il paziente affetto da BPCO in questa fase del sonno, presenta un aumento del carico meccanico che il diaframma deve sostenere mediante i seguenti meccanismi: i) aumento delle resistenze delle alte vie aeree che si associa alle già presenti elevate resistenze; ii) aumento della iperinflazione; iii) ridotta risposta ventilatoria all'ipercapnia e ipossiemia; e iv) ipotonia dei muscoli accessori della respirazione.³⁴ L'insieme di tali fattori facilita la comparsa di una significativa ipoventilazione durante il sonno REM. Un altro fattore determinante le desaturazioni notturne è il peggioramento del *mismatch* ventilo-perfusorio secondario alla riduzione della capacità funzionale residua, che nel soggetto normale può decrescere del 10% in clinostatismo, ma nel BPCO può essere di entità maggiore.³⁵ Nel caso in cui il *mismatch* ventilo-perfusorio sia il meccanismo principale della desaturazione notturna, avverrà una riduzione della PaO₂ con un lieve o assente aumento della PaCO₂. Per quanto riguarda l'approccio clinico, esistono dei criteri basati sulla registrazione della saturazione di ossigeno durante il sonno, che ci permettono di definire la presenza di desaturazioni

notturne. Il paziente BPCO viene definito come affetto da desaturazioni notturne:

- in caso di ipossiemia diurna modesta o assente: i) quando durante il sonno è presente una saturazione ossiemoglobinica $<90\%$ per più di 5 min consecutivi (nadir $<85\%$); ii) il paziente durante il sonno passa più del 30% di registrazione con una saturazione ossiemoglobinica $<90\%$;
- in caso di preesistente ipossiemia: si definisce desaturazione notturna la caduta della $SaO_2 >4\%$ del valore basale, mentre si possono tenere i criteri precedenti per quanto riguarda il tempo della desaturazione.

Recentemente l'*American Academy of Sleep Medicine* ha dato una definizione di ipoventilazione notturna come un aumento $>1,3$ kPa della $PaCO_2$ (10 mmHg) durante il sonno, fino ad un valore $>6,7$ kPa per almeno 10 min.³⁶ Alcuni studi suggeriscono che, nei pazienti affetti da BPCO con ipossiemia diurna già conclamata, gli episodi di ipossiemia notturna possono contribuire allo sviluppo o al peggioramento della ipertensione polmonare, della policitemia, e nello scatenamento di aritmie cardiache.³⁷⁻³⁹ Inoltre le ipoventilazioni notturne potrebbero svolgere un ruolo nella comparsa di ipercapnia diurna attraverso il settaggio dei chemiorecettori centrali e la alterazione della risposta alla CO_2 , mediante la ritenzione renale di HCO_3^- . Nel soggetto affetto da BPCO con ipercapnia cronica l'ipoventilazione notturna è un evento frequente che interessa circa il 43% dei pazienti e la gravità di questi episodi correla con la $PaCO_2$ diurna.^{40,41} Inoltre bisogna considerare che i pazienti affetti da BPCO, con una prevalenza simile alla popolazione generale, possono presentare apnee ostruttive durante il sonno che si sovrappongono alle alterazioni già descritte.⁴² L'associazione di BPCO e sindrome della apnee ostruttive nel sonno viene definita *overlap syndrome*, e si associa a ipossiemia ed ipercapnia diurne peggiori, ad una più grave ipertensione polmonare che può portare allo sviluppo di cuore polmonare e ad un aumentato rischio di morte per tutte le cause, rispetto ai pazienti affetti dalla sola BPCO.^{43,44} Quanto esposto suggerisce l'esistenza di un forte razionale all'uso della ventilazione meccanica non invasiva durante il periodo notturno in alcune categorie di pazienti affetti da BPCO con insufficienza respiratoria cronica. In primo luogo, l'applicazione di una pressione positiva nella vie aeree durante il sonno è in grado di contrastare l'aumento delle resistenze delle alte vie aeree secondaria alla ipotonia dei muscoli dilatatori del faringe, e questo è un vantaggio sia nel paziente con ipoventilazione notturna che nella *overlap syndrome*. In secondo luogo, l'applicazione di una ventilazione meccanica non invasiva notturna nel paziente affetto da BPCO con ipercapnia cronica, può prevenire le ipoventilazioni notturne migliorando la $PaCO_2$ e la PaO_2

durante lo stato di veglia rispetto alla sola ossigenoterapia domiciliare.⁴⁵ Questo risultato sembra essere secondario al reset del drive respiratorio con ripristino della sensibilità dei chemiorecettori centrali per la $PaCO_2$, precedentemente inibito dalle ipoventilazioni notturne.⁴⁶ Inoltre la ventilazione meccanica non invasiva notturna può migliorare lo scambio gassoso e ridurre il lavoro respiratorio, mediante un aumento della capacità funzionale residua, la riduzione delle aree di microatelettasia dorsali e il miglioramento della *compliance* polmonare.

Risultati clinici della ventilazione meccanica non invasiva domiciliare nei pazienti affetti da BPCO

Nonostante vi sia un forte razionale fisiopatologico all'utilizzo della NIV domiciliare nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica ipercapnica secondaria a BPCO, i trial clinici che ne hanno valutato l'efficacia hanno dato risultati contrastanti.^{47,48} L'eterogeneità degli studi, il numero non elevato dei pazienti analizzati, la preponderanza di studi non controllati e i differenti livelli di pressione inspiratoria applicati, sono i diversi fattori che hanno contribuito a rendere difficile trarre delle conclusioni definitive su questo argomento. Inoltre, bisogna considerare, come recenti studi abbiano evidenziato l'importanza dell'impostazione del ventilatore meccanico nel miglioramento della funzione respiratoria durante il respiro spontaneo. Nei prossimi paragrafi analizzeremo i fattori principali che devono essere considerati nella decisione di quando e come iniziare una NIV domiciliare nel paziente affetto da BPCO con ipercapnia cronica.

Influenza dell'impostazione del ventilatore

Quella che viene definita *high-intensity* NIV (Hi-NIV) è un approccio ventilatorio che mira alla massima riduzione della $PaCO_2$, usando elevati valori di pressione inspiratoria (in media vicino ai 30 cmH₂O) e alte frequenze respiratorie di backup.⁴⁹ Uno studio randomizzato e controllato ha confrontato il trattamento con Hi-NIV (pressione inspiratoria media di 29 cmH₂O in modalità controllata) verso un trattamento con NIV a bassa intensità (pressione inspiratoria media 15 cmH₂O, modalità assistita) per 6 settimane in pazienti affetti da BPCO e ipercapnia cronica.⁵⁰ Solo i pazienti che venivano sottoposti a Hi-NIV mostravano un significativo miglioramento in termini di $PaCO_2$, FEV1, FVC e qualità di vita (*health-related quality-of-life*: HRQL). Un successivo studio randomizzato ha analizzato, su una piccola casistica di pazienti affetti da BPCO con ipoventilazione notturna ed ipercapnia cronica, l'influenza del settaggio del ventilatore con la strategia ad alta intensità.⁵¹ I risultati non mostrano differenza in termini

di vantaggio funzionale respiratorio tra la ventilazione con elevata pressione inspiratoria e alta frequenza di backup verso la metodica ad alte pressioni inspiratorie ma bassa frequenza di backup. Questo dato suggerisce come la elevata pressione inspiratoria sia l'elemento terapeutico più importante della strategia Hi-NIV. Una recente metanalisi ha analizzato 7 studi randomizzati e controllati che hanno arruolato pazienti affetti da BPCO con ipercapnia cronica, confrontando l'utilizzo di NIV più terapia medica standard verso la sola terapia medica standard.⁵² L'outcome primario era l'emogasanalisi arteriosa (PaCO₂, PaO₂), il 6MWD e la HRQL. L'outcome secondario era la funzione polmonare (FEV1 e FVC) e dei muscoli respiratori (misurata con la MIP), la qualità del sonno e la sensazione di dispnea. Non vi erano differenze statisticamente significative sia per l'outcome primario che secondario tra il gruppo di pazienti in NIV domiciliare rispetto al gruppo con la sola terapia medica. L'analisi per sottogruppi ha però evidenziato una differenza significativa nella modificazione della PaCO₂ dopo 3 mesi quando i pazienti venivano ventilati con livelli di pressione inspiratoria superiori a 18 cmH₂O e quando il trattamento ventilatorio notturno veniva somministrato per più di 5 ore. Sulla base di quanto esposto, i dati a disposizione ci inducono a usare pressioni inspiratorie elevate una volta che viene deciso di iniziare una NIV notturna a domicilio, anche se dobbiamo considerare l'effetto della riduzione della gittata cardiaca che consegue all'utilizzo di una Hi-NIV.⁵³⁻⁵⁵

Influenza della NIV domiciliare sulle riacutizzazioni e sui ricoveri necessità di ospedalizzazione

Ad oggi gli studi che hanno valutato l'efficacia della NIV domiciliare sulla prevenzione delle riacutizzazioni gravi e dei ricoveri ospedalieri sono pochi.

Tre studi randomizzati e controllati hanno valutato l'effetto della NIV sulla necessità di ricovero in pazienti affetti da BPCO con ipercapnia cronica trattati con NIV domiciliare e OTLT o trattati con la sola OTLT.⁵⁶⁻⁵⁸ L'aggiunta della NIV non determinava una significativa modificazione del numero di ricoveri ospedalieri. Uno solo di questi studi mostrava tuttavia una riduzione del numero di ricoveri nel gruppo trattato con la NIV, che però era limitato ai soli tre mesi del follow-up (5% vs 15%, P<0,05), mentre questo beneficio si perdeva dopo 6 mesi di trattamento (18% vs 19%).⁵⁶ Tutti questi 3 studi hanno usato un trattamento di ventilazione meccanica non invasiva a bassa intensità e non hanno evidenziato un significativo miglioramento dei parametri fisiologici respiratori diurni. Due studi successivi hanno cercato di chiarire l'influenza della NIV a lungo termine sulla frequenza di riacutizzazioni con necessità di ricovero in popolazioni di pazienti affetti da BPCO con ipercapnia cronica. Cheung *et al.* hanno randomizzato 47 pazienti affetti da BPCO, che erano stati sottoposti

a NIV per una riacutizzazione grave, a ricevere a domicilio una NIV placebo (CPAP a 5 cmH₂O) o una NIV (pressione inspiratoria media: 14 cmH₂O, pressione espiratoria: 5 cmH₂O).⁵⁹ L'outcome primario dello studio era il numero di riacutizzazioni gravi con insufficienza respiratoria ipercapnica che richiedevano modificazioni dei parametri delle ventilazione meccanica già in corso. A un anno il gruppo trattato con NIV ha avuto una riduzione significativa di tali eventi (38,5%) rispetto al gruppo in NIV placebo (60,2%). Funk *et al.* hanno randomizzato 26 pazienti affetti da BPCO a sospendere o proseguire la NIV domiciliare a distanza di 6 mesi da una riacutizzazione con insufficienza respiratoria ipossiêmica ipercapnica.⁶⁰ Nonostante non vi erano differenze nel numero di riacutizzazioni e di ricoveri per tutte le cause, nel gruppo di pazienti che proseguiva la NIV si è evidenziato un beneficio clinico in termini di minor deterioramento respiratorio e necessità di modificazione della ventilazione meccanica. In considerazione di questi risultati è stato recentemente eseguito il *RESCUE trial*, con un outcome primario composito: il time to event, inteso come l'intervallo di tempo al successivo ricovero per cause respiratorie o al decesso.⁶¹ Questo studio ha randomizzato 201 pazienti affetti da BPCO con persistente ipercapnia, dopo una riacutizzazione che ha richiesto trattamento in NIV, ad essere sottoposti a NIV notturna domiciliare o alla sola terapia medica. La NIV domiciliare era stata impostata con l'uso della massima pressione inspiratoria tollerata dal paziente (IPAP media 19 cmH₂O), con criteri simili a quelli già citati della Hi-NIV. Al termine di 12 mesi di follow-up il time to event non mostrava differenza significativa tra i due gruppi, nonostante vi fosse un miglioramento della PaCO₂ diurna e una riduzione delle ipoventilazioni notturne nel gruppo trattato con la NIV. Il fallimento di questo studio pone il quesito della necessità della selezione del paziente e del timing di inizio della NIV domiciliare.⁶² Innanzitutto il grado di ipercapnia nei pazienti sottoposti a randomizzazione era modesto (PaCO₂ <60 mmHg di media), e in secondo luogo probabilmente la randomizzazione doveva essere eseguita ad alcuni mesi di distanza dalla riacutizzazione in modo da selezionare i pazienti con persistente insufficienza respiratoria.

Influenza sulla sopravvivenza

Nonostante alcuni studi abbiano evidenziato come l'ipercapnia costituisca un fattore prognostico negativo nel paziente affetto da BPCO in ossigenoterapia domiciliare,⁶³ i principali studi clinici randomizzati non hanno mostrato un chiaro beneficio in termini di sopravvivenza con l'aggiunta della NIV a lungo termine.^{56,58} Solo più recentemente McEvoy *et al.* hanno dimostrato un piccolo miglioramento in termini di sopravvivenza, ma a scapito di un peggioramento della qualità di vita.⁵⁷ Bisogna comunque considerare che

in tutti questi studi veniva utilizzata una NIV con basse pressioni inspiratorie e non vi era miglioramento della ipercapnia diurna. Di recente uno studio prospettico, multicentrico, randomizzato e controllato su pazienti con BPCO con ipercapnia cronica (PaCO_2 maggiore di 51 mmHg) in fase di stabilità clinica ha analizzato la ricaduta di una NIV impostata per ottenere la massima riduzione della PaCO_2 (Hi-NIV).⁶⁴ Centonovantacinque pazienti sono stati randomizzati ad essere sottoposti a NIV domiciliare (102 pazienti) per almeno 6 ore al giorno, preferibilmente durante le ore notturne, oppure a ricevere la sola terapia medica (93 pazienti). La pressione inspiratoria media applicata era di 22 cmH₂O, con elevate frequenze di backup. Il follow-up durava 1 anno e l'outcome primario era la mortalità per tutte le cause. La mortalità ad 1 anno era del 12% nel gruppo sottoposto a NIV rispetto al 33% del gruppo trattato con la sola terapia medica (Figura 2). Oltre al vantaggio in termini di sopravvivenza si evidenziava un miglioramento significativo dei parametri fisiologici (pH, PaCO_2 , bicarbonati, FEV1) e della qualità di vita (HRQL).

Influenza dell'*overlap syndrome* e del fenotipo

Come già scritto in precedenza l'associazione di BPCO e sindrome delle apnee durante il sonno viene definita *overlap syndrome*. In questa condizione l'utilizzo della NIV o CPAP notturna ha un importante razionale. Nell'*overlap syndrome* alcuni studi mostrano un miglioramento della sopravvivenza con l'applicazione della CPAP notturna, conseguente all'eliminazione del rischio di morte aggiuntivo rispetto ai pazienti con la sola BPCO. Un recente studio brasiliano ha valutato la sopravvivenza in una popolazione di pazienti affetti da *overlap syndrome* ed ipossiemia diurna.⁴⁴ La sopravvivenza a 5 anni era solo del 26% nei pazienti che non erano stati sottoposti al trattamento con CPAP (per intolleranza o per rifiuto), rispetto al 71% dei pazienti sottoposti a CPAP e ossigenoterapia, e al 26% del gruppo trattato con la sola ossigenoterapia. Oltre ai disturbi del sonno anche il fenotipo della BPCO può influenzare la risposta alla NIV domiciliare. Il paziente affetto da BPCO e obesità costituisce un sottogruppo di pazienti correlato a quello che viene definito *fenotipo sistemico della BPCO*, caratterizzato da minore ostruzione delle vie aeree, obesità, maggiori comorbidità di natura cardiovascolare e metabolica. Diversamente il fenotipo di *BPCO respiratorio* è caratterizzato da una più grave ostruzione delle vie aeree ma minori comorbidità.⁶⁵ Un recente studio di coorte prospettico ha analizzato i fattori che influenzano la prognosi (mortalità e ricoveri per riacutizzazione) di una popolazione di BPCO in NIV domiciliare.⁶⁶ Solo il sottogruppo di pazienti affetti da BPCO ed obesità, con aderenza al trattamento ventilatorio per più di 5 ore al giorno, presentava un significativo miglioramento della pro-

gnosi. Questo studio suggerisce come il diverso *fenotipo* di BPCO possa condizionare la risposta al trattamento con NIV a lungo termine.

La competenza specialistica e la selezione del paziente BPCO da sottoporre a NIV

Come già illustrato nei precedenti paragrafi, attualmente le evidenze scientifiche su l'uso della NIV nel paziente affetto da BPCO sono contraddittorie, anche se alcuni studi recenti mostrano risultati promettenti. Lo specialista ha il difficile compito di selezionare il paziente da sottoporre a NIV domiciliare, tenendo presente la frammentarietà dei risultati forniti dalla letteratura e considerando le più recenti acquisizioni. Il fenotipo del paziente BPCO, il tipo di impostazione della ventilazione meccanica e l'eventuale presenza di disturbi sonno-correlati, sono tutti parametri che devono essere considerati nella prescrizione di una NIV domiciliare. La ormai datata *consensus conference* dell'ACCP proponeva la prescrizione di NIV domiciliare nel paziente BPCO con le caratteristiche che sono illustrate nella Tabella 1.⁶⁷ Queste raccomandazioni prevedono come indicazione una ipercapnia superiore a 55 mmHg, che in realtà non è un parametro indispensabile per una ventilazione meccanica a lungo termine, soprattutto se tale condizione è ben tollerata e il paziente è clinicamente stabile. Tra i criteri utili per la decisione di sottoporre il paziente BPCO a un trattamento domiciliare con la NIV, vi è il numero di riacutizzazioni con ipercapnia che richiedono il ricovero. Come già descritto, i dati a disposizione sull'efficacia

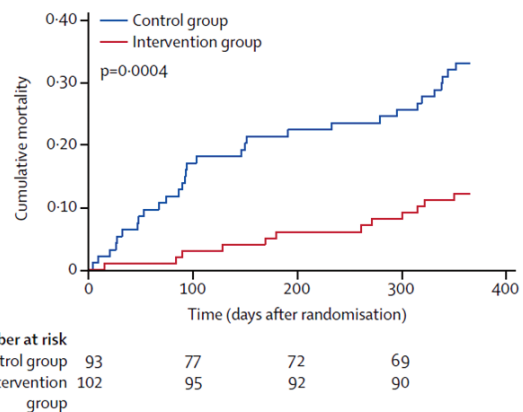


Figura 2. Kaplan-Meier della mortalità per tutte le cause. Risultati ottenuti dopo 1 anno dalla randomizzazione a NIV domiciliare (*interventional group*) o solo terapia medica (*control group*). Si noti la significativa riduzione di mortalità nel gruppo di pazienti BPCO trattati con la NIV domiciliare (Riprodotta da Kohnlein et al., 2014, con permesso⁶⁴).

Tabella 1. Indicazioni alla NIV domiciliare nella BPCO.

Stabilire la diagnosi di BPCO	Anamnesi Esame obiettivo Test funzionali respiratori
Ottimizzare il trattamento della BPCO	Broncodilatatori Ossigenoterapia se indicato
Escludere altre patologie se clinicamente indicat	Polisonnografia (se sospetto OSAS)
Indicazioni alla NIV domiciliare	
1. Sintomi	Dispnea, astenia, cefalea mattutina
2. Criteri fisiologici (1 dei seguenti)	a. PaCO ₂ >55 mmHg b. PaCO ₂ tra 50 e 54 mmHg con desaturazioni notturne (SaO ₂ ≤88% per 5 min consecutivi mentre riceve O ₂ ≥2 L min) c. PaCO ₂ tra 50 e 54 mmHg con frequenti ospedalizzazioni per insufficienza respiratoria ipercapnica (≥2 in 1 anno)

Fonte dei dati: ACCP Consensus Conference Report, 1999.⁶⁷

della NIV domiciliare di ridurre i ricoveri sono contrastanti. Nonostante questo il paziente BPCO con frequenti riacutizzazioni potrebbe essere un buon candidato alla NIV a lungo termine. La valutazione del fenotipo deve anch'essa partecipare alla decisione: il *fenotipo sistemico* con maggiori comorbidità, spesso obeso costituisce il fenotipo ideale per la ventilazione a lungo termine. Nei pazienti nei quali vi sia il sospetto di apnee ostruttive nel sonno, l'indagine polisonnografica risulta indispensabile per la diagnosi di *overlap syndrome*, che come già descritto costituisce una patologia nella quale vi è una sicura indicazione alla NIV o CPAP notturna.

Una volta selezionato il paziente ideale al trattamento domiciliare, sarà necessario considerare la modalità di ventilazione meccanica e la *compliance* del paziente. In primo luogo l'utilizzo di una NIV impostata per ottenere la massima riduzione della PaCO₂, con i criteri della Hi-NIV (elevata pressione inspiratoria: almeno 18 cmH₂O, alta frequenza di back up), ha dimostrato una maggiore efficacia nel miglioramento dei parametri respiratori diurni, rispetto all'utilizzo di una NIV con basse pressioni inspiratorie. In secondo luogo la *compliance* del paziente al trattamento deve essere uno dei principali criteri da considerare. I dati che abbiamo a disposizione mostrano infatti come solo l'applicazione della NIV per un tempo superiore alle 5 ore durante la notte è in grado di ridurre i livelli di PaCO₂ dopo 3 mesi di trattamento.⁵²

Conclusioni

L'insufficienza respiratoria cronica nella patologia pneumologica pura è una condizione complessa e gravata da una elevata mortalità. Il tentativo di migliorare

la prognosi e la qualità di vita dei pazienti affetti da BPCO con insufficienza respiratoria cronica ipossiemica ipercapnica, che non sono controllati dalla sola terapia medica e dall'ossigenoterapia domiciliare, ha portato alla introduzione della NIV a lungo termine. Nonostante gli studi clinici randomizzati e controllati su questo trattamento hanno dato risultati contrastanti, gli studi più recenti condotti su popolazioni numerose hanno ottenuto dei risultati incoraggianti in termini prognostici, e hanno quindi riaccessato l'entusiasmo all'utilizzo della NIV domiciliare. La selezione del paziente, oggi, costituisce l'elemento principale da considerare, essendo le evidenze attuali non sufficienti alla raccomandazione di estendere questa metodica a tutta la popolazione di pazienti affetti da BPCO con ipercapnia cronica. Gli studi futuri dovranno prendere in considerazione i diversi fenotipi di pazienti affetti da BPCO e i livelli di gravità dell'insufficienza respiratoria cronica, per chiarire le indicazioni alla NIV a lungo termine, e la tipologia di paziente che ne può trarre maggiore beneficio.

Bibliografia

1. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;93:391-8.
2. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981;1:681-6.
3. Slenter RHJ, Sprooten RTM, Kotz D, et al. Predictors of 1-year mortality at hospital admission for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2013;85:15-26.
4. Costello R, Deegan P, Fitzpatrick M, McNicholas WT.

- Reversible hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease: a distinct pattern of respiratory failure with a favorable prognosis. *Am J Med* 1997;102:239-44.
5. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003;124:459-67.
 6. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995;274:1852-7.
 7. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, et al. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:961-6.
 8. Ai-Ping C, Lee KH, Lim TK. In-hospital and 5-year mortality of patients treated in the ICU for acute exacerbation of COPD: a retrospective study. *Chest* 2005;128:518-24.
 9. Chu CM, Chan VL, Lin AW, et al. Readmission rates and life threatening events in COPD survivors treated with non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure. *Thorax* 2004;59:1020-5.
 10. Taylor CT, Cummins EP. Regulation of gene expression by carbon dioxide. *J Physiol* 2011;589:797-803.
 11. Kregenow DA, Rubenfeld GD, Hudson LD, Swenson ER. Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury. *Crit Care Med* 2006;34:1-7.
 12. Wang N, Gates KL, Trejo H, et al. Elevated CO₂ selectively inhibits interleukin-6 and tumor necrosis factor expression and decreases phagocytosis in the macrophage. *FASEB J* 2010;24:2178-90.
 13. Gates KL, Howell HA, Nair A, et al. Hypercapnia impairs lung neutrophil function and increase mortality in murine *Pseudomonas pneumonia*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013;49:821-8.
 14. Wagner PD, Dantzker DR, Dueck R, et al. Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 1977;59:203-16.
 15. Bellamare F, Wright D, Lavigne C, Grassino A. Effect of tension and timing of contraction on the blood flow of diaphragm. *J Appl Physiol* 1983;54:1597-606.
 16. Bellamare F, Grassino A. Effect of pressure and timing of contraction on human diaphragmatic fatigue. *J Appl Physiol* 1982;53:1190-5.
 17. Roussos C, Macklem P. Diaphragmatic fatigue in man. *J Appl Physiol* 1977;43:189-97.
 18. Levine S, Nguyen T, Kaiser LR, et al. Human diaphragm remodeling associated with chronic obstructive pulmonary disease: clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:706-13.
 19. Ottenheijm CAC, Heunks LMA, Dekhuijzen PNR. Diaphragm muscle fiber dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: toward a pathophysiological concept. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1233-40.
 20. Calverley PMA. Respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:26s-30s.
 21. Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur Respir J* 2007;30:293-306.
 22. Clini E, Sturani C, Rossi A, et al. Rehabilitation and Chronic Care Study Group, Italian Association of Hospital Pulmonologists (AIPO). The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002;20:529-38.
 23. Consensus Conference. Clinical indications for non-invasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. A consensus conference report. *Chest* 1999;116:521-34.
 24. Metha S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:540-77.
 25. Nava S, Ambrosino N, Rubini F. Effect of nasal pressure support ventilation and external PEEP on diaphragmatic activity in patients with severe stable COPD. *Chest* 1993;103:143-50.
 26. Renston JP, DiMarco AF, Supinsky GS. Respiratory muscle rest using nasal BiPAP ventilation in patients with stable severe COPD. *Chest* 1994;105:1053-60.
 27. Begin P, Grassino A. Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:905-12.
 28. Diaz O, Bégin P, Torrealba B, et al. Effects of noninvasive ventilation on lung hyperinflation in stable hypercapnic COPD. *Eur Respir J* 2002;20:1490-8.
 29. Diaz O, Bégin P, Andresen M, et al. Physiological and clinical effects of diurnal noninvasive ventilation in hypercapnic COPD. *Eur Respir J* 2005;26:1016-23.
 30. Bulow K. Respiration and weakness in man. *Acta Physiol Scand Suppl* 1963;209:1-110.
 31. Douglas NJ, White DP, Weil JV, et al. Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:758-62.
 32. Robin ED, Whaley RD, Crump CH, Travis DM. Alveolar gas tensions, pulmonary ventilation and blood pH during physiologic sleep in normal subjects. *J Clin Invest* 1958;37:981-9.
 33. Collop NA, Salas RE, Delayo M, Gamaldo C. Normal sleep and circadian processes. *Crit Care Clin* 2008;24:449-60.
 34. Collop N. Sleep and sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2010;80:78-86.
 35. Ballard RD, Clover CW, Shu BY. Influence of sleep on respiratory function in emphysema. *Am Respir Crit Care Med* 1995;151:945-51.
 36. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American Academy of sleep medicine. *J Clin Sleep Med* 2012;8:597-619.
 37. Weitzenblum E, Chaouat A. Sleep and chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med Rev* 2004;8:281-94.
 38. Tirlapur VG, Mir MA. Nocturnal hypoxaemia and associated electrocardiographic changes in patients with chronic obstructive airways disease. *N Engl J Med* 1982;306:125-30.
 39. Fletcher EC, Levin DC. Cardiopulmonary hemodynamics during sleep in subjects with chronic obstructive pulmonary disease; the effect of short and long-term O₂. *Chest* 1982;85:6-14.
 40. Donoghue FJO, Catcheside PG, Ellis EE, et al. Sleep hypoventilation in hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and associated factors. *Eur Respir J* 2003;21:977-84.
 41. Holmedahl NH, Overland B, Fondenes O, et al. Sleep hypoventilation and daytime hypercapnia in stable ch-

- ronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD* 2014; 9:265-75.
42. Bednarek M, Plywaczewski R, Jonczack L, Zielinski J. There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. *Respiration* 2005;72:142-9.
 43. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:325-31.
 44. Machado MCL, Vollmer WM, Togeiro SM, et al. CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD. *Eur Respir J* 2010;35:132-7.
 45. Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:538-44.
 46. Elliott MW, Mulvey DA, Moxham J, et al. Domiciliary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in COPD: mechanisms underlying changes in arterial blood gas tensions. *Eur Respir J* 1991;4:1044-52.
 47. Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur Respir J* 2007;30:293-306.
 48. Wijkstra PJ, Lacasse Y, Guyatt GH, et al. A meta-analysis of nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in patients with stable COPD. *Chest* 2003;124:337-43.
 49. Windisch W, Haelen M, Storre JH, Dreher M. High-intensity non-invasive positive pressure ventilation for stable hypercapnic COPD. *Int J Med Sci* 2009;6:72-6.
 50. Dreher M, Storre JH, Schmoor C, Windisch W. High-intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD: a randomised crossover trial. *Thorax* 2010;65:303-8.
 51. Murphy PB, Brignall K, Moxham J, et al. High pressure versus high intensity noninvasive ventilation in stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *Int J COPD* 2012;7:811-8.
 52. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein RS, et al. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation in stable COPD: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Respir Med* 2014;108:329-37.
 53. Esquinas AM, Scala R, Nasilowsky J. Inspiratory pressure during noninvasive ventilation in stable COPD: help the lungs, but do not forget the heart. *Eur Respir J* 2013;41:764-5.
 54. Lukacsovits J, Carlucci A, Hill N. Physiological changes during low- and high-intensity noninvasive ventilation. *Eur Respir J* 2012;39:869-75.
 55. Lukacsovits J, Nava S. Inspiratory pressure during non-invasive ventilation in stable COPD: help the lungs, but do not forget the heart. *Eur Respir J* 2013;41:765-6.
 56. Casanova C, Celli BR, Tost L, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000;118:1582-90.
 57. McEvoy RD, Pierce J, Hillman D, et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009;64:561-6.
 58. Clini E, Sturani C, Rossi A, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002;20:529-38.
 59. Cheung AP, Chan VL, Liong JT, et al. A pilot trial of non-invasive home ventilation after acidotic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:642-9.
 60. Funk GC, Beyer MK, Burghuber OC, et al. Long-term non-invasive ventilation in COPD after acute-on-chronic respiratory failure. *Respir Med* 2011;105:427-34.
 61. Struik FM, Sprooten RTM, Kerstjens HAM, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax* 2014;69:826-34.
 62. Murphy PB, Hart N. Trials of home mechanical ventilation in COPD: what have we learnt? *Thorax* 2014; 69:787-8.
 63. Foucher P, Baudouin N, Merati M, et al. Relative survival analysis of 252 patients with COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 1998;113:1580-7.
 64. Kohnlein T, Windisch W, Kohler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:698-705.
 65. Burgel PR, Paillasseur JL, Peene B, et al. Two distinct chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes are associated with high risk of mortality. *PLoS One* 2012;7:e51048.
 66. Borel JC, Pepin JL, Pison C, et al. Long-term adherence with non-invasive ventilation improves prognosis in obese COPD patients. *Respirology* 2014;19:857-65.
 67. ACCP Consensus report. Clinician indication for non-invasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. *Chest* 1999;116:521-34.