

Studio pilota prospettico, randomizzato, controllato vs placebo sull'uso della ventilazione a doppio livello di pressione nell'attacco acuto di asma*

Arie Soroksky, MD; David Stav, MD; Isaac Shpirer, MD

Scopo dello studio: È stato dimostrato che la ventilazione non invasiva è efficace nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta secondaria ad edema polmonare e BPCO riacutizzata. Tuttavia, il suo ruolo nell'attacco acuto di asma rimane incerto. Lo scopo di questo studio pilota era quello di comparare il trattamento convenzionale con la ventilazione a doppio livello di pressione (BPV) [BiPAP; Respironics; Murrysville, PA] in aggiunta al trattamento convenzionale in pazienti con asma acuto severo ricoverati in dipartimento di emergenza.

Disegno: Studio prospettico, randomizzato, controllato vs placebo.

Ambito: Dipartimento di emergenza di un ospedale universitario.

Pazienti: Trenta pazienti con asma acuto severo reclutati da un più ampio gruppo di 124 pazienti asmatici visitati nel dipartimento di emergenza. Quindici pazienti erano assegnati in modo casuale al trattamento convenzionale più BPV e 15 pazienti al solo trattamento convenzionale. Le caratteristiche al momento dell'ammissione in ospedale erano simili nei due gruppi. Il FEV₁ medio (\pm SD) al momento del reclutamento era 37,3 \pm 10,7% nel gruppo BPV e 33,8 \pm 10,2 % nel gruppo di controllo (p = non significativo).

Interventi e Misure: Nel gruppo BPV, la ventilazione e doppio livello di pressione veniva applicata per 3 ore con livelli predeterminati di pressioni inspiratoria ed espiratoria; nel gruppo di controllo, veniva applicato per lo stesso periodo di tempo un dispositivo analogo con pressioni sub-terapeutiche. Al letto del paziente venivano registrati all'inizio, durante ed al completamento del protocollo di studio, i valori di funzionalità respiratoria ed i parametri vitali.

Risultati: L'uso della BPV migliorava significativamente i valori di funzionalità respiratoria. L'ottanta per cento dei pazienti nel gruppo BPV raggiungevano gli end points primari (aumento di almeno il 50 % del FEV₁ in rapporto al valore di base) vs il 20% dei pazienti di controllo (p < 0,004). L'aumento medio del FEV₁ era 53,5% \pm 23,4% nel gruppo BPV e 28,8% \pm 22,6% nel gruppo con trattamento convenzionale (p < 0,006). L'analisi "intention to treat" relativa all'end-point secondario della percentuale di ricoveri ospedalieri è stata condotta su 33 pazienti. È stato necessario ricorrere al ricovero in ospedale in 3 dei 17 pazienti (17,6 %) del gruppo BPV, ed in 10 dei 16 pazienti (62,5%) del gruppo di controllo (p = 0,0134).

Conclusioni: In pazienti selezionati con asma severo acuto, l'aggiunta della BPV al trattamento convenzionale può migliorare la funzione polmonare, risolvere più rapidamente l'attacco acuto, e ridurre significativamente la necessità di ricovero ospedaliero.

(*CHEST Edizione Italiana* 2003; 2:68-75)

Parole chiave: asma; pressione positiva a doppio livello di pressione; FEV₁

Abbreviazioni: BPV=ventilazione a doppio livello di pressione; CPAP=pressione positiva continua; NS=non significativo; PEEP=pressione positiva di fine espirazione; PEFr=picco di flusso espiratorio.

*Dal Pulmonary Institute, Assaf Harofeh Medical Center, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel. Manoscritto ricevuto il 9 gennaio 2002; revisione accettata il 30 ottobre 2002.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Arie Soroksky, MD, General Intensive Care Unit, Assaf Harofeh Medical Center, PO Beer Yaacov, Zerifin 70300, Israel; e-mail: ArieS@asaf.health.gov.il

(*CHEST* 2003; 123:1018-1025)

La ventilazione non invasiva a pressione positiva migliora gli scambi gassosi e la prognosi nella insufficienza respiratoria acuta dovuta a vari fattori. La sua efficacia è stata dimostrata in condizioni quali l'insufficienza cardiaca congestizia con edema polmonare e nella BPCO riacutizzata.¹⁻⁷ Per molti aspetti, gli attacchi acuti di asma sono simili alle riacutizzazioni della BPCO. È presente in entrambe, un aumento degli indici inspiratori ed espiratori di ostru-

zione delle vie aeree, accompagnato da una iperinsufflazione dinamica di grado significativo e dall'aumento della negatività della pressione pleurica, che si rende necessario per vincere l'incremento della pressione intratoracica a fine espirazione e le resistenze a livello delle vie aeree.⁸⁻¹¹

Il declino progressivo del FEV₁ durante l'attacco acuto di asma è associato ad un aumento proporzionale del lavoro respiratorio,⁸ che contribuisce alla fatica dei muscoli inspiratori. Con l'incremento dello spazio morto fisiologico e l'alterazione del rapporto ventilazione/perfusione,¹²⁻¹³ l'attacco acuto può culminare in un peggioramento dell'ipossiemia con ipercapnia ed insufficienza respiratoria.

È stato riportato che la pressione positiva continua applicata alle vie aeree (CPAP) ha un effetto broncodilatatore nell'asma,¹⁴ riduce il carico ai muscoli respiratori affaticati, ed aumenta gli scambi gassosi.^{15,16} Essa previene inoltre l'asma indotta da metacolina ed istamina.^{15,17} Il supporto ventilatorio non invasivo sotto forma di ventilazione a doppio livello di pressione (BPV) aumenta il volume corrente,¹⁸ ed ha il vantaggio di aggiungere una pressione positiva esterna di fine espirazione (PEEP) per controbilanciare la PEEP intrinseca che si crea durante l'attacco asmatico,¹⁹ diminuendo così ulteriormente il lavoro respiratorio. Le indicazioni sui possibili benefici della BPV nell'asma non sono state confermate da studi controllati; perciò, abbiamo progettato uno studio prospettico, randomizzato, controllato vs placebo per esaminare se la BPV poteva essere utile in pazienti selezionati con attacco asmatico severo che si presentavano al dipartimento di emergenza.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio e selezione dei pazienti

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico della nostra Istituzione e dal Comitato Nazionale di Helsinki. Tutti i pazienti hanno dato il loro consenso scritto. Tra il Novembre 1999 e l'Aprile 2000 abbiamo preso in esame tutti i pazienti adulti di età compresa fra i 18 ed i 50 anni con attacco acuto di asma bronchiale che si sono presentati al dipartimento di emergenza del Centro Medico Asaf Harofe con sintomi di asma acuto che duravano da meno di 7 giorni e con una storia di asma bronchiale di almeno 1 anno.

All'ammissione nel dipartimento di emergenza, tutti i pazienti giudicati dal medico di guardia affetti da attacco acuto di asma erano trattati in prima istanza con un aerosol di 2,5 mg di salbutamolo e 0,25 mg di ipratropio. Mezz'ora più tardi, veniva realizzata una spirometria (Spyro Analyzer ST-90; Fukuda Sangyo; Chiba; Japan). Ogni volta venivano realizzate almeno tre misurazioni. In accordo con le linee guida dell'American Thoracic Society sui criteri di riproducibilità,²⁰ era consentita una variabilità di 0,2 L fra le diverse misurazioni, e la migliore delle tre veniva registrata; tuttavia se il FEV₁ misurato fosse stato < 2 L, si sarebbero dovuti considerare riproducibili valori con variabilità ≤ 10%.

Affinché un paziente potesse entrare nello studio dovevano essere rispettati tutti e quattro i seguenti criteri di severità: FEV₁ < 60% del valore predetto per età, altezza e sesso; frequenza

respiratoria > 30 atti al minuto; storia di asma da almeno un anno; e durata dell'attuale attacco asmatico < 7 giorni. Il razionale alla base degli ultimi due criteri di inclusione era di arruolare solo i pazienti con diagnosi già ben stabilita di asma bronchiale ed in trattamento, escludendo i pazienti con malattie croniche ostruttive delle vie aeree diverse dall'asma. Erano esclusi i pazienti che presentavano una qualsiasi delle seguenti caratteristiche: storia di tabagismo > 10 anni, malattia ostruttiva cronica delle vie aeree diversa dall'asma, storia di intubazione di emergenza per arresto cardiorespiratorio, instabilità emodinamica definita come frequenza cardiaca > 150 battiti/min, o pressione arteriosa sistolica < 90 mm Hg, stato di coscienza alterato, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica, ostruzione delle vie aeree superiori, deformità facciali, gravidanza, e presenza di infiltrati polmonari compatibili con edema polmonare o polmonite.

Dei pazienti inizialmente valutati, quelli che rispettavano i criteri per l'arruolamento nello studio venivano assegnati casualmente al trattamento convenzionale combinato al supporto ventilatorio con BPV o al trattamento convenzionale più falsa BPV (gruppo di controllo). In entrambe i gruppi l'interruzione nell'applicazione della BPV durante le tre ore di durata dello studio era consentita soltanto per una delle seguenti ragioni: effettuazione della spirometria, somministrazione di aerosol di broncodilatatori tramite un nebulizzatore di piccolo volume, o rimozione delle secrezioni bronchiali. Ogni volta era consentito interrompere l'applicazione della BPV per non più di 5 min.

Il trattamento medico convenzionale era simile nei due gruppi e consisteva in 2,5 mg di salbutamolo e 0,25 mg di ipratropio somministrati per aerosol in media ogni ora, e in corticosteroidi IV (prednisolone o idrocortisone) a discrezione del medico di guardia. In entrambe i gruppi, la BPV veniva interrotta ogni volta per la somministrazione dell'aerosol di broncodilatatori effettuato con un nebulizzatore separato di piccolo volume. L'ossigeno veniva somministrato se necessario con l'obiettivo di mantenere la saturazione di ossigeno al di sopra del 95%. In tutti i pazienti venivano effettuati analisi dei gas ematici (i campioni di sangue venivano prelevati mentre il paziente respirava aria ambiente), emocromo, determinazione degli elettroliti serici e radiografia del torace.

Dopo la randomizzazione, in entrambe i gruppi veniva applicata, in aggiunta al trattamento medico convenzionale, la BPV tramite maschera nasale fissata alla testa con fasce di velcro. Nel gruppo di controllo veniva applicata una BPV subterapeutica (falsa BPV), mentre nel gruppo BPV veniva applicata una BPV terapeutica con pressioni predeterminate. In entrambe i gruppi la BPV veniva somministrata per un periodo non superiore alle 3 ore.

L'end point primario era rappresentato dal miglioramento dei valori dei test di funzione respiratoria ed era definito come un aumento del FEV₁ pari almeno al 50% rispetto al valore di base registrato all'ammissione in ospedale o fino a superare il 60% del valore predetto. Gli end points primari venivano valutati alla fine delle 3 ore di applicazione della BPV e, di nuovo, un ora più tardi. Gli stessi end points primari venivano utilizzati, unitamente al giudizio clinico, dal medico di guardia come criteri per la dimissione dal dipartimento di emergenza.

Gli end points secondari erano rappresentati dalla necessità di ricovero ospedaliero e dallo sviluppo di insufficienza respiratoria richiedente la ventilazione meccanica. Un mese dopo la dimissione dal dipartimento di emergenza veniva realizzata una visita di follow-up e si registrava la frequenza di nuovi ricoveri in dipartimento di emergenza o ospedalieri.

Gruppo con trattamento convenzionale

I pazienti di questo gruppo erano trattati in maniera convenzionale con aerosol di 2,5 mg di salbutamolo e 0,25 mg di ipratropio somministrati ogni ora insieme a corticosteroidi endovenosi come deciso dal medico di guardia. L'ossigeno veniva somministrato per mantenere la saturazione al 95%. Essendo questo il gruppo di controllo e per ridurre al minimo la possibilità di bias,

sia riguardo al medico di guardia che agli stessi pazienti, veniva applicata una BPV a pressioni subterapeutiche (falsa BPV) con maschera nasale per un periodo di 3 ore. Il livello predeterminato delle pressioni inspiratoria ed espiratoria era di 1 cm d'acqua. Inoltre, nel tubo che connetteva l'apparecchio alla maschera nasale venivano fatti quattro ampi fori (3 mm di diametro). Questo per minimizzare il possibile effetto terapeutico delle basse pressioni applicate e per consentire al paziente di ricevere un flusso di aria non limitato. Come ulteriore precauzione ai pazienti di questo gruppo non veniva insegnato a respirare solo attraverso il naso, consentendo loro di respirare anche attraverso la bocca. Questo veniva fatto per eliminare ogni limitazione al flusso o altri effetti collaterali provocati dalla maschera nasale con pressioni subterapeutiche.

Valori di spirometria, saturazione di ossigeno, pressione arteriosa, frequenza cardiaca ed espiratoria venivano registrati al tempo zero e dopo 15, 30, 60 minuti, 2 ore e 3 ore dall'inizio del trial. La misurazione dei parametri vitali e spirometrici veniva realizzata ancora dopo 1 ora dalla fine dell'applicazione della BPV.

Gruppo in ventilazione di supporto con BPV

In questo gruppo la BPV veniva applicata tramite una maschera nasale assicurata con strisce di velcro alla testa (BiPAP Modello ST; Respironics; Murrysville PA). La pressione inspiratoria era predeterminata a 8 cm H₂O e veniva aumentata gradualmente di 2 cm H₂O ogni 15 min fino ad un massimo di 15 cm H₂O oppure fino al raggiungimento di una frequenza respiratoria < 25 atti/min. La pressione espiratoria era fissata a 3 cm H₂O e veniva aumentata gradualmente di 1 cm H₂O ogni 15 min fino ad un massimo di 5 cm H₂O. L'aumento graduale di entrambe le pressioni, inspiratoria ed espiratoria, veniva fatto con l'intento di migliorare il comfort del paziente e la sua compliance al trattamento. Questi valori erano determinati in modo piuttosto arbitrario ed erano concepiti per fornire quelli che potrebbero essere considerati una modesta PEEP (estrinseca) ed un lieve-moderato supporto ventilatorio di pressione. Al contrario che nel gruppo di controllo, si sconsigliava di respirare attraverso la bocca, ed i pazienti venivano istruiti a respirare soltanto attraverso la maschera nasale.

I parametri vitali e spirometrici venivano registrati agli stessi intervalli di tempo del gruppo di controllo. La spirometria ed i parametri vitali venivano registrati al letto del paziente anche 1 ora dopo la fine del trattamento di 3 ore con BPV. Un'ora dopo il completamento del trial i dati relativi al paziente, compresi quelli della spirometria (FEV₁ e picco di flusso espiratorio [PEFR]) ed i parametri vitali venivano mostrati al medico di guardia. Il medico di guardia prendeva quindi le decisioni relative alla necessità di ricovero e/o di proseguimento del trattamento convenzionale basandosi sui dati spirometrici e clinici. I criteri utilizzati dal medico di guardia erano simili all'end point primario, e cioè un aumento del FEV₁ di almeno il 50% rispetto al valore di base registrato all'arrivo del paziente o un aumento del FEV₁ al di sopra del 60% del valore predetto. Il gruppo che realizzava lo studio non interveniva nel processo decisionale relativo alla dimissione o al ricovero in ospedale o nel piano terapeutico. Né il paziente, né il medico di guardia sapevano il gruppo di assegnazione del paziente e quindi non erano a conoscenza dei risultati della randomizzazione. Dato che le pressioni respiratorie dovevano essere regolate individualmente in ogni paziente, i medici che conducevano lo studio non potevano essere tenuti all'oscuro di quale fosse il gruppo di assegnazione di ogni paziente.

Analisi statistica

La variabile primaria per determinare l'esito dello studio era il miglioramento dei valori di funzione polmonare durante il breve periodo di permanenza nel dipartimento di emergenza, e l'end

point secondario era la necessità di ricovero ospedaliero. I risultati sono espressi come media \pm SD, e le medie dei due gruppi erano comparate con il test *t*. Tutti i test ed i valori di *p* sono a due code. Un valore di *p* < 0,05 era considerato statisticamente significativo. I dati categorici erano analizzati con il test del χ^2 . Per una tavola due-per-due si usava la correzione di Yates.

La popolazione studiata per l'analisi dell'end point secondario – la percentuale di ospedalizzazione – era definita come tutti i pazienti randomizzati che partecipavano allo studio, sia nel gruppo di controllo che nel gruppo BPV. Per questa variabile secondaria è stata condotta un'analisi "intention to treat" usando il test esatto di Fisher a due code. Il programma statistico utilizzato era l'SPSS (SPSS; Chicago, IL).

RISULTATI

Nel periodo in cui lo studio è stato condotto, sono stati assistiti nel dipartimento di emergenza 124 pazienti asmatici. Due pazienti presentavano una polmonite, e 85 avevano un FEV₁ > 60% del predetto; tali pazienti furono perciò esclusi. Trentasette pazienti (29,8%) rispettavano i criteri di inclusione relativi all'asma severo, e 4 pazienti rifiutarono il consenso a partecipare allo studio. Tre pazienti, dei quali uno nel gruppo di controllo non erano in grado di tollerare la maschera nasale e non completarono il protocollo di 3 ore; questi pazienti sono stati esclusi dallo studio. Nell'insieme, 30 pazienti entrarono a far parte dello studio, e tutti completarono il protocollo di studio senza alcun effetto collaterale. Con l'eccezione dei due pazienti con polmonite, nessuno degli 85 pazienti che non rispettavano i criteri di inclusione e nessuno dei 3 che erano stati eliminati dallo studio furono ricoverati.

Le caratteristiche dei pazienti erano simili nei due gruppi (Tabella 1). Il FEV₁ medio al momento dell'arruolamento era simile nei due gruppi: 37,27 \pm 10,7% del predetto nel gruppo BPV e 33,8 \pm 10,2% nel gruppo di controllo. Anche la FVC era simile: 48,27 \pm 11,87% nel gruppo BPV e 48,6 \pm 16,05% nel gruppo di controllo.

I risultati dell'analisi dei gas ematici all'ammissione erano comparabili: in entrambe i gruppi era presente una lieve ipercapnia (PaCO₂ media nel gruppo BPV, 33,59 \pm 3,48 mm Hg; gruppo di controllo, 34,29 \pm 5,41 mm Hg). La pressione arteriosa di ossigeno era lievemente ridotta: 82,85 \pm 38,72 mm Hg nel gruppo BPV e 85,82 \pm 29,6 mm Hg nel gruppo di controllo. Anche l'uso cronico di farmaci era comparabile, incluso l'uso regolare di corticosteroidi per inalazione.

I pazienti di entrambe i gruppi hanno ricevuto un numero simile di aerosol con salbutamolo ed ipratropio e dosi comparabili di corticosteroidi per via endovenosa (Tabella 2). La Tabella 3 mostra le diverse caratteristiche dei pazienti in entrambe i gruppi alla fine della terza e della quarta ora di trattamento. L'aumento medio del FEV₁ nel gruppo BPV dopo 3 ore di trattamento era 56,13 \pm 16,3%, una variazione del 51,08 \pm 19,3% rispetto ad una varia-

Tabella 1—Parametri demografici e fisiologici all'ammissione in ospedale*

Parametri	Gruppo BPV	Gruppo di controllo	Valore di p
Pazienti, N.	15	15	
Età, anni	34,07 ± 8,55	32,53 ± 9,68	NS
Sesso femmine/maschi, n.	8/7	7/8	
FEV ₁ medio, % del predetto†	37,27 ± 10,69	33,8 ± 10,18	NS
FEV ₁ medio, L	1,26 ± 0,39	1,16 ± 0,35	NS
FVC medio, % del predetto†	48,27 ± 11,87	48,6 ± 16,05	NS
FVC medio, L	1,94 ± 0,56	1,94 ± 0,65	NS
PEFR medio, % del predetto†	38 ± 11,95	34 ± 11,2	NS
Durata dell'attacco, giorni	2,6 ± 2,13	2,07 ± 1,71	NS
Durata dell'asma, anni	12,13 ± 9,81	10,27 ± 6,33	NS
pH	7,41 ± 0,04	7,40 ± 0,02	NS
PaCO ₂ , mm Hg	33,59 ± 3,48	34,29 ± 5,41	NS
PaO ₂ , mm Hg	82,85 ± 38,72	85,82 ± 29,6	NS
Emoglobina, g/dL	14,08 ± 2,47	14,41 ± 2,87	NS
Frequenza cardiaca, battiti/min	120,8 ± 19,21	109,33 ± 12,02	NS
Pressione arteriosa media, mm Hg	97,32 ± 6,87	99,3 ± 8,67	NS
Frequenza respiratoria, respiri/min	34,8 ± 1,82	33,53 ± 1,73	NS
Uso permanente di steroidi per via inalatoria‡	8	6	NS
Uso permanente di broncodilatatori per via inalatoria‡	14	13	NS
Uso permanente di steroidi per via sistemica‡	2	1	NS
Precedenti episodi di insufficienza respiratoria acuta§	2	0	NS

*I dati sono presentati come media ± SD se non indicato diversamente; valori di p < 0,05 erano considerati statisticamente significativi.

†Espresso come percentuale del valore predetto per età, altezza, e peso.

‡N. di pazienti che usavano regolarmente steroidi per via inalatoria o sistemica o β-agonisti per via inalatoria.

§N. degli episodi acuti di insufficienza respiratoria dovuti a asma che avevano necessitato di ventilazione meccanica previa intubazione endotracheale.

zione del 24,06 ± 23,6% nel gruppo di controllo (p < 0,002). Alla fine della quarta ora di trattamento il FEV₁ medio era aumentato al 57,4 ± 17,7% nel gruppo BPV, un incremento del 53,53 ± 23,4% rispetto al 28,46 ± 22,5% nel gruppo di controllo (p < 0,006).

La Figura 1 mostra la pressione positiva inspiratoria ed espiratoria applicata alle vie aeree durante le 3 ore di trattamento nel gruppo BPV. Essa dimostra che la maggior parte degli incrementi pressori venivano effettuati durante i primi 30-60 minuti di trattamento; da allora in poi, le pressioni inspiratorie ed espiratorie non variavano significativamente. Sebbene il protocollo di studio consentisse aumenti

della pressione inspiratoria fino a 15 cm H₂O, al raggiungimento dei 14 cm H₂O la frequenza respiratoria si era ridotta a meno di 25 atti/min in tutti i pazienti tranne tre. Questi tre pazienti erano gli stessi successivamente ricoverati. Abbiamo tentato di aumentare la pressione inspiratoria in questi tre pazienti fino al valore massimo di 15 cm H₂O, ma essi non si mostrarono in grado di tollerarla e la pressione inspiratoria fu rapidamente riportata a 14 cm H₂O in due pazienti ed a 12 cm H₂O in un paziente. Come risultato, nessun paziente ricevette durante lo studio una pressione inspiratoria > 14 cm H₂O.

La Figura 2 mostra l'aumento del FEV₁ durante le 3 ore di applicazione della BPV. L'aumento era

Tabella 2—Trattamento al dipartimento di emergenza*

Parametri	Gruppo BPV	Gruppo di controllo	Valore di p
Metilprednisolone ev†	15	12	NS
Idrocortisone ev, mg‡	186,66 ± 124,6	156,66 ± 137,4	NS
Aerosol con ipratropio e salbutamolo, § N.	11	9	NS
Pressione positiva inspiratoria	13,06 ± 0,45	1	
Pressione positiva espiratoria	4,06 ± 0,45	1	

*I dati sono presentati come media ± SD se non indicato diversamente.

†N. di pazienti ai quali venivano somministrati 125 mg di metilprednisolone. Nel gruppo di controllo, ad un paziente non è stato somministrato metilprednisolone, ed a due pazienti ne sono stati somministrati 250 mg.

‡Valori di p < 0,05 erano considerati statisticamente significativi.

§Aerosol con 0,25 mg di ipratropio e 2,5 mg di salbutamolo durante le 3 ore di durata dello studio. Gruppo BPV: 11 pazienti hanno ricevuto tre aerosol e quattro pazienti due aerosol. Gruppo di controllo: nove pazienti hanno ricevuto tre aerosol e sei pazienti due aerosol.

||Valore finale di pressione respiratoria raggiunta alla fine delle 3 ore di trattamento.

Tabella 3—Caratteristiche dei pazienti all'ammissione in ospedale e dopo 3 e 4 ore di trattamento*

Parametri	Valore assoluto			Incremento percentuale		
	Gruppo BPV	Gruppo di controllo	p	Gruppo BPV	Gruppo di controllo	p
FEV ₁ medio, % del predetto						
Ammissione	37,3 ± 10,7	33,8 ± 10,2	NS			
3 ore	56,1 ± 16,3	42,3 ± 15,9	0,03	51,1 ± 19,3	24,1 ± 23,6	0,002
4 ore	57,4 ± 17,7	43,9 ± 16,7	0,04	53,5 ± 23,4	28,5 ± 22,6	0,006
PEFR, % del predetto						
Ammissione	38 ± 11,9	34 ± 11,1	NS			
3 ore	57,9 ± 20	41,9 ± 18,6	0,03	55,5 ± 43,9	21,9 ± 32,3	0,02
4 ore	59,9 ± 20,4	44,1 ± 19,3	0,04	58,7 ± 34,8	29,2 ± 28,2	0,01
FVC, % del predetto						
Ammissione	48,3 ± 11,9	48,6 ± 16	NS			
3 ore	70,6 ± 13,8	56 ± 20,18	0,03	48,9 ± 20,4	15,8 ± 18,9	< 0,001
4 ore	70 ± 14,3	58,1 ± 19,7	NS	47,0 ± 18,3	20,2 ± 16,2	< 0,001
Frequenza cardiaca†						
Ammissione	120,8 ± 19,2	109,3 ± 12	NS			
3 ore	104,2 ± 13,5	98,6 ± 11	NS	- 12,5 ± 11,9	- 9,4 ± 8,8	NS
4 ore	103 ± 10,3	99 ± 9,4	NS	- 13,4 ± 10,6	- 8,9 ± 8,4	NS
Frequenza respiratoria†						
Ammissione	34,8 ± 1,8	33,5 ± 1,7	NS			
3 ore	21 ± 3,4	24,2 ± 3,7	0,02	- 39,5 ± 8,7	- 27,8 ± 8,9	0,001
4 ore	20,4 ± 4,6	23,2 ± 4,4	NS	- 41,3 ± 12,8	- 31 ± 11,4	0,02

*I dati sono presentati come media ± SD. FEV₁, PEFR e FVC sono tutti presentati come percentuale del predetto in base a età, altezza e peso. Valori di p < 0,05 erano considerati statisticamente significativi.

†Un valore negativo rappresenta un aumento della frequenza cardiaca e respiratoria.

costante e proseguiva per un'altra ora dopo l'interruzione della BPV. Non esisteva differenza significativa fra i due gruppi per quanto riguardava la diminuzione della frequenza cardiaca. La frequenza respiratoria, tuttavia, diminuiva meno nel gruppo BPV, 41,3 ± 12,8%, rispetto a 31 ± 11,4% nel gruppo di controllo (p = 0,02).

La permanenza media nel dipartimento di emergenza (Tabella 4) era 5,9 ± 1,3 ore nel gruppo BPV e

5,6 ± 1,3 ore nel gruppo di controllo (p = non significativo [NS]). Le ultime 4 ore di tale periodo erano dedicate in entrambe i gruppi al protocollo di studio.

Un maggior numero di pazienti nel gruppo BPV raggiungevano gli end point primari dopo 4 ore di trattamento (12 pazienti; 80%), rispetto al gruppo di controllo, dove solo 3 pazienti (20%) raggiungevano gli end point primari (p < 0,004). Per quanto riguarda l'end point secondario, la percentuale di

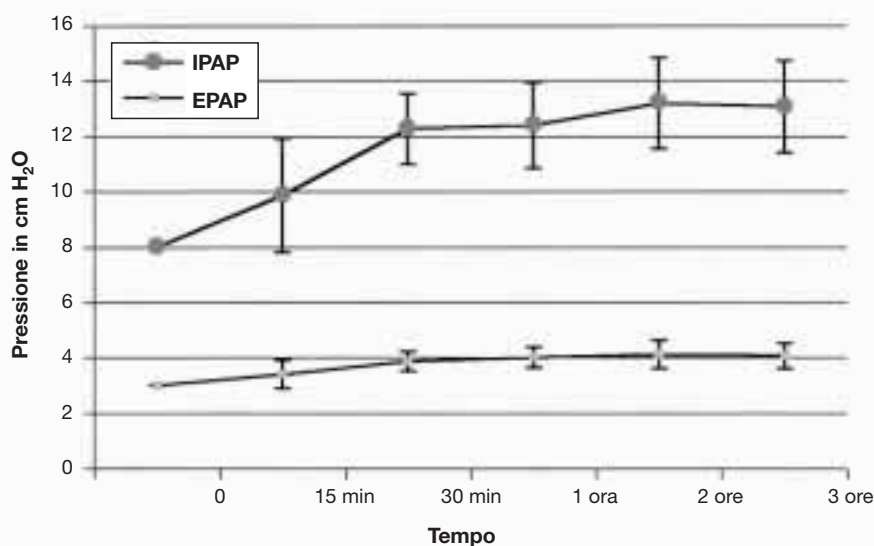


FIGURA 1. Variazioni della pressione positiva inspiratoria (IPAP) e della pressione positiva espiratoria (EPAP) durante le 3 ore di trattamento nel gruppo BPV.

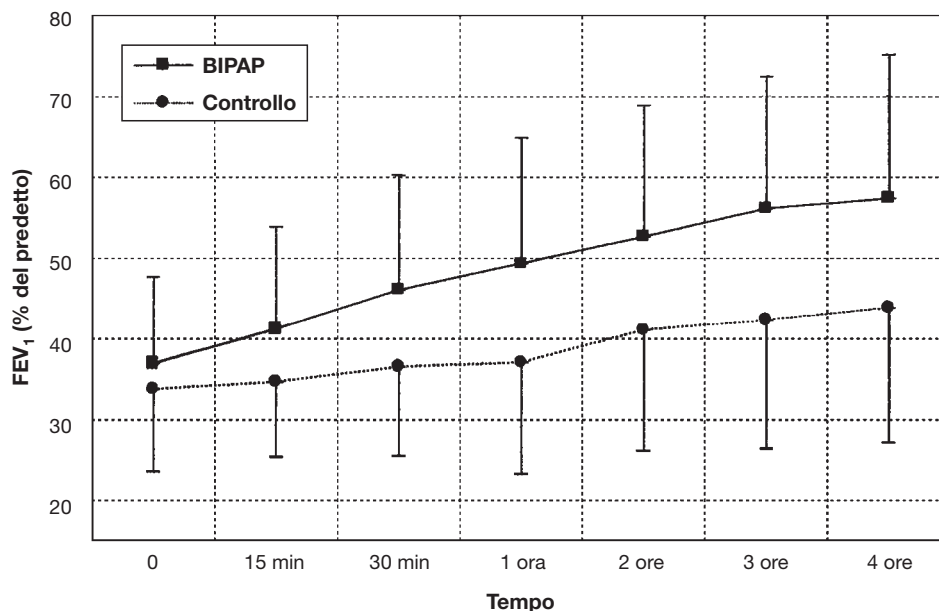


FIGURA 2. Variazioni del FEV₁ nel gruppo BPV (BiPAP) e nel gruppo di controllo in un periodo di quattro ore.

ospedalizzazione, è stata realizzata un'analisi "intention-to-treat", comparando 17 pazienti del gruppo BPV con 16 pazienti del gruppo di controllo (incluso i 3 pazienti eliminati in precedenza dallo studio). Tre dei 17 pazienti (17,6%) del gruppo BPV ebbero necessità di ricovero ospedaliero rispetto a 10 dei 16 pazienti (62,5%) del gruppo di controllo ($p = 0,0134$).

Un'analisi compiuta sul sottogruppo dei pazienti ricoverati (Tabella 5) mostra che all'ammissione in ospedale i loro FEV₁, FVC, PEF_R e gli indici di ostruzione delle piccole vie aeree (dati non mostrati) erano simili. La durata della degenza ospedaliera, tuttavia, era leggermente diversa ed era di 4 giorni

nel gruppo BPV rispetto ai 2,55 giorni nel gruppo di controllo (Tabella 5). Non esisteva varianza per un'analisi con il test t per campioni indipendenti; perciò, per questo parametro non è stato possibile calcolare il valore di p . Durante il follow-up di un mese dalla dimissione dal dipartimento di emergenza, solo un paziente in ogni gruppo è stato nuovamente ricoverato nel dipartimento stesso. Entrambe sono stati dimessi dopo un breve trattamento all'interno del dipartimento e non hanno avuto necessità di ricovero ospedaliero.

Tabella 4—Caratteristiche dei pazienti dimessi

Parametri	Gruppo BPV	Gruppo di controllo	Valore di p
Pazienti dimessi*, N.	12	5	0,02
Permanenza al dipartimento di emergenza, ore†	5,9 ± 1,3	5,6 ± 1,3	NS
FEV ₁ alla dimissione‡	63,1 ± 13,4	60,8 ± 12,4	NS
PEFR alla dimissione‡	66,66 ± 15,8	57,4 ± 13,4	NS
FVC alla dimissione‡	75,4 ± 11,5	75,8 ± 16,4	NS

*Dopo 4 ore di trattamento all'interno del dipartimento di emergenza. Valori di $p < 0,05$ era considerato statisticamente significativi. È stato usato il test esatto di Fisher.

†Permanenza media all'interno del dipartimento di emergenza ± SD in ore; le ultime 4 ore di tale periodo sono state dedicate al protocollo di studio.

‡Espressi come percentuale del valore predetto (media ± SD) per età, altezza e peso.

Tabella 5—Caratteristiche dei pazienti ricoverati*

Parametri	Gruppo BPV	Gruppo di controllo	Valore di p
Pazienti che hanno raggiunto gli end point primari, † N.	12	3	< 0,004
Pazienti ricoverati, N./totale‡	3/17	10/16	0,013
Giorni di ricovero§	4 ± 0	2,5 ± 1,4	
FEV ₁ all'ammissione	24,67 ± 9,5	28,4 ± 7,63	NS
PEFR all'ammissione	22,33 ± 1,53	31,4 ± 12,9	0,057
FVC all'ammissione	35,67 ± 7,02	40 ± 10,6	NS

*I dati sono presentati come media ± SD se non indicato diversamente. Il miglioramento percentuale non era significativo in tutti i valori e non è stato perciò presentato; valori di $p < 0,05$ erano considerati statisticamente significativi.

†Gli end point primari erano definiti come aumento del FEV₁ fino a > 60% del predetto, o un aumento di almeno il 50% rispetto al valore di base all'ammissione in ospedale.

‡Tre dei 17 pazienti del gruppo BPV e 10 dei 16 del gruppo di controllo erano inclusi in un'analisi "intention to treat".

§Non esisteva varianza per un test t su campioni indipendenti per il n. di giorni di ricovero; perciò non è stato calcolato il valore di p .

||Dopo 4 ore di permanenza all'interno del dipartimento di emergenza.

DISCUSSIONE

Questo studio dimostra che in pazienti selezionati con asma acuto severo l'utilizzo della ventilazione non invasiva sotto forma di BPV può risolvere più rapidamente l'attacco d'asma, migliorare in maniera più sensibile parametri di funzionalità respiratoria – precisamente FEV₁, FVC e PEFR – e prevenire l'ospedalizzazione. Sebbene l'uso della ventilazione non invasiva si sia dimostrato efficace nel trattamento dell'insufficienza respiratoria nell'edema polmonare cardiogeno e nella broncopneumopatia cronica ostruttiva,¹⁻⁷ il suo ruolo nell'asma non è stato definito.

Studi precedenti indicano che la ventilazione non invasiva può avere un suo ruolo anche nell'asma. È stato dimostrato che la CPAP evita la broncocostrizione nell'asma indotta da metacolina o istamina,^{14,15} e riduce la dispnea negli attacchi acuti di asma.²¹ I pazienti con asma severo acuto sviluppano probabilmente una PEEP intrinseca che determina un aumento del lavoro respiratorio.^{19,22} L'applicazione di una PEEP estrinseca al fine di controbilanciare questo effetto potrebbe mostrarsi utile in corso di attacco asmatico. Wilson e collaboratori²³ hanno dimostrato che l'applicazione di una PEEP estrinseca previene l'asma indotta da esercizio fisico. L'applicazione di una PEEP estrinseca può anche migliorare l'alterazione del rapporto ventilazione-perfusione e gli scambi gassosi.²⁴ Pollack e collaboratori²⁵ hanno dimostrato la superiorità della somministrazione di salbutamolo per via inalatoria attraverso un circuito per BPV utilizzando un dispositivo per nebulizzazione di piccolo volume nell'aumentare il PEFR. La somministrazione di aerosol di broncodilatatori durante l'applicazione di una PEEP estrinseca ha mostrato risultati simili sull'aumento del picco di flusso.^{26,37} Infine, Meduri e coll.²⁸ hanno dimostrato l'efficacia della ventilazione non invasiva a pressione positiva nel migliorare gli scambi gassosi in pazienti asmatici con insufficienza respiratoria acuta.

Per il nostro studio non abbiamo scelto la CPAP, che è essenzialmente l'applicazione dello stesso valore di pressione sia durante l'inspirazione che durante l'espirazione, e viene utilizzata principalmente allo scopo di aumentare l'ossigenazione, problema non significativo nei nostri pazienti asmatici. Comunque, durante la BPV, vengono applicati alla vie aeree due diversi livelli di pressione positiva. Si pensa che la presenza di una differenza fra le pressioni inspiratoria ed espiratoria offra alcuni vantaggi rispetto ad una semplice CPAP; in particolare, può aumentare il volume corrente,¹⁸ diminuire il lavoro respiratorio, ed essere più confortevole per il paziente. Forse aggiungendo un ulteriore braccio allo studio che includesse il trattamento con CPAP ed effettuando una comparazione diretta con il gruppo BPV avrebbe apportato ulteriori informazioni riguardo al metodo da preferire e l'efficacia di una modalità rispetto all'altra.

Il nostro studio era concepito per verificare l'ipo-

tesi che l'applicazione della BPV in aggiunta al trattamento tradizionale per un periodo di tre ore all'interno del dipartimento di emergenza in pazienti con asma severo acuto avrebbe migliorato la funzione respiratoria ed evitato il ricovero ospedaliero. La maggior parte dei pazienti con attacco acuto di asma che si presentano al dipartimento di emergenza hanno una patologia di grado lieve. Soltanto una minoranza dei pazienti hanno attacchi abbastanza severi da richiedere il ricovero. I nostri criteri di inclusione erano concepiti per selezionare pazienti con attacchi di grado severo che non miglioravano dopo il trattamento iniziale in dipartimento di emergenza, e che con più probabilità avrebbero avuto bisogno di essere ricoverati. In effetti, 29% dei pazienti presentatisi al dipartimento di emergenza rispettavano i criteri di inclusione con un FEV₁ medio < 40%. Sebbene quattro pazienti, due in ogni gruppo, si presentassero con un FEV₁ < 20%, nessuno peggiorò a tal punto da richiedere una ventilazione meccanica.

Un maggior numero di pazienti nel gruppo BPV raggiungevano gli end point primari prefissati, ed evitavano l'end point secondario. Abbiamo trovato un miglioramento significativo nel gruppo BPV in termini di FEV₁, PEFR e FVC, ed una riduzione significativa nella frequenza respiratoria rispetto al gruppo di controllo. Questo effetto si manteneva per almeno un'ora dopo la fine dell'applicazione della BPV. L'aumento altamente significativo del FEV₁, del PEFR e della FVC, che quasi raddoppiavano rispetto al gruppo di controllo, durante un breve periodo di trattamento all'interno del dipartimento di emergenza non poteva essere attribuito al trattamento farmacologico o a particolari caratteristiche dei pazienti all'ammissione in ospedale; tali parametri erano simili nei due gruppi. Come si può vedere nella Figura 2, il FEV₁ aumentava in maniera costante durante le tre ore di trattamento. Questo miglioramento costante non coincideva con gli aumenti di pressione effettuati durante le tre ore di trattamento. Come mostrato nella Figura 1, la maggior parte degli aumenti della pressione inspiratoria erano fatti durante i primi 30-60 minuti; in seguito, mentre il FEV₁ continuava a migliorare, le pressioni respiratorie non variavano significativamente. Sebbene il gruppo di ricercatori non potesse essere tenuto all'oscuro della randomizzazione, i pazienti ed i medici di guardia non erano a conoscenza di quale tipo di ventilazione, BPV o placebo, veniva utilizzata, aggiungendo validità ai nostri risultati.

Il meccanismo tramite il quale una ventilazione a pressione positiva applicata esternamente, nel nostro caso la BPV, eserciti il suo beneficio non è pienamente compreso. Studi precedenti hanno riportato aumenti del FEV₁ e del PEFR quando farmaci broncodilatatori venivano somministrati per aerosol attraverso un circuito per CPAP o BPV,^{26,27} ipotizzando che la pressione positiva applicata alle vie

aeree potesse far arrivare i broncodilatatori a livello di vie aeree più periferiche. Dato che nel nostro studio l'applicazione della BPV veniva interrotta ogni volta per somministrare i broncodilatatori attraverso un dispositivo di nebulizzazione di piccolo volume, la maggiore broncodilatazione ottenuta con l'aggiunta della BPV era indipendente da una migliore distribuzione del farmaco.

Abbiamo ipotizzato che l'effetto favorevole della BPV nei pazienti con asma acuto severo si eserciti attraverso vari meccanismi. Con la riduzione del carico ai muscoli respiratori affaticati i pazienti possono essere in grado di raggiungere più efficacemente la capacità polmonare totale; come conseguenza, il FEV₁ più alto può essere un riflesso dell'iniziare la manovra di espirazione forzata ad un volume polmonare più elevato rispetto ai pazienti del gruppo di controllo. Non abbiamo testato questa ipotesi per l'estrema difficoltà nel misurare la capacità polmonare totale in pazienti con ostruzione severa, ed anche perché le variazioni attese nella capacità polmonare totale sarebbero state minime. Altri possibili meccanismi sono rappresentati da un effetto broncodilatatore diretto, dal bilanciamento della PEEP intrinseca, dal reclutamento degli spazi alveolari collassati, da un miglioramento delle alterazioni del rapporto ventilazione-perfusione, e da una riduzione del lavoro respiratorio.

Sebbene lo studio fosse in cieco per i pazienti ed i medici di guardia e fosse controllato vs placebo, un limite dello studio stesso è che non siamo riusciti a realizzarlo in cieco anche per quanto riguardava il gruppo dei ricercatori. In conclusione, il supporto ventilatorio non invasivo sotto forma di BPV può rappresentare un'una terapia aggiuntiva in pazienti selezionati con asma acuto severo, può risolvere più rapidamente l'attacco di asma, migliorare la funzione respiratoria, e, di conseguenza, potrebbe evitare il ricovero ospedaliero.

BIBLIOGRAFIA

- Bott J, Carrol MP, Conway JH, et al. Randomized controlled trial of nasal ventilation in acute ventilation failure due to chronic obstructive airway disease. *Lancet* 1993; 341:1555-1557
- Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333:817-822
- Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998; 339:429-435
- Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, et al. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med* 1991; 325:1825-1830
- Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, et al. Noninvasive positive pressure ventilation via facemask: first-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1996; 109:179-193
- Keenan SP, Kernerman PD, Cook DJ, et al. Effect of noninvasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1997; 25:1685-1692
- Rasanen J, Heikkila J, Downs J, et al. Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol* 1985; 55:296-300
- Martin JG, Shore SA, Engel LA. Mechanical load and inspiratory muscle action during induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:455-460
- Cormier Y, Lecours R, Legris C. Mechanisms of hyperinflation in asthma. *Eur Respir J* 1990; 3:619-624
- Martin J, Powell E, Shore S, et al. The role of respiratory muscles in the hyperinflation of bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:441-447
- Buda AJ, Pinsky MR, Ingels NB Jr, et al. Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1979; 301:453-459
- Wagner PD, Hedenstierna G, Bylin G. Ventilation-perfusion inequality in chronic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:605-612
- Ferrer A, Roca J, Wagner PD, et al. Airway obstruction and ventilation-perfusion relationships in acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:579-584
- Wang CH, Lin HC, Huang TJ, et al. Differential effects of nasal continuous positive airway pressure on reversible or fixed upper and lower airway obstruction. *Eur Respir J* 1996; 9:952-959
- Martin JG, Shore S, Engel LA. Effect of continuous positive airway pressure on respiratory mechanics and pattern of breathing in induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:812-817
- Shivaram U, Donath J, Khan FA, et al. Effects of continuous positive airway pressure in acute asthma. *Respiration* 1987; 52:157-162
- Lin HC, Wang CH, Yang CT, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure on methacholine-induced bronchoconstriction. *Respir Med* 1995; 89:121-128
- Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994; 120:760-770
- Aldrich TK, Hendler JM, Vizioli LD, et al. Intrinsic positive end-expiratory pressure in ambulatory patients with airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:845-849
- American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107-1136
- Shivaram U, Miro AM, Cash ME, et al. Cardiopulmonary responses to continuous positive airway pressure in acute asthma. *J Crit Care* 1993; 8:87-92
- Leatherman JW, Ravenscraft SA. Low measured auto-positive end-expiratory pressure during mechanical ventilation of patients with severe asthma: hidden auto-positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 1996; 24:541-546
- Wilson BA, Jackson PJ, Evans J. Effects of positive end-expiratory pressure breathing on exercise-induced asthma. *Int J Sports Med* 1981; 2:27-30
- Broux R, Foidart G, Mendes P, et al. Use of PEEP in management of life-threatening status asthmaticus: a method for the recovery of appropriate ventilation-perfusion ratio. *Appl Cardiopulm Pathophysiol* 1991; 4:79-83
- Pollack CV Jr, Fleisch KB, Dowsey K. Treatment of acute bronchospasm with beta-adrenergic agonist aerosols delivered by a nasal BiPAP circuit. *Ann Emerg Med* 1995; 26:552-557
- Andersen JB, Klausen NO. A new mode of administration of nebulized bronchodilator in severe bronchospasm. *Eur J Respir Dis Suppl* 1982; 119:97-100
- Frischknecht-Christensen E, Norregaard O, Dahl R. Treatment of bronchial asthma with terbutaline inhaled by cone spacer combined with positive expiratory pressure mask. *Chest* 1991; 100:317-321
- Meduri GU, Cook TR, Turner RE, et al. Noninvasive positive pressure ventilation in status asthmaticus. *Chest* 1996; 110:767-774