

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

**Exacerbarea BPOC: Predictorii cardiovasculari și alți factori
fiziopatologici ai prognosticului**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. Prof. Bogdan Miron**

**Student-doctorand:
Steriade Alexandru-Tudor**

Conținut

Conținut.....	1
1. Premize	3
2. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	3
3. Metodologia generală	4
4. Predictorii ai rezultatului ventilației non-invazive în exacerbarea severă de BPOC.....	4
4.1. Introducere	4
4.2. Metode	4
4.3. Rezultate	5
4.4. Discuții.....	6
4.5. Concluzii	8
5. Predictorii ai mortalității pe termen lung după o spitalizare pentru exacerbare severă de BPOC	8
5.1. Introducere	8
5.2. Materiale și metode.....	9
5.3. Rezultate	9
5.4. Discuții.....	10
5.5. Concluzii	12
6. Utilitatea măsurării presiunii esofagiene în exacerbare severă de BPOC cu necesar de ventilație noninvazivă	12
6.1. Introducere	12
6.2. Metode	13
6.3. Rezultate	14
6.3.1. Rezultate măsurătoare P_{es}	14
6.3.2. Analiza evoluției ΔP_{es}	14
6.3.3. Analiza statistică	15
6.3.4. Utilizarea P_{es} pentru detectarea asincronie dintre pacient și ventilator	15
6.4. Discuții.....	16
6.5. Concluzii	17
7. Concluzii și contribuții personale	18
7.1. Contribuții personale.....	19
Bibliografie	19

1. Premize

BPOC este a 3-a cauză de deces la nivel mondial fiind responsabilă de peste 3 milioane de decese la nivel global în 2016. Exacerbarea de BPOC este o complicație frecventă a acestei boli iar formele severe de exacerbare necesită spitalizare de multe ori pe secții de terapie intensivă, asociind un risc crescut de morbiditate și mortalitate precum și costuri mari pentru sistemul de sănătate.

Pe lângă tratamentul medicamentos și oxigenoterapie titrată, în formele care asociază insuficiență respiratorie acută (IRA) hipercapnică, aplicarea ventilației non-invazive (VNI) reduce rata de intubație, durata de spitalizare și mortalitatea. În același timp managementul acestor pacienți în unitățile de terapie respiratorie intermediară permite degrevarea secțiilor de terapie intensivă și reducerea costurilor asociate.

Cu toate acestea rata de eșec și mortalitatea acestor pacienți sunt în continuare mari variind între 9 și 50% (1). Acest lucru poate fi datorat unei selecții incorecte a pacienților care beneficiază de VNI, nerecunoașterea din timp a eșecului ventilației non-invazive, comorbiditățile și neutilizarea unor parametrii adecvați ai VNI.

În ceea ce privește parametrii VNI, nu există recomandări clare cu privire la ajustarea presiunilor de ventilație și la stabilirea duratei optime a VNI.

Din punct de vedere al comorbidităților, bolile cardiovasculare sunt frecvent asociate cu BPOC-ul (2). Până la o cincime din pacienții cu BPOC au ICC nediagnosticată. 5% din pacienții cu BPOC au insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție conservată iar 75% prezintă disfuncția diastolică subclinică. Până în momentul de față există puține studii care să investigheze impactul acestei comorbidități asupra evoluției exacerbării severe de BPOC care necesită VNI.

O potențială metodă de îmbunătățire a managementului exacerbării severe de BPOC este măsurarea presiunii esofagiene. Aceasta tehnica permite optimizarea parametrilor ventilatorii la pacienții cu IRA ventilați mecanic invaziv (3). Utilitatea acestei metode la pacienții cu exacerbare de BPOC ventilați non-invaziv nu a mai fost studiată.

2. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Cunoașterea factorilor de predicție a evoluției exacerbării severe de BPOC permite îmbunătățirea management-ului și ameliorarea prognosticului acestor pacienți.

Scopul acestei lucrări de cercetare a fost de a identifica factori care pot să influențeze sau chiar să prezică evoluția pe termen scurt și lung a exacerbării severe de BPOC.

Ca potențiali factori de predicție au fost căutate variabile frecvent studiate în acest domeniu precum vârsta, indicele de masă corporală (IMC), funcția respiratorie, funcția renală etc., dar și variabile ale căror asociere cu exacerbarea severă de BPOC cu necesar de VNI fie nu a mai fost studiată anterior sau pentru care există foarte puține date în acest sens: indici ecocardiografici ai funcției cardiace stângi și valori ale presiunii esofagiene măsurate în episodul acut.

3. Metodologia generală

Lucrarea de cercetare a cuprins 3 studii distincte care s-au desfășurat în cadrul unei secții de terapie respiratorie intermediară într-un centru universitar în perioada 2016 - 2018. A fost inclusă în proiectul de cercetare o cohortă de 89 de pacienți admiși inițial pentru insuficiență respiratorie acută sau cronică acutizată cu necesar de VNI asociată unei exacerbări severe de BPOC. Pacienții au fost investigați în 2 intervale distincte de timp: în cadrul spitalizării inițiale (primul și al 3-lea studiu) și în cadrul următorilor 2 ani de la spitalizarea inițială (al 2-lea studiu). În cadrul acestor 2 intervale de timp au fost investigați mulți parametri considerați a avea potențial de valoare predictivă.

4. Predictorii ai rezultatului ventilației non-invazive în exacerbarea severă de BPOC

4.1. Introducere

Primul studiu a urmărit identificarea de predictorii ai eșecului VNI, ai duratei de spitalizare și ai mortalității intra-spitalicești la pacienții cu exacerbare severă de BPOC care necesită VNI. Ca un obiectiv secundar au fost căutați predictorii ai duratei VNI și ai parametrilor de funcționare ai VNI care pot contribui la îmbunătățirea managementului ventilator. Au fost investigați parametrii antropometrici, biologici, funcția respiratorie, indici ecocardiografici, parametrii ventilatori (presiuni și durată). O atenție sporită a fost acordată variabilelor de tip cardiovascular.

4.2. Metode

Pacienți cu IRA hipercapnică asociată secundară unei exacerbări BPOC spitalizați

consecutiv au fost incluși în studiu care s-a desfășurat în perioada 2016-2017. Selecția pacienților pentru VNI și aplicarea protocolului intern de VNI au fost efectuate în conformitate cu recomandările internaționale (4). Au fost înregistrate IMC-ul, funcția respiratorie, gazometria arterială în primele 6 ore, parametrii ventilatori și durata ventilației, clearance-ul la creatinină și indici ecocardiografici în vederea identificării disfuncției cardiace stângi (DCS). Pentru stabilirea diagnosticului de DCS a fost necesar minim unul din următoarele criterii: fracție de ejeție redusă ($<40\%$), hipertrofie ventriculară stângă (sept interventricular sau grosime perete posterior $>10\text{mm}$), diametru atrial stâng $>39\text{mm}$ pentru femei și $>41\text{mm}$ pentru bărbați; regurgitare mitrală moderată sau severă, creșterea presiunilor de umplere ventriculară stângă.

Obiectivul principal a fost de a identifica factori care influențează: rata de eșec a VNI, zilele de spitalizare (ZS) și mortalitatea. Rata de eșec a VNI a fost definită ca necesitate intubației oro-traheale sau deces). Obiectivele intermediare au presupus identificarea de factori care influențează durata în ore a VNI în primele 72 de ore (VNI-72h), zilele de VNI și presiunea inspiratorie medie în primele 72 de ore (mIPAP-72h).

4.3. Rezultate

89 de pacienți din care 45 de bărbați au fost incluși în cohorta de studiu. Numărul mediu de ore de VNI în primele 72 de ore a fost 30.3 (DS=14.5). Numărul mediu al zilelor de spitalizare a fost 8.6 (DS=6.2) iar numărul mediu de zile de VNI a fost 5.09 (DS=3.4). Ph-ul mediu la admisie a fost 7.26 (DS= 0.06). mIPAP-72h a fost 17.5 (SD=4.4) iar FEV1 mediu a fost 32.7% din prezis cu DS 10.8%.

13 dintre pacienți (14%) au întrunit criteriile de disfuncție renală (DR). DR a fost asociată cu vârstă mai mare, risc mai mare de eșec al VNI și cu un pH mai mic în primele 6 ore de la admisie ($p<0.05$).

Ecocardiografia a fost efectuată la 39 din pacienți; 24 de pacienți (61.5% din subgrupul la care s-a efectuat ecocardiografie) au întrunit criteriile de DCS.

Eșec al VNI a fost înregistrată la 11 pacienți (12,4%). 10 pacienți din 11 cu eșec al VNI au decedat (11,2% din cohorta de pacienți incluși în studiu).

Numărul orelor de VNI în primele 3 zile (VNI-72h) a fost influențat de nivelul pH-ului în primele ore de la internare (coeficient de regresie multivariată (b)=-73.1 (IC 95% -127.4 - - 18.8) și de prezența DCS cu $b=11.5$ (IC 95% 3.5 – 19.5), $p<0.05$.

În analiza univariabilă, presiunea inspiratorie medie (mIPAP-72h) a fost asociată cu pCO₂-ului arterial în primele 6 ore de la internare, FEV₁/FVC, IMC-ul ($p < 0.01$) și cu vârsta și FEV₁% ($p < 0.05$). IMC-ul și pCO₂-ul arterial la internare au fost confirmate ca factori independenți de predicție ai mIPAP-72h cu $b = 0.26$ (IC 95% 0.14 – 0.39) pentru IMC și $b = 0.06$ (95% CI 0.02-0.10) pentru pCO₂. Prezența DCS, a disfuncției renale și valorile pH-ului nu au avut o influență asupra mIPAP-72h.

Riscul de eșec al VNI a fost proporțional cu numărul zilelor de VNI, cu durata spitalizării și s-a corelat cu mortalitatea ($p < 0.01$) și cu Br ($p < 0.05$).

VNI-72h și numărul zilelor de VNI au fost predictorii independenți ai duratei de spitalizare cu $b = 0.13$ (IC 95% 0.04-0.21) pentru VNI-72h și $b = 0.68$ (IC 95% 0.31 – 1.05) pentru numărul zilelor de VNI.

Mortalitatea s-a corelat pozitiv cu durata de spitalizare, cu numărul zilelor de VNI ($p < 0.01$) și cu FEV₁ ($p < 0.05$). A fost identificată o asocieră puternică între numărul zilelor de VNI și mortalitate cu un odds ratio de 1.27 (95%IC, 1.07 – 1.5).

IMC, pH și pCO₂ în primele ore de la internare, mIPAP-72h, prezența DCS sau a bolii de rinichi nu au influențat mortalitatea sau numărul zilelor de spitalizare.

4.4. Discuții

Nu există nici un alt studiu care să identifice factori care influențează durata și parametrii de funcționare ai VNI în primele 72 de ore de la admisie, perioadă care este critică în managementul IRA hipercapnice.

În ceea ce privește rezultatele finale, am găsit o rată de 12 % a eșecului VNI cu 11% rata de mortalitate intra-spitalicească valori la limita inferioară a celor raportate în alte studii (5)

Datele noastre arată că durata de spitalizare este asociată cu mortalitatea intra-spitalicească. La pacienți care au necesitat admisie pe secția de terapie intensivă, durata de spitalizare este un predictor al mortalității după un episod de exacerbare severă de BPOC (6,7). În plus analiza noastră arată că există o asocieră a mortalității intra-spitalicești cu numărul zilelor de VNI cu o creștere importantă a riscului de deces cu fiecare zi suplimentară de VNI.

După primele 24 de ore de ventilație, durata optimă a VNI precum și momentul oportun pentru sistarea acesteia nu au fost studiate (4). În analiza noastră VNI-72h a fost influențat de prezența disfuncției cardiace stângi și de nivelul pH-ului în primele 6 ore. Contrar așteptărilor

noastre, VNI-72h nu a fost influențat de variabile comune precum IMC-ul, FEV1, vârsta sau prezența disfuncției renale. Atât nivelul pH-ului cât și prezența DCS au crescut (cu până la 11 ore) durata VNI în primele 72 de ore. Cu toate acestea nu a fost identificată o corelație între VNI-72h și eșecul VNI sau mortalitatea intra-spitalicească.

Studiul nostru a arătat și că durata VNI în primele 72 de ore și valorile presiunii inspiratorii (IPAP) utilizate în primele 72 de ore nu influențează rata de eșec a VNI și nici mortalitatea. În schimb, VNI-72h influențează numărul de zile de VNI și durata de spitalizare. Nu există studii anterioare pe acest subiect.

Vârsta și IMC-ul nu au influențat rata de eșec a VNI sau mortalitatea ceea ce este în conformitate cu recomandările actuale (4). În studiul nostru FEV1 a prezentat o relație invers proporțională cu mortalitatea intra-spitalicească. Nu există studii anterioare efectuate pe cohorte de pacienți cu exacerbare de BPOC ventilați exclusiv non-invaziv dar FEV1 este un predictor cunoscut al mortalității pe termen lung (8).

Există puține date legate de impactul imediat al disfuncției cardiace stângi asupra evoluției exacerbării severe de BPOC cu necesar de ventilație mecanică. Rezultatele noastre au indicat faptul că în pofida creșterii numărului orelor de VNI în primele 72 de ore, prezența DCS nu a avut nici o influență asupra duratei de spitalizare, asupra ratei de eșec a VNI sau asupra mortalității intraspitalicești. Rezultatele sunt asemănătoare cu singurul studiu de acest gen care a putut fi identificat în literatură care însă a cercetat doar impactul HVS asupra duratei VNI (9).

Disfuncția renală acută sau cronică nu a avut nici un impact asupra mortalității.

pH-ul a fost raportat ca fiind un predictor al ratei de eșec a VNI și al mortalității (10). Nu am identificat o astfel de relație. Acest rezultat este sprijinit și de recomandările actuale care precizează că acidoza respiratorie severă nu este o contraindicație pentru un trial de VNI dacă este efectuat într-un cadru potrivit (STI sau RICU).

pCO₂-ul arterial măsurat la o oră de la inițierea VNI și nu cel măsurat la momentul prezentării este un predictor independent al riscul de eșec al VNI (11). Noi nu am identificat o relație între pCO₂ măsurat în primele 6 ore și rata de eșec a VNI. Pe de altă parte am observat o asociere între pCO₂ și mIPAP-72h. Corelația a fost una pozitivă fapt ce sugerează că o valoare mare a pCO₂-ului sau o scădere insuficientă după prima oră de VNI mandatează creșterea presiunilor ventilatorii și deci a suportului ventilator.

În studiul nostru IPAP-ul a fost dependent de IMC și pCO₂. Legat de IMC nu există date publicate anterior care să susțină acest rezultat dar a fost totuși raportat faptul că pacienții obezi (cu un IMC > 35) necesită utilizarea unor presiuni mai mari de expir (PEEP) în timpul VNI și necesită o perioadă mai lungă de ventilație pentru reducerea pCO₂-ului (12).

Limitările studiului au fost legate de cohorta relativ mică de studiu în raport cu alte studii publicate, de faptul că nu s-a putut măsura precis FiO₂-ul și în consecință indicele de hipoxemie nu a putut fi utilizat ca potențial factor predictor.

4.5. Concluzii

În cohorta noastră de pacienți cu exacerbare de BPOC, rata de eșec a VNI și mortalitatea intra-spitalicească nu au fost influențate de vârstă, de IMC, de prezența disfuncției cardiace stângi sau de valorile pH-ului sau pCO₂-ului arterial măsurate în primele 6 ore de VNI. Aceste rezultate susțin utilizarea VNI în cadrul exacerbării severe de BPOC indiferent de aceste caracteristici.

Numărul de ore de VNI necesar în primele 3 zile a fost mai mare la pacienții cu acidoză respiratorie severă și la pacienții care prezentau disfuncție cardiacă stângă, motiv pentru care evaluarea ecocardiografică sistematică la internare a pacienților cu exacerbare severă de BPOC ar putea optimiza managementul ventilator.

IPAP-ul mediu necesar în VNI la pacienți cu exacerbare severă de BPOC a fost proporțională cu IMC-ul și cu pCO₂-ul arterial și nu a fost dependent de funcția pulmonară.

5. Predictorii ai mortalității pe termen lung după o spitalizare pentru exacerbare severă de BPOC

5.1. Introducere

Exacerbarea severă de BPOC este în continuare asociată cu un risc crescut de deces pe termen lung de până la 65% la 5 ani (13,14), în pofida modernizării și creșterii accesibilității ventilației mecanice, a tratamentului medicamentos și a oxigenoterapiei pe termen lung (OLD).

OLD este recomandată doar la pacienții cu hipoxemie severă. În schimb, mulți pacienți cu forme moderate sau severe de BPOC asociază doar hipoxemie moderată în repaus iar în aceste cazuri beneficiul OLD nu este bine documentat (15).

Scopul acestui al 2-lea studiu a fost să identifice predictori noi și să cerceteze predictori deja cunoscuți ai mortalității pe termen lung (precum OLD) după o spitalizare pentru un episod de exacerbare severă de BPOC care să fi necesitat ventilație mecanică noninvazivă.

5.2. Materiale și metode

Studiul de cohortă efectuat a fost de tip prospectiv și observațional fiind efectuat într-un centru academic pe o perioadă de 2 ani în intervalul 2016 – 2018. Au fost incluși în studiu pacienți admiși consecutiv pentru IRA sau cronică acutizată hipercapnică cu acidoză respiratorie în context de exacerbare severă de BPOC care au beneficiat de VNI. Spitalizarea inițială a fost considerată momentul de început (T0) al monitorizării care s-a întins pe o perioadă de 2 ani.

În contextul unui răspuns terapeutic favorabil și a menținerii stabilității clinice la 2 zile de la întreruperea completă a VNI, pacientul a fost considerat eligibil pentru externare. Toți pacienții înrolați în studiu au fost externați la domiciliu.

La externare pacienților le-a fost prescrisă OLD conform criteriilor internaționale (16). Pacienții care prezentau la externare și dispnee persistentă în repaus sau hipercapnie semnificativă ($pCO_2 > 70\text{mmHg}$) au primit indicație VNI la domiciliu.

Pacienții externați cu succes la domiciliu au fost programați sistematic pentru reevaluări periodice la 3 și 6 luni pentru următorii 2 ani în cazul în care pacienții se mențineau stabili clinic sau mai devreme în caz de degradare respiratorie. Pacienții care nu s-au putut prezenta pentru evaluările programate au fost monitorizați prin contact telefonic sau după caz în cadrul respitalizărilor în centrul nostru.

Au fost înregistrați următorii parametri ca posibili factori de predicție: Vârsta, IMC-ul, funcția ventilatorie și renală, prezența diabetului, prezența DCS, numărul internărilor pentru exacerbare severă de BPOC înregistrate în ultimele 12 luni anterior T0, numărul internărilor pentru exacerbare severă de BPOC după T0, durata spitalizării la T0.

Obiectivele studiului au fost de a identifica predictori ai mortalității la 6 luni, la 1 și respectiv 2 ani de la spitalizarea inițială T0, indiferent de cauză..

5.3. Rezultate

Dintr-o cohortă inițială de 86 de pacienți internați, 11 pacienți au prezentat eșec al VNI, 10

dintre acești pacienți au decedat. Alți 25 de pacienți externați inițial la domiciliu nu au putut fi monitorizați pe termen lung. Aceștia au fost excluși din studiu. 51 de pacienți au putut fi monitorizați până la finalizarea perioadei de 2 ani. Din aceștia 31 au fost bărbați iar vârsta medie a fost de 68.1 ani. IMC-ul mediu a fost 29.3 (DS 6.6), FEV1% mediu 33.8% (DS 11.7), durata medie a spitalizării inițiale (T0) a fost de 8 zile (DS 3.1) iar numărul mediu de exacerbări anterioare T0 în cursul ultimului an a fost de 0.5 (DS 0.9).

La externare 39 de pacienți (76%) au primit oxigenoterapie de lungă durată și 9 pacienți (17%) VNI de lungă durată la domiciliu.

Din pacienții externați 31 (76%) au primit OLD din care 32.3% au decedat în decurs de 2 ani. 8 pacienți au primit OLD și VNI la domiciliu iar mortalitatea în cazul acestui subgrup a fost de 12.5% la 2 ani. Un singur pacient a primit doar VNI la externare iar acesta a decedat.

10 pacienți (20%) au decedat în primele 6 luni de la T0, 3 pacienți (6%) au decedat în următoarele 6 luni iar alți 5 pacienți (10%) au decedat în al 2-lea an de monitorizare. Mortalitatea a fost 20% la 6 luni, 26% în primul an și 36% la 2 ani.

A fost identificată o corelație între OLD (inclusiv grupul OLD cu VNI) și mortalitatea la 6 respectiv 12 luni ($p < 0.05$). Din cei 39 de pacienți care au primit OLD, 5 pacienți (12.8%) au decedat în primele 6 luni. Tot în primele 6 luni au decedat 5 pacienți (42%) din grupul de 12 care a fost externat fără OLD. OR pentru supraviețuirea la 6 luni fără OLD a fost 0.2 (IC 95%, 0.04 – 0.9) și OR pentru supraviețuirea fără OLD la 1 an a fost 0,22 (IC 95%, 0.05 – 0.8).

În subgrupul pacienților care au primit OLD la externare la T0, adăugarea VNI de lungă durată a determinat o tendință la reducerea mortalității asociate la 2 ani (12.5% față de 32.3% mortalitatea corespunzătoare subgrupului care a primit doar OLD) ($p = 0.05$).

Am identificat o asociere între IMC și mortalitatea la 1 și 2 ani și între FEV1 și mortalitatea la 2 ani ($p < 0.05$).

Numărul exacerbărilor anterioare T0, prezența DCS, a diabetului sau a disfuncției renale și vârsta nu au avut nici o influență asupra mortalității pe termen lung.

5.4. Discuții

Rezultatele studiului nostru confirmă riscul crescut al decesului pe termen lung asociat unei exacerbări severe de BPOC ce a evoluat cu insuficiență respiratorie hipercapnică cu necesar de VNI, valorile situându-se la limita inferioară a celor prezentate în alte studii (17).

Am identificat o mortalitate redusă la 2 ani după o exacerbare severă de BPOC la pacienții care la externare au avut hipoxemie severă persistentă și au utilizat la domiciliu OLD. Rezultatele noastre sunt diferite de cele existente în literatură (18). Este posibil ca OLD să aibă un efect benefic chiar și la pacienții cu forme mai puțin severe de hipoxemie. Este posibil ca sistarea corticoterapiei sistemice și a bronhodilatatoarelor cu acțiune de scurtă durată imediat după externare să provoace a agravare a hipoxemiei la cei cu forme ușoare sau moderate ale acesteia până la un nivel care să necesite de fapt OLD. În acest sens un control sistematic la 3 – 4 săptămâni de la externare ar putea identifica pacienții care nu au primit inițial dar care necesită totuși OLD. Un studiu prospectiv în care toți pacienții să primească OLD după un episod de exacerbare severă de BPOC indiferent de nivelul hipoxemiei cu reevaluarea indicației la 3 luni ar fi justificat. De asemenea comorbiditățile asociate (unele posibil neinvestigate în cohorta noastră) ar putea fi responsabile de o mortalitate ridicată în cazul pacienților care nu au indicație de OLD la externare.

Utilizarea concomitentă a OLD și VNI s-a asociat cu o tendință de ameliorare a supraviețuirii. VNI pe termen lung reduce mortalitatea la pacienții cu BPOC la care se obține o reducere semnificativă a hipercapniei utilizând această metodă (19). Considerăm că adăugarea VNI la OLD la pacienți cu exacerbare severă de BPOC recent remisă și cu hipercapnie persistentă ar putea ameliora supraviețuirea pe termen lung.

O meta-analiză recentă evidențiază un risc mai mic de deces pentru pacienții obezi care asociază BPOC (20). Rezultatele noastre corespund cu aceste date, IMC-ul în cadrul cohortei noastre fiind în raport invers-proportional cu mortalitatea la 1 sau 2 ani.

Din punctul de vedere al funcției ventilatorii am găsit că FEV1 influențează negativ mortalitatea la 2 ani. Studiile existente stipulează că în BPOC, un FEV1 redus este predictor al mortalității pe termen scurt și lung (21). De asemenea la pacienți admiși în terapie intensivă pentru exacerbare severă de BPOC FEV1 este un predictor al mortalității pe termen lung (22).

Cu toate că prezența diabetului, a disfuncției renale și a comorbidităților cardiovasculare au fost descrise ca fiind asociate cu un risc crescut de deces pe termen lung la pacienții cu BPOC (23) noi nu am decelat o relație în acest sens posibil din cauza lotului redus de pacienți. Detecția DCS poate fi dificilă și uneori inexactă la pacienți cu BPOC care asociază hiperinflație și obezitate fapt la obținerea unei ferestre ecografice dificile (24). Este posibil ca la o parte din pacienții noștri evaluarea ecocardiografică să fi fost inexactă în. În subgrupul nostru de pacienți care au efectuat examen ecocardiografic. Astfel, în pofida rezultatelor noastre că evaluarea sistematică

cardiovasculară a acestor pacienți în timpul spitalizării sau la scurt timp după externare poate ameliora prognosticul pe termen lung.

5.5. Concluzii

Mortalitatea pe termen lung după un episod de exacerbare severă de BPOC care a necesitat VNI a fost mai redusă la pacienții care au avut la externare indicație de OLD. Un efect asemănător l-a avut și adăugarea VNI la domiciliu la pacienții cu indicație de OLD care asociază și hipercapnie persistentă. Extinderea indicației de OLD și eventual a VNI și o monitorizare clinică mai frecventă ar putea fi necesare cel puțin în primele săptămâni de la externare la această categorie de pacienți.

O funcție pulmonară redusă și un IMC redus se asociază cu un risc crescut de deces pe termen lung.

Prezența DCS nu a avut o influență asupra mortalității pe termen lung posibil datorită unor forme decelate mai puțin severe sau unor dificultăți tehnice.

6. Utilitatea măsurării presiunii esofagiene în exacerbare severă de BPOC cu necesar de ventilație noninvazivă

6.1. Introducere

Disfuncția musculară respiratorie este una din cauzele principale ale IR din cadrul BPOC. Obstrucția bronșică și hiperinflația statică determină creșterea rezistențelor și elastanței pulmonare precum și creșterea necesarului ventilator. Aceste modificări impun un efort de lucru suplimentar diafragmului și mușchilor respiratori accesorii. Efortul respirator crește suplimentar în cadrul exacerbării BPOC în contextul agravării hiperinflației dinamice și a dezvoltării PEEP-ului intrinsec.

Estimarea efortului respirator prin măsurarea presiunii esofagiene în timpul ventilației mecanice invazive la pacienți cu IRA de diferite cauze contribuie la ameliorarea parametrilor ventilatori și la îmbunătățirea răspunsului terapeutic (25). Aceasta este o metodă minim invazivă care permite estimarea presiunii pleurale și consecutiv a presiunii transpulmonare (26) care reprezintă o măsură a efortului respirator muscular.

Scopul acestui studiu a fost de a valida aplicarea metodei de măsurare a P_{es} la pacienții cu exacerbare severă de BPOC care necesită VNI și de a cerceta potențialul acestei metode în

optimizarea parametrilor, a duratei VNI și a managementului general al exacerbării BPOC.

6.2. Metode

Un studiu prospectiv observațional de cohortă a fost realizat într-o unitate de terapie intermediară respiratorie într-un centru academic în perioada 2017-2018. Au fost incluși pacienți spitalizați pentru exacerbare severă de BPOC cu acidoză respiratorie care au necesitat VNI în mod BPAP de la internare.

Măsurarea P_{es} s-a efectuat cu ajutorul montării unui cateter cu balon la nivelul esofagului conectat la capătul proximal la un senzor de măsurare a P_{es} și un sistem de achiziție. Odată montat, cateterul a fost menținut în aceeași poziție până la momentul externării. Pe întreaga perioadă în care cateterul a rămas montat pacienții s-au alimentat oral fără restricții. Înregistrările au fost efectuate zilnic, durata fiecărei înregistrări a fost de 30 de minute. În funcție de poziția pacientului și de modul de respirație al pacientului, fiecare înregistrare a cuprins 4 etape: în șezut fără VNI, în șezut cu VNI, în decubit dorsal fără VNI și în decubit dorsal cu VNI.

Parametrii înregistrați în timpul măsurătorii P_{es} sau definiți în timpul analizei digitale a curbelor obținute au fost: variația presiunii esofagiene (ΔP_{es}) în diferitele poziții ale pacientului (șezut sau decubit) în funcție de prezența sau absența VNI: ΔP_{es} -șezut, ΔP_{es} -decubit, etc; variația presiunii VNI înregistrată la nivelul măștii de ventilație (ΔP_{vni}) în funcție de poziția corespunzătoare a pacientului (șezut sau decubit). Din ΔP_{es} a fost derivată o variabilă numită $P_{1/2}$ (media presiunii maxime și minime din cadrul unui ciclu respirator). În vederea analizei statistice au fost definite 4 momente temporale: Z1 – ziua internării, Z3 – a 3-a zi de la internare și de la inițierea VNI, Zx – ultima zi anterioară sevrării complete de VNI și Zext – ziua externării. Pentru fiecare din aceste zile a fost calculată media ΔP_{es} și $P_{1/2}$.

Au fost înregistrate suplimentar: măsurătorile antropometrice (IMC), funcția ventilatorie (FEV1), numărul zilelor de spitalizare și de VNI, presiunea inspiratorie medie în primele 72 de ore (mIPAP), numărul orelor de VNI în primele 3 zile, indicația de VNI la domiciliu.

Obiectivul primar al studiului a fost verificarea fezabilității metodei de măsurare P_{es} descrisă mai sus la pacienții cu exacerbare severă de BPOC care necesită VNI și fiabilitatea metodei în sensul furnizării de date reproductibile și interpretabile. Obiectivul secundar a fost identificarea unei relații P_{es} cu diferite variabile clinice: durata VNI, durata de spitalizare, necesarul de VNI la domiciliu.

6.3. Rezultate

15 pacienți (8 bărbați, vârstă medie 65.1 ani) au fost incluși în studiu, toți pacienții fiind ventilați cu succes și externați la domiciliu. 5 dintre aceștia (33%) au avut indicație de VNI pe termen lung.

La inspecția vizuală s-a putut observa variația ΔP_{es} în funcție de poziție și de prezența sau absența VNI.

Porțiunile de semnal cu artefacte secundare efortului de mișcare, de tuse, de deglutiție au fost eliminate prin aplicarea unui filtru digital. După eliminarea porțiunilor cu artefacte au fost calculate valori medii ale ΔP_{es} și $P_{1/2}$ pentru fiecare etapă a înregistrării.

6.3.1. Rezultate măsurătoare Pes

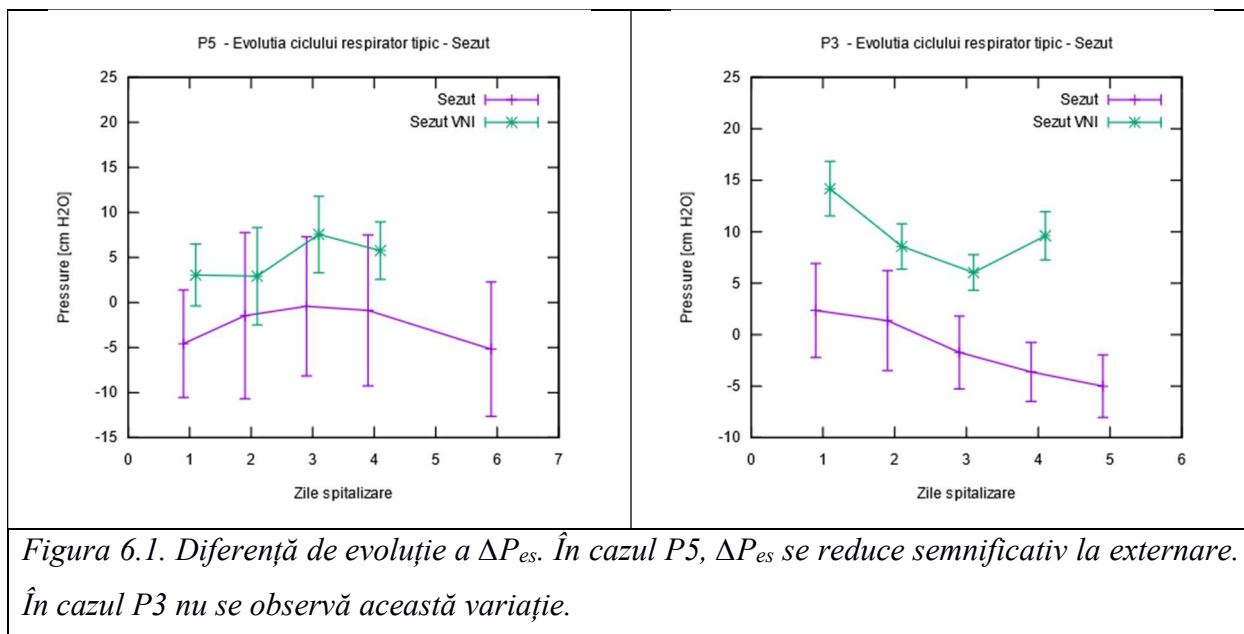
Valorile cele mai mari ale ΔP_{es} au fost înregistrate la momentul internării (Z1) cu valoarea maximă în decubit dorsal. După inițierea VNI, ΔP_{es} în șezut se reduce cu o medie de 5,17 cmH₂O ($p < 0.01$) și în decubit cu o medie de 8,84 cmH₂O ($p < 0.01$). Sub VNI, valorile au fost ușor mai mari în decubit.

La Z3 ΔP_{es} a prezentat valori reduse în comparație cu Z1 indiferent de poziție sau de prezența sau absența VNI. Adăugarea VNI a dus la reduceri semnificative ale ΔP_{es} atât la Z3 și la Zx ($p < 0.05$). Diferența ΔP_{es} între șezut și decubit s-a menținut semnificativă statistic inclusiv în ziua externării. O variație importantă și dependentă de IMC ($p < 0.01$) s-a observat în șezut între Z1 și Zext cu o diferență de 3.47 cmH₂O ($p = 0.02$).

În absența suportului ventilator, media $P_{1/2}$ a fost mereu negativă în șezut și ușor pozitivă în decubit. Adăugarea suportului ventilator modifică valoarea $P_{1/2}$ semnificativ statistic ($p < 0.01$).

6.3.2. Analiza evoluției ΔP_{es}

În funcție de evoluția ΔP_{es} și $P_{1/2}$ au fost decelate 2 modele de evoluție: unul în care ΔP_{es} se menține la valori asemănătoare sau este chiar mai mare la Zext în comparație cu Z1 (Figura 6.1) și al 2-lea în care ΔP_{es} se reduce progresiv și este mai mic la Zext față de Z1 în absența suportului ventilator pentru aceeași poziție ($p = 0.07$). toți pacienții din primul subgrup au avut indicație de VNI al domiciliu în timp ce nici un pacient din al 2-lea subgrup nu a avut această indicație.



6.3.3. Analiza statistică

FEV1 a prezentat corelații negative cu ΔP_{es} iar IMC-ul corelații negative în prezența VNI ($p=0.02$) și pozitive în absența suportului ventilator. $P_{1/2}$ a prezentat corelații puternice cu IMC-ul și cu mIPAP indiferent de poziție sau de VNI. mIPAP nu a prezentat corelații evidente cu ΔP_{es}

VNI-72h s-a corelat puternic negativ cu ΔP_{es} la externare atât în decubit cât și în șezut ($p<0.01$). Numărul de zile de VNI s-a asociat cu ΔP_{es} la Z1 ($p<0.01$) și cu $P_{1/2}$ la Z3 ($p=0.04$).

Indicația de VNI la domiciliu s-a asociat cu ΔP_{es} la Z3 în șezut ($p=0.01$) și parțial la Zx în șezut ($p=0.06$). Nu a fost decelată nici o corelație cu $P_{1/2}$.

6.3.4. Utilizarea P_{es} pentru detectarea asincronie dintre pacient și ventilator

În urma suprapunerii semnalului P_{es} și a presiunii VNI urmate de analiza diferenței de fază dintre cele 2 semnale, au putut fi detectate episoadele de asincronie dintre ciclurile respiratorii ale pacientului și cele ale ventilatorului (confirmate anterior clinic, la momentul înregistrării la unii dintre pacienți) în cadrul aceleași înregistrări (figura 6.2).

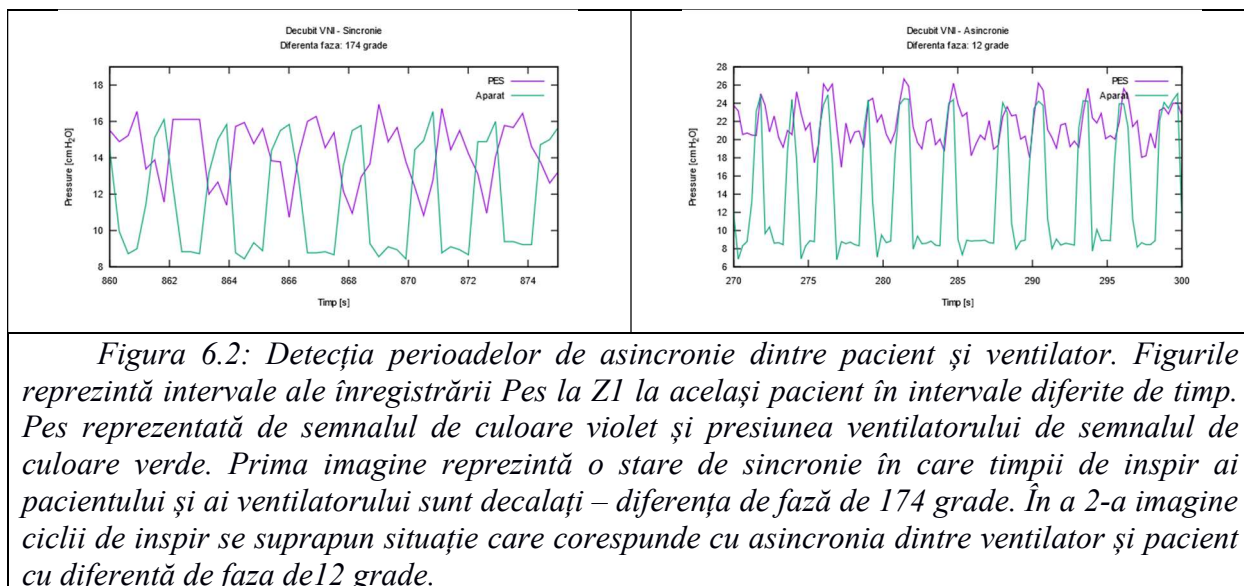


Figura 6.2: Detecția perioadelor de asincronie dintre pacient și ventilator. Figurile reprezintă intervale ale înregistrării Pes la Z1 la același pacient în intervale diferite de timp. Pes reprezentată de semnalul de culoare violet și presiunea ventilatorului de semnalul de culoare verde. Prima imagine reprezintă o stare de sincronie în care timpii de inspir ai pacientului și ai ventilatorului sunt decalajați – diferența de fază de 174 grade. În a 2-a imagine ciclul de inspir se suprapune situație care corespunde cu asincronia dintre ventilator și pacient cu diferență de fază de 12 grade.

În cazul asincroniei diferența de fază dintre cele 2 semnale a fost de 12 grade iar în cazul sincroniei diferența de fază a fost de 174 grade.

6.4. Discuții

La 15 pacienți cu exacerbare severă de BPOC cu IRA hipercapnică ventilați non-invaziv s-a efectuat cu succes măsurătoarea P_{es} prin tehnica descrisă mai sus prin înregistrări repetate pe întreaga durată a spitalizării. Este primul studiu de acest gen efectuat pe o secție de terapie respiratorie intermediară. În literatură există doar 5 studii publicate în care P_{es} a fost măsurată la pacienți cu IRA ventilați non-invaziv din care numai 2 efectuată la pacienți cu exacerbare severă de BPOC. Toate aceste studii au avut ca singur scop compararea diferitelor tipuri de ventilație ceea ce face ca obiectivele studiului nostru să fie originale (27,28).

Elementele originale ale studiului au multiple. Menținerea cateterului de măsurare a P_{es} pe întreaga perioadă a spitalizării și efectuarea de măsurători în dinamică cu pacientul în diferite poziții în prezența și în absența suportului ventilator, a permis corelarea evoluției P_{es} cu răspunsul clinic și evoluția ventilatorie. În acest fel a fost posibilă și identificarea episoadelor de asincronie dintre respirația spontană a pacientului și ciclul de ventilație mecanică fapt ce poate duce la noi metode de ameliorare a interacțiunii dintre pacient și ventilator.

Considerăm că procedura de montarea a cateterului s-a dovedit a fi fezabilă și realizabilă facil la pacienți aflați în plină exacerbare de BPOC și care necesită VNI iar menținerea acestuia pe termen lung este bine tolerată.

După filtrarea semnalului, valorile ΔP_{es} dar nu $P_{1/2}$ s-au corelat cu evoluția clinică și cu indicația de VNI la externare: la pacienții care nu au necesitat prelungirea VNI la domiciliu ΔP_{es} s-a redus progresiv în timp ce la pacienții care au avut indicația de a continua VNI la domiciliu ΔP_{es} s-a menținut constantă.

Valorile ΔP_{es} în decubit au fost mai mari față de cele din șezut în absența suportului ventilator fapt ce reflectă modificările fiziologice ale mecanicii respiratorii la trecerea în decubit (29,30). Aplicarea suportului ventilator a redus această diferență. Acest lucru arată la VNI a redus eficient efortul muscular respirator indiferent de IMC-ul sau funcția ventilatorie.

O ameliorare semnificativă a ΔP_{es} a fost observată între Z1 și Z3 indiferent de poziție dar după Z3 aceasta nu a mai prezentat o variație semnificativă statistic inclusiv în ziua externării. Acest lucru sugerează că în medie mai mult 3 zile de VNI nu ameliorează suplimentar funcția respiratorie, fapt care este susținut și de faptul că durata medie de VNI a fost de 4.5 zile. În momentul de față nu există recomandări clare legate de durata optimă de VNI (4), această informație putând să prezinte un beneficiu în ceea privește decizia de sevrare de VNI.

În ceea ce privește efectul IMC-ului, acesta a avut o influență puternică asupra variației ΔP_{es} între ziua internării și ziua externării în șezut. Se confirmă un impact semnificativ al IMC asupra mecanicii ventilatorii. Severitatea disfuncției ventilatorii a fost asociată cu un ΔP_{es} mai mare în ultima zi de VNI fapt care sugerează că pacienții cu o formă mai severă de BPOC recuperează mai lent din punct de vedere respirator.

Data fiind corelația negativă a VNI-72h cu ΔP_{es} la externare este posibil ca utilizarea unui număr mai mare de ore de VNI în primele 3 zile, peste protocolul obișnuit, să contribuie la o mai bună și poate mai rapidă ameliorare respiratorie.

6.5. Concluzii

Măsurarea P_{es} la pacienții cu exacerbare severă de BPOC cu necesar de VNI este o metodă fiabilă de estimare în dinamică a efortului respirator și de monitorizare a răspunsului clinic.

Metoda face posibilă cuantificarea efectului VNI asupra efortului respirator și permite astfel identificarea necesității VNI pe termen lung.

Măsurarea simultană a P_{es} și a presiunii la nivelul măștii de ventilație urmată de procesarea digitală a celor două semnale, permite detectarea asincroniei dintre pacient și ventilator și poate astfel contribui la optimizarea parametrilor de ventilație cu reducerea perioadei de spitalizare și îmbunătățirea șansei de supraviețuire.

IMC-ul influențează variația P_{es} în sensul creșterii efortului respirator indiferent de poziția pacientului dar ventilația non-invazivă reduce aceste efecte.

7. Concluzii și contribuții personale

Cunoașterea predictorilor asociați exacerbării severe de BPOC contribuie la un mai bun management al bolii. Lucrarea de cercetare a identificat predictorii noi și a validat factorii cunoscuți, asociați cu parametrii și durata VNI, riscul de eșec al VNI, durata de spitalizare și cu mortalitatea pe termen scurt și lung,

Vârsta, IMC-ul și valorile pH și ale pCO_2 -ului arterial măsurate în prima zi de internare nu au influențat rata de eșec a VNI sau mortalitatea intra-spitalicească.

Prezența disfuncției cardiace stângi nu a influențat riscul de eșec al VNI, durata de spitalizare sau riscul de deces intraspitalicesc dar a determinat alături de valoarea pH-ului la internare, creșterea numărului orelor de ventilației noninvazivă în primele 72 de ore de la admisie.

Parametrii VNI au fost dependenți de IMC și de valorile pCO_2 -ului arterial. De asemenea, disfuncția pulmonară severă a crescut riscul de deces intraspitalicesc iar numărul zilelor de VNI a fost identificat ca fiind un predictor independent al mortalității intra-spitalicești.

Mortalitatea pe termen lung după un episod de exacerbare severă de BPOC care a necesitat VNI a fost mai redusă la pacienții care au avut la externare indicație de oxigenoterapie pe termen lung

Funcția pulmonară redusă și un IMC redus s-au asociat cu un risc crescut de deces pe termen lung iar prezența disfuncției cardiace stângi nu a avut o influență asupra mortalității pe termen lung.

Măsurarea P_{es} la pacienți cu exacerbare severă de BPOC cu necesar de VNI permite estimarea efortului respirator, cuantificarea efectului VNI și monitorizarea răspunsului clinic. Poate fi utilizată pentru ameliorarea interacțiunii dintre pacient și ventilator și îmbunătățirea parametrilor VNI sau pentru identificarea pacienților care necesită VNI pe termen lung.

7.1. Contribuții personale

În cadrul primului studiu acestea au fost: definirea duratei VNI în primele 72 de ore (VNI-72) ca obiectiv și ca potențial factor predictor; identificarea corelației dintre DCS, nivelul pH-ului și durata VNI în primele 3 zile și a corelației dintre IMC, pCO₂-ul arterial și parametrii ventilatori (mIPAP) și validarea acestor variabile ca predictori, verificarea corelației dintre DCS și rata de eșec a VNI, durata de spitalizare și mortalitatea intra-spitalicească.

În al 2-lea studiu, oxigenoterapia de lungă durată a fost identificată a reduce mortalitatea pe termen lung.

În al 3-lea studiu elemente originale au fost: validarea procedurii de măsurare a P_{es} la pacienții cu exacerbare severă de BPOC ventilați non-invaziv, dezvoltarea unei metode digitale de filtrare și procesare a semnului P_{es} ; măsurarea P_{es} și calcularea variației ΔP_{es} în timp pe întreaga durată a spitalizării, cu pacientul în diferite poziții și în prezența sau absența VNI și corelarea acestor parametri cu IMC-ul, FEV1%, VNI-72h, durata de spitalizare și indicația de VNI la domiciliu; utilizarea variației ΔP_{es} ca predictor al duratei de spitalizare, duratei de VNI și al indicației de VNI la domiciliu; utilizarea P_{es} și a presiunii ventilatorii pentru decelarea episoadelor de asincronie între pacient și ventilator.

Bibliografie

1. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, Ramos RM, Satterwhite L, Krishnan JA, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jan 15;185(2):152–9.
2. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax*. 2010 Nov;65(11):956–62.
3. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2008 Nov 13;359(20):2095–104.
4. Davidson AC, Banham S, Elliott M, Kennedy D, Gelder C, Glossop A, et al. BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. *Thorax*. 2016 Apr;71 Suppl 2:ii1-35.

5. Baydar O, Ozyilmaz E. Noninvasive Mechanical Ventilation in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Key Determinants of Early and Late Failure. In: Esquinas AM, editor. *Noninvasive Mechanical Ventilation: Theory, Equipment, and Clinical Applications* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cited 2019 Jan 10]. p. 249–57. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-21653-9_29
6. Messer B, Griffiths J, Baudouin SV. The prognostic variables predictive of mortality in patients with an exacerbation of COPD admitted to the ICU: an integrative review. *QJM*. 2012 Feb 1;105(2):115–26.
7. Wildman MJ, Sanderson C, Groves J, Reeves BC, Ayres J, Harrison D, et al. Predicting mortality for patients with exacerbations of COPD and Asthma in the COPD and Asthma Outcome Study (CAOS). *QJM*. 2009 Jun;102(6):389–99.
8. Stoll P, Foerster S, Virchow JC, Lommatzsch M. Overweight is a predictor of long-term survival in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *Respir Med*. 2016;116:59–62.
9. Vallabhajosyula S, Sundaragiri PR, Kanmanthareddy A, Ahmed AA, Mahfood Haddad T, Rayes HAA, et al. Influence of Left Ventricular Hypertrophy on In-Hospital Outcomes in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD*. 2016 Dec;13(6):712–7.
10. Nicolini A, Ferrera L, Santo M, Ferrari-Bravo M, Del Forno M, Scifò F. Noninvasive ventilation for hypercapnic exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: factors related to noninvasive ventilation failure. *Pol Arch Med Wewn*. 2014;124(10):525–31.
11. Corrêa TD, Sanches PR, de Moraes LC, Scarin FC, Silva E, Barbas CSV. Performance of noninvasive ventilation in acute respiratory failure in critically ill patients: a prospective, observational, cohort study. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2015 Nov 11 [cited 2018 Jun 24];15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4642766/>
12. Gursel G, Aydogdu M, Gulbas G, Ozkaya S, Tasyurek S, Yildirim F. The influence of severe obesity on non-invasive ventilation (NIV) strategies and responses in patients with acute hypercapnic respiratory failure attacks in the ICU. *Minerva Anesthesiol*. 2011 Jan;77(1):17–25.
13. Roche N, Zureik M, Soussan D, Neukirch F, Perrotin D, Investigators the UB (COPD ESC and. Predictors of outcomes in COPD exacerbation cases presenting to the emergency department. *European Respiratory Journal*. 2008 Oct 1;32(4):953–61.
14. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, Sánchez PR, Salcedo E, Navarro M,

Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005 Nov 1;60(11):925–31.

15. Ergan B, Nava S. Long-Term Oxygen Therapy in COPD Patients Who Do Not Meet the Actual Recommendations. *COPD*. 2017 Jun;14(3):351–66.

16. Hardinge M, Annandale J, Bourne S, Cooper B, Evans A, Freeman D, et al. British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults: accredited by NICE. *Thorax*. 2015 Jun 1;70(Suppl 1):i1–43.

17. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Oct 1;154(4):959–67.

18. Piquet J, Chavaillon J-M, David P, Martin F, Blanchon F, Roche N, et al. High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J*. 2013 Oct;42(4):946–55.

19. Liao H, Pei W, Li H, Luo Y, Wang K, Li R, et al. Efficacy of long-term noninvasive positive pressure ventilation in stable hypercapnic COPD patients with respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2977–85.

20. Cao C, Wang R, Wang J, Bunjhoo H, Xu Y, Xiong W. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e43892.

21. Baughman P, Marott JL, Lange P, Martin CJ, Shankar A, Petsonk EL, et al. Combined effect of lung function level and decline increases morbidity and mortality risks. *Eur J Epidemiol*. 2012 Dec;27(12):933–43.

22. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2013 Apr;10(2):81–9.

23. Navaneethan SD, Schold JD, Huang H, Nakhoul G, Jolly SE, Arrigain S, et al. Mortality Outcomes of Patients with Chronic Kidney Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Nephrol*. 2016;43(1):39–46.

24. Devereux RB, Liebson PR, Horan MJ. Recommendations concerning use of echocardiography in hypertension and general population research. *Hypertension*. 1987 Feb;9(2

Pt 2):II97-104.

25. Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F, Bellani G, Jubran A, Loring SH, et al. The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Mar 1;189(5):520–31.
26. Cherniack RM, Farhi LE, Armstrong BW, Proctor DF. A comparison of esophageal and intrapleural pressure in man. *J Appl Physiol*. 1955 Sep;8(2):203–11.
27. Wysocki M, Richard J-C, Meshaka P. Noninvasive proportional assist ventilation compared with noninvasive pressure support ventilation in hypercapnic acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2002 Feb;30(2):323–9.
28. Girault C, Richard JC, Chevron V, Tamion F, Pasquis P, Leroy J, et al. Comparative physiologic effects of noninvasive assist-control and pressure support ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Chest*. 1997 Jun;111(6):1639–48.
29. Hedenstierna G. Effects of body position on ventilation/perfusion matching. In: Gullo A, editor. *Anaesthesia, Pain, Intensive Care and Emergency Medicine — APICE* [Internet]. Milano: Springer Milan; 2005 [cited 2019 Jun 11]. p. 3–15. Available from: http://link.springer.com/10.1007/88-470-0351-2_1
30. Mezidi M, Guérin C. Effects of patient positioning on respiratory mechanics in mechanically ventilated ICU patients. *Ann Transl Med* [Internet]. 2018 Oct [cited 2019 Jun 12];6(19). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6212360/>