

# Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Fizyolojik Etkileri ve Endikasyonları

Erdoğan Kunter

*Medipol Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul*

## GİRİŞ

Noninvaziv mekanik ventilasyon (NİV) solunumsal desteğin invaziv bir suni havayolu olmadan üst solunum yolu kullanılarak verilmesi şeklinde tarif edilebilir. NİV temel olarak invaziv mekanik ventilasyonla aynı amaca hizmet ederken hasta tarafından daha iyi tolere edilmekte ve trakeal entübasyonun olası komplikasyonlarından kaçınmayı sağlamaktadır. İnvaziv ventilasyonla karşılaştırıldığında nozokomiyal enfeksiyon riski ve ventilatörle ilişkili pnömoni riski azalmaktadır (1,2).

NİV'den beklenen başlıca faydalar; obstrüktif akciğer hastalıklarında alveolar ventilasyonun devamını sağlayarak pulmoner gaz değişimini normalleştirmek ve intrinsek PEEP ile mücadele etmek, kollabe olmuş alveolleri yeniden havalandırmak, solunum kaslarını destekleyerek solunum işini azaltmak ve restriktif akciğer hastalıklarında yeterli tidal volümü garanti etmek olarak özetlenebilir. Ancak NİV venöz geri dönüşün azalması, kardiyak outputun azalması ve sistemik hipoperfüzyon gibi olumsuzluklarda beraberinde getirebilmektedir (3-5). Diğer taraftan akciğer ödeminde ve konjestif kalp yetmezliğinde transmural basınç artışıyla ilişkili olarak sol ventrikülün önündeki afterloadun azalması nedeniyle kardiyak output artmaktadır. Bütün tedavi modalitelerinde olduğu gibi NİV uygulamalarında da amaç doğru endikasyonla, doğru zamanda, uygun donanımla ve ehil ellerde hastaların tedavi edilmeleridir. Kitabın başka bölümlerinde uygulama modları, arayüzleri ve özel durumlarda NİV uygulamaları ayrıca ele alınmış olup, NİV uygulamalarının fizyolojik etkileri ve endikasyonları aşağıda özetlenmeye çalışılacaktır.

## FİZYOLOJİK ETKİLER

Solunum sisteminin diğer organların fonksiyonunu bozacak ve hayatı tehdit edecek şekilde gaz değişimi fonksiyonunu yerine getirememesi durumu "solunum yetmezli-

ği" olarak tanımlanabilir. Solunum sistemi gaz değişiminden sorumlu olan akciğerler ve ventilasyonu sağlayan solunum pompası olarak iki fonksiyonel mekanizmadan oluşmaktadır Solunum yetmezliğinde NİV uygulamasının başlıca iki etkisi bulunmaktadır (6);

1. Ventilasyonu düzeltir ve solunum işini azaltır.
2. Transpulmoner basıncı arttırarak ekspiryum sonu akciğer volümünü arttırırken uygulanan PEEP kaybolan alveolar boşluğun tekrar kazanılmasını sağlar.

Solunum yetmezliği ya primer olarak oksijenizasyonu bozarak hipoksemiye neden olur ya da ventilasyon bozulur ve hipoksinin yanında hiperkapni de gelişir. Hipoksemik solunum yetmezliğinde dört patofizyolojik mekanizma söz konusudur (7);

1. Difüzyonun bozulması,
2. Sant gelişmesi,
3. Ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu,
4. Hipoventilasyon.

İlk üç mekanizma primer olarak hipoksiye neden olurken hiperkapni gelişmez, fakat hipoventilasyon hem hipoksi hem de hiperkapniye neden olur. Hipoventilasyona bağlı hiperkapnik solunum yetmezliği gelişmesi için ya solunumsal güdüleme (ventilatory drive) azalmıştır ya da solunum sistemi üzerine solunum kaslarının yetemeyeceği kadar fazla iş yüklenmiştir. Solunum yetmezliği haftalar ve aylar içinde gelişmişse kronik, saatler ve günler içinde tablo kötüleşmişse akut olarak tanımlanır. Akut solunum yetmezliği daha öncesinde altta yatan bir solunum sistemi hastalığı olmaksızın gelişebileceği gibi kronik solunum yetmezliği zemininde de gelişebilir. Kronik hiperkapnik solunum yemezliğinde fazla CO<sub>2</sub> böbrekler tarafından tutulan bikarbonat ile tamponlanır. Ancak hastanın klinik durumunda ani bir kötüleşme olduğunda böbrekler daha fazla HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> tutarak tamponlamak için yeterli zaman bulamaz ve kronik zemin üzerinde akut solunum yetmezliği gelişir (acute on chronic) (7). Kronik hiperkapnik solunum yetmezliğinde olan bir hastada havayolu direncinde görülen artışla birlikte hiperinflasyon ve hava hapsi de gelişir (oto-PEEP). Böylece akciğerin kompliyansı azalarak solunum işinin daha da artmasına ve solunum kaslarının yorulmasına neden olur. Solunum kaslarının yorulması tidal volümün azalmasına yol açar ve sonuçta solunum yetmezliği tablosu ortaya çıkar (7). Oto-PEEP veya başka bir ifadeyle intrensek PEEP ekspiryum sonunda yeni inspirasyon başlamadan hemen önce alveol içindeki basıncın hala pozitif kalması olarak tarif edilebilir. Oto-PEEP, ekspiratuvar hava akımı henüz sonlanmamışken yeni bir inspirasyonun başlaması olarak da ifade edilebilir (8). Bu duruma özellikle obstrüktif akciğer hastalıklarında alveolar ventilasyonun tüm akciğer alanlarında homojen olmaması, küçük hava yollarında izlenen obstrüktif paternin bazı alanlarda daha fazla bazı alanlarda nispeten daha hafif olması gibi nedenlerle bozulan

solunum fizyolojisi neden olmaktadır. Daralmış hava yolu inspiyumda normal şekilde genişleyemediği gibi ekspiryum sırasında daha erken ve yeterli hava çıkışına izin vermeyecek şekilde fazla daraldığı için alveol içinde fazla hava kalmakta ve bu durum tekrarlayan şekilde intra-alveolar hava hapsinin doğurduğu artmış hacim ve basınç, akımı kısıtlanmış olan hava yolunun basıncıyla bir denge kurulana kadar devam etmektedir. Elbette bu şekilde ortaya çıkan hava hapsi ve yüksek intrinsek PEEP alveolar ventilasyonu bozmakta sağlıklı gaz değişimi olamamaktadır. NİV uygulamalarında, hava yolu basıncının oto-PEEP basıncının üzerinde kalmasını sağlayacak şekilde ayarlanan pozitif basınç sayesinde, ekspiryum sonunda distal havayollarının alveollerden önce kollabe olması önlenerek hava hapsinin önüne geçilir. Bu arada mevcut hava hapsi gelişmiş alanların da ekspiryumuna izin verilerek düzelmesi mümkün olur. Gerek sağlanan inspiratuvar basınç desteğinin etkisi gerekse intrinsek PEEP'in dengelenmesi sayesinde solunum işinde anlamlı bir azalma sağlanır. Solunum işinin azalması özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı ekzaserbasyonunda ve akut solunum yetmezliğinde büyük önem taşımaktadır (9-11).

NİV özellikle inspiratuvar eforu azaltarak solunum işini azaltmaktadır. Yapılan çalışmalarda solunum işindeki artış veya azalışı takip etmek amacıyla genellikle özefagiyal basınç değişiklikleri (Pes) ve transdiyafragmatik basınç (Pdi) değişiklikleri ölçülmüştür. NİV uygulanan çok geniş spektrumlu ve farklı ciddiyet derecesindeki kronik pulmoner hastalık gruplarının hepsinde de solunum işinde azalma sağlandığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda Pes 8-15 cmH<sub>2</sub>O (%50-76), Pdi ise 5-10 cmH<sub>2</sub>O (%42-62) azalma göstermiştir (12-21). Bu çalışmalarda ele alınan hastalık grupları içinde obstrüktif hastalıklar önemli bir yer tutmakla birlikte restriktif hastalıklar, obezite-hipoventilasyon sendromu, akut kardiyojenik pulmoner ödem gibi değişik gruplarda yer almaktadır. Solunum işinin azalmasına katkı sağlayan bir etken de akciğerin dinamik kompliyansının artmasıdır. NİV'in KOAH hastalarında, morbid obezitede ve restriktif göğüs duvarı hastalıklarında akciğer dinamik kompliyansını %17-50 arttırdığı gösterilmiştir (20,22,23).

Tidal volümün azalıp solunum frekansının artması solunum yetmezliğine götüren başlıca mekanizmalardandır. NİV ile solunum işinin azalması hem tidal volümün yeterli düzeye yükselmesine hem de solunum hızının normale dönmesine yardımcı olmaktadır. Yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki solunum işinin azalmasıyla tidal volümde yaklaşık 230 mL (%47) artış olmaktadır (9,16,17,24-27). Yayınlar arasında farklılıklar olmakla birlikte etkili NİV sonucunda solunum hızında elde edilen düşüş yaklaşık 6/dakika solunum (%22) olarak bildirilmektedir (9,10,13,15,16,28,29).

NİV ile kronik akciğer hastalıklarında erken ve geç dönemde gaz değişiminde anlamlı iyileşme elde edilmektedir. Yapılan çalışmaların hasta profili, hastalığın ciddiyeti, uygulanan NİV metodu gibi yönlerden farklılıkları olmakla birlikte akut uygulamalarda ortalama olarak arteriyel kan pH değerinde 0.06 artış, PaCO<sub>2</sub> değerinde 9 mmHg düşüş, PaO<sub>2</sub> değerinde 8 mmHg artış bildirilmektedir (25,28,30-33). Winck JC ve ark.

kronik solunum yetmezliğinde beş gece uygulanan nazal PAV (proportional assist ventilation) uygulaması ile PSV (pressure support ventilation) uygulamasını karşılaştırarak hasta toleransını ve fizyolojik etkileri araştırmışlardır. Sonuç olarak her iki yönteminde gündüz hiperkapnisini ve nokturnal desatürasyonu düzeltmede etkin olduğunu bildirmişlerdir (34).

NİV akut hipoksemik solunum yetmezliğinde de oksijenizasyonu arttırmakta, solunum işini azaltarak dispneyi azaltmaktadır. Ancak akut hipoksemik solunum yetmezliği hastalarında NİV başarısızlığı oranları obstrüktif hiperkapnik hastalara göre daha yüksek olduğundan uygun hasta seçimi yapılmalı ve hasta yakın monitöze edilerek NİV başarısızlığı halinde hızla entübasyonu çok önemlidir. Akut hipoksemik solunum yetmezliğinde NİV uygulamaları giderek daha fazla kullanılmaktadır. Modern NİV cihazları klasik invaziv mekanik ventilatörlere yakın yüksek oksijen konsantrasyonları sağlayabilmekte ve istenen konsantrasyonun doğru ayarlanmasına imkân vermektedirler. Uygulanan CPAP, PEEP gibi görev yaparak alveollerin kollabe olmasını önlemekte, kollabe olmuş alveollerin tekrar açılmasını sağlamaktadır. Böylece fonksiyonel rezidüel kapasite artmakta ve akciğerler daha uniform hale gelmektedir. CPAP pulmoner kapillerlerle alveoller arasındaki basınç gradiyentini azaltarak akciğerlerdeki ekstrasvasküler sıvı miktarını azaltmaktadır (35).

NİV uygulamalarının hemodinamik etkileri sağlıklı normal kişilerde ve çeşitli hastalık durumlarında altta yatan patofizyolojik mekanizmalarla ilişkili olarak büyük farklılıklar göstermektedir. Ayrıca, PEEP uygulanıp uygulanmaması, kullanılan maske tipi gibi faktörler de etkili olmaktadır. Bir çalışmada sağlıklı normal kişilere 3-20 cmH<sub>2</sub>O basınç aralıklarında CPAP uygulandığında basınç ile ilişkili olarak kardiyak indeksin azaldığı (%19-23) bu düşüşün basınç 15 cmH<sub>2</sub>O düzeyinin üstüne çıktığında önemli boyuta ulaştığı bildirilmiştir (36). Benzer şekilde Philip-Joe ve ark. normal kontrol vakalarında uygulanan 10 cmH<sub>2</sub>O CPAP tedavisinin ve 15/10 cmH<sub>2</sub>O BiPAP tedavisinin kardiyak out-putu %19 azalttığını fakat sistemik kan basıncının değişmediğini göstermişlerdir (37).

KOAH atak nedeniyle 12 cmH<sub>2</sub>O basınç desteği ve 3 cmH<sub>2</sub>O PEEP uygulanan hasta grubunu inceleyen bir çalışmada kardiyak output (%13), sistemik oksijen dağılımı (%8) ve oksijen tüketiminde (%9) anlamlı bir azalma, pulmoner arter ortalama basıncında küçük ama anlamlı bir azalma (%8) saptanmıştır (31).

Diğer taraftan akciğer veya karaciğer transplantasyonu sonrasında akut solunum yetmezliği gelişen hastalarda uygulanan NİV anlamlı bir hemodinamik değişikliğe neden olmamıştır (38). Bu hasta grubunda akciğer kompliyansının azalmış olması nedeniyle pozitif havayolu basıncının pleval boşluğa iletilmesinin engellendiği düşünülmüştür.

Konjestif kalp yetmezliği olgularında ise NİV tedavisi kardiyak fonksiyonlar üzerine daha olumlu etki göstermektedir. Baratz ve ark. dekompanze konjestif kalp yetmezliği hastalarına nazal CPAP uygulayarak etkilerini araştırmışlardır. Ortalama 12 cmH<sub>2</sub>O

basıncında CPAP uygulanan hastaların yarısından fazlasında kardiyak indeks (%16), sistemik oksijen dağılımı (%19) ve oksijen tüketimi (%30) anlamlı şekilde artmıştır (39). Burada elde edilen pozitif plevra basıncının, sol ventrikül afterload'unu azaltarak kardiyak fonksiyonu iyileştirdiği düşünülmüştür. Diğer bir anlatımla NİV kalbe venöz dönüşü azaltarak sol ventrikül üzerine binen yükü azaltmakta, böylece kalp daha rahat çalışabilmektedir. Kısaca ifade etmek gerekirse kalp normal ise uygulanan PEEP kardiyak fonksiyonu azaltmakta ama kalbin artmış preload problemi varsa PEEP kardiyak fonksiyonu iyileştirmektedir.

## NİV Endikasyonları

Solunum yetmezliğinde tablonun ciddiyeti altta yatan patoloji ve daha birçok faktör gözönünde bulundurularak NİV uygulamasının gerekli olup olmadığına karar verilmektedir. Ancak asıl önemli nokta mutlak şekilde acil olarak invaziv mekanik ventilasyonun yani entübasyonun gerekli olduğu durumlarda ve kontrendikasyon mevcut olduğunda NİV denenmesinin doğru olmayacağıdır. Dünyanın birçok yerinden ulusal ve uluslararası derneklerin katılımıyla gerçekleşen bir konsensus toplantısında bu durumlar aşağıdaki şekilde tanımlanmış olup halen kabul görmektedir (40);

- Hava yolunu koruyamayacak ve sekresyonları temizleyemeyecek kadar bozulmuş kooperasyon,
- Ciddi bilinç kaybı,
- Yüksek aspirasyon riski,
- Akut ve hayatı tehdit edecek şekilde solunum dışında başka bir organ yetmezliği,
- Yüz cerrahisi, travması veya deformitesi,
- Hastanın uzun süreli mekanik ventilasyona bağlı kalacağına öngörülmesi,
- Yakın zamanda özefagiyal anastomoz yapılmış olması,
- Kardiyak veya solunumsal arrest durumu.

Ayrıca, bazı durumlarda kesin kontrendikasyon olmasa bile NİV'in başarısız olma ihtimali yüksektir. Bu durumların bilinmesi entübasyonun gereksiz şekilde ertelenmesini, morbidite ve morbiditenin artmasını önleyecektir. Bu durumlar genel olarak şunlardır;

- Pnömoni,
- Aşırı sekresyon,
- Gram-negatif basil kolonizasyonu (örneğin; *Pseudomonas aeruginosa*),
- Düşük vücut kitle indeksi,
- Genel durum bozukluğu,

- Yüksek APACHE II skoru,
- Bilinç durumunun bozuk olması,
- NİV başlamadan önce çok düşük pH,
- Başlangıçta başarılı olup sonradan durumun bozulması,
- Maske kaçığının minimize edilememesi,
- NİV cihazıyla uyum sağlayamama veya tolere edememe.

Şuur bulanıklığı bir kontrendikasyon olmakla birlikte eğer bu durum hiperkapniye bağlı gibi görünüyorsa ve başka bir etken düşünülüyorsa bu grup hastalarda NİV denenebilir ancak etkili bir tedavi yaklaşımıyla bir-iki saat içinde şuur durumunda iyileşme olmadığı takdirde hasta derhal entübe edilmelidir (41,42). Kardiyojenik pulmoner ödem ve akut hiperkapnik solunum yetmezliği dışında bir nedenle başlanan NİV uygulamasının başarısız olması halinde mortalite artmaktadır. Dolayısıyla bu iki durum dışındaki tablolarda invaziv mekanik ventilasyon endikasyonu olup olmadığı daha dikkatle değerlendirilmelidir. Bu nedenle NİV'in başarısız olacağını zamanında tespit etmek önem taşımaktadır. Erken dönemde NİV başarısızlığının göstergeleri şunlardır (6);

- PaCO<sub>2</sub>, solunum frekansı, kalp hızı ve dispnede artma olması,
- pH, tidal volüm, oksijenizasyonda azalma ve bilinç durumunda kötüleşme.

NİV endikasyonları cihazların mekanik özelliklerinin, yazılım alt yapılarının, modların ve maske arayüzlerinin gelişmesine paralel olarak giderek artmaktadır. Bu endikasyonlar genel olarak akut solunum yetmezliğine yol açan durumlarda NİV, kronik solunum yetmezliğine yol açan durumlarda NİV, entübasyonu engellemeye yönelik NİV, ekstübasyonu kolaylaştırmaya yönelik NİV, nokturnal NİV, evde uzun süreli NİV gibi başlıklar altında ele alınabilir. Bu konu başlıkları altında yer alan klinik durumlar ve hastalıklar kanıt derecelerine göre gruplandırıldığında; ciddi KOAH, weaning sürecinde KOAH ve akut kardiyojenik pulmoner ödem gibi tablolarda NİV uygulama endikasyonunu destekleyen çok sayıda kontrollü çalışmaya dayanan kuvvetli kanıtlar mevcuttur. Astım, kistik fibrozis, postoperatif solunum yetmezliği, ekstübasyon başarısızlığı ve entübe edilmek istenmeyen hasta gruplarında ise orta derecede kuvvetli kanıtlar mevcuttur. ARDS, üst havayolu obstrüksiyonu, travma hastaları ve obezite hipoventilasyon sendromu gibi durumlarda ise endikasyon kanıtları zayıftır. Bu konular ilgili bölümlerde ayrıntılı şekilde ele alınacaktır. Bu nedenle burada, çok sayıda kontrollü çalışmalarla ortaya konmuş kanıt derecesi kuvvetli bazı endikasyonlardan bahsetmekle yetinilecektir.

NİV uygulamasının sağladığı yararlar en belirgin olarak KOAH'a bağlı akut hiperkapnik asidoz tablosunda gösterilmiştir. Bu hasta grubunda hiperkapni düzelmiş, mortalite azalmış, entübasyon ihtiyacı azalmış ve hastanede kalış süresi kısalmıştır. Fakat hafif

atak tablosundaki kronik obstrüktif akciğer hastalığı tablosunda uygulanan NİV aynı derecede başarılı olmamakta ve hastaların tedaviyi tolere etme oranları da azalmaktadır (43).

Giriş bölümünde NİV uygulamasının kardiyovasküler sistem üzerine olan olumlu ve olumsuz etkilerinden söz edilmişti. Kardiyojenik pulmoner ödem hastalarında uygulanan NİV ile entübasyon oranlarının düştüğü, kalp hızının, dispne derecesinin, hiperkapninin ve asidozun düzeldiğini gösteren çok sayıda randomize çalışma ve meta-analiz bulunmaktadır (44,45). Son yıllarda yapılan 2916 kardiyojenik pulmoner ödem hastasına ait verilerin incelendiği 32 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde NİV uygulamasıyla standart medikal tedavi karşılaştırılmış ve hem CPAP hem de BiPAP destek tedavinin hastane mortalitesini anlamlı şekilde azaldığı bildirilmiştir (46).

NİV endikasyonlarından biri de zor veya uzamış weaning durumlarında ekstübasyonu kolaylaştırmak amacıyla kullanımudur. Kronik hava yolu obstrüksiyonu bulunan hastalar özellikle hiperkapnik respiratuvar asidoz tablosu da eşlik ediyorsa zor veya uzamış weaning riski taşımaktadırlar. Amaç bu hastaların erken ekstübasyonu, hastanede kalış süresinin ve komplikasyon oranlarının azaltılması, surviyi uzatması olduğunda NİV anlamlı bir iyileşme sağlamaktadır.

Hipoksemik solunum yetmezliği hastalarında uygulanan NİV ile ilgili sonuçlar arasında çelişkiler bulunmaktadır, ancak spesifik hasta grupları ele alındığında daha net sonuçlar bildirilmektedir. Farklı etyolojilere bağlı akut hipoksemik solunum yetmezliği olgularını içeren bir çalışmada tek başına standart tedaviyle karşılaştırıldığında standart tedaviyle birlikte NİV uygulamasının yoğun bakım mortalitesini ve entübasyon oranlarını azalttığı gösterilmiş olup, bu olumlu etki pnömoni tanılı alt grup hastalarda çok daha anlamlı bulunmuştur (47).

## Sonuç

Konumuzla ilgili altı çizilmesi gereken noktalar şöyle özetlenebilir. Hafif ve orta derecede asidozun eşlik ettiği, akut KOAH atağa bağlı olarak gelişen akut hiperkapnik solunum yetmezliğinde NİV ilk seçilecek tedavi yöntemidir. Diğer taraftan, hipoksemik solunum yetmezliğinde uygulanan NİV hiperkapnik solunum yetmezliğine göre çok daha fazla başarısızlık riski taşımaktadır. Hipoksemik solunum yetmezliğinde NİV, sadece sağlık ekibi bu konuda çok tecrübeliyse ve vital bulgular çok yakından takip edilebilecekse düşünülmelidir. Akut solunum yetmezliğinde NİV uygulamasının başarı veya başarısızlığını monitörize etmek için arter kan gazları, solunum frekansı, hemodinamik durum, dispne derecesi ve mental durum iyi izlenmelidir. Tedaviye cevabı değerlendirmek için NİV başladıktan bir-iki saat sonra klinik semptomlar ve yukarıda söz edilen diğer parametreler dikkate alınmalıdır. Geriye dönüşü olmayan olumsuzluklar yaşanmadan önce NİV başarısızlığının ön görülerek hastanın entübe edilmesi hayati öneme sahiptir.

**KAYNAKLAR**

1. Guérin C, Girard R, Chemorin C, et al. Facial mask noninvasive mechanical ventilation reduces the incidence of nosocomial pneumonia. A prospective epidemiological survey from a single ICU. *Intensive Care Med* 1997; 23:1024-1032.
2. Hess DR. Noninvasive positive-pressure ventilation and ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2005;50: 924-929.
3. Colgan FJ, Barrow RE, Fanning GL. Constant positive-pressure breathing and cardiorespiratory function. *Anesthesiology* 1971;34:145-151.
4. Colgan FJ, Barrow RE, Marocco PP. The cardiorespiratory effects of constant and intermittent positive-pressure ventilation. *Anesthesiology* 1972;36(5):444-448.
5. Morgan BC, Martin WE, Hornbein TF, et al. Hemodynamic effects of intermittent positive pressure respiration. *Anesthesiology* 1966;27(5):584-590.
6. Schönhofer B. Starting and stopping acute NIV: when and why? In: Simonds AK, ed. *ERS Practical Handbook of Noninvasive Ventilation*, Sheffield, UK: Latimer Trend; 2015: 102-110.
7. Duiverman ML, Wijkstra PJ. Patients with acute-on-chronic hypercapnic respiratory failure due to non-COPD obstructive lung disease and interstitial disorders. In: Simonds AK, ed. *ERS Practical Handbook of Noninvasive Ventilation*, Sheffield, UK: Latimer Trend; 2015: 60-66.
8. Pepe PE, Marini JJ. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 166-170.
9. Appendini L, Patessio A, Zanaboni S, et al. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(5): 1069-76.
10. Ambrosino N, Nava S, Bertone P, et al. Physiologic evaluation of pressure support ventilation by nasal mask in patients with COPD. *Chest* 1992;101(2):385-391.
11. Renston JP, DiMarco AF, Supinski GS. Respiratory muscle rest using nasal BiPAP ventilation in patients with stable severe COPD. *Chest* 1994;105(4):1053-1060.
12. Elliott MW, Aquilina R, Green M, et al. A comparison of different modes of noninvasive ventilatory support: effects on ventilation and inspiratory muscle effort. *Anaesthesia* 1994;49(4):279-283.
13. Girault C, Richard J-C, Chevron V, et al. Comparative physiologic effects of noninvasive assist-control and pressure support ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1997;111(6):1639-1648.
14. Porta R, Vitacca M, Clini E, Ambrosino N. Physiological effects of posture on mask ventilation in awake stable chronic hypercapnic COPD patients. *Eur Respir J* 1999;14(3):517-522.
15. Wysocki M, Richard JC, Meshaka P. Noninvasive proportional assist ventilation compared with noninvasive pressure support ventilation in hypercapnic acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2002;30(2):323-329.
16. Brochard L, Isabey D, Piquet J, et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive disease by inspiratory assistance with a face mask. *N Engl J Med* 1990;323(22):1523-1530.
17. 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(1):143-150.
18. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, et al. Randomized prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(6):1799-1806.



19. Sarullo FM, D'Alfonso G, Brusca I, et al. Efficacy and safety of pressure support noninvasive positive pressure ventilation therapy in acute cardiogenic pulmonary edema. *Monaldi Arch Chest Dis* 2004;62(1):7-11.
20. Poggi R, Appendini L, Polese G, et al. Noninvasive proportional assist ventilation and pressure support ventilation during arm elevation in patients with chronic respiratory failure: a preliminary, physiologic study. *Respir Med* 2006;100(6):972-979.
21. Toussaint M, Soudan P, Kinnear W. Effect of noninvasive ventilation on respiratory muscle loading and endurance in Duchenne patients. *Thorax* 2008;63(5):430-434.
22. Polese G, Vitacca M, Bianchi L, et al. Nasal proportional assist ventilation unloads the inspiratory muscles of stable patients with hypercapnia due to COPD. *Eur Respir J* 2000; 16(3):491-498.
23. Porta R, Appendini L, Vitacca M, et al. Mask proportional assist vs. pressure support ventilation in patients in clinically stable condition with chronic ventilatory failure. *Chest* 2002;122(2):479-488.
24. Vitacca M, Bianchi L, Zanotti E, et al. Assessment of physiologic variables and subjective comfort under different levels of pressure support ventilation. *Chest* 2004; 126(3):851-859.
25. Priniakakis G, Delmastro M, Carlucci A, et al. Effect of varying the pressurization rate during noninvasive pressure support ventilation. *Eur Respir J* 2004;23(2):314-320.
26. Wysocki M, Meshaka P, Richard J-C, Similowski T. Proportional assist ventilation compared with pressure-support ventilation during exercise in volunteers with external thoracic restriction. *Crit Care Med* 2004;32(2):409-414.
27. O'Donoghue FJ, Catcheside PG, et al. Effect of CPAP on intrinsic PEEP, inspiratory effort, and lung volume in severe stable COPD. *Thorax* 2002;57(6):533-539.
28. Navalesi P, Fanfulla F, et al. Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med* 2000;28(6):1785-1790.
29. Vitacca M, Nava S, Confalonieri M, et al. The appropriate setting of noninvasive pressure support ventilation in stable COPD patients. *Chest* 2000;118(5):1286-1293.
30. Ambrosino N, Nava S, Torbiki 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(5):523-528.
31. Diaz O, Iglesia R, Ferrer M, et al. Effects of noninvasive ventilation on pulmonary gas exchange and hemodynamics during acute hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(6):1840-1845.
32. L'Her E, Deye N, Lellouche F, et al. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(9):1112-1118.
33. Thys F, Roeseler J, Reynaert M, et al. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Eur Respir J* 2002;20(3):545-555.
34. Winck JC, Vitacca M, Morais A, et al. Tolerance and physiologic effects of nocturnal mask pressure support vs. proportional assist ventilation in chronic ventilatory failure. *Chest* 2004;126(2):382-388.
35. Theerawit P, Sutherland Y, Pelosi Y. The patient with acute hypoxaemic respiratory failure excluding pulmonary oedema. In: Simonds AK, ed. *ERS Practical Handbook of Noninvasive Ventilation*, Sheffield, UK: Latimer Trend; 2015: 67-71.
36. Valipour A, Schneider F, Kossler W, et al. Heart rate variability and spontaneous baroflex sequences in supine healthy volunteers subjected to nasal positive airway pressure. *J Appl Physiol* 2005;99(6):2137-2143.

37. Philip-Joe't FF, Paganelli FF, Dutau HL, Saadjian AY. Hemodynamic effects of Bilevel nasal positive airway pressure ventilation in patients with heart failure. *Respiration* 1999;66(2):136-143.
38. Kilger E, Briegel J, Haller M, et al. Effects of noninvasive positive pressure ventilatory support in non-COPD patients with acute respiratory insufficiency after early extubation. *Intensive Care Med* 1999;25(12):1374-1380.
39. Baratz DM, Westbrook PR, Shah PK, Mohsenifar Z. Effect of nasal continuous positive pressure on cardiac output and oxygen delivery in patients with congestive heart failure. *Chest* 1992;102(5):1397-1401.
40. Organized jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Société de Réanimation de Langue Française, and approved by ATS Board of Directors, December 2000. *International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute Respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:283-291.
41. Díaz GG, Alcaraz AC, Talavera JC, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation to treat hypercapnic coma secondary to respiratory failure. *Chest* 2005; 127:952-960.
42. Scala R, Naldi M, Archinucci I, et al. Noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute exacerbations of COPD and varying levels of consciousness. *Chest* 2005; 128:1657-1666.
43. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med* 2003; 138:861-870.
44. Masip J, Roque M, Sánchez B, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2005; 294:3124-3130.
45. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, et al. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med* 2010; 152:590-600.
46. Vital FM, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NIV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD005351.
47. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, et al. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1438-1444.