



studi clinici in critical care

Comparazione di cinque ventilatori a doppio livello di pressione in pazienti con insufficienza ventilatoria cronica*

Uno studio fisiologico

Michele Vitacca, MD; Luca Barbano, MD; Silvestro D'Anna, MD;
Roberto Porta, MD; Luca Bianchi, MD; Nicolino Ambrosino, MD, FCCP

Scopo dello studio: Comparare l'interazione paziente-ventilatore ed il comfort in pazienti con insufficienza ventilatoria cronica (CVF) sottoposti a ventilazione non invasiva a pressione positiva con cinque diversi ventilatori domiciliari a pressione positiva disponibili in commercio. Inoltre, abbiamo voluto valutare gli effetti a breve termine dei cinque ventilatori su alcune variabili fisiologiche, e precisamente sul pattern respiratorio ed i muscoli inspiratori.

Disegno: Studio fisiologico randomizzato, controllato.

Ambito: Divisione pneumologica di un istituto di riabilitazione.

Pazienti: Ventotto pazienti con CVF secondaria a BPCO (17 pazienti) e a patologia restrittiva della gabbia toracica (11 pazienti).

Misure: Comfort, pattern respiratorio e ventilazione minuto (VE), muscoli respiratori e meccanica, ed interazione paziente-ventilatore durante ventilazione assistita e non assistita con i cinque ventilatori applicati in modo randomizzato.

Risultati: I cinque ventilatori hanno mostrato curve diverse di pressione e flusso. Il livello di comfort era in qualche modo diverso nei ventilatori studiati. Al confronto con la ventilazione spontanea, tutti i ventilatori inducevano un aumento significativo della VE ($p < 0.01$) senza alcuna significativa differenza fra un ventilatore e l'altro. L'utilizzazione dei cinque ventilatori determinava differenze significative nella pressione di picco a livello dell'apertura delle vie aeree (Pao,peak), ma non nella pressione media calcolata su di un periodo di 1 min (PTPao, min), e durante un ciclo utile. Gli sforzi inefficaci (IEs) erano simili per tutti i ventilatori studiati. Rispetto alla ventilazione non assistita, tutti i ventilatori inducevano riduzioni significative dello sforzo dei muscoli inspiratori ($p < 0.001$). Non vi era alcuna relazione significativa fra il livello di comfort e PTPao,min, Pao,peak, o la quantità di IEs.

Conclusioni: In pazienti stabili e coscienti con CVF, tutti i ventilatori studiati erano ben tollerati, sebbene con una notevole variabilità fra soggetto e soggetto per quanto riguarda il comfort, e mostravano una buona efficacia in termini di miglioramento della VE e di riduzione del carico ai muscoli respiratori, adempiendo così gli scopi della ventilazione meccanica. Questo effetto era ottenuto con livelli simili di PTPao, min, nonostante la Pao,peak fosse diversa in alcuni ventilatori. Nei ventilatori studiati non vi erano differenze nel numero di IEs.

(CHEST Edizione Italiana 2003; 4:54-63)

Parole chiave: Pattern respiratorio; BPCO; ipercapnia; ventilazione meccanica non invasiva; insufficienza respiratoria; muscoli respiratori; patologia restrittiva della gabbia toracica.

Abbreviazioni: ANOVA = analisi della varianza; CV = coefficiente di variazione; CVF = insufficienza ventilatoria cronica; EPAP = pressione positiva espiratoria a livello delle vie aeree; f = frequenza respiratoria; H = ventilatore Harmony; He = ventilatore Helia; IE = sforzo inefficace; IE-flow = sforzi inefficaci calcolati come mancato innesco del ventilatore in presenza di una deflessione inspiratoria del segnale di flusso; IE-Pres = sforzi inefficaci che non erano in grado di innescare un ciclo del ventilatore nonostante una variazione negativa della pressione esofagea; IPAP = pressione positiva inspiratoria a livello delle vie aeree; NPPV = ventilazione non invasiva a pressione positiva; O = ventilatore Onyx; Pao = pressione all'apertura delle vie aeree; Pao,peak = pressione di picco all'apertura delle vie aeree; PEEPi,dyn = pressione dinamica positiva intrinseca di fine espirazione; Pes = pressione esofagea; PTP = prodotto pressione-tempo; PTPao, min = pressione media all'apertura delle vie aeree; PTPes,min = variazioni nel prodotto pressione-tempo calcolate su di un periodo di un minuto; PV = ventilatore PV 102; RCWD = patologia restrittiva della gabbia toracica; Re = ventilatore Respicare CV; SB = respiro spontaneo; Ti = tempo inspiratorio; TTOT = durata totale del ciclo respiratorio; VAS = scala visuale analogica; VE = ventilazione minuto; VT = volume corrente.

L La ventilazione non invasiva a pressione positiva (NPPV) a lungo termine è ampiamente utilizzata nel trattamento dell'insufficienza ventilatoria cronica (CVF) derivante da patologia restrittiva della gabbia toracica (RCWD) e da BPCO¹, sebbene, in quest'ultimo caso, manchi ancora una forte evidenza di benefici significativi a livello clinico^{2,3}. La ventilazione a pressione di supporto è la modalità più comune per fornire assistenza ventilatoria nel paziente cronico, con o senza un qualche livello di pressione positiva di fine espirazione^{4,5}.

Criner et al.⁶ hanno trovato che solo il 50 % dei pazienti con BPCO sottoposti ad un follow-up protratto continuava ad utilizzare la NPPV. Nella pratica clinica, la NPPV a lungo termine viene realizzata tramite apparecchi detti *ventilatori domiciliari a doppio livello di pressione* ed è regolata in modo da ottenere una riduzione della PaCO₂ ed una compliance ottimale da parte del paziente, fattore cruciale per l'aderenza al trattamento^{1,6}. Regolare la ventilazione a pressione di supporto sulla base del comfort del paziente si mostrava efficace nel migliorare i livelli dei gas ematici e nel ridurre il carico ai muscoli inspiratori⁴.

La NPPV domiciliare è spesso prescritta dopo un periodo di adattamento effettuato in ospedale con ventilatori che in quel dato momento sono disponibili in commercio (spesso un singolo apparecchio), e che non necessariamente corrispondono a quello che il paziente andrà ad utilizzare a domicilio, non esistendo la possibilità di scegliere fra ventilatori che sono stati adattati alle esigenze del paziente. Sebbene la maggior parte dei ventilatori cosiddetti *domiciliari* siano efficaci tanto quanto i ventilatori tradizionali e più costosi utilizzati in UTI^{7,8}, è stato dimostrato che, perlomeno in studi condotti su modelli artificiali, ogni ventilatore si comporta diversamente dagli altri^{7,11}. In base alla nostra conoscenza, solo uno studio¹² ha comparato la compliance dei pazienti ai diversi ventilatori disponibili in commercio comunemente prescritti, ma non è stata ancora fatta alcuna comparazione specifica degli effetti fisiologici dei ventilatori più recenti in pazienti stabili con ipercapnia cronica. In effetti, una consensus conference¹³ ha raccomandato la realizzazione di studi riguardanti i fattori determinanti la compliance e la tolleranza dei pazienti. Perciò abbiamo intrapreso uno studio per comparare l'inte-

razione paziente-ventilatore ed il comfort del paziente con cinque diversi ventilatori domiciliari a doppio livello di pressione disponibili in commercio, ciascuno dei quali era regolato sulla base della massima pressione inspiratoria positiva a livello delle vie aeree (IPAP) tollerata. In un sottogruppo di pazienti abbiamo valutato anche gli effetti a breve termine dei cinque ventilatori su alcune variabili fisiologiche quali il pattern respiratorio ed i muscoli inspiratori.

MATERIALI E METODI

Il protocollo di studio è stato approvato dal comitato etico della nostra istituzione (Fondazione S. Maugeri, Gussago, Italia) ed è stato condotto in accordo con la dichiarazione di Helsinki. Tutti i pazienti hanno dato il loro consenso informato prima dell'arruolamento nello studio.

Pazienti

Lo studio è stato condotto all'interno della Divisione Pneumologica dell'Istituto Scientifico di Gussago, Fondazione S. Maugeri, dal 1° marzo al 31 dicembre 2000. Sono stati reclutati per questo studio trentuno pazienti (BPCO, 19 pazienti; RCWD, 12 pazienti) con CVF. La diagnosi di BPCO era fatta secondo le Linee Guida dell'American Thoracic Society^{3,14}. La diagnosi di CVF era basata su reperti clinici che mostravano valori di PaCO₂ persistentemente > 45 mm Hg in respiro spontaneo (SB) in aria ambiente nei mesi, se non negli anni, precedenti lo studio. Tutti i pazienti erano in condizioni cliniche stabili, come dimostrato da un pH arterioso > 7.35, e non erano andati incontro a riacutizzazioni della malattia nelle 4 settimane precedenti. Erano esclusi dallo studio anche i pazienti che presentavano insufficienza cronica di altri organi, patologia neoplastica, o non erano in grado di collaborare. Tutti i pazienti ricevevano un trattamento farmacologico secondo le prescrizioni del loro medico curante. In particolare, i pazienti BPCO erano regolarmente in trattamento con broncodilatatori per via inalatoria, evitando la somministrazione di steroidi sia per via sistemica sia per via inalatoria, tranne che durante gli episodi di riacutizzazione. Al momento dello studio, 28 dei 31 pazienti erano in ossigenoterapia a lungo termine. Sette pazienti BPCO e cinque RCWD erano in trattamento con NPPV domiciliare a lungo termine somministrata con maschera nasale da un periodo di tempo variabile tra gli 8 ed i 29 mesi, ed utilizzavano ventilatori a doppio livello di pressione per una media di circa 7 ore per notte. Tre dei 31 pazienti si erano ricoverati in ospedale per valutare l'indicazione al trattamento ventilatorio domiciliare, ed 1 di questi tre pazienti fu dimesso per essere trattato a domicilio con la NPPV. Perciò, alla fine dello studio 13 pazienti rientrarono al proprio domicilio per essere trattati con la NPPV domiciliare. Gli altri 16 pazienti seguirono programmi di riabilitazione respiratoria. Le caratteristiche dei pazienti sono mostrate nella Tabella 1.

Misure

I volumi polmonari statici e dinamici erano misurati con un pletismografo corporeo a volume costante (CAD-NET system 1085; Medical Graphic Corp; St. Paul, MN) con i pazienti in posizione seduta ed eseguiti secondo le procedure standard¹⁵. Sono stati usati i valori predetti di Quanjer¹⁶. I gas ematici erano prelevati a livello dell'arteria radiale con il paziente in posizione semiseduta, in aria ambiente. PaO₂, PaCO₂ e pH erano misurati

*Da Fondazione Salvatore Maugeri IRCCS, Pulmonary Division, Scientific Institute, Gussago, Italy.

Manoscritto ricevuto il 28 novembre 2001; revisione accettata il 4 aprile 2002.

Corrispondenza: Nicolino Ambrosino, MD, FCCP, Fondazione S. Maugeri Pulmonary Division Istituto Scientifico di Gussago I-25064 Gussago (BS), Italy; e-mail: nambrosino@fsm.it

(CHEST 2002; 122:2105-2114)

Tabella 1—Dati individuali per le caratteristiche demografiche, antropometriche e funzionali dei pazienti dello studio*

Soggetto	No/età, † anni/Sesso	Patologia	Peso, kg	Po ₂ , mm Hg	Pco ₂ , mm Hg	FEV ₁ , % del predetto	VC, % del predetto	MV domiciliare‡
1/69/M		BPCO	43	57	52	41	94	No
2/67/M		BPCO	81	60	79	22	44	No
3/60/M		BPCO	98	4.3	51.6	32	72	No
4/61/M		Misto	83	56.9	53.6	50	59	BiPAP-S
5/59/F		BPCO	55	42	65	22	37	Moritz II
6/79/F		Misto	70	63	76	32	45	No
7/53/F		BPCO	61	59	52.9	23	67	No
8/67/M		BPCO	69	61	51	17	50	No
9/64/M		BPCO	85	54	55.3	22	44	Moritz II
10/68/M		BPCO	103	55.7	62.3	27	52	No
11/75/M		BPCO	85	42	54	27	68	BiPAP
12/70/M		BPCO	57	45	56	18	52	Drager
13/72/M		BPCO	51	49.6	54.8	19	41	BiPAP
14/72/M		BPCO	78	65	51.6	27	NA	No
15/59/M		BPCO	69	61.2	55.2	32	67	No
16/75/M		BPCO	80	52.8	54.5	60	78	No
17/61/F		BPCO	95	61	61	33	60	BiPAP
18/63/F		KS	43	35	85	34	20	No
19/61/M		Miopatia	71	65	47	43	65	PV 102
20/47/F		Post-polio	75	55.6	57.4	21	17	No
21/51/M		KS	58	55	57	30	30	No
22/57/F		KS	72	62.6	51.6	27	28	Horizon
23/76/M		KS	51	54.6	59.5	33	41	No
24/51/M		KS	68	65.6	54	29	30	No
25/26/M		Miopatia	50	69.6	64.9	NA	NA	No
26/68/M		Post TBC	90	61.2	54.9	32	41	BiPAP
27/55/F		Miopatia	54	64.9	59.9	26	30	Breas
28/77/F		Obesità	117	60.1	54.7	70	NA	No
Media 63			72	56	58	32	49	
SD 11			19	8	9	13	19	

*KS = cifoscoliosi; NA = non disponibile; M = maschio; F = femmina; VC = capacità vitale; MV = ventilazione meccanica; TB = tubercolosi.

† Media (SD) dell'età 63 anni (11 anni).

‡ Ditte costruttrici: Moritz II, MAP, Martinsreid, Germania; BiPAP-S, Respironics Inc; Horizon, Sunrise Medical, Somerset, PA.

con un analizzatore automatico (modello 840; Ciba Corning; Medfield, MA).

Comfort: La sensazione di comfort era valutata prima e durante le sessioni di NPPV attraverso una scala analogica visuale (VAS) che consisteva in una linea orizzontale di 20 cm con 0% indicante il massimo di comfort e 100% rappresentante la sensazione peggiore¹⁷.

Muscoli respiratori: La meccanica polmonare ed i muscoli respiratori erano valutati in 10 pazienti (BPCO, 5 pazienti; RCWD, 5 pazienti) durante la ventilazione spontanea ed assistita. Per le procedure sperimentali di questo studio, il flusso era misurato con un pneumotacografo riscaldato (modello No. 1; Fleisch; Lausanne, Svizzera) connesso ad un trasduttore di flusso (modello 47304A; Hewlett-Packard; Cupertino, CA) ed inserito tra la maschera nasale e la valvola antirebreathing del circuito del ventilatore¹⁸. Il volume era ottenuto dall'integrazione numerica del segnale di flusso. La pressione all'apertura delle vie aeree (Pao) era misurata con un trasduttore differenziale di pressione (modello 143PCO3D; Honeywell; Freeport, IL) connesso ad un'apertura della maschera nasale. Le variazioni di pressione pleurica erano stimate sulla base delle variazioni della pressione esofagea (Pes) attraverso un trasduttore (Motorola X2010 ± 100 cm H₂O; Colligo, Elekton; Agliano Terme, Italia) utilizzando la tecnica del catetere con palloncino posizionato in esofago, come precedentemente descritto⁵.

Analisi dei dati: Tutti i segnali erano digitalizzati per mezzo di un convertitore analogico-digitale con una risoluzione di 12 bit

connesso ad un personal computer (Pentium 100; Intel; Santa Clara, CA) ad una frequenza di campionamento di 100 Hz. Le successive analisi dei pattern respiratori e della meccanica polmonare erano realizzate con un programma computerizzato (ANADAT, versione 5.2; RHT-Infodat; Montreal, PQ, Canada) interfacciato con il sistema di monitoraggio respiratorio usato nello studio. Usando la modalità *Abreath* del programma, veniva calcolato il valore medio di ogni variabile fisiologica che successivamente era utilizzato per l'analisi statistica. Il volume corrente (VT), la frequenza respiratoria (*f*), la ventilazione minuto ($\dot{V}E$), la durata totale del ciclo respiratorio (TTOT), il tempo inspiratorio (Ti), il tempo espiratorio, ed il ciclo utile (rapporto Ti/TTOT) erano calcolati dal segnale di flusso come valori medi su 1 minuto di registrazione continua di flusso e volume¹⁹. Le variazioni di grandezza dello sforzo dei muscoli inspiratori erano stimate sulla base delle variazioni sia della Pes che del prodotto pressione-tempo (PTP), che erano calcolate su di un periodo di tempo pari ad un minuto (PTPes,min)^{19,20}. Quest'ultima misura era espressa anche come pressione sviluppata per litro di ventilazione (rapporto PTPes,min/ $\dot{V}E$)⁵.

Il segnale della Pao di picco (Pao,peak) era calcolato come valore medio di 10 atti respiratori consecutivi nei quali venivano rilevati i dati relativi al pattern respiratorio ed alla meccanica. Inoltre, negli stessi 10 atti respiratori consecutivi, veniva misurata la pressione media delle vie aeree indicata dall'area sottesa dalla Pao dall'inizio dello sforzo respiratorio fino all'inversione della traccia del flusso inspiratorio (dall'inizio dell'inspirazione all'inizio dell'espirazio-

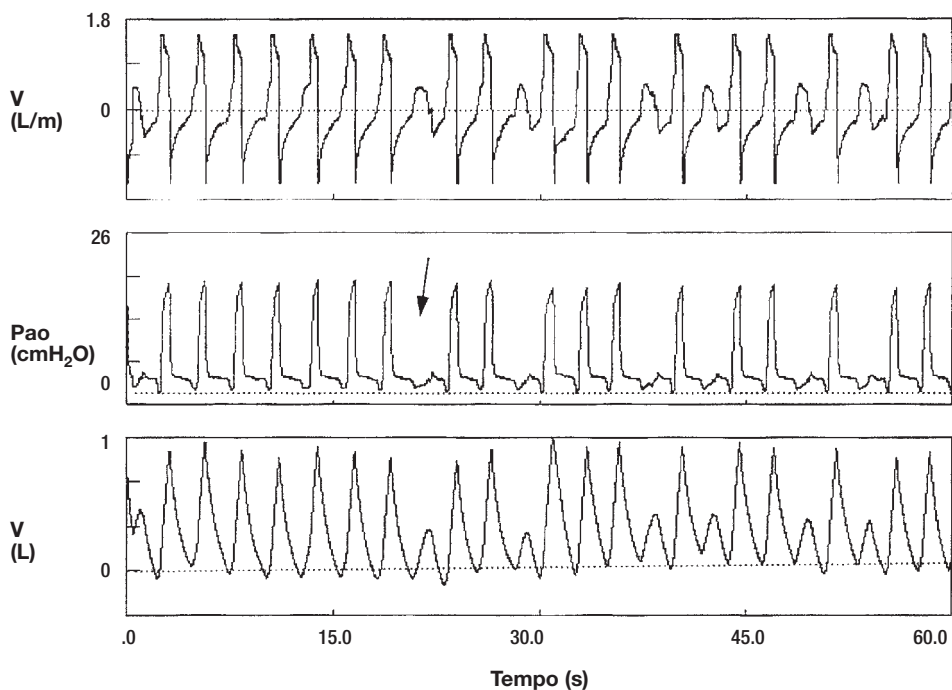


FIGURA 1. Registrazione poligrafica durante ventilazione assistita in un paziente rappresentativo. La presenza di un IE è dimostrata dall'esistenza di flusso aereo in assenza di una corrispondente Pao (mancato innescò del ventilatore) come mostrato dalla freccia. V = flusso.

ne). Questo valore era moltiplicato per la frequenza respiratoria al fine di calcolare l'area/minuto sottesa dalla Pao (PTPao,min).

Sforzi inefficaci: Gli sforzi respiratori esercitati dai pazienti che non erano in grado di innescare un ciclo nel ventilatore (mancanza di Pao) nonostante una deflessione negativa della Pes erano definiti *sforzi inefficaci* (IEs) [IE-Pes]²¹. Inoltre, erano considerati IEs anche i casi in cui non vi era innescò del ventilatore in presenza di una deflessione inspiratoria del segnale di

flusso (IE-flow) nello stesso punto del tracciato (Fig. 1). Dato che nel sottogruppo di 10 pazienti IE-Pes e IE-flow erano altamente correlati (Fig. 2), come dimostrato da un Brand-Altman plot, IE-flow era usata come misura di IE in tutti i 28 pazienti durante l'utilizzazione di tutti i ventilatori. Il numero medio di IEs per minuto, registrato per un periodo > 5 min, era espresso come percentuale della frequenza respiratoria del paziente (numero di IEs per minuto/ f [in respiri al minuto] • 100).

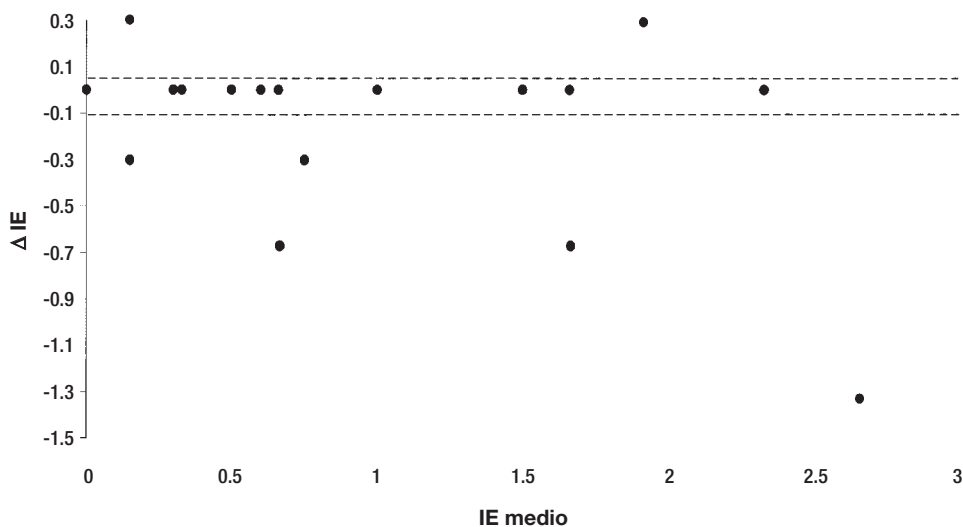


FIGURA 2. Un plot di Brand-Altman relativo alla variazione in IE (Δ IE). La variazione in IE era calcolata come la differenza fra gli IE calcolati sulla traccia di flusso e quelli misurati sulla traccia di Pes (vedi la sezione "Materiali e Metodi"). I valori medi di IE erano calcolati come media delle due misure ottenute sulle due tracce. Venivano realizzate cinque coppie di misure in ogni paziente.

Tabella 2—Caratteristiche dei ventilatori studiati

Ventilatore	Trigger inspiratorio	Trigger espiratorio regolabile	EPAP minima	Backup minimo di f	Display digitale con f e Vt	Valvola espiratoria †	Velocità di salita della pressione regolabile
H	Flusso	No	4	4	No	Plateau Valve	Si
O	Pressione	Si	0	4	Si	Mallinckrodt Dar	Si
PV	Flusso	Si	4	6	No	Plateau Valve	Si
He	Pressione*	Si	0	0	Si	Mallinckrodt Dar	Si
Re	Flusso	Si	2	6	Si	E-Vent Dräger	Si

*Si usava il trigger a pressione perché il trigger a flusso è disponibile solo con il circuito inspiratorio-espiratorio.

†Ditte costruttrici: Plateau Valve, Respirationics Inc, Murrysville, PA; Mallinckrodt Dar, Mallinckrodt Inc, Minneapolis, MN; E-Vent, Dräger, Fairfax, VA.

Regolazione dei ventilatori

Tutti i pazienti non erano al corrente del ventilatore usato. La Tabella 2 mostra le caratteristiche dei ventilatori studiati.

In ciascun ventilatore, il livello di IPAP veniva aumentato lentamente di 2 cm H₂O alla volta, iniziando da 8 cm H₂O, fino a che il paziente dichiarava di non sentirsi più a suo agio mentre respirava. A quel punto, il livello di IPAP veniva diminuito di 1 cm H₂O, e veniva mantenuto a quel livello.

Dopo aver regolato la IPAP, veniva aggiunta una pressione positiva espiratoria (EPAP). Nei pazienti con RCWD, veniva aggiunto il livello minimo di EPAP già prestabilito in ogni ventilatore (vedi Tabella 2). Nei pazienti BPCO, la EPAP era regolata in rapporto al comfort del paziente fino ad un livello massimo arbitrariamente stabilito a 5 cm H₂O. Tutti i pazienti BPCO tolleravano fino a 5 cm H₂O, tranne due pazienti che riuscirono a tollerare una EPAP di soli 3 cm H₂O.

La sensibilità del trigger inspiratorio del ventilatore era regolata al livello più basso per ogni ventilatore. La sensibilità del trigger espiratorio, quando disponibile (vedi Tabella 2), era regolata al 30% del picco di flusso (il flusso passava da inspiratorio ad espiratorio quando era stato rogato almeno il 70% del flusso inspiratorio). A causa delle differenti caratteristiche di meccanica polmonare, la velocità di incremento del flusso inspiratorio era la più alta possibile nei pazienti BPCO e la più bassa nei pazienti con RCWD. Veniva aggiunta una frequenza respiratoria di backup (da 4 a 6 respiri/min) che era quella minima disponibile in ogni singolo ventilatore (vedi Tabella 2).

Procedura sperimentale

L'intera procedura era realizzata sotto monitoraggio continuo tramite pulsossimetro (Oxicap Monitor; Ohmeda; Louisville, CO) della saturazione arteriosa di ossigeno. I pazienti venivano studiati al mattino (i pazienti BPCO almeno 2 ore dopo l'assunzione per via inalatoria della loro terapia broncodilatatrice) ed erano liberi di scegliere la posizione che ritenevano più confortevole. Tutti i pazienti adottarono la posizione semiseduta.

La procedura per lo studio dei muscoli respiratori e della meccanica è stata ampiamente e dettagliatamente descritta altrove^{4,5,19}. In breve, in 10 pazienti, veniva inserito attraverso il naso, dopo applicazione di un anestetico locale (xilocaína spray, 10%; Astra Farmaceutici SpA; Milano, Italia), un sistema catetere-palloncino che veniva fatto avanzare fino al terzo medio dell'esofago e quindi gonfiato con 0,5 ml di aria. Successivamente, veniva applicata la maschera nasale e connessa allo pneumotacografo. Alla fine si procedeva al test di occlusione²² per verificare il corretto funzionamento del palloncino esofageo. Un occlusore automatico era inserito nella linea in prossimità dello pneumotacografo solo per compiere questa manovra e quindi rimosso. I risultati del test di occlusione furono soddisfacenti in tutte le occasioni.

Inizialmente, i pazienti non erano connessi al ventilatore, e respiravano aria ambiente attraverso la maschera nasale (Profile; Respirationics Inc; Murrysville, PA) per circa 20 min. Tutti i pazienti venivano istruiti a respirare attraverso la maschera nasale ed a tenere chiusa la bocca durante la procedura sperimentale al fine di prevenire perdite d'aria. Successivamente veniva applicata la NPPV utilizzando, in ordine casuale, cinque ventilatori domiciliari commerciali (Tabella 2) per un periodo di 20 min ciascuno, separati da periodi di respiro spontaneo di durata pari al tempo occorrente per cambiare il ventilatore, di solito corrispondente a circa 10 min. Tutti gli apparecchi erano equipaggiati con un circuito standard monotubo con la valvola antirebreathing raccomandata da ogni ditta costruttrice (vedi Tabella 2). Per tutti gli apparecchi inclusi nello studio veniva utilizzata la stessa maschera nasale. In 16 pazienti, fu somministrato ossigeno attraverso un foro esterno nella maschera al fine di ottenere una saturazione di ossigeno nel sangue arterioso > 92% e < 96%.

Analisi statistica

I risultati sono espressi come media ± SD ed anche come mediana per quanto riguarda i valori di VAS. La variabilità dei parametri è stata valutata come coefficiente di variazione (CV) [(SD/media %)]. Le differenze tra i cinque ventilatori in termini di pattern respiratorio, IE e comfort sono state valutate attraverso analisi della varianza (ANOVA) per misure ripetute. Le differenze tra gruppi appaiati di dati sono state valutate con il *post hoc t* test per dati appaiati con correzione di Bonferroni applicati come richiesto dalla interazione dell'ANOVA. Un valore di *p* < 0,05 era considerato significativo. Per valutare i dati non parametrici si è utilizzato il test del χ^2 . Per comparare le misure di IE ottenute sulle tracce di Pes e di flusso e per valutare la ripetibilità delle misure di IE è stato usato il test di Bland-Altman^{23,24} (Fig. 2). Per valutare le correlazioni fra livelli di comfort ed IE, PTPao,min e Pao,peak, rispettivamente, è stato utilizzato il test di Pearson.

RISULTATI

Pazienti

Nello studio sono stati arruolati trentuno pazienti. Tutti tranne tre (BPCO, 2 pazienti; RCWD, 1 paziente) hanno condotto a termine lo studio e ben tollerato la procedura sperimentale. Due dei pazienti ritirati non tolleravano la maschera e l'altro ritirò il consenso. Le caratteristiche individuali dei 28 pazienti che hanno terminato lo studio sono riportate nella Tabella 1.

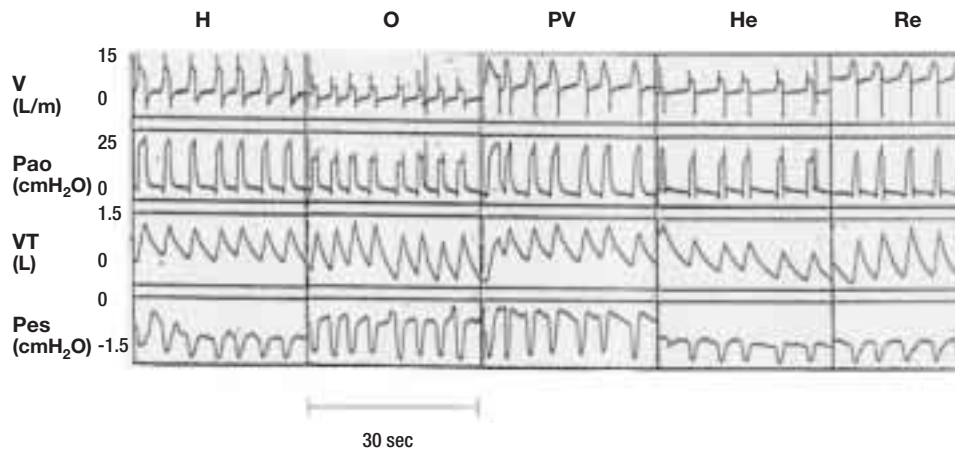


FIGURA 3. Registrazione poligrafica durante diversi periodi di ventilazione assistita con i ventilatori studiati in un paziente rappresentativo. Vedi la Figura 1 per le abbreviazioni non usate nel testo.

Pattern respiratorio e $\dot{V}E$

La Figura 3 mostra un tracciato poligrafico di un paziente rappresentativo (paziente 7) durante l'applicazione dei ventilatori studiati. I cinque ventilatori mostravano differenti tipi di curve di flusso e di pressione.

La Tabella 3 mostra i livelli di assistenza ventilatoria, il pattern respiratorio, gli IE, ed il livello di comfort con i ventilatori studiati. Confrontati con il SB,

tutti i ventilatori determinavano un aumento significativo della $\dot{V}E$ ($p < 0.01$) senza differire significativamente l'uno dall'altro. Tutti i ventilatori studiati mostravano una grande variabilità interpaziente sia nella Pao_{peak} (CV range, da 14.2 a 25%) che nel $PTPao_{min}$ (CV range, da 20 a 54%). L'ANOVA mostrava che i ventilatori studiati determinavano differenze significative nella Pao_{peak} ma non nel $PTPao_{min}$ né nel ciclo utile. L'analisi *post hoc*

Tabella 3—Livelli di assistenza, pattern ventilatorio, IE e comfort durante SB e ventilazione assistita con i ventilatori studiati*

Variabile	Base	Ventilatore				
		H	O	PV	He	Re
Pao_{peak} , cm H ₂ O						
Tutti		15 ± 3	16 ± 4	14 ± 2†‡	15 ± 3	17 ± 3
BPCO		16 ± 2	17 ± 4	15 ± 2	16 ± 2	18 ± 3
RCWD		14 ± 3	14 ± 3	13 ± 2	14 ± 3	15 ± 3
$PTPao_{min}$, cm H ₂ O/s/min						
Tutti		249 ± 51	297 ± 162	256 ± 81	265 ± 97	219 ± 68
BPCO		252 ± 40	341 ± 193	272 ± 86	302 ± 83	247 ± 64
RCWD		244 ± 66	234 ± 69	233 ± 72	211 ± 93	179 ± 53
$\dot{V}E$, L/min	9.3 ± 3.1	13.7 ± 4.6§	15.2 ± 6.8§	12.8 ± 4.7§	16.3 ± 11.2§	15.2 ± 5.9§
VT, mL	456 ± 198	742 ± 317§	744 ± 283§	699 ± 282§	796 ± 354§	775 ± 309§
f , respiri/min	22 ± 6	20 ± 5	21 ± 6	19 ± 6	21 ± 7	21 ± 7
Ti, s	0.9 ± 0.2	1 ± 0.3	1 ± 0.3	1.2 ± 0.4	1 ± 0.3	1 ± 0.3
Ti/TROT	0.35 ± 0.07	0.33 ± 0.07	0.34 ± 0.09	0.37 ± 0.09	0.45 ± 0.5	0.45 ± 0.67
IE, n/min/f o 100		0.45 ± 1.16	1.82 ± 3.21	0.52 ± 1.19	4.14 ± 7.41	3.30 ± 6.25
Comfort (VAS), %						
Tutti	25 ± 23	18 ± 16	31 ± 18	26 ± 24	37 ± 25	29 ± 20
BPCO	20 ± 17	15 ± 14	27 ± 18	23 ± 23	37 ± 28¶	25 ± 22
RCWD	32 ± 31	23 ± 18	38 ± 17	31 ± 26	35 ± 19	36 ± 16

*Valori espressi come media ± SD.

† $p < 0.02$ vs O.

‡ $p < 0.001$ vs Re.

§ $p < 0.01$ vs baseline.

|| $p < 0.001$ vs H.

¶ $p < 0.02$ vs H.

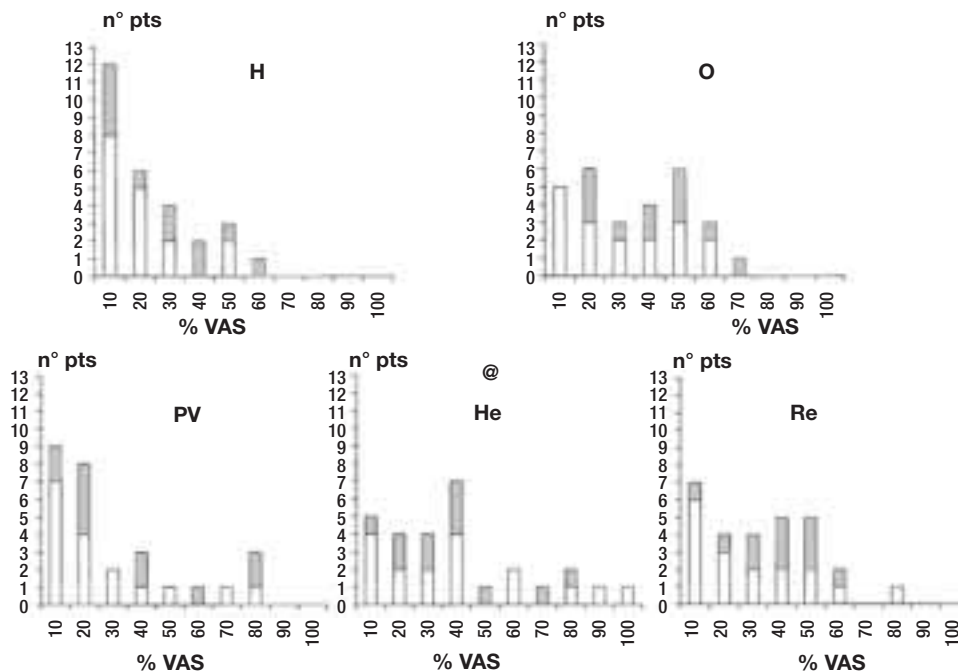


FIGURA 4. Distribuzione dei pazienti secondo il livello di comfort riportato (VAS) con i ventilatori studiati. Porzione ombreggiata delle barre = pazienti RCWD; porzione non ombreggiata delle barre = pazienti BPCO.

mostrava valori inferiori di $P_{ao,peak}$ con il ventilatore PV 102 [Breas Medical AB; Molndal, Svezia] rispetto ai ventilatori Onyx (O) [Pierre Medical; Verrieres Le Buisson; Francia] e Respicare CV (Re) [Dräger; Lubeck; Germania] ($p < 0.02$). Gli IE, valutati sulla traccia di flusso, erano simili in tutti i ventilatori studiati.

La Tabella 3 mostra i valori medi di comfort riportati dai pazienti durante l'utilizzo dei ventilatori in studio divisi secondo la diagnosi. L'ANOVA mostrava che i livelli di comfort erano differenti tra i diversi ventilatori. L'analisi *post hoc* dimostrava che il venti-

latore Harmony (H) [Respironics Inc; Murrysville, PA] era associato ad un comfort significativamente maggiore che il ventilatore Helia (He) [Sairne SA; Savigny Le Temple, Francia]. La Figura 4 mostra la distribuzione dei punteggi attribuiti al comfort (per mezzo della VAS) nei ventilatori studiati.

Muscoli inspiratori e meccanica

La Tabella 4 mostra l'effetto dei ventilatori in studio sullo sforzo dei muscoli inspiratori e gli IE nei 10 pazienti sottoposti a valutazione dei muscoli inspiratori. In rapporto alla ventilazione non assi-

Tabella 4—Sforzo inspiratorio e $PEEPi_{dyn}$ durante ventilazione non assistita ed assistita con i ventilatori studiati in 10 pazienti*

Variabile	Base	Ventilatore				
		H	O	PV	He	Re
Pes, cm H_2O	10 ± 5	7.9 ± 6	6.0 ± 4	7.1 ± 4.6	6.5 ± 3.4	8.5 ± 5.7
$PEEPi_{dyn}$, cm H_2O	2.19 ± 2.7	1.5 ± 1.8	1.8 ± 2.1	1.17 ± 1.2	1.4 ± 1.8	1.7 ± 2.59
PTPes per respiro, cm H_2O	11 ± 2	7.55 ± 1.5	4.95 ± 1.9†	8.21 ± 2	6.72 ± 1.6	8.19 ± 2.1
PTPes per minuto, cm H_2O	240 ± 128	151 ± 127	104 ± 92†	156 ± 111	141 ± 133	172 ± 146
PTPes/ \sqrt{VE} , cm $H_2O/s/L$	38 ± 33	11.4 ± 9‡	7.7 ± 6.5‡	12 ± 7‡	10 ± 8‡	12 ± 7‡
PTPes/trigger, cm H_2O		2.2 ± 3.1	1.6 ± 1.55	2.5 ± 3.4	2.9 ± 5.4	2.9 ± 3.9
IE-flusso, No/min/ $f \cdot 100$		2.01 ± 3.08	2.47 ± 3.82	1.75 ± 1.69	3.37 ± 3.94	5.25 ± 3.39
IE-Pes, No/min/ $f \cdot 100$		2.29 ± 3	2.47 ± 3.82	2.24 ± 2.96	3.72 ± 5.96	5.39 ± 3.38

*Valori espressi come media ± SD.

† $p < 0.01$ vs O.

‡ $p < 0.001$ vs Re.

stata, tutti i ventilatori inducevano riduzioni significative ($p < 0.001$) dello sforzo dei muscoli respiratori, espresso come rapporto $PTP_{es,min}/VE$, utilizzando dal 26 al 39% dei loro PTP_{es} per respiro per innescare i ventilatori senza differenze significative tra i diversi modelli.

Tutti i ventilatori erano in grado di ridurre il valore basale di $PEEP_{i,dyn}$ di un valore percentuale variabile fra il 18 ed il 46%. La Tabella 4 mostra anche i valori medi per gli IE valutati sia sulle tracce di Pes che di flusso nei 10 pazienti durante l'utilizzazione dei diversi ventilatori. Non c'era differenza nel numero di IE tra i ventilatori studiati.

Non esistevano differenze significative nei parametri valutati in base all'uso precedente della NPPV. Il livello di comfort non era significativamente correlato con PTP_{min} , Pao_{peak} , o il numero di IE.

DISCUSSIONE

Questo studio mostra che nei pazienti stabili e coscienti con CVF, tutti i ventilatori studiati erano tollerati piuttosto bene, sebbene esistesse un'ampia variabilità tra i diversi soggetti per quanto riguarda il livello di comfort. Tutti i ventilatori mostravano una buona efficacia in termini di aumento della VE e di riduzione del carico ai muscoli inspiratori, adempiendo così agli scopi della ventilazione meccanica²⁵. Gli IE erano simili nei diversi ventilatori oggetto di studio. Non c'erano differenze tra i ventilatori per quanto riguarda i livelli di $PTP_{pao, min}$, mentre alcuni apparecchi differivano in termini di Pao_{peak} .

Ci sono pochi studi che hanno comparato ventilatori meccanici domiciliari, e la maggior parte di questi sono stati condotti su modelli artificiali^{7,12}. Un solo studio¹² ha comparato ventilatori "di vecchio tipo" con livelli di volume e pressione predefiniti *in vivo*. Inoltre, nessuno studio ha comparato la riduzione del carico ai muscoli inspiratori e gli IE indotti da differenti ventilatori. A nostra conoscenza, questo è il primo studio che confronta *in vivo* gli effetti fisiologici ed il comfort soggettivo della NPPV indotti dai ventilatori più comunemente utilizzati nella pratica clinica, perlomeno in Europa.

In uno studio condotto con un modello, Bunbura-phong ed al.⁷ hanno testato nove ventilatori domiciliari a doppio livello di pressione comparando le loro prestazioni con quelle di un ventilatore da terapia intensiva (modello 7200ae; Nellcor Puritan Bennett; Hazelwood, MO). La maggioranza dei ventilatori da loro studiati rispondevano ad elevate richieste ventilatorie ed avevano un rendimento superiore a quello del ventilatore da terapia intensiva. Smith e Shneerson⁹, utilizzando un simulatore, hanno osservato che due ventilatori pressometrici e due volumetrici pro-

ducevano differenti onde pressorie e rispondevano in maniera diversa alle perdite. Il solo altro studio che ha comparato *in vivo* ventilatori diversi è quello di Meecham Jones e coll¹², che, in uno studio su otto pazienti stabili ristretti o ostruiti con CVF, ha comparato due ventilatori pressometrici e due volumetrici che erano regolati in base al comfort del paziente. Gli investigatori non trovavano alcuna differenza nella capacità di assicurare un VT adeguato e nei livelli di comfort dei pazienti.

Nel nostro studio abbiamo utilizzato come interfaccia paziente-ventilatore una maschera nasale, e 2 dei 31 pazienti non hanno portato a termine lo studio a causa di un'intolleranza alla maschera nasale. Navalesi ed al.²⁶ hanno mostrato che la maschera nasale è la meglio tollerata se confrontata con le olive nasali o la maschera facciale nei pazienti stabili con CVF. Durante applicazione a breve termine della NPPV, Meecham Jones e coll.²⁷ hanno mostrato un alta percentuale di abbandono del trattamento dovuto ad intolleranza alla maschera (53%). È stato anche descritta una mancanza di compliance alla NPPV oscillante fra il 20 ed il 25%, dovuta principalmente a scarsa tolleranza alla maschera nasale²⁸.

Nel nostro studio i ventilatori erano regolati sulla base del livello di comfort dei pazienti. Nei pazienti BPCO stabili con ipercapnia cronica, la NPPV era efficace nel migliorare i valori dei gas ematici e nel ridurre il carico ai muscoli inspiratori, indipendentemente dal fatto che il ventilatore fosse regolato sulla base del livello di comfort del paziente o sullo sforzo muscolare del paziente e sulla meccanica polmonare⁵. Nel nostro studio, nonostante i ventilatori fossero regolati secondo il livello di comfort dei pazienti, la sensazione riportata durante la seduta era diversa con ciascun ventilatore studiato, indicando che ogni paziente sperimenta sensazioni diverse secondo il tipo di ventilatore. Questo può essere importante alla luce del fatto che la NPPV necessita della collaborazione del paziente, che non si può ottenere in condizioni di disagio. Non abbiamo trovato alcuna correlazione significativa fra il livello di comfort e le misure fisiologiche o il livello di Pao o gli IE. Perciò, non possiamo attribuire le diverse sensazioni riportate ad alcuna misurabile caratteristica del ventilatore. Sebbene non abbiamo misurato alcune caratteristiche quali le resistenze o lo spazio morto, avendo utilizzato la stessa interfaccia paziente-ventilatore (tubo o maschera [vedi la sezione "Materiali e Metodi"]), sentiamo di poter escludere che altri fattori legati all'interfaccia possano influenzare le diverse sensazioni. Dato che non sono state trovate correlazioni significative fra il comfort e la meccanica polmonare, possiamo arguire che non esiste un metodo oggettivo con il quale determinare quale ventilatore sarà meglio tollerato da un dato paziente. I risultati di

questo studio indicano che sono necessarie sedute con differenti ventilatori prima di prescrivere la NPPV al fine di ottenere la migliore compliance per ogni dato paziente.

Tutti i ventilatori studiati erano in grado di aumentare la VE e ridurre il carico dei muscoli inspiratori, adempiendo così agli scopi della ventilazione meccanica²⁵. Tutti e cinque i ventilatori aumentavano la VE di circa il 50% e riducevano il carico dei muscoli inspiratori di circa il 40%. Questo è il primo studio che compara lo sforzo inspiratorio ottenuto da cinque differenti apparecchi in pazienti con CVF da cause diverse. Non è stata riscontrata alcuna differenza tra i cinque ventilatori nello sforzo inspiratorio necessario all'ingresso del ciclo ventilatorio. Lofaso ed al.⁸ hanno comparato un ventilatore da UTI con un ventilatore domiciliare a supporto di pressione durante lo svezamento in sette pazienti sottoposti a tracheostomia o intubati per varie patologie. I sistemi erano testati in ordine casuale, ed ogni paziente riceveva lo stesso livello di pressione con i due sistemi. L'autore non trovava alcuna differenza in termini di VT, *f*, PaCO₂, o pH arterioso tra i due apparecchi. Al contrario, il PTP dei muscoli inspiratori era significativamente più alto (approssimativamente di un 30%) con l'apparecchio domiciliare rispetto al ventilatore da UTI.

È stato dimostrato^{21,29} in pazienti ventilatore-dipendenti che il fenomeno degli sforzi mancanti o inefficaci consiste in variazioni della Pes che rendono il paziente incapace a innescare il ventilatore. Questo studio conferma la presenza di IE anche in pazienti stabili trattati con la NPPV⁵, ed è il primo a mostrare che gli IE erano simili durante l'utilizzazione di diversi ventilatori. Un ulteriore risultato di questo studio era che gli IE calcolati sulla traccia di Pes erano strettamente correlati con gli IE calcolati sulla traccia di flusso. Se confermato da studi specifici di comparazione, questo fatto potrebbe essere importante per ottenere informazioni circa gli IE con metodica non invasiva.

Avendo ottenuto risultati fisiologici simili, i ventilatori erano associati a simili livelli di PTPao,min. Questo può essere rilevante, visto che i dati³⁰ dimostrano che la NPPV può significativamente ridurre la gettata cardiaca nei pazienti BPCO.

Limiti dello studio

Il nostro studio era realizzato in pazienti svegli, mentre la NPPV domiciliare viene generalmente prescritta per essere utilizzata la notte durante il sonno. Perciò, il ventilatore appropriato dovrebbe in teoria essere testato durante uno studio specifico del sonno. Nonostante ciò, abbiamo concluso che la mancanza di informazioni riguardo gli effetti fisiologici della NPPV in quei pazienti era tale da giustificare uno

studio durante il giorno, in particolare quando si prendono in considerazione le tecniche necessarie per misurare la funzione dei muscoli respiratori nel paziente, ad esempio il palloncino esofageo.

Il comfort durante la ventilazione era valutato solo prima dell'inizio della procedura e durante la seduta di PV. Per correggere il bias indotto dall'ansia, sarebbe stato più appropriato effettuare le misure di VAS anche alla fine dello studio.

Ventotto pazienti sono pochi per uno studio di follow-up clinico, dato che lo studio era stato concepito per trovare differenze nel comfort tra i cinque ventilatori. Perciò, prima di essere generalizzati, questi risultati a breve termine devono essere confermati in uno studio clinico a lungo termine.

In conclusione, questo studio suggerisce che, per prendere una decisione circostanziata nella prescrizione di un ventilatore per una terapia NPPV in un dato paziente, è necessario capire come quel particolare ventilatore si comporta in quel paziente e come viene da egli stesso accettato. Per tale ragione, la scelta di un ventilatore per la terapia NPPV domiciliare dovrebbe essere fatta dopo aver comparato differenti ventilatori e dovrebbe essere adattata ad ogni paziente.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:540-577
- 2 Rossi A, Hill NS. Pro-con debate: noninvasive ventilation has been shown to be effective/ineffective in stable COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:688-691
- 3 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease: NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1256-1276
- 4 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; 103:143-150
- 5 Vitacca M, Nava S, Confalonieri M, et al. The appropriate setting of noninvasive pressure support ventilation in stable COPD patients. *Chest* 2000; 118:1286-1293
- 6 Criner GJ, Brennan K, Travaline JM, et al. Efficacy and compliance with noninvasive positive pressure ventilation in patients with chronic respiratory failure. *Chest* 1999; 116:667-675
- 7 Bunburaphong T, Imanaka H, Nishimura M, et al. Performance characteristics of bilevel pressure ventilators: a lung model study. *Chest* 1997; 111:1050-1060
- 8 Lofaso F, Brochard L, Hang T, et al. Home vs intensive care pressure support devices: experimental and clinical comparison. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1591-1599
- 9 Smith IE, Shneerson JM. A laboratory comparison of four positive pressure ventilators used in the home. *Eur Respir J* 1996; 9:2410-2415
- 10 Mehta S, McCool FD, Hill NS. Leak compensation in positive pressure ventilators: a lung model study. *Eur Respir J* 2001; 17:259-267

- 11 Highcock MP, Shneerson JM, Smith IE. Functional differences in bi-level pressure preset ventilators. *Eur Respir J* 2001; 17:268–273
- 12 Meecham Jones DJ, Wedzicha JA. Comparison of pressure and volume preset nasal ventilator systems in stable chronic respiratory failure. *Eur Respir J* 1993; 6:1060–1064
- 13 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
- 14 American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:S77–S120
- 15 European Respiratory Society. Official statement of the European Respiratory Society: standardized lung function testing. *Eur Respir J* 1993; 6:1–100
- 16 Quanjer PH. Working party on standardization of lung function test. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983; 19(suppl):7–10
- 17 Aitken RCB. Measurement of feelings using visual analogue scales. *Proc R Soc Med* 1969; 62:989–993
- 18 Ferguson T, Gilmartin M. CO₂ rebreathing during BiPAP ventilatory assistance. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1126–1135
- 19 Appendini L, Patessio A, Zanaboni S, et al. Physiological effects of positive end expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1069–1076
- 20 Tobin MJ, Van de Graaff WB. Monitoring of lung mechanics and work of breathing. In: Tobin MJ, ed. *Principles and practice of mechanical ventilation*. New York, NY: McGraw-Hill, 1994; 967–1003
- 21 Nava S, Bruschi C, Rubini F, et al. Respiratory response and inspiratory effort during pressure support ventilation in COPD patients. *Intensive Care Med* 1995; 21:871–879
- 22 Baydur A, Behrakis K, Zin WA, et al. A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:788–791
- 23 Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1:307–310
- 24 Bland JM, Altman DG. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 1995; 346:1085–1087
- 25 Tobin MJ. Advances in mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2001; 344:1986–1996
- 26 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; 28:1785–1790
- 27 Meecham Jones DJ, Braid GM, Wedzicha JA. Nasal masks for domiciliary positive pressure ventilation: patient usage and complications. *Thorax* 1994; 49:811–812
- 28 Hill NS. Noninvasive ventilation: does it work, for whom, and how? *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1050–1055
- 29 Tobin MJ, Jubran A, Laghi F. Patient-ventilator interaction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1059–1063
- 30 Ambrosino N, Nava S, Torbicki A, et al. Haemodynamic effects of pressure support and PEEP ventilation by nasal route in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1993; 48:523–528