

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Akut Alevlenmede Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Kullanımı

Fatma Yıldırım

*SBÜ, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara*

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) çoğunlukla sigaraya bağlı ortaya çıkan, progresif, parsiyel geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu ve akciğer hiperinflasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Bunun yanı sıra sistemik bulguları ve değişen sıklık ve ciddiyette alevlenmelerle karakterizedir. Akut alevlenme nefes darlığında, öksürük ve balgamda sürekli artış ve kötüleşme ile seyreden mevcut ilaç kullanımının arttığı ya da ek medikasyonlara gerek duyulan bir durumdur (1). Akut alevlenmelerin yönetimi KOAH hastalarında yapılan sağlık harcamalarının büyük bir kısmını oluşturur. Bunun yanı sıra alevlenmeler hastanede kalış süresini ve mortaliteyi artırır (2). Akut alevlenmelerin konvansiyonel yönetimi oksijen tedavisi, alevlenmeye sebep olan altta yatan nedenin tedavi edilmesi ve havayolu direncini azaltmak için bronkodilatör ile anti-inflamatuvar ilaçlar ve antibiyotik tedavisinden oluşur. Oksijen tedavisinin fizyolojik yararı hipoksemiden kaynaklanan pulmoner vazokonstrüksiyonu azaltması, pulmoner arter basıncını düşürmesi, bu şekilde sağ kalbin gerilimi azaltarak kardiyak iskemiyi önlemesidir. KOAH hastalarında oksijen desteği hiperkapniyi ağırlaştırabilir, bu konuda alveoler ölü boşluğu artırması dominant rol oynamakla birlikte ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğunu artırır. Standard tedavi ile bu etkileri ortadan kaldırmak mümkün olmayabilir, entübasyon gerekebilir ve invaziv mekanik ventilasyonun KOAH hastalarında birçok yan etki ve komplikasyonları mevcuttur. NİV'in KOAH hastalarında hastane kökenli pnömoni (entübe hastalarla karşılaştırıldığında), entübasyon oranını ve mortaliteyi azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (3-6).

Şimdiye kadar yapılmış çalışmaların kanıt düzeylerine bakıldığında KOAH akut alevlenmeye bağlı hiperkapnik solunum yetmezliğinde olan hastalar NİV'den en fazla fayda

gören hasta gruplarından biridir. İki temel durumda KOAH hastalarına NİV uygulanmaktadır: Birinci alevlenme nedeniyle hiperkapnik solunum yetmezliği gelişmesi durumunda, ikincisi KOAH atak nedeniyle entübe olan hastalarda weaning stratejisi olarak.

I. Akut alevlenmede Hiperkapnik Solunum Yetmezliğinde NİV Kullanımı

Son 20 yıldır, alevlenme nedeniyle hastaneye yatışı gereken KOAH hastalarında NİV kullanım oranı hızla artmıştır. NİV hastanın üst solunum yollarına maske ile pozitif basınçlı hava yollamak şartıyla uygulanır ve alevlenme nedeniyle hiperkapnik solunum yetmezliğindeki (Tip II solunum yetmezliği) KOAH hastalarını invaziv mekanik ventilasyonun birçok komplikasyonundan koruyan faydalı bir uygulamadır. "Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)" tarafından da her alevlenme nedeniyle dekompanze KOAH hastasında kontrendikasyon olmadığı sürece NİV güçlü kanıt düzeyinde ilk tedavi seçenekleri arasında önerilmektedir (7).

Hastalığın seyrindeki önemli bir nokta inspirasyon zamanının kısalmasıdır. Bu durum total akciğer kapasitesinin (TAK) azalması ve solunum sayısının artması ile sonuçlanır. Solunum eforunun bir göstergesi olan kasların basınç zaman ürünü (pressure-time product) normalde 100 cmH₂O/dakika olması gerekirken, KOAH akut atak hastalarında bu değer 200'ün üstüne çıkar. Hava yolu obstrüksiyonu nedeniyle ekspiryum süresinin uzamasına rağmen, alveolar boşalma yavaşladığından, ekspiryum tamamlanamadan yeni bir inspiryum başlar. Bu süreç normalde ekspiryum sırasında sıfır olması gereken toplam hava yolu basıncının, pozitif olması ile sonuçlanır. Bu duruma intrinsek PEEP (Intrinsic Positive End Expiratory Pressure: Pozitif ekspiryum sonu basıncı) veya oto-PEEP denilmektedir. İntrensek PEEP bu hastalarda çoğu zaman 3-5 cmH₂O gibi bir değere yükselmektedir (8). Hastalığın yönetimi özellikle alevlenme dönemlerinde TAK artırma ve sonucunda alveoler ventilasyonu artırma, solunum sayısını azaltma ve bu şekilde bozulmuş solunum fizyolojisini düzeltmeyi amaçlar (9). NİV uygulaması ile solunum iş yükü %30-70, transdiyafragmatik basınç %50-75, diyafragmatik EMG sonuçları %20-90 ve dispne skoru %30-65 oranlarında azaltılabilir (10,11).

KOAH akut alevlenme nedeniyle hiperkapnik ASY'de olan hastalarda NİV başarı oranı %60-95 arasındadır (12-15). Bu demektir ki başarısızlık %5'ten %40'a kadar çıkabilmektedir. Bu nedenle NİV uygularken KOAH hastaları NİV başarısızlığı için yakın takip edilmelidir. Tüm hastalara nabız, solunum sayısı, oksijen satürasyonu (SpO₂), noninvaziv kan basıncı takibi yapılmalıdır. NİV başlangıcında, birinci ve ilerleyen saatlerde kontrol arteriyel kan gazları alınmalıdır. NİV'e devam edip edilmeyeceği dikkatlice karar verilmelidir. Birinci saatin sonunda hastanın solunum sayısında azalma, solunum sıkıntısında (yardımcı solunum kaslarının kullanımı, interkostal çekilme, abdominal paradoks solunum) azalma, arteriyel kan gazlarında düzelme (pH ve PaO₂'de yükselme, PaCO₂'de düşme), taşikardide azalma olmazsa vakit kaybedilmeden invaziv mekanik ventilasyon düşünülmelidir. Entübasyonun geciktirilmesinin de negatif sonuçlara yol açtığı gösterilmiştir (16,17).

I. a. Başlangıç NİV ayarları: Inspiratuvar pozitif havayolu basıncı (İPAP ya da PS) 10 cmH₂O ve ekspiratuvar pozitif havayolu basıncı (EPAP ya da PEEP) 4 cmH₂O ile başlanır. Havayolu basınçları hastanın solunum eforuna ve arteriyel kan gazı değerlerine göre 2-5 cmH₂O artırılması ortalama her 10 dakikada 5 cmH₂O artırılır. Maksimum havayolu basınçlarının İPAP için 20 cmH₂O, hastanın intrinsik PEEP düzeyini yenecek düzeyde PEEP uygulaması önerilmesine rağmen EPAP için 8 cmH₂O geçmemesi önerilir (18). Birçok sistematik derleme ve metanalizde belirtilmektedir ki NİV modları arasında klinik sonuçlar açısından fark yoktur, yoğun bakımdaki mevcut modlar ve merkezin en deneyimli olduğu modun kullanılması önerilmektedir (19).

I. b. NİV uygulama süresi: Akut solunum yetmezliğinin ilk zamanlarında, ilk gün 24 saate yakın NİV uygulaması, daha sonra hastanın klinik ve kan gazı değerlerine göre bu sürenin azaltılması ve en az beş saat/gün şeklinde uygulanması önerilmektedir (20). Hilbert ve ark. hiperkapnik ASY'li 30 hastada NİV'i sürekli uygulamak yerine her dört saatte olacak şekilde aralıklı uygulamışlardır ve %80 başarı elde etmişlerdir (21). Plant ve ark. NİV'i tüm hastalarına ilk üç gün boyunca günde en az 12 saat olacak şekilde uygulamışlardır ve %95 başarı bildirmişlerdir (21,22). Çelikel ve ark., daha önceki çalışmalarda gibi hastada klinik yanıt alana ve arteriyel kan gazlarında düzelme olana kadar NİV'yi sürekli uygulamışlardır (ortalama 26.7±16.1 saat) ve %93.4 başarı oranı elde etmişlerdir (5). Yine ülkemizden yapılan Uzun ve ark.'nın çalışmasında NİV başarılı olunan grupta ilk 24 saatte gündüz 5.7±2.6 saat, gece 7.7±2.6 saat uygulanmıştır. Bu çalışmada olguların ASY'den çıkmaları için toplamda ortalama 7.4±5.0 gün NİV uygulanması gerekmiştir (23). Yapılan çalışmalarda, NİV uygulama süresi 4 ile 15 gün arasında değişmektedir (24).

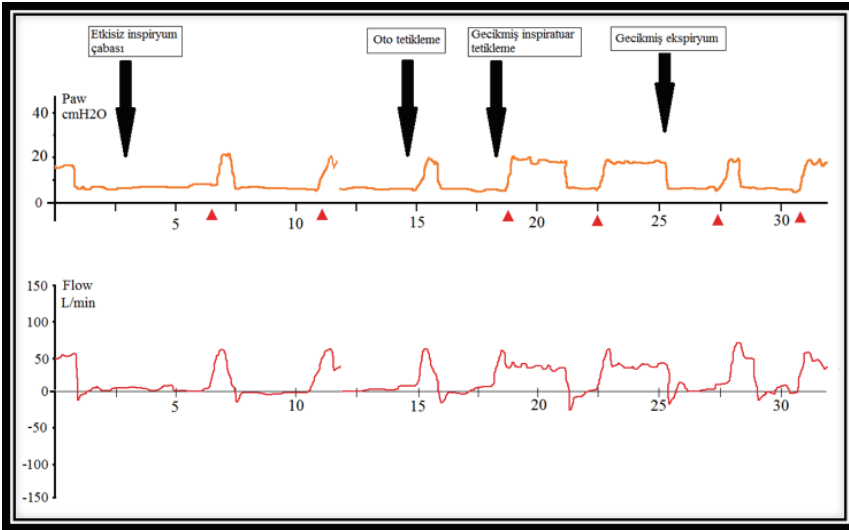
II. KOAH Akut Alevlenmede NİV Başarısını Etkileyen Faktörler

Bacakoğlu ve ark.'nın KOAH akut alevlenme nedeniyle ASY gelişen hastalarda NİV başarısını etkileyen faktörleri inceledikleri çalışmalarında başarısızlık invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olarak tanımlanmıştır. NİV başarısı %63.0, erken başarısızlık %20.3, geç başarısızlık %16.7, mortalite %24.0 tespit edilmiştir. NİV başarısızlığı için hastaların demografik özellikleri bakımından fark tespit edilmezken, başlangıçta pnömoni varlığı (%53.8 vs. %31.7) NİV başarısız hastalarda daha fazla oranda bulunmaktaydı. NİV'nin başarısız olduğu grupta arteriyel pH, serum albümin düzeyi ve Glasgow koma skoru daha düşükken, NİV başarılı olan grupta birinci saatin sonunda arteriyel pH daha yüksek, solunum sayısı daha düşük, PaO₂/FıO₂ oranı daha yüksek bulunmuştur. Hasta sayısının az olduğu bu çalışmada NİV başarısızlığına etki eden bağımsız faktörlerin tespiti için ileri analiz yapılamamıştır (25).

Yakın zamanda Stefan ve ark.'nın yaptığı çalışmada, KOAH alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda hastane yükü ve NİV başarısı değerlendirilmiştir (26). NİV ile tedavi edilen 13.893 olgunun değerlendirildiği bu çalışmada NİV başarısızlığı %15.2, hastane mortalitesi %6.5 bulunmuştur. Hasta özellikleriyle düzeltilmiş analiz yapıldı-

ğında hastane yükü NİV başarısızlığını etkileyen bir faktör olarak bulunmazken, hastane mortalitesi, 30 günlük yeniden başvuru ve hastanede kalış süresi üzerine de etkisi olmamıştır. Ko ve ark.nın 218 hastada NİV erken başarısızlığını araştırdıkları çalışmada NİV başarı oranı %91,7 bulunmuştur (27). Kalp hızının 120'nin üzerinde olması (Odds ratio: 2.5, %95 CI 1.2-7.0), pH < 7.25 Odds ratio: 11.7, %95 CI: 3.5-38.8) anlamlı faktörler olarak tespit edilmiştir. Birinci saatin sonunda taşikardi ve pH < 7.25 olması NİV başarısızlığı için anlamlılığını korurken, taşikardi ve asidozun olması ve NİV tedavisine rağmen bunun persistan olup, devam etmesi acil serviste NİV yapılan hastalarda NİV başarısızlığı için bağımsız risk faktörleri olarak belirtilmiştir.

Hasta-ventilatör uyumu KOAH hastalarında da NİV başarısı için önemlidir ve sık görülür. Uyumsuzluk solunum iş yükünün artmasına, rahatsızlık hissine ve NİV başarısızlığına sebep olabilir. NİV sırasında akım ve basınç eğrilerinin dikkatli analizi ile senkronizasyon sağlanabilir (**Şekil 1**). KOAH hastalarında NİV sırasında cycling asenkronisi sık görülür. NİV'de basınç destekli ventilasyonda inspiryum, hastanın inspiryum eforu ile oluşan ve ventilatör tarafından tespit edilen akım ya da basıncıdaki değişim (tetikleme) ile başlatılır (28). İnspiratuvar basınç desteği inspiryum sürdükçe azalır ve belirlenen akım yüzdesine düştüğünde sonlanır (ekspiryum sensitivitesi). Buna "cycling" (ekspiryumun başlaması) denir (29). Eski ventilatörlerde ekspiryum sensitivitesi sabit ve %25 olarak ayarlanmıştır. Bu ayarda senkronizasyon uyumsuzluğu sık görülür (30,31), bu durum KOAH hastalarında uzun zaman sabiti nedeniyle daha belirgin olabilir (32). Yeni ventilatörlerde ekspiryum sensitivitesi ayarlanabilir, cycling kriterinin ayarlanması



Şekil 1. KOAH hastalarında en sık görülen hasta ventilatör uyumsuzlukları.

Tablo 1. KOAH hastalarında NİV başarısını etkileyen faktörler (12,34,35).

1. Ciddi asidoz (pH < 7.25)
2. Artmış solunum sayısı (> 35/dakika)
3. Birinci saatin sonunda kan gazı değerlerinde (pH, PaO ₂ , PaCO ₂) düzelme olmaması
4. Hastalık ciddiyet skorları (APACHE II, SAPS II) yüksek olması
5. İleri yaş
6. Hasta toleransının kötü olması, hasta-ventilatör uyumsuzluğu
7. Kötü nütrisyonel durum
8. Günlük aktivite performans skorunun düşük olması
9. Yoğun bakım ventilatörleri vs NİV ventilatörler
10. Ekibin deneyiminin düşük olması
APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II.

hasta ventilatör uyumunu artırır ve intrinsik PEEP'i azaltır. Gecikmiş ekspiruma geçiş ekspiratuvar siklusunu geciktirir ve desteklenmeyen inspiratuvar çabalarına sebep olur. Bu durumda basınç desteği bir sonrası inspiryumda da devam eder ve yüksek intrinsik PEEP'e sebep olur ve ineffektif tetiklemeleri artırır. Moerer ve ark.ları akciğer simülasyonu ile oluşturdukları KOAH modelinde yüz maskesi ve helmet ile basınç desteğini 5-15 cmH₂O, cycling kriterini %10, 20, 30, 40, 50, 60 ve %70 ayarlayarak gruplar arasında solunum iş yüküne ve intrinsik PEEP oluşumuna bakmışlardır (33). Orta düzeyde cycling ayarının (%30, 40, 50) ekspiruma geçişteki gecikmeyi azalttığı, solunum iş yükünü azalttığı, intrinsik PEEP oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Hasta ventilatör arasındaki uyumsuzluğun detayları NİV başarısını etkileyen faktörler bölümünde tartışılmıştır.

III. KOAH Akut Alevlenmede Weaning Stratejisi Olarak NİV Kullanımı

Akut alevlenme nedeniyle entübe olan KOAH hastalarında invaziv mekanik ventilasyonun sonlandırılması zorlu bir süreç olabilmektedir. Esteban ve ark.nın çeşitli solunum yetmezliği olan hastalarda yaptıkları çalışmada total ventilatör zamanının %40'nın weaning sürecinde geçtiği belirlenmiştir (36). Bu süre KOAH hastalarında daha uzun olabilmektedir. Artmış intrinsik PEEP, artmış havayolu direnci ve hiperinflasyon nedeniyle solunum kasları yeterli basınç oluşturamamaktadır. Kas yorgunluğu ve gaz değişimindeki yetersizlik de KOAH hastalarında weaning başarısızlığına sebep olabilmektedir. NİV KOAH hastalarında hipoksemiye düzeltip, hiperkapniyi ve hızlı yüzeyel solunumu engelleyerek weaning başarısızlığını önlemektedir (37).

NİV'in weaning stratejisi olarak kullanımı çoğunluğunu KOAH hastalarının oluşturduğu 994 hastanın dahil edildiği bir sistematik derlemede değerlendirilmiştir. Weaning aşamasında NİV kullanımı konvansiyonel weaning metodlarına göre mortaliteyi (RR:

0.53; %95 CI: 0.36-0.80), ventilatör ilişkili pnömoniye (RR: 0.25; %95 CI:0.15-0.43) ve weaning başarısızlığını (RR: 0.63, %95 CI: 0.42-0.96) azaltmış; yoğun bakımda ve hastanede kalış süresini kısaltmıştır. Ancak re-entübasyon oranına etkisi saptanmamıştır (38).

Nava ve ark.nın yaptığı randomize kontrollü çalışmada, spontan solunum denemesi (SBT) öncesi aşamayı geçen ancak SBT'yi başarıyla geçemeyen KOAH hastalarında NİV geçiş zamanı bu nokta olarak belirlenmiştir. SBT öncesi kriterlere uymak demek oksijenizasyonu iyi, mental durumu iyi, öksürük refleksi yeterli fakat SBT denemesini geçememek olarak tanımlanmıştır. Nava ekstübasyon sonrası hemen NİV'e geçilmesinin weaning süresini kısalttığını, VİP oranını ve mortaliteyi azalttığını belirtmiştir (39).

Sonuç

KOAH akut alevlenme nedeniyle hiperkapnik ASY'de olan hastalarda NİV respiratuvar asidozu düzeltmekte, entübasyon oranı, mortalite, solunum sayısı, nefes darlığı ciddiyeti, komplikasyonları (örneğin; hastane kökenli pnömoni) azaltmakta ve hastanede kalış süresini kısaltmaktadır. ATS ve GOLD tarafından respiratuvar asidozu olan ve atak nedeniyle solunum sıkıntısı içerisinde olan solunum kas yorgunluğunu telkin eden klinik bulguları olan (örneğin; aksesuar solunum kaslarını kullanan, paradoks abdominal solunumu olan, interkostal çekilmeleri olan) KOAH akut alevlenme hastalarında NİV'i güçlü öneri olarak ilk tedavi seçenekleri arasında önermektedir.

KAYNAKLAR

1. O'Donnell DE, Hernandez P, Kaplan A, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2008 update - highlights for primary care. *Can Respir J* 2008;15 Suppl A:1A-8A.
2. Ambrosino N, Simonds A. The clinical management in extremely severe COPD. *Respir Med* 2007;101(8):1613-24.
3. Kramer B. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1999; 130:1027-8
4. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. A multicentre randomised controlled trial of the early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards. *Lancet* 2000;355:1931-5.
5. Celikel T, Sungur M, Ceyhan B, et al. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 1998;114:1636-42.
6. 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;151:1799-806.
7. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. Available from: <http://goldcopd.org>.
8. Carlucci A, Delmastro M, Rubini F, et al. Changes in the practice of non-invasive ventilation in treating COPD patients over 8 years. *Intensive Care Med* 2003; 29: 419-25.

9. Gershman AJ, Reddy AJ, Budev MM, Mazzone PJ. Does noninvasive positive pressure ventilation have a role in managing hypercapnic respiratory failure due to an acute exacerbation of COPD? *Cleve Clin J Med* 2008;75(6):458-61.
10. Brochard L, Isabey D, Piquet J, et al. Reversal of acute exacerbation of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. *N Engl J Med* 1990; 323: 1523-30.
11. Demoule A, Lellouche F, Mancebo J, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. In *Non-invasive Ventilation and Weaning (Principles and Practices)*. Elliott M, Nava S, Schonhofer B (eds). Hodder Arnold, 2010:217-27.
12. Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza MS, et al. Italian Noninvasive Positive Pressure Ventilation (NIV) Study Group. A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2005; 25: 348-55.
13. Anton A, Guell R, Gomez J, et al. Predicting the result of noninvasive ventilation in severe acute exacerbations of patients with chronic airflow limitation. *Chest* 2000; 117:828-33.
14. Carratù P, Bonfatti P, Dragonieri S, et al. Early and late failure of noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease with acute exacerbation. *Eur J Clin Invest* 2005;35: 404-9.
15. Scala R, Naldi M, Archinucci I, Coniglio G, Nava S. Noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute exacerbations of COPD and varying levels of consciousness. *Chest* 2005; 128: 1657-66.
16. Wood KA, Lewis L, Von Harz B, et al. The use of noninvasive positive pressure ventilation in the emergency department. *Chest* 1998;113:1339-46.
17. Ambrosino N. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure. *Eur Respir J* 1996;9:795-807.
18. Davidson C, Banham S, Elliott M, et al. British Thoracic Society/Intensive Care Society Guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. *BMJ Open Respir Res*. 2016 Mar 14;3(1):e000133.
19. Cabrini L, Landoni G, Oriani A, et al. Noninvasive ventilation and survival in acute care settings: a comprehensive systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2015;43(4):880-8.
20. Wijkstra PJ, Lacasse Y, Guyatt GH, et al. A meta-analysis of nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in patients with stable COPD. *Chest* 2003;124:337-43.
21. Hilbert G, Gruson D, Portel L, et al. Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur Respir J* 1998;11:1349-53.
22. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. One year-period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbations of COPD: implications for the provision of non-invasive ventilation and oxygen administration. *Thorax* 2000;55:550-4.
23. Uzun K, Duran Ü, Teke T. Noninvaziv mekanik ventilasyonun mortaliteye etkisi ve başarıyı etkileyen faktörler. *Genel Tıp Derg* 2011;21(2): 57-63.
24. Brochard L, Isabey D, Piquet J, et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with face mask. *N Engl J Med* 1990;323:1523-30.
25. Bacakoğlu F, Taşbakan MS, Kaçmaz BÖ, et al. The factors affecting noninvasive mechanical ventilation failure in COPD exacerbations. *Turk J Med Sci* 2012; 42 (1): 103-112.
26. Stefan MS, Pekow PS, Shieh MS, et al. Hospital Volume and Outcomes of Noninvasive Ventilation in Patients Hospitalized With an Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Crit Care Med*. 2017;45(1):20-27.

27. Ko BS, Ahn S, Lim KS, et al. Early failure of noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease with acute hypercapnic respiratory failure. *Intern Emerg Med* 2015;10(7):855-60.
28. Brochard L. Inspiratory pressure support. *Eur J Anaesthesiol* 1994;11(1):29-36.
29. Gentile MA. Cycling of the mechanical ventilator breath. *Respir Care* 2011;56(1):52-60.
30. Bergman NA. Intrapulmonary gas trapping during mechanical ventilation at rapid frequencies. *Anesthesiology* 1972;37(6):626-633.
31. Parthasarathy S, Jubran A, Tobin MJ. Cycling of inspiratory and expiratory muscle groups with the ventilator in airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(5):1471-1478.
32. Jubran A, Van de Graaff WB, Tobin MJ. Variability of patient ventilator interaction with pressure support ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(1):129-136.
33. Moerer O, Harnisch LO, Herrmann P, et al. Patient-Ventilator Interaction During Noninvasive Ventilation in Simulated COPD. *Respir Care* 2016 Jan;61(1):15-22. doi: 10.4187/respcare.04141. Epub 2015 Nov 10.
34. Ozyilmaz E, Ugurlu AO, Nava S. Timing of noninvasive ventilation failure: causes, risk factors, and potential remedies. *BMC Pulm Med*. 2014;13:14:19.
35. Pejkovska S, Kaeva BJ, Goseva Z, et al. Predictive Factors for the Effect of Treatment by Noninvasive Ventilation in Patients with Respiratory Failure as a Result of Acute Exacerbation of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Open Access Maced J Med Sci* 2015;3(4):655-60.
36. Burns KE, Adhikari NK, Keenan SP, Meade M. Use of non-invasive ventilation to wean critically ill adults off invasive ventilation: meta-analysis and systematic review. *BMJ* 2009;21. 338:b1574
37. Prasad SB, Chaudhry D, Khanna R. Role of noninvasive ventilation in weaning from mechanical ventilation in patients of chronic obstructive pulmonary disease: an Indian experience. *Indian J Crit Care Med* 2009;13(4):207-12.
38. Burns KE, Meade MO, Premji A, Adhikari NK. Noninvasive ventilation as a weaning strategy for mechanical ventilation in adults with respiratory failure: a Cochrane systematic review. *CMAJ* 2014;186(3):E112-22.
39. Nava S, Ambrosino N, Clini E, et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:721-8.