

Ventilația non-invazivă în presiune pozitivă în BPOC stabil are vreun rol?

Abstract

Non-invasive positive pressure ventilation in stable COPD: has it any role?

The role of non invasive positive pressure ventilation in stable COPD remains, in many ways, a controversial subject in pulmonology. In this article we are analysing the pro and con arguments and select the current indications, pointing out the unelucidated aspects of this kind of therapy.

Keywords: non invasive positive pressure ventilation, stable COPD

Rezumat

Rolul ventilației non-invazive în presiune pozitivă în BPOC stabil rămâne, din multe puncte de vedere, un subiect controversat în lumea pneumologiei. Încercăm în acest articol, analizând argumentele pro și contra, să selectăm indicațiile curente și să punctăm aspectele încă neelucidate în cadrul acestui tip de terapie.

Cuvinte-cheie: ventilație noninvazivă în presiune pozitivă, BPOC stabil

**Florin Mihălțan,
Oana Deleanu,
Ruxandra
Ulmeanu,
Roxana Nemeș**

Institutul de Pneumologie
„Marius Nasta”, București

Contact:
Prof. Dr. Florin Mihălțan,
Institutul de Pneumologie
„Marius Nasta” București,
Sos. Viiilor 90, Sector 5,
București,
e-mail: mihaltan@starnets.ro

Ventilația non-invazivă (VNI) este o metodă de tratament aplicată în serviciile de urgență, intraspitalicești sau la domiciliu, care permite asigurarea unui suport ventilator unui pacient în insuficiență respiratorie cronică acutizată sau cu o formă stabilă, dar severă de insuficiență respiratorie cronică și care permite susținerea funcției respiratorii și evitarea epuizării musculaturii respiratorii accesorii și principale; avantajul major al acestei forme de terapie constă în evitarea unei asistențe ventilatorii invazive prin intubația pacientului.

VNI în presiune pozitivă ca metodă de tratament în managementul unor afecțiuni precum bolile neuromusculare, anomalii de perete toracic, sindromul de obezitate - hipoventilație etc. nu mai are nevoie de argumente.

Dacă însă privim literatura medicală legată de utilizarea sa în bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC), avem surpriza să constatăm că în continuare rămân suficiente controverse în jurul utilizării VNI pentru această afecțiune, fie că este vorba de momentul exacerbării, fie că este vorba de BPOC stabil. De asemenea, utilizarea cronică la domiciliu la această categorie de pacienți, după unii autori¹, nu pare să prelungească durata supraviețuirii la domiciliu, calitatea vieții, să reducă valorile PaCO₂ sau rata exacerbărilor și numărul spitalizărilor.

O scurtă privire asupra ghidului Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)², reactualizat în decembrie 2011, ne induce suficiente motive să fim pesimiști. Există o singură frază menționată acolo și aceasta cu multe elemente, care nu încurajează utilizarea cronică a VNI: „combinarea ventilației non-invazive cu oxigenoterapia de lungă durată poate fi utilă la grupuri selectate de pacienți, în special la cei cu hipercapnie accentuată diurnă. Poate îmbunătăți supraviețuirea, dar nu îmbunătățește calitatea vieții. Există beneficii clare pentru ventilația cu presiune pozitivă continuă (CPAP), atât asupra supraviețuirii, cât și asupra riscului de spitalizare”.

Și comportamentul caselor de asigurări, dar și indicațiile ghidurilor diferă de la un continent la altul. Folosirea VNI în

Europa este practică la domiciliu la pacienții hipercapnici cu BPOC și este, în multe cazuri, aplicată ca un standard în îngrijiri, pe când în SUA este puțin folosită în afara spitalului; în plus, majoritatea caselor de asigurări americane nu acoperă acest tip de terapie la domiciliu¹.

Utilitatea VNI se poate discuta așadar prin prisma mai multor tipuri de beneficii sau indicații. De la început, trebuie să evaluăm impactul în cazul BPOC stabil sau al perioadelor post-exacerbări din BPOC, dar să nu uităm că există analize legate doar de efectele benefice pe unele simptome, cum este, de exemplu, dispneea³.

VNI la BPOC stabil

a. Generalități

Dacă privim din perspectivă istorică, ce s-a întâmplat cu pacienții cu BPOC de-a lungul anilor, remarcăm că înainte regula era apelarea la intubație și terapie prin ventilație mecanică invazivă; acum, doar puțini pacienți mai merg acasă cu traheostomă, de obicei pacienții care nu au putut fi sevrați de ventilator.

Majoritatea bolnavilor au tulburări ale somnului, desaturări nocturne, episoade de hipoventilație, fatigabilitate musculară, iar VNI poate reduce aceste episoade, resetând și sensibilitatea centrului respirator la PaCO₂, ameliorând insuficiența respiratorie diurnă⁴.

Mecanismul efectului fiziologic principal al VNI pe termen lung se cantonează în zona reducerii activității musculaturii ventilatorii⁵, dar majoritatea studiilor au eșuat în a demonstra o ameliorare a forței inspiratorii maxime^{6,7}. Se fac, în schimb, speculații legate de efectul VNI în menținerea balanței între sarcină și capacitatea pompei ventilatorii de a face față, precum și teorii legate de retenția de CO₂ în timpul efortului, care indică faptul că insuficiența ventilatorie poate fi responsabilă de limitările la efort după sevrajul de ventilator.

Contrazicerile autorilor care au preocupări legate de impactul VNI în BPOC stabil se regăsesc și în analizele Cochrane - e adevărat, realizate în ani diferiți: 2002-2007. Astfel, o metaanaliză Cochrane din 2002⁸ arată că VNI nocturnă

utilizată timp de 3 luni la pacienții cu BPOC stabil hipercapnic nu are efect semnificativ statistic pe funcția pulmonară, valorile gazometrice, forța musculaturii respiratorii, eficacitatea somnului sau toleranța la efort, dar limitele acestor studii trebuie și ele precizate, ele fiind legate de eșantionul mic de pacienți. În 2007⁹, lucrurile păreau puțin mai optimiste, recunscându-se rolul ajutor al VNI în managementul insuficienței respiratorii cronice din BPOC.

b. VNI în formele de BPOC stabil sever sau foarte sever

În formele de BPOC severe (studii, menționez din start, observaționale)¹⁰, cu hipercapnie cronică, s-a arătat că VNI nocturnă înjumătățește rata de spitalizări și vizitele în ambulator la cei care nu răspund la terapia convențională și ameliorează gazometria sangvină. Toate acestea se materializează într-o reducere substanțială a costurilor¹¹. La aceste categorii de pacienți severi, cu dispnee invalidantă, se crește distanța de mers cu 62%, așa cum afirmau și Keilty și colab. (1994)¹².

Dacă analizăm însă studiile clinice randomizate, apar rezultate conflictuale. Există unele cercetări, din perioada 1991-1996, care sugerează că nu există o superioritate a VNI versus tratamentul convențional¹³ la pacienții cu BPOC sever stabil. Aceștia li se adaugă și unele metaanalize mai recente¹⁴, care au găsit doar un mic efect asupra presiunii maxime inspiratorii (P_Imax), fără ameliorări ale funcției pulmonare, ale schimburilor de gaze sau ale eficacității somnului. La polul opus, avem alte rezultate. Un studiu randomizat, realizat pe parcursul unui an¹⁵ la pacienți cu forme severe de BPOC stabil, demonstrează o reducere semnificativă a dispneei, ameliorarea coordonării psihomotorii, scăderea ratei internărilor în spital la 3 luni, dar nu și la 12 luni. Aupra ratei de supraviețuire, Budweiser și colab. (2007) găsesc o îmbunătățire la utilizarea versus neutilizarea VNI (la 1 și 2 ani, 87,7% și 71,8% pentru VNI versus 56,7% și 42%, la lotul placebo), mai ales la cei cu exces de baze (8,9 mmol/l, pH-7,41) și VEMS 27,5% din prezis sau cu hemoglobină 13,8 g/dl și hiperinflație severă (volum rezidual/capacitate pulmonară totală 189% din prezis)¹⁶. Același autor a identificat și unii predictorii independenți ai mortalității în BPOC sub VNI, cum ar fi: malnutriția, hiperinflația, excesul de baze¹⁷.

Doar două studii descriu creșteri ale VEMS ca urmare a utilizării VNI, comparabile cu cele din Uplift sau Torch (87-103 și respectiv 92 ml)^{18,19}, susținând teoria efectului VNI pe căile aeriene, cu reducerea edemului de la nivelul acestora sau prin întinderea și deschiderea căilor aeriene fibrozate. Un mecanism care pare logic și care ar trebui să susțină că efectul este cu atât mai evident, cu cât presiunea este mai mare și aplicată mai mult timp, pentru ca această consecință să fie mai vizibilă²⁰.

c. VNI și rolul său în prevenirea viitoarelor exacerbări

Se știe că, după câteva zile de VNI aplicată cu ocazia unei exacerbări a BPOC, majoritatea pacienților nu mai au nevoie de acest tip de asistență. Totuși, în aceste condiții, 80% dintre pacienți sunt reinternați în următoarele 12 luni din cauza unei noi exacerbări, iar la 50% se înregistrează decesul prin insuficiență respiratorie^{21,22}. În acest context, un studiu randomizat arată că la bolnavii care au depășit momentul acut

și care prezintă risc crescut de recidivă a acutizărilor de insuficiență respiratorie și de deces, continuarea VNI la domiciliu reduce riscul de acutizări la un an (cu 61,5%, față de 39,8% la cei fără astfel de asistență la domiciliu)²³.

Regăsim o astfel de confirmare și chiar câteva elemente suplimentare în studiul lui Funk⁵, care demonstrează că la pacienții sevrați sau la cei la care s-a folosit anterior ventilația mecanică pentru insuficiență respiratorie cronică acutizată și care rămân cu insuficiență respiratorie cronică hipercapnică, există un beneficiu al VNI pe termen lung; ce aduc ca noutate acești autori este faptul că grupul cu formele cele mai severe de boală, după un episod acut de decompensare a insuficienței respiratorii cronice, au și beneficiul cel mai mare ca urmare a utilizării VNI pe termen lung.

De aici și prima recomandare de utilizare a VNI la pacienții hipercapnici pentru subgrupul de pacienți care supraviețuiesc episodului de insuficiență respiratorie acutizată. Rezultate pozitive se obțin aici doar la cei care au risc crescut de recidivă, de acutizări ale insuficienței respiratorii cronice. Un singur element contrazice acest studiu. Este vorba de cercetarea lui McEvoy, care afirmă că, timp de un an, la hipercapnicii stabili cu BPOC, PaCO₂ rămâne nemodificat, indiferent că este cu sau fără VNI²⁴. Autorii austrieci au luat drept criteriu de deteriorare o creștere (asumată de ei ca fiind artificială) de 10% a PaCO₂⁵.

De menționat că toate aceste studii s-au desfășurat la presiuni inspiratorii sub 18 cm H₂O.

Unele societăți de pneumologie, precum cea germană, au trecut la stabilirea de indicații standardizate ferme, dar și destul de largi, pentru asistența ventilatorie la domiciliu, precum²⁵:

- hipercapnie nocturnă cu PaCO₂ peste 55 mmHg;
- hipercapnie diurnă cronică cu PaCO₂ peste 50 mmHg;
- hipercapnie stabilă diurnă cu valori de 46-50 mmHg și o creștere a PaCO₂ cu mai mult de 10 mmHg în timpul somnului;
- hipercapnia diurnă stabilă cu PaCO₂ 46-50 mmHg și cel puțin două exacerbări însoțite de acidoză, care au impus spitalizare în ultimele 12 luni;
- ca urmare a unei exacerbări acute care necesită suport ventilator, în funcție de estimarea clinică.

Concomitent, ei au definit și contraindicațiile relative²⁵: complianță scăzută la terapia medicamentoasă, la oxigenoterapia de lungă durată sau fumatul intermitent și lipsa sevrajului la nicotină.

În schimb, contraindicațiile absolute au rămas cam aceleași în toate ghidurile²⁶:

- comorbidități severe, care mai probabil pot scurta supraviețuirea mai mult decât boala pulmonară (cancer în stadii terminale, boli hepatice); insuficiența cardiacă poate răspunde favorabil;
- pacient nemotivat;
- disfuncții cognitive, care interferează cu capacitatea pacientului de a înțelege rolul terapiei;
- resurse financiare insuficiente;
- resurse insuficiente ale sistemului sanitar;
- incapacitatea bolnavului de a tolera masca sau claustrofobie.

d. VNI plus oxigenoterapie de lungă durată

Aici, mesajele sunt mai optimiste, dacă ne gândim la studiul lui Meecham-Jones și colab.²⁷. Combinația celor două variante terapeutice, pe o perioadă de 6 luni, aduce ameliorarea valorilor gazometrice diurne și nocturne și a calității somnului. Reconfirmări vin și de la alte studii care folosesc cele două tipuri de asistență terapeutică la domiciliu; astfel, un studiu multicentric pe durata a doi ani relatează ameliorări similare gazometrice, de calitate a vieții și de scor de dispnee²⁸, iar altul, australian, cu IPAP-uri („*inspiratory airway positive pressure*”) de 12,9 cmH₂O și EPAP-uri („*expiratory airway positive pressure*”) de 5,1 cm H₂O, confirmă ameliorarea ratei supraviețuirii, care se estompează însă după 3,5 ani²⁹.

O întrebare rămâne însă fără răspuns: dacă VNI, cu sau fără O₂, crește durata supraviețuirii pe termen lung. Aici, Clini și colegii, în 1998, la pacienții cu BPOC stabil hipercapnic foarte sever aflați pe oxigenoterapie de lungă durată (OLD) și care au fost ulterior randomizați pe loturi, cu sau fără asocierea celor două terapii, și urmăriti în timp, au constatat că la 3 ani nu se înregistrează o prelungire a duratei supraviețuirii. Acest lucru a fost reconfirmat de aceeași echipă în anii următori²⁸, chiar dacă s-a observat în plus și ameliorarea toleranței la efort și reducerea internărilor în secțiile de terapie intensivă.

VNI în anumite indicații speciale

Utilizarea în „Overlap syndrom” (sindrom de apnee în somn formă obstructivă asociat cu BPOC)

Se știe că această categorie de pacienți prezintă mai frecvent hipoxemii severe și aritmii cardiace în timpul somnului și predispoziție mai mare spre complicații de tipul hipertensiune pulmonară sau insuficiență cardiacă dreaptă, comparativ cu cele două afecțiuni (sindromul de apnee în somn forma obstructivă și BPOC), luate separat. De asemenea, există o predispoziție mai mare spre exacerbări, repetarea spitalizărilor și deces^{29,30}. Intervenția CPAP poate diminua riscul de deces și de spitalizare³⁰ și poate reduce frecvența exacerbărilor comparativ cu pacienții care nu primesc astfel de terapie. Studii randomizate CPAP versus sham CPAP sau versus absența terapiei CPAP nu se pot însă realiza, fiind considerate neetice¹. VNI este o alternativă interesantă pentru pacienții care nu răspund la CPAP sau BiPAP.

Utilizarea în asocierea BPOC - sindromul obezitate-hipoventilație (SOH) - sindrom de apnee în somn formă obstructivă (SASO)

Asocierea SOH - sindrom de apnee în somn - BPOC este destul de frecventă și impune următoarele atitudini, mai ales acolo unde se înregistrează eșecul CPAP, cu persistența hipoventilației nocturne (demonstrabil în special în timpul somnului REM): confirmarea prezenței acestei asocieri cu ajutorul polisomnografiei și trecerea pe VNI³¹.

VNI asociată reabilitării pulmonare

Adăugarea VNI pe *parcursul nopții* la un program de reabilitare multidisciplinar, de 12 săptămâni, pentru pacienții cu BPOC stabil, dar și hipercapnie, aduce pe „*Chronic Respiratory Questionnaire*” o ameliorare semnificativă a fatigabilității (diferență semnificativă statistic de 3,3 puncte); la fel, și pe alte chestionare, ca de exemplu „*Maugeri Respiratory Failure*

Questionnaire” (ameliorare între 10 și 22%) sau pe PaCO₂ (ameliorare de 0,3 kPa), pe testul treptelor (1,269 trepte pe zi în plus)³². Aceste beneficii au fost regăsite și în alte două studii, pe ameliorarea Testului de mers de 6 minute, parcurgerea de distanțe fără întreruperi, VEMS, hiperinflație, valori gazometrice, calitatea vieții³³. Adăugarea VNI la reabilitarea pulmonară pe o perioadă de 2 ani la pacienții cu BPOC sever și hipercapnie cu insuficiență respiratorie cronică ameliorează scorul Saint George de calitate a vieții, starea generală a bolnavilor, valorile gazometrice, toleranța la efort și încetinește declinul funcției pulmonare³⁴. Se pare că există și o creștere a acestor beneficii în timp.

Folosirea VNI în timpul exercițiilor din cadrul programului de reabilitare, cu un suport ventilator de 12-15 cm H₂O, ameliorează distanța de mers cu 62% față de folosirea sham ventilației și induce o reducere a dispneei la mers³⁵. Toate aceste studii se constituie în argumente și dovezi solide ale utilității VNI, adăugată programelor de reabilitare pulmonară. Un mic amendament trebuie totuși introdus: s-a încercat să se vadă dacă micile ventilatoare portabile utilizate pe perioada efortului ar putea aduce o schimbare în creșterea distanței de mers (o încercare de copiere a concentratoarelor de oxigen portabile); concluzia a fost că nu cresc distanța de mers, din cauza greutății la transport, dar folosite împreună cu oxigenoterapia, versus oxigenoterapia singură, la pacienții cu BPOC sever, pot duce la o economie de oxigen la mers³⁶. De aici și concluzia că, poate pe viitor, dacă se vor reduce substanțial dimensiunile și greutatea ventilatorului portabil și ale accesoriilor necesare, am putea schimba strategiile utilizării VNI în programele de reabilitare pulmonară.

VNI la BPOC - beneficii simptomatice - Efectul pe dispnee

În afară de suportul inspirator, care prelungeste durata efortului, o trecere în revistă sistematică a mai multor articole⁵ semnalează că există, în condiții de antrenament la efort, un efect pozitiv pe dispnee; este o altă pledoarie pentru VNI în timpul efortului. La BPOC sever, suportul inspirator presional prelungeste de fapt durata efortului, duranța și micșorează dispneea³⁷. Asociată unui program de reabilitare, unde presiunea inspiratorie se aplică în timpul celor 45 de minute de training pe cicloergometru de trei ori pe săptămână timp de 8 săptămâni, VNI reduce minut ventilația³⁸.

Gradul de dispnee se ameliorează semnificativ după un an de utilizare a VNI, așa cum demonstrează autorii greci³⁹; la fel și indicatorii de dispnee, indiferent că este scorul MCS sau PCS („*Physical Component Summary*”, respectiv „*Mental Component Summary*”), pot influența și prezice statusul de sănătate și ameliorarea calității vieții, mult mai evident decât măsurătorile simptomatice la pacienții cu BPOC. Cel mai important parametru pentru ameliorarea dispneei pe ventilator rămâne timpul petrecut sub ventilator, acest lucru sugerând importanța complianței pacientului.

VNI - noi progrese

Există date recente care sugerează că ar trebuie să trecem la VNI „*high-intensity*” (cu presiuni inspiratorii medii de 28 cm H₂O), care este bine tolerată, ameliorând valorile gazo-

metrice, VEMS, dispneea indusă de efort, calitatea vieții și complianța^{40,41}. Sunt necesare însă și aici studii largi, randomizate, pentru a vedea dacă acest tip de ventilație non-invasivă are impact și pe rata exacerbărilor sau pe mortalitate.

Într-un moment în care controversate continuă și asupra insuficienței respiratorii hipercapnice și asupra parametrilor fiziologici, nivelurile de PaCO₂ la presiuni IPAP de 12-18 cm H₂O⁹, ajustarea parametrilor ventilatori la alte valori aduce ameliorări substanțiale reconfirmate și de alte studii legate de valorile gazometrice și ventilația alveolară^{42,43}, iar într-un studiu pe mai mulți ani⁴⁰ se remarcă un prim element interesant, și anume o creștere a duratei supraviețuirii la BPOC hipercapnic stabil, de 58%, la 5 ani, care depășește alte raportări legate de VNI convenționale. Cu toate acestea, rămân o serie de întrebări la care nu s-a răspuns încă, precum: dacă se obțin alte rezultate, o dată cu necesitatea de a selecționa pacienții care tolerează aceste niveluri înalte ale presiunilor (rata de renunțare la terapie ar putea schimba rezultatele) sau cu realizarea de studii, nu doar retrospective, cât și prospective, pe termen lung.

Condițiile pentru un efect corespunzător al VNI în BPOC stabil

În afara unei selecții corepunzătoare a eșantioanelor de pacienți la care VNI este mai eficace (fapt dovedit de o serie de studii randomizate, amintite anterior), așa cum arată și ghidul NICE, se impun obligatoriu^{44,45}:

- adresarea acestor pacienți la centre specializate, pentru evaluarea și introducerea acestei terapii pe durată lungă;
- existența unui plan clar, care să permită pacientului să reacționeze în cazul unei deteriorări, cu corecții corespunzătoare;
- VNI trebuie să fie luată în considerare în special la bolnavii care sunt mai greu sevrăți de ventilator.

La ora actuală nu există nici o indicație universal acceptată pentru debutul VNI nocturne la domiciliu, dar rămân valabile, pentru majoritatea experților, următoarele indicații majore:

- *pacienții severi simptomatici* cu anomalii gazometrice semnificative (în special nocturne), cu tulburări respiratorii în timpul somnului și/sau

- *insuficiența respiratorie hipercapnică recidivantă*¹;
- PaCO₂ 55 sau 50 mmHg, cu prezența de hipoventilație nocturnă sau cu multiple spitalizări⁴⁶.

Probleme ale studiilor de VNI în BPOC stabil, care vor trebui rezolvate pe viitor

Problema majoră rămâne lipsa unor ținte fiziologice clare, care să ritmeze alegerea modului de ventilație și a setărilor sau lipsa unor dovezi care să demonstreze că efectul atins este limitat. Pentru majoritatea pacienților, VNI va fi oferit în continuare pe baza unor studii clinice randomizate, efectuate în unități spitalicești; există, din păcate, prea puține speranțe de sponsorizare a unor astfel de studii la domiciliu¹, datorită costurilor foarte ridicate.

Din cauza multiplelor posibile comorbidități, și ghidurile au probleme de încadrare și de indicare a VNI, dar este meritoriu că în ultimul timp sunt implicate grupe de experți în definirea acestor indicații complexe. Un exemplu rămâne în acest sens cel mai recent ghid⁴⁷ de acreditare a laboratoarelor de somnologie din Europa, unde la pacienții cu simptome (dispnee, reducerea performanțelor, edeme, cefalee, somnolență diurnă), cu suferințe la nivelul cutiei toracice, cu boli neuromusculare sau sindrom de obezitate hipoventilație și cu hipercapnie cronică este indicată VNI.

Concluzii

Datele legate de beneficiile pe mortalitate ale VNI pe termen lung la pacienții cu BPOC sever nu sunt suficient de solide pentru a justifica folosirea acesteia de rutină, dar impactul pe parametri fiziologici, pe simptomele subiective, aduce la ora actuală suficiente argumente pentru influențarea morbidității.

Se impun, în anii următori, studii pe serii mari și pe durate lungi, pentru a dovedi efectul pe mortalitate, iar alegerea pacienților nu trebuie să fie discriminatorie, cu excepția contraindicațiilor absolute (bolnavi extrem de gravi și instabili hemodinamic). Continuitatea utilizării VNI pe termen lung, fără întreruperi (care atrag agravări ale BPOC stabil la pacienții hipercapnici, după episoade de acutizare a insuficienței respiratorii cronice) rămâne, de asemenea, cheia succesului acestei terapii la bolnavii cu boli obstructive cronice¹. ■

Bibliografie

1. White D - Does Chronic Non-Invasive Ventilation Have a Role in COPD Management? - The Clinical Advantage - *Phillips Clinical Advantage Newsletter*, 2012, Volume 1, Number 2, p1-12.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - Ghid de buzunar pentru diagnosticul, managementul și prevenția BPOC - Ghid adresat profesioniștilor din domeniul medical - REVIZUIRE - decembrie 2011.
3. Smith TA, Davidson PM, Lam LT, Jenkins CR, Ingham JM. The use of non-invasive ventilation for the relief of dyspnoea in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease; a systematic review - *Respirology* (2012) 17, 300-307.
4. Chu M. Acute and chronic noninvasive ventilation in COPD - *Phillips Clinical Advantage Newsletter*, 2012, Volume 1, Number 2, p 2-8.
5. Funk GC, Breyer MK, Burghuber OC, Kink E, Kirchheiner K, Kohansal R, Schmidt I, Hartl S. Long-term non-invasive ventilation in COPD after acute-on-chronic respiratory failure - *Respiratory Medicine* 2011, 105, 427-434.
6. Renston JP, DiMarco AF, Supinski GS. Respiratory muscle rest using nasal BiPAP ventilation in patients with stable severe COPD. *Chest* 1994;105:1053-60.
7. Windisch W, Kostic S, Dreher M, Virchow Jr JC, Sorichter S. Outcome of patients with stable COPD receiving controlled noninvasive positive pressure ventilation aimed at a maximal reduction of PaCO₂. *Chest* 2005;128:657-62.
8. Wijkstra PJ, Lacasse Y, Guyatt GH, Goldstein RS. Nocturnal noninvasive

- positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(3):CD002878.
9. 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.
10. Jones SE, Packham S, Hebden M, et al. Domiciliary nocturnal intermittent positive pressure ventilation in patients with respiratory failure due to severe COPD: long term follow up and effect on survival. *Thorax* 1998;53:495-498.
11. Tuggey JM, Plant PK, Elliott MW. Domiciliary non-invasive ventilation for recurrent acidotic exacerbations of COPD: an economic analysis. *Thorax* 2003;58:867-871.
12. Keilty SE, Ponte J, Fleming TA, et al. Effect of inspiratory pressure support on exercise tolerance and breathlessness in patients with severe stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1994, 49:990-4
13. Gay PC, Hubmayr RD, Stroetz RW. Efficiency of nocturnal nasal ventilation in stable, severe chronic obstructive pulmonary disease during a 3-month controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1996;71:533-542.
14. 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
15. 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;118:1582-1590.
16. Budweiser S, Hitzl AP, Jorres RA, et al. Impact of noninvasive home ventilation on long-term survival in chronic hypercapnic COPD: a prospective observational study. *Int J Clin Pract*, 2007, 61:1516-22.
 17. Budweiser S, Jorres RA, Riedl T, et al. Predictors of survival in COPD patients with chronic hypercapnic respiratory failure receiving noninvasive home ventilation. *Chest*, 2007;131:1650-8.
 18. Diaz O, Begin P, Torrealba B, et al. Effects of noninvasive ventilation on lung hyperinflation in stable hypercapnic COPD. *Eur Respir J* 2002;20:1490-8.
 19. Windisch W, Vogel M, Soricther S, et al. Normocapnia during nIPPV in chronic hypercapnic COPD reduces subsequent spontaneous PaCO₂. *Respir Med* 2002; 96:572-9.
 20. Elliott M.W. Domiciliary non-invasive ventilation in stable COPD? - *Thorax* July 2009 Vol 64 No. 7, 553-555.
 21. Wijkstra P. The effect of acute and domiciliary NIV on a COPD patient presenting with acute respiratory insufficiency. *Phillips Clinical Advantage Newsletter*, 2012, Volume 1, Number 2, p9.
 22. Chu CM, Chan VL, Lin AWN et al. et al. Readmission rates and life threatening events in COPD survivors treated with non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure. *Thorax* 2004; 59:1020-1025.
 23. Cheung AP, Chan VL, Liong JT, et al. A pilot trial of home non-invasive ventilation after acidotic respiratory failure in COPD. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14:642-9.
 24. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomized controlled trial. *Thorax* 2009;64:561-6.
 25. Windisch W., Walterspacher S., Siemon K., Geiseler J., Sitter H. Guidelines for Non-Invasive and Invasive Mechanical Ventilation for Treatment of Chronic Respiratory Failure-Published by the German Society for Pneumology (DGP)- *Pneumologie* 2010; 64: 640-652.
 26. Diaz-Lobato S., Mayoralas Alise S., Pérez Rodríguez E. Current status of noninvasive ventilation in stable COPD patients - *International Journal of COPD* 2006;1(2) 129-135.
 27. Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, et al. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:538-44.
 28. Clini E, Sturani C, Rossi A, et al. The Italian multicenter study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002; 20: 529-538.
 29. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1995;151:82-6.
 30. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea. The overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:325-31.
 31. Cuvelier A, Muir JF. Acute and chronic respiratory failure in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Chest* 2005; 128:483-484.
 32. Duiverman ML, Wempe JB, Bladder G, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in addition to rehabilitation in hypercapnic patients with COPD. *Thorax* 2008;93:1052-7.
 33. Köhnlein T, Schönheit-Kenn U, Winterkamp S, Welte T, Kenn K. Noninvasive ventilation in pulmonary rehabilitation of Patients with COPD. *Resp Med* 2009;103:1329-36.
 34. Duiverman M.L., Wempe J.B., Bladder G., Vonk J.M., Zijlstra J.G., Kerstjens H. AM. and Wijkstra P.J. Two-year home-based nocturnal noninvasive ventilation added to rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients: A randomized controlled trial. *Respiratory Research* 2011, 12:112
 35. Keilty SEJ, Ponte J, Fleming TA, Moxham J. Effect of inspiratory pressure support on exercise tolerance and breathlessness in patients with severe stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1994; 49:990-4.
 36. Dreher M, Doncheva, Schwoerer A, et al. Preserving oxygenation during walking in severe chronic obstructive pulmonary disease: noninvasive ventilation versus oxygen therapy. *Respiration* 2009; 78:154-60.
 37. Van't Hul A, Kwakkel G, Gosselink R. The acute effects of noninvasive ventilatory support during exercise on exercise endurance and dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Cardiopulm Rehabil* 2002; 22:290-7.
 38. Van't Hul A, Gosselink R, Hollander P, et al. Training with inspiratory support in patients with severe COPD. *Eur Respir J* 2006;27:65-72.
 39. Tsolaki V., Pastaka Ch., Karetsi E., Zygoulis P., Koutsokera A., Gourgoulanis K.I., Kostikas K. One-year non-invasive ventilation in chronic hypercapnic COPD: Effect on quality of life *Respiratory Medicine* 2008; 102, 904-911.
 40. Windisch W, Haenel M, Storre JH, Dreher M. High-intensity non-invasive positive pressure ventilation for stable hypercapnic COPD. *Int J Med Sci* 2009;6:72-6.
 41. 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.
 42. Windisch W, Dreher M, Storre JH, Soricther S. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation: Physiological effects on spontaneous breathing. *Respir Physiol Neurobiol.* 2006; 150:251-60.
 43. Dreher M, Storre JH, Windisch W. Noninvasive ventilation during walking in patients with severe COPD: a randomized cross-over trial. *Eur Respir J.* 2007; 29:930-6.
 44. NICE Guidelines-Thorax 2004;59(Suppl I):1-232 doi: 10.1136/thx.2004.022707.
 45. Chronic obstructive pulmonary disease: NICE guideline DRAFT (November 2009).
 46. Consensus conference convened - American College of Chest Physicians. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation: a consensus conference report. *Chest* 1999; 116:521-534.
 47. Fischer J , Dogas Z , Bassetti CL , Berg S , Grote L , Jennum P , Levy P , Mihaicuta S, Nobili L , Riemann D , Puertas Cuesta FJ , Raschke F , Skene DJ, Stanley N, Pevernagie D. Standard procedures for adults in accredited sleep medicine centers in Europe. *Journal of Sleep Research*, 2012, August, volume 21, issue 4, 357-368.