

УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ - СКОПЈЕ
УНИВЕРЗИТЕТСКА КЛИНИКА ЗА ПУЛМОЛОГИЈА И АЛЕРГОЛОГИЈА

**ЕФЕКТ ОД НЕИНВАЗИВНА ПОЗИТИВНО ПРИТИСОЧНА
ВЕНТИЛАЦИЈА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО РЕСПИРАТОРНА ИНСУФИЦИЕНЦИЈА
КАКО ПОСЛЕДИЦА НА АКУТНА ЕГЗАЦЕРБАЦИЈА НА ХРОНИЧНА
ОПСТРУКТИВНА БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ**

-Докторска дисертација-

Автор: Ас.д-р Сава Пејковска

Ментор: Проф. д-р Бисерка Јовковска Ќаева

Скопје, 2017 година

СОДРЖИНА

1. ВОВЕД.....	3
1.1.Хронична опструктивна белодробна болест.....	3
1.1.1. ХОББ - историски осврт.....	3
1.1.2. ХОББ - дефиниција.....	4
1.1.3. ХОББ - епидемиологија.....	4
1.1.4.ХОББ - етиологија.....	4
1.1.5.ХОББ - патогенеза и патофизиологија.....	5
1.1.6. ХОББ - дијагноза.....	6
1.1.7. ХОББ - тежина на болеста.....	7
1.1.8. ХОББ - активност на болеста.....	8
1.1.9. Фенотипови на ХОББ	8
1.1.10 ХОББ-егзацербации.....	9
1.1.11. Коморбидитети кај ХОББ.....	12
1.2.Неинвазивна вентилација.....	15
1.2.1. Дефиниција.....	15
1.2.2. НИВ - историски осврт.....	15
1.2.3. Патофизиологија на неинвазивната вентилација.....	17
1.2.4. Апликација на неинвазивна вентилација.....	19
1.2.5. Маски за на неинвазивна вентилација.....	24
1.2.6. Хумидификација.....	28
1.2.7. Седација во тек на на неинвазивна вентилација.....	28

2.ЦЕЛИ НА ТРУДОТ	30
3.МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ	
3.1. Пациенти.....	30
3.2. Инклузиони и ексклузиони критериуми.....	31
3.2.1. Инклузиони критериуми.....	31
3.2.2. Ексклузиони критериуми.....	31
3.3. Методи	32
3.3.1. Протокол за изведување на неинвазивна вентилација.....	33
3.3.2. Критериуми за неуспех од третманот со на неинвазивна вентилација....	35
3.3.3. Критериуми за успех од третманот со на неинвазивна вентилација.....	35
3.3.4. Физиолошки мерења.....	35
3.4. Статистичка анализа	36
4. РЕЗУЛТАТИ	37
4.1. Демографски, клинички и лабораториски карактеристики на испитуваната НИВ-група и на контролната група.....	38
4.2. Компаративна анализа на демографските, клиничките и лабораториските карактеристики на пациентите со успешен и неуспешен НИВ-третман.....	62
4.3. Компаративна анализа во групата со успешен и неуспешен НИВ-третман во анализираните временски точки.....	82
5. ДИСКУСИЈА	94
6. ЗАКЛУЧОЦИ	112
7. АПСТРАКТ	113
8. ABSTRACT	115
9. ИНДЕКС	117
10. РЕФЕРЕНЦИ И ЛИТЕРАТУРА	119
11. АНЕКС 1	136

1. ВОВЕД

1.1. ХОББ - историски осврт

Она што денес го препознаваме под терминот хронична опструктивна белодробна болест е ентитет кој е познат уште во 1679 год., воведен од швајцарскиот физичар Bonnet и се однесува на т.н. „волуминозни“ бели дробови. Опишани се 19 случаи на т.н. „бомбастични“ бели дробови од италијанскиот анатом Morgagni во 1769 год. За првпат во 1814 година, британскиот лекар Charls Badham дава опис на катарална хронична инфламација на мукозната мембрана која се карактеризира со хронична кашлица и мукозна хиперсекреција, со што го воведува терминот хроничен бронхитис. Оттогаш датираат и почетоците на нашето клиничко разбирање на ХОББ. Во 1821 год. во своето дело „Трактат на болестите на градниот кош“, Laennec^{1,2}, клиничар и патолог, иноватор на стетоскопот, пишува: „при отворање на градниот кош не е реткост да се најдат бели дробови кои не се колабирани, туку исполнети со воздух и потполно ја исполнуваат градната празнина од двете страни на срцето,.... Истовремено трахеата во добар дел е исполнета со мукозна течност“². На тој начин Laennec го препознава емфиземот како составен дел на ХОББ и ги опишува емфиземот и хроничниот бронхитис како компоненти на ХОББ, обвинувајќи ги факторите од околината и генетските фактори како главни виновници во етиологијата на болеста.

John Hutchinson го открива спирометарот во 1846 год.³, а потребни биле уште 100 години за истиот да се усоврши од Tiffeneau во 1947 год.⁴ Стетоскопот и спирометарот станале најважна алатка како за дијагнозата на ХОББ, така и за следење на текот на болеста и одговор од третманот. Според Ronald Christie, еден од најголемите проучувачи на емфиземот: „дијагнозата треба да се смета за сигурна при појава на диспнеја при напор, со подмолен почеток, која не е предизвикана од бронхоспазам или левокоморна слабост, кај пациенти со физикален наод за емфизем, хроничен бронхитис или астма“⁵.

Од особено значење за поставување на темелите за дефинирање на хроничната опструктивна белодробна болест се две конференции и тоа: Ciba Guest Symposium во 1959⁶ година и American Thoracic Society's Committee on Diagnostic Standards во 1962 год. American Thoracic Society го дефинира хроничниот бронхитис од клинички аспект, и вклучува кашлица и искашлување во траење од најмалку три месеци во две последователни години, додека емфиземот е дефиниран од анатомски аспект како проширени алвеоларни простори и губиток на алвеоларните септи⁷. Терминот ХОББ за првпат е употребен од William Briscoe на Aspen Emphysema Conference во 1965 год.⁸

1.1.2. ХОББ - дефиниција

ХОББ претставува честа, истовремено превентивна и третирачка болест која се карактеризира со перзистентни респираторни симптоми, како и опструкција на дишните патишта која е вообичаено прогресивна и асоцирана со зголемен хроничен инфламаторен одговор на дишните патишта и белодробниот паренхим на различни штетни честички и гасови⁹.

Хроничната инфламација предизвикува структурни промени во малите дишни патишта, деструкција на белодробниот паренхим, намалување на белодробната еластичност. Бронхоопструкцијата е перзистентна и парцијално реверзибилна.

1.1.3. ХОББ - епидемиологија

ХОББ е една од најчестите заболувања во светот. Претставува главен растечки здравствен проблем и постепено се искачува од шесто место во 1990 година, на трето место според последните податоци, како причина за смрт кај возрасната популација¹⁰. Според последите истражувања на студиите на GBD (Global Burden of Disease), 2,9 милиони луѓе годишно умираат од ХОББ¹¹. Се смета дека ХОББ ќе биде директна основна причина за смрт во 7,8 % од сите смртни случаи, претставувајќи 27 % од морталитетот поврзан со пушење, веднаш по малигните заболувања (33 %) и кардиоваскуларните болести (29 %)¹². Метаанализа од студии направени во 28 држави во светот од 1990 до 2004 год. укажуваат дека преваленцијата на ХОББ е далеку поголема меѓу тековни и бивши пушачи отколку меѓу непушачи, кај мажи отколку кај жени, додека во однос на возраста, почеста е појава на болеста над 40 годишна возраст¹³. Меѓутоа, најновите податоци од развиените земји говорат дека не постои разлика во преваленцијата помеѓу мажи и жени, како последица од промените во навиките за пушење меѓу половите¹⁴, но жените покажуваат поголема суспенцибилност на последиците од пушењето во споредба со мажите^{15,16}. Според истражувањето на Институтот за здравствена метрика и евалуација од Сиетл, САД, процентот на пушачите во САД е паднат драматично од 42 % во 1965 год. на 19 % во 2012 г., во Шведска и Белорусија расте, а балканските земји се на врвот на листата според бројот на пушачите. Во Македонија 640 илјади лица се пушачи, односно 37 % од населението.

Вистинската преваленција на ХОББ е потценета. Според последните податоци од 2010 година од ХОББ боледуваат 328 милиони луѓе^{17,18} или од 5 до 10 % од светската популација¹⁹, и тоа 168 милиони мажи и 160 милиони жени. Морбидитетот од ХОББ се зголемува со текот на возраста и најчесто е поврзан со други придружни коморбидитетни состојби^{20,21,22}.

1.1.4. ХОББ - етиологија

Главен тригер фактор за ХОББ се смета пушењето, иако само 15-50 % од пушачите развиваат ХОББ^{23, 24}. Постои сложена интеракција помеѓу суспендибилниот домаќин и променливата околина²⁵, загадувањето на воздухот, како и професионалната изложеност на штетни гасови и пареи, вклучувајќи ги и честите вирусни инфекции во детството. Сигурно проучен фактор е тешка херeditарна дефициенција на алфа-1 антитрипсин, главен циркулаторен инхибитор на серин протеазите.^{26, 27, 28}. Интензивните проучувања во полето на генетиката најдоа корелација на ХОББ со 192 гени, а особено асоциран со падот на белодробната функција е генот кој е одговорен за кодирањето на матрикс металопротеиназа 12 (ММП- 12)²⁹. Но иследувањата во оваа област се сеуште во тек.

1.1.5. ХОББ - патогенеза и патофизиологија

Патофизиолошките манифестации кај ХОББ се последица на патолошките промени кои настануваат во четири белодробни компартмани, и тоа: централните дишни патишта, периферните дишни патишта, белодробниот паренхим и белодробната васкулатура^{30, 31, 32, 33}. Во основа на промените во белодробното се хроничниот инфламаторен одговор и оксидативниот стрес по инхалација на чад од цигари, токсични честички, гасови итн³⁴. Инфламацијата е присутна и на почетокот на болеста, кога нема абнормалности во функционалните белодробни тестови. Причините кои влијаат кај одредени индивидуи, и по престанокот на дејството на тригер-факторите, да прогресира болеста и понатаму се мултифакторијални, и тоа: нерамнотежа на протеазите и антипротеазите³⁵, генетски детерминиран одговор³⁶, нарушување на јонскиот транспорт можеби поради CFTR (Cystic fibrosis transmembrane regulator) дисфункција³⁷, пулмонална ендотелијална клеточна дисфункција³⁸, хроничен имунолошки одговор, апоптозата како деструктивен процес кај емфиземот итн. Во системската циркулација, во експалираниот воздух и спутум на ХОББ-пациенти се најдени зголемени нивоа на биомаркери на оксидативниот стрес, како хидроген пероксид 8-изопропан. Намалените нивоа на антиоксиданти кај ХОББ-пациентите веројатно се резултат на редукција на транскрипциски фактор т.н. Nrf2 кој врши регулација на антиоксидантните гени³⁹. Протеазите предизвикуваат иреверзибилна деструкција на еластинот, основно сврзно ткиво во белодробниот паренхим. За прогресијата на болеста придонесува постојаната инфламација во која се инволвирани CD8+ (цитотоксични) Тс1 лимфоцити кои заедно со макрофагите и неутрофилите⁴⁰ ослободуваат инфламаторни медијатори и ензими кои вршат индукција на структурни промени. Овие промени водат до покачување на нивото на неколку биомаркери во белодробното ткиво како цитокини, циркулаторни клетки и акутно фазни протеини^{41, 42}.

Физиолошките абнормалности кај ХОББ се јавуваат како последица на многубројните патолошки промени: мукозна хиперсекреција, емфизематозни промени,

бронхоопструкција, клеточна дисфункција, нарушена гасна размена, хиперинфлација како и пулмонална хипертензија врз кои се надоврзуваат и многубројните системски ефекти⁴³.

Карактеристичната периферна бронхоопструкција како последица на мукозната инфламација, секреција, едем, консекутивната фиброза и ремоделирање на дишните патишта, придонесува за редукција на ФЕВ1 и на односот ФЕВ1/ФВЦ, типичен за ХОББ. Постепено се нарушува конекцијата на алвеолите со малите дишни патишта и се јавува хиперинфлација на алвеоларните единици кои вршат екстралуминална компресија на дишните патишта⁴⁴. Ова придонесува за лимитирање на експираторниот флоу, заробување на воздух во тек на експириум и влошување на хиперинфлацијата. Емфизематозната деструкција води кон намалување на белодробната еластичност и потенцирање на лимитираниот експираторен проток. Се јавува динамична хиперинфлација, односно намалување на инспираторниот капацитет, зголемување на функционалниот резидуален капацитет, особено при напор. За време на физичка активност и при егзацербациите на болеста, динамичката хиперинфлација се зголемува како резултат на уште поголемото заробување на воздух. Тоа придонесува за појава на диспнеја, потенцирана со нарушување на контрактилната моќ на респираторната мускулатура. Со прогресија на болеста се влошува гасната размена на кислород и јаглерод диоксид, со постепена појава на хипоксија и хиперкапнија. Структурните промени во малите пулмонални артерии, како последица на хипоксичната вазоконстрикција, како и редукцијата на пулмоналното капиларно корито постепено водат до пулмонална хипертензија и десно срцева слабост, особено во подоцнежните стадиуми на болеста. Нарушената алвеоларна вентилација и промените во пулмоналното васкуларно корито ги потенцираат абнормалностите во вентилација-перфузија (V_a/Q) соодносот⁴⁵.

Со помош на најновите физиолошки методи како што се оптоелектронска плетизмографија, негативен притисочен метод и ултразвук, можни се понатамошни истражувања кои се однесуваат на динамичната хиперинфлација и експираторниот флоу^{46, 47}.

1.1.6. Дијагноза

Врз основа на податоци добиени од исцрпни научни истражувања, оформени се национални и светски препораки, со цел оптимална дијагноза, третман и превенција на ХОББ. Може да се забележи дека денес, професионалците кои се занимаваат со ХОББ се поединствени во однос на дефиницијата за ХОББ, па така ATS и ERS публикуваа заеднички препораки кои овозможуваат рана дијагноза и ефективна терпија, која ги подобрува симптомите и здравствениот статус кај пациентите со ХОББ. Повеќето национални програми за ХОББ се базираат на препораките на GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease) за дијагноза и третман на оваа болест. Дијагнозата на ХОББ се базира на историја за изложеност на ризик-фактори и спирометриски потврдена бронхоопструкција која не е потполно реверзибилна. Постоењето на симптоми како хронична кашлица, продукција на спутум и диспнеја не

се обигатни за поставување на дијагнозата, бидејќи според GOLD-препораките кои се карактеристични за 2-4 стадиум на ХОББ. Лимитираната проодност на дишните патишта е дефинирана преку постбронходилататорен ФЕВ1/ФВК-однос под $0.7^{48, 49}$. Ваквиот фиксен однос на ФЕВ1/ФВК може да биде причина за лажно позитивна дијагноза кај повозрасната популација, а помалку позитивно дијагностицирани возрасни < 45 години, поради што може да се земе предвид и т.н. LLN (Lower limit of normal) вредности, при што предвид се земаат и возраста и висината на пациентот^{50, 51}.

1.1.7. Тежина на болеста

Вообичаено тежината на болеста корелира со степенот на оштетување на таргет-органот, но ФЕВ1 земен како глобален маркер за стејџинг на ХОББ, нецелосно ја рефлектира тежината на болеста⁵². Потребен е индивидуален пристап и клиничка проценка за евалуација на тежината на болеста.

Табела 1.1: Класифицирање на тежината на ХОББ според GOLD, ERS/ATS и NICE водичите

ERS/ATS		NICE		GOLD
FEV1/FVC	FEV1 %	Тежина		
< 0.7	>/ = 80 %	лесен		стадиум 1 – лесен
< 0.7	50-79 %	среден	лесен	стадиум 2 – среден
< 0.7	30-49 %	тежок	среден	стадиум 3 – тежок
< 0.7	< 30 %	многу тежок	тежок	стадиум 4 - мн. тежок

GOLD предлага сеопфатна, мултидимензионална проценка на тежината на ХОББ која вклучува: 1. Проценка на функционална диспнеја според mMRC (modified British Medical Research Council) скорот за диспнеја, користење на CAT (COPD Assessment Test) прашалник или клинички ХОББ-прашалник, 2. Тежина на бронхоопструкција и 3. Број на годишни егзацербации^{53, 54}.

mMRC-скала на диспнеја:

0: Нема недостаток на воздух, освен при интензивен напор.

1: Чувствува недостаток на воздух кога брза или пешачи по угорница.

2: Оди побавно во споредна со неговите врсници како резултат на недостаток на воздух, или мора да застане за да земе воздух при одење со сопствено темпо на рамно.

3: Застанува за да земе воздух по изминување на 100 метри, или по неколкуминутно пешачење на рамно.

4: Поради задишаност не може да го напушти домот, или се задишува при облекување и соблекување.

Пациентите со висок симптом скор: 3 или 4 стадиум според GOLD, mMRC-диспнеја скор над 3, САТ-скор над 10, две или повеќе егзацербации во предходната година или една хоспитализација, се смета дека се ризични за понатамошни егзацербации, односно имаат лош клинички исход.

1.1.8. Активност на болеста

Неопходна е проценка на активноста на ХОББ, која зависи од многубројни биолошки процеси и може да биде многу варијабилна, а целта е да се забави или елиминира прогресијата на болеста. Активноста на болеста е во корелација на многубројни биолошки процеси, а вклучени се следниве маркери: структурни маркери (прогресија на емфиземот, структурни промени на дишните патишта итн.), функционални маркери (пад на ФЕВ1, дифузионен капацитет за јаглерод моноксид итн.), клинички маркери (влошување на симптомите на ХОББ, намалување на способноста за физичка активност, активно пушење, пад во тежина, влошување на коморбидитетите, зголемување на фреквенцијата на егзацербации итн.) и биолошки маркери (фибриноген, CRP (C-reactive protein), миелопероксидаза итн.)^{55, 56, 57, 58}. Особено се интензивирани истражувањата во областа на биомаркерите во ексхалиран воздух кај пациентите со ХОББ⁵⁹.

Прогностички индекси кај ХОББ

Индекс	Компоненти
BODEx	BMI, FEV1, MRCD, рата на егзацербации ⁶⁰
eBODE	BMI, FEV1, MRCD, 6MWD, рата на егзацербации ⁶¹
mBODE	BMI, FEV1, MRCD, peak V'O ₂ ⁶²
BODE	BMI, FEV1, MRCD, 6MWD
Inflammatory BODE	BODE, инфламаторни биомаркери, возраст, хоспитализации ⁶³
ADO	FEV1, MRCD, возраст ⁶⁴
DOSE	FEV1, MRCD, пушачки статус, рата на егзацербации ⁶⁵
CODEx	коморбидитети, егзацербации, FEV1, MRCD ⁶⁶

1.1.9. Фенотипизација

ХОББ може да се презентира со различна клиничка слика и најразлична прогресија на болеста, со разлики во падот на белодробната функција, преживувањето, одговорот на терапија и на тој начин создаде поттик за истражување на детерминантите за различната клиничка презентација. Денес под ХОББ подразбираме системска болест, хетерогена група на различни меѓусебно поврзани нарушувања. Фенотипизацијата кај ХОББ има за цел спроведување на специфична индивидуализирана стратегија за третман во зависност од презентацијата на болеста.

Клиничките ХОББ-фенотипови се дефинирани како: „една или комбинација од повеќе карактеристики на болеста по кои се разликуваат индивидуите со ХОББ, а кои корелираат со клинички значајни исходи (пр. симптоми, егзацербации, тераписки одговор, прогресија на болеста, морталитет)“⁶⁷.

Идентифицирани се два фенотипа кои релативно често се јавуваат во повеќето студии и тоа: млади пациенти со тешко респираторно засегање и помалку кардиоваскуларни коморбидитети и постари пациент кои не се со толку тешко респираторно засегање, но со висок степен на кардиоваскуларни и метаболни коморбидитети^{68, 69}.

Резултатите од ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) студијата покажаа дека кај пациенти со ист степен на бронхоопструкција постојат големи разлики во фреквенцијата на егзацербациите, степенот на диспнеја, здравствениот статус и способноста за физичка активност. Пациентите се групирани во пет групи: А - ја сочинуваат пациенти со лесен степен на ХОББ со одличен исход; В - пациенти со лесен до среден степен на ХОББ со рапидна прогресија; С - група со повеќе коморбидитети; D - составена од пациенти со тешка бронхоопструкција, какви што често гледаме во секојдневната практика; и Е - мешовита група. Понатамошните анализи не покажале присуство на изразени знаци за системска инфламација во групите каде што тоа би се очекувало, односно групите В и D, туку истите се забележани во групата С, односно групата со коморбидитети. Понатаму, анализите покажале дека во групата А која вклучува пациенти со најлесен степен на болеста, присутно е највисоко ниво на сурфактант протеин D, кој претставува маркер за прогресија на белодробната болест. Плазматските биомаркери не се покажаа корисни во фенотипизацијата на пациентите со ХОББ⁷⁰.

Клиничката фенотипизација кај ХОББ може да биде отежната поради инволвираност на повеќе фактори, и тоа: презентацијата на одредени фенотипови може со тек на време да се менува, пациентот може да има карактеристики кои припаѓаат на повеќе фенотипови, а познато е дека кај еден пациент, освен ХОББ може да постои и опструктивна слип апнеа, астма итн. Според ATS/ERS-водичите, валидизирани се неколку фенотипови на ХОББ, и тоа: таканаречени чести егзацербатори (со над две егзацербации годишно), фенотип со алфа1 антитрипсин дефицит, фенотип со доминантен хроничен бронхитис и фенотип со доминантен емфизем, лоша толеранција на напор и тешка бронхоопструкција⁷¹.

Понатамошните истражувања се фокусирани на валидизирање и на други фенотипови, со цел модифицирање на исходот со специфичен третман.

1.1.10. ХОББ-акутна егзацербација

„АЕХОББ претставува акутен настан, што се карактеризира со влошување на респираторните симптоми на пациентот надвор од вообичаените дневни варијации и бара промена во третманот“^{72, 73}. Степените на тежина на ХОББ-егзацербациите не се строго дефинирани. Земајќи ги предвид симптомите, Антонисен и сор. ги дефинирале егзацербациите како тип 1 - со присутност на сите мајорни симптоми на диспнеја, волумен на супум и пурулентност на спутум; тип 2 - доколку се присутни само два од наведените симптоми; и тип 3 - само еден од симптомите е присутен, но е комбиниран со кашлица, визинг или симптоми на горнореспираторна инфекција^{74, 75}. Во Велика Британија дизајнирана е студија за евалуација на причините и механизмите за АЕХОББ во која се користени критериуми кои вклучуваат 2 нови симптома во последните 2 дена и тоа: зголемена диспнеја, пурулентност на спутум и волумен на спутум. Симптомите на лесна егзацербација вклучуваат треска, визинг, кашлица, назален секрет или болка во грлото⁷⁶. Предложена е поделба на АЕХОББ според тежината на пет степени, од лесен до животозагрозувачки степен кој вклучува хипоксија, хиперкапнија и ацидоза⁷⁷. Се смета дека средна фреквенција на АЕХОББ е 2-3 годишно, но со оглед на тоа што пациентите постепено се навикнуваат на промена на симптомите на нивната болест, околу 50 % од егзацербациите остануваат непријавени⁷⁸. Прогресијата на ХОББ е асоцирана со зголемена тежина и фреквенција на егзацербации, односно АЕХОББ се почеста појава кај средно тежок и тежок степен на ХОББ, коишто често се животозагрозувачки.

АЕХОББ се дел од природниот тек на болеста и се поврзани со зголемен морталитет, морбидитет, хоспитализации, намален квалитет на живот^{79, 80} како и огромен економски импакт^{81, 82}. Пациентите со лесен до средно тежок облик на болест имаат најчесто егзацербации од лесен степен кои не бараат хоспитализација, но 3-16 % од нив имаат потреба од хоспитален третман, со 4 % морталитет при потешка егзацербација⁸³, додека ратата на морталитет се движи од 10 % до 24 % меѓу пациентите со тежок степен на ХОББ, хоспитализирани во единица за интензивна нега, со едногодишна морталитетна рата од 43 %⁸⁴. Според поновите студии, хоспиталниот морталитет изнесува 8 %, додека 1-годишната морталитетна рата е 23 %⁸⁵.

Инфламација на дишните патишта е присутна и во стабилна ХОББ, односно најдено е покачено ниво на инфламаторни протеини кај пациенти со ХОББ во споредба со здрави пушачи и тоа: интерлеукин 1-бета, тумор некротичен фактор-алфа, како и хемоатрактант интерлеукин 8, алфа-онкоген фактор на раст, леукотриен В4⁸⁶. Кај пушачите постои покачено ниво на неутрофили во спутум, бронхоалвеоларен лават и паренхимот на белодробното ткиво, а неутрофилните протеинази, особено неутрофилната еластаза е главен виновник за структурните емфизематозни промени на белите дробови, како и за мукозната хиперплазија и хиперсекреција⁸⁷. И така присутната инфламација кај пациентите со ХОББ повеќестепено се засилува во тек на егзацербација, со покачување на нивото на инфламаторните маркери, споредено со стабилна состојба^{88, 89}. Постојат спротивставени ставови во однос на прашањето дали

инфламаторните маркери се враќаат на нивото од пред егзацербацијата, бидејќи перзистирање на засилената инфламација секако ќе води кон понатамошен пад на белодробната функција.

Истражувањата говорат дека најчест тригер-фактор за АЕХОББ, и тоа во 50-60 % од случаите се респираторните инфекции, во 10 % од случаите причина се фактори од животната средина и во висок процент од 30 % причините остануваат непознати⁹⁰. Студиите кај пациенти со АЕХОББ покажале во 30 % од случаите присуство на патогени бактерии во култура од спутум, во 50 % од случаите позитивни биле култури од бронхоалвеоларен лават, а истите биле позитивни кај 70 % од случаи со тешка ХОББ-егзацербација која има потреба од вентилаторна поддршка^{91,92}. Познато е дека механизмот на дејство на најчестите докажани бактериски предизвикувачи на АЕХОББ: *S.pneumoniae*, *H.influenzae* и *P.aeruginosa* е преку оштетување на епителот на дишните патишта, индукција на мукозна хиперсекреција и нарушување на цилијарниот клиренс^{93,94}. Вирусните инфекции како преципитирачки фактор за АЕХОББ се јавуваат во половина од случаите, и тоа најчесто се присутни риновирусите. Истите почесто биваат изолирани од спутум отколку од назален аспират, што зборува за нивно присуство во долните дишни патишта^{95,96}. Исто така, за импактот на вирусите врз тежината на инфламацијата при АЕХОББ, зборува и наодот на покачено ниво на IL-6(интерлеукин-6)⁹⁷ во дишните патишта на пациентите, како и покачено ниво на останатите маркери на системска инфламација⁹⁸. Постојат докази дека кај ХОББ е присутна зголемена регулација на интерцелуларната атхезиона молекула (ICAM-1) која претставува рецептор за риновирусите. Со серолошки тестови, во 14 % од случаите на АЕХОББ, докажано е присуство на атипични интрацелуларни причинители *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia spp.*⁹⁹

Позната е асоцијацијата на АЕХОББ со неинфективни фактори, односно атмосферско загадување, и истите се причина за хоспитализација во 9 % од случаите¹⁰⁰. Бројот на хоспитализации е зголемен во периоди на поголема загаденост на воздухот, а особено штетно дејство имаат азот диоксид, сулфур диоксид и озон¹⁰¹.

Кардијална дисфункција, и тоа левосрцева или десносрцева декомпензација, кардијална аритмија, пулмонален емболизам, како и други причини од типот на вонбелодробни инфекции и пнеумоторакс може да се јават како тригер-фактор за АЕХОББ.

Забележано е дека почеста појава на АЕХОББ имаат пациенти со постојана продукција на спутум, што од своја страна е асоцирано со забрзан пад на ФЕВ1 и повисока рата на морталитет¹⁰².

АЕХОББ имаат голем ефект врз квалитетот на живот на болните со ХОББ. Студиите покажуваат дека две или повеќе хоспитализации годишно придонесуваат за пад на квалитетот на живот, и општо здравствениот статус на пациентот, намалена физичка активност, зголемен степен на диспнеја, врзаност за домот итн.^{103,104} Рано

препознавање и третман на егзацербациите на ХОББ се дел од целите во менаџментот на ХОББ.

1.1.11.ХОББ-коморбидитети

Екстрапулмоналните коморбидитети се составен дел од ХОББ. Нивната застапеност, фреквенција и релација со концептот на системска инфламација, како клучен линк помеѓу ХОББ и некои коморбидитети, потврдена е во многу епидемиолошки студии и клинички истражувања. Тие имаат значаен импакт врз егзацербациите на ХОББ, честотата на хоспитализации, квалитетот на живот и морталитетот. Предложената дефиниција за коморбидитетите гласи: „присуство на една или повеќе различни болести заедно со ХОББ, независно дали коморбидитетните состојби се или не се директно поврзани или предизвикани со ХОББ, како и независно дали се или не дел од спектарот на природната историја на ХОББ“¹⁰⁵. Во голема рандомизирана контролирана студија за инхалаторен флутиказон/салметерол, неговите поединечни компоненти и плацебо, од 911 регистрирани смртни случаи само 40 % биле поврзани со ХОББ¹⁰⁶, останатите 50 % не биле поврзани со ХОББ, а во 9 % од случаите причината за смрт била непозната.

Најголемо влијание врз преживувањето на пациентите со ХОББ имаат кардиоваскуларните коморбидитети. За секој пад на ФЕВ1 за 10 %, забележан е раст на кардиоваскуларниот морталитет за 28 % а на нефаталните коронарни настани за 20 %¹⁰⁷. Кардиоваскуларните коморбидитети патофизиолошки се поврзани со ендотелна дисфункција и коагулопатија. Во основата на ендотелната дисфункција е системската инфламација, како и присуството на циркулирачки ендотелни прогенитори клетки (CEPCs) кои се застапени во зголемен број во пулмоналната циркулација на пациентите со ХОББ¹⁰⁸. Ризикот од удар исто така е зголемен, поради ткивна прокоагулантна активност и повисоки нивоа на циркулирачки тромбин-антитромбин комплекси¹⁰⁹. Кога кон сево ова ќе се додаде и физичката инактивност кај пациентите со ХОББ се создаваат услови за венски тромбоемболизам (VTE) кој е најден во 3-29 % во тек на егзацербациите на ХОББ, и е одговорен за 25 % хоспитална смртност, доколку остане недијагностициран¹¹⁰. Заеднички имуни медијатори: како интерлеукин-6 (IL-6), интерлеукин-1(IL-1), гама-интерферон, тумор некротичен фактор алфа, CRP, фибриноген итн. се инволвирани во појавата на атероматозни плаки на пациентите со коронарна артериска болест, како и во бронхите кај пациентите со ХОББ. Кон влошување на кардиоваскуларната болест придонесуваат и хипоксијата и оксидативниот стрес присутни кај ХОББ¹¹¹. Потешок степен на диспнеја и полош квалитет на живот е најден кај пациенти со ХОББ и исхемична кардиоваскуларна болест, во студија со 300 вклучени пациенти, при што е најдено подолго траење на

егзацербациите, без корелација со фреквенцијата на истите¹¹². Во студија на Divo и сор. е најдена висока корелација на исхемичната срцева болест со морталитетот, кај 1664 ХОББ-пациенти, следени во период од 4 години¹¹³. Во ECLIPSE-студијата, преваленцијата на срцева слабост е поголема кај ХОББ-пациенти со потешка бронхоопструкција и изнесува 7 %¹¹⁴. Од кардијалните аритмии кои се со преваленција од 12 до 14 % кај ХОББ-пациентите, најчеста е атријалната фибрилација која е тесно поврзана со исхемичната срцева болест и поголемата фреквенција на егзацербации¹¹⁵. Хипертензијата е една од најчестите коморбидитетни состојби кај ХОББ и се смета дека во GOLD стадиум 3 и 4 е застапена со 51 %¹¹⁶.

Метаболните компликации, како што се дијабет тип 2 и метаболен синдром се чести коморбидитети кај ХОББ, со преваленција од 12.7 до 16.3 %¹¹⁵. Позната е асоцијацијата помеѓу ниските вредности на белодробната функција, дијабетот, васкуларната болест и ризик-факторите познати како метаболен синдром кои опфаќаат: хипертензија, хиперинсулинемија, хипергликемија и абдоминална дебелина. Патофизиолошките механизми кои се инволвирани меѓу ХОББ и дијабетот се однесуваат на системската инфламација, каде што особена улога имаат покачените нивоа на TNF-алфа и IL-6, додека ниското ниво на адипонектин е причина за визцералната дебелина¹¹⁷. Сè уште е предмет на истражување асоцијацијата меѓу инциденцата на дијабет и употребата на кортикостероидите кај ХОББ. Пациентите со ХОББ и дијабет имаат полош исход по акутна егзацербација на ХОББ, подолг хоспитален престој и повисок ризик за смрт 5 години по егзацербацијата^{118, 119}.

Постои зголемена преваленција на остеопороза кај пациентите со ХОББ која е во релација со сложени патофизиолошки механизми и тоа: системска инфламација, засилена протеолитичка активност, пушење, хормонален дисбаланс, Витамин Д дефицит, намалена физичка активност и системска употреба на кортикостероиди. Поновите клинички студии не го поддржуваат ставот дека инхалаторните кортикостероиди играат централна улога во забрзаниот пад на минералната коскена маса¹²⁰.

Кахексија и губиток на скелетна мускулна маса е присутна кај 20-50 % од пациентите со ХОББ¹²¹ и е поврзана со сè уште недоволно јасни механизми, во кои секако улога имаат хипоксијата, оксидативниот стрес, намалената физичка активност, системската кортикостероидна терапија итн.

Иако појавата на опструктивна слип апнеа не е почеста кај ХОББ отколку кај останатата популација (8-14 %), како оверлап-синдром е асоцирана со повисок морталитет, доколку адекватно не се третира^{122, 123}.

Појавата на депресија кај пациентите со ХОББ е потценета. Анализите од ECLIPSE-студијата покажуваат дека таа е присутна кај четвртина од субјектите со ХОББ, за разлика од контролната група каде што изнесува 12 %¹²⁴. Појавата на депресија е почеста кај жени отколку кај мажи, почеста е во првата година од дијагностицирањето на болеста, за време на егзацербација и кај чести егзацербатори^{125, 126}.

Гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ) се среќава во 30-60 % од пациентите со ХОББ¹²⁷. Причина за појава на ГЕРБ е зголемениот интраабдоминален притисок во услови на релаксација на долниот езофагеален сфинктер, што овозможува враќање на желудечната содржина во езофагусот, а потоа во грлото и устата. Не е исклучена можноста дел од оваа содржина да доспее и во дишните патишта, со што се зголемува суспендибилноста за инфекција. Почестата асоцираност на ГЕРБ со ХОББ постои поради присутната кашлица, ниско поставената дијафрагма поради хиперинфлацијата, како и почестото инволвирање на абдоминалната мускулатура во текот на респирациите¹²⁸.

Анемијата која е од скоро препознаена како коморбидитет кај ХОББ е со преваленција од 12.3 до 23 %, односно почеста е од полицитемијата која е застапена со 6 %¹²⁹. Нема докази за директна релација меѓу инфламацијата кај ХОББ и анемијата, но многу други фактори може да имаат влијание, како што се: малнутрицијата, возраста, кардиоваскуларното засегање и срцевата слабост, каде што анемијата е застапена со 15 %¹³⁰. Анемијата како коморбидитет кај ХОББ има негативен импакт врз дипнеја скорот, капацитетот за физичка активност, времетраење на хоспитализацијата, прогнозата и преживувањето¹³¹.

Разбирање на механизмите на коморбидитетите, нивно навременото препознавање и третман претставува значаен таргет во менаџментот на ХОББ,

1.2. Неинвазивна вентилација

1.2.1. Дефиниција: неинвазивна вентилација претставува спроведување на механичка вентилаторна поддршка со употреба на техники кои не бараат инвазивен артефициелен дишен пат (ендотрахеален тубус или трахеостома), или апликација на вентилаторна поддршка низ горните дишни патишта со употреба на маска¹³².

1.2.2. НИВ - историски осврт

„Дишењето претставува есенцијална физиолошка функција која е вкргстена помеѓу свесното и несвесното, и претставува предмет на обете“ (Dickinson W.Richards, 1962g).

„Белите дробови се центарот на универзумот и седиште на душата“ - изјавил непознат филозоф.

Секое нормално дишење се остварува преку контракција на респираторната мускулатура, претежно дијафрагмата, во присуство на негативен интраторакален притисок, кој е под атмосферскиот. Во вакви услови повисокиот атмосферски притисок лесно доспева до еластичните бели дробови. Експириумот се остварува преку релаксација на респираторната мускулатура, додека вклучување на помошната дишна мускулатура се јавува при потреба од зголемена дишна работа, проследена често со диспнеја. Концептот на неинвазивната вентилација, и тоа како негативно притисочна вентилација, за прв пат го среќаваме во 1838 година со појавата на боди-вентилаторите, откритие на John Dalziel. Потоа е конструиран посвршен модел на боди-вентилатор на електричен погон, т.н. iron lung, од Philip Drinker во 1929 г.¹³³, а истиот е усвршен од J. H. Emerson во 1931 г.¹³⁴ (сл. 1.1.).

Употребата на неинвазивната негативно притисочна вентилација главно била насочена кон лекување на пациенти за време на епидемијата на полиомиелитис од '30-тите до '50-тите години од минатиот век¹³⁵. Вентилаторот имал изглед на метален цилиндер каде што бил сместен пациентот, додека горните дишни патишта, односно главата на пациентот била експонирана на собен воздух. Негативниот притисок аплициран врз градниот кош на пациентот, пренесувајќи се врз алвеолите и плевралниот простор, создава притисочен градиент помеѓу воздухот и внатрешноста на белите дробови. Следува инспириум со пасивно експандирање на градниот кош и спуштање на дијафрагмата, а потоа експириум кој е пасивен со учество на силите на зидот на градниот кош.

Слика 1.1. Вентилатор за негативна притисочна вентилација



Со ерадикација на полиомиелитисот во '50-тите години од минатиот век, започнува ерата на постепенa редукција на употребата на боди-вентилаторите. Од 1960 до 1988 г. биле во употреба 990 вентилатори за домашна употреба и тоа во Франција, САД и Велика Британија. Најголем дел од нив, 70 % биле волуменски респиратори кај трахеотомирани пациенти, 14 % од пациентите користеле негативно притисочни вентилатори, додека 16 % користеле НИВ со носна или усна маска^{136, 137}. Во '70-тите години среќаваме широко распространета употреба на интермитентна позитивно притисочна вентилација кај голем број хоспитализирани пациенти со респираторна слабост, но поради зголемување на трошоците на лекувањето и оптоварување на здравствениот систем, а особено поради недостаток на научни докази за нејзина употреба, постепено се намалува нејзината примена^{138, 139}.

Во 1981 г. Sullivan и сор. ја воведуваат употребата на континуиран позитивен дишен притисок (CPAP), кај пациенти со опструктивна слип апнеја¹⁴⁰. Следуваат податоци за ефикасна и успешна употреба на НИВ преку назална маска кај неуромускуларни болести, кај неколку случаи на постинфективна мускулна слабост, како и кај различни други причини за акутна респираторна слабост^{141, 142}. Во 1989 г.

Meduri и сор. успеале да избегнат интубација кај 8 пациенти со акутна респираторна слабост поради ХОББ, пневмонија и конгестивна срцева слабост, користејќи третман со НИВ, со употреба на целосна лицева маска¹⁴³. Во периодот по 1995 г., со конструирањето на уште посовршени модели на апарати за НИВ, т.н. bi-level, односно двојно притисочни вентилатори, отпочнува ера на широка употреба на НИВ за третман на акутна респираторна слабост од најразлична етиологија¹⁴⁴. Позитивно притисочната вентилација постепено ја замени негативно притисочната вентилација и стана доминантен модел во спроведување на НИВ во секојдневната практика. Модерната ера на НИВ отпочнува околу 2000 г. кога се проширува индикационото подрачје за нејзина примена. Се зголемува примената на НИВ во домашни услови, а бројот на пациенти корисници на домашна НИВ е над 7 000 и тоа поради респираторна слабост која се должи на рестриктивни пореметувања, најчесто неуромускуларни болести, секвели од туберкулоза и деформитети на градниот кош. На оваа листа се наоѓа и хиповентилација предизвикана од обезност¹⁴⁵. Нов историски придонес претставува консензусот за НИВ кај акутна респираторна слабост на АТС (American Thoracic Society) во 2001 г., кој претставува основен водич со препораки за третман со НИВ¹⁴⁶, со последователни дополнувања и ревизии во 2007 г.¹⁴⁷ и 2011 г.¹⁴⁸, како и GOLD-критериумите од 2017 г. за третман со НИВ базирани на научни податоци итн.

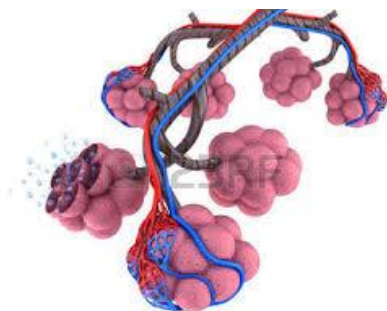
1.2.3. Патофизиологија на НИВ

Респираторна слабост може да резултира од патолошки процеси кои ја засегнуваат гасната размена или белодробната вентилација. Инциденцата во САД е околу 360 000 случаи годишно, со 36 % смртност во тек на хоспитализација. Се работи за синдром на неадекватна гасна размена, која се јавува како последица на нарушувања на есенцијалните компоненти на респираторниот систем на две нивоа и тоа: на ниво на белите дробови или на ниво на респираторната пумпа. Во првиот случај како последица се јавува хипоксија со често придружна хипокапнија, поради компензаторната хипервентилација. Во вториот случај хипоксијата е придружена со хиперкапнија поради вентилаторната инсуфициенција и минутната вентилација недоволна за адекватна гасна размена. Поради зголемениот отпор во оштетените дишни патишта и феноменот на заробување на воздух во истите, се покачува нивото на РЕЕР¹⁴⁹. Белодробната хиперинфлација може да има негативни реперкусии врз V/Q соодносот, кардијалниот прелоуд и афтерлоуд, со појава на диспнеја и тахипнеја која понатаму ја оптоварува респираторната мускулатура¹⁵⁰.

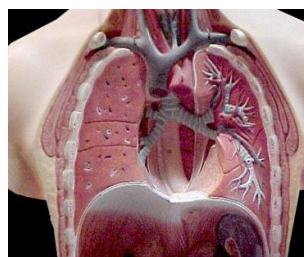
Слика 1.2.Патофизиологија на респираторен систем

Респираторен систем

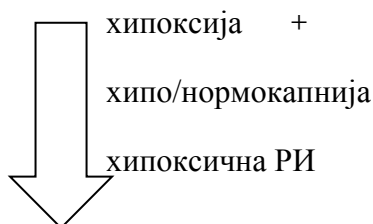
Бели дробови



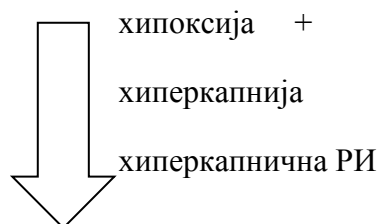
Респираторна пумпа



Пулмонална инсуфициенција



Вентилаторна инсуфициенција



Оксигенотерапија

Механичка вентилација (НИВ/ИМВ)

Оксигенотерапијата е индицирана за тип 1 респираторна инсуфициенција, додека за третман на тип 2 вентилаторна инсуфициенција, каде што доминира хипоксија со придружна хиперкапнија, постои индикација за неинвазивна вентилација.

Неколку анатомски структури влегуваат во состав на респираторната пумпа, со можност, хетерогени патолошки процеси на кое било ниво да доведат до вентилаторна инсуфициенција. Овие нарушувања можат да бидат на ниво на респираторниот центар, потоа процеси кои го засегаат ЦНС, како и ПНС и респираторната мускулатура, различни механички нарушувања и деформитети на градниот кош, вклучително и процеси кои ја зафаќаат плеврата и дијафрагмата. Кај пациентите со ХОББ се соочуваме со патофизиолошки процеси во чија основа е зголемено оптоварување на инспираторната респираторна мускулатура, а од друга страна намален капацитет на истата. Локалната активација на протеазите поради експозиција на оксидативен стрес уште повеќе придонесува за инспираторна мускулна дисфункција¹⁵¹. Во основа на намалениот капацитет на респираторната мускулатура е хиперинфлацијата со

мускулното скратување и абнормалната геометрија. Поради изменетата конфигурација на дијафрагмата, која претставува срцето на респираторната мускулатура, во услови на респираторна слабост, зоната на апозиција е намалена, па векторот на сила на долниот дел на градниот кош наместо цефалично односно горе-долу, се насочува навнатре. Нормалната експанзија на градниот кош е нарушена поради хоризонталната ориентација на ребрата, како и поради парадоксалното движење на градниот кош. Други причини кои придонесуваат кон намалениот капацитет на респираторната мускулатура и мускулна слабост се присутните коморбидитети, што особено се однесува на дијабет и срцева слабост. Особено е значаен губитокот на контрактилните протеини на скелетната и респираторната мускулатура, што настанува поради клеточната алтерација, предизвикана од катаболните процеси кои се последица на системската инфламација. Кон редуција на капацитетот на респираторната мускулатура придонесува и дејството на кортикостероидната терапија. Освен редуцираниот капацитет, кон респираторната слабост придонесува и зголеменото оптоварување на респираторната мускулатура, која во основа е последица на потребата за зголемен инспираторен флоу, опструкцијата на дишните патишта, зголемениот РЕЕР_i, како и статичката и динамична хиперинфлација. Поради лимитираниот експираторен флоу е редуцирано инспираторното време, истовремено се зголемува и респираторната рата, а кон нарушената респираторна патофизиологија придонесуваат и многубројните коморбидитети, особено анемија и срцева слабост. Според тоа, во понапреднат стадиум на ХОББ и најмали инфламаторни процеси во дишните патишта можат да поттикнат зголемена мукус продукција со бронхоспазам, и да се причина за појава на акутно влошување на хроничната респираторна, односно вентилаторна слабост.

Во овој стадиум на респираторна слабост постои можност преку третман со НИВ да се овозможи одмор на респираторната мускулатура, како и да се даде време за да може да дојде до израз ефектот од медикаментозната терапија. Ова може да се постигне преку апликација на РЕЕР кој ќе се спротивстави на РЕЕР_i¹⁵² и истовремено ќе биде компензација за мускулната слабост. На тој начин постои реална можност да се избегне третман со инвазивна механичка вентилација, како поагресивен режим на лекување¹⁵³. Намалување на дишната работа и адекватна гасна размена се цели на НИВ, како и на инвазивната механичка вентилација. Подобрување на вентилацијата во слабо вентилираните и колабираните алвеоли, преку зголемување на V_t , односно намалување на времетраењето и интензитетот на мускулната контракција во текот на инспириум, може да придонесе кон подобрување на комплијансата на респираторниот систем^{154, 155}.

1.2.4. Апликација на НИВ

Во услови на нарушување на спонтаната вентилација, истата може да биде потпомогната или комплетно заменета со интермитентен негативен притисок на градниот сид или позитивен притисок во дишните патишта, со тоа што доколку станува збор за потполна зависност од вентилатор, еномна секреција од бронхалното стебло или нарушени рефлексии на дишните патишта, помали се можностите да се примени НИВ. Механичката вентилација има за цел да овозможи физиолошко и клиничко подобрување. Физиолошките цели опфаќаат: редукција на дишната работа, оптимална гасна размена, подобрување на белодробните волумени. Клиничките цели на механичката вентилација вклучуваат: намалување на микро и макроателектазите, нормализирање на ацидобазниот статус, односно корекција на респираторната ацидоза и хипоксемијата, одмор на респираторната мускулатура, добивање во време додека отпочне дејството на дадената терапија итн.

Во изминатите две децении се отвори нов фронт во третманот на акутната и хронична респираторна слабост, а НИВ стана неопходен составен дел од нивниот третман^{156, 157}. Може да се забележи значаен пораст во примената на НИВ, во третманот на низа заболувања придружени со акутна или хронична респираторна инсуфициенција, со цел нивно успешно менаџирање^{158, 159}. Од круцијална важност за успех на третманот со НИВ може да биде изборот на вентилатор. Успешноста на вентилацијата често е поврзана со перформансите на самиот вентилатор, односно дали постои можност за компензација на воздушниот лик, потоа, обезбедување на соодветна оксигенација преку подесување на фракцијата на инспириран кислород (FiO_2), можност за справување со пациент-вентилатор асинхронијата, доколку се јави, со подесување на инспираторниот тригер, како и соодветна компензација на воздушниот лик со цел ефикасна вентилација¹⁶⁰.

НИВ се остварува преку испорачување на воздух под притисок преку маска, и тоа преку две основни форми на неинвазивна позитивно притисочна вентилација: двојно притисочен позитивен дишен притисок (BIPAP) и континуиран позитивен дишен притисок (CPAP).

Неинвазивна позитивно притисочна вентилација се однесува на третман со примена на позитивен притисок за да се оствари вентилацијата. Тоа воедно значи и постепено напуштање на традиционалниот третман на вентилација со негативен притисок. Режим на вентилација се однесува на предходно точно определениот сооднос помеѓу вентилаторот и пациентот¹⁶¹. Постојат два режими кои се во употреба и тоа: волуменски и притисочно контролиран режим. И во обата модалитета на вентилација, без оглед на тоа дали е волуменски или притисочно контролиран, станува збор за генерирање на позитивен притисок во тек на инспириум и експириум. Волуменски контролиран режим означува испорака на точно определен проток, независно од состојбата на респираторната механика на пациентот, односно неговата респираторна моќ, еластичност, отпор итн. Додека волуменот и протокот се константни и претходно зададени, притисокот се менува зависно од отпорот и

комплијансата на респираторниот систем. Притисочно контролиран режим означува испорака на претходно зададен притисок, кој може да биде константен или променлив во зависност од инспираторната моќ на пациентот. При притисочно контролираниот режим постои можност за аплицирање на различни притисоци за експираторната и инспираторната фаза, односно т.н. двојно притисочна вентилација, или аплицирање на континуиран притисок независно од фазата на респираторниот циклус. Поретко се користи временски контролиран режим, кој означува претходно точно зададено време на траење на инспириум и експириум, без дефинирање на останатите варијабли како волумен, проток или притисок.

Дишните циклуси може да бидат мандаторни и спонтани, според тоа дали машината го тригерира, односно завршува инспириумот или пациентот независно од надворешен тригер ја стартува, односно циклира инспираторната фаза. Според тоа разликуваме три дишни секвенци и тоа: континуирана спонтана вентилација (CSV), континуирана мандаторна вентилација (CMV) и интермитентна мандаторна вентилација (IMV).

Како последица на развојот на техниката и технологијата, денес се достапни различни режими на НИВ кои се разликуваат меѓу себе според начинот на работа и перформансите, според тоа што претставува тригер за стартување на вентилацијата, како се контролира испорачаниот притисок, односно што претставува таргет и како се завршува т.е. циклира инспириумот. Постојат 4 типа притисочно контролирана-континуирана спонтана вентилација, и тоа: притисочно поддржана вентилација (PSV), вентилација со континуиран позитивен дишен притисок (CPAP), пропорционално асистирана вентилација (PAV) и понова форма на спонтана вентилација неврално приспособена вентилаторна поддршка¹⁶².

НИВ со двојно притисочен позитивен дишен притисок (BIPAP) за првпат е употребен 1988 г. од Benzer¹⁶³ во Австрија. Овозможува поддршка на спонтаното дишење преку два различни притисока: понизок експираторен позитивен дишен притисок (EPAP) и повисок инспираторен позитивен дишен притисок (IPAP). Алвеоларната вентилација се остварува преку зголемување на тоталниот волумен во зависност од зададениот градиент помеѓу IPAP и EPAP. Кај пациенти со АЕХОББ, иако понекогаш интринзичниот позитивен краен експираторен притисок може да биде и 10-15 cmH₂O, вредности на EPAP над 5 cmH₂O тешко се толерираат¹⁶⁴. Се препорачува минимален EPAP од 4 до 5 cmH₂O, што овозможува отстранување на CO₂ од мртвиот простор, и преку употреба на експираторна валвува превенција на негово повторно вдишување¹⁶⁵. Позитивниот експираторен дишен притисок исто така овозможува одржување на проодност на горните дишни патишта во текот на спиење, спречува тенденција кон ателектази, го зголемува функционалниот резидуален капацитет, ја намалува инспираторната сила која е потребна за тригерирање на инспириум^{166, 167}. Дишните циклуси се тригерирани од страна на пациентот, но постои можност да се сетира и бекап-респираторна рата, и тоа доколку има потреба да се зголеми минутната вентилација, како во случаи на перзистентна хиперкапнија, кај неуромускуларни заболувања при изразито слаб инспириум којшто не е во можност да

го тригерира вентилаторот, при централни апнеи итн. Во студија со вклучени 15 пациенти со рестриктивни и опструктивни нарушувања, правено е иследување по пат на полисомнографија, при што по случаен избор пациентите се третирани, во тек на една ноќ, со IPAP, а следната ноќ со IPAP и EPAP¹⁶⁸. Во групата на пациенти со неуромускуларни заболувања, третирани со IPAP/EPAP, констатирано е подобрување на транскутаниот PCO_2 и SaO_2 во споредба со оние третирани само со IPAP. Само некои од пациентите со ХОББ се подобриле по третман со IPAP/EPAP. Исто така не е забележано значајно подобрување по аплицирање на повисоки нивоа на EPAP од 5 cmH_2O , напротив може да се јави намалување на ефектот на IPAP, поради зголеменото експираторно мускулно оптоварување. Ова особено се однесува за пациенти со тешки опструктивни респираторни нарушувања. Во студија Ambrosino и сор.¹⁶⁹, испитувани се пациенти со стабилна ХОББ. Биле третирани во тек на 10 минути со IPAP/EPAP и само со IPAP. Извршени се мерења на кардијалниот аутпут и пулмоналниот артериски притисок (РАР), при што е утврдено дека кардијалниот аутпут се намалува додека РАР се зголемува при третман со IPAP/EPAP. Нема податоци дали би се вклучиле компензаторни механизми доколку третманот се изведе во подолг временски рок. Тоа значи дека е потребна внимателна селекција на пациентите, подесување на ниски вредности за EPAP од 4 до 5 cmH_2O , особено кај пациенти со пневмоторакс и емфизем, со постојано мониторирање на хемодинамските ефекти.

ВРАР (слика 1.3.) наоѓа особена употреба при третман на пациенти со респираторна слабост како последица на ХОББ, рестриктивни респираторни нарушувања, обезен хиповентилационен синдром (OHS), неуромускуларни нарушувања, респираторни нарушувања поврзани со спиење итн.



Слика 1.3. Вентилатор за НИВ (BiPAP Resironics Vision)

Континуиран позитивен дишен притисок (CPAP) обезбедува притисочна терапија која е фиксна во тек на експириум и инспириум, со помош на која се обезбедува проодност на дишните патишта, што е особено исползувано во третманот на опструктивна слип-апнеа¹⁷⁰. Постои можност за постепено покачување на

притисокот од најниска вредност до вредноста која е зададена на самиот вентилатор. Поради фактот дека со примена на ваквиот вентилаторен модалитет не се влијае директно врз тоталниот волумен, неговата примена е поадекватна кај хипоксемична отколку кај хиперкапнична респираторна инсуфициенција. Студиите покажуваат дека најголем ефект со ваквиот начин на вентилација се постигнува кај опструктивна слип-апнеја која е придружена со конгестивна срцева слабост, слип-апнеја со ХОББ¹⁷¹, односно оверлап синдром, како и кај пациенти со ОHS¹⁷². Третман со СРАР кај белодробен едем ја намалува дишната работа со подобрување на кардијалниот индекс, на тој начин што го намалува афтерлоудот и прелоудот¹⁷³.

Пропорционално потпомогната вентилација (PAV) е релативно нов, исто така хибриден модел на вентилација, воведен од M. Younes 1992 г. во Северна Америка. Станува збор за прв модел на вентилација кој има физиолошка основа. Вентилаторот генерира притисок кој е пропорционален на моменталниот напор од страна на пациентот и има улога на дополнителен респираторен мускул. Протокот и волуменот независно се приспособуваат со цел да се спротивстават на отпорот и комплијансата соодветно. Не постои претходно зададен таргетен волумен, проток или притисок, така што водењето на севкупниот вентилаторен режим зависи од пациентот. На тој начин е овозможена подобра синхронизираност помеѓу пациентот и вентилаторот¹⁷⁴, подобар комфор и подносливост на третманот од страна на пациентот¹⁷⁵, го олеснува одвивнувањето од вентилацијата и го подобрува квалитетот на сон кај критично болни пациенти¹⁷⁶. Ваквиот тип на вентилација не се препорачува кај пациенти со сигнификантно нарушена вентилација бидејќи е зависна од респираторната моќ на пациентот.

Притисочна поддршка со загарантиран просечен волумен (AVAPS) претставува хибриден модел на вентилација со особен бенефит кај пациенти со неуромускуларни заболувања. Овозможува испорака на зададениот тотален волумен, без оглед на еластичноста на белите дробови и сидот на градниот кош, или отпорот во дишните патишта. Кај ваквиот тип на НИВ, притисокот се менува со цел да се постигне тоталниот волумен кој е сетирен, па така со овој начин на синергија на притисокот и волуменот се овозможува испорака на константен тотален волумен, воедно се редуцираат несаканите ефекти од вентилацијата, како на пр. гастрична дистензија. Во рандомизирана студија на Storre и сор.¹⁷⁷, вклучени се пациенти со ОHS и BMI 41.6 kg/m², кај кои не е забележан успех по третман со СРАР. Пациентите биле поделени во две групи: едната група во тек на шест недели користела ViPAP-вентилатор, со вредности за EPAP 4-8 cmH₂O, IPAP над 20 cmH₂O, и I:E соодносот 1:2. Другата група на пациенти користеле AVAPS-режим на вентилација со сетирен Vt 7-10 mL/kg. Резултатите покажале дека само кај пациентите кои користеле AVAPS-вентилација е забележан пад на CO₂. Во обете групи дошло до подобрување на квалитетот на живот, хипоксијата како и квалитетот на спиење. Овој тип на вентилација се препорачува и кај пациенти кои не толерираат високи вредности на IPAP, со оглед на тоа што таргетниот волумен може да се обезбеди и со сетирање на вентилаторот на пониски вредности за IPAP.

Попреферирани режими на вентилација се оние со притисочна поддршка, поради тоа што обезбедуваат подобра толеранција на воздушниот лик, подобар комфорт и пациент-вентилатор синхронизираност, што е од особено значење за успех од третманот.

1.2.5. Маски за НИВ

Изведувањето на механичка вентилација кај пациентите со респираторна инсуфициенција со примена на маска низ горните дишни патишта, а на тој начин избегнување на ендотрахеалната вентилација, претставува една од најголемите придобивки во третманот на респираторната слабост од различна етиологија. Со цел успешен третман со НИВ, потребно е покрај избор на адекватен режим на вентилација, изборот на соодветна маска која ќе овозможи оптимална апликација на НИВ. Во почетокот најчесто употребувана била назалната маска и тоа кај пациенти со рестриктивни пулмонални заболувања, најчесто опструктивна слип-апнеја. Назалната маска се користела најчесто кај случаи на хронична респираторна слабост. Со појавата на нови посовршени типови на вентилатори, влегуваат во употреба и нови посовршени типови на маски кои овозможуваат многу подобра апликација на НИВ, пред сè подобар комфор, а со тоа и подобра толеранција на третманот. Новите типови на маски се и полесни за употреба и посигурни. Бидејќи пациентите битно се разликуваат меѓусебе според анатомските карактеристики на лицето, од круцијално значење за постигнување на успех од вентилацијата е избор на оптимална маска за НИВ. Се поставува прашањето како да се одбере вистинска маска за НИВ, бидејќи с уште нема консензус за ова прашање. Нема докази дека одреден тип на маска е значително клинички поефикасна отколку друг тип во подобрување на респираторните параметри. Најголема улога при изборот на маска имаат чинењето, комфорот на пациентот и намалување на воздушниот лик, како и искуството на тимот кој работи со НИВ, достапната опрема итн. Се разликуваат неколку типови на маски за НИВ и тоа: усници, назална маска, назални перничии, ороназална маска, целосна лицева маска и хелмет. Можат да бидат со различна големина, мали, средни и големи, па селекција на соодветна величина претставува услов за успех од третманот. Маските може и специјално да бидат фабрикувани за секој пациент индивидуално, особено доколку се работи за маска за долготрајна употреба кај хронични болни, и се разбира, ако не се за критично болни пациенти со АРИ¹⁷⁸, ¹⁷⁹. Најчесто маските за НИВ кои се достапни за употреба се направени од два или повеќе делови и тоа: рамка од тврд просирен материјал

(поликарбонат или поливинил хлорид) и перниче од мек материјал (хидрогел, силикон и сл.). Постојат 4 типа перничиња и тоа транспарентни со или без можност за надување, со состав од пена и хидрогел. На маската се наоѓаат неколку места на кои се прикачени каиовчиња за фиксирање на маската за главата на пациентот, при што подобра дистрибуција на притисокот се постигнува доколку се попериферно распоредени¹⁸⁰. Подобро налегнување на маската на лицето на пациентот ќе овозможи намалување на воздушниот лик, оптимално постигнување на зададениот притисок, а со тоа подобра комплијанса и подобар клинички ефект од третманот¹⁸¹. Според тоа, маска со идеални карактеристики која ќе придонесе за ефективен третман со НИВ би требало да поседува одредени карактеристики, и тоа: да е направена од неалергиски материјал, долготрајна, да не се деформира, да оневозможува воздушен лик, со мала тежина, да не предизвикува траума на лицето, со ниско чинење, лесна за производство, достапна во различни големини итн.

Орална маска е користена од 1960 г. за третман на ХРИ кај пациенти со неуромускуларни болести. Погодна кај пациенти со несакани ефекти од назална маска. Едноставна е и со ниска цена. Присутниот назален лик ја намалува ефективноста на НИВ-третманот. Не е погодна кај деца кај кои е дентицијата во тек (слика 1.4.).



Слика 1.4. Орални додатоци

Назална маска: особено погодна при потреба од долготраен третман кај возрасни. Се употребува за СРАР или ВІРАР-вентилација. Не е погодна кај пациенти со диспнеја поради појава на воздушен лик преку устата, и кај пациенти со повреда на носот или друга назална патологија. Според тоа, помала е ефикасноста кај пациенти со АРИ^{182, 183} (слика 1.5.).

. Слика 1.5. Различни типови на назална маска за НИВ



Алтернатива на назалната маска се назалните перничии. Нивната предност во однос на назалната маска е тоа што се избегнува притисок врз носната коска, погодни се кај пациенти кои носат очила, се избегнува клаустрофобија која почесто се јавува кај останатите типови на маски. Не се достапни во помали величини за мали деца, може да биде нестабилна при спиење. Исто така не е погодна за употреба кај АРИ кај критично болни пациенти (слика 1.6).

Слика 1.7. Типови на назални перничии



Ороназалната маска (слика 1.8.) или целосна лицева маска, особено е ефикасна при употреба кај пациенти со АРИ, кај кои поради изразената диспнјеа е присутно дишење на уста, така што е оневозможена појава на воздушен лик. Погодна е кај конфузни пациенти. Недостаток е што може да биде клаустрофобична, исто така постои и ризик од аспирација кај пациенти со изразено присуство на секрет во дишното стебло или при повраќање на гастрична содржина. Маската поседува заштитна антиасфиктична валвула која се отвора во случај на нарушување на функцијата на вентилаторот.

Слика 1.8. Ороназална маска



Потполна лицева маска (total facemask) налегнува околу периметарот на лицето, особено погодна кај пациенти со лицеви/назални улцерации на кожата, затоа што нема контакт со регијата на носот, овозможува ефикасна редукција на воздушниот лик, мал функционален мртов простор. Дизајнирана за краткотрајна употреба во акутни случаи. Не е достапна во помали величини погодни за деца. Според Chatur et al., потполната лицева маска треба да биде прв избор во единици каде што НИВ рутински се аплицира поради изразита комфорност за пациентот¹⁸⁴ (слика 1.9.).



Слика 1.9. Потполна лицева маска (total facemask)

Хелмет-маска ја покрива во целост главата, а вратот делумно или потполно. Транспарентна е, има два вентила, еден за влез на воздух и друг за излез. Предност е што може да служи како заштита од инфекции, погодна е за краткотрајна апликација, употребувана е особено во некои делови на Европа и Јужна Америка (слика 2.1).



Слика 2.1. Хелмет-маска

1.2.6. Хумидификација во тек на НИВ

Во текот на третманот со НИВ, слузницата на епителот на дишните патишта е изложена на сув, ладен воздух од вентилаторот, со последователна продукција на инфламаторни медијатори како леукотриени, особено како последица на повисоката оксигена фракција. Несаканите ефекти, во вид на сувост на назалната и оралната слузокожа и назална блокада, можат да се избегнат со процес на хумидификација на инспирираниот воздух и на тој начин да се овозможи поголем комфорт и толеранција на НИВ¹⁸⁵. Хумидификацијата не е неопходна кај пациенти на НИВ, но особено е корисна кај трахеостомирани пациенти, при користење на O_2 -концентрација над 40 %, поголем воздушен лик околу маската¹⁸⁶, како и кај пациенти со бронхиектазии и цистична фиброза. Се користи принцип на хумидификација, преку затоплување на воздухот и т.н. разменуваачи на топлина и влага. Студиите кои ги споредуваат овие два

типа хумидификација укажуваат дека разменувачите на топлина и влага се асоцирани со засаѓање на одредени физиолошки варијабли, како повисоко ниво на PaCO_2 и зголемена дишна работа¹⁸⁷. Користењето на затоплен воздух за хумидификација при НИВ со хелмет е отежната и практично оневозможена поради т.н. ефект на „магла“. Навлажнет воздух загреан на температура од 25 до 30° C °C го подобрува клиренсот на секретот и успешноста на НИВ¹⁸⁸.

1.2.7. Седација во тек на НИВ

Целта на седацијата кај НИВ е ублажување на нивото на дискомфорт на пациентот и постигнување на степен на будна седација, без значајно засаѓање на респираторниот центар, хемодинамиката, ацидобазниот статус, режимот на вентилација, минутниот волумен и рефлексите на дишното стебло¹⁸⁹. Сепак од битно значење, во текот на изведување на НИВ, е постојаната психолошката поддршка и охрабрување на пациентот. Резултатите од истражувањето на Develin JW et al. за користење на седација во текот на НИВ, покажа дека само 15 % од испитаниците користеле седација кај своите пациенти, и тоа кај 50 % од пациентите не користеле седација¹⁹⁰ (табела 1.2.). Во европските земји почесто користен е Морфин, додека во Северна Америка - Лоразепам.

	Северна Америка		Европа
НИВ кај АРИ ≥ 25 %	37 %	$p < 0.01$	68 %
Седација	41 %	$p < 0.01$	24 %
Аналгезија	48 %	$p < 0.01$	35 %
Други методи	27 %	$p < 0.01$	16 %

	ЕИН		вон –ЕИН
Седација	42 %	$p < 0.01$	24 %
Аналгезија	50 %	$p < 0.01$	35 %
Други методи	27 %	$p < 0.01$	16 %

Табела 1.2. Седација во тек на НИВ за третман на АРИ Develin JW., (Crit Care Med 2007; 25: 2298-2302.)

Користењето на седација во текот на НИВ се препорачува во ЕИН и тоа кај строго селектирани пациенти, но во некои случаи лесна седација може да се спроведе и надвор од ЕИН, при што неопходен е постојан мониторинг.

Во Р. Македонија досега не се направени студии во кои предмет на истражување е третманот со неинвазивна позитивно притисочна вентилација. Ова е прва студија во Р. Македонија за проценка на успехот од третманот со апарат за НИВ кај пациенти со акутна егзацербација на ХОББ. Ќе се дефинира местото на НИВ во терапија на пациенти со ХОББ. Придонесот ќе биде голем во понатамошниот третман на пациентите во терминална фаза на ХОББ. Од таму произлегува и мотивот за изведување на овој докторски труд.

2. ЦЕЛИ НА ТРУДОТ

1. Да се одреди ефектот од НИВ кај пациенти со респираторна слабост како последица на акутна егзацербација на хронична опструктивна белодробна болест и дали постои разлика во исходот од лекувањето со стандарден третман во споредба со стандарден третман и НИВ.
2. Да се определи хоспиталниот морталитет кај пациентите третирани со НИВ во споредба со пациентите третирани само со стандарден третман.
3. Да се одреди времетраењето на хоспитализацијата кај пациентите третирани со НИВ во споредба со пациентите третирани само со стандарден третман.
4. Да проследи шестмесечно следење на пациентите од студијата по завршување на хоспиталното лекување (број на егзацербации, потреба од хоспитализација, времето на појава на прва егзацербација, времетраење на егзацербацијата).
5. Да се одредат показателите кои го предвидуваат исходот на болните со акутна респираторна слабост како последица на ХОББ, третирани со НИВ.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Студијата беше дизајнирана како ретроспективно/проспективна, групно споредбена, отворена. Беше спроведена на Универзитетската клиника за пулмологија и алергологија во период од ноември 2012 до мај 2016 година.

3.1. ПАЦИЕНТИ

Во студијата беа вклучени 80 пациенти на возраст над 40 години, со основна болест ХОББ, кои беа хоспитализирани на Клиниката за пулмологија и алергологија поради тешка егзацербација на болеста и кои по соодветно советување потпишаа информирана согласност за учество во истражувањето.

3.2. ИНКЛУЗИОНИ И ЕКСКЛУЗИОНИ КРИТЕРИУМИ

3.2.1. Инклузиони критериуми

Пациенти на возраст од над 40 години со акутна егзацербација на ХОББ која е дефинирана како акутно респираторно влошување, кај пациенти со позната историја за долгогодишна диспнеја, со чести егзацербации на кашлица и хиперпродукција на спутум и отсуство на клинички знаци за пневмонија, плеврален излив, пневмоторакс или белодробна емболија.

Употреба на помошна дишна мускулатура и парадоксално абдоминално движење:

Тешка диспнеја, односно добиен скор 4 или 5 на MRCD-скалата;

Респираторна рата > 25/мин.;

Хипоксемија: $PaO_2 < 7.3$ КПа;

Хиперкапнија: $PaCO_2 > 6.1$ КПа;

Респираторна ацидоза рН: < 7.35.

3.2.2. Ексклузивни критериуми

Индикација за итна ендотрахеална интубација (респираторен или кардијален арест);

Glasgow coma scale—скор < 8;

Хемодинамска нестабилност (хипотензивен шок, акутна кардијална исхемија, аритмии);

Нарушена свесност, конфузија, агитација;

Лицева или траума на градниот кош;

Скорешна оперативна интервенција на лице, горни дишни патишта и горен гастроинтестинален тракт;

Фиксирана опструкција на горни дишни патишта;

Повраќање;

Ретростернална болка суспектна за миокардна исхемија;

Пулмонална емболија, пневмоторакс, пневмонија или плеврален излив;

APACHE II-скор > 29;

Бременост.

Пациентите беа информирани за сите аспекти на истражувањето и потпишаа информирана согласност за учество.

Истражувањето беше одобрено од етичкиот комитет.

3.3.МЕТОДИ

Пациентите вклучени во студијата беа хоспитализирани на Клиниката за пулмологија и алергологија. Истите беа поделени во две групи. Првата група од 40 пациенти беа третирани со НИВ и стандарден медикаментозен третман и втората група од 40 пациенти кои одбија третман со НИВ, беа третирани само со стандарден медикаментозен третман и кислородна терапија по пат на назална канила.

Во истражувањето беа користени следниве методи:

1. Анамнеза и физикален статус, со демографски податоци, податоци за минати болести и конкомитантни заболувања, одредување на BMI, РТГ на бели дробови, спутум за микробиолошка анализа.
2. Одредување на Glasgow coma scale-скор
3. Испитување на белодробната функција со спирометрија, при што беа одредувани FEV1, FVC и FEV1/FVC и други функционални параметри со користење на спирометар Power Cube (Ganshorn, Niederlaner, Германија) според стандардите на American Thoracic Society.
4. Пополнување на прашалник за недостиг на здив – екстендирана скала за диспнеја на Медицински истражувачки совет (eMRCD).
5. Визуелна аналогна скала (BAS) за мерење на степенот на диспнеа.
6. Артериски гасни анализи (pH, PaO₂, PaCO₂, SaO₂, HCO₃⁻).
7. Континуирано следење на ЕКГ од три електроди на градниот кош на пациентот, пулсна рата и пулсна оксиметрија преку Datex оксиметар.
8. Лабораториски крвни анализи.
9. Одредување на APACHE I- скор.
10. Неинвазивна вентилација беше спроведена преку вентилаторен систем за поддршка (BiPAP ST/D 30, Respironics).

При скринингот на пациентите се нотираа демографските податоци и анамнеза, детали за претходно поставена дијагноза на ХОББ, присуство на коморбидитети, користена е терапија со вклучени кортикостероиди, податоци за претходна белодробна

функција, физикален наод, BMI (body/mass index), спирометриско тестирање, ацидобазен статус, витални знаци, РТГ на бели дробови, микробиолошка анализа на спутум, пополнување на прашалник за недостиг на здив – екстендирана скала за диспнеја на Медицински истражувачки совет (e-MRCD), визуелна аналогна скала (BAS) за мерење на степенот на диспнеја, одредување на GCS и APACHE II-скор.

Пациентите беа поделени во две групи:

1. 40 пациенти со егзацербација на ХОББ кои покрај стандарден третман беа третирани и со неинвазивна вентилација. Пациентите потпишаа согласност за третман со НИВ.
2. 40 пациенти кои одбија третман со НИВ беа третирани само со стандарден медикаментозен третман и кислородна терапија по пат на назална канила.

3.3.1. Протокол за изведување на неинвазивна вентилација

Пациентите најпрво беа третирани со медикаментозна и кислородна терапија со назална канила, најмногу еден час. Доколку немаше подобрување во ацидобазниот статус се отпочнуваше со НИВ, по претходно добиена согласност од пациентот.

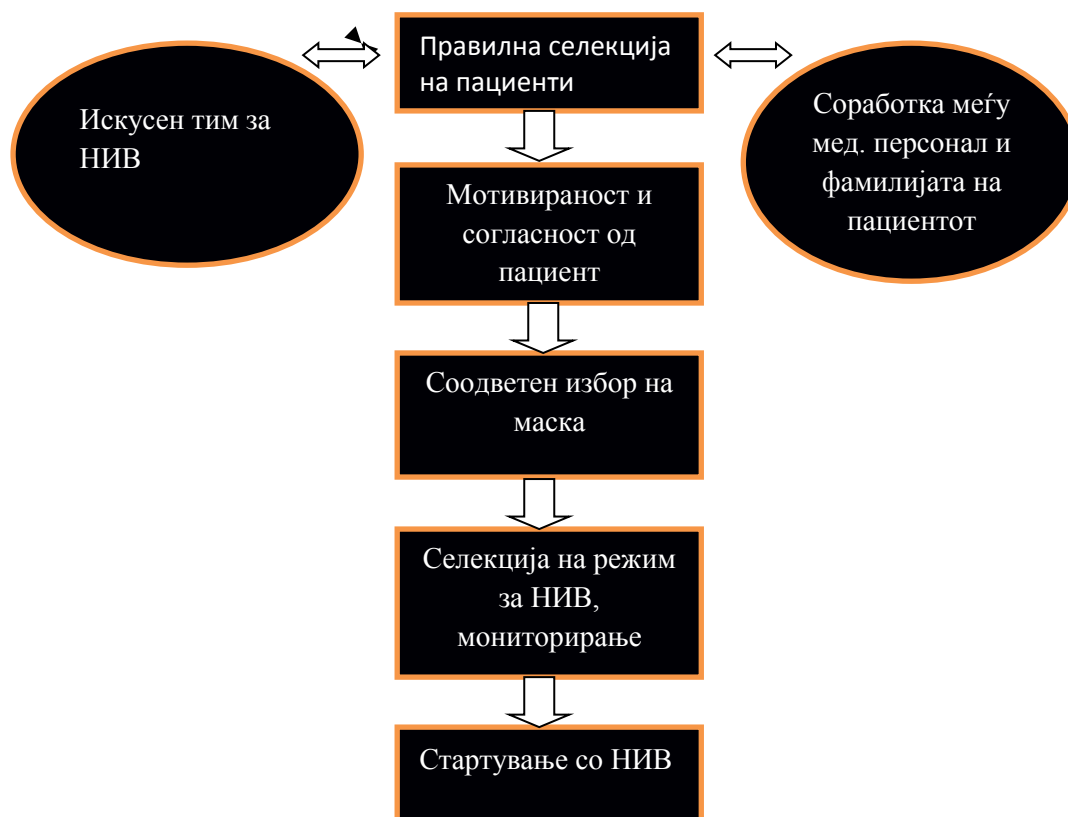
НИВ беше спроведена преку вентилаторен систем за поддршка (BiPAP ST/D, Respiironiks). Пациентот беше поставен во полуседечка положба под агол од 45° за да се минимизира ризикот од пулмонална аспирација. Се користеше ороназална или целосна лицева маска.

Притисоките се подесуваа во зависност од потребите, односно до постигнување на адекватна вентилација, толеранција и комфорт на пациентот. Експираторниот притисок на почетокот беше на минимум (4 cmH₂O), додека инспираторниот притисок на 10 cmH₂O. Кај сите пациенти инспираторниот притисок се покачуваше за 2 cmH₂O, додека пациентот не покажеше знаци за дискомфорт (диспнеја), или зголемување на ликот, или сè додека се достигнеше притисок од 20 cmH₂O. Потоа слично се покачуваше експираторниот притисок додека не се појавеше дискомфорт, или се до достигнување на притисок од 7 cmH₂O. Кислород се спроведуваше додека се достигнеше сатурација од 90 % што беше контролирано преку пулсен оксиметар. Посакуваниот Vt се движеше помеѓу 5-7 ml/kg.

Понатамошните подесувања на вентилаторот се изведуваа во зависност од вредностите од ацидо-базниот статус.

Третманот со НИВ се изведуваше најмалку во тек на три дена, или повеќе доколку беше клинички индицирано, односно сè до подобрување на состојбата, или третманот со НИВ беше прекинат доколку се проценеше дека има неуспех од третманот.

Во текот на третманот со НИВ, пациентите беа под постојан мониторинг со цел спроведување на ефикасен третман. Беа инструктирани да го координираат дишењето со вентилаторот и да пријават присуство на дискомфорт или неудобност.



Слика 2.2. Неопходни чекори за отпочнување на третман со НИВ

3.3.2. Критериуми за неуспех од третманот со НИВ

Неуспехот беше дефиниран како влошување во клиничкиот статус, вклучувајќи ги следниве показатели: диспнеја, респираторна рата, срцева фреквенција, потење, агитација и влошување на ацидобазниот и/или хемодинамскиот статус, респираторен арест, аспирациона пневмонија, пневмоторакс, појава на екцесивно истекување на воздух од маската лик.

Во случај на неуспех, НИВ третманот беше прекинат и доколку ги исполнуваше критериумите пациентот се префрлаше во единица за интензивна нега за ендотрахејална интубација.

3.3.3. Критериуми за успех од третманот со НИВ

Успех беше дефиниран како подобрување во ацидобазниот и клиничкиот статус и враќање на состојбата на претходното стабилно ниво пред егзацербацијата. Сатурација на O_2 да е $> 85\%$ без назална канила т.е. $> 90\%$ со назална канила и проток од 1 до 2 L/min, $pH > 7.35$, $RR < 25/min$, нема употреба на помошна дишна мускулатура. Се отпочнуваше со одвивнување од НИВ, со поголеми паузи во текот на денот или се користеше НИВ само ноќе. Немаше потреба од НИВ најмалку во следните 48 часа по прекин со третманот со НИВ.

3.3.4. Физиолошки мерења

Во текот на студијата интензитетот на диспнејата се мереше преку 10 cm долга визуелна аналогна скала со 0-мерење кое означува нормално дишење, и 10 cm - тешка диспнеја. Диспнејата беше одредувана од пациентот и од инвестигаторот на прием и испис.

Беше пополнет прашалник за недостиг на здив - eMRCD.

Артериски гасни анализи (pH , PaO_2 , $PaCO_2$, SaO_2 , HCO_3^-) беа одредувани на скрининг, по 1 час од стандардниот третман, по 4 h, потоа по потреба и на испис во двете групи. Континуирано беа следени пулсна рата, пулсна оксиметрија, ЕКГ, систолен и дијастолен крвен притисок.

Лабораториска анализа на крв беше реализирана при вклучување во студијата и на крајот од хоспиталното лекување.

Пациентите беа следени во тек на 6 месеци по хоспитализацијата, со земање на податоци за виталниот статус на пациентот, бројот на акутни егзацербации на ХОББ во текот на овој период (дефиниран како потреба за антибиотици и/или орални кортикостероиди), како и постоење на хоспитализации, времето до појавата на првата хоспитализација, нивниот број и траење.

3.4. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Статистичката анализа на добиените податоци беше направена во статистичката програма SPSS for Windows 17.0. За тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците беа користени Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk's тест. Квалитативните податоци беа презентирани со апсолутни и релативни броеви, квантитативните податоци беа прикажани со мерките на дескриптивна статистика - аритметичка средина (mean), стандардна девијација (SD), медијана (median) со рангови на вредност (IQR).

За компарирање на групите третирани со НИВ и стандардна терапија, вклучувајќи ги и групите со успешен и неуспешен НИВ-третман во однос на анализираните варијабли, беа користени непараметарски и параметарски методи (тестови: Chi-square, Fisher exact, Mann-Whitney) и параметарски методи (Student t-тест).

За споредба на анализираните варијабли меѓу прием, 1 час, 4 часа по прием и испис, во групите со успешен и неуспешен НИВ-третман беа користени Friedman ANOVA и ANOVA repeated measures, со post hoc-анализа.

За детерминирање на независните предиктори асоцирани со неуспешен НИВ-третман беше користена Мултиваријантна логистичка регресивна анализа.

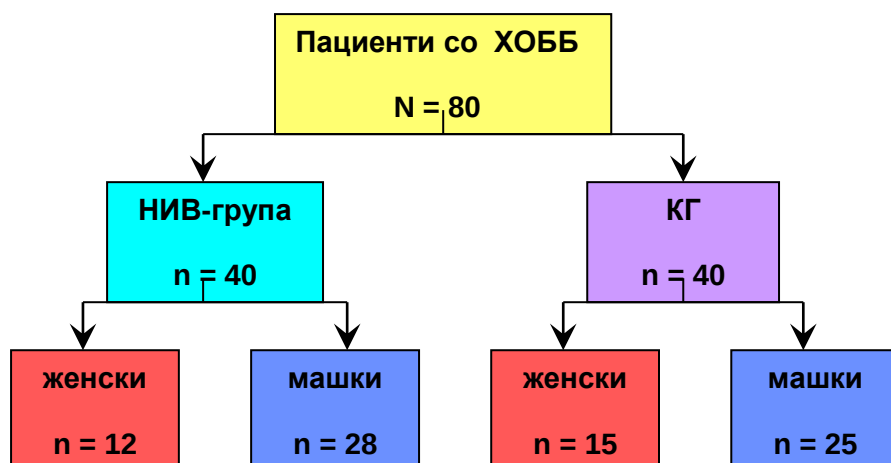
За статистички сигнификантни беа земени вредностите на $p < 0.05$.

4. РЕЗУЛТАТИ

Во истражувањето беа вклучени 80 испитаници, пациенти со ХОББ, хоспитализирани на Клиниката за пулмологија и алергологија поради тешка егзацербација на болеста. Истите беа поделени во две групи: испитувана или експериментална група од 40 пациенти, третирани со стандарден медикаментозен третман и НИВ (неинвазивна вентилација), и контролна група (КГ) од 40 пациенти, третирани само со стандарден медикаментозен третман.

Во половата структура на двете анализирани групи доминираат пациенти од машки пол, со 28 (70 %) во групата третирана со НИВ, и 25 (62.5 %) во групата третирана со стандардна медикаментозна терапија (слика 1).

Слика 1. Дескрипција на испитуваната популација



Разликата во дистрибуцијата на пациенти од женски и машки пол помеѓу двете анализирани групи беше статистички несигнификантна ($p = 0.48$), односно, половата структура на испитаниците од двете групи не се разликуваше значајно (табела 1).

Табела 1. Полова дистрибуција – НИВ-група / КГ

Пол	НИВ-група n (%)	КГ n (%)	вкупно	p value
Женски	12 (30)	15 (37.5)	27	$X^2 = 0.5$ df = 1 $p = 0.48$
Машки	28 (70)	25 (62.5)	53	
Вкупно	40	40	80	

НИВ - неинвазивна вентилација КГ- контролна група
 X^2 (Chi-square test)

Испитаниците од групата со НИВ беа во просек несигнификантно постари од испитаниците од КГ (66.77 ± 6.2 vs 65.65 ± 6.6 ; $p = 0.43$).

Двете групи испитаници несигнификантно се разликуваа и во однос на индексот на телесна маса (26.31 ± 4.8 и 26.44 ± 4.1 консеквентно; $p = 0.9$) (табела 2).

Табела 2. Возраст и БМИ – НИВ-група / КГ

варијабла	НИВ-група		КГ		p value	
	n	mean $\pm$ SD	n	mean $\pm$ SD		
возраст	40	66.77 ± 6.2	40	65.65 ± 6.6	$t = 0.79$	$p = 0.43$
БМИ	40	26.31 ± 4.8	40	26.44 ± 4.1	$t = 0.12$	$p = 0.9$

НИВ - неинвазивна вентилација КГ- контролна група
t (Student t test)

4.1 Демографски, клинички и лабораториски карактеристики на испитуваната НИВ-група и контролната група

На прием, просечната вредност на рН беше несигнификантно различна во групата ставена на неинвазивна вентилација и стандардна медикаментозна терапија, и групата само на стандарден третман ($p = 0.9$). Во двете групи беа измерени просечни вредности на рН на прием од 7.28 ± 0.06 и 7.29 ± 0.05 консеквентно.

Во сите останати анализирани временски точки, во групата ставена на НИВ беа регистрирани сигнификантно повисоки вредности на рН, компарирано со испитаниците од групата на стандарден медикаментозен третман ($p = 0.0002$, $p = 0.000004$, $p < 0.0001$) консеквентно.

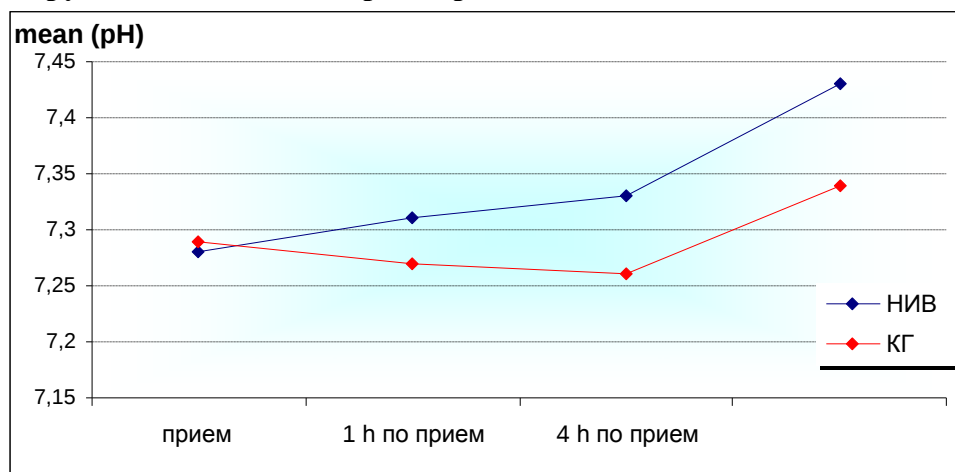
Еден час по приемот на Клиниката, просечните вредности на рН во групата третирана со НИВ и КГ беа 7.31 ± 0.06 vs 7.27 ± 0.06 , четири часа по приемот беше измерена просечна вредност на рН од 7.33 ± 0.09 во НИВ-групата и 7.26 ± 0.08 во КГ (табела 3, слика 2).

Табела 3. Компарација на рН-вредности – група со НИВ и стандарден третман

рН	НИВ група		КГ		p value	
	n	mean $\pm$ SD	n	mean $\pm$ SD		
Прием	40	7.28 ± 0.06	40	7.29 ± 0.05	$Z = 0.12$	$p = 0.9$
1 h по прием	40	7.31 ± 0.06	40	7.27 ± 0.06	$Z = 3.7$	$p = 0.0002^{**}$
4 h по прием	40	7.33 ± 0.09	40	7.26 ± 0.08	$Z = 4.6$	$p = 0.000004^{**}$

НИВ - неинвазивна вентилација КГ- контролна група
Z(Mann-Whitney test) $^{**}p < 0.01$

Слика 2. Графички приказ на динамиката на вредностите на рН – група со НИВ и стандарден третман



Анализата на вредностите на рН како нормални и вредности кои отстапуваат од референтните, покажа дека при влез во студијата ниту еден пациент од двете други немаше нормална вредност на рН.

Еден час по приемот, нормален рН беше регистриран кај 8 (20 %) пациенти ставени на НИВ, а ниту еден пациент од групата која била третирана само со медикаментозна терапија.

Четири часа по прием, 26 (65 %) пациенти од групата со НИВ, а 2 (5 %) од КГ имаа нормален рН.

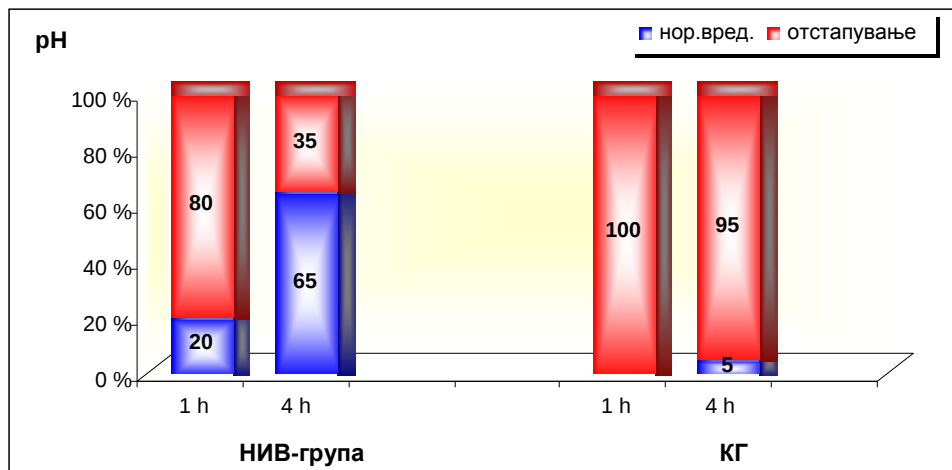
Статистичката анализа како сигнификантна ја потврди разликата во дистрибуцијата на пациенти со нормални вредности на рН и вредности кои отстапуваат од референтните, меѓу испитуваната и контролна група, на прва и втора визита по прием ($p = 0.005$) (табела 4, слика 3).

Табела 4. Дистрибуција на нормални и отстапувачки рН-вредности – група со НИВ и стандарден третман

рН	НИВ-група n (%)		КГ n (%)		p value
	нормални вредности	отстапувања	нормални вредности	отстапувања	
1 h по прием	8 (20)	32 (80)	0	40 (100)	Fisher exact $p = 0.005^{**}$ $X^2 = 31.6$ $p < 0.0001$
4 h по прием	26 (65)	14 (35)	2 (5)	38 (95)	

НИВ - неинвазивна вентилација КГ- контролна група
 X^2 (Chi-square test) $^{**}p < 0.01$

Слика 3. Графички приказ на дистрибуција на нормални и отстапувачки рН-вредности – група со НИВ и стандарден третман



Парцијалниот притисок на кислород се карактеризираше со несигнификантно различни вредности меѓу испитаниците од двете групи при нивниот влез во студијата ($p = 0.6$).

На првата визита, по еден час од приемот, просечниот PaO_2 беше сигнификантно повисок во групата третирана со НИВ и медикаментозна терапија, споредено со групата која примаше само медикаментозна терапија (7.79 ± 1.02 vs 7.04 ± 0.8 $p = 0.00046$).

На втората визита, по 4 часа од приемот, просечниот PaO_2 беше 8.41 ± 1.2 во групата третирана со НИВ и медикаментозна терапија, и значајно понизок во групата третирана со стандардна медикаментозна терапија (6.88 ± 1.4) ($p = 0.000001$).

Ваков тренд на сигнификантно повисок PaO_2 во просек во групата која покрај стандардна медикаментозна терапија беше ставена и на НИВ се бележи и на последната контрола, при исписот (9.77 ± 0.4 vs 8.44 ± 0.5 ; $p < 0.0001$) (табела 5, слика 4).

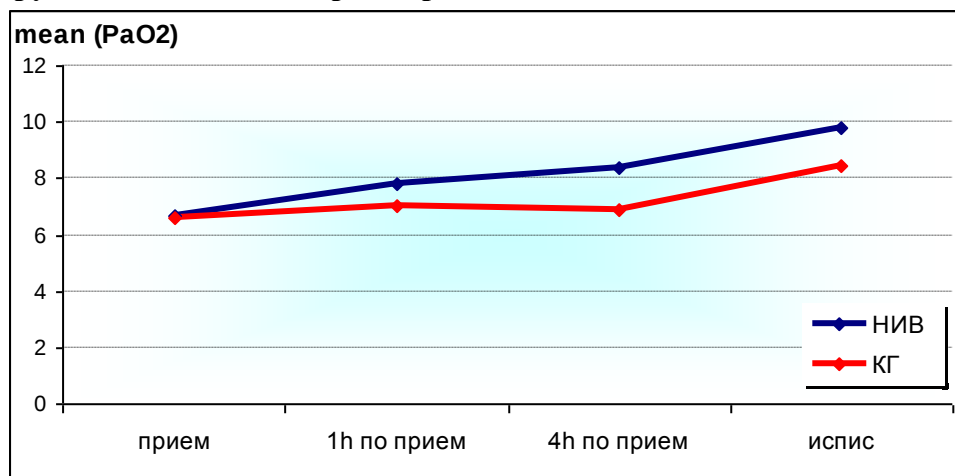
Табела 5. Компарација на вредности на PaO_2 – група со НИВ и стандарден третман

PaO2	НИВ-група		КГ		p value
	n	mean $\pm$ SD	n	mean $\pm$ SD	
прием	40	6.66 ± 0.9	40	6.57 ± 0.6	$Z = 1.7$ ^a $p = 0.08$
1 h по прием	40	7.79 ± 1.02	40	7.04 ± 0.8	$t = 3.65$ ^b $p = 0.00046^{**}$
4 h по прием	40	8.41 ± 1.2	39	6.88 ± 1.4	$t = 5.3$ ^b $p = 0.000001^{**}$
испис	31	9.77 ± 0.4	21	8.44 ± 0.5	$t = 10.6$ ^b $p < 0.0001$

НИВ - неинвазивна вентилација КГ- контролна група

^a p (Mann-Whitney test) ^b p (Student t- test) ^{**} $p < 0.01$

Слика 4. Графички приказ на динамиката на вредностите на PaO_2 – група со НИВ и стандарден третман



На прием, двете групи испитаници имаа несигнификантно различни просечни вредности на парцијален притисок на CO_2 ($p = 0.47$).

Првиот и четвртиот час по приемот, во групата третирана со НИВ и стандарден медикаментозен третман беше измерен понизок просечен PaCO_2 , од групата третирана со стандарден медикаментозен третман, од 7.99 ± 1.5 , вс 9.04 ± 1.7 по 1 час, односно 7.35 ± 1.7 вс 9.24 ± 1.9 по 4 часа.

Разликата меѓу двете групи и по 1 час од приемот и по 4 часа се потврди како статистички сигнификантна, односно значајна ($p = 0.005$, $p = 0.000001$ консеквентно) (табела 6, слика 5).

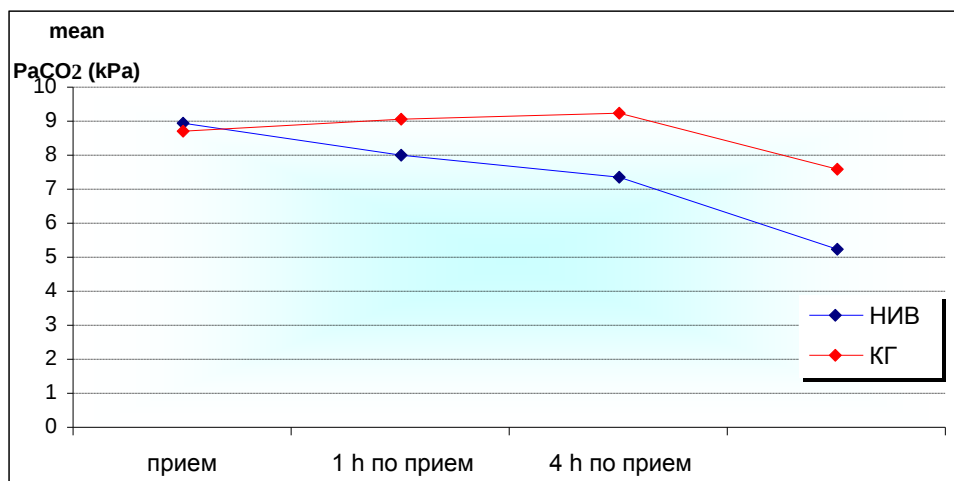
Табела 6. Компарација на вредности на PaCO_2 – група со НИВ и стандарден третман

PaCO_2 (kPa)	НИВ-група		КГ		p value	
	n	mean $\pm$ SD	n	mean $\pm$ SD		
прием	40	8.92 ± 0.97	40	8.73 ± 1.4	$t = 0.72$	$^b p = 0.047$
1 h по прием	40	7.99 ± 1.5	40	9.04 ± 1.7	$Z = 2.8$	$^a p = 0.004^{**}$
4 h по прием	40	7.35 ± 1.7	39	9.24 ± 1.9	$Z = 4.9$	$^a p = 0.000001^{**}$

НИВ - неинвазивна вентилација КГ- контролна група

$^a p$ (Mann-Whitney test) $^b p$ (Student t- test) $^{**} p < 0.01$

Слика 5. Графички приказ на динамиката на вредностите на PaCO_2 – група со НИВ и стандарден третман



Сите испитаници од двете групи на прием имаа зголемени вредности на парцијален притисок на CO_2 , односно PaCO_2 поголем од 6.1 kPa.

Во тек на целиот анализиран период, не регистриравме пациенти кои примаа само медикаментозна терапија, а кај кои дојде до нормализирање на вредностите на PaCO_2 .

Во групата пациенти кои покрај медикаментозна терапија беа ставени и на неинвазивна вентилација, кај еден пациент во тек на еден час од приемот и кај 9 (22.55 %) пациенти во тек на четири часа од приемот, дојде до нормализирање на PCO_2 (табела 7, слика 6).

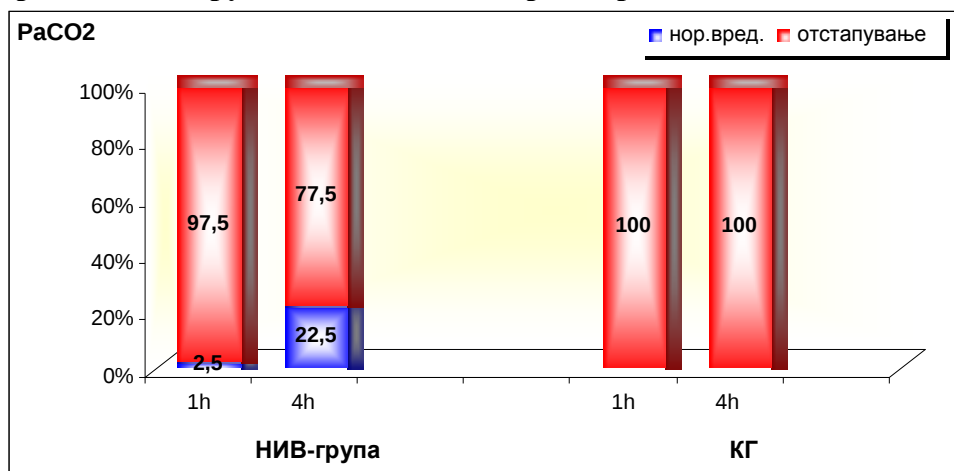
Табела 7. Дистрибуција на нормални и отстапувачки PaCO_2 вредности – група со НИВ и стандарден третман

PaCO_2	НИВ-група n (%)		КГ n (%)		p value
	нормални вредности	отстапувања	нормални вредности	отстапувања	
1 h по прием	1 (2.5)	39 (97.5)	0	40 (100)	Fisher exact p = 1.0
4 h по прием	9 (22.5)	31 (77.5)	0	39 (100)	Fisher exact p = 0.002**

НИВ - неинвазивна вентилација КГ- контролна група

**p < 0.01

Слика 6. Графички приказ на дистрибуција на нормални и отстапувачки PaCO₂ вредности – група со НИВ и стандарден третман



Резултатите од истражувањето покажаа несигнификантна разлика меѓу групата на неинвазивна вентилација и медикаментозна терапија, како и групата третирана само со медикаментозна терапија, во однос на APACHE II-скорот, за проценка на тежината на морбидитетот ($p = 0.87$).

Просечната вредност на овој скор на прием во групата третирана со неинвазивна вентилација и медикаментозна терапија беше 17.7 ± 4.8 , додека во групата третирана само со медикаментозна терапија беше 17.52 ± 4.7 (табела 8).

Табела 8. Компарација на APACHE 2-скор – група со НИВ и стандарден третман

варијабла	НИВ-група		КГ		p value
	n	mean $\pm$ SD	n	mean $\pm$ SD	
APACHE 2	40	17.7 ± 4.8	40	17.52 ± 4.7	$Z = 0.38$ $p = 0.7$

НИВ - неинвазивна вентилација КГ- контролна група
Z(Mann-Whitney test)

Во сите анализирани временски точки, односно на прием, по 1 час, и по 4 часа од приемот, двете анализирани групи имаа несигнификантни разлики во GCS ($p > 0.05$). При влез во студијата, просечниот GCS во групата третирана со НИВ и КГ беше 13.95 ± 2.04 и 13.4 ± 1.97 консеквентно.

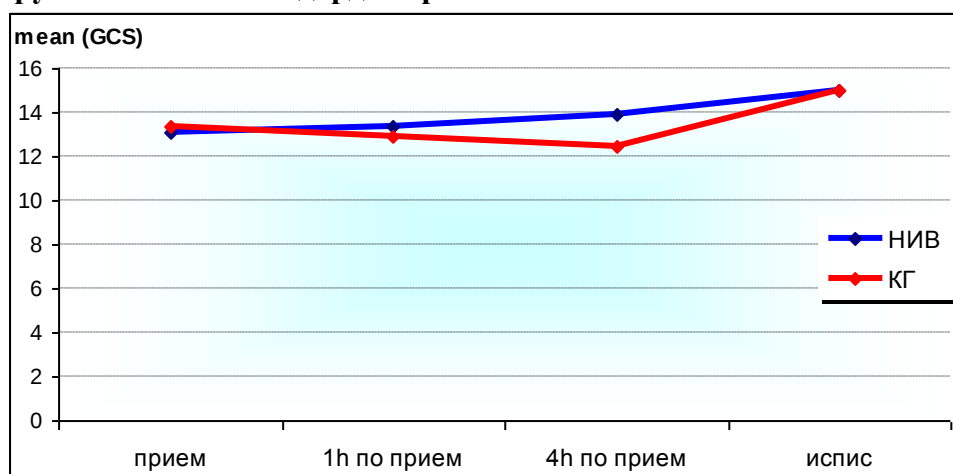
На првата и втората контрола, просечниот GCS беше повисок во групата третирана со НИВ споредено со КГ (13.4 ± 2.01 вс 12.9 ± 2.4 по 1 час, 13.95 ± 2.04 вс 12.49 ± 3.1 по 4 час) (табела 9, слика 7).

Табела 9. Компарација на Glasgow Coma Score – група со НИВ и стандарден третман

GCS	НИВ-група		КГ		p value	
	n	mean $\pm$ SD	n	mean $\pm$ SD		
прием	40	13.1 $\pm$ 1.7	40	13.4 $\pm$ 1.97	Z = 1.7	p = 0.077
1 h по прием	40	13.4 $\pm$ 2.01	40	12.9 $\pm$ 2.4	Z = 0.4	p=0.7
4 h по прием	39	13.95 $\pm$ 2.04	39	12.49 $\pm$ 3.1	Z = 1.3	p = 0.2
испис	31	15.0	21	15.0		

НИВ - неинвазивна вентилација КГ- контролна група
Z(Mann-Whitney test)

Слика 7. Графички приказ на динамиката на вредностите на GCS – група со НИВ и стандарден третман



Нормален GC (Glasgow Coma) скор, со вредност 15 имаа на прием значајно поретко испитаниците од НИВ-групата во однос на КГ- 3 (20 %) вс 12 (80 %) (p = 0.001).

По еден час, 9 (40.91) од испитуваната група, а 13 (59.09) од КГ, а по четири часа 23 (53.49 %) од испитуваната група и 20 (46.51 %) од КГ имаа нормален GCS, но разликите беа без статистичка значајност.

При испис, сите испитаници од двете групи имаа нормален GCS (табела 10, слика 8).

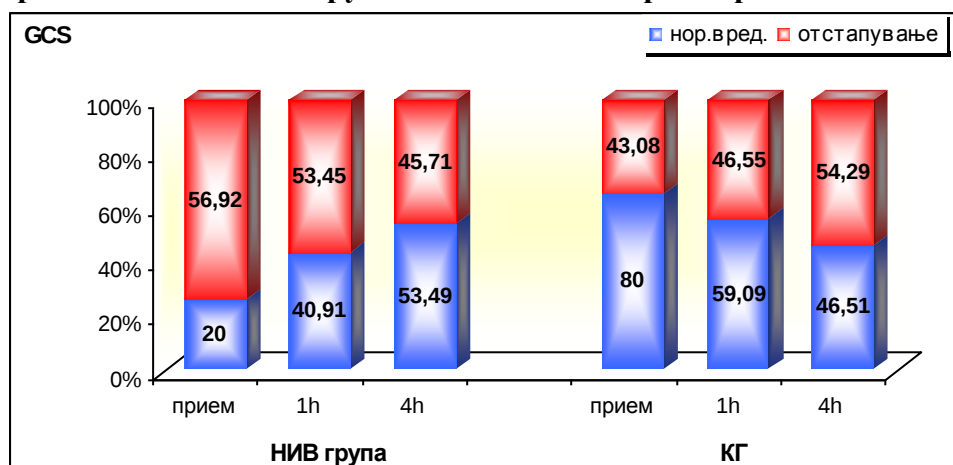
Табела 10. Дистрибуција на нормални и отстапувачки вредности на GCS – група со НИВ и стандарден третман

GCS	НИВ-група n (%)		КГ n (%)		p value
	нормални вредности	отстапувања	нормални вредности	отстапувања	
Прием	3 (20)	37 (56.92)	12 (80)	28 (43.08)	$X^2 = 6.65$ $p = 0.001^{**}$
1 h по прием	9 (40.91)	31 (53.45)	13 (59.09)	27 (46.55)	$X^2 = 1.0$ $p = 0.32$
4 h по прием	23 (53.49)	16 (45.71)	20 (46.51)	19 (54.29)	$X^2 = 0.47$ $p = 0.49$

НИВ - неинвазивна вентилација КГ- контролна група

X^2 (Chi-square test) $^{**}p < 0.01$

Слика 8. Графички приказ на дистрибуција на нормални и отстапувачки вредности на GCS – група со НИВ и стандарден третман



Респираторната рата (RR) се карактеризираше со несигнификантно различни вредности меѓу испитаниците од двете групи при нивниот влез во студијата ($p = 0.98$), и на првата визита ($p = 0.3$), додека разликата на втората визита и при исписот беше сигнификантна ($p = 0.026$, $p < 0.0001$) следствено.

На втората визита, по 4 часа од приемот, просечната респираторна рата беше пониска во групата третирана со НИВ и медикаментозна терапија (25.45 ± 7.96 вс 29.13 ± 7.1). И на испис, пациентите од групата со НИВ имаа пониска просечна респираторна рата споредено со пациентите од КГ (16.9 ± 1.44 вс 22.86 ± 1.35 ; $p < 0.0001$) (табела 11, слика 9).

Табела 11. Компарација на вредности на респираторна рата – група со НИВ и стандарден третман

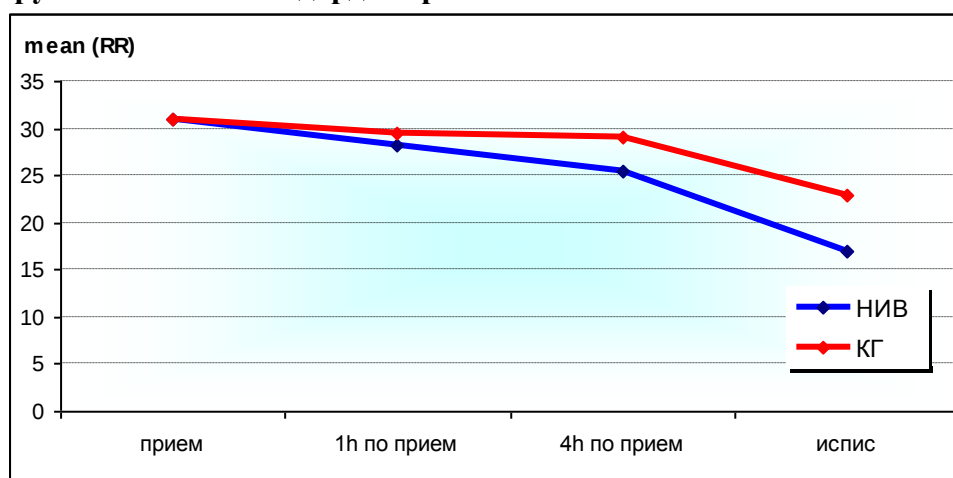
RR	НИВ-група		КГ		p value	
	n	mean $\pm$ SD	n	mean $\pm$ SD		
прием	40	31.05 $\pm$ 4.6	40	31.07 $\pm$ 3.5	Z = 0.28	p = 0.78
1 h по прием	40	28.15 $\pm$ 6.6	39	29.56 $\pm$ 5.5	Z = 1.25	p = 0.2
4 h по прием	40	25.45 $\pm$ 7.96	39	29.13 $\pm$ 7.1	Z = 2.2	p = 0.026*
испис	31	16.9 $\pm$ 1.44	21	22.86 $\pm$ 1.35	Z = 5.9	p < 0.0001

НИВ - неинвазивна вентилација КГ- контролна група

Z(Mann-Whitney test)

*p < 0.05

Слика 9. Графички приказ на динамиката на вредностите на RR – група со НИВ и стандарден третман



Само еден испитаник од групата на НИВ на прием имаше нормална респираторна рата (пониска од 25 и 25).

За p = 0.047, по еден час од приемот беше регистрирано значајно почесто нормална вредност на респираторната рата во групата на НИВ - 20 (50 %) вс 11 (28.21 %).

За p = 0.0023, по четири часа од приемот исто така беше регистрирано значајно почесто нормална вредност на респираторната рата во групата на НИВ - 29 (72.5 %) вс 15 (38.46 %).

На последната контрола, респираторната рата беше нормална кај сите испитаници од двете анализирани групи (табела 12, слика 10).

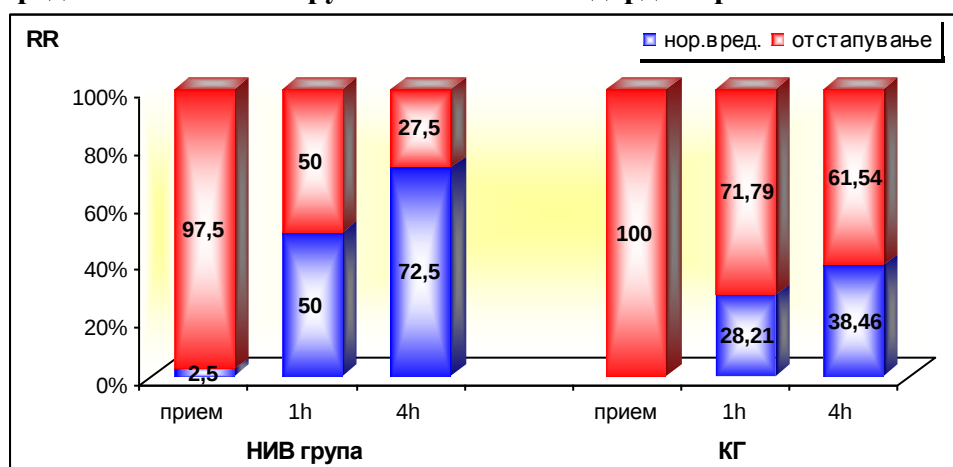
Табела 12. Дистрибуција на нормални и отстапувачки вредности на RR – група со НИВ и стандарден третман

RR	НИВ-група n (%)		КГ n (%)		p value
	нормални вредности	отстапувања	нормални вредности	отстапувања	
прием	1 (2.5)	39 (97.5)	0	40 (100)	$X^2 = 3.93$ p = 0.047*
1 h по прием	20 (50)	20 (50)	11 (28.21)	18 (71.79)	
4 h по прием	29 (72.5)	11 (27.5)	15 (38.46)	24 (61.54)	$X^2 = 9.27$ p = 0.0023**

НИВ - неинвазивна вентилација КГ- контролна група

X^2 (Chi-square test) *p < 0.05 **p < 0.01

Слика 10. Графички приказ на дистрибуција на нормални и отстапувачки вредности на RR – група со НИВ и стандарден третман



Просечната срцева фреквенција на прием и 1 час по приемот на клиниката неситнифкантно се разликуваше меѓу испитуваната и контролна група ($p = 0.56$, $p = 0.3$ консеквентно), додека по 4 часа од приемот и на последната контрола, просечната срцева фреквенција беше сигнифкантно пониска во групата со НИВ споредено со КГ – на прием (100.1 ± 14.9 и 112.67 ± 2.1 консеквентно; $p = 0.00017$), на испис (81.03 ± 4.2 и 86.38 ± 3.4 консеквентно; $p = 0.000014$) (табела 13, слика 11).

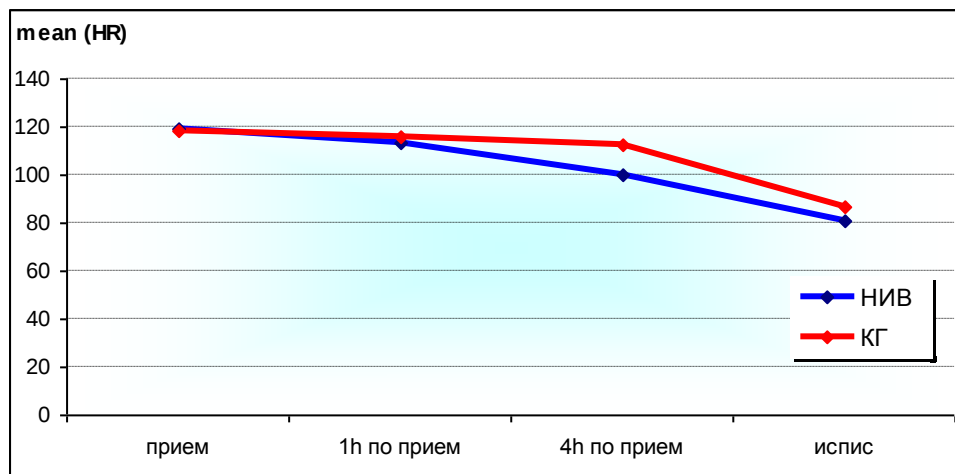
Табела 13. Компарација на срцева фреквенција – група со НИВ и стандарден третман

HR	НИВ-група		КГ		p value	
	n	mean $\pm$ SD	n	mean $\pm$ SD		
прием	40	119.32 $\pm$ 5.5	40	118.6 $\pm$ 5.6	t = 0.59	p=0.56
1 h по прием	40	113.5 $\pm$ 10.3	39	115.59 $\pm$ 7.4	t = 1.04	p=0.3
4 h по прием	40	100.1 $\pm$ 14.9	39	112.67 $\pm$ 2.1	t = 3.96	p = 0.00017**
испис	31	81.03 $\pm$ 4.2	21	86.38 $\pm$ 3.4	t = 4.81	p = 0.000014**

НИВ - неинвазивна вентилација КГ- контролна група

t (Student t test) *p < 0.05 **p < 0.01

Слика 11. Графички приказ на динамиката на вредностите на HR – група со НИВ и стандарден третман



Сите пациенти од двете групи, на прием и во тек на првиот час од приемот беа тахикардични. По 4 часа од приемот, само кај еден пациент лекуван медикаментозно дојде до нормализирање на срцевата фреквенција. При исписот, во оваа група и понатаму остана само еден пациент со нормална срцева фреквенција, додека во групата која освен медикаментозна терапија беше третирана и со неинвазивна вентилација, 14 (45.16 %) имаа нормална срцева фреквенција. И статистичката анализа како сигнификантна ја потврди разликата во дистрибуција на нормокардични и

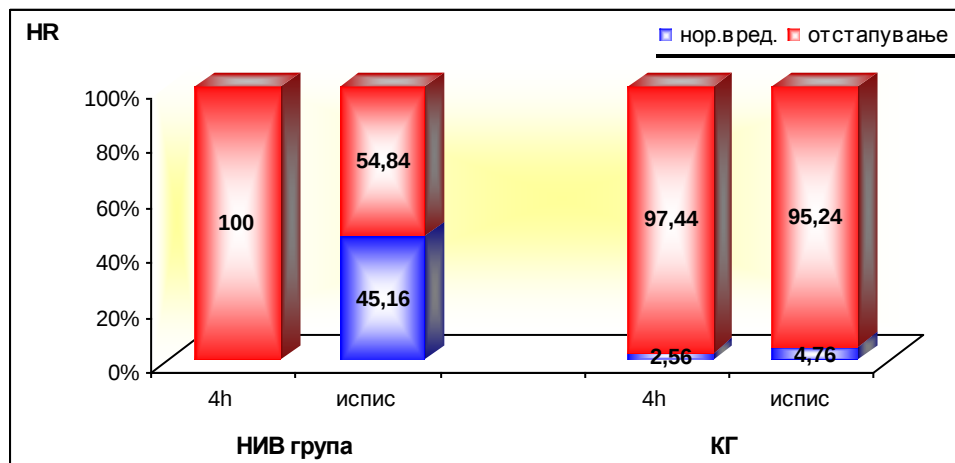
тахикардични пациенти на испис, а во зависност од начинот на третирање ($p = 0.0016$) (табела 14, слика 12).

Табела 14. Дистрибуција на нормални и отстапувачки вредности на HR – група со НИВ и стандарден третман

HR	НИВ-група n (%)		КГ n (%)		p value
	нормални вредности	отстапувања	нормални вредности	отстапувања	
4 h по прием	0	40 (100)	1 (2.56)	38 (97.44)	$X^2 = 9.95$ $p = 0.0016^{**}$
испис	14 (45.16)	17 (54.84)	1 (4.76)	20 (95.24)	

НИВ - неинвазивна вентилација КГ- контролна група
 X^2 (Chi-square test) $^{**}p < 0.01$

Слика 12. Графички приказ на дистрибуција на нормални и отстапувачки вредности на HR – група со НИВ и стандарден третман



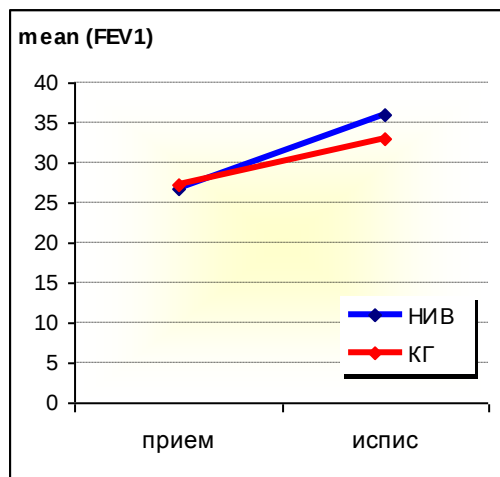
Несигнификантна разлика беше регистрирана на прием и испис меѓу двете групи, во однос на просечниот форсиран експираторен волумен во прва секунда ($p > 0.05$). Просечниот форсиран витален капацитет беше несигнификантно различен меѓу двете групи на прием ($p = 0.8$), додека на испис, истиот имаше значајно повисока просечна

вредност во групата испитаници третирани со НИВ и медикаментозна терапија споредено со групата испитаници кои биле лекувани само со медикаментозна терапија (51.0 ± 7.6 vs 43.48 ± 6.9 ; $p = 0.0006$) (табела 15, слика 13 и 13а).

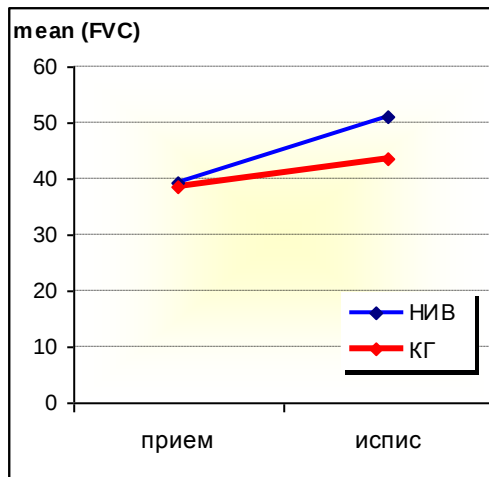
Табела 15. Компарација на FEV1 и FVC – група со НИВ и стандарден третман

варијабла	НИВ група		КГ		p value	
	n	mean $\pm$ SD	n	mean $\pm$ SD		
FEV1 - прием	38	26.74 ± 7.5	30	27.27 ± 7.6	$t = 0.29$	$p = 0.8$
FEV1 - испис	31	35.97 ± 6.7	21	32.91 ± 6.9	$t = 1.59$	$p = 0.12$
FVC - прием	32	39.22 ± 7.3	26	38.73 ± 7.1	$t = 0.26$	$p = 0.8$
FVC - испис	31	51.0 ± 7.6	21	43.48 ± 6.9	$t = 3.64$	$p = 0.0006^{**}$

Слика 13. FEV1 – НИВ-група / КГ



Слика 13а. FVC – НИВ-група / КГ



При влез во студијата, испитаниците од групата со неинвазивна вентилација имаа вредности на бикарбонати во просек од 33.13 ± 1.7 , односно сигнификантно повисоки од просечните бикарбонати во групата третирана со стандарден медикаментозен третман од 32.17 ± 1.4 ($p = 0.0006$).

На првата и втората визита, просечните вредности на бикарбонати не се разликуваа сигнификантно меѓу двете групи.

На последната контрола беа регистрирани просечни бикарбонати од 25.81 ± 1.6 во групата третирана со НИВ, и значајно повисоки од 26.16 ± 1.3 во КГ ($p < 0.0001$) (табела 16, слика 14).

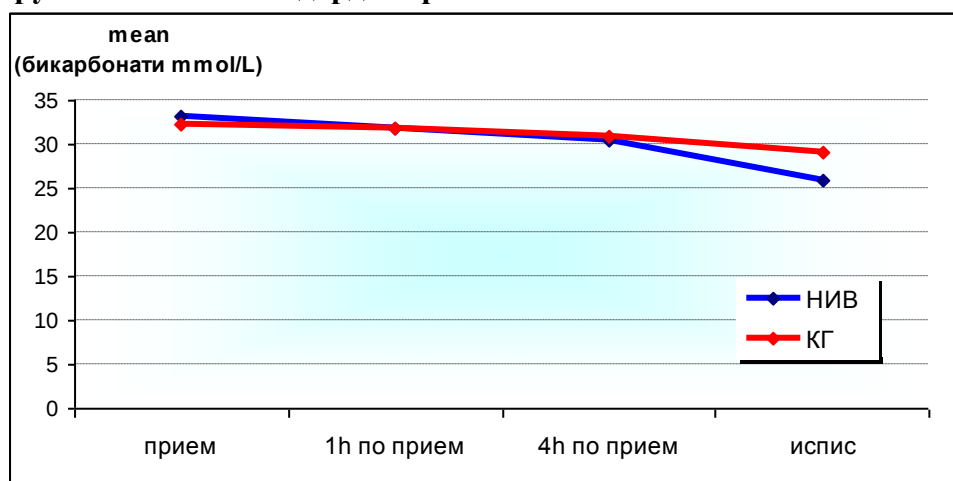
Табела 16. Компарација на вредности на бикарбонати – група со НИВ и стандарден третман

бикарбонати mmol/L	НИВ-група		КГ		p value	
	n	mean $\pm$ SD	n	mean $\pm$ SD		
прием	40	33.13 ± 1.7	40	32.17 ± 1.4	$t = 3.64$	$p = 0.0006^{**}$
1 h по прием	40	31.73 ± 1.6	39	31.91 ± 1.7	$t = 0.47$	$p = 0.6$
4 h по прием	39	30.4 ± 2.1	39	30.97 ± 2.4	$t = 1.12$	$p = 0.26$
испис	31	25.81 ± 1.6	21	29.16 ± 1.3	$t = 8.01$	$p < 0.0001$

НИВ - неинвазивна вентилација КГ- контролна група

t (Student t test) * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

Слика 14. Графички приказ на динамиката на вредностите на бикарбонати – група со НИВ и стандарден третман



Сите пациенти од двете групи при влез во студијата имаа покачени вредности на бикарбонати.

По првиот час од приемот кај 2 пациента третирани со неинвазивна вентилација дојде до нормализирање на вредностите на бикарбонатите, а кај ниту еден од групата медикаментозно лекувани.

По 4 часа од приемот нормални вредности на бикарбонати (од 22 до 28 mmol/L) имаа 3 (7.69 %) испитаници од групата со НИВ и 8 (20.51 %) од КГ, но без статистичка значајност.

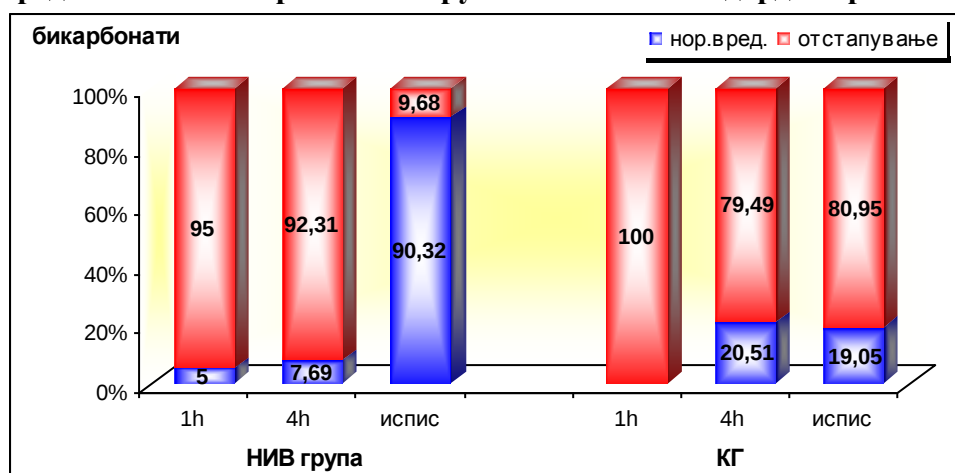
Мнозинството пациенти третирани со НИВ - 28 (90.32 %) при испис имаа нормални бикарбонати, додека тој број, односно процент во КГ изнесуваше 4 (19.05 %). Статистичката анализа оваа разлика на почесто регистрирани нормални вредности на бикарбонати во групата со НИВ компарирано со КГ ја потврди како сигнификантна ($p < 0.0001$) (табела 17, слика 15).

Табела 17. Дистрибуција на нормални и отстапувачки вредности на бикарбонати – група со НИВ и стандарден третман

бикарбонати	НИВ-група n (%)		КГ n (%)		p value
	нормални вредности	отстапувања	нормални вредности	Отстапувања	
1 h по прием	2 (5)	38 (95)	0	39 (100)	Fisher exact p = 0.49
4 h по прием	3 (7.69)	36 (92.31)	8 (20.51)	31 (79.49)	
испис	28 (90.32)	3 (9.68)	4 (19.05)	17 (80.95)	$X^2 = 26.87$ p < 0.0001

НИВ - неинвазивна вентилација КГ- контролна група
 X^2 (Chi-square test)

Слика 15. Графички приказ на дистрибуција на нормални и отстапувачки вредности на бикарбонати – група со НИВ и стандарден третман



Во табела 18 е прикажана дистрибуцијата на испитаниците третирани со неинвазивна вентилација и стандардна медикаментозна терапија, и само со стандардна медикаментозна терапија, а во однос на скорот од MRCD-скалата за диспнеја, анализирана кај пациентите во стабилна состојба, при прием и испис од клиниката.

Во стабилна состојба на пациентите, MRCD-скалата не се разликуваше сигнификантно меѓу двете групи испитаници ($p = 0.22$). И во двете групи мнозинство од пациенти имаа скор 4, што е еквивалент на потреба од одмор по пешачење од 100 метри (37.5 % vs 57.5 %).

При влез во студијата, испитаниците од групата третирана со НИВ и од КГ имаа сигнификантно различен скор за MRCD-скалата ($p = 0.011$). На прием, испитаниците од испитуваната група поретко од КГ имаа скор 4 и 5а – 0 % vs 15 % и 17.95 % vs 27.5 % кокнсеквентно, додека почесто имаа скор 5б (82.05 % vs 57.5 %).

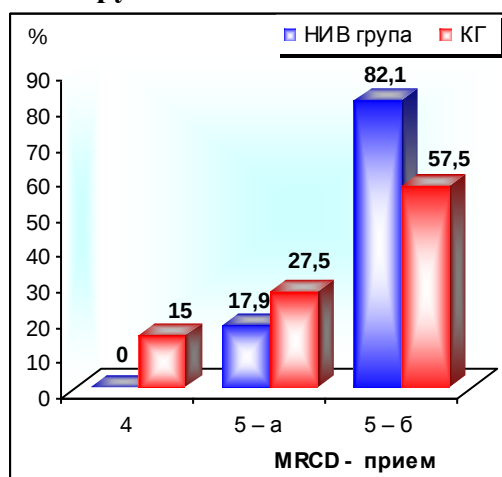
И на испис, испитаниците од групата третирана со НИВ и од КГ имаа сигнификантно различен скор за MRCD-скалата ($p = 0.011$), но сега испитаниците од испитуваната група почесто од КГ имаа скор 3 (48.39 % vs 0 %), а поретко скор 5а (3.23 % vs 47.62 %) (слика 16 и 16а).

Табела 18. Компарација на MRCD-скала – група со НИВ и стандарден третман

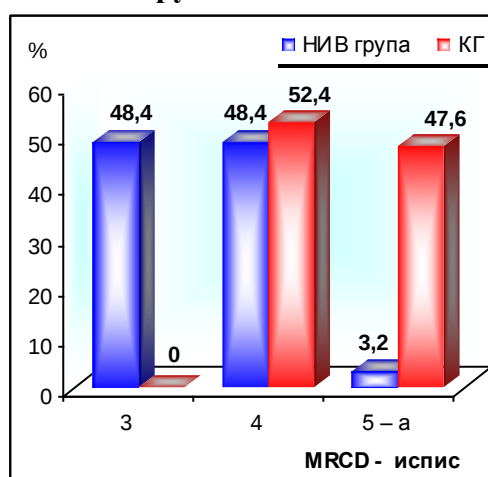
MRCD	НИВ-група n (%)	КГ n (%)	p value
MRCD - стабилна состојба			Fisher exact
3	18 (45)	13 (32.5)	p = 0.22
4	15 (37.5)	23 (57.5)	
5 – а	5 (12.5)	4 (10)	
5 – б	2 (5)	0	
MRCD - прием			Fisher exact
4	0	6 (15)	p = 0.011*
5 – а	7 (17.95)	11 (27.5)	
5 – б	32 (82.05)	23 (57.5)	
MRCD - испис			$X^2 = 21.8$ df = 2
3	15 (48.39)	0	p = 0.000018**
4	15 (48.39)	11 (52.38)	
5 – а	1 (3.23)	10 (47.62)	

НИВ - неинвазивна вентилација КГ- контролна група,
 X^2 (Chi-square test) * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

**Слика 16. MRCD прием -
НИВ-група / КГ**



**Слика 16а. MRCD испис -
НИВ-група / КГ**



Кај испитаниците третирани со неинвазивна вентилација и со медикаментозен третман, го анализиравме и субјективното чувство за диспнеја со визуелната аналогна скала (VAS).

Просечниот скор на VAS на прием беше несигнификантно различен меѓу двете групи ($p = 0.8$), со просечен скор од 9.8 ± 0.4 во испитуваната група, и 9.77 ± 0.4 во КГ, што

сугерира дека и во двете групи пациентите имаа субјективно чувство за многу тежнато дишење.

Во тек на 4 часа од приемот, регистриравме значајно понизок просечен VAS-скор во групата третирана со НИВ (6.77 ± 1.3 vs 9.2 ± 0.8).

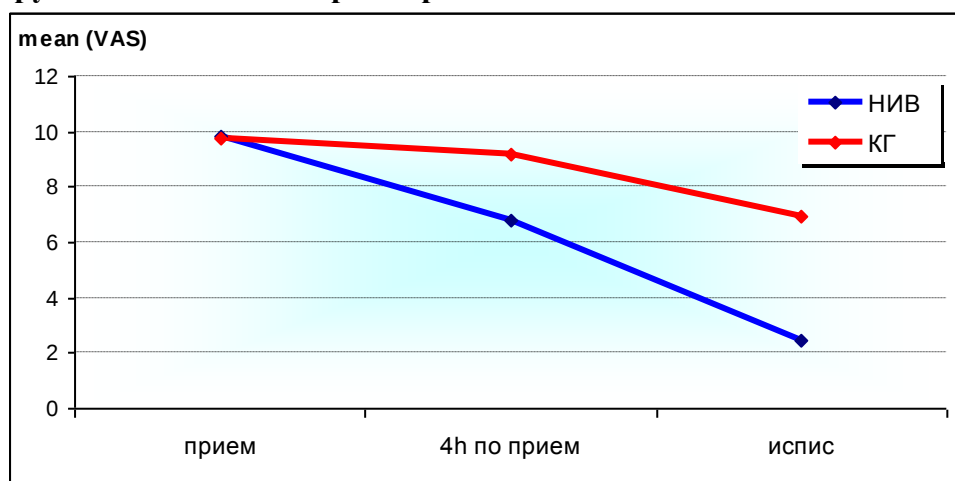
Ваков тренд на сигнификантно понизок просечен VAS-скор во групата третирана со НИВ компарирано со КГ беше регистриран и при исписот (2.48 ± 0.6 vs 6.91 ± 0.6 ; $p < 0.0001$) (табела 19, слика 17).

Табела 19. Компарација на VAS-скала – група со НИВ и стандарден третман

VAS	НИВ-група		КГ		p value	
	n	mean $\pm$ SD	n	mean $\pm$ SD		
Прием	40	9.8 ± 0.4	40	9.77 ± 0.4	$t = 0.27$	$p = 0.8$
4 h по прием	40	6.77 ± 1.3	40	9.2 ± 0.8	$t = 9.91$	$p < 0.0001$
Испис	31	2.48 ± 0.6	22	6.91 ± 0.6	$t = 27.05$	$p < 0.0001$

НИВ - неинвазивна вентилација КГ- контролна група
t (Student t test)

Слика 17. Графички приказ на динамиката на вредностите на VAS – група со НИВ и стандарден третман



Групата пациенти третирана со НИВ, како и групата медикаментозно третирана, несигнификантно се разликуваа во однос на вредностите на гликоза ($p = 0.48$), албумини ($p = 0.3$), и урична киселина ($p = 0.089$) (табела 20).

Табела 20. Компарација на вредности на гликемија, албумини, мочна киселина – група со НИВ и стандарден третман

Варијабла	НИВ група		КГ		p value	
	n	mean $\pm$ SD	n	mean $\pm$ SD		
Гликоза mm/L	40	6.84 $\pm$ 1.5	40	6.365 $\pm$ 1.2	Z = 0.7	^a p = 0.48
albumini g/dl	40	3.74 $\pm$ 0.8	40	3.59 $\pm$ 0.5	t = 1.04	^b p = 0.3
acidum uricum mg/dl	40	7.21 $\pm$ 1.2	38	7.6 $\pm$ 1.02	Z = 1.7	^a p = 0.089

НИВ - неинвазивна вентилација КГ- контролна група

^ap (Mann-Whitney test) ^bp (Student t- test)

Нормални вредности на албумини, од 3.5 до 5 g/dl, незначајно почесто имаа пациентите третирани со НИВ, споредено со пациентите медикаментозно лекувани - 31 (77.5 %) вс 27 (67.5 %) (p = 0.3).

Мочната киселина се карактеризираше со нормални вредности кај 24 (60 %) пациенти ставени на неинвазивна вентилација и кај значајно помалку пациенти третирани со стандарден медикаментозен третман - 11 (28.95 %) (p = 0.0058) (табела 21, слика 18).

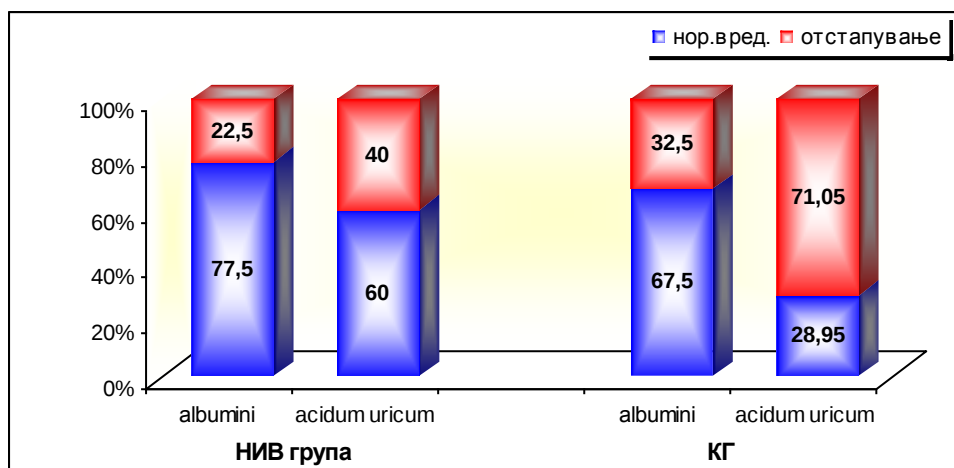
Табела 21. Дистрибуција на нормални и отстапувачки вредности на албумини и мочна киселина – група со НИВ и стандарден третман

Варијабла	НИВ-група		КГ		p value
	n (%)		n (%)		
	Нормални Вредности	отстапувања	нормални вредности	отстапувања	
Albumini	31 (77.5)	9 (22.5)	27 (67.5)	13 (32.5)	X ² = 1.01 p = 0.3
acidum uricum	24 (60)	16 (40)	11 (28.95)	27 (71.05)	X ² = 7.59 p = 0.0058**

НИВ - неинвазивна вентилација КГ- контролна група

X² (Chi-square test) *p < 0.05 **p < 0.01

Слика 18. Графички приказ на дистрибуција на нормални и отстапувачки вредности на албумини и мочна киселина – група со НИВ и стандарден третман



На прием, сатурацијата со O_2 не се разликуваше сигнификантно меѓу пациентите од двете групи ($p = 0.37$).

При испис, просечната сатурација со O_2 беше 90.48 ± 1.9 во групата третирана со НИВ, а 85.05 ± 2.4 во КГ. Разликата од 5.43 % статистички се потврди како сигнификантна за $p < 0.0001$ (табела 22, слика19).

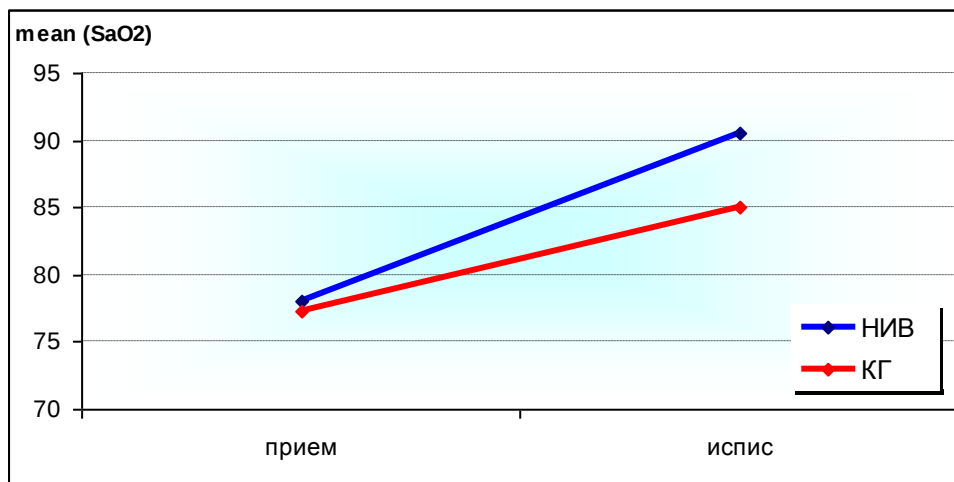
Табела 22. Компарација на SaO_2 – група со НИВ и стандарден третман

SaO_2	НИВ група		КГ		p value
	n	mean $\pm$ SD	n	mean $\pm$ SD	
Прием	40	77.97 ± 4.8	40	77.25 ± 4.9	$Z = 0.9$ ^a $p = 0.37$
Испис	31	90.48 ± 1.9	21	85.05 ± 2.4	$t = 9.15$ ^b $p < 0.0001$

НИВ - неинвазивна вентилација КГ- контролна група

^ap (Mann-Whitney test) ^bp (Student t- test)

Слика 19. Графички приказ на динамиката на вредностите на SaO₂ – група со НИВ и стандарден третман



Испитаниците третирани со НИВ и медикаментозно третирани имаа несигнификантно различен статус на пушење ($p = 0.63$). Во моментот на изведување на студијата, активни пушачи беа 27 (67.5 %) пациенти ставени на НИВ, и 29 (72.5 %) лекувани само медикаментозно (табела 23).

Табела 23. Компарација на статус на пушење – група со НИВ и стандарден третман

пушач	НИВ група n (%)	КГ n (%)	p value
екс	13 (32.5)	11 (27.5)	$X^2 = 0.24$ df = 1 $p = 0.63$
да	27 (67.5)	29 (72.5)	

НИВ - неинвазивна вентилација КГ- контролна група
 X^2 (Chi-square test)

Во табела 24 е прикажана дистрибуцијата на испитаниците од двете групи во однос на бројот на егзацербации на болеста за шестмесечен период и во претходната година.

Табела 24. Комапарација на акутни егзацербации на болеста за 6 месеци и претходната година – група со НИВ и стандарден третман

варијабла	НИВ-група n (%)	КГ n (%)	p value
АЕ за 6 месеци			
0	36 (90)	31 (77.5)	X ² = 2.29 df = 1 p = 0.13
1	4 (10)	9 (22.5)	
АЕ претходната година			
0	7 (22.58)	5 (23.8)	X ² = 6.41 df = 4 p = 0.17
1	13 (41.94)	5 (23.8)	
2	8 (25.81)	4 (21.05)	
3	2 (6.45)	6 (19.0)	
4	1 (3.23)	1 (4.76)	

НИВ - неинвазивна вентилација КГ- контролна група
 X^2 (Chi-square test)

Должината на хоспитализација траеше сигнификантно различно за испитаниците од групата пациенти кои беа третирани освен со стандардна медикаментозна терапија и со неинвазивна вентилација, како и групата пациенти третирани само со стандардна медикаментозна терапија ($p < 0.0001$).

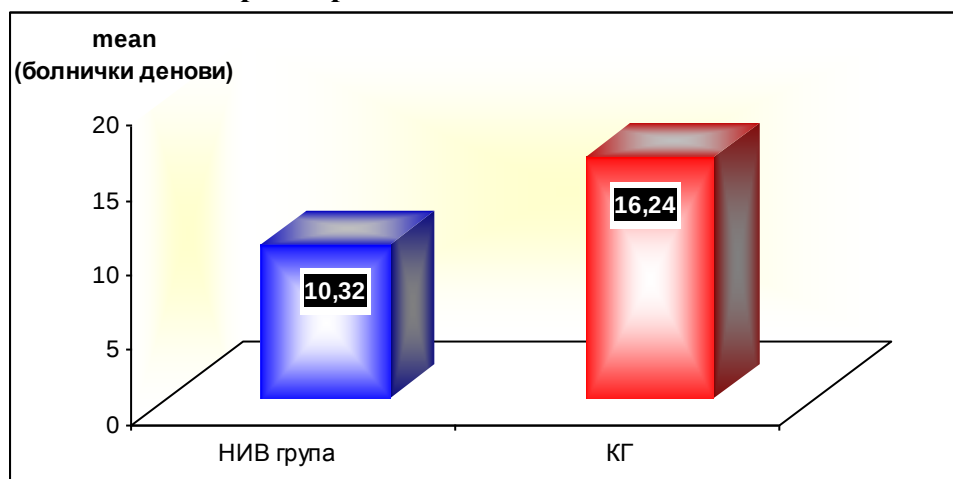
Пациентите третирани со НИВ беа хоспитализирани просечно 10.32 ± 0.8 дена, а пациентите третирани со медикаменти подолго, односно просечно 16.24 ± 1.5 дена (табела 25, слика 20).

Табела 25. Компарација на денови на хоспитализација – група со НИВ и стандарден третман

варијабла	НИВ-група		КГ		p value
	n	mean $\pm$ SD	n	mean $\pm$ SD	
денови на хоспитализација	31	10.32 ± 0.8	21	16.24 ± 1.5	$Z = 6.07$ p < 0.0001

НИВ - неинвазивна вентилација КГ- контролна група
Z (Mann-Whitney test)

Слика 20. Графички приказ на просечна должина на хоспитализација – група со НИВ и стандарден третман



Анамнестички податок за редовно примање на ординираната терапија при влез во студијата добивме од 27 (87.1 %) пациенти кои беа третирани со НИВ и 14 (66.67 %) пациенти од КГ. Статистичката анализа не ја потврди сигнификантна разликата во дистрибуцијата на испитаници од двете групи, во зависност од нивното редовно земање терапија пред прием во клиниката ($p = 0.077$) (табела 26).

Табела 26. Компарација на редовност на терапија – група со НИВ и стандарден третман

редовно прима терапија	НИВ-група n (%)	КГ n (%)	p value
не	4 (12.9)	7 (33.33)	$X^2 = 3.13$ df = 1
да	27 (87.1)	14 (66.67)	$p = 0.077$

Историја за придружни хронични заболувања имаа 29 испитаници од двете групи.

Во однос на типот на регистрирани коморбидитети, не беше регистрирана сигнификантна разлика меѓу двете групи испитаници.

Во табела 27 е прикажана дистрибуцијата на пациентите третирани со неинвазивна вентилација и со медикаментозна терапија во однос на застапеноста на присутните коморбидитети.

Табела 27. Компарација на видови коморбидитет – група со НИВ и стандарден третман

варијабла	НИВ-група n (%)	КГ n (%)	p value
НТА			
Присутна	20 (50)	17 (42.5)	$X^2 = 0.45$ df = 1 p = 0.501
KVB			
Присутна	12 (30)	12 (30)	
DM			
Присутна	7 (17.5)	4 (10)	$X^2 = 0.95$ df = 1 p = 0.33
Обезност			
присутна	10 (25)	9 (22.5)	$X^2 = 0.69$ df = 1 p = 0.79
Депресија			
присутна	6 (15)	3 (7.5)	$X^2 = 1.13$ df = 1 p = 0.29
Кахексија			
присутна	5 (12.5)	3 (7.5)	$X^2 = 0.56$ df = 1 p = 0.46

НИВ - неинвазивна вентилација КГ- контролна група
 X^2 (Chi-square test)

Меѓу двете групи пациенти не се потврди сигнификантна разлика и во однос на бројот на придружни коморбидитетни состојби ($p = 0.6$). Кај повеќе од половина испитаници од НИВ-групата и од КГ беа регистрирани две придружни хронични болести (51.61 % vs 58.62 %), следено од присуство на три коморбидитети (19.35 % vs 10.34 %) (табела 28).

Табела 28. Компарација на број на коморбидитети – група со НИВ и стандарден третман

Број на коморбидитети	НИВ-група n (%)	КГ n (%)	p value
0	1 (3.23)	0	Fisher exact p = 0.6
1	7 (22.58)	9 (31.03)	
2	16 (51.61)	17 (58.62)	
3	6 (19.35)	3 (10.34)	
4	1 (3.23)	0	
Вкупно	31	29	

НИВ - неинвазивна вентилација КГ- контролна група

Резултатите од истражувањето покажаа дека 3 (7.5 %) испитаници од групата третирана со неинвазивна вентилација и стандардна медикаментозна терапија, и 16 (40 %) испитаници од групата третирани со стандардна медикаментозна терапија егзистираа за време на хоспитализацијата

Статистичката анализа како сигнификантна ја потврди разликата во дистрибуцијата на преживеани и починати испитаници за време на нивниот престој на Клиниката, а во зависност од начинот на лекување ($p = 0.0006$). Третирањето на пациентите со неинвазивна вентилација сигнификантно почесто беше асоцирано со преживување, компарирано со нивното третирање само со медикаменти.

Во тек на шест месеци по отпуштањето од болница, егзитира еден пациент од групата третирани со НИВ по 122 дена од исписот, додека во КГ во овој период починаа 4 пациенти, по просечно 27.0 ± 12.3 денови од испис (табела 29, слика 21). Вкупно беа регистрирани помал број на егзацербации во НИВ-групата.

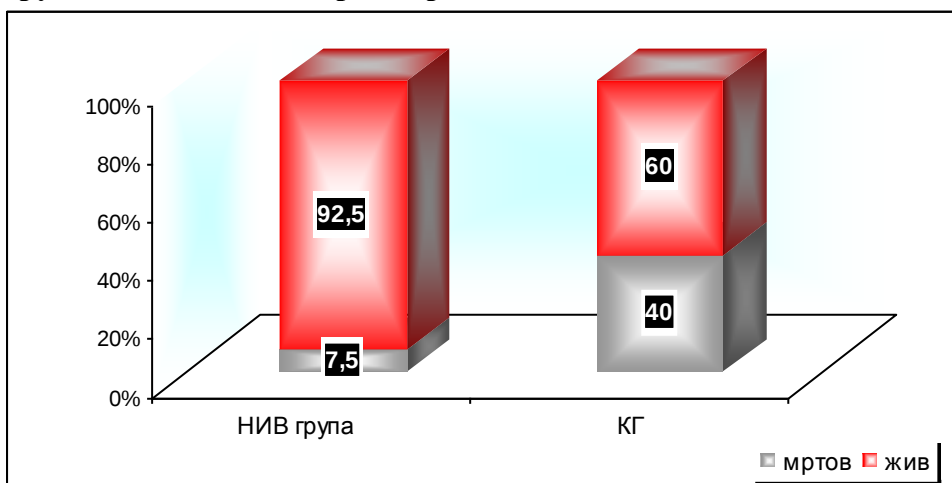
Табела 29. Компарација на болнички морталитет – група со НИВ и стандарден третман

жив / мртов	НИВ-група n (%)	КГ n (%)	p value
Мртов	3 (7.5)	16 (40)	$X^2 = 11.66$ df = 1 $p = 0.0006^{**}$
Жив	37 (92.5)	24 (60)	

НИВ - неинвазивна вентилација КГ- контролна група

X^2 (Chi-square test) $^{**}p < 0.01$

Слика 21. Графички приказ на дистрибуција на умрени и живи – група со НИВ и стандарден третман



Резултатите од ова истражување, исто така покажаа дека терапијата на пациентите со неинвазивна вентилација имаше сигнификантно подобар ефект кај пациентите со акутна егзацербација на ХОББ споредено со терапијата со медикаменти ($p = 0.019$). Успешно лекување беше регистрирано кај 31 (77.5 %) пациенти од групата во која беше аплицирана неинвазивна вентилација и 21 (52.5 %) пациенти од групата во која беше ординирана стандардна медикаментозна терапија (табела 30, слика 22).

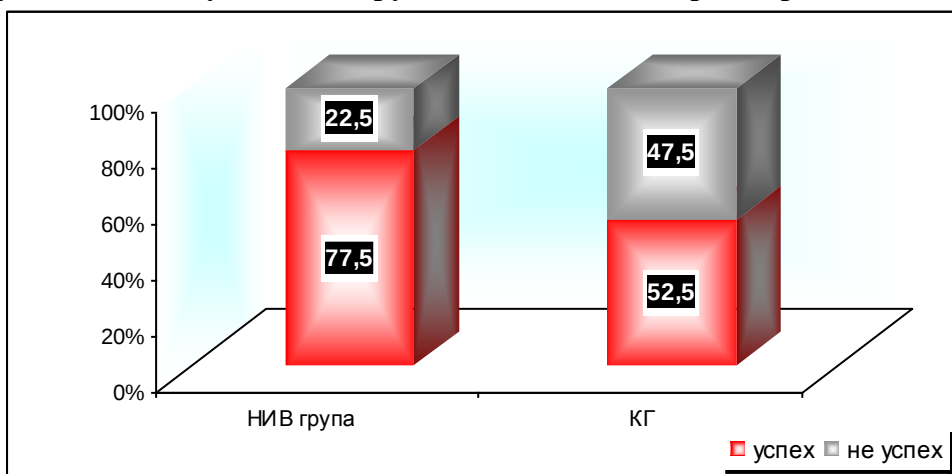
Табела 30. Успешен и неуспешен третман – група со НИВ и стандарден третман

Успех	НИВ група n (%)	КГ n (%)	p value
Да	31 (77.5)	21 (52.5)	$X^2 = 5.49$ df = 1 $p = 0.019^*$
Не	9 (22.5)	19 (47.5)	

НИВ - неинвазивна вентилација КГ- контролна група

X^2 (Chi-square test) $*p < 0.05$

Слика 22. Графички приказ на дистрибуција на испитаниците во однос на успехот од лекувањето – група со НИВ и стандарден третман



4.2 Компаративна анализа на демографските, клиничките и лабораториските карактеристики на пациентите со успешен и неуспешен НИВ-третман

Во овој дел од студијата анализирани се демографските, клинички и лабораториски карактеристики на пациентите со успешен и неуспешен третман со неинвазивна вентилација.

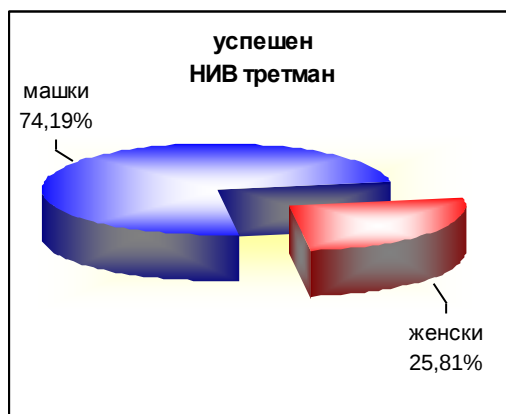
Ефектот на третманот со НИВ не зависеше сигнификантно од полот на пациентите со ХОББ ($p = 0.28$). И во групата со успешен третман и во групата со неуспешен третман машките пациенти беа почесто застапени (74.19 %, 55.56 % следствено) (табела 31, слика 23 и 23а).

Табела 31. Полова дистрибуција – успешен/неуспешен НИВ-третман

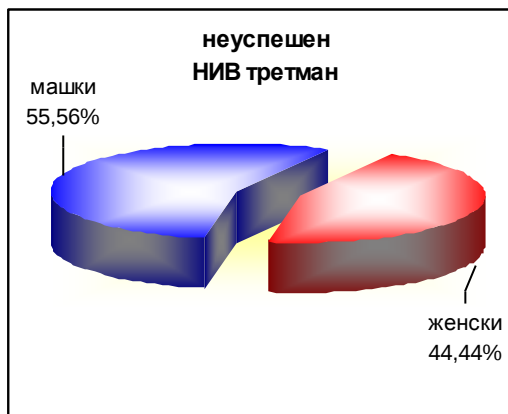
пол	НИВ-третман		вкупно	p value
	успешен n (%)	неуспешен n (%)		
женски	8 (25.81)	4 (44.44)	12	$X^2 = 1.15$ df = 1 $p = 0.28$
машки	23 (74.19)	5 (55.56)	28	
вкупно	31	9	40	

НИВ - неинвазивна вентилација
 X^2 (Chi-square test)

Слика 23. Полова дистрибуција успешен НИВ-третман



Слика 23а. Полова дистрибуција неуспешен НИВ-третман



Пациентите со успешен НИВ третман беа со просечна возраст од 66.64 ± 6.4 години, а пациентите со неуспешен третман 67.22 ± 6.02 години. Статистички како несигнификантна се покажа разликата во просечната возраст помеѓу групата со успешен и неуспешен третман со неинвазивна вентилација ($p = 0.8$).

Индексот на телесна маса имаше значајно повисока просечна вредност во групата со успешен ефект од третирањето со неинвазивна вентилација, споредено со групата која немала успех од аплицирањето на неинвазивна механичка вентилација (27.82 ± 4.2 vs 21.12 ± 2.8 ; $p = 0.00006$) (табела 32, слика 24 и 24а).

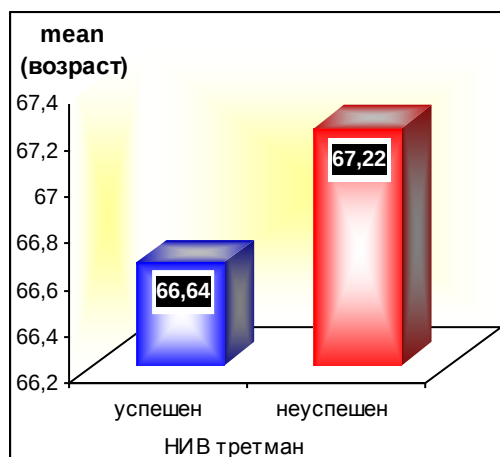
Табела 32. Возраст и BMI – успешен/неуспешен НИВ-третман

варијабла	НИВ-третман				p value	
	успешен		неуспешен			
	n	mean ± SD	n	mean ± SD		
возраст	31	66.64 ± 6.4	9	67.22 ± 6.02	t = 0.24	p = 0.8
BMI	31	27.82 ± 4.2	9	21.12 ± 2.8	t = 4.49	p = 0.00006**

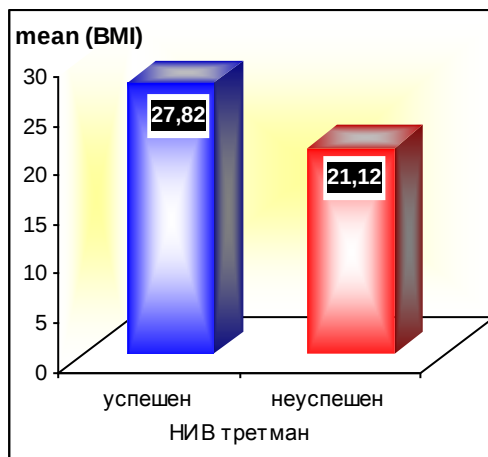
НИВ - неинвазивна вентилација

t (Student t test) $^{**}p < 0.01$

**Слика 24. Возраст
успешен/неуспешен НИВ-третман**



**Слика 24а. BMI
успешен/неуспешен НИВ-третман**



На прием, односно пред аплицирање на неинвазивна вентилација, групата со успешен и неуспешен третман имаа сигнификантно различни вредности на pH , PaO_2 , $PaCO_2$ и SaO_2 ($p < 0.0001$).

Просечниот pH во групата со успешен НИВ беше 7.31 ± 0.018 , а понизок во групата со неуспешен третман, со просечна вредност од 7.19 ± 0.016 .

Просечниот PaO_2 со вредност од 7.03 ± 0.3 во групата со успешен НИВ-третман беше повисок од групата со неуспешен, со вредност од 5.37 ± 0.96 .

Понизок просечен $PaCO_2$ имаа на прием пациентите со успешен третман компарирано со оние кај кои третманот со НИВ бил без ефект (8.54 ± 0.6 vs 10.24 ± 0.8).

Базичните вредности на сатурацијата со кислород беа во просек 80.09 ± 2.5 во групата со успех од третманот со НИВ, а пониски во групата без успех (70.67 ± 3.1).

При влез во студијата немаше пациенти од групата третирани со НИВ со нормален pH , PaO_2 , $PaCO_2$ и SaO_2 (табела 33, слика 25, 25а, 25б и 25в).

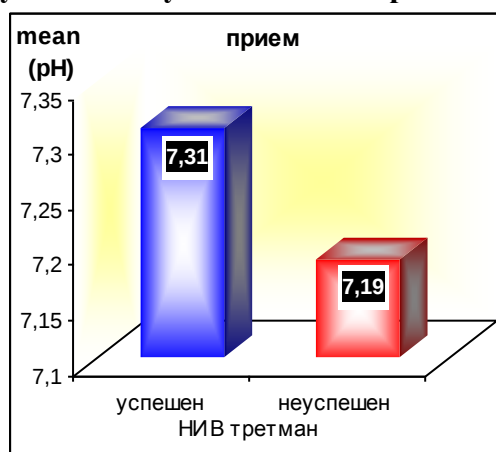
Табела 33. Компарација на pH, PaO₂, PaCO₂ и SaO₂ на прием – успешен/неуспешен НИВ-третман

прием	НИВ третман				p value	
	успешен		неуспешен			
	n	mean ± SD	n	mean ± SD		
pH	31	7.31 ± 0.018	9	7.19 ± 0.016	Z = 4.5	p = 0.000006**
PaO ₂	31	7.03 ± 0.3	9	5.37 ± 0.96	Z = 4.2	p = 0.000027**
PaCO ₂	31	8.54 ± 0.6	9	10.24 ± 0.8	Z = 4.3	p = 0.000036**
SaO ₂	31	80.09 ± 2.5	9	70.67 ± 3.1	Z = 4.37	p = 0.000012**

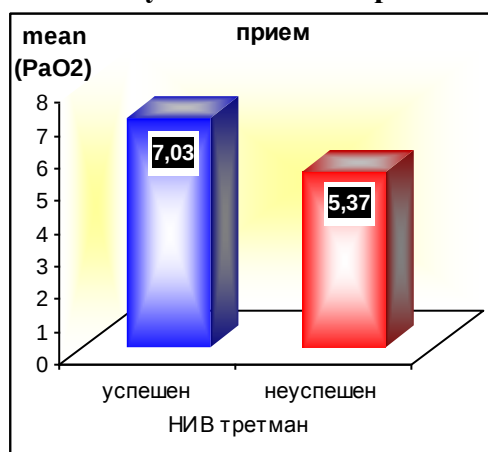
НИВ - неинвазивна вентилација

Z (Mann Whitney test) **p < 0.01

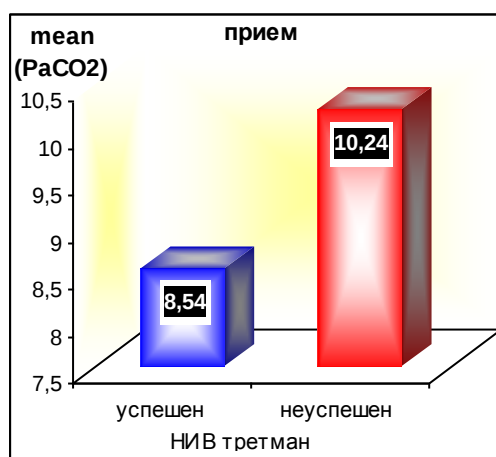
Слика 25. pH прием успешен/неуспешен НИВ третман



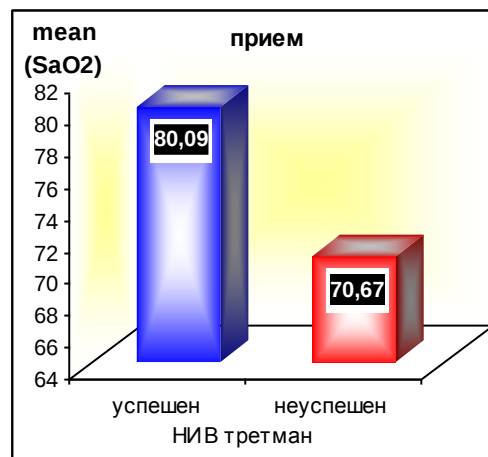
Слика 25а. PaO₂ прием успешен/неуспешен НИВ-третман



Слика 25б. PaCO₂ прием успешен/неуспешен НИВ-третман



Слика 25в. SaO₂ прием успешен/неуспешен НИВ-третман



Анализата од следењето на пациентите ставени на неинвазивна вентилација покажа сигнификантно повисоки вредности на pH, PO₂, и PCO₂ во групата со успешен НИВ-третман по 1 час од вентилирањето ($p < 0.0001$).

Просечните вредности на pH во групата кај која механичката вентилација по 1 час имаше успех, беа повисоки во однос на групата без успех со овој начин на лекување (7.34 ± 0.016 vs 7.2 ± 0.05).

Во групата со успешен НИВ-третман, по 1 час беа измерени и повисоки просечни вредности на PO₂ (8.28 ± 0.4 vs 6.09 ± 0.5).

Просечните вредности на PCO₂ по првиот час од третирање со НИВ беа пониски во групата со успешен НИВ-третман (7.28 ± 0.5 vs 10.43 ± 1.2) (табела 34, слика 26, 26а и 26б).

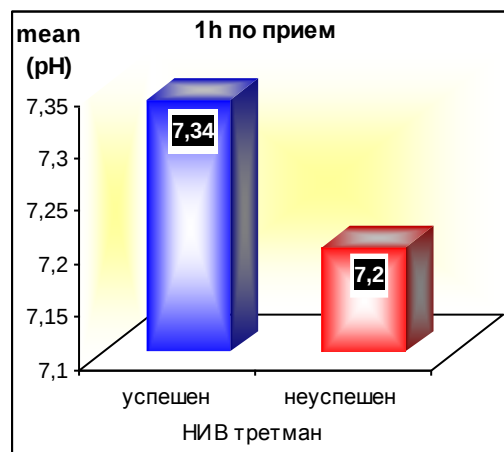
Табела 34. Компарација на pH, PaO₂ и PaCO₂ по 1 час од прием – успешен/неуспешен НИВ-третман

1h по прием	НИВ-третман				p value	
	успешен		неуспешен			
	n	mean ± SD	n	mean ± SD		
pH	31	7.34 ± 0.016	9	7.2 ± 0.05	Z = 4.52	p = 0.000006**
PaO ₂	31	8.28 ± 0.4	9	6.09 ± 0.5	Z = 4.52	p = 0.000006**
PaCO ₂	31	7.28 ± 0.5	9	10.43 ± 1.2	Z = 4.52	p = 0.000006**

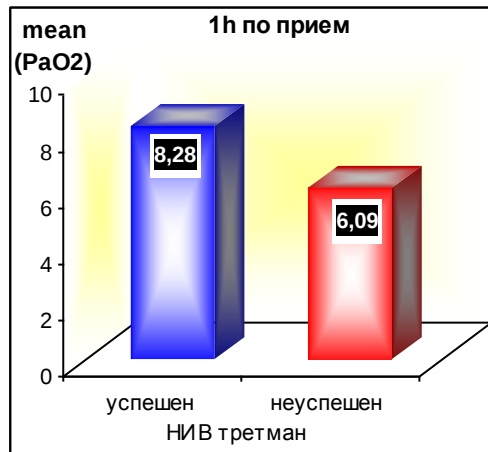
НИВ - неинвазивна вентилација

Z (Mann Whitney test) **p < 0.01

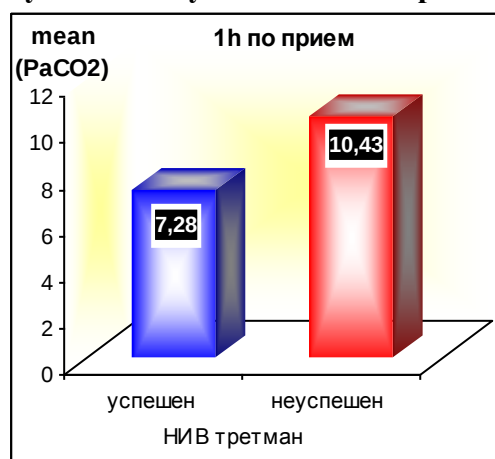
Слика 26. pH – 1 час по прием успешен/неуспешен НИВ-третман



Слика 26а. PaO₂ – 1 час по прием успешен/неуспешен НИВ-третман



**Слика 266. РаО – 1 час по прием
успешен/неуспешен НИВ-третман**



По 1 h од администрањето на неинвазивна вентилација, кај 8 (25.81 %) испитаници со успешен третман беа регистрирани нормални вредности на рН (7.35-7.45), а кај еден пациент од оваа група и нормален PCO_2 (4.6-6.1).

Во групата со неуспешен НИВ-третман немаше пациенти со нормални гасни анализи (табела 35).

Табела 35. Нормални и отстапувачки вредности на рН и PaCO_2 по 1 час од прием – успешен/неуспешен НИВ-третман

1h по прием	НИВ-третман			
	успешен		неуспешен	
	n (%)		n (%)	
	нормални вредности	отстапувања	нормални вредности	отстапувања
рН	8 (25.81)	23 (74.19)	0	9 (100)
PaCO_2	1 (3.23)	30 (96.77)	0	9 (100)

Тренд на повисоки вредности на рН, PO_2 , и PCO_2 во групата со успешен НИВ-третман беше регистриран и по 4 часа од вентилирањето ($p < 0.0001$).

Просечните вредности на рН во групата кај која механичката вентилација по 4 часа имаше успех, беа повисоки во однос на групата без успех со овој начин на лекување (7.38 ± 0.03 vs 7.2 ± 0.07).

На втората визита, во групата со успешен НИВ-третман беа измерени и повисоки просечни вредности на PO_2 (9.01 ± 0.4 vs 6.34 ± 0.5).

Просечните вредности на PCO_2 по 4 часа беа пониски во групата со успешен НИВ-третман (6.52 ± 0.5 vs 10.21 ± 1.4) (табела 36, слика 27,27а и 27б).

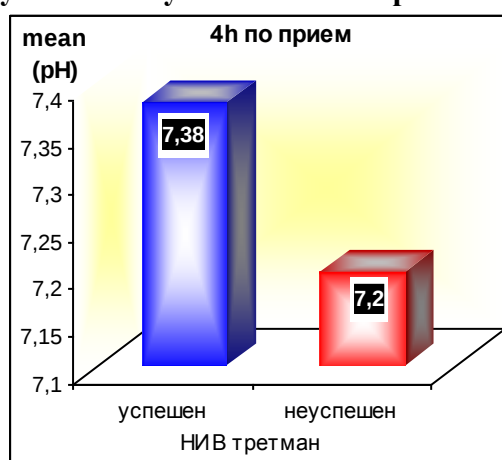
Табела 36. Компарација на рН, РаО₂, и РаСО₂ по 4 часа од прием – успешен/неуспешен НИВ-третман

4 h по прием	НИВ-третман				p value	
	успешен		неуспешен			
	n	mean ± SD	n	mean ± SD		
pH	31	7.38 ± 0.03	9	7.2 ± 0.07	Z = 4.52	p = 0.000006**
PaO ₂	31	9.01 ± 0.4	9	6.34 ± 0.5	Z=4.52	p = 0.000006**
PaCO ₂	31	6.52 ± 0.5	9	10.21 ± 1.4	Z=4.52	p = 0.000006**

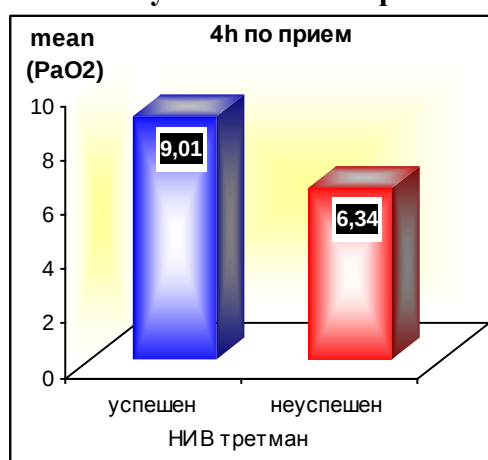
НИВ - неинвазивна вентилација

Z (Mann Whitney test) **p < 0.01

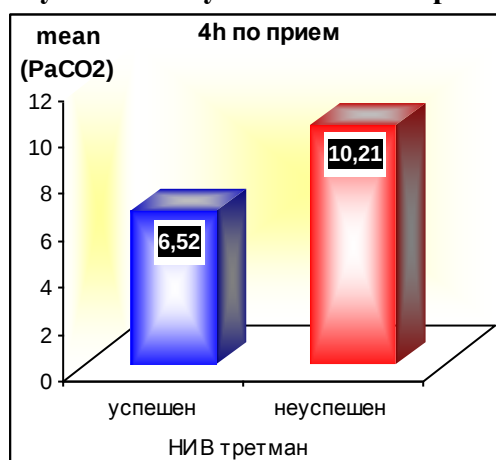
Слика 27. рН – 4 часа по прием успешен/неуспешен НИВ-третман



Слика 27а. РаО₂ – 4 часа по прием успешен/неуспешен НИВ-третман



Слика 27б. РаСО₂ – 4 часа по прием успешен/неуспешен НИВ-третман



По 4 часа од приемот кај 5 (16.13 %) испитаници со успешен НИВ-третман беа регистрирани нормални вредности на рН, а кај 22 (70.97 %) пациенти од оваа група и нормален PCO_2 .

Во групата со неуспешен НИВ-третман немаше пациенти со нормални гасни анализи по 4 часа третирање со неинвазивна вентилација (табела 37).

Табела 37. Нормални и отстапувачки вредности на рН и $PaCO_2$ по 4 часа од прием – успешен/неуспешен НИВ-третман

4 h по прием	НИВ-третман			
	успешен n (%)		неуспешен n (%)	
	нормални вредности	отстапувања	нормални вредности	отстапувања
рН	26 (83.87)	5 (16.13)	0	9 (100)
$PaCO_2$	9 (29.03)	22 (70.97)	0	9 (100)

Пациентите со успешен и неуспешен НИВ-третман, при влезот во студијата сигнификантно се разликуваа во однос на АРАСНЕ I- скорот ($p = 0.000005$), GCS ($p = 0.000014$), респираторната рата ($p = 0.000003$), и срцева фреквенција ($p = 0.000012$).

На прием, пациентите со успешен НИВ-третман имаа понизок просечен АРАСНЕ II- скор (15.23 ± 1.4 вс 26.56 ± 1.2), повисок просечен GCS-скор (13.84 ± 0.6 вс 10.55 ± 1.8), пониска просечна респираторна рата и срцева фреквенција (28.84 ± 1.97 вс 38.67 ± 2.2 , и 117.48 ± 4.5 вс 125.67 ± 3.3 следствено) (табела 38, слика 28,28а,28б и 28в).

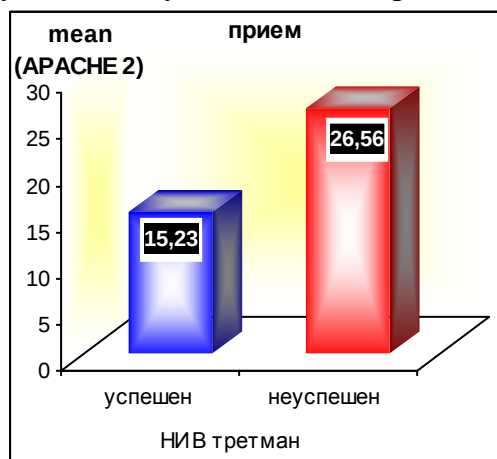
Табела 38. Компарација на АРАСНЕ II, GCS, RR и HR на прием – успешен/неуспешен НИВ-третман

Прием	НИВ-третман				p value	
	успешен		неуспешен			
	N	mean ± SD	n	mean ± SD		
APACHE II	31	15.23 ± 1.4	9	26.56 ± 1.2	Z = 4.57	p = 0.000005**
GCS	31	13.84 ± 0.6	9	10.55 ± 1.8	Z = 4.34	p = 0.000014**
RR	31	28.84 ± 1.97	9	38.67 ± 2.2	Z = 4.65	p = 0.000003**
HR	31	117.48 ± 4.5	9	125.67 ± 3.3	t = 5.03	p = 0.000012

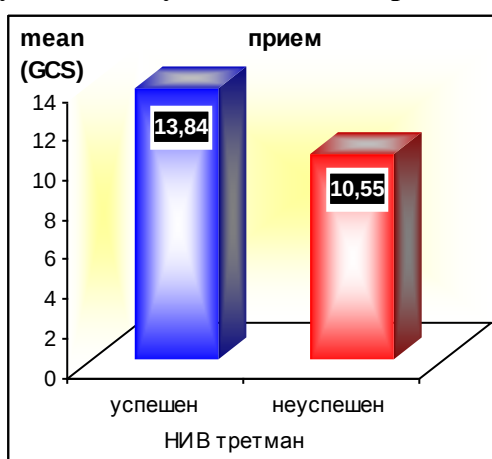
НИВ - неинвазивна вентилација

Z (Mann-Whitney test) t (Student t- test) $^{**}p < 0.01$

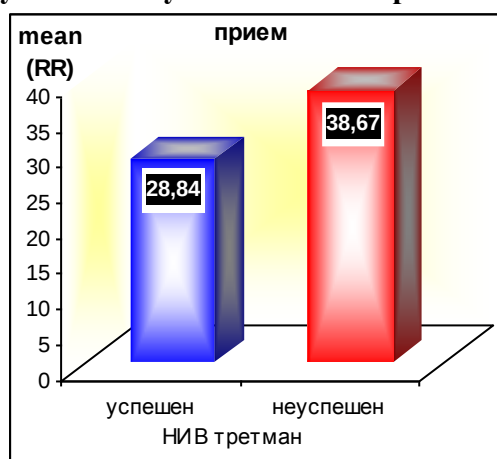
**Слика 28. APACHE 2 на прием
успешен/неуспешен НИВ-третман**



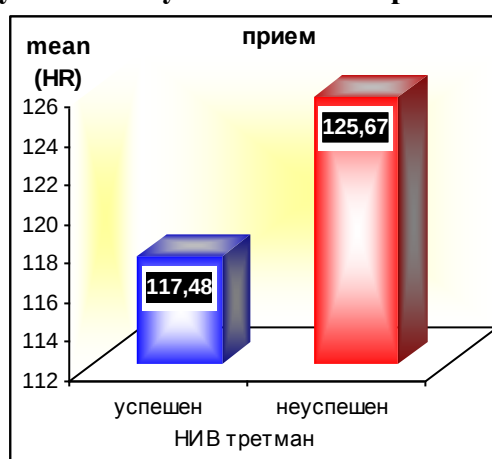
**Слика 28а. GCS на прием
успешен/неуспешен НИВ-третман**



**Слика 28б. RR на прием
успешен/неуспешен НИВ-третман**



**Слика 28в. HR на прием
успешен/неуспешен НИВ-третман**



При влез во студијата, 3 (9.68 %) пациенти со успешен НИВ-третман имаа нормален скор за GCS-скалата, а еден пациент имаше нормална респираторна рата. Сите пациенти од групата третирана со НИВ, при влез во студијата беа тахикардични (табела 39).

**Табела 39. Нормални и отстапувачки вредности на GCS и RR на прием –
успешен/неуспешен НИВ-третман**

прием	НИВ-третман			
	успешен		неуспешен	
	n (%)		n (%)	
	нормални вредности	отстапувања	нормални вредности	отстапувања
GCS	3 (9.68)	28 (90.32)	0	9 (100)
RR	1 (3.23)	30 (96.77)	0	9 (100)

На првата контрола, по еден час од приемот, GCS-скорот, респираторната рата и срцевата фреквенција имаа сигнификантно различни вредности кај пациентите со и без

успешен ефект од терапијата со неинвазивна вентилација ($p = 0.000007$, $p = 0.000042$, $p = 0.000024$ консеквентно).

Испитаниците со успешен НИВ-третман на првата контрола имаа повисок просечен GCS од оние со неуспешен (14.26 ± 0.5 vs 10.44 ± 2.4), а пониска просечна респираторна рата (25.35 ± 3.3 vs 37.78 ± 5.9), и срцева фреквенција (110.13 ± 7.9 vs 125.11 ± 9.0) (табела 40, слика 29, 29а и 29б).

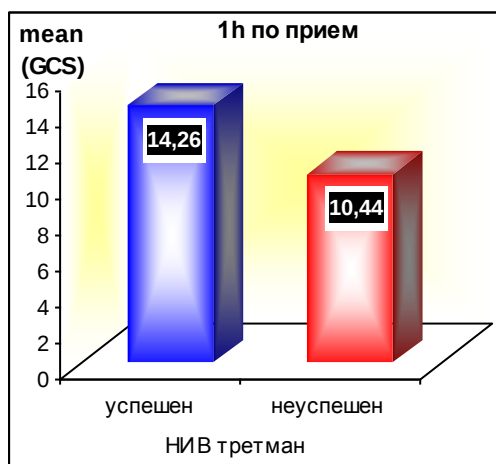
Табела 40. Компарација на GCS, RR и HR по 1 час од прием – успешен/неуспешен НИВ-третман

1 h по прием	НИВ-третман				p value	
	успешен		неуспешен			
	N	mean ± SD	n	mean ± SD		
GCS	31	14.26 ± 0.5	9	10.44 ± 2.4	Z = 4.48	p = 0.000007**
RR	31	25.35 ± 3.3	9	37.78 ± 5.9	Z = 4.1	p = 0.000042**
HR	31	110.13 ± 7.9	9	125.11 ± 9.0	t = 4.81	p = 0.000024

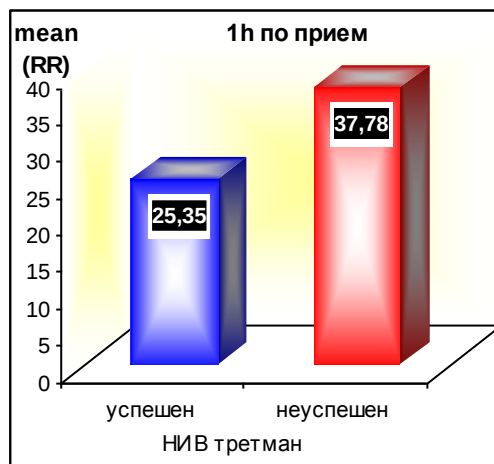
НИВ - неинвазивна вентилација

Z (Mann-Whitney test) t (Student t- test) $^{**}p < 0.01$

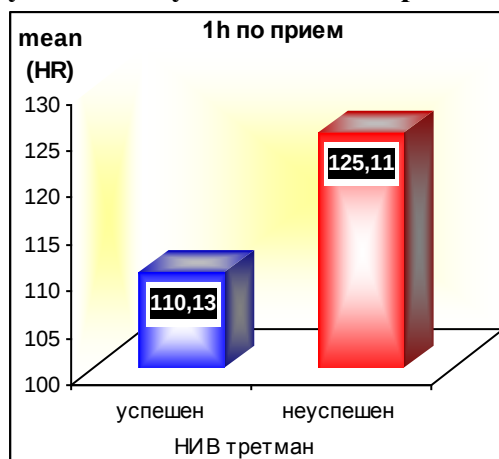
Слика 29. GCS по 1 час од прием успешен/неуспешен НИВ-третман



Слика 29а. RR по 1 час од прием успешен/неуспешен НИВ-третман



Слика 29б. HR по 1 час од прием успешен/неуспешен НИВ-третман



Во тек на првиот час од ставањето на неинвазивна вентилација, кај 20 (64.52 %) испитаници со успешен третман респираторната рата беше нормална, а кај 9 (29.03 %) и GCS.

Немаше испитаници третирани со НИВ со нормална срцева фреквенција во оваа временска точка (табела 41).

Табела 41. Нормални и отстапувачки вредности на GCS и RR по 1 час од прием – успешен/неуспешен НИВ-третман

1 h по прием	НИВ-третман			
	успешен n (%)		неуспешен n (%)	
	нормални вредности	отстапувања	нормални вредности	отстапувања
GCS	9 (29.03)	22 (70.97)	0	9 (100)
RR	20 (64.52)	11 (35.48)	0	9 (100)

Пациентите со успешен и неуспешен НИВ третман имаа сигнификантно различни вредности за GCS, RR и HR на втората контрола, по 4 часа од приемот ($p = 0.000055$, $p = 0.000016$, $p = 0.000008$ консеквентно).

Просечниот GCS имаше повисока просечна вредност во групата со успешен НИВ-третман (14.74 ± 0.4 vs 10.87 ± 2.8).

Просечната вредност на RR беше пониска во групата со успешен НИВ-третман (21.8 ± 2.4 vs 38.0 ± 7.7).

Во групата со успешен НИВ-третман, по 4 часа од приемот беше регистрирана и помала просечна вредност за HR (93.16 ± 4.6 vs 124.0 ± 13.5) (табела 42, слика 30, 30a и 30b).

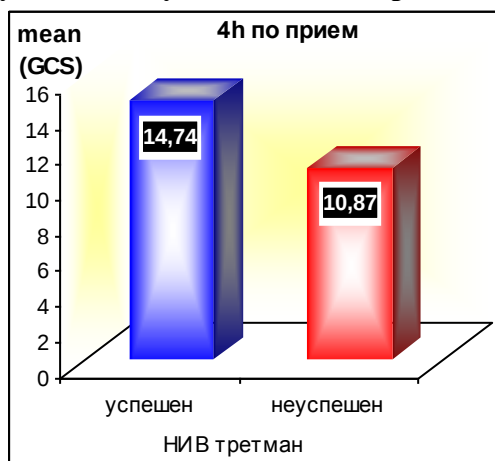
Табела 42. Компарација на GCS, RR и HR по 4 часа од прием – успешен/неуспешен НИВ-третман

4h по прием	НИВ-третман				p value	
	успешен		неуспешен			
	N	mean ± SD	n	mean ± SD		
GCS	31	14.74 ± 0.4	8	10.87 ± 2.8	Z = 4.03	p = 0.000055**
RR	31	21.8 ± 2.4	8	38.0 ± 7.7	Z = 4.31	p = 0.000016**
HR	31	93.16 ± 4.6	8	124.0 ± 13.5	Z = 4.45	p = 0.000008**

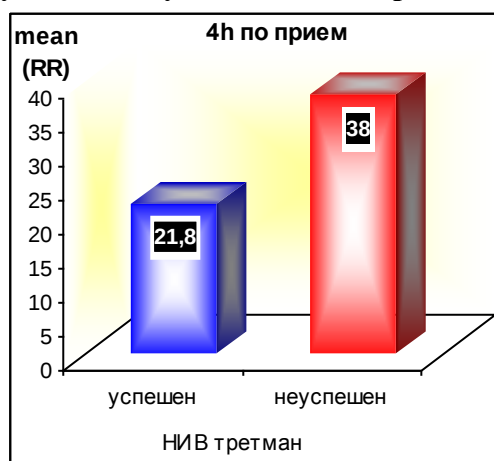
НИВ - неинвазивна вентилација

Z (Mann-Whitney test) $^{**}p < 0.01$

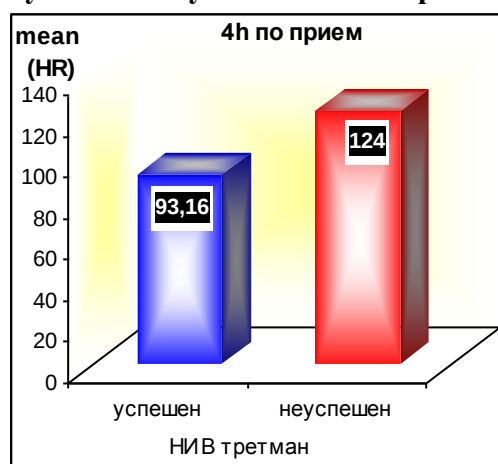
**Слика 30. GCS по 4 часа од прием
успешен/неуспешен НИВ-третман**



**Слика 30а. RR по 4 часа од прием
успешен/неуспешен НИВ-третман**



**Слика 30б. HR по 4 часа од прием
успешен/неуспешен НИВ-третман**



Нормален GCS по 4 часа од приемот имаа 23 (74.19 %) испитаници од групата во која третирањето со неинвазивна вентилација имаше ефект.

Нормална респираторна рата имаа 28 (90.32 %) испитаници со успешен и еден пациент со неуспешен НИВ-третман.

Сите пациенти третирани со НИВ и по 4 часа од приемот имаа забрзана срцева фреквенција (табела 43).

Табела 43. Нормални и отстапувачки вредности на GCS и RR по 4 часа од прием – успешен/неуспешен НИВ-третман

4 h по прием	НИВ-третман			
	успешен		неуспешен	
	n (%)		n (%)	
	нормални отстапувања вредности		нормални отстапувања вредности	
GCS	23 (74.19)	8 (25.81)	0	8 (100)
RR	28 (90.32)	3 (9.68)	1 (11.11)	8 (88.99)

Форсираниот експираторен волумен во прва секунда просечно изнесуваше 28.09 ± 7.6 во групата во која беше регистриран ефикасен третман со НИВ, а 20.71 ± 3.1 во групата во која третманот беше без успех. Просечната разлика од 7.38 % статистички се потврди како сигнификантна за $p = 0.017$ (табела 44, слика 31 и 31a).

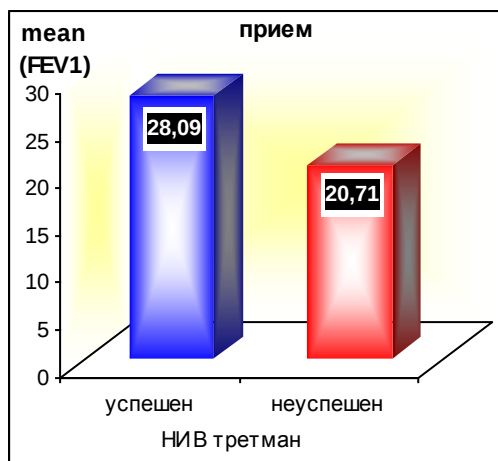
Табела 44. Компарација на FEV1 и FVC на прием – успешен/неуспешен НИВ-третман

Прием	НИВ-третман				p value	
	успешен		неуспешен			
	N	mean ± SD	n	mean ± SD		
FEV1	31	28.09 ± 7.6	7	20.71 ± 3.1	t = 2.51	p = 0.017*
FVC	31	39.55 ± 7.2	1	29.0		

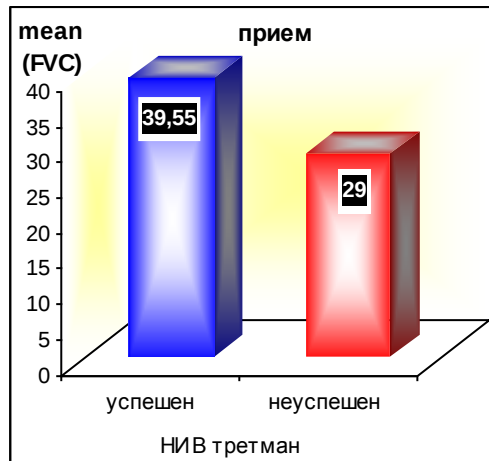
НИВ - неинвазивна вентилација

T(Student t test) * $p < 0.05$

Слика 31. FEV1 на прием успешен/неуспешен НИВ-третман



Слика 31a. FVC на прием успешен/неуспешен НИВ-третман



На прием, просечните вредности на бикарбонати несигнификантно се разликуваа помеѓу групата со успешен и неуспешен НИВ-третман ($p = 0.051$).

Просечните вредности на албумини во групата со успешен третман од 4.09 ± 0.4 беа сигнификантно повисоки од истите во групата со неуспешен третман, од 2.52 ± 0.2 ($p < 0.0001$).

Двете групи пациенти со различен успех од НИВ-третманот, на прием имаа сигнификантно различни вредности на мочна киселина ($p = 0.00056$). Просечната вредност беше 6.81 ± 1.1 во групата со успешен НИВ-третман, и 8.6 ± 0.6 во групата со неуспешен третман (табела 45, слика 32, 32a и 32b).

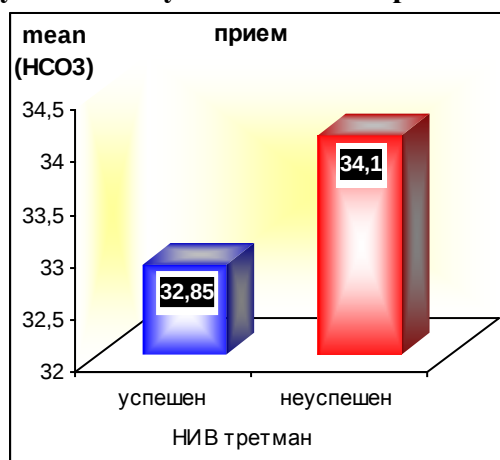
Табела 45. Компарација на бикарбонати, албумини и acidum uricum на прием – успешен/неуспешен НИВ-третман

Прием	НИВ-третман				p value	
	успешен		неуспешен			
	n	mean ± SD	n	mean ± SD		
бикарбонати	31	32.85 ± 1.4	9	34.1 ± 2.4	t = 2.02	p = 0.051
Albumini	31	4.09 ± 0.4	9	2.52 ± 0.2	t = 11.01	p < 0.0001
acidum uricum	31	6.81 ± 1.1	9	8.6 ± 0.6	Z = 3.45	p = 0.00056**

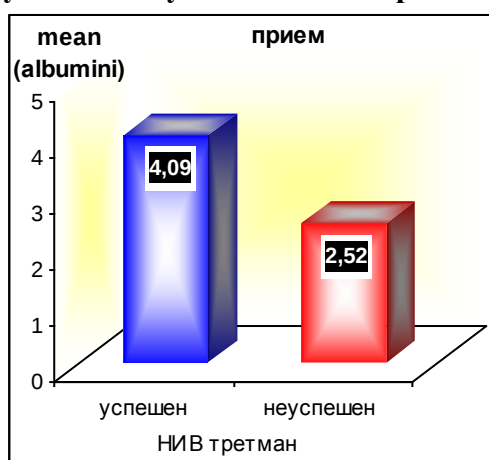
НИВ - неинвазивна вентилација

Z (Mann-Whitney test) t (Student t-test) **p < 0.01

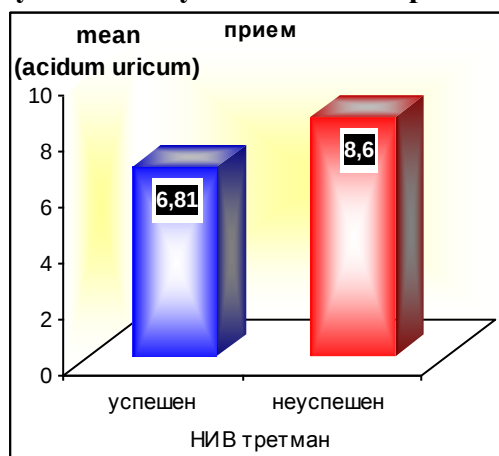
Слика 32. HCO₃ на прием успешен/неуспешен НИВ-третман



Слика 32а. Албумини на прием успешен/неуспешен НИВ-третман



Слика 32б. Acidum uricum на прием успешен/неуспешен НИВ-третман



Сите пациенти при влез во струдијата имаа зголемени вредности на бикарбонати. Вредностите на албумини на прием беа нормални кај сите испитаници од групата со успешен НИВ-третман, а беа ниски кај сите испитаници од групата со неуспешен НИВ-третман.

Кај 7 (22.58 %) испитаници со успешен и сите со неуспешен третман со неинвазивна вентилација, на прием беа регистрирани зголемени вредности на мочна киселина (табела 46).

Табела 46. Нормални и отстапувачки вредности на албумини и acidum uricum и гликоза на прием – успешен/неуспешен НИВ-третман

прием	НИВ-третман			
	успешен n (%)		неуспешен n (%)	
	нормални	отстапувања	нормални	отстапувања
	вредности		вредности	
Албумини	31 (100)	0	0	9 (100)
acidum uricum	24 (77.42)	7 (22.58)	0	9 (100)
гликоза	21 (67.7)	10 (32)	1	8 (88)

Хипергликемија на прием беше регистрирана кај 21 (52.5 %) пациент од НИВ-групата. Претходна дијагноза на дијабетес мелитус имаа 7 (17.5 %) од вкупно 40 пациенти. Од 21 пациент со хипергликемија на прием (над 7 mmol/L), неуспех од НИВ-третманот беше забележан кај 9 (42 %) субјекти.

Од групата со неуспех, само 1 пациент беше со дијагностициран дијабетес мелитус пред прием. Претходна дијагноза на дијабет не беше асоцирана со неуспех од третманот.

Средното ниво на глукоза беше значајно повисоко кај неуспешната НИВ-група (8.2) споредено со групата со успех од третманот (6.3) ($p < 0.003$).

Во групата со успех од НИВ-третманот хипергликемија имаше во 10 (32 %) случаи, додека во групата со неуспех кај 8 (88 %) случаи беше нотирана хипергликемија, додека само 1 случај беше со нормална гликоза во серумот ($p < 0.001$). Хипергликемијата не беше поврзана со земање кортикостероиди пред НИВ-третманот, со оглед на тоа дека само 1 пациент со дијабет од групата со неуспех бил третиран со орални кортикостероиди пред НИВ-третманот.

На првата визита, по 1 час од аплицирање на неинвазивната вентилација, беа регистрирани сигнификантно пониски просечни вредности на бикарбонати во групата со успешен НИВ-третман, споредено со групата со неуспешен (31.37 ± 1.3 vs 32.97 ± 2.2) ($p = 0.008$).

Во оваа временска точка, во групата со успешен НИВ-третман, кај 2 пациента дојде до нормализирање на бикарбонатните вредности, а кај ниту еден од групата со неуспешен третман (табела 47, 48, слика 33).

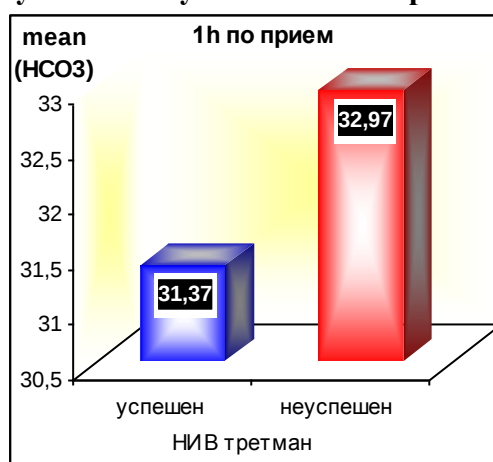
Табела 47. Компарација на бикарбонати 1 час по прием – успешен/неуспешен НИВ-третман

1 h по прием	НИВ-третман				p value	
	успешен		неуспешен			
	N	mean ± SD	n	mean ± SD		
HCO ₃	31	31.37 ± 1.3	9	32.97 ± 2.2	t = 2.79	p = 0.008**

НИВ - неинвазивна вентилација

t (Student t- test) **p < 0.01

Слика 33. HCO₃ 1 ч по прием успешен/неуспешен НИВ-третман



Табела 48. Нормални и отстапувачки вредности на бикарбонати 1 час по прием – успешен/неуспешен НИВ-третман

1 h по прием	НИВ-третман			
	успешен		неуспешен	
	n (%)		n (%)	
	нормални вредности	отстапувања	нормални вредности	отстапувања
HCO ₃	2 (6.45)	29 (93.55)	0	9 (100)

За вредност на $p = 0.015$, и на втората визита вредностите на бикарбонати во просек беа сигнификантно пониски во групата кај која неинвазивната вентилација имаше успех, компарирано со групата без успех (29.99 ± 1.8 vs 32.0 ± 2.5).

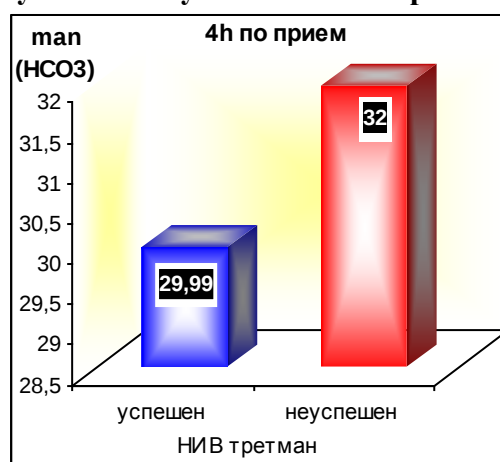
Во тек на четири часа вентилирање со неинвазивен метод, во групата со успешен НИВ-третман, кај 3 пациенти дојде до нормализирање на бикарбонатните вредности, а кај ниту еден од групата со неуспешен третман (табела 49,50 слика 34).

Табела 49. Компарација на бикарбонати 4 часа по прием – успешен/неуспешен НИВ-третман

4 h по прием	НИВ третман				p value	
	Успешен		неуспешен			
	n	mean ± SD	n	mean ± SD		
HCO ₃	31	29.99 ± 1.8	8	32.0 ± 2.5	t = 2.56	p = 0.015*

НИВ - неинвазивна вентилација t (Student t- test) *p < 0.05

Слика 34. HCO₃ 4 часа по прием успешен/неуспешен НИВ-третман



Табела 50. Нормални и отстапувачки вредности на бикарбонати 4 часа по прием – успешен/неуспешен НИВ-третман

4 h по прием	НИВ-третман			
	Успешен		неуспешен	
	n (%)		n (%)	
	нормални вредности	отстапувања	нормални вредности	отстапувања
HCO ₃	3 (9.68)	28 (90.32)	0	8 (100)

Во стабилна состојба, пациентите со успешен и неуспешен НИВ-третман имаа сигнификантно различен скор за MRCD-скалата (p < 0.0001). Пациентите со успешен третман во стабилна состојба почесто имаа скор 3 и 4 (48.39 %).

При влез во студијата, испитаниците од двете групи не се разликуваа сигнификантно во однос на MRCD-скорот. И во двете групи беше регистриран само скор 5-а (20 % vs 11.11 %) и 5-б (80 % vs 88.89 %) (табела 51).

Табела 51. Компарација на MRCD во стабилна состојба, на прием и испис – успешен/неуспешен НИВ-третман

варијабла	НИВ-третман		p value
	успешен n (%)	неуспешен n (%)	
MRCD - стабилна состојба			
3	15 (48.39)	3 (33.33)	Fisher exact p < 0.0001
4	15 (48.39)	0	
5 – а	1 (3.23)	4 (44.44)	
5 – б	0	2 (22.22)	
MRCD - прием			
5 – а	6 (20)	1 (11.11)	Fisher exact p = 1.0
5 – б	24 (80)	8 (88.89)	
MRCD - испис			
3	15 (48.39)		
4	15 (48.39)		
5 – а	1 (3.23)		

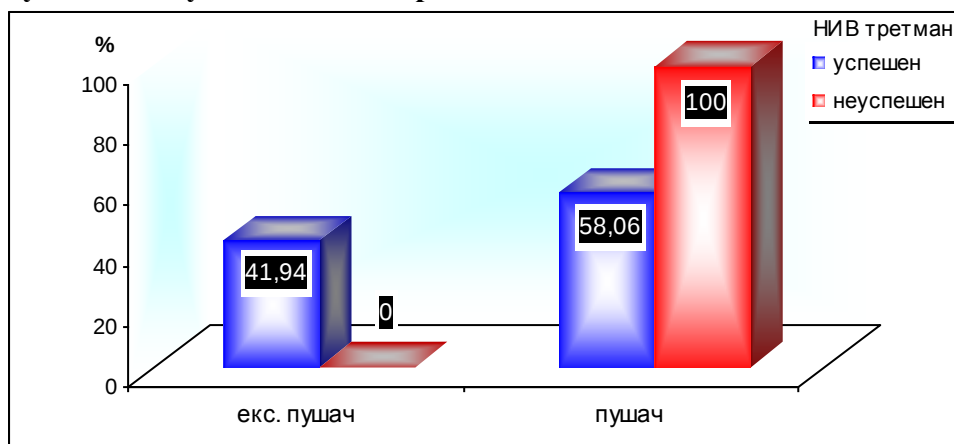
Статус на актуелен пушач имаа 18 (58.06%) пациенти со успешен НИВ третман и сите 9 со неуспешен НИВ третман. Разликата во дистрибуцијата на бивши и актуелни пушачи, во зависност од ефектот на третманот со неинвазивна вентилација се покажа како доволна за статистичка сигнификантност ($p=0.019$). Актуелното пушење цигари беше значајно почесто асоцирано со неуспешен НИВ третман (табела 52, слика 35).

Табела 52. Компарација на статус на пушење – успешен/неуспешен НИВ-третман

Пушач	НИВ-третман		p value
	успешен n (%)	неуспешен n (%)	
Екс	13 (41.94)	0	Fisher exact p = 0.019*
Да	18 (58.06)	9 (100)	

* $p < 0.05$

Слика 35. Графички приказ на дистрибуција на бивши и сегашни пушачи – успешен/неуспешен НИВ-третман



Историја за придружни хронични состојби имаа 21 (67.74 %) испитаници од групата со успешен НИВ-третман, и сите 9 од групата со неуспешен. Разликата во дистрибуцијата на испитаници без и со коморбидитет, а во зависност од ефектот од третманот со неинвазивна вентилација, не беше доволна за статистичка сигнификантност ($p = 0.08$) (табела 53).

Табела 53. Компарација на присутен коморбидитет – успешен/неуспешен НИВ-третман

коморбидитет	НИВ-третман		p value
	успешен n (%)	неуспешен n (%)	
Не	10 (32.26)	0	Fisher exact $p = 0.08$
Да	21 (67.74)	9 (100)	

* $p < 0.05$

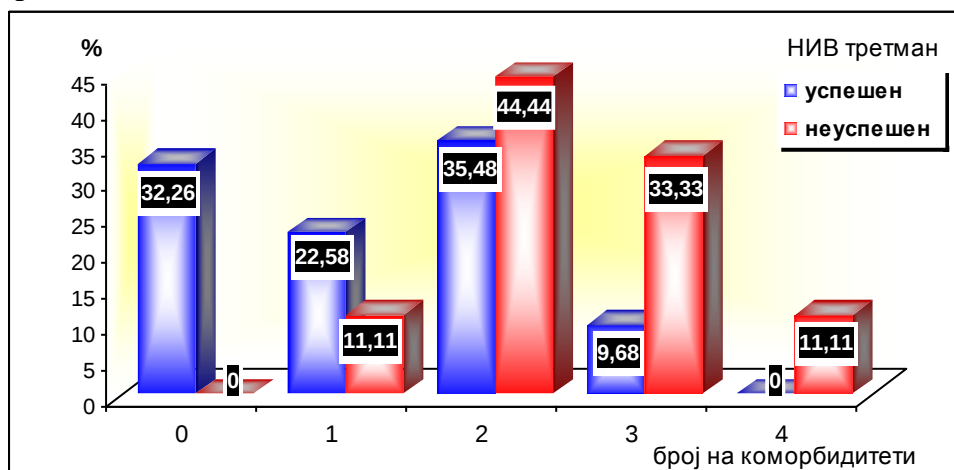
Бројот на коморбидитети се покажа како сигнификантно различен меѓу групата со успешен и неуспешен НИВ-третман ($p = 0.019$). Еден коморбидитет почесто имаа пациентите со успешен НИВ-третман, додека 2, 3 и 4 коморбидитети почесто имаа пациентите со неуспешен НИВ-третман (табела 54, слика 36).

Табела 54. Компарација на број на коморбидитети – успешен/неуспешен НИВ-третман

број на коморбидитети	НИВ-третман		p value
	успешен n (%)	неуспешен n (%)	
0	10 (32.26)	0	Fisher exact $p = 0.019^*$
1	7 (22.58)	1 (11.11)	
2	11 (35.48)	4 (44.44)	
3	3 (9.68)	3 (33.33)	
4	0	1 (11.11)	

* $p < 0.05$

Слика 36. Графички приказ на број на коморбидитети – успешен/неуспешен НИВ-третман



Во однос на типот на коморбидитети, високиот притисок, дијабетес мелитус, обезност и депресија, несигнификантно различно беа застапени во групата со и без ефект од третманот со неинвазивна вентилација ($p > 0.05$), додека во двете групи беше регистрирана сигнификантно различна застапеност на кардиоваскуларни болести ($p = 0.00115$) и кахексија ($p = 0.006$). Испитаниците со успешен НИВ-третман значајно поретко имаа и КВБ и кахексија како придружна хронична болест (16.13 % vs 77.78 %; 1 vs 4 консеквентно) (табела 55).

Табела 55. Компарација на видови коморбидитет – успешен/неуспешен НИВ-третман

варијабла	НИВ третман		p value	
	успешен n (%)	неуспешен n (%)		
НТА				
присутна	13 (41.94)	7 (77.78)	Fisher exact	p = 0.13
КVB				
присутна	5 (16.13)	7 (77.78)	Fisher exact	p = 0.00115**
DM				
присутна	6 (19.35)	1 (11.11)	Fisher exact	p = 1.0
Обезност				
присутна	9 (29.03)	1 (11.11)	Fisher exact	p = 0.4
Депресија				
присутна	3 (9.68)	3 (33.33)	Fisher exact	p = 0.11
Кахексија				
присутна	1 (3.23)	4 (44.44)	Fisher exact	p = 0.006**

** $p < 0.01$

Кај испитаниците третирани со неинвазивна вентилација и со медикаментозен третман, го анализиравме и субјективното чувство за диспнеја со визуелната аналогна скала (VAS).

Просечниот скор на VAS на прием беше несигнификантно различен меѓу испитаниците со успешен и неуспешен НИВ-третман ($p = 0.48$), со просечен скор од 9.77 ± 0.4 во групата со успешен третман, како и 9.89 ± 0.3 во групата со неуспешен третман, што сугерира дека и во двете групи пациентите имаа субјективно чувство за многу отежнато дишење.

Во тек на 4 часа од приемот регистриравме значајно понизок просечен VAS-скор во групата со успешен НИВ-третман (6.32 ± 0.9 vs 8.33 ± 1.1). (табела 56, слика 37).

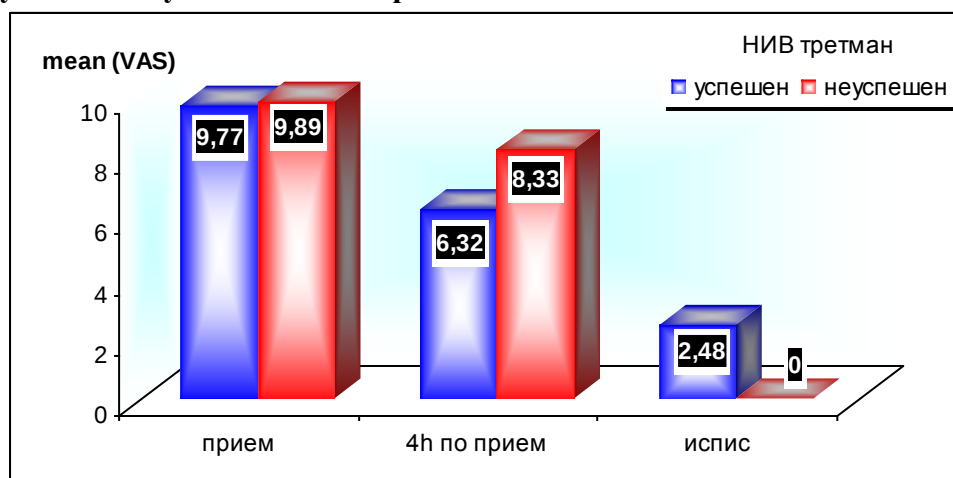
Табела 56. Компарација на VAS-скала на прием, 1 и 4 часа по прием – успешен/неуспешен НИВ-третман

VAS	НИВ-третман				p value	
	успешен		неуспешен			
	n	mean ± SD	n	mean ± SD		
прием	31	9.77 ± 0.4	9	9.89 ± 0.3	t = 0.74	p = 0.46
4 h по прием	31	6.32 ± 0.9	9	8.33 ± 1.1	t = 5.39	p = 0.000004**
испис	31	2.48 ± 0.6	0			

НИВ - неинвазивна вентилација КГ- контролна група

t (Student t test) $^{**}p < 0.01$

Слика 37. Графички приказ на VAS-скала на прием, 1 и 4 часа по прием – успешен/неуспешен НИВ-третман



Табела 57. Број на АЕ во период на следење од 6 месеци

варијабла	Испитувани групи		p value
	НИВ n (%)	КГ n (%)	
АЕ за 6 месеци	4 (12.9)	12 (57.2)	$p < 0.01$

$^{*}p < 0.05$

4.3. Компаративна анализа во групата со успешен и неуспешен НИВ-третман во анализираните временски точки

Резултатите во овој дел од студијата се однесуваат на анализа на одредени клинички и лабораториски карактеристики на пациентите во групата со успешен и неуспешен НИВ-третман во анализираните временски точки.

Во групата со успешен НИВ-третман беше регистрирано сигнификантно зголемување на рН-вредностите по 1 и 4 часа од ставање на неинвазивна вентилација, како и при исписот од клиниката ($p < 0.0001$).

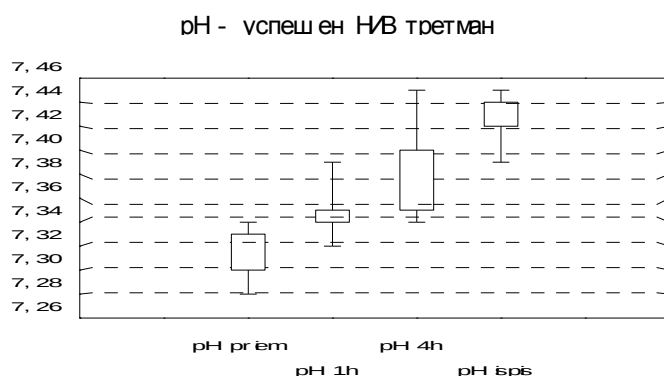
Просечните вредности на рН, на прием, на првата, втората и третата контрола кај пациентите со успешен ефект од НИВ-третманот беа 7.31 ± 0.02 , 7.34 ± 0.02 , 7.37 ± 0.03 , и 7.43 ± 0.02 консеквентно.

Несигнификантно различни беа рН-вредностите кај пациентите без ефект од терапија со неинвазивна вентилација, регистрирани по 1 и 4 часа од третманот ($p = 0.25$) (табела 59, слика 39 и 39а).

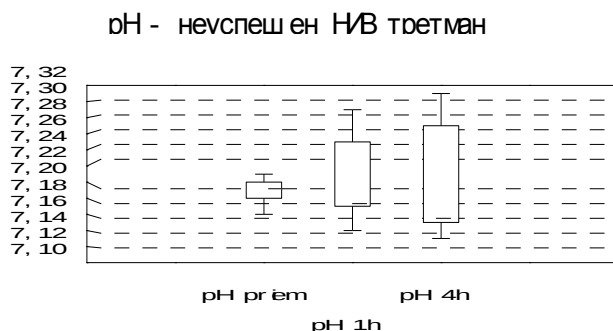
Табела 59. Динамика на вредности на рН во групата со успешен и неуспешен НИВ-третман

рН	НИВ-третман			
	успешен		Неуспешен	
	mean $\pm$ SD	median (IQR)	mean $\pm$ SD	median (IQR)
^a прием	7.31 ± 0.02	7.32 (7.3 – 7.33)	7.19 ± 0.02	7.19 (7.18 – 7.2)
^b 1 h	7.34 ± 0.02	7.34 (7.34 – 7.35)	7.2 ± 0.05	7.18 (7.17 – 7.25)
^c 4 h	7.37 ± 0.03	7.36 (7.35 – 7.4)	7.2 ± 0.07	7.16 (7.15 – 7.27)
^d испис	7.43 ± 0.02	7.44 (7.42 – 7.44)		
p value	Friedman ANOVA = 91.5 $p < 0.0001$		Friedman ANOVA = 2.8 $p = 0.25$ ns	
	a vs b vs c vs d $p < 0.001$			
	b vs c vs d $p < 0.001$			
	c vs d $p < 0.001$			

Слика 39. Графички приказ на рН во групата со успешен НИВ-третман – прием, 1 час, 4 часа, испис



Слика 39а. Графички приказ на рН во групата со неуспешен НИВ-третман – прием, 1 час, 4 часа



Просечниот парцијален притисок на кислород во групата со успешен НИВ-третман, пред аплицирање на истата беше 7.03 ± 0.27 , по еден час 8.28 ± 0.39 , по четири часа 9.01 ± 0.37 , додека при исписот од клиниката беше регистриран просечен парцијален притисок од 9.01 ± 0.37 .

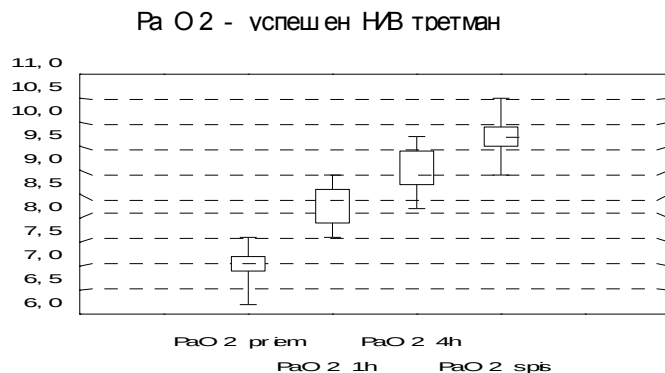
Во групата со неуспешен НИВ-третман, базичната вредност на PaO_2 беше просечно 5.37 ± 0.96 , по еден час 6.09 ± 0.53 , и 6.34 ± 0.53 по четири часа.

Зголемувањето на парцијалниот притисок на O_2 во периодот прием - 1 h - 4 h - испис беше и статистички сигнификантно во групата со успешен НИВ-третман ($p < 0.0001$), а несигнификантно во групата со неуспешен ($p = 0.41$) (табела 60, слика 40 и 40а).

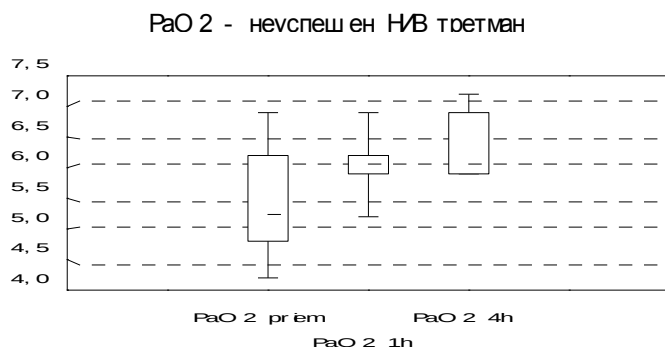
Табела 60. Динамика на вредности на PaO_2 во групата со успешен и неуспешен НИВ-третман

PaO_2	НИВ-третман			
	успешен		Неуспешен	
	mean $\pm$ SD	median (IQR)	mean $\pm$ SD	median (IQR)
^a прием	7.03 ± 0.27	7.1 (6.9 – 7.2)	5.37 ± 0.96	5.2 (4.8 – 6.2)
^b 1 h	8.28 ± 0.39	8.5 (7.9 – 8.6)	6.09 ± 0.53	6.0 (5.9 – 6.2)
^c 4 h	9.01 ± 0.37	8.9 (8.7 – 9.4)	6.34 ± 0.53	6.1 (5.9 – 6.9)
^d испис	9.77 ± 0.41	9.8 (9.5 – 9.9)		
p value	Friedman ANOVA = 93.0 $p < 0.0001$		Friedman ANOVA = 1.77 $p = 0.41$ ns	
	a vs b vs c vs d $p < 0.001$			
	b vs c vs d $p < 0.001$			
	c vs d $p < 0.001$			

Слика 40. Графички приказ на PaO_2 во групата со успешен НИВ-третман – прием, 1 час, 4 часа, испис



Слика 40а. Графички приказ на PaO_2 во групата со неуспешен НИВ-третман – прием, 1 час, 4 часа

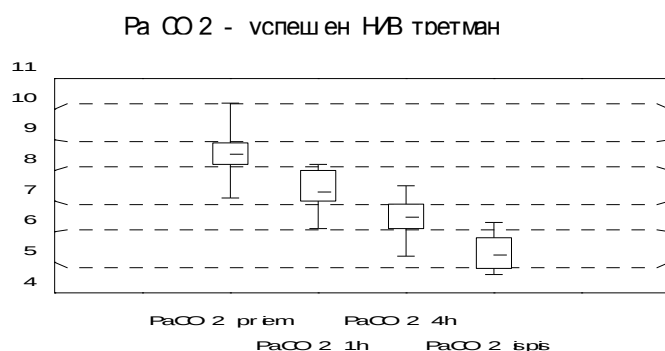


За $p < 0.0001$ се потврди сигнификантно намалување на PaCO_2 , по 1 и 4 часа третирање со неинвазивна вентилација, како и на испис, во групата со успешен третман. На прием беше регистрирана просечна вредност на парцијален притисок на CO_2 од 8.54 ± 0.62 , следено од 7.28 ± 0.54 по еден час третман, 6.52 ± 0.52 по четири часа. Просечните вредности на PaCO_2 од 10.24 ± 0.8 на прием, 10.43 ± 1.17 по еден час, како и 10.21 ± 1.42 по четири часа неуспешно третирање со НИВ, беа несигнификантно различни ($p = 0.9$) (табела 61, слика 41 и 41а).

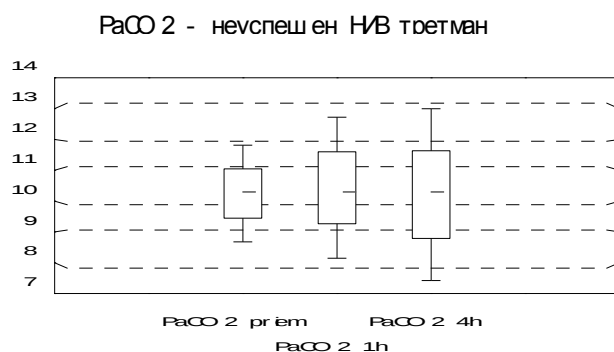
Табела 61. Динамика на вредности на PaCO_2 во групата со успешен и неуспешен НИВ-третман

PaCO ₂	НИВ-третман			
	успешен		Неуспешен	
	mean ± SD	median (IQR)	mean ± SD	min - max
^a прием	8.54 ± 0.62	8.5 (8.2 – 8.9)	10.24 ± 0.8	8.9 – 11.5
^b 1 h	7.28 ± 0.54	7.1 (7.0 – 8.0)	10.43 ± 1.17	9.0 – 12.2
^c 4 h	6.52 ± 0.52	6.5 (6.1 – 6.9)	10.21 ± 1.42	8.2 – 12.5
p value	Friedman ANOVA = 93.0 p < 0.0001 a vs b vs c vs d p < 0.001 b vs c vs d p < 0.001 c vs d p < 0.001		ANOVA repeated = 0.096 p = 0.9 ns	

Слика 41. Графички приказ на PaCO₂ во групата со успешен НИВ-третман – прием, 1 час, 4 часа, испис



Слика 41а. Графички приказ на PaO₂ во групата со неуспешен НИВ-третман – прием, 1 час, 4 часа



Во групата со успешен НИВ-третман беше регистрирано сигнификантно намалување на респираторната рата по 1 и 4 часа терапија, и при исписот од клиниката ($p < 0.0001$).

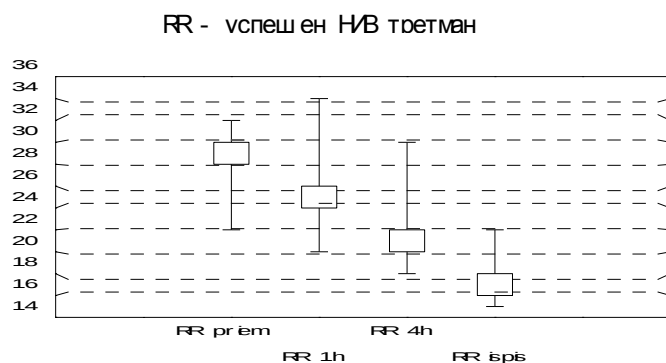
Просечната вредност на респираторната рата, на прием, на првата, втората и на третата контрола, кај пациентите со успешен ефект од НИВ-третманот беа 28.84 ± 1.97 , 25.35 ± 3.32 , 21.81 ± 2.39 , и 16.9 ± 1.44 консеквентно.

Несигнификантна беше разликата во вредноста на респираторната рата, кај пациентите со неуспешен НИВ-третман, по 1 и 4 часа од третманот ($p = 0.16$) (табела 62, слика 42 и 42а).

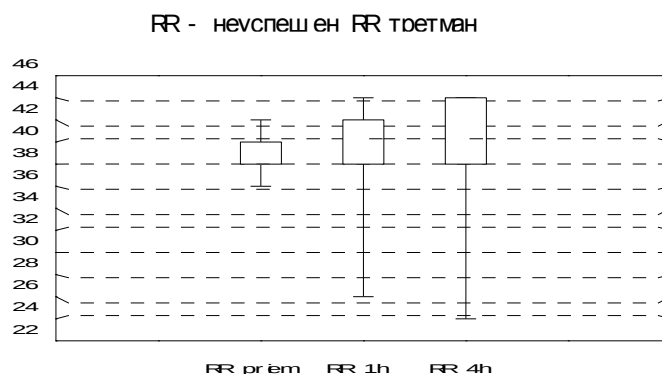
Табела 62. Динамика на вредности на RR во групата со успешен и неуспешен НИВ-третман

RR	НИВ-третман			
	успешен		Неуспешен	
	mean $\pm$ SD	median (IQR)	mean $\pm$ SD	median (IQR)
^a прием	28.84 $\pm$ 1.97	30 (28 – 30)	38.67 $\pm$ 2.24	38 (38 – 40)
^b 1 h	25.35 $\pm$ 3.32	24 (24 – 26)	37.78 $\pm$ 5.95	40 (38 – 42)
^c 4 h	21.81 $\pm$ 2.39	22 (20 – 22)	38.0 $\pm$ 7.68	40 (38 – 44)
^d испис	16.9 $\pm$ 1.44	16 (16 – 18)		
p value	Friedman ANOVA = 83.51 $p < 0.0001$		Friedman ANOVA = 3.69 $p = 0.16$ ns	
	a vs b vs c vs d $p < 0.001$			
	b vs c vs d $p < 0.001$			
	c vs d $p < 0.001$			

Слика 42. Графички приказ на RR во групата со успешен НИВ-третман – прием, 1 час, 4 часа, испис



Слика 42а. Графички приказ на RR во групата со неуспешен НИВ-третман –



прием, 1 час, 4 часа

На прием, во групата со успешен НИВ-третман срцевата фреквенција просечно изнесуваше 117.48 ± 4.52 . По аплицирање на неинвазивна вентилација, просечната срцева фреквенција имаше вредност од 110.13 ± 7.99 по првиот час, 93.16 ± 4.58 по 4 часа третман, 81.03 ± 4.25 по завршување на третманот.

Разликите во просечните вредности на срцевата фреквенција меѓу анализираните временски точки, (прием, 1 час, 4 часа, и испис), во оваа група пациенти и статистички се потврдија како сигнификантни ($p < 0.0001$).

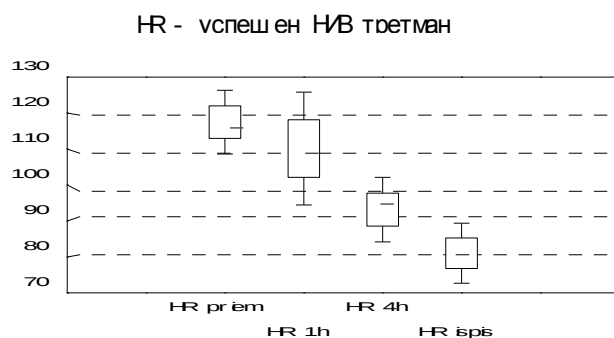
Во групата со неуспешен НИВ-третман, не се потврдија сигнификантни разлики во срцевата фреквенција еден и четири часа по третманот ($p = 0.089$).

Просечната срцева фреквенција во оваа група пред НИВ-третман беше 125.67 ± 3.32 , а 125.67 ± 3.32 и 124.0 ± 13.49 по еден, односно четири часа третман (табела 63, слика 43 и 43а).

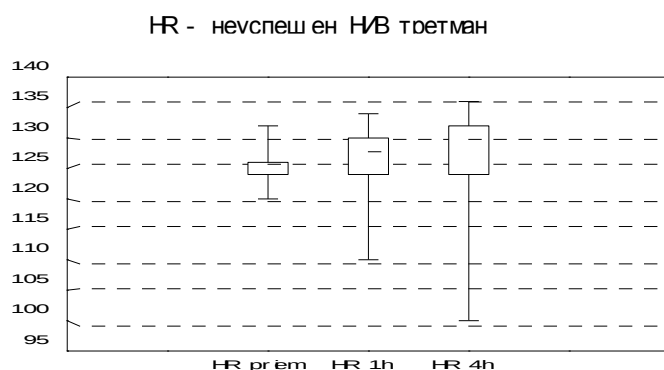
Табела 63. Динамика на вредности на HR во групата со успешен и неуспешен НИВ-третман

HR	НИВ-третман			
	успешен		Неуспешен	
	mean $\pm$ SD	min - max	mean $\pm$ SD	median (IQR)
^a прием	117.48 ± 4.52	110 – 126	125.67 ± 3.32	126 (124 – 126)
^b 1 h	110.13 ± 7.99	92 – 124	125.11 ± 9.01	128 (124 – 130)
^c 4 h	93.16 ± 4.58	82 – 104	124.0 ± 13.49	130 (124 – 132)
^d испис	81.03 ± 4.25	74 – 88		
p value	ANOVA repeated = 269.37 $p < 0.0001$		Friedman ANOVA = 4.84 $p = 0.089$ ns	
	a vs b vs c vs d $p < 0.001$			
	b vs c vs d $p < 0.001$			
	c vs d $p < 0.001$			

Слика 43. Графички приказ на HR во групата со успешен НИВ-третман – прием, 1 час, 4 часа, испис



Слика 43а. Графички приказ на RR во групата со неуспешен НИВ-третман – прием, 1 час, 4 часа



Белодробните функционални параметри, FEV1 и FVC презентираа сигнификантно подобрување во групата со успешен НИВ-третман ($p < 0.0001$).

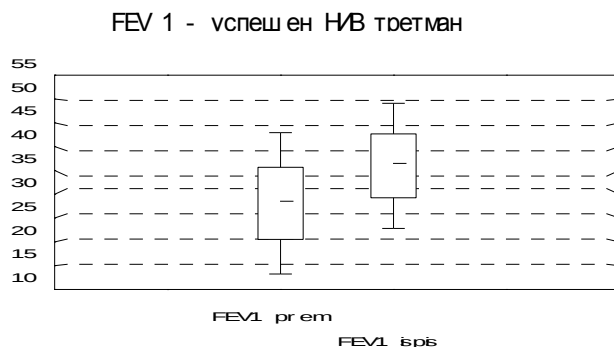
Форсираниот експираторен волумен во прва секунда имаше просечна вредност од 28.09 ± 7.57 пред почеток на НИВ-третманот, 35.97 ± 6.71 по завршување на третманот. Форсираниот витален капацитет имаше просечна вредност од 39.55 ± 7.19 пред почеток на НИВ-третманот, а 51.0 ± 7.57 по негово завршување (табела 64, слика 44 и 44а).

Табела 64. Вредности на FEV1 и FVC во групата со успешен НИВ-третман – прием и испис

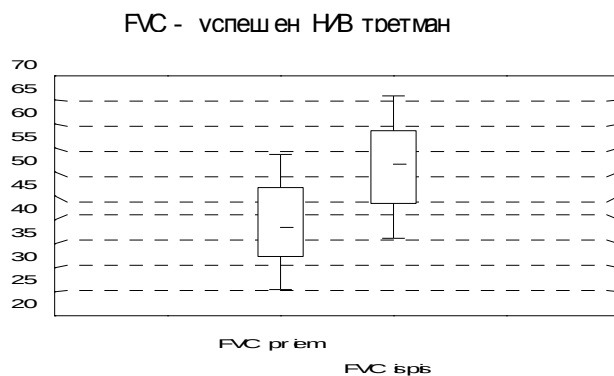
	успешен НИВ-третман			
	FEV1		FVC	
	mean $\pm$ SD	min - max	mean $\pm$ SD	min - max
прием	28.09 ± 7.57	16.0 – 42.0	39.55 ± 7.19	27 – 55
испис	35.97 ± 6.71	26.0 – 49.0	51.0 ± 7.57	38 – 63
p value	t = 18 p < 0.0001		t = 15.98 p < 0.0001	

t (Student t-test for dependent samples)

Слика 44. Графички приказ на FEV1 во групата со успешен НИВ-третман – прием, испис



Слика 44а. Графички приказ на FVC во групата со успешен НИВ-третман – прием, испис



Просечните вредности на бикарбонати во групата со успешен НИВ-третман пред третманот, 1 и 4 часа потоа, и по завршување на третманот беа 32.85 ± 1.37 , 31.37 ± 1.27 , 29.99 ± 1.83 , и 25.81 ± 1.61 консеквентно.

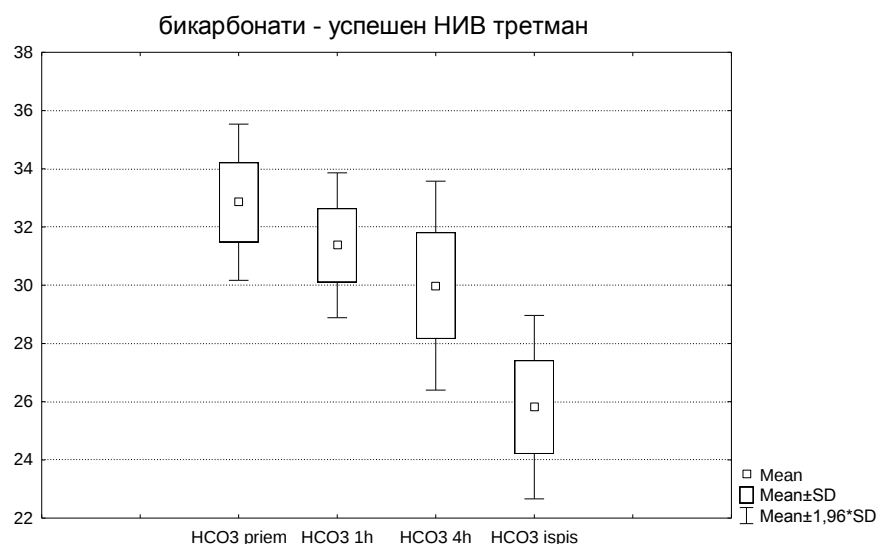
Разликите во намалување на просечните бикарбонати во овие анализирани временски точки и статистички се потврдија како сигнификантни ($p < 0.0001$).

Во групата со неуспешен НИВ-третман, просечните вредности на бикарбонати пред третманот, и по 1 и 4 часа вентилирање беа 34.1 ± 2.37 , 32.97 ± 2.16 , и 32.0 ± 2.53 консеквентно. Статистичката анализа како несигнификантни ги потврди разликите во просечните бикарбонати меѓу прием, 1 час, и 4 часа третман ($p = 0.2$) (табела 65, слика 45 и 45а).

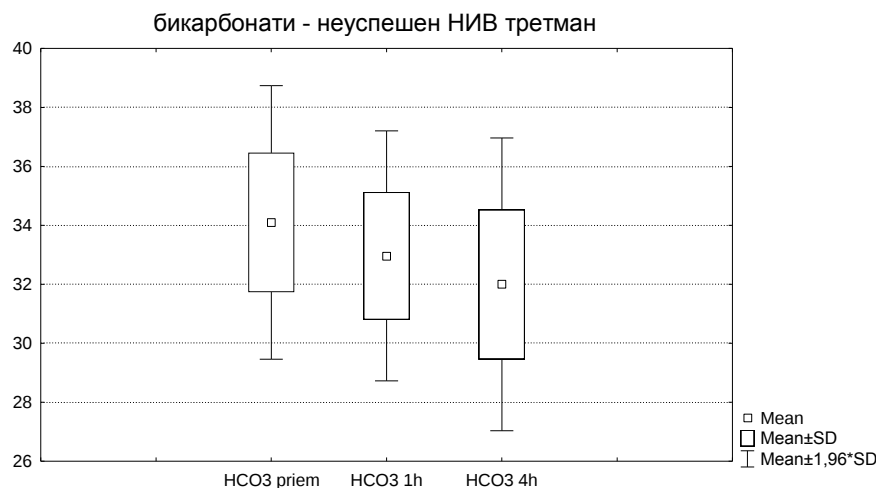
Табела 65. Динамика на вредности на бикарбонати во групата со успешен и неуспешен НИВ-третман

HCO ₃	НИВ-третман			
	успешен		Неуспешен	
	mean ± SD	min - max	mean ± SD	min - max
^a прием	32.85 ± 1.37	29.5 – 35.6	34.1 ± 2.37	30.1 – 38.1
^b 1 h	31.37 ± 1.27	28.2 – 33.7	32.97 ± 2.16	29.5 – 35.2
^c 4 h	29.99 ± 1.83	24.6 – 33.7	32.0 ± 2.53	28.4 – 36.2
^d испис	25.81 ± 1.61	22.6 – 28.6		
p value	ANOVA repeated = 119.6 p < 0.0001		ANOVA repeated = 1.75 p = 0.2 ns	
	a vs b vs c vs d p = 0.002			
	b vs c vs d p = 0.004			
	c vs d p < 0.001			

Слика 45. Графички приказ на HCO₃ во групата со успешен НИВ-третман – прием, 1 час, 4 часа, испис



Слика 45а. Графички приказ на HCO₃ во групата со неуспешен НИВ-третман – прием, 1 час, 4 часа



Логистичка регресивна анализа беше користена да се анализираат факторите асоцирани со неуспешен ефект од НИВ-третманот кај пациентите со ХОББ.

Униваријантната логистичка регресивна анализа, како фактори кои се сигнификантно поврзани со неуспешен НИВ третман ги потврди:

- Индексот на телесна маса (OR: 0.636, 95 % CI 0.471 - 0.858 p = 0.003);
- рН на прием со вредност од 7.3 или пониска, компарирано со рН > 7.3 (OR: 6.364, 95 % CI 1.122 – 5.081 p = 0.037);
- РаСО₂ прием (OR: 2.151, 95 % CI 1.137 - 4.588 p = 0.03);
- GCS прием (OR: 0.036, 95 % CI 0.003 - 0.477 p = 0.012);
- HR прием (OR: 1.754, 95 % CI 1.174 - 2.619 p = 0.006);
- FEV1 прием (OR: 0.808, 95 % CI 0.658 – 0.993 p = 0.042);
- гликемија прием (OR: 2.932, 95 % CI 1.328 – 6.472 p = 0.008);
- SaO₂ прием (OR: 0.496, 95 % CI 0.311 – 0.789 p = 0.003);
- КВБ (OR: 2.2, 95 % CI 1.891 – 4.595 p = 0.002);
- acidum uricum прием (OR: 4.044, 95 % CI 1.676 – 9.761 p = 0.002);

(табела 66)

Табела 66.

Униваријантна логистичка регресивна анализа за предикција на неуспешен НИВ-третман

варијабла	Unadjusted OR	CI 95 %	p-value
Возраст	1.016	0.899 - 1.147	0.804
Пол			
мажи	референтна (1)		
жени	2.3	0.492 - 10.743	0.29
БМИ	0.636	0.471 - 0.858	0.003**
рН прием			
рН > 7.3	референтна (1)		
рН ≤ 7.3	6.364	1.122 – 5.081	0.037*
РаО ₂ прием	0.09	0.02 – 1.92	0.078
РаСО ₂ прием	2.151	1.137 – 4.588	0.03*
GCS прием	0.036	0.003 – 0.477	0.012*
RR прием	1.704	0.998 – 3.82	0.09
HR прием	1.754	1.174 – 2.619	0.006**
FEV1 прием	0.808	0.658 – 0.993	0.042*
FVC прием	0.527	0.201 – 1.382	0.193
HCO ₃ прием	1.617	0.966 – 2.706	0.068
гликемија	2.932	1.328 – 6.472	0.008**
SaO ₂ прием	0.496	0.311 – 0.789	0.003**
НТА	4.846	0.863	27.221
КВБ	2.2	1.891 – 4.595	0.002**
обезност	0.306	0.033 – 2.81	0.295
acidum uricum	4.044	1.676 – 9.761	0.002**

*p < 0.05 **p < 0.01

Мултиваријантната логистичка регресивна анализа како независни сигнификантни предиктори за неуспешен НИВ-третман на прием, ги потврди: $pH \leq 7.3$ ($p = 0.048$), $PaCO_2$ ($p = 0.039$), и GCS-скорот ($p = 0.026$).

Пациентите со вредност на pH на прием од 7.3 и пониска, имаат за 2 193 пати поголем ризик за неуспешен ефект од третманот со неинвазивна вентилација, споредено со пациентите кои на прием имале pH повисок од 7.3 (OR: 2.193, 95 % CI 1.309 – 3.652); Зголемувањето на вредноста на $PaCO_2$ на прием за 1 kPa, го зголемува ризикот за неуспешен НИВ-третман за 13.4 % (OR: 1.223, 95 % CI 1.112 – 2.43); Зголемувањето на вредноста на GCS за 1 скор, го намалува ризикот за неуспешен НИВ-третман за 14 % (OR: 0.86, 95 % CI 0.43 – 0.876) (табела 68, слика 46).

Табела 68.

Мултиваријантна логистичка регресивна анализа за предикција на неуспешен НИВ-третман

варијабла	Adjusted OR	CI 95 %	p-value
pH прием	референтна (1)		
pH > 7.3			
pH ≤ 7.3	2.193	1.309 – 3.652	0.048*
$PaCO_2$ прием	1.134	1.102 – 2.43	0.039*
GCS прием	0.86	0.43 – 0.876	0.026*

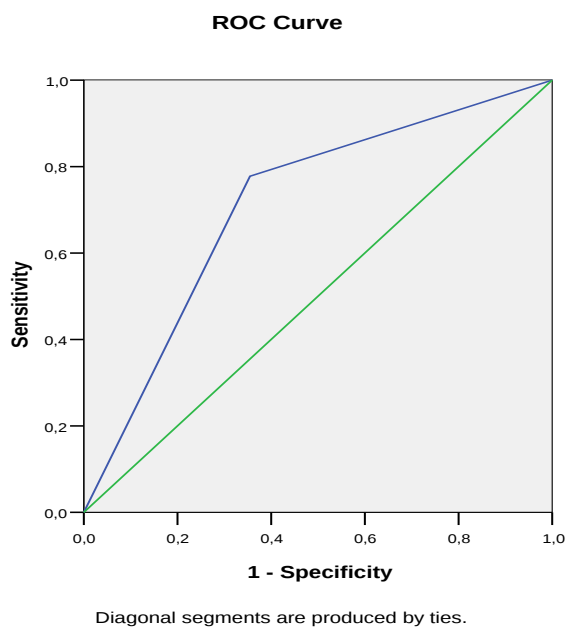
* $p < 0.05$

За да ја одредиме дискриминаторската способност на овој предиктивен модел во предикција на неуспешен НИВ-третман, ја пресметавме и ареата под ROC-кривата (AUC).

Вредноста на AUC од 0.711, 95 % CI (0.522-0.901) покажува дека овој модел има добра детерминирачка способност меѓу НИВ успешен и неуспешен третман, односно веројатноста која ја дава овој предиктивен модел за неуспешен НИВ-третман кај пациенти со ХОББ изнесува 75.5 %.

Оптималната сензитивност на моделот е 79 %, додека специфичноста е 62 %.

Слика 46. ROC-крива на фактори за неуспешен НИВ-третман



5. ДИСКУСИЈА

Концептот на апликација на НИВ отсекогаш бил атрактивен поради фактот дека се избегнува ендотрахеална интубација, како и едноставноста на примената на ваквиот тип на вентилација. Моожност за интермитентна позитивно притисочна вентилација, претставува уште една предност на овој тип на вентилаторна поддршка. Почетоците на неинвазивната вентилација датираат од пред повеќе години, но и покрај тоа НИВ претставува релативно нов режим во третманот на пациенти со акутна егзацербација на ХОББ кои имаат потреба од вентилаторна поддршка. Во последниве неколку години употребата на НИВ се зголеми и стана режим на избор како за акутен така и за хроничен третман, но податоците за примена на НИВ сè уште укажуваат на ниска стапка од 16 % во 2008 г. во САД, додека во поголемите европски медицински центри оваа бројка изнесува околу 40 %¹⁹¹.

Кај пациентите со акутно влошување на хронична респираторна инсуфициенција и присутна хиперкапнична ацидоза среќаваме значајни нарушувања на респираторната механика. Компензација на овие абнормалности многу тешко се постигнува, па се развива диспнеја со плитки и брзи респирации и изразен замор на респираторната мискулатура. НИВ, со две нивоа на притисок, овозможува поефективни респираторни циклуси, обезбедува позитивен инспираторен притисок кој е синхронизиран со инспираторниот напор на пациентот. Преку понискиот ЕРАР, неинвазивната вентилација овозможува одржување на позитивен краен експираторен притисок и на тој начин обезбедува редукција на напорот на пациентот и постепена реверзија на нарушената белодробна механика.

При третман на АЕХОББ со инвазивна механичка вентилација се среќаваме со податоци за низок процент на успешност на третманот од 20 до 50 %¹⁹². Особен проблем при третман на пациентите со АЕХОББ со ИМВ претставува потешкотијата за одвикнување од вентилаторот. Исто така ЕТИ е поврзана со голем број компликации, меѓу кои локална траума поврзана со тубусот, инфламација со патогени од горните дишни патишта, а особено сериозна е вентилатор асоцирана пневмонија која придонесува за зголемување на морбидитетот и морталитетот кај овие пациенти. Ризикот за развој на вентилатор асоцирана пневмонија е 1 % за секој ден престој во единица за интензивна нега^{193, 194}.

Теоретски, НИВ е помалку ефикасна од ИМВ поради тешкотиите со идеално налегнување на маската на лицето на пациентот. Овој недостаток на некој начин е и предност бидејќи се избегнува пневмоторакс кој не претставува ретка појава по ИМВ. Но физиолошки, двата начина на вентилаторна поддршка многу малку се разликуваат, бидејќи и во двата случаја се работи за спроведување на позитивен притисок во дишните патишта.

Една од предностите на НИВ е можноста да биде употребена во раниот стадиум на развој на респираторната слабост, кога сè уште не е индицирана ИМВ. НИВ е многу помалку ефикасен начин за третман во случаи кога постои веќе етаблирана респираторна декомпензација¹⁹⁵, отколку во раниот стадиум, кога и толеранцијата на третманот ќе биде поголема, поради потребата од пократко време на НИВ и употреба на пониски притисоци. Но, не сите пациенти со присутна ацидоза на прием имаат потреба од НИВ. Во студија на Plant et al.¹⁹⁶, од 954 пациенти хоспитализирани поради акутна респираторна слабост, 25 % биле со респираторна ацидоза, но сите немале потреба од НИВ. Кај најголем дел од нив постоела дискрепоанца помеѓу PO_2 на прием и ацидозата, што укажува на фактот дека ацидозата е предизвикана со високиот проток на кислород во текот на транспортот на пациентот.

Оваа студија беше ретроспективно/проспективна и имаше за цел да го испита ефектот на третманот со НИВ кај пациенти со ХОББ хоспитализирани на Клиниката за пулмологија и алергологија поради тешка егзацербација на болеста. Од вкупно 91 пациент, инклузионите критериуми ги исполнија 40 пациенти кои беа вклучени во студијата и третирани со НИВ (испитувана или експериментална група) и контролна група (КГ) од 40 пациенти, третирани само со стандарден медикаментозен третман.

Во нашата студија, средно дневно траење на НИВ во третманот на пациентите со акутна егзацербација на ХОББ беше 8 ± 2 часа во текот на првите 24 часа, со постепено намалување на времетраењето на третманот во текот на наредните денови во зависност од клиничкото подобрување. Третманот беше спроведуван во тек 5 ± 2 дена, со примена на вредности за IPAP: 16 ± 2 cmH₂O и EPAP: 5 ± 1 cmH₂O. Тенденција беше охрабрување на пациентите и продолжување на третманот, особено во текот на првиот ден, колку што е можно подолго, со оглед на тоа дека првите 24 часа се критичен период и најчеста е појава на неуспех. Во неколку рандомизирани контролирани студии каде што предмет на интерес е НИВ кај акутна егзацербација на ХОББ, може да се забележи дека времетраењето на НИВ се движи од 6 до 8 часа во текот на првите 24 часа^{195, 196, 197}.

Толеранцијата на НИВ во нашата студија беше индивидуално различна кај пациентите, па затоа уште на самиот почеток од третманот се нотираа факторите кои придонесуваат за лошата толеранција, со цел преземање мерки за оптимална ефикасност на вентилацијата. Особено внимание се посветуваше на можната појава на пациент-вентилатор асинхронија, конфузност кај пациентот, неадекватна вентилација, екцесивна трахеобронхална секреција, намален рефлекс за кашлање, некомфорна маска за вентилација итн. По обезбедувањето на оптимална вентилација, пациентите беа постојано мониторираани со цел навремено нотирање на несакани појави како што се пневмоторакс, белодробен едем, пневмонија итн.

Од вкупно 91 пациент кои беа кандидати за третман со НИВ во нашата студија, 12 беа исклучени поради енормна секреција од респираторниот тракт. Во студија на Carlucci et al.¹⁹⁸, како и во други студии^{199, 200, 201}, како честа причина за ран неуспех на НИВ се јавува слабиот рефлекс за кашлање и нарушениот мукоцилијарен клиренс, што

претставува и релативна контраиндикација за НИВ. Ова особено се однесува на пациенти со нарушена свесност. Според некои автори, НИВ може да се употреби и во вакви случаи доколку се употребат одредени физиотерапевтски техники, мануелни или механички, кои би ја олесниле елиминацијата на секрет од трахеобронхијалното стебло. Овде би ја споменале и употребата на интрапулмоналната ударна вентилација за мобилизација на секрет од дишното стебло²⁰². Според Nava S. et al.²⁰³ употребата на оваа техника го намалува ризикот од неуспех на НИВ, го редуцира ризикот од ендотрахеална интубација кај пациенти со ХОББ. Според некои студии, рана сукција на секретот од трахеобронхалното стебло со примена на фиброоптична бронхоскопија може да биде сигурен метод за намалување на ризикот од неуспех од третманот со НИВ^{204, 197}, но според Crasso C. et al.²⁰⁵, со примена на овој метод во 35 % од случаите третирани со НИВ се зголемува потребата од поинтензивна вентилаторна поддршка.

Во нашата студија, 7 пациенти од вкупно 91 беа исклучени поради присуство на хиперкапнична енцефалопатија што претставува релативна контраиндикација за НИВ поради ризик од аспирација. Хиперкапничната енцефалопатија придонесува за лоша комплијанса поради присуство на конфузија и агитација и често е причина за ран неуспех од третман со НИВ. Во повеќето студии и гајдлајнси е потенцирано дека се исклучени пациенти со алтериран сензориум^{206, 207, 196}. Но, според Scala et al.²⁰⁸ и Gonzalez Diaz G et al.²⁰⁹, примената на НИВ во случај на хиперкапнична енцефалопатија може да доведе до брза редукција на хиперкапнијата и подобрување на респираторната слабост, особено со примена на позитивно притисочна вентилација и висока бекап респираторна рата. Во студијата на Gonzalez Diaz G. et al. биле вклучени пациенти со GCS < 8, меѓу кои најголем дел биле супгрупа на пациенти со респираторна инсуфициенција поради ХОББ, при што е забележан успех во третманот со НИВ од 86 %. Треба особено да се напомене потребата од примена на понизок проток на кислород за да се избегне потенцирање на хиперкапнијата и ацидозата и појава т.н. „Haldane effect“ поради примена на висока концентрација на кислород (FiO₂).

Психомоторна агитација и интолеранција како причина за исклучување од нашата студија се јави кај 12 случаи. Во текот на првите минути од третманот со НИВ, потребно е пациентот да се адаптира на новиот режим на дишење, што е од круцијално значење за успехот на НИВ. Според Benhamou et al.²¹⁰, толеранцијата на НИВ претставува единствен фактор од прогностичко значење за успехот од НИВ. Ambrosino et al.²⁵¹ нашле дека подобра комплијанса на НИВ е асоцирана со подобар успех. Успешно третираниите пациенти со НИВ имаат способност за подолга толеранција на вентилацијата во споредба со неуспешните²¹¹.

Внимателна и рационална употреба на седација во тек на НИВ која ќе овозможи истовремено будност, комфортност и зголемување на толеранцијата може да придонесе кон подобрување на успехот од третманот. Седативите кои се користат за оваа цел треба да поседуваат специфични особини, односно да немаат сигнификантен хемодинамски ефект ниту значаен ефект врз респираторниот центар и да се краткотелувачки²¹².

Во пилот-студија на Rocco M et al.²¹³ и Constantin JM et al.²¹⁴, анализирани се пациенти кои поради присуство на интолеранција не ги исполниле критериумите за НИВ и би требало да се третираат со ЕТИ. По примена на седација со ремифентанил постигнат е значаен ефект при што немало потреба од интубација кај повеќето од пациентите. Во пилот-студијата на Huang Z. et al., со цел седација во тек на НИВ, користен е алфа 2 адренорецептор агонист – дексмететомидин, кој во споредба со мидазолам доведува до подобро ниво на посакувана будна седација, како и скратување на времетраењето на третманот со НИВ. Мал број од лекарите применуваат рутински седација во тек на НИВ (се смета дека во околу 25 % од пациентите), иако истата е често неопходна за надминување на интолеранцијата²¹⁵. Сè уште не се изработени стандардизирани протоколи за седација, а треба да се има предвид и фактот дека истата може да биде и потенцијално опасна, па потребен е постојан мониторинг на степенот на седација, евентуално појавените несакани ефекти, ацидобазниот статус, вентилаторните параметри, кардиопулмоналниот статус итн. Потребни се повеќе студии кои ќе укажат на вистинската улога на седацијата во тек на НИВ.

Спроведување на механичка вентилаторна поддршка преку маска за неинвазивна вентилација и избегнување на ендотрахеална интубација, претставува голем предизвик во третманот на пациентите со акутна респираторна инсуфициенција. За да се постигнат оптимални резултати од третман со НИВ, потребен е освен индивидуален пристап во однос на селекција на пациентите и правилна апликација на НИВ. За таа цел е потребен избор на соодветен режим на вентилација, како и избор на маска за НИВ.

Во нашата студија за третман на пациентите со НИВ беа користени орофацијална и целосна лицева маска. Несакани ефекти од маската беа нотирали кај 2 пациента, и тоа појава на конјунктивитис по користење на целосната лицева маска, а кај 4 пациенти се појави еритем на коренот на носот како последица од локална иритација од маската. Истите беа успешно третирани. Несаканите ефекти од маската беа избегнувани со примена на т.н. ротациона стратегија, со промена на типот на маска во зависност од потребата. Во нашата студија не беше нотирана појава на улцерација на кожата, која претставува многу болна и непријатна јатрогена компликација поврзана со маската за НИВ. Најчесто се забележува на коренот на носот, иако може да се јави на кое било место каде што работ на маската е во контакт со кожата.

Во студија на Schettino et al.²¹⁶, испитуван е притисокот кој е потребен за идеално налегнување на маската на кожата и истовремено превенција на воздушен лик. Резултатите од истражувањето покажале дека при притисок на маската $> 2 \text{ cmH}_2\text{O}$ воздушниот лик кој се јавува е минимален и занемарлив, додека притисок $< 2 \text{ cmH}_2\text{O}$ е придружен со сигнификантен воздушен лик, т.е. повисок притисок на маската врз лицето е придружен со помал воздушен лик. Од друга страна, ткивната перфузија секако ќе биде засегната од притисок на маската кој го надминува капиларниот кожен притисок, со што се создаваат услови за појава на оштетувања на кожата.^{217, 218, 219}. Појава на улцерации на кожата како последица на притисок од маската, според постари студии се движел помеѓу 5 - 56 %^{220, 221}, но и покрај подобрување на дизајнот на

маските за вентилација овој процент е сè уште висок и се движи помеѓу 3 -87 %^{222, 223}. Високиот процент веројатно се должи на примена на повисоки инспираторни притисоци во текот на вентилацијата, проширување на индикативното подрачје за НИВ, помало искуство на персоналот итн.

Во студија на Holanda et al.²²⁴ е направена споредба на три вида маски за НИВ (назална, ороназална и целосна лицева маска). Студијата е изведена со цел да се детерминираат несаканите ефекти од различните типови на маски, нивната инциденца, типот и интензитет на несаканите ефекти како удобноста и на истите. Студијата е изведена на 24 здрави испитаници кои се тестирани со три различни типа на маски и изведување на вентилацијата со примена на два различни притисока и тоа: ЕРАР на 6 cmH₂O и IPAP на 11 cmH₂O, односно низок притисок и ЕРАР на 10 cmH₂O и IPAP на 15 cmH₂O - висок притисок. Вентилацијата била изведена во траење од 20 до 25 минути. Резултатите од студијата не покажале разлика во однос на ефектите врз кислородната сатурација, срцевата фреквенција и респираторната рата. Немало разлика ниту во однос на субјективното чувство на комфор кај испитаниците. Повисоки вредности на тотален CO₂ биле регистрирани по употреба на назалната маска, додека тоталниот CO₂ бил најнизок кај испитаниците кои користеле целосна лицева маска. Исто така не се забележани особени разлики во појавата на несакани ефекти во зависност од употреба на различните типови на маски. Во оваа студија не е користена хумидификација, па затоа е забележана почеста појава на сувост на слузницата, носот и на устата. Ова упатува на потребата од користење на хумидификација при употреба на целосна лицева маска. Сувост на оралната и назалната слузница е забележана во 10 - 50 % од случаи третирани со НИВ^{225, 226}. Повисоката оксигена концентрација на воздухот во текот на вентилацијата, односно сувиот и ладен воздух, предизвикува ослободување на инфламаторни медијатори и појава на назална конгестија. Во нашата студија оваа појава беше регистрирана кај 6 испитаници, и беше успешно надмината со локална употреба на деконгестанти и стероиди, како и локална хигиена на оралната слузница.

При користење на целосната лицева маска е избегната појава на воздушен лик околу устата и очите, како и иритацијата на коренот на носот, но почесто е забележана појава на клаустрофобија. Се поставува прашањето: која маска за НИВ ќе обезбеди оптимална комплијанса и на тој начин избегнување на ендотрахеална интубација и инвазивна механичка вентилација?

Во две рандомизирани студии на Kwok H. et al.²²⁷ и Anton A. et al.²²⁸, направена е споредба на назална маска со целосна лицева маска и ороназална маска. Вклучени се пациенти кои се третирани со НИВ поради акутна респираторна инсуфициенција. Во студијата на Kwok H. et al., анализирани се 70 пациенти на вентилаторна поддршка поради респираторна слабост како последица на акутна егзацербација на ХОББ или белодробен едем. Негативно влијание врз бенефитот од третманот, односно послаб ефект од вентилацијата е забележан кај пациентите кои користеле назална маска, поради присутниот воздушен лик преку уста. Во студијата на Anton A. et al., следени се 14 пациенти хоспитално третирани со НИВ поради акутна егзацербација на ХОББ, при што не се најдени значајни разлики во појавата на несакани ефекти ниту во резултатите

од третманот со НИВ во зависност од користената маска за вентилација. Општо е прифатлив заклучокот дека кај пациенти со респираторна слабост, ороназалната маска е поприфатлива опција отколку назалната маска, со оглед на присутната диспнеја кај овие пациенти, иако доаѓаат предвид и целосната лицева маска, како и хелмет. Хелмет е првенствено конструирана за доставување на прецизна концентрација на кислород во тек на третман со хипербарична кислородна терапија. Освен во поедини европски држави, на пр. Италија каде што е почеста примената на хелмет-маска за НИВ, особено во ЕИН, во останатите земји од Европа истата многу ретко се користи²²⁹. Споредба на третман со НИВ со примена на лицева маска и хелмет кај пациенти со акутна егзацербација на ХОББ среќаваме во студија на Antonelli et al.²³⁰ Резултатите од студијата покажале значајна редукција на PCO_2 во двете испитувани групи, но намалувањето било поизразено во групата која користела лицева маска. Ова се објаснува со појавата на повторно вдишување на CO_2 при употреба на хелмет, поради фактот што внатрешниот мртов простор при примена на овој тип маска е поголем од тоталниот волумен, во споредба со мртвиот простор кај лицевата и назалната маска, кој што е доста помал, па овој несакан ефект доста ретко се забележува. Појавата на повторно вдишување на CO_2 може да се избегне со користење на двонасочен спој на маската со апаратот за НИВ или со користење на маска со ексхалаторна валвула.

Појава на воздушен лик е вообичаена појава при НИВ и е поизразена при користење на помала маска отколку при примена на поголема маска или хелмет. Присуство на поголем воздушен лик ги зголемува шансите за неуспех од третманот со НИВ бидејќи придонесува кон намалување на кислородната сатурација, го зголемува автотригерирањето од страна на вентилаторот и вдишување на ексхалиран воздух. Подоброто прилегување на маската на лицето на пациентот ќе придонесе за намалување на воздушниот лик, но треба да се внимава и да се има предвид можна појава на дискомфорт и оштетување на кожата на лицето.

Girault et al.²³¹ во својата студија анализираше пациенти со хиперкапнична акутна респираторна слабост, во однос на улогата на маската за вентилација употребена на почетокот од НИВ-третманот. Резултатите од студијата биле во прилог на сигнификантен неуспех од вентилацијата кај испитаниците кај кои е применета назална маска во споредба со испитаниците кои за НИВ користеле ороназална маска која се покажала како најдобра опција за иницијален третман со НИВ.

Како несакан ефект од примената на НИВ беше нотирана и појава на аерофагија и абдоминална дистензија кај 7.5 % од пациентите, која беше соодветно третирана. Спроведените студии ја детектираат оваа појава во 5-40 %^{232, 233} од случаите третирани со НИВ. Помал тотален волумен (околу 500 ml) може да ја спречи оваа појава, додека поголем волумен 800 - 1200 ml, како и кратко инспираторно време, поголем отпор во дишните патишта, намалена респираторна комплијанса го зголемува дишниот притисок и го олеснува навлегувањето на воздух во желудникот. Гастричната дистензија ја намалува белодробната комплијанса вршејќи компресија врз белите дробови. Ова е асоцирано со потреба од поголем дишен притисок кој уште повеќе ја влошува гастричната дистензија. Гастричната инсуфлација може да биде причина и за

сериозни компликации како што се аспирација на гастрична содржина со аспирациска пневмонија, руптура на желудникот итн. Поради тоа се препорачува при третман со НИВ кај пациентите со ХОББ, истата да се изведува со примена на пониски притисоци (под 20 cm H₂O), во скоро седечка положба и најмалку половина час по оброк.

По неинвазивно вентилирање на пациентите се опишани и други несакани ефекти и компликации како што се: клаустрофобија, назална конгестија, дискомфорт, лицева болка, хипотензија, утринска главоболка, бронхоаспирација, аспирациска пневмонија, гадење, повраќање итн.^{234, 235, 236} Клаустрофобијата при третманот со НИВ може да го отежни почетокот, па и целиот тек на третманот. Се јавува во 5 - 20 % од случаите. Во нашата студија беше регистрирана кај 10 % од пациенти и надмината со промена на типот на маската.

Raghavan et al. укажале на можна појава на хеморагија и белодробна баротраума кај пациенти третирани со НИВ со тежок степен на ХОББ кои примаат антикоагулантна терапија²³⁷. Во студијата која ја спроведовме не регистриравме ваков несакан ефект. Баротраума може да се јави како компликација од третманот со НИВ, но појава на оваа компликација е многу поретка отколку при третман со ИМВ.^{238, 239} Со примена на одреден пристап може да се намали ризикот од баротраума и тоа преку преземање на мерки за избегнување на асинхронија меѓу пациентот и вентилаторот, употреба на колку што е можно понизок инспираторен притисок, обезбедување на оптимално експираторно и инспираторно време за да се избегне авто-РЕЕР, аплицираниот позитивен експираторен притисок не треба да го надмине интринсичниот РЕЕР.

Во нашата студија беа нотирани минорни несакани ефекти, но би требало да ги споменеме и можните негативни хемодинамски ефекти од третманот со НИВ. Тие се должат на покачениот интраторакален притисок кој се јавува при НИВ, при што се намалува десно и лево вентрикуларно полнење поради редукција на прелоудот, односно венското враќање на крвта. Студиите потврдуваат дека при употреба на СРАР, кај пациенти со респираторно засегање, како и кај здрави субјекти, се намалува кардијалниот аутпут и ударниот волумен, се зголемува отпорот во системската циркулација без промени во артерискиот притисок и срцевата рата^{240, 241}. Третманот со притисочно поддржана вентилација преку целосна лицева маска кај пациенти со тешка хиперкапнична акутна респираторна слабост, со примена на притисоци 12 и 3 cmH₂O за IPAP и EPAP соодветно, придонесува за намалување на кардијалниот аутпут за 10 - 13 %²⁴². Поизразени хемодинамски ефекти може да се евидентираат кај пациенти кои се со придружно срцево засегање без адекватен фармаколошки третман, како и кај пациенти со циркулаторна деплеција и хипотензија. Анализите покажуваат дека кај пациенти со тежок ХОББ и намален циркулаторен волумен, примената на притисочна поддршка од 5 cm H₂O го намалува срцевиот индекс за повеќе од 15 %²⁴³. Во услови на лево коморна слабост, примена на СРАР може да има корист бидејќи придонесува кон зголемување на кардијалниот аутпут, преку намалување на лево вентрикуларниот притисок и афтерлоудот.²⁴⁴

Во текот на третман со НИВ можна е појава на пациент-вентилатор асинхронија, односно нарушување на синхронизираноста на инспираторното време на пациентот и вентилаторот, при што се генерираат неефективни дишни напори што може да доведе до „борба“ со вентилаторот, пролонгирање на времетраењето на третманот, зголемена потреба од седативи или потреба од трахеотомија²⁴⁵. Појавата на овој проблем најчесто се доведува во врска со присуство на воздушен лик, неадекватна маска за вентилација или специфична емоционалната состојба на пациентот. Во нашата студија употребивме PSV (pressure support ventilation) која се користи во 80 % од пациентите со ХОББ. За асистирање на спонтаното дишење, вентилаторот го обезбедува претходно зададениот инспираторен притисок. Вентилаторот тригериран од пациентот отпочнува со доставување на инспираторната поддршка. Преку PSV овозможено е пациентот да ја контролира респираторната рата и траењето на инспириумот, па ваквиот режим на вентилација овозможува респирации слични на спонтаното дишење на пациентот. Но, во случаи кога е зададен прекумерен инспираторен притисок од страна на вентилаторот се појавуваат неефективни инспираторни напори од страна на пациентот кои не се во состојба да извршат тригерирање на вентилаторот²⁴⁶, Ова особено доаѓа до израз во услови на присутна динамична хиперинфлација²⁴⁷. Но, кај пациентите со ХОББ постојат значајни разлики во PEEP и дишниот волумен поради променетите механички својства на респираторниот систем, особено намалената еластичност. Поради тоа, дел од инспириумот е пасивно раководен од самата машина, откако респираторната мускулатура престанува да се контрахира. Од овде произлегува дека следниот респираторен циклус ќе се случи при постоење на сè уште значително позитивен притисок во дишните патишта, така што не се создава доволен притисочен градиент кој може да го тригерира вентилаторот.

Во последно време се развиени софистицирани техники на титрација и следење на респираторната механика по пат на снимање, преку вградени езофагеални и гастрични балони. На овој начин се овозможи парцијално, но не потполно, надминување на проблемот на асинхронија во тек на НИВ за 30 %.

Во секој случај потребна е добра селекција на пациентите, постојан мониторинг на пациентот и следење не само на виталните параметри туку и на комфортот, толеранцијата, пациент-вентилатор интеракција со цел да се постигне успешност и да се минимизира ризикот од појава на компликации.

Анализата на двете групи испитаници во студијата која ја спроведовме покажа дека истите не се разликуваат значајно во однос на пол и возраст, како и во однос на вредностите на параметрите во ацидобазниот статус, APACHE II и GCS-скорот. Евидентно беше значително побрзо подобрување на параметрите од ацидобазниот статус во НИВ-групата во однос на КГ. Несигнификантна разлика во подобрување на RR и HR меѓу двете групи најдовме по 1 час од третманот, но во втората временска точка, по 4 часа од третманот, истата беше со статистичка значајност. Во двете групи регистриравме подобрување во GCS-скорот, но разликата меѓу групите беше без статистичка сигнификантност. На испис двете групи имаа нормален GCS-скор. На прием, испитаниците од испитуваната група поретко од КГ имаа скор 4 и 5а – 0 % вс

15 % и 17.95 % вс 27.5 % консеквентно, додека почесто имаа скор 56 (82.05 % вс 57.5 %). И на испис, испитаниците од групата третирана со НИВ и оние од КГ имаа сигнификантно различен скор за MRCD-скалата ($p = 0.011$), но сега испитаниците од испитуваната група почесто од КГ имаа скор 3 (48.39 % вс 0 %), а поретко скор 5а (3.23 % вс 47.62 %). И во однос на субјективното чувство на диспнеја, во тек на 4 часа од приемот, регистриравме значајно понизок просечен VAS-скор во групата третирана со НИВ (6.77 ± 1.3 вс 9.2 ± 0.8). Ваков тренд на сигнификантно понизок просечен VAS-скор во групата третирана со НИВ компарирано со КГ беше регистриран и при исписот (2.48 ± 0.6 вс 6.91 ± 0.6 ; $p < 0.0001$).

Должината на болнички престој беше сигнификантно различен меѓу двете испитувани групи. Пациентите третирани со НИВ беа хоспитализирани просечно 10.32 ± 0.8 денови, а пациентите третирани со медикаменти подолго, односно просечно 16.24 ± 1.5 дена ($p = 0.0001$). Третманот со НИВ го намали хоспиталниот престој во групата третирана со неинвазивна вентилација.

Резултатите од истражувањето покажаа дека 3 (7.5 %) испитаници од групата третирана со неинвазивна вентилација и стандардна медикаментозна терапија, и 16 (40 %) испитаници од групата третирани со стандардна медикаментозна терапија егзиитираа за време на хоспитализацијата, односно постоеше статистички сигнификантна разлика во однос на морталитетот меѓу двете групи. Третманот на пациентите со НИВ беше асоцирано со поголемо преживување во споредба со конвенционален третман ($p = 0.0006$). Со употреба на НИВ се намали потребата од ЕТИ, како и компликациите поврзани со неа.

Во голема мултицентрична рандомизирана студија на Plant et al.²⁴⁸ за употреба на НИВ кај АЕХОББ забележале разлика во ратата на неуспех од третманот со НИВ (15 %) споредено со групата на стандарден третман (27 %). Хоспиталниот морталитет исто така бил редуциран и изнесувал 10 % вс 20 % во групата на стандарден третман.

Според Nicolini A.²⁴⁹, SAPS II на прием, pH на прием и 1 час по НИВ, иницијалниот $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, како и присуството на коморбидитети се независно поврзани со хоспиталниот морталитет кај пациентите со АЕХОББ на третман со НИВ.

Ефектот од третманот во НИВ-групата беше сигнификантно подобар во однос на групата на конвенционален третман ($p = 0.019$), односно регистриравме успешност од третманот кај 77.5 % од пациентите третирани со НИВ споредено со пациентите од КГ (52.5 %, $p = 0.019$).

Во текот на шестмесечното следење на пациентите по АЕХОББ бројот на хоспитализации во НИВ-групата беше значајно помал отколку во КГ. Регистриравме и значајно помал број денови до првата АЕ во КГ споредено со НИВ-групата. Нотиравме и понизок морталитетот во НИВ-групата во однос на контролната група. Нашата студија покажа дека раната примена на НИВ го подобрува преживувањето и го намалува бројот на хоспитални приеми поради респираторна инсуфициенција во текот на 6 месеци. Прогнозата на пациентите третирани само со стандардна медикаментозна

терапија беше значително полоша. Причината за овие придобивки од НИВ најверојатно се должи на намалениот број на болнички денови и намалениот ризик од инфекции кај пациентите на НИВ. Исто така значителното подобрување на функционалните параметри и ацидобазниот статус води кон намалување на мускулната слабост и подобрување на белодробната механика. Слично како нашата и други студии укажуваат на долготрајниот бенефит од третманот со НИВ.

Conti et al.²⁵⁰ забележале помал број хоспитализации кај пациентите третирани со НИВ во однос на оние на ИМВ. Ова може да се должи на пролонгираниот престој во ЕИН и проблеми со одвигнување од вентилаторот, но ИМВ доведува и до електрофизиолошки и со биопсија докажана мускулна дисфункција, која може негативно да влијае врз респираторната мускулатура, редуцирајќи го капацитетот, на тој начин што при идни егзацербации го зголемува ризикот за лош исход.

Слично како во нашата студија, Bardi G. et al.²⁵¹ во студија со вкупно 30 пациенти, од кои 15 биле третрани со НИВ, покажале дека двојно притисочната вентилација кај пациенти со АЕХОББ доведува до зголемување на ратата на преживување и намалена инциденца на нови егзацербации и приеми во болница во текот на првата година по испис.

Confalonieri et al.²⁵² објавуваат дека прогнозата кај пациентите со АЕХОББ, третирани со стандарден медикаментозен третман е лоша и станува уште полоша по примена на ИМВ. Резултатите од нивната студија се во прилог на подобрување на исходот на пациентите третирани со двојно притисочна вентилација и намалување на потребата од ЕТИ. Исто така, во оваа студија се укажа на значењето на психолошката поддршка од страна на фамилијата на пациентот, како битен фактор за успех од НИВ-третманот, што се потврди и во текот на работата во нашата студија

Според Chevrolet et al.²⁵³, примената на неинвазивна вентилација одзема доста време поради потреба од постојан мониторинг на пациентот, меѓутоа ова се однесува повеќе за иницијалната фаза кога пациентот е во критична состојба, односно првите 1-2 дена, што се покажа и во текот на нашето искуство.

Meecham J. et al.²⁵⁴ репортираат за безбедна употреба на суплементарна кислородна терапија во текот на НИВ. Но кај пациенти со значително високи вредности на PaCO_2 може да се забележи дека PaCO_2 малку се подобрува или дури е во пораст. Ова може да се должи на нарушената свесност која често е присутна кај хиперкапничните пациенти, како и на послабата соработка, но секако мора да се имаат предвид и уредите за ексхалација во состав на апаратот за НИВ.

Во нашата студија не правевме споредба меѓу СРАР и двојно притисочната вентилација, но Appendini et al.²⁵⁵ укажуваат на значително намалување на инспираторниот напор и дишната работа при употреба на двојно притисочна вентилација. Имено, со додавање на низок позитивен ЕРАР кај тежок степен на ХОББ се постигнува рамнотежа со iЕРАР, кој е одговорен за најголем дел од респираторното оптоварување.

Со цел евалуација на факторите кои влијаат врз успешноста од третманот со НИВ, односно одредување на предикторите за неуспех од третман со НИВ, направивме споредба на успешната и неуспешната подгрупа на испитаници третирани со НИВ.

Ефектот од третманот со НИВ не зависеше значајно од полот и возраста на пациентите. Актуелното пушење цигари беше значајно почесто асоцирано со неуспех од НИВ-третманот. Пред аплицирање на НИВ, групата со успешен и неуспешен НИВ-третман сигнификантно се разликуваа во однос на вредностите на PO_2 , pH кои беа повисоки и PCO_2 кој покажа пониски вредности во успешната НИВ-група. Уште во првите часови по НИВ-третманот регистриравме подобрување на наведените параметри. Пациентите кај кои НИВ беше успешна имаа понизок иницијален APACHE II-скор и повисок GCS.

Chacrabarti et al.²⁸¹, Confalonieri et al.²⁵⁶, како и други автори^{257, 258, 259} потврдија дека APACHE II-скорот претставува важен предиктивен фактор за успехот од неинвазивната вентилација.

Како и во нашата студија, предиктивната важност на GCS-скорот за успехот од НИВ е потврдена и од други автори,^{256,252,254} со што се укажа на значењето на менталниот статус на пациентот, како значаен ризик фактор за ЕТИ. Confalonieri et al.²⁵⁶ покажаа дека pH под 7.25 и GCS под 11 се асоцирани со рата на неуспех од 70 %. Според други автори, pH-7.13+-0.06 и GCS под 8 е следен со 80 % успешност од НИВ-третманот.²⁶⁰

Анализите кои ги направивме по пат на Мултиваријантната логистичка регресвна анализа како независни сигнификантни предиктори за неуспешен НИВ-третман на прием, ги потврди: $pH \leq 7.3$ ($p = 0.048$), $PaCO_2$ ($p = 0.039$), и GCS-скорот ($p = 0.026$). Пациентите со вредност на pH на прием од 7.3 и пониска, имаат за 2 193 пати поголем ризик за неуспешен ефект од третманот со неинвазивна вентилација, споредено со пациентите кои на прием имале pH повисок од 7.3 (OR: 2 193, 95 % CI 1 309 – 3 652). Зголемувањето на вредноста на $PaCO_2$ на прием за 1 kPa, го зголемува ризикот за неуспешен НИВ-третман за 13.4 % (OR: 1 223, 95 % CI 1 112 – 2.43), додека пак, зголемувањето на вредноста на GCS за 1 скор, го намалува ризикот за неуспешен НИВ-третман за 14 % (OR: 0.86, 95 % CI 0.43 – 0.876).

И во студиите на Confalonieri et al.²⁵¹ и Ambrosino et al.²⁶¹, како и во нашата, се потврди значењето на pH, односно степенот на ацидоза како индикатор за тежината на декомпензацијата и како предиктор за успех од НИВ-третманот. И други автори укажаа на асоцираноста на лошиот исход он НИВ со ниските вредности на pH²⁶² и високите вредности на PCO_2 ^{258, 263}.

За најголем дел од пациентите кај кои НИВ беше неуспешна, првите неколку часа беа најкритични. Кај овие пациенти постои значителна дискрепанца помеѓу респираторното оптоварување и респираторниот капацитет. Доколку веднаш не се отпочне со медикаментозна терапија која ќе овозможи намалување на респираторното оптоварување, или НИВ која ќе доведе до зголемување на респираторниот капацитет,

неизбежно ќе настапи понатамошно влошување на состојбата. Во нашата студија, а и во други споменати студии, бенефитот од НИВ е очигледен уште во првите неколку часа што се потврдува со поправање на параметрите во ацидобазниот статус, што значи дека НИВ е ефикасна во намалување на дишната работа, односно намалување на оптоварувањето на респираторната мускулатура.

Поради своите бројни екстрапулмонални манифестации, ХОББ е рedefинирана како системска болест²⁶⁴. Иако опструкцијата на дишните патишта е основна карактеристика на ХОББ, не само ФЕВ1, туку и многу други фактори се јавуваат како показатели за тежината на болеста како што се: нутритивниот статус, бројот на акутни егзацербации и хоспитализации, присутните биомаркери на системска инфламација, депресивен синдром итн. Меѓу овие предиктори особено значење има БМИ, кој во многу студии е вклучен како маркер за предикција на морталитетот кај ХОББ²⁶⁵. Механизмот на нутритивна деплеција може да биде предизвикан од повеќе фактори како што се: системска инфламација, оксидативен стрес, енергетски дизбаланс, мускулна атрофија поради инактивност, хипогонадизам кај некои пациенти. Малнутрицијата се јавува како лош прогностички фактор за текот на болеста. Присутна е кај околу 20 - 35 % пациентите со ХОББ и многу почесто кај пациентите со емфизем. Околу 60 - 70% од вкупната енергетска потрошувачка е за потребите на базалниот метаболизам. Кај пациентите со ХОББ се јавува една посебна состојба на енергетски дизбаланс и хиперметаболна состојба предизвикана од повеќе причини и тоа: системско воспаление со промени во скелетната мускулатура, механички нарушувања кои водат до зголемена енергетска потрошувачка која не може да биде коригирана со исхраната. Вкупната потрошувачка на енергија кај пациентите со ХОББ е зголемена. Над предвидените вредности е зголемена и енергијата во мирување, која е потребна за дишната работа, и тоа за 15 - 20 %. Chamberlain et al.²⁶⁶ нашле намалување на сурфактантот, редукација на еластичните влакна во состав на белодробниот паренхим, многубројни механички промени поради губиток на контрактилните протеини, со променета структура на интеркосталните мускули и дијафрагмата кај пациенти со малнутриција. Во напреднат стадиум на ХОББ постои зголемена протеинска разградба, со активација на NF- κ B (Nuclear Faktor- κ B) убиквитин-протеозомален пат и апоптоза.²⁶⁷ Скелетната мускулна дисфункција е причина за намалување на вкупната дневна физичка активност и е ризик-фактор за зголемена инциденца на хоспитализации.

Кај пациентите со ХОББ постојат и промени во метаболизмот на липидите асоцирани со метаболен синдром (зголемено ниво на триглицериди, абдоминална обезност и дислипидемија).²⁶⁸ Кај пациентите со потежок степен на ХОББ се најдени зголемени нивоа на гликоза и намалена липолиза. Студиите укажуваат дека повеќето пациенти со ХОББ се потхранети со намалена FFM (Fat Free Mass).²⁶⁹

Примена на соодветна медикаментозна терапија кај ХОББ, одредени техники на дишење како и хируршка пулмонална волумен редукација може до некој степен да придонесат кон корекција на нарушената енергетска потрошувачка, преку подобрување на белодробната механика и намалување на хиперинфлацијата. Така ќе се

овозвозможи поголема концентрација на кислород да биде достапна за јаглехидратниот метаболизам, бидејќи подобрената белодробна механика ќе ја намали потребата од кислород неменета за дишната работа^{270, 271}.

Индексот на телесна маса во нашата студија беше значително повисок во групата со успешен ефект од третманот со НИВ, споредено со групата во која немаше успех од апликација на НИВ (27.82 ± 4.2 vs 21.12 ± 2.8 ; $p = 0.00006$). Познато е дека обезноста претставува ризик-фактор за опструктивна слип апнеја, кардиоваскуларни болести и инсулин резистенција, но во нашата студија се покажа дека нормална или зголемена телесна тежина е асоциран со намален морталитет при третман со НИВ и ја намалува потребата од инвазивна механичка вентилација.

Hutter et al.²⁷² во својата студија покажале дека групата на пациенти каде што е нотирен неуспех од третманот со НИВ имале просечен индекс на телесна маса од 23 kg/m^2 , што претставува релативно ниска вредност. Според Girodet и Raherison, преку постигнување на оптимален нутритивен статус кај пациентите со ХОББ може да се забави прогресијата на болеста и да се намали ризикот од ран морталитет²⁷³.

Причината за асоцираноста на неуспехот од третман со НИВ со нискиот БМИ сè уште не е доволно јасна. Потребни се понатамошни анализи кои ќе укажат на идеалниот режим на НИВ кој ќе биде најсоодветен за пациентите со понизок индекс на телесна маса.

Како последица на инфламација и неадекватен калоричен и протеински внес кај пациентите со ХОББ се јавува хипоалбуминемија.²⁷⁴ Нивото на серумските албумини е показател за присуство на малнутриција на пациентите со ХОББ. Ниското ниво на албумини е поврзано со развој на АРИ кај овие пациенти²⁷⁵. Серумските албумини се смета дека се протеини на акутно фазниот одговор и се асоцирани со хроничните болести со лоша прогноза²⁷⁶. Во нашата студија најдовме дека групата пациенти третирани со НИВ и контролната група несигнификантно се разликуваат во однос на вредностите на албумини на прием. Нормални вредности на албумини значајно почесто имаа пациентите третирани со НИВ споредено со пациентите на стандарден третман 31 (77.5 %) vs 27 (67.5 %) ($p = 0.3$). Беше нотирано и присуство на пониско ниво на серумски албумин во групата со неуспех од НИВ (2.52 ± 0.2) во споредба со успешната НИВ подгрупа (4.09 ± 0.4 , $t=11.01$, $^b p < 0.0001$). Morreti et al.²⁷⁷, во својата студија каде што се обработени ризик-факторите за неуспех од третманот со НИВ, не нашле поврзаност на ниското ниво на албумини со лошиот исход од НИВ. Но, неколку автори ја поддржуваат оваа релација, па, можно е, повеќе отколку целокупниот нутритивен статус албумините да ја одразуваат тежината на болеста, а со самото тоа и прогнозата кај критично болни пациенти.

Akyil et al.²⁷⁸, во студија во која вклучиле пациенти со ХОББ-егзацербација, третирани со НИВ, нашле дека значајни фактори за хоспиталниот морталитет се присутната леукоцитоза, понизокот хематокрит, пониското ниво на албумини на прием, понизкиот рН и повисокото ниво на PCO_2 по 24 часа од третманот со НИВ. Во

мултиваријантна анализа, добиените резултати биле во прилог на возраста и нивото на албумините кои биле најјаки предиктори за долготрајното преживување.

Слично на нив, Wildman²⁷⁹ и Sarcar²⁸⁰ констатирале дека леукоцитозата, анемијата и хипоалбуминемијата се фактори кои го детерминираат лошиот исход од третманот со НИВ, додека според Connors et al., значајни предиктори за хоспиталниот морталитет се БМИ, возраста, претходен функционален статус, конгестивната срцева слабост, ниското ниво на серумски албумини и *cog pulmonale*.

Присуството на хронични коморбидитетни состојби може да го искомплицира текот на акутната егзацербација на ХОББ и успехот од НИВ. Во студијата која ја спроведовме меѓу двете групи пациенти не се потврди сигнификантна разлика во однос на бројот на придружни коморбидитетни состојби ($p = 0.6$). Историја за придружни хронични заболувања имаа 72.5 % од испитаниците од двете групи, без регистрирана значајна разлика меѓу двете групи испитаници. Кај повеќе од половина пациенти од НИВ-групата и од КГ беа регистрирани две придружни хронични болести и тоа 51.61 % vs 58.62 %, додека кај 19.35 % vs 10.34 % регистриравме присуство на три коморбидитети.

Во однос на коморбидитетите присутни во групата третирана со НИВ, кај 67.74 % пациенти од успешната НИВ-група беа присутни коморбидитетни состојби и кај сите пациенти од неуспешната НИВ-група. Пациентите со неуспешен НИВ-третман почесто имаа 2, 3, и 4 коморбидитети. Разликата во дистрибуцијата на испитаници без и со коморбидитет, а во зависност од ефектот од третманот со неинвазивна вентилација не беше доволна за статистичка сигнификантност ($p = 0.08$). Несигнификантна разлика постоеше во однос на застапеноста на високиот притисок, дијабетес мелитус, обезност и депресија меѓу пациентите со и без ефект од третманот со НИВ, но КВБ и кахексија значајно почесто беа застапени кај пациентите со неуспех од третманот (77.78 % vs 16.13 %). Иако бројот на коморбидитети во групата со неуспех од НИВ беше поголем отколку успешната НИВ-група, предиктивната вредност на APACHE II во нашата студија беше слаб. Ова е во согласност со други студии според кои бројот на присутните коморбидитети не е сигнификантен предиктор за успехот од третман на пациентите со АЕХОББ²⁸¹.

Постојат лимитирани податоци за влијанието на коморбидитетните состојби врз исходот од третманот со НИВ. Мал број студии го земаат предвид потенцијалниот ефект на коморбидитетите врз исходот од третманот од НИВ. Scala et al.²⁸² покажале дека пациентите кај кои се присутни акутни или хронични нереспираторни коморбидитети имаат поголеми изгледи за неуспех на НИВ. Во студија на Ongel EA. et al.²⁸³ донесен е заклучок дека најчести коморбидитети кај ХОББ се кардиоваскуларните со застапеност на хипертензија, коронарна артериска болест и аритмија од 35 %, 14 % и 13 % соодветно. Кардиоваскуларни коморбидитетни болести во ЕИН особено придонесуваат за зголемување на морталитетот. Antoneli et al.²⁸⁴ дошле до сознание дека ризик-фактор за морталитет кај тешка АЕХОББ е десно вентрикуларна хипертрофија. Во нивната студија како најчест кардиоваскуларен коморбидитет се

јавува хипертензијата (42 %), додека аритмијата и коронарната артериска болест се застапени со 24 % и 22 % соодветно. Аритмијата и коронарната артериска болест биле два пати почесто застапени кај пациенти со неуспех од третманот. Констатирано е дека коронарната артериска болест го зголемува морталитетот во ЕИН за 2.9 пати, аритмијата за 2.7 пати, додека хипертензијата придонесува за 2.2 пати зголемување на морталитетот.

Според Divo et al.²⁸⁵, коморбидитетите кај ХОББ се независен ризик-фактор за смрт уште во фаза на стабилна болест. Тие во својата студија развиле коморбидитетен индекс на ризик (COTE) врз база на мултиваријантна анализа на коморбидитетите кои влијаат врз зголемување на морталитетот. Според нив, иако постојат бројни коморбидитети кои можат да се развијат кај ХОББ, мал број коморбидитети се независно асоцирани со морталитет. Зголемен COTE-индекс е асоциран со зголемен ризик од смрт.

Голема студија на Patil SP. et al.²⁸⁶, спроведена во САД, покажа дека присуство на повеќе коморбидитетни состојби, меѓу останатите варијабли, се независен ризик за морталитет. Досега, само во една студија²⁵³ е иследувано влијанието на акутните и хроничните коморбидитети врз успехот од третманот на НИВ кај пациентите со ХОББ, при што резултатите се во прилог на присуство на пневмонија на прием (во 45 %), како најзначајна детерминанта за зголемен морталитет кај овие пациенти. Според Ewig S.²⁸⁷, присуството на малнутриција, хипоалбуминемија и напредната возраст се фактори кои придонесуваат за неуспех на НИВ за 30 %.

Веќе споменавме дека обезноста како коморбидитет претставува ризик-фактор за зголемен морбидитет и морталитет во општата популација, но во случај на АРИ, обезноста нема значаен импакт врз морталитетот, така што кај оваа група на пациенти се јавува и подобар одговор од третманот со НИВ^{288, 289}, што се покажа и во нашата студија.

Во студијата која ја спроведовме не постоеше значајна разлика во вредностите за нивото на гликоза меѓу НИВ-групата и КГ ($p = 0.48$). Меѓутоа резултатите укажаа на сигнификантна разлика во нивото на гликоза на прием меѓу групата со успех (6.3 mmol/l) и групата со неуспех од НИВ-третманот (8.2 mmol/l, $p < 0.003$). Исто така, во групата со успешен НИВ-третман 6 испитаници беа со дијагностициран дијабет (19.35 %) за разлика од неуспешната НИВ-група каде што имаше само 1 (11.11, $p = 1.0$), односно претходна дијагноза на дијабет не беше асоцирана со неуспех од третманот.

Хипергликемијата е познат негативен прогностички маркер кај критично болните пациенти третирани во единиците за интензивна нега.²⁹⁰ Познато е дека хипергликемија на прием е почеста кај пациенти со доцен неуспех од третманот со НИВ, по 48 часа од прием. Хипергликемијата присутна кај акутно влошените пациенти на прием, патофизиолошки е асоцирана со покачување на нивото на проинфламаторните цитокини, глукокортикоидите и катехоламините, поврзано со периферната инсулинска резистенција и хепатичната глукозна продукција²⁹¹. Високото

ниво на интрацелуларна гликоза може да доведе до низа оштетувања на клеточно ниво, оштетувајќи ги нуклеинските киселини, клеточните мембрани, функцијата на митохондриите, преку продукција на реактивни кислородни радикали²⁹². Хипергликемијата доведува и до активација на проинфламаторни гени, нарушена леукоцитна функција, како и гликозилација на протеините²⁹³. Гликозуријата преку осмотската диуреза може да предизвика електролитен дисбаланс.

Во нашата студија се покажа дека хипергликемијата не беше асоцирана со земање кортикостероидна терапија пред прием, ниту со предходна дијагноза на дијабет. Во услови на изразен физиолошки стрес, покаченото ниво на гликоза на прием не можеме да го сметаме за коморбидитет туку е асоциран со присутната респираторна инфекција, со нарушената гасна размена и влошената функција на респираторниот систем, воопшто. Во нашата студија, Униваријантната логистичка регресивна анализа ја потврди и хипергликемијата на прием меѓу факторите кои се сигнификантно поврзани со неуспешен НИВ-третман..

Слично како и во нашата студија, Chacrabarti et al.²⁹⁴ покажале дека хипергликемија на прием е позитивно асоцирана со поголем неуспех од НИВ-третман кај пациенти со АЕХОББ. Хипергликемија била присутна кај 50 % од пациентите на прием, 18 % биле со предходно дијагностициран дијабет. Неуспех од третманот со НИВ се јавил кај 2 % од пациентите кај кои не била нотирана хипергликемија на прием, за разлика од 34 % од пациентите кај кои постоела хипергликемија на прием.

За разлика од нашата студија, во студијата на Parappil et al.²⁹⁵ во која кај 172 пациенти со АЕХОББ ја истражувале корелацијата меѓу дијабетес мелитус како коморбидитет кој бил присутен кај 39 испитаници и број на болнички денови, дошле до заклучок дека помал број на болнички денови и понизок mortalитет бил присутен кај пациентите кои немале придружна болест дијабетес мелитус за разлика од оние кај кои истата била присутна (6.5 дена и 4 % mortalитет вс 7.8 дена и 8 % mortalитет).

Burt et al.²⁹⁶ ја испитувале асоцијацијата на хипергликемија на прием и број на болнички денови кај 47 пациенти, а резултатите укажале дека за секој 18 mg/dl покачена гликоза бројот на болнички денови се зголемува за 10 % (21 час). Исто така подолг хоспитален престој бил асоциран и со повисоко средно дневно ниво на гликоза.

Baker et al.²⁹⁷, во студија со вклучени 284 испитаници заклучиле дека хипергликемијата на прием кај пациенти со АЕХОББ е независна од полот, возраста и присуство на дијабет. Констатирале асоцијација помеѓу хипергликемијата и бројот на болнички денови како и со mortalитетот. Пациентите биле поделени според нивото на гликемијата на 4 групи и тоа: гр. 1 < 108 mg/dl, гр. 2: 108 - 125 mg/dl, гр. 3: 126 - 160 mg/dl и гр. 4: > 160 mg/dl. Поголем број болнички денови и повисок mortalитет е регистриран во групите 3 и 4. Апсолутниот ризик за лош исход се зголемува за 15 % при секое покачување на гликемијата за 18 mg/dl.

Од нашата студија, како и од наведените, може да се заклучи дека хипергликемијата е асоцирана со лош исход од третманот кај пациенти со АЕХОББ, но

сè уште треба да се доразјаснат патофизиолошките механизми кои се во основата на ваквиот ефект.

Идентификација на клиничките карактеристики кои го предвидуваат mortalitetот е од значење за подобрување на ефикасноста на индивидуалниот третман на пациентите. Повеќе автори ја испитувале поврзаноста меѓу одредени биомаркери кои би можеле да бидат предиктори за исходот од третман кај пациенти со АЕХОББ. Така, иследувања се вршени во однос на нивото на CRP, IL-6, TNF-алфа, серумски амилоид-А и фибриноген, но не е успеано да се најде корелација со исходот од третманот. Stolz et al.²⁹⁸ покажале дека плазматскиот проендотелин и проадреномедулин се асоцирани со подолг болнички престој, но само проадреномедулинот е предиктор за mortalitetот.

Во студијата која ја спроведовме го одредувавме нивото на серумската мочна киселина како можен биомаркер за предикција на исходот од третманот со НИВ кај пациенти со АЕХОББ. По анализа на податоците утврдивме дека групата пациенти третирани со НИВ, како и групата медикаментозно третирани, несигнификантно се разликуваа во однос на вредностите на мочна киселина ($p = 0.089$). Но, двете групи пациенти со различен успех од НИВ-третманот, на прием имаа сигнификантно различни вредности на мочна киселина ($p = 0.00056$). Просечната вредност беше 6.81 ± 1.1 во групата со успешен НИВ-третман, и 8.6 ± 0.6 во групата со неуспешен третман. Униваријантната логистичка регресивна анализа, како фактор кој е сигнификантно поврзан со неуспешен НИВ-третман, ја потврди мочната киселина на прием (OR: 4 044, 95 % CI 1 676 – 9 761 $p = 0.002$). На тој начин се наметна потребата од посебен мониторинг кај овие пациенти за да се преземат навреме радикални мерки доколку се појават знаци кои ќе упатат на неуспех од НИВ-третманот.

Познато е дека серумската мочна киселина претставува деградациски продукт од пуриинскиот метаболизам. Пораст на нивото на мочната киселина може да се јави како последица на неколку механизми и тоа: во услови на хипоксија, деградацијата на пурините се зголемува преку зголемената ксантинска оксидазна активност. Ова е последица на зголемениот артериски пулмонален притисок кој води до зголемување на десно вентрикуларниот афтерлоуд²⁹⁹. Присуството на кардиоваскуларни коморбидитети³⁰⁰, како и системската инфламација исто така се поврзани со покачување на нивото на мочната киселина. Во услови на покачено ниво на мочна киселина може да се регистрира и покачено ниво на инфламаторни маркери (CRP и IL-6). Кај пациентите со ХОББ, под дејство на кислородна терапија доаѓа до значајно намалување на вредноста на мочната киселина³⁰¹. Според тоа мочната киселина може да биде ефикасен маркер за ткивна хипоксија. Серумскиот аденозин, кој претставува метаболит на пурините, е уште посензитивен биомаркер за ткивна хипоксија, но поради неговиот краток полуживот во плазмата, технички е неизводливо негово одредување³⁰².

Zhang X. et al.³⁰³ покажале дека серумската мочна киселина е асоцирана со повисок ран mortalitet кај пациенти со ХОББ и во униваријантна и во мултиваријантна

анализа. Во студијата вклучиле 34 пациенти со ХОББ со хиперурикемија и ги споредиле со 68 пациенти со ХОББ без хиперурикемија со слична возраст и пол. Покажале дека пациентите со хиперурикемија и ХОББ имале повисок ризик од mortalitet споредено со пациентите со нормоурикемија ($p = 0.005$).

Bartziokas et al.³⁰⁴ покажале дека високи нивоа на серумска мочна киселина се асоцирани со повисок ризик за акутна егзацербација на ХОББ и хоспитализации и се независен предиктор за 30-дневен mortalitet, но не и за едногодишниот mortalitet. Забележан е и поголем број болнички денови кај овие пациенти, како и почеста потреба од приеми во ЕИН и третман со НИВ. Кај пациенти кои се почести егзацербатори, како и оние со поизразена бронхоопструкција, нивоата на серумската мочна киселина биле повисоки.

Sato et al.³⁰⁵ го одредувале односот помеѓу серумската концентрација на мочна киселина и креатинин кај 91 пациент со ХОББ и покажаа дека истиот е сигурен маркер за прогноза кај овие пациенти. Според Garcia –Pachon et al.³⁰⁶, односот помеѓу серумската концентрација на мочна киселина и креатинин е асоциран со белодробната функција.

Одредување на серумската мочна киселина може да упати на ран интензивен менаџмент кај овие пациенти. Базирајќи се врз наодите од нашата студија, можеме да заклучиме дека серумската мочна киселина би можела да се земе како биомаркер во предвидување на исходот од НИВ-третманот, како дел од еден мултикомпонентен скор.

Кога да се прекине со НИВ и истата да се прогласи за неуспешна? Неуспехот во нашата студија беше дефиниран како влошување во клиничкиот статус, вклучувајќи ги следниве показатели: диспнеја, респираторна рата, срцева фреквенција, потење, агитација и влошување на ацидобазниот и/или хемодинамскиот статус, респираторен арест, аспирациона пневмонија, пневмоторакс, појава на екцесивно истекување на воздух од маската лик. Недостаток кај скоро сите спроведени клинички студии е фактот што критериумите за неуспех на НИВ не се строго дефинирани и повеќе се работа на клиничко искуство на тимот кој работи со НИВ. Доколку се заземе став дека ако по 1 час третман со НИВ не дојде до подобрување на ацидобазниот статус, ова ќе биде причина да се прогласи НИВ за неуспешен. Но, често се случува по одредени интервенции како што се: приспособување на параметрите на апаратот, промена на маската за НИВ итн., да се промени исходот од НИВ-третманот. Во текот на студијата се покажа дека доколку во тек на првите 1-2 часа не настапи подобрување на параметрите од ацидобазниот статус и виталните знаци, поголеми се можностите за неуспех на НИВ, така што овој наод претставува ефикасен предиктор за неуспех на НИВ.

Акутното влошување на ХОББ со хиперкапнија и ацидоза се покажа како погодна за третман со неинвазивна вентилација. Потребни се понатамошни студии кои би го прошириле индикационото подрачје на оваа процедура.

6. ЗАКЛУЧОЦИ

1. Неинвазивната позитивно притисочна вентилација претставува ефикасен и сигурен режим во третманот на пациентите со декомпензирана акутна егзацербација на ХОББ и може да се примени заедно со конвенционалната медицинска терапија.
2. Третманот со НИВ применет заедно со медикаментозната и кислородна терапија доведува до намалување на должината на хоспиталниот престој кај пациентите со АЕХОББ.
3. Неинвазивната вентилација претставува ефикасен модел во третманот на пациентите со АЕХОББ кој доведе до сигнификантно намалување на потребата за ЕТИ, намалување на компликациите и морталитетот кај овие пациенти.
4. НИВ овозможува рано отпочнување со вентилаторна поддршка, можност за интермитентна вентилација, без потреба за седација, со сочувана можност за комуникација на пациентот со медицинскиот персонал и фамилијата.
5. Употреба на НИВ доведе до брзо поправање на параметрите на ацидобазниот статус, редукција на диспнејата и намалување на дишната работа.
6. Во текот на шест месеци по АЕХОББ, кај пациентите третирани со НИВ се зголемува ратата на преживување, се намалува времето до првата АЕХОББ и се намалува инциденцата на нови хоспитални приеми.
7. Независни сигнификантни предиктори за неуспешен НИВ-третман на прием се: рН, РаСО₂ и GCS-скорот .
8. Хипергликемија на прием, заедно со покачено ниво на серумска мочна киселина, хипоалбуминемија и низок индекс на телесна маса е асоциран со повисока рата на неуспешен НИВ-третман, што може да упати на ран интензивен менаџмент кај овие пациенти.

7. АБСТРАКТ

Вовед: Неинвазивна вентилација (НИВ) претставува спроведување на механичка вентилаторна поддршка со употреба на техники кои не бараат ендотрахеална интубација. Со конвенционалната терапија се овозможува континуирана оксигенотерапија и третман на причините за егзацербација. Кај пациентите кај кои нема одговор на ваквиот третман се спроведува инвазивна механичка вентилација. Ендотрахеалната интубација е асоцирана со висок морбидитет и морталитет, како и голем број компликации.

Во Р. Македонија досега не се направени студии кои би го процениле успехот од третманот со НИВ. Ова е прва студија во Р. Македонија за увид во бенефитот од третманот со апарат за НИВ кај пациенти со акутна егзацербација на ХОББ. Ќе се дефинира местото на НИВ во терапијата на пациенти со ХОББ. Придонесот ќе биде голем во понатамошниот третман на пациентите во терминална фаза на ХОББ.

Цел:

1. Да се одреди ефектот од НИВ кај пациенти со респираторна слабост како последица на акутна егзацербација на ХОББ и да се увиди дали постои разлика во исходот од лекувањето со стандарден третман во споредба со стандарден третман и НИВ.
2. Да се определи хоспиталниот морталитет кај пациентите третирани со НИВ во споредба со пациентите третирани само со стандарден третман.
3. Да се одреди времетраењето на хоспитализацијата кај пациентите третирани со НИВ во споредба со пациентите третирани само со стандарден третман.
4. Да се проследи шестмесечно следење на пациентите од студијата по завршување на хоспиталното лекување (број на егзацербации, потреба од хоспитализација, времето на појава на прва егзацербација, времетраење на егзацербацијата).
5. Да се одредат показателите кои го предвидуваат исходот на болните со акутна респираторна слабост како последица на ХОББ.

Материјал и методи: Во текот на истражувањето кое ќе биде ретроспективно-проспективно, групно, споредбено и отворено ќе бидат вклучени 80 пациенти на возраст над 40 години, со ХОББ кои ќе бидат хоспитализирани на Клиниката за пулмологија и алергологија поради тешка егзацербација на болеста. Истите ќе бидат

поделени во две групи. Првата група од 40 пациенти ќе бидат третирани со НИВ и стандарден медикаментозен третман и втората група од 40 пациенти, кои ќе одбијат третман со НИВ, ќе бидат третирани со стандарден медикаментозен третман и кислородна терапија по пат на назална канила. Ќе се нотираат демографските податоци и анамнеза, физикален наод, индекс на телесна маса (BMI), спирометриско тестирање, ацидобазен статус, витални знаци, РТГ на бели дробови, микробиолошка анализа на спутум. Ќе се одреди APACHE II (acute physiology and chronich health evaluation) индекс, пополнување на прашалник за недостиг на здив eMRCD, визуелна аналогна скала (VAS) за мерење на степенот на диспнеја.

Очекувани резултати: Се очекува кај пациентите со акутна егзацербација на ХОББ, кај кои е применета НИВ, да се постигне значајно подобрување на ацидобазниот статус и редукција на потребата од ЕТИ, намалување на времетраењето на хоспитализацијата и намалување на морталитетот во споредба со контролната група. Се очекува продолжување на времето до првата следна егзацербација во групата на пациенти третирани со НИВ. Од студијата се очекува да ги дефинира показателите кои во текот на првите 48 часа од третманот ќе упатат на зголемен ризик од влошување на состојбата, како и рана предикција на смртен исход.

Клучни зборови: хронична опструктивна белодробна болест, неинвазивна вентилација, акутна респираторна инсуфициенција, акутна егзацербација

8. ABSTRACT

Introduction: Non-invasive ventilation (NIV) is conducting mechanical ventilatory support using techniques that do not require endotracheal intubation. Conventional therapy allows continuous oxygen therapy and treatment of causes of exacerbations. Patients who do not respond to this treatment are conducted to invasive mechanical ventilation. Endotracheal intubation is associated with high morbidity and mortality, as well as a number of complications.

There are not made studies so far in Macedonia that would assess the success of treatment with NIV. This is the first study in Macedonia for insight into the benefits of treatment with NIV in patients with acute exacerbation of COPD. With this study we will define the place of NIV in the treatment of patients with COPD. The contribution will be great in the subsequent treatment of patients in end-stage COPD.

Objective:

1. To determine the effect of NIV in patients with respiratory failure due to acute exacerbation of COPD and whether there is a difference in the outcome of treatment with standard treatment compared with standard treatment and NIV.
2. The hospital mortality in patients treated with NIV compared to patients treated with standard treatment.
3. The duration of hospitalization in patients treated with NIV compared to patients treated with standard treatment.
4. Six-month follow-up study of patients after completion of hospital treatment (number of exacerbations require hospitalization, time of occurrence of first exacerbations, length of exacerbations).
5. To identify indicators that predict the outcome of patients with acute respiratory failure due to COPD.

Material and Methods: During the research which will be retrospective-prospective, comparative, open-label, will involve 80 patients aged over 40 years with COPD which will be hospitalized at the Clinic of Pulmonology and Allergology due to severe exacerbation. They will be divided into two groups. The first group of 40 patients will be treated with NIV and standard drug treatment and the second group of 40 patients who will refused treatment with NIV will be treated with standard drug treatment and oxygen therapy. We will note the

demographic data and history of the disease, physical findings, body / mass index (BMI), spirometry test, acid base tests, vital signs, X-ray of the lungs, microbiological analysis of sputum. We will determine APACHE II index (acute physiology and chronic health evaluation), filling the questionnaire breathlessness – extended-Medical Research Council Dyspnea (e-MRCD) scale, visual analogue scale (VAS) for measuring the level of dyspnea.

Expected results: It is expected to achieve a significant improvement in acid-base status and reducing the need for ETI, reducing the duration of hospitalization and reduced mortality in patients with acute exacerbation of COPD in which NIV is applied, compared with the control group. It is expected the longer time to first exacerbation in the group of patients treated with NIV. It is expected the study to define the indicators during the first 48 hours of treatment which will have the increased risk of relapse and early prediction of death.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, non-invasive ventilation, acute respiratory insufficiency, acute exacerbation.

9. ИНДЕКС

ATS- American Thoracic Society

AVAPS- Average Volumen Assisted Pressure Support

APACHE – Acute Physiological and Chronoc Health Evaluation

АРИ- Акутна респираторна инсуфициенција

ВІРАР- Bilevel positive airway pressure

ВМІ- Body Mass Index

ВТЕ- Венски Тромбоембилизам

VAS- Визуелна аналогна скала

GCS- Glasgow Coma Score

GBD- Global Burden of Disease

GOLD- Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease

ГЕРБ- Гастроезофагеална рефлуксна болест

ЕРАР- Expiratory Possitive Airway Pressure

ЕИИ- Единица за интензивна нега

ERS- European Respiratory Society

e-MRCD- extend Medical Research Council Dispnea

ECLIPSE- Evaluation of COPD Longitudinallu to Identify Predictive Surrogate Endpoints

ICAM-1 – Intercellular Athesione mollecul -1

IL- Interleucin

LLN- Lower Limit of Normal

ІРАР- Inspiratory Possitive Airway Pressure

IMV – Intermittent Mandatory Ventilation

КГ- Контролна група

mMRC- modify Medical Research Council

НИВ- неинвазивна вентилација

OHS- Obesity Hypoventilation Syndrome

PEEP- Possitive End Expiratory Pressure

PEEPi- Possitive End Expiratory Pressure intrinsic

RR- Respiratory Rate

pCO₂-Парцијален притисок на кислород

pO₂- Парцијален притисок на јаглероден диоксид

SAPS II - Simplified Acute Physiology Score

SaO₂-Кислородна сатурација

PAV- Proportional Assisted Ventilation

PSV- Pressure Support Ventilation

FiO₂- Фракција на инспириран кислород

ФЕВ1- Форсиран експираторен волумен во прва секунда

ФВК- Форсиран вентилаторен капацитет

CFTR- Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator

CAT- COPD Assesment Test

CRP- C-Regulatory Protein

CPAP- Continuous Possitive Airway Pressure

CSV- Continuos Spontaneus Ventillation

CMV- Continuos Mandatory Ventillation

TNF α - Тумор некротичен фактор алфа

Va/Q- сооднос вентилација/перфузија

10. РЕФЕРЕНЦИ И ЛИТЕРАТУРА

¹ A thousand years of pulmonary medicine: good news and bad J.F. Murray

²Laënnec RTH. In: A treatise on the diseases of the chest, Forbes J, editor. London: T and G Underwood; 1821.

³On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer, Hutchinson J, *Med Chir Trans*. 1846; 29:137-252.

⁴Tiffeneau R, Pinelli AF. Air circulating and captive air in the exploration of the pulmonary function ventilation, *Paris Med*. 1947;133:624–8.

⁵Emphysema of the Lungs-II, Christie RV, *Br Med J*. 1944 Jan 29; 1(4334):143-6.

⁶Ciba Guest Symposium. Terminology, definitions, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax*. 1959;14:286–99.

⁷Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases, American Thoracic Society. Definitions and classification of chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1962;85:762–9.

⁸Briscoe WA, Nash ES. The slow space in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1965;121:706–22.

⁹ Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2015, 2017.

¹⁰Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-2128.

¹¹Murray CJ., Lopez AD., Black R., Global Burden of Disease 2005: call for collaborators *Lancet* 2007; 370:109-10.

¹² Mathers CD., Loncar D., Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030, *PLoS Med*. 2006;3:e442.

¹³Halbert RJ¹, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM, Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;28:523-32

¹⁴Mannino DM, Homa DM., Akinbami LJ., et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance, United States 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002; 51: 1-16

¹⁵Silverman EK., Weiss ST., Drazen JM. Et al., Gender related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2152-8.

¹⁶Sorheim IC., Johannessen A., Gulsvik A., Bakke PS. Gender differences in COPD are woman more susceptible to smoking effects than man *Thorax* 2010; 65: 480-5.

¹⁷Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182:693-718.

¹⁸ Vos T, Flaxman AD., Nghavi M., Lozano R et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases study 2010, *Lancet* 2012; 380:2163-96

- ¹⁹ Lindberg A, Jonsson AC, Ronmark E, Lundgren R, Larsson LG, Lundback B. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease according to BTS, ERS, GOLD and ATS criteria in relation to doctor's diagnosis, symptoms, age, gender, and smoking habits. *Respiration* 2005; 72: 471-9
- ²⁰ Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. 2004 Nov;9(4):458-65.
- ²¹ Menzes AM, Perez Padilla R, Jardim JR et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366:1875-81.
- ²² Schirnhofner L., Lamprecht B., Wollmer WM., et al. Results from the Burden of the Obstructive Lung Disease, *Chest* 2007;131: 29- 36.
- ²³ Petty TL. The history of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006; 1: 3-14
- ²⁴ Lundback B, Lindberg A, Lindstrom M, Ronmark E, Jonsson AC, Jonsson E, Larsson LG, Andersson S, Sandstrom T, Larsson K. Not 15 but 50% of smokers develop COPD?--Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med* 2003; 97: 115-22.
- ²⁵ Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532-55
- ²⁶ Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; 365: 2225-36
- ²⁷ Baraldo S, Turato G, Saetta M. Pathophysiology of the small airways in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2012; 84: 89-97
- ²⁸ Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 709-21
- ²⁹ Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, et al. MMP 12, Lung function, and COPD in high risk populations, *N Engl J Med* 2009; 361:2599-608
- ³⁰ . Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, Maestrelli P, Ciaccia A, Fabbri LM. CD81 T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:822-826.
- ³¹ Peinado VI, Barber 'a JA, Abate P, Ram'irez J, Roca J, Santos S, Rodriguez-Roisin R. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1605-1611
- ³² Rodriguez-Roisin R, MacNee W. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 1998;3:107-126.
- ³³ O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD81 T lymphocytes with FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:852-857
- ³⁴ Repine JE, Bast A, Lankhorst I; Oxidative Stress Study Group. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:341-357
- ³⁵ Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359: 2355-2365.
- ³⁶ . Tzortzaki EG, Siafakas NM. A hypothesis for the initiation of COPD. *Eur Respir J* 2009;34:310-315
- ³⁷ Rab A, Rowe SM, Raju SV, Bebok Z, Matalon S, Collawn JF. Cigarette smoke and CFTR: implications in the pathogenesis of COPD. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013;305:L530-L541

-
- ³⁸ Yang Q, Underwood MJ, Hsin MK, Liu XC, He GW. Dysfunction of pulmonary vascular endothelium in chronic obstructive pulmonary disease: basic considerations for future drug development. *Curr Drug Metab* 2008;9:661–667.
- ³⁹ Malhotra D., Thimmulappa R., NavasAcien A., et al. Decline in NRF2 regulated antioxidants in COPD lungs due to loss of its positive regulator, DJ-1, *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 592-604.
- ⁴⁰ Barnes PJ., Shapiro SD., Pauwels RA., Chronic obstructive pulmonary disease, molecular and cellular mechanisms, *EuRespir J* 2003; 22: 672-88.
- ⁴¹ Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 709-21
- ⁴² Van der Molen T. Co-morbidities of COPD in primary care: frequency, relation to COPD, and treatment consequences. *Prim Care Respir J* 2010; 19: 326-34
- ⁴³ O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:770–777.
- ⁴⁴ Hogg JC., Chu F., Utokapar CH., et al. The nature of small-airway obstruction in COPD *N Engl J Med* 2004; 350: 2645-53
- ⁴⁵ Rodriguez-Roisin R., Drakulovic M., Rodriguez DA et al. Ventilation-perfusion imbalance and the chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol* 2009;106:1902-8.
- ⁴⁶ Dos Santos Yamaguti WP, Paulin E, Shibao S, Chammas MC, Salge JM, Ribeiro M, Cukier A, Carvalho CR. Air trapping: The major factor limiting diaphragm mobility in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respirology* 2008; 13: 138-44
- ⁴⁷ Calverley PM, Koulouris NG. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. *Eur Respir J* 2005; 25: 186-99
- ⁴⁸ Celli BR, MacNee W, Agusti A, Anzueto A, Berg B, Buist AS, Calverley PMA, Chavannes N, Dillard T, Fahy B, et al.; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23: 932–946.
- ⁴⁹ Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347–365
- ⁵⁰ Cerveri I, Corsico AG, Accordini S, Niniano R, Ansaldo E, Antó JM, Kunzli N, Janson C, Sunyer J, Jarvis D, et al. Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC ,70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax* 2008;63:1040–1045
- ⁵¹ Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Mørkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002;20:1117–1122.
- ⁵² Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ, Brusasco V, Burge PS, Calverley PM, Celli BR, Jones PW, Mahler DA, Make B, Miravittles M, Page CP, Palange P, Parr D, Pistolesi M, Rennard SI, Rutten-van Molken MP, Stockley R, Sullivan SD, Wedzicha JA, Wouters EF. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 2008; 31: 416-69
- ⁵³ Lange P, Marott JL, Vestbo J, Olsen KR, Ingebrigtsen TS, Dahl M, Nordestgaard BG. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:975–981.
- ⁵⁴ Soriano JB, Alfageme I, Almagro P, Casanova C, Esteban C, Soler-Cataluña JJ, de Torres JP, Martinez-Camblor P, Miravittles M, Celli BR, et al. Distribution and prognostic validity

of the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease grading classification. *Chest* 2013;143: 694–702.

⁵⁵ Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Crim C, et al.; ECLIPSE Investigators. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011;365:1184–1192

⁵⁶ Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847–852.

⁵⁷ Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2013; 309: 2353-61

⁵⁹ Pinto-Plata V, Casanova C, Mullerova H, de Torres JP, Corado H, Varo N, Cordoba E, Zeineldine S, Paz H, Baz R, Divo M, Cortopassi F, Celli BR. Inflammatory and repair serum biomarker pattern: association to clinical outcomes in COPD. *Respir Res* 2012; 13: 71.

⁶⁰ . Marin JM, Alfageme I, Almagro P, Casanova C, Esteban C, Soler-Cataluña JJ, de Torres JP, Martínez-Camblor P, Miravittles M, Celli BR, et al. Multicomponent indices to predict survival in COPD: the COCOMICS study. *Eur Respir J* 2013;42: 323–332.

⁶¹ Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med* 2009;103:692–699.

⁶² Cote CG, Pinto-Plata VM, Marin JM, Nekach H, Dordelly LJ, Celli BR. The modified BODE index: validation with mortality in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:1269–1274.

⁶³ Celli BR, Locantore N, Yates J, Tal-Singer R, Miller BE, Bakke P, Calverley P, Coxson H, Crim C, Edwards LD, et al.; ECLIPSE Investigators. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1065–1072.

⁶⁴ Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, ter Riet G, Antó JM, Agustí AG, Gómez FP, Rodríguez-Roisín R, Moons KG, Kessels AG, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009;374: 704–711.

⁶⁵ Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, Kida K, Dickson-Spillmann M, Harding S, Wedzicha JA, Price D, Hyland ME. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:1189–1195.

⁶⁶ Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, Boixeda R, Alonso-Ortiz MB, Barreiro B, Díez-Manglano J, Murio C, Heredia JL; Working Group on COPD, Spanish Society of Internal Medicine. Short- and medium-term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation: the CODEX index. *Chest* 2014;145:972–980.

⁶⁷ Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, Fabbri LM, Goldin JG, Jones PW, Macnee W, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:598–604

⁶⁸ Burgel PR, Paillasseur JL, Caillaud D, et al. Initiatives BPCO Scientific Committee. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analysis. *Eur Respir J*. 2010; 36:531-539.

⁶⁹ Burgel PR, Paillasseur JL, Roche N., Identification of clinical phenotypes using cluster analysis in COPD patients with multiple comorbidities. *Biomed Res Int* 2014; 2014:420134

- ⁷⁰ Burgel PR., Sethi S., Kim V. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. Past, present and future. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; pp289-290
- ⁷¹ Celli BR., Decramer M., Wedzicha JA et al. An official ATS/ERS statement: research questions in COPD, *Amer J of Resp Crit Care Med* 2015;24: 159-172.
- ⁷² Celli BR., Barnes PJ, Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, *Eur Respir J* 2007;29:1224-38.
- ⁷³ Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117:398S-401S.
- ⁷⁴ Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106(2): 196–204.
- ⁷⁵ Garcia-Aymerich J, Farrero E, Fe'lez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Anto' JM; Estudi del Factors de Risc d'Aguditzacio de la MPOC investigators. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003;58(2):100–105.
- ⁷⁶ Bhowmik A, Seemungal TAR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000;55(2):114–200.
- ⁷⁷ Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003; 41: 46s-53s.
- ⁷⁸ Okubadejo AA, O'Shea L, Jones PW, Wedzicha JA. Home assessment of activities of daily living in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease on long term oxygen therapy. *Eur Respir J* 1997;10(7):1572–1575.
- ⁷⁹ Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5 Pt 1):1418–1422.
- ⁸⁰ Spencer S, Jones PW. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax*. 2003;58(7):589–593
- ⁸¹ Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418–1422.
- ⁸² Spenser S, Carlverey PM, Burge PS., Jones PW., Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD, *Eur Respir J* 2004;23: 698-702.
- ⁸³ Mushlin AI, Black ER, Connolly CA, et al. The necessary length of hospital stay for chronic pulmonary disease. *JAMA* 1991; 266:80-83.
- ⁸⁴ Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995;274: 1852-1857
- ⁸⁵ Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters EFM. Mortality and mortality-related factors after hospitalisation for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003;124:459–67
- ⁸⁶ Traves SL, Culpitt SV, Russell RE, et al. Increased levels of the chemokine GROalpha and MCP-1 in sputum samples from patients with COPD. *Thorax* 2002;57:590–5.
- ⁸⁷ Rutgers SR, Timens W, Kaufmann HF, et al. Comparison of induced sputum with bronchial wash, bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies in COPD. *Eur Respir J* 2000;15:109–15
- ⁸⁸ Roland M, Bhowmik A, Sapsford RJ, et al. Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:30–5.
- ⁸⁹ Bhowmik A, Seemungal TAR, Sapsford RJ. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD. *Thorax* 2000;55:114–20.
- ⁹⁰ . Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations. 2: Aetiology. *Thorax* 2006;61:250- 258.

-
- ⁹¹ Monso E, Ruiz J, Manterola J, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease: a study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1316–20. 56 Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, et al. Characterisation of distal bronchial
- ⁹² Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1498–505.
- ⁹³ Adler KB, Hendly DD, Davis GS. Bacteria associated with obstructive pulmonary disease elaborate extracellular products that stimulate mucin secretion by explants of guinea pig airways. *Am J Pathol* 1986;125:501–14.
- ⁹⁴ Read RC, Wilson R, Rutman A, et al. Interaction of nontypable *Haemophilus influenzae* with human respiratory mucosa in vitro. *J Infect Dis* 1991;163:549–58
- ⁹⁵ . Seemungal TAR, Harper -Owen R, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000; 16(4):677–683.
- ⁹⁶ . Greenberg SB, Allen M, Wilson J, Atmar RL. Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary disease *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(1):167–173.
- ⁹⁷ . Seemungal TAR, Harper -Owen R, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000; 16(4):677–683.
- ⁹⁸ Wedzicha JA, Seemungal TAR, MacCallum PK, Paul EA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000;84(2): 210–215.
- ⁹⁹ Lieberman D, Lieberman D, Yaakov BM, et al. Infectious etiologies in acute exacerbations of COPD. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;40:95–102.
- ¹⁰⁰ Sunyer J, Sa´ez M, Murillo C, Castellsague J, Mart´ınez F, Anto´ JM. Air pollution and emergency room admissions for chronic obstructive pulmonary disease: a 5-year study. *Am J Epidemiol* 1993;137:701–705.
- ¹⁰¹ Anderson HR, Spix C, Medina S, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J* 1997;10:1064–71.
- ¹⁰² Gerritsen WB, Asin J, Zanen P, et al. Markers of inflammation and oxidative stress in exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med* 2005;99:84–90.
- ¹⁰³ Spencer S, Calverley PMA, Burge S, Jones PW, ISOLDE Study Group. Health status deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:122–8.
- ¹⁰⁴ Hodgev VA, Kostianev SS, Torosian AA, et al. Long-term changes in dyspnea, lung function and exercise capacity in COPD patients. *Folia Med* 2004;46:12–7.
- ¹⁰⁵ Rodriguez-Roisin R, Soriano JB. Chronic obstructive pulmonary disease with lung cancer and/or cardiovascular disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 842-7
- ¹⁰⁶ McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD, operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 62(5), 411–415 (2007).
- ¹⁰⁷ Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 8–11
- ¹⁰⁸ Palange P, Testa U, Huertas A, et al. Circulating haemopoietic and endothelial progenitor cells are decreased in COPD. *Eur Respir J* 2006; 27: 529–541.

-
- ¹⁰⁹ Vaidyula VR, Criner GJ, Grabianowski C, et al. Circulating tissue factor procoagulant activity is elevated in stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thromb Res* 2009; 124: 259–261.
- ¹¹⁰ Gunen H, Gulbas G, In E, et al. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2010; 35: 1243–1248.
- ¹¹¹ MacNee W, Maclay J, McAllister D. Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 824–833.
- ¹¹² Patel AR, Donaldson GC, Mackay AJ, Wedzicha JA, Hurst JR. The impact of ischemic heart disease on symptoms, health status, and exacerbations in patients with COPD. *Chest*. 2012;141(4):851-857.
- ¹¹³ Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(2):155-161.
- ¹¹⁴ Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 128(4), 2099–2107 (2005).
- ¹¹⁵ Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur. Respir. J.* 21(6), 1012–1016 (2003).
- ¹¹⁶ Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 32(4), 962–969 (2008).
- ¹¹⁷ Leone N, Courbon D, Thomas F, et al. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179(6):509-516.
- ¹¹⁸ Chakrabarti B, Angus RM, Agarwal S, Lane S, Calverley PMA. Hyperglycaemia as a predictor of outcome during non-invasive ventilation in decompensated COPD. *Thorax* 64(10), 857–862 (2009).
- ¹¹⁹ Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, et al. Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and comorbidity. *Respir Res*. 2006; 7:109.
- ¹²⁰ Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the Towards a Revolution in COPD Health study. *Chest*. 2009; 136(6):1456-1465.
- ¹²¹ Vestbo J, Prescott E, Almdal T. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173(1):79-83.
- ¹²² Krachman S, Minai OA, Scharf SM. Sleep abnormalities and treatment in emphysema. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5(4):536-542.
- ¹²³ Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea, the overlap syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 182(3), 325–331 (2010).
- ¹²⁴ Hanania NA, Müllerova H, Locantore NW et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 183(5), 604–611 (2011).
- ¹²⁵ Quint JK, Baghai-Ravary R, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between depression and exacerbations in COPD. *Eur. Respir. J.* 32(1), 53–60 (2008).
- ¹²⁶ Tsai TY, Livneh H, Lu MC, Tsai PY, Chen PC, Sung FC. Increased risk and related factors of depression among patients with COPD: a population-based cohort study. *BMC Public Health*. 2013;13:976.
- ¹²⁷ Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, et al. A randomized, single-blind study of lansoprazole for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in older patients. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(8):1453-1457.

- ¹²⁸ Patel Anant RC., Hurst JR., Extrapulmonary comorbidities in COPD: state of the art, *Expert Rev. Respir. Med.* 5(5), 647-662 (2011).
- ¹²⁹ Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, et al. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; 29: 923–929.
- ¹³⁰ Tanner H, Moschovitis G, Kuster GM, et al. The prevalence of anemia in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2002; 86: 115–121.
- ¹³¹ Chambellan A, Chailleux E, Similowski T. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 2005; 128: 1201–1208.
- ¹³² British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS guideline (2002) Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 57:192–211
- ¹³³ 7. Drinker PA, McKhann CF III. The iron lung: first practical means of respiratory support. *JAMA* 1986;55:1476-1480.
- ¹³⁴ Barr M. The iron lung: a polio patient's story. *J R Soc Med.* 2010;103:256–9
- ¹³⁵ Lassen HCA. Management of life-threatening poliomyelitis. Edinburgh: E&S Livingstone; 1956.
- ¹³⁶ . Goldberg AI, Faure EAM. Home care for life-supported persons in England. The Responaut program. *Chest.* 1984;86:910–4.
- ¹³⁷ Gilmartin ME. Long-term mechanical ventilation outsider the hospital. In: Pierson DJ, Kacmarek RM, editors. Foundations of respiratory care. New York: Churchill Livingstone; 1992. p. 1185–204
- ¹³⁸ Murray JF. Review of the state of the art in intermittent positive pressure breathing therapy. *Am Rev Respir Dis* 1974;110(6 Pt 2): 193-199.
- ¹³⁹ Conference on the scientific basis of respiratory therapy. *Am Rev Respir Dis* 1974;110(6 Pt 2):1-204
- ¹⁴⁰ Sullivan CE, Berthon-Jones M, Issa FG, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nose. *Lancet* 1981;1(8225):862-865.
- ¹⁴¹ Kerby GR, Mayer LS, Pingleton SK. Nocturnal positive-pressure ventilation via nasal mask. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(3):738- 740
- ¹⁴² Ellis ER, Bye PTP, Bruderer JW, Sullivan CE. Treatment of respiratory failure during sleep in patients with neuromuscular disease: positive-pressure ventilation through a nose mask. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(1):148-152
- ¹⁴³ Meduri GU, Conoscenti CC, Menashe P, Nair S. Noninvasive face mask ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest* 1989;95(4):865-870
- ¹⁴⁴ Ambrosino N, Vagheggin G. Noninvasive positive pressure ventilation in the acute care setting: where are we? *Eur Respir J* 2008; 31(4):874-886
- ¹⁴⁵ Masa JF, Celli BR, Badouin N. The obesity hypoventilation syndrome can be treated with noninvasive ventilation. *Chest.* 2001;119:1102–7.
- ¹⁴⁶ American Thoracic Society. International consensus conferences in intensive care medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:283–91
- ¹⁴⁷ Garpestad E, Brennan J, Hill NS. Noninvasive ventilation for critical care. *Chest.* 2007;132:711–20.
- ¹⁴⁸ Keenan SP, Sinuff T, Burns KE, Muscedere J, Kutsogiannis J, Mehta S, et al., Canadian Critical Care Trials Group/Canadian Critical Care Society Noninvasive Ventilation Guidelines Group. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ.* 2011 22:195–214.
- ¹⁴⁹ Smith TC, Marini JJ. Impact of PEEP on lung mechanics and work of breathing in severe airflow obstruction. *J Appl Physiol* 1988;65:1488–1499.

-
- ¹⁵⁰ Ranieri VM, Mascia L, Petruzzelli V. Inspiratory effort and measurement of dynamic intrinsic PEEP in COPD patients: effects of ventilator triggering systems. *Intensive Care Med* 1995;21:896–903.
- ¹⁵¹ Orozco-Levi M, Lloreta J, Minguella J, et al. Injury of the human diaphragm associated with exertion and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1734–9
- ¹⁵² 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;149:1069–76.
- ¹⁵³ Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:185
- ¹⁵⁴ Suter PM, Fairley HB, Isenberg MD. Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med* 1975;292(6):284–289
- ¹⁵⁵ Kallet RH, Campbell AR, Dicker RA, Katz JA, Mackersie RC. The effects of tidal volume demand on work of breathing during lungprotective ventilation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006;34(1):8–14
- ¹⁵⁶ Ambrosino N, Vaghegini G. Noninvasive positive pressure ventilation in the acute care setting: where are we? *Eur Respir J* 2008; 31:874–886.
- ¹⁵⁷ Hill NS, Brennan J, Garpestad E, Nava S. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2007; 35:2402–2407.
- ¹⁵⁸ Nava S, Hill N (2009 July 18) Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet* 374(9685):250–259
- ¹⁵⁹ Ozsancak A, D'Ambrosio C, Hill NS (2008 May) Nocturnal noninvasive ventilation. *Chest* 133(5):1275–1286
- ¹⁶⁰ Scala R, Naldi M (2008 Aug) Ventilators for noninvasive ventilation to treat acute respiratory failure. *Respir Care* 53(8):1054–1080
- ¹⁶¹ Chatburn RL. Classification of ventilator modes: update and proposal for implementation. *Respir Care* 2007; 52(3): 301–323.
- ¹⁶² Chatburn RL. Which ventilators and modes can be used to deliver noninvasive ventilation? *Respir Care* 2009;54(1):85–99.
- ¹⁶³ Benzer H (1988) Ventilatory support by intermittent changes in PEEP levels. 4th European Congress on Intensive Care Medicine. Baveno-Stresa
- ¹⁶⁴ Appendini I, 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;149:1069–76.
- ¹⁶⁵ Ferguson GT and Gilmartin M CO₂ rebreathing during BiPAP ventilator assistance *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1126–1135.
- ¹⁶⁶ 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.
- ¹⁶⁷ Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326:185.
- ¹⁶⁸ Elliot MW and Simonds AK Nocturnal assisted ventilation using bi-level positive airway pressure: the effect of expiratory positive airway pressure. *Eur Respir J* 1995;8:436–440

- ¹⁶⁹ Ambrosino N., Nava S., Torbicki A et al. Haemodynamic effects of pressure support and PEEP ventilation by nasal route in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1993;48:523-528
- ¹⁷⁰ Strohl KP, Redline S. Nasal CPAP therapy, upper airway muscle activation, and obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:555–558.
- ¹⁷¹ Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome [published online ahead of print April 8, 2010]. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:325–331. doi:10.1164/rccm.200912-1869OC
- ¹⁶¹ Banerjee D, Yee BJ, Piper AJ, Zwillich CW, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: hypoxemia during continuous positive airway pressure. *Chest* 2007; 131:1678–1684.
- ¹⁶² Naughton MT, Rahman MA, Hara K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1995; 91:1725–1731.
- ¹⁷⁴ M. Younes., Proportional assist ventilation, a new approach to ventilator support. Theory, *Am. Rev. Respir. Dis.* 145(1) (1992)114-120
- ¹⁷⁵ Varelmann D, Wrigge H, Zinserling J, Muders T, Hering R, Putensen C. Proportional-assist versus pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure: cardiorespiratory responses to artificially increased ventilatory demand. *Crit Care Med* 2005;33(9):1968-1975.
- ¹⁷⁶ E. Kondili., G. Prinianakis., C. Alexopoulou., et al. Respiratory load compensation during mechanical ventilation-proportional assist ventilation with load adjustable gain factors versus pressure support, *Intensive Care Med.* 32 (5) (2006) 692-699.
- ¹⁷⁷ Storre JH., Seuthe B., Fiechter R et al. Average volume assured pressure support ventilation in obesity hypoventilation. A randomized crossover trial. *Chest* 2006; 130:815-821.
- ¹⁷⁸ Tsuboi T, Ohi M, Kita H, Otsuka N, Hirata H, Noguchi T, et al. The efficacy of a custom-fabricated nasal mask on gas exchange during nasal intermittent positive pressure. *Eur Respir J* 1999;13(1):152- 156.
- ¹⁷⁹ McDermott I, Bach JR, Parker C, Sortor S. Custom fabricated interfaces for intermittent positive pressure ventilation. *Int J Prosthodont* 1989;2(93):224-233.
- ¹⁸⁰ Meduri GU, Spencer SE. Noninvasive mechanical ventilation in the acute setting. Technical aspects, monitoring and choice of interface. *Eur Respir Mon* 2001;16:106-124.
- ¹⁸¹ Prinianakis G, Delmastro M, Carlucci A, et al. Effect of varying the pressurisation rate during noninvasive pressure support ventilation. *Eur Respir J* 2004; 23: 314–320
- ¹⁸² Kwok H, McCormack J, Cece R, et al. Controlled trial of oronasal versus nasal mask ventilation in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2003; 31: 468–473.
- ¹⁸³ . Girault C, Briel A, Benichou J, et al. Interface strategy during noninvasive positive pressure ventilation for hypercapnic acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2009; 37: 124–131.
- ¹⁸⁴ Chacur FH, Vilella Felipe LM, Fernandes CG, Lazzarini LC. The total face mask is more comfortable than the oronasal mask in noninvasive ventilation but is not associated with improved outcome. *Respiration* 2011;82(5):426-430.
- ¹⁸⁵ Tuggey JM, Delmastro M, Elliott MW. The effect of mouth leak and humidification during nasal noninvasive ventilation. *Respir Med* 2007; 101: 1874–1879.

-
- ¹⁸⁶ François Lellouche Laurent Brochard, Effect of the humidification device on the work of breathing during non-invasive ventilation. *ICM* 2002, 28
- ¹⁸⁷ Jaber S, Chanques G, Matecki S, Ramonatxo M, Souche B, Perrigault PF, Eledjam JJ. Comparison of the effects of heat and moisture exchangers and heated humidifiers on ventilation and gas exchange during non-invasive ventilation. *Intensive Care Med* 2002;28(11): 1590-1594.
- ¹⁸⁸ Crane SD, Elliot MW, Gilligan P, et al; Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema: A multicenter randomized trial; *Am Journal Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1432-1437
- ¹⁸⁹ Brill AK., How to avoid interface problems in acute noninvasive ventilation, *Breathe* 2014 10: 230-242;
- ¹⁹⁰ Develin JW., Nava S., et al. Survey of sedation practices during noninvasive positive-pressure ventilation to treat acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2007; 25: 2298-2302.
- ¹⁹¹ Crimi C, Noto A, Princi P, Esquinas A, Nava S. A European survey of noninvasive ventilation practices. *Eur Respir J*. 2010;36:362–369.
- ¹⁹² Hudson LD., Survival data in patients with acute and chronic lung disease requiring mechanical ventilation *AmRevRespir Dis* 1989;140:S19-S24.
- ¹⁹³ Torres A., Aznar R., Gatell JM. Incidence, risks and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients . *AmRevRespir Dis* 1990;142:523-528.
- ¹⁹⁴ Fagon JY., Chastre J., Hance A. et al. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients
- ¹⁹⁵ Brochard L., Mancebo J., Wisocki M. et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic pulmonary disease *N Engl J Med* 1995; 333; 817- 822.
- ¹⁹⁶ Celikel T., Sungur M., Ceyhan Bea., Comparison of noninvasive positive pressure with standard medical therapy with hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1998;114:1636-1642.
- ¹⁹⁷ Plant PK., Owen JL. and Elliot MW Early use of noninvasive ventilation for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomized controlled trial *Lancet* 2000; 355;1931-1935.
- ¹⁹⁸ Carlucci A, Richard JC, Wysocki M, Lepage E, Brochard L: Noninvasive versus conventional mechanical ventilation. An epidemiologic survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163:874–880.
- ¹⁹⁹ Soo Hoo GW, Santiago S, Williams AJ: Nasal mechanical ventilation for hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: determinants of success and failure. *Crit Care Med* 1994, 22:1253–1261
- ²⁰⁰ International Consensus Conferences: Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute Respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163:283–291.
- ²⁰¹ British Thoracic Society Standards of Care Committee: Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002, 57:192–211.
- ²⁰² Vargas F, Bui HN, Boyer A, Salmi LR, Gbikpi-Benissan G, Guenard H, Gruson D, Hilbert G: Intrapulmonary percussive ventilation in acute exacerbations of COPD patients with mild respiratory acidosis: a randomized controlled trial [ISRCTN17802078]. *Crit Care* 2005, 9:R382–R389.
- ²⁰³ Nava S, Barbarito N, Piaggi G, De Mattia E, Cirio S: Physiological response to intrapulmonary percussive ventilation in stable COPD patients. *Respir Med* 2006, 100:1526–1533.

-
- ²⁰⁴ Antonaglia V, Lucangelo U, Zin WA, Peratoner A, De Simoni L, Capitanio G, Pascotto S, Gullo A: Intrapulmonary percussive ventilation improves the outcome of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease using a helmet. *Crit Care Med* 2006, 34:2940–2945.
- ²⁰⁵ . Cracco C, Fartoukh M, Prodanovic H, Azoulay E, Chenivresse C, Lorut C, Beduneau G, Bui HN, Taille C, Brochard L, Demoule A, Maitre B: Safety of performing fiberoptic bronchoscopy in critically ill hypoxemic patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2013, 39:45–52
- ²⁰⁶ Keenan SP, Sinuff T, Cook D, Hill N. Which patients with acute exacerbation of COPD benefit from noninvasive positive pressure ventilation? *Ann Intern Med* 2003;138:861–70.
- ²⁰⁷ American Thoracic Society, European Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine and Societe de Reanimation de Langue Francaise. International Consensus Conference in Intensive Care Medicine: positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:281–91.
- ²⁰⁸ Scala R, Nava S, Conti G, Antonelli M, Naldi M, Archinucci I, Coniglio G, Hill NS: Noninvasive versus conventional ventilation to treat hypercapnic encephalopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 2007, 33:2101–2108.
- ²⁰⁹ Gonzalez Diaz G, Carrillo Alcaraz A, Pardo Talavera JC, Jara Perez P, Esquinas Rodriguez A, Garca Cordoba F, Hill NS: Noninvasive positive-pressure ventilation to treat hypercapnic coma secondary to respiratory failure. *Chest* 2005, 127:952–960.
- ²¹⁰ Benhamou D, Girault C, Faure C, et al. Nasal mask ventilation in acute respiratory failure. *Chest* 1992;102:912–7.
- ²¹¹ Soo Hoo GW, Santiago S, Williams AJ. Nasal mechanical ventilation for hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: determinants of success and failure. *Crit Care Med* 1994;22:1253–61
- ²¹² Devlin JW, Nava S, Fong JJ, Bahhady I, Hill NS: Survey of sedation practices during noninvasive positive-pressure ventilation to treat acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2007, 35:2298–2302.
- ²¹³ Rocco M, Conti G, Alessandri E, Morelli A, Spadetta G, Laderchi A, Di Santo C, Francavilla S, Pietropaoli P: Rescue treatment for noninvasive ventilation failure due to interface intolerance with remifentanyl analgo-sedation: a pilot study. *Intensive Care Med* 2010, 36:2060–2065.
- ²¹⁴ Constantin JM, Schneider E, Cayot-Constantin S, Guerin R, Bannier F, Futier E, Bazin JE: Remifentanyl-based sedation to treat noninvasive ventilation failure: a preliminary study. *Intensive Care Med* 2007, 33:82–87
- ²¹⁵ Devlin JW, Nava S, Fong JJ, Bahhady I, Hill NS: Survey of sedation practices during noninvasive positive-pressure ventilation to treat acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2007, 35:2298–2302
- ²¹⁶ Schettino GP, Tucci R, Sousa R, Barbas V, Amato P, Carvalho R. Mask mechanics and leak dynamics during noninvasive pressure support ventilation: a bench study. *Intensive Care Med* 2001;27(12): 1887-1891.
- ²¹⁷ Gregoret C, Confalonieri M, Navalesi P, Squadrone V, Frigerio P, Beltrame F, et al. Evaluation of patient skin breakdown and comfort with a new face mask for non-invasive ventilation: a multi-center study. *Intensive Care Med* 2002;28(3):278-284.
- ²¹⁸ Bach JR, Sotor SM, Saporito LR. Interfaces for non-invasive intermittent positive pressure ventilatory support in North America. *Eur Respir Rev* 1993;253-259.
- ²¹⁹ Meduri GU, Spencer SE. Noninvasive mechanical ventilation in the acute setting. Technical aspects, monitoring and choice of interface. *Eur Respir Mon* 2001;16:106-124.

- ²²⁰ Ambrosino N. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure. *Eur Respir J* 1996; 9: 795–807.
- ²²¹ 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: 721–728.
- ²²² Lemyze M, Mallat J, Nigeon O, et al. Rescue therapy by switching to total face mask after failure of face mask-delivered noninvasive ventilation in do-notintubate patients in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2013; 41: 481–488.
- ²²³ Apold J, Rydrych D. Preventing device-related pressure ulcers: using data to guide statewide change. *J Nurs Care Qual* 2012; 27: 28–34.
- ²²⁴ Holanda MA, Reis RC, Winkeler GF, Fortaleza SC, Lima JW, Pereira ED. Influence of total face, facial and nasal masks on short-term adverse effects during noninvasive ventilation. *J Bras Pneumol*. 2009;35(2):164-73.
- ²²⁵ Lellouche F, Maggiore SM, Lyazidi A, et al. Water content of delivered gases during non-invasive ventilation in healthy subjects. *Intensive Care Med* 2009; 35: 987–995.
- ²²⁶ Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 540–577.
- ²²⁷ Kwok H, McComack J, Cece R, Houtchens J, Hill NS. Controlled trial of oronasal versus nasal mask ventilation in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2003;31(2):468-73.
- ²²⁸ Antón A, Tárrega J, Giner J, Güell R, Sanchis J. Acute physiologic effects of nasal and full-face masks during noninvasive positive-pressure ventilation in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care*. 2003;48(10):922-5.
- ²²⁹ Chiumello D., Pelosi P., Carlesso E. et al. Noninvasive positive pressure ventilation delivered by helmet vs. standard face mask. *Intensive Care Med*. 2003;29(10):1671-1679.
- ²³⁰ Antonelli M, Pennisi MA, Pelosi P, Gregoret C, Squadrone V, Rocco M et al. Noninvasive positive pressure ventilation using a helmet in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a feasibility study. *Anesthesiology* 2004;100(1): 16-24.
- ²³¹ Girault C., Briel A., Benichou J. et al. Interface strategy during noninvasive positive pressure ventilation for hypercapnic acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2009;37(1) :124-131.
- ²³² Masip J, Betbesé AJ, Páez J, et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial, *Lancet*, 2000, vol.356 (pg.2126-32)
- ²³³ Fernández-Vivas M, Caturra-Such J, González de la Rosa J, Acosta-Escribano J, Álvarez-Sánchez B, Cánovas-Robles J. Noninvasive pressure support versus proportional assist ventilation in acute respiratory failure. *Intensive Care Med*, 2003, vol.29 (pg.1126-33)
- ²³⁴ O'Donoghue FJ, Catcheside PG, Jordan AS, et al. Effect of CPAP on intrinsic PEEP, inspiratory effort, and lung volume in severe stable COPD. *Thorax*, 2002;57:533-539.
- ²³⁵ Hill NS - Noninvasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care*, 2004;49:72-89.
- ²³⁶ Criner GJ, Brennan K, Travaline JM, et al. Efficacy and compliance with noninvasive positive pressure ventilation in patients with chronic respiratory failure. *Chest*, 1999;116:667-675.
- ²³⁷ Raghavan R, Ellis AK, Wobeser W, et al. Hemopneumothorax in a COPD patient treated with noninvasive positive pressure ventilation: the risk of attendant anticoagulation. *Can Respir J*, 2004;11:159-162.

-
- ²³⁸Gay PC. Complications of noninvasive ventilation in acute care Respir Care ,2009, vol.54 (pg.246-57)
- ²³⁹Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation, Am J Respir.Crit.CareMed , 2001, vol.163 (pg.540-77).
- ²⁴⁰Leech JA,Ascah KJ.Hemodynamic effects of nasal CPAP examined by Doppler echocardiography ,Chest,1991, vol.99 (pg.323-6)
- ²⁴¹Jardin F, Farcot JC,Boisante L,Curien N,Margairaz A,Bourdarias JP. Influence of positive end-expiratory pressure on left ventricular performance,N Engl J Med ,1981, vol.304 (pg.387-92)
- ²⁴²Ambrosino N,NavaS, TorbickiA, et al.Haemodynamic effects of pressure support and PEEP ventilation by nasal route in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease,Thorax ,1993, vol.48 (pg.523-8)
- ²⁴³Diaz O,IglesiaR,FerrerM, 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, vol.156 (pg.1840-5)
- ²⁴⁴Baratz DM,WestbrookPR,ShahPK, MohsenifarZ.Effect of nasal continuous positive airway pressure on cardiac output and oxygen delivery in patients with congestive heart failure, Chest ,1992, vol.102 (pg.1397-401)
- ²⁴⁵Thille AW., Rodriguez P., Cabello B. et al.Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. Intensive Care Med.2006;32(10):1510-1522.
- ²⁴⁶Nava S, Bruschi C, Rubini F, Palo A, Lotti G, Braschi A. Respiratory response and inspiratory effort during pressure support ventilation in COPD patients. Intensive Care Med 1995; 11: 871–879
- ²⁴⁷Thille AW, Cabello B, Galia F, Lyazidi A, Brochard L. Reduction of patient-ventilator asynchrony by reducing tidal volume during pressure-support ventilation. Intensive Care Med 2008; 34: 1477–1486.
- ²⁴⁸Plant P, Owen J, Elliott M. A multicentre randomised controlled trial of the early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 2000;355:1931–5.
- ²⁴⁹Nicolini A. ,Ferrera L., Santo M. et al.Noninvasive ventilation for hypercapnic exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: factors related to noninvasive ventilation failure . Pol Arch Med Wewn. 2014; 124 (10): 525-531
- ²⁵⁰Conti G., Antonelli M., Navalesi P., Noninvasive vs conventional mechanical ventilation in patients with chronic opstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial.Intensive Care Med 2002;28:1701-1707.
- ²⁵¹Bardi G., Pierotello M., Desideri L. et al. Nasal ventilation in COPD exacerbations: early and late results of a prospective, controlled study. Eur Respir J 2000; 15:98-104.
- ²⁵²Confalonieri M, Parigi P, Scartabellati A, et al. Noninvasive mechanical ventilation improves the immediate and long-term outcome of COPD patients with acute respiratory failure. Eur Respir J 1996; 9: 422±430.

- ²⁵³Chevrolet J, Jolliet P, Abajo B, Toussi A, Louis M. Nasal positive pressure ventilation in patients with acute respiratory failure: difficult and time consuming procedure for nurses. *Chest* 1991; 100: 775±782
- ²⁵⁴Meecham Jones DJ, Paul EA, Grahame-Clarke C, Wedzicha JA. Nasal ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: effect of ventilator mode on arterial blood gas tension. *Thorax* 1994; 49: 1222– 1224.
- ²⁵⁵Appendini L, Patessio A, Zanaboni S, et al. Physiologic effects of positive end-expiratory and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1069–1076.
- ²⁵⁶Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza MS, Osborn JF, Antonelli M, et al. (2005) A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. *Eur Respir J* 25: 348-355.
- ²⁵⁷Kaya A, Ciledağ A, Caylı I, Onen ZP, Sen E, et al. (2010) Associated factors with non-invasive mechanical ventilation failure in acute hypercapnic respiratory failure. *Tuberk Toraks* 58: 128-134.
- ²⁵⁸Moretti M, Cilione C, Tampieri A, Fracchia C, Marchioni A, et al. (2000) Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax* 55: 819-825
- ²⁵⁹Ucgun I, Metintas M, Moral H, Alatas F, Yildirim H, et al. (2006) Predictors of hospital outcome and intubation in COPD patients admitted to the respiratory ICU for acute hypercapnic respiratory failure. *Respir Med* 100: 66-74.
- ²⁶⁰Diaz GG, Alcaraz AC, Talavera JC, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation to treat hypercapnic coma secondary to respiratory failure. *Chest*. 2005 Mar. 127(3):952-60.
- ²⁶¹Ambrosino N, Foglio K, Rubini F, Clini E, Nava S, et al. (1995) Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success. *Thorax* 50: 755-757
- ²⁶²Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993;341: 1555–7
- ²⁶³Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, et al. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1996;109:179–93
- ²⁶⁴Celli BR, MacNee W (2004) ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 23:932–946.
- ²⁶⁵Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, et al. (2004) The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 350:1005–1012
- ²⁶⁶Chamberlain JS. Cachexia in Cancer-Zeroing in on myosin. *N Engl J Med*. 2004;351:2124–2125.
- ²⁶⁷Agusti A, Morla M, Sauleda J, et al. NF-kappaB activation and iNOS upregulation in skeletal muscle of patients with COPD and low body weight. *Thorax*. 2004;59:483–487.
- ²⁶⁸Marquis K, Maltais F, Duguay V, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 2005;25:226–232. discussion 233–224
- ²⁶⁹Sergi G, Coin A, Marina S, et al. Body composition and resting energy expenditure in elderly male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*. 2006;100:1918–1924.
- ²⁷⁰Mineo TC, Pompeo E, Mineo D, et al. Resting energy expenditure and metabolic changes after lung volume reduction surgery for emphysema. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:1205–1211.

- ²⁷¹ Vaughan P, Oey IF, Steiner MC, et al. A prospective analysis of the inter-relationship between lung volume reduction surgery and body mass index. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32:839–842.
- ²⁷² Hutter DA, Holland BK, Ashtyani H. The effect of body mass index on outcomes of patients receiving²⁷². Ucgun I, Metintas M, Moral H, Alatas F, Yildirim H, Erginel S. Predictors of hospital noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory failure. *Respir Care* 2004;49:1320-5.
- ²⁷³ Raheerison C, Girodet PO (2009) Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev* 18:213–221.
- ²⁷⁴ Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial*. 2004;17:432–437.
- ²⁷⁵ Girón R, Matesanz C, García-Río F, et al. Nutritional state during COPD exacerbation: clinical and prognostic implications. *Ann Nutr Metab*. 2009;54:52–58.
- outcome and intubation in COPD patients admitted to the respiratory ICU for acute hypercapnic respiratory failure. *Respir Med*. 2006;100: 66–74
- ²⁷⁷ Moretti M, Cilione C, Tampieri A, Fracchia C, Marchioni A, Nava S. Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax* 2000; 55: 819-25
- ²⁷⁸ Akyil FT, Gunen H, Agca M, Gungor S, Yalcinsoy M, Sucu P, et al. Supervivencia en exacerbaciones de la EPOC que requirieron ventilación no invasiva en planta. *Arch Bronconeumol*. 2016;52:470–476.
- ²⁷⁹ Wildman MJ, Harrison DA, Welch CA, Sanderson C. A new measure of acute physiological derangement for patients with exacerbations of obstructive airways disease: the COPD and asthma physiology score. *Resp Med*. 2007;101:1994–2002.
- ²⁸⁰ Sarkar M, Rajta PN, Khatana J. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, pathogenesis, and potential impact. *Lung India*. 2015;32: 142–51.
- ²⁸¹ J M. G. Seneff, D. P. Wagner, R. P. Wagner, J. E. Zimmerman, and W. A. Knaus, “Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease,” *Journal of the American Medical Association*, vol. 274, no. 23, pp. 1852–1857, 1995
- ²⁸² R. Scala, S. Bartolucci, M. Naldi, M. Rossi, and M. W. Elliott, “Co-morbidity and acute decompensations of COPD requiring non-invasive positive-pressure ventilation,” *Intensive Care Medicine*, vol. 30, no. 9, pp. 1747–1754, 2004.
- ²⁸³ Ongel EA, Karakurt Z, Salturk C. et al. How do COPD comorbidities affect ICU outcomes? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014 Oct 17;9:1187-96.
- ²⁸⁴ Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, et al. Co-morbidity to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997;10:2794–2800.
- ²⁸⁵ M. Divo, C. Cote, J. P. de Torres et al., “For the BODE Collaborative Group. Co-morbidities and risk of mortality In patients with chronic obstructive pulmonary disease,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 186, no. 2, pp. 155–161, 2012.
- ²⁸⁶ S. P. Patil, J. A. Krishnan, N. Lechtzin, and G. B. Diette, “Inhospital mortality following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease,” *Archives of Internal Medicine*, vol. 163, no. 10, pp. 1180–1186, 2003.
- ²⁸⁷ J S. Ewig, N. Birkner, R. Strauss et al., “New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality,” *Thorax*, vol. 64, no. 12, pp. 1062– 1069, 2009

- ²⁸⁸ N. K. Burki and R. W. Baker, "Ventilatory regulation in eucapnic morbid obesity," *American Review of Respiratory Disease*, vol. 129, no. 4, pp. 538–543, 1984.
- ²⁸⁹ Y. Sakr, C. Madl, D. Filipesco et al., "Obesity is associated with increased morbidity but not mortality in critically ill patients," *Intensive Care Medicine*, vol. 34, no. 11, pp. 1999–2009, 2008.
- ²⁹⁰ Whitcomb BW, Pradhan EK, Pittas AG, et al. Impact of admission hyperglycemia on hospital mortality in various intensive care unit populations. *Crit Care Med* 2005;33:2772–7.
- ²⁹¹ Butler SO, Btaiche IF, Alaniz C. The relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients; Glucose metabolism in critical illness. *Pharmacother* 2005; 25(7):963–976.
- ²⁹² Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al., American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004;27:553–91.
- ²⁹³ . Nielson CP, Hindson DA. Inhibition of polymorphonuclear leukocyte respiratory burst by elevated glucose concentrations in vitro. *Diabetes* 1989;38:1031–5.
- ²⁹⁴ Chakrabarti B, Angus RM, Agarwal S, Lane S, Calverley PM. Hyperglycemia as a predictor of outcome during non-invasive ventilation in decompensated COPD. *Thorax* 2009; 64(10):857–62
- ²⁹⁵ Parappil A, Depxynski B, Collett P, et al. Effect of comorbid diabetes on length of stay and risk of death in patients admitted with acute exacerbations of COPD. *Respirology* 2010; 15(6):918–22.
- ²⁹⁶ Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Quinn SJ, Frith PA, Stranks SN. Relationship between glycaemia and length of hospital stay during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int Med Jour* 2013; 43(6):721–724.
- ²⁹⁷ Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, Brennan AL, Baines DL, Wood DM, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006;61:284–9.
- ²⁹⁸ Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, et al. Plasma pro-adrenomedullin but not plasma pro-endothelin predicts survival in exacerbations of COPD. *Chest* 2008; 134: 263–272
- ²⁹⁹ Pascual-Figal DA, Hurtado-Martinez JA, Redondo B, et al. Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:518–524
- ³⁰⁰ Pascual-Figal DA, Hurtado-Martinez JA, Redondo B, et al. Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:518–524.
- ³⁰¹ Mateos FA, Gomez PF, Puig JG, Jimenez ML, Ramos TH, Mantilla JG. Enhanced adenine nucleotide degradation in chronic obstructive pulmonary disease: the effect of oxygen therapy. *Adv Exp Med Biol* 253A: 333–338, 1989.
- ³⁰² Saito H, Nishimura M, Shibuya E, et al. Tissue hypoxia in sleep apnea syndrome assessed by uric acid and adenosine. *Chest* 122: 1686–1694,
- ³⁰³ Zhang X., Liu L., Liang R., Jin S. Hyperuricemia is a biomarker of early mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Jour of COPD* 2015;10:2519–2523.
- ³⁰⁴ Bartziokas K, Papaioannou AI, Loukides S, et al. Serum uric acid as a predictor of mortality and future exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2014; 43:43–53.
- ³⁰⁵ Sato N, Kurashima K, Ubukata M, et al. [Prognostic significance of serum uric acid in patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving home oxygen therapy]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2003; 41(2):74–80.

³⁰⁶ Garcia-Pachon E, Padilla-Navas I, Shum C. Serum uric acid to creatinine ratio in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*. 2007; 185(1):21–24

11. АНЕКС 1

Образец за информираност на пациент и за информирана согласност

Назив на студијата: Ефект од неинвазивна позитивно притисочна вентилација кај пациенти со респираторна инсуфициенција како последица на акутна егзацербација на хронична опструктивна белодробна болест.

Лекар истражувач: д-р Сава Пејковска

Име на институцијата: ЈЗУ Клиника за Пулмологија и Алергологија, ул. Мајка Тереза, бр.17, Скопје

Адреса на центарот: ул. Мајка Тереза, бр.17, Скопје

Телефонски број: +389(0) 23147170

Овој документ ја опишува целта, постапките, поволностите, ризиците, непријатностите и мерки за претпазливост на студијата. Учесството во студијата е доброволно, ќе бидат вклучени само оние кои ќе одберат да учествуваат. Ќе Ви бидат објаснети и алтернативните постапки што Ви се достапни и правото да се повлечете од студијата во секое време.

Овој формулар беше разгледан и одобрен од Етичкиот комитет за Истражување на Луѓе. Овој Етички комитет за Истражување на Луѓе ги разгледува испитувачките студии за да ги заштити правата и добросостојбата на луѓето кои учествуваат. Студијата ќе Ви ја објаснине ние, персоналот на студијата. Подолу се дадени значајни информации за оваа испитувачка студија. Ве молиме внимателно да ги прочитате овие информации и поставете му колку сакате прашања на Вашиот лекар пред да одлучите да се вклучите во студијата.

Што е согласност?

До Вас е да одлучите дали сакате да бидете дел од студијата. Треба да одлучите за учество во студијата само ако :

- Некој од персоналот на студијата Ви ја објаснил студијата
- Ја знаете целта на студијата и ризиците, и
- Имате волја да правите што се бара од вас во студијата.

Ако се одлучите да се придружите ќе треба да го потпишете образецот за информирана согласност на крајот на овој формулар пред почетокот на постапката на испитување.

Може да земете онолку време колку што ќе посакате. Можете да се откажете од учеството во студијата во било кое време. Не мора да наведете причина. Пред да се

одлучите можете да разговарате со Вашето семејство, пријателите и Вашиот лекар за да Ви помогнат во донесување на одлуката.

Во текот на студијата мора да ги следите упатствата на испитувачот.

Кому треба да се обратам ако имам некои прашања?

Ако имате било какви проблеми или прашања за оваа студија, за Вашите права како учесник во истражувањето, или околу било која со истражувањето поврзана повреда, може да се обратите до главниот истражувач на студијата : _____

_____. Повикајте го/ја на телефонскиот број: _____

_____. Друг истражувач кој може да го побарате е: _____

телефон: _____.

Можете да го контактирате лицето од Етичкиот Комитет за Истражување на Луѓе ако имате било какви прашања за Вашите права додека сте учесник во студијата:

Д-р/Г-н/Г-ѓа: _____

На телефонскиот број: _____.

Зошто се изведува оваа студија?

Ве покануваме да ни се придружите во студијата бидејќи Вие страдате од хронична обструктивна белодробна болест или ХОББ, кој исто така може да се нарече и хроничен бронхитис или емфизем. Пациентите со оваа болест се склони кон епизоди на влошување кои резултираат со потешкотии со дишењето и прием во болница. Третманот со лекови има за цел да осигура потребна кислородна терапија и третман на причината за влошувањето. До пред неколку години кај пациентите кои не одговараа на ваквиот третман се спроведувааше третман со потпомогнато дишење кој е инвазивен и поврзан со можност за голем број на компликации. Целта на оваа студија е да се тестира придобивката од апаратот за потпомогнато дишење кој е неинвазивен, таканаречен апарат за неинвазивна вентилација или НИВ, во лекувањето на епизодите на влошување на Вашата болест. Неинвазивна вентилација е начин на потпомогнато дишење кој се спроведува со помош на маска. Преку лицева или усно-носна маска ќе примите воздух под притисок со одредена концентрација на кислород. На тој начин ќе се постигне полесна размена на гасови во вашите бели дробови, одмор на дишната мускулатура, подобрување на нивото на кислород во крвта и подобрување на дишењето.

Ќе бидат вклучени 80 пациенти со хроничен бронхитис кои ќе бидат болнички третирани поради влошување на основната болест. Од нив 40 пациенти ќе бидат третирани со НИВ и лекови. Останатите 40 пациенти кои ќе одбијат третман со НИВ ќе бидат третирани само со лекови и кислородна терапија.

Информации за третманот со апаратот за НИВ и потенцијалните ризици

Методата на НИВ се повеќе се употребува како дополнителен третман во лекувањето на епизодите на влошување на ХОББ. Успешноста е потврдена во бројни студии. Но, НИВ не е успешна во сите случаи на белодробна слабост. Ратата на неуспех се движи меѓу 9% и 50%.

До сега безбедносниот профил на апаратот за НИВ се покажа како задоволителен. Најчесто компликациите се јавуваат во вид црвенило на кожата предизвикано од маската за НИВ (10-20%), подување на желудникот поради голтање на воздух(30-40%), суви слузници (30-50%) и исклучително ретка појава на воздух во марамицата на белите дробови..

Доколку во текот на оваа студија се појават нови наоди или нови информации за методата што се испитува, а кои може да влијаат врз вашата подготвеност да продолжите со учеството во истата, ќе бидете известени во најкраток можен рок.

Други ризици

Крвните анализи се вообичаено толерантни. Земањето на крв од ушна ресичка може, иако многу ретко, да биде проследено со локална реакција. Може да дојде до локална реакција на самото место на земање на крв за лабораториска анализа, како на пример непријатност, болка и модринка. Количината на земената крв нема да има последици врз Вашата здравствена состојба. Не се земаат повеќе од 30 мл. крв вкупно првиот ден од студијата, а потоа по 3 и по 6 месеци.

Тестовите на дишење се вообичаени рутински процедури кои се изведуваат во болниците. Овие процедури не се болни но можат да бидат доста заморни и повторувачки. За време на белодробните тестови може да почувствувате кашлица, вртоглавица, недостаток на здив, стегане во градите или онесвестување. Во секој случај ќе добиете медицински третман. Нема долгорочни нескани ефекти и сериозни ризици.

Информации за жени со потенцијал за раѓање

Ако сте бремени не треба да учествувате во студијата. Жените кои се во период во кој може да забременат, треба да имаат негативен тест на бременост пред да влезат во студијата. Доколку сте жена која е способна да забремени, не смеете да учествувате во студијата доколку не употребувате метод за контрола на раѓање. Доколку останете бремена во текот на студијата мора да го известите Вашиот лекар.

Алтернативни постапки

Вашето учество во ова клиничко испитување е доброволно. Ќе бидете вклучени во испитувањето само доколку дадете писмена согласност. Доколку не сакате да учествувате во клиничкото испитување, или ако сакате да се повлечете подоцна, нема да трпите непријатности.

Доколку не сакате да учествувате во научното испитување, Вашиот лекар ќе избере најдобар можен третман од расположливите терапии. Доколку одбиете да бидете третирани со апарат за НИВ а Вашата здравствена состојба не се подобрува со третман со лекови, ќе биде потребно да Ви се даде таканаречена инвазивна вентилација. Инвазивната вентилација е поврзана со поголем број на компликации и подолг престој во единицата за интензивна нега.

Што се очекува од мене да правам во оваа студија?

Оваа студија ќе трае околу 6 месеци. По исписот од болница во текот на ова време ќе треба да ја посетите клиниката по 3 и по 6 месеци по закажан распоред, да направите тестови и да ни кажете за било какви промени на Вашето здравје.

Пред да започнете со студијата: Визита 1

Ќе треба да ги направите следните испитувања, тестови или процедури за да се одреди дали можете да бидете дел од студијата. Овие тестови се дел од редовните испитувања и може да се направат и ако не сте се приклучиле во студијата. Исклучиво за потребите на студијата ќе се врши пополнување на прашалници наведени подолу.

- Информирана согласност: Ќе бидете замолени да го прочитате овој формулар, да разговарате за студијата со Докторот или персоналот од студијата и да прашате било какви прашања кои може да ги имате за него или за студијата. Сите прашања треба да Ви бидат одговорени.
- Медицинска историја: Ќе бидете прашани за Вашето здравје и за било кои болести и лекови кои што ги земате.
- ХОББ и историја на влошувања на болеста, ќе Ве прашаме за вашата болест и за појава влошување на состојбата.
- Кардиоваскуларна историја, ќе Ве прашаме за вашата болест.
- Состојба на пушач: Ќе бидете прашани дали сега пушите и дали некогаш сте биле пушач.
- Физикален преглед: Ќе Ви биде направен комплетен физикален преглед.
- Ќе биде земена венска крв за лабораториска анализа.
- Тест на урината: Ако сте жена и може да имате деца ќе биде направен тест на урината за да се види дале сте бремени.
- Ќе бидете прашани за степенот на отежнато дишење и истото ќе биде обележано на скала од 0-10.
- Ќе биде побарано од Вас да пополните прашалник за недостигот на здив.
- Белодробна функција: Тестови за дишењето. Ќе ги тестираме Вашите бели дробови со спирометриско тестирање.
- Ќе биде земена крв од ушна ресичка со цел да извршат гасни анализи во крв.
- Ќе биде земен искашлок за микробиолошка анализа.
- Ќе бидат измерени витални знаци (висина, тежина, крвен притисок, пулс и број на дишни движења), ќе биде направено ЕКГ и РТГ на бели дробови.

Во текот на студијата:

- Ќе ви биде дадена стандардна терапија со лекови и кислородна терапија.
- Оние кои ќе прифатат да бидат лекувани со неинвазивна вентилација ќе бидат поставени на апарат за НИВ најмалку по 8 часа дневно со постепено скратување на времето на третман, во тек на 3- 5 дена за време на третманот во болница, односно до подобрување на состојбата.
- Крв од ушна ресичка за гасни анализи ќе биде земена по 1 час, потоа по 4 часа од третманот и на испис.
- Континуирано ќе се следат Вашите витални знаци: пулс, крвен притисок, температура.

Визита 2 и Визита 3

Секоја визита на клиниката ќе одземе приближно еден час.

Од вас ќе се очекува да ги направите следните работи во текот на студијата:

- Ќе треба да дојдете на клиниката на 2 закажани визити во текот на 6 месеци. Вашиот лекар ќе направи распоред на визитите.
- Медицинска проценка: ќе ве прашаеме за тоа кои лекови сте ги земале од вашата последна визита.
- Историја на воспалувања: ќе ве прашаеме за воспалувањата.
- Состојба на пушач: ќе ве прашаеме дали сега пушите или сте прекинале да пушите.
- Крв од ушна ресичка за гасни анализи.
- Витални знаци-тежина, крвен притисок, пулс.

Колку ќе влијае на мојот животен стил да се биде дел од оваа студија?

Пред да одлучите да бидете дел од оваа студија размислете како визитите и тестовите наведени погоре ќе влијаат на вашата работа и семејни активности. Прашајте не ако имате некои прашања за тестовите и процедурите во студијата.

Доброволно учество и предвремено повлекување

Учеството во оваа студија е целосно на доброволна основа. Не сте обврзани да учествувате. Одбивањето нема негативно да влијае врз поволностите кои секако ги имате. Доколку се согласите да учествувате ќе биде потребно да потпишете образец за информирана согласност за учество. Доколку се согласите да учествувате, во било кое време можете да се повлечете од студијата без негативни последици врз поволностите на кои инаку имате право.

Јавете се на докторот истражувач во случај да се премислите и решите дека повеќе не сакате да бидете дел од студијата.

Испитувачот може да одлучи да не бидете дел од студијата во секое време, доколку не ги следите упатствата што Ви ги даваат.

Постои период од 1 месец по завршување на испитувањето во текот на кој немате право да учествувате во друго испитување.

Кои придобивки би можел да ги очекувам од студијата?

Со Вашето учество во оваа студија ќе помогнете да се добијат повеќе информации за ХОББ и за НИВ во третманот на ХОББ. Оваа информација ќе им помогне на идните пациенти со ХОББ.

Трошоци

Вие не плаќате за учеството во студијата. За посетата на ординацијата, физичките испитувања, постапките, третманите кои не се дел од Вашата здравствена нега и се потребни само за студијата нема да ги плаќате вие.

Вие ќе ги сносит трошоците за други лекови, постапки поврзани со рутинската здравствена нега.

Дали ќе бидам платен за учество во студијата?

Генерално, пациентите не се платени за учество во истражувачката студија.

Што ќе се случи ако се повредам учествувајќи во студијата?

Клиниката ќе ја пружи краткотрајната медицинска нега за секоја повреда која произлегува од учеството во истражувањето. Генерално, нема да биде дадена долготрајна медицинска нега или финансиска компензација за повреди поврзани со истражувањето. Но, Вие имате право да спроведете легална мерка ако верувате дека вашата повреда го оправдува тоа.

Дали ќе се запази приватноста на мојата информација?

Во текот на Вашето учество во оваа клиничка студија, Вашиот лекар ќе ги собере Вашите демографски и здравствени податоци.

Информациите од оваа студија ќе ги обработува, собира и чува главниот истражувач. Во секој случај Вашиот личен идентитет ќе остане доверлив. Во базата на податоци на истражувачот ќе бидете назначени со шифра. Само Вашиот лекар ќе може да ја поврзе оваа шифра со Вашето име и презиме. Вашите податоци ќе бидат статистички анализирани. Доколку резултатите од оваа студија се објават во медицински и научни списанија, или се презентираат на научни семинари, нема да бидете идентификувани по име, туку по кодовен број.

Крв или други примероци нема да бидат складирани и користени за истражување во иднина.

Независен комитет за следење на податоци како и регулаторни органи можат да имаат директен пристап до Вашето медицинско досие во ординацијата на Вашиот лекар за да

ја утврдат веродостојноста на пријавените податоци. Овие претставници ќе ја почитуваат професионалната тајна и ќе го чуваат Вашиот идентитет во тајност.

Доколку се повлечете од студијата, сите Ваши податоци собрани пред повлекувањето може да бидат обработени заедно со другите податоци. Штом оваа студија е завршена, можете да ја видите било која медицинска информација за Вас. Клиничките и другите резултати од тестовите како и резултатите од клиничката студија може да Ви бидат покажани.

Ниту еден член од истражувачкиот тим нема финансиски интерес поврзан со истражувачката студија.

Информирана согласност

1. Јас долупотпишаниот/та (име и презиме) _____

со живеалиште на _____

доброволно прифаќам да учествувам во студијата :

"Ефектот од неинвазивна позитивно притисочна вентилација (НИВ) кај пациенти со респираторна инсуфициенција како последица на акутна егзацербација (АЕ) на хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)."

2. Целосно сум информиран/а од страна на испитувачот за природата, намената, времетраењето на студијата и што се очекува од мене да направам. Предупреден/а сум за предвидените ефекти и потенцијалните ризици од испитувањето на кои ќе бидам изложен/а. Го прочитав информативниот документ за пациент и студијата ми беше објаснета.

3. Имав можност да поставам прашања за сите аспекти на студијата и задоволен сум од одговорите.

4. Јас имав време да донесам сопствена одлука.

5. Мене ми беа дадени имиња од персоналот на испитувањето кои можам да ги повикам.

6. Прифаќам да ги следам упатствата на испитувачот во текот на студијата. Согласен/а сум целосно да соработувам со испитувачот и веднаш ќе го контактирам доколку настане промена во мојата здравствена состојба.

7. Се согласувам да не го ограничувам користењето на резултатите од ова испитување. Прифаќам дека резултатите од ова испитување во однос на моето учество во студијата

може да бидат откриени на регулаторните здравствени органи. Согласен сум дека мојот идентитет нема да биде откриен во однос на зачувување на анонимноста

8. Увидов дека можам слободно да се повлечам од студијата без казни или загуба на поволностите.

9. Запознаен сум дека постои период од 1 месец по завршување на испитувањето во тек на кој немам право да учествувам во друго испитување.

10. Се согласувам докторот истражувач да може да му каже на мојот лекар дека сум учесник во оваа студија.

11. Потврдувам дека добив еден примерок од формуларот за информирана согласност на пациентот.

Пациент:

Истражувач:

Име и презиме:

Име и презиме:

Датум и потпис:

Датум и потпис:

Име и презиме на правен застапник
(ако постои):

Име и презиме на сведок
(ако постои):

Датум и потпис:

Датум и потпис:
