



Weaningde Noninvazif Ventilasyon

Dr. Ahmet Dilek

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

ÖZET

Mekanik ventilasyon, solunum yetersizliği gelişen hastalarda yaşam kurtarıcı bir işlemdir. Ancak uzun süreli mekanik ventilasyon birçok komplikasyonla ilişkilidir. Diğer taraftan erken ekstübasyon nedeniyle yapılan reentübasyon da morbidite ve mortalite oranlarını artırmaktadır. Bu nedenle mekanik ventilasyonun en doğru zamanda ve uygun şekilde sonlandırılması çok önemlidir.

Hastanın mekanik ventilatörden ayrılması anlamına gelen "weaning", birçok yoğun bakım hastasında primer hastalığın tedavi edilmesinden sonra kolayca gerçekleştirilebilir. Fakat kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmesi ve diğer kronik zeminde gelişmiş akut solunum yetersizliği gibi durumlarda weaning zor olabilir. Bu nedenle weaning için kullanılacak yöntemler üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Ventilasyon işinin endotrakeal hava yolu olmadan gerçekleştirilmesini ifade eden "noninvaziv ventilasyon" (NIV) bu amaçla kullanılacak metodlardan birisidir. Weaning sürecinde NIV, entübasyon öncesi bir alternatif, entübasyon sonrası bir weaning modeli ve ekstübasyon sonrası bir tedavi seçeneği ya da koruyucu bir önlem olarak kullanılabilir.

Yapılan çalışmalar NIV'in hiperkapnik solunum yetersizliği gelişen hemodinamik olarak stabil hastalarda weaning zamanını kısalttığını ve sağkalımla ilgili olumlu etkilerini göstermiştir. Reentübasyon için risk altındaki hastalarda NIV'in profilaktik kullanımı umut vericidir. Öte yandan ekstübasyon sonrası akut solunum yetersizliği gelişen seçilmemiş hasta gruplarında reentübasyonu geciktirerek zararlı bile olabileceği rapor edilmiştir. NIV'in diğer klinik durumlardaki rolü ve çelişkili sonuçlar için geniş, çok merkezli ve randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu derlemede weaning sürecinde noninvazif ventilasyonun yeri değerlendirilecektir.

Anahtar Kelimeler: mekanik ventilasyon, noninvazif ventilasyon, weaning, solunum yetersizliği

SUMMARY

Mechanical ventilation is a life saving intervention in patients with respiratory failure. However, prolonged mechanical ventilation is associated with several complications. On the other hand, re-intubation following premature extubation is likely to increase patient morbidity and mortality. Therefore, it is imperative to terminate mechanical ventilation at the appropriate time and manner.

"Weaning" is, by definition, the separation of the patient from the mechanical ventilator. For the better part of the intensive care patients, it can be uneventfully commenced once the primary ailment is appropriately managed. However, in cases involving acute respiratory failure on the basis of a chronic disease, such as acute exacerbation of a chronic obstructive pulmonary disease, weaning can prove challenging. Therefore, a number of studies have been conducted regarding the methods to be used for weaning.

Noninvasive ventilation (NIV) describes ventilating a patient without utilizing an endotracheal airway, and is one of these methods. NIV can be used as an alternative treatment prior to intubation, a weaning model following intubation, and a treatment method or a failsafe measure following extubation.

Recent studies indicate that in hemodynamically stable patients who have developed hypercapnic respiratory failure, NIV has proven to shorten weaning time and increase survival. Prophylactic use of NIV is promising in patients under risk for re-intubation. On the other hand, in non-selected patients who have developed acute respiratory failure following extubation, it has been reported to be potentially harmful due to causing delay in re-intubation. As for the use of NIV in other clinical conditions and contradictory results, broad, multi centered and randomized clinical trials are needed.

This article focuses on NIV throughout the weaning process.

Key words: mechanical ventilation, noninvasive ventilation, weaning, respiratory failure



GİRİŞ

Endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon yoğun bakım hastalarında primer problemlerin çözümlenmesi ve tedavi edilebilmesi için zaman kazandıran, hayat kurtarıcı prosedürlerdir. Tarihsel açıdan bakıldığında, hava yolunun ventilasyon ve kontrolü önceleri negatif basınçlı ventilatörler tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu ventilatörler inspiryum sırasında göğüs duvarını artan atmosferik basınca maruz bırakarak ventilasyonu desteklemekte ve göğüs etrafındaki basıncın atmosferik seviyelere geri dönmesine izin verdiğinde ise ekspiryum gerçekleşmekteydi. Komplikasyonlara açık bu büyük hacimli cihazların yerini günümüzde pozitif basınçlı ventilatörler almıştır. Bilgisayarlı parçalara sahip bu cihazlar tüm yoğun bakım ünitelerinin (YBÜ) vazgeçilmez aletleri haline gelmiştir. Ancak kullanılan bu aletlerdeki ciddi gelişmelere rağmen mekanik ventilasyon uygulamaları hâlâ kendilerine özgü komplikasyonlarla birlikte.

Uzun süreli endotrakeal entübasyon ve invazif mekanik ventilasyon; ventilatör ilişkili pnömoni başta olmak üzere akciğer hasarı, oksijen toksisitesi, trakeal aspirasyon, derin ven trombozu, gastrointestinal kanama, akut böbrek yetmezliği ve trakeal iskemik hasar gibi birçok komplikasyonla doğrudan ya da dolaylı olarak ilişkilidir. Fagon ve ark.(1) devam eden mekanik ventilasyonun nozokomiyal pnömoni gelişme riskini gün başına %1 arttırdığını bildirmişler, Torres ve ark. (2.) da kronik hava yolu obstrüksiyonu ve üç günden fazla endotrakeal tüp varlığının bu riski önemli ölçüde arttırdığını göstermişlerdir. Elpern ve ark. (3) ise uzun süre ventilasyon desteği almış trakeotomize hastaların yaklaşık yarısının besinleri aspire ettiğini rapor etmişlerdir. Uzamış mekanik ventilasyon, özellikle ilk günlerinde ağır sedasyon ve kürarizasyon ihtiyacı ile birlikte olduğunda, diğer bir önemli komplikasyon olan generalize miyopati ve polinöropatilere yol açabilir (4). Ayrıca sedasyon kullanımının mekanik ventilasyon süresini uzattığı da gösterilmiştir (5). Farelerde yapılan laboratuvar çalışmalarında ise uygunsuz mekanik ventilasyon kullanımının sadece 48 saat sonra bile selektif diafragmatik atrofi gelişimine yol açabildiği bildirilmiştir (6). Bu çalışmaların ışığında, uzun süreli invazif mekanik ventilasyon uygulanan hastaların kötü prognoza sahip olmalarında, invazif mekanik ventilasyondan kaynaklanan komplikasyonların ciddi bir rolü olduğu söylenebilir. Bu nedenle klinisyenler, invazif mekanik ventilasyondan kaçınmak mümkün olmadığında, uygulamanın süresini kısaltmaya çalışmalıdırlar (7). Diğer yandan erken ekstübasyonu takiben yapılan reentübasyonun da artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu unutulmamalıdır (8).

Mekanik Ventilasyondan Weaning

Solunum iş yükünün mekanik ventilatörden hızla ya da kademeli olarak hastaya aktarılması süreci “weaning” olarak tanımlanır ve hastanın yapay solunum cihazından ayrılmasını ifade eder. Weaning literatürde “liberation” veya “discontinuation” terimleri ile de adlandırılır.

Weaning, mekanik ventilasyon uygulanan hastaların birçoğunda akut solunum yetersizliğine neden olan problemlerin çözümlenmesinden hemen sonra kolayca gerçekleştirilebilir. Ancak YBÜ’lerde mekanik ventilasyon uygulanan popülasyonda önemli farklılıklar vardır. Aşırı doz ilaç alımı nedeniyle yatıp kısa süreli mekanik ventilasyon uygulanan hastanın weaningi kolay ve kısa sürede sağlanabilirken (9), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve kronik zeminde gelişmiş akut solunum yetersizliği başta olmak üzere bir grup hastayı ventilatörden ayırmada güçlükler yaşanmakta ve mekanik ventilasyon süresi uzamaktadır (10,11). Bir çalışmada rapor edildiği gibi (12), mekanik ventilasyonun toplam zamanının %41’i weaninge ayrılmıştır ve değişik hastalıklı olgular arasında büyük farklılıklar belirtilmiştir. Bu çalışmada, weaninge harcanan zaman toplam mekanik ventilasyon süresinin yarısına yakındır ve bu süre KOAH’lı, kardiyak yetmezlikli ve nörolojik hastalıklı olgularda daha yüksektir. Ayrıca Epstein ve ark.(13) ekstübasyon denemesi geçirmiş 289 hastada yaptıkları prospektif cohort çalışmasında, weaning başarısızlığının ölüm riskinde artış, YBÜ’de kalış süresinde uzama ve uzun dönem bakım ve rehabilitasyon servislerine transfer ihtiyacı ile önemli ve bağımsız bir ilişkisi olduğunu göstermiştir.

Hastalara mekanik ventilasyondan weaning için, standardize edilmiş günlük sistematik testler ve protokollerin kullanımı, yoğun bakım doktoru tarafından yönetilen subjektif klinik değerlendirmelerle kıyaslandığında veriler hem sağkalım ve maliyet bakımından daha iyi sonuçlar vermiş hem de mekanik ventilasyon süresinde anlamlı bir düşme olduğu üç önemli çalışma ile gösterilmiştir (14, 15, 16).

Mekanik ventilasyonun erken zamanda ve başarılı bir şekilde sonlandırılması için diğer önemli bir konu da kullanılacak ventilatör modunun belirlenmesidir. Bu konu ile ilgili çok merkezli iki önemli çalışma yayımlanmıştır (17, 18). Her iki çalışmada weaning için, T-parçası ile spontan solunum, basınç destekli ventilasyon (PSV) ve senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon (SIMV) yöntemlerini karşılaştırmıştır. İlk çalışma 456 dâhili ve cerrahi hasta üzerinde gerçekleştirilmiş ve weaning sonucunun ventilasyon stratejisinin etkilediği sonucuna varılmıştır. Ayrıca basınç desteğinin 8 cm H₂O olana dek günde iki defa 2-4 cm H₂O azaltılması ile uygulanan PSV kullanımının diğer iki teknikten belirgin bir şekilde daha hızlı weaning sağladığı rapor edilmiştir. Sonraki çalışmada ise bu verilerin aksine, günde bir kez ve süresi kademeli olarak arttırılan T-parçası ile spontan solunum denemelerinde weaning süresi SIMV’ye göre üç kez, PSV’ye göre de iki kez daha hızlı bulunmuştur. Ayrıca günde birden fazla yapılan T-parçası denemelerinin, günde tek defa yapılan T-parçası denemelerinden daha üstün olmadığı da bildirilmiştir. Sonuç olarak SIMV weaning için en az etkili yöntem olmasına rağmen, T-parçası denemeleri ile PSV arasında üstünlük açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Esteban ve ark.nın bu çalışmasında ilk T-parçası ile spontan solunumu 2 saat tolere eden olgular ekstübe edilmişlerdir. Aynı grup daha



sonra yaptıkları başka bir çalışmada 2 saatlik denemeyi 30 dakika ile kıyaslamış ve 30 dakika T-parçası denemelerini tolere eden hastaların da başarılı bir şekilde ekstübe edilebileceğini göstermişlerdir (19).

Bu karşıt sonuçların nedeni, mekanik ventilasyon süresini belirlemede muhtemelen hastanın patolojik durumunun, kullanılan ventilasyon metodundan daha önemli olmasıdır. Ayrıca uygulanan tekniğe olan güvenilirlik ve yatkınlık seçilen metoddan daha etkilidir (7).

Noninvazif Ventilasyon

Son on yıl içinde, endotrakeal entübasyon tüpü yerleştirilmeksizin, yapay hava yolu oluşturulmadan, mekanik destekli solunum sunan noninvazif ventilasyon (NIV) teknikleri hem yoğun bakımlarda hem de diğer ünitelerde önemli ventilasyon destek uygulamaları haline almıştır (20). NIV; eksternal negatif basınç, göğüs duvarı ossilasyonu ve yüz veya nazal maske ile pozitif basınçlı ventilasyon (NPPV) şeklinde uygulanabilir. Klinisyene mekanik ventilasyonu başlatma ve sonlandırmada rahatlık sağlayan NIV, akut hiperkapnik solunum yetersizliklerinde, KOAH'ın akut alevlenmesinde, nöromüsküler hastalıklarda, diafragma zayıflıklarında, kalp yetmezliğinde ve majör cerrahilerden sonra kullanılabilir.

NIV teorik olarak, weaning başarısızlığı ve zor weaning ile ilişkili değişik fizyolojik mekanizmaları önler. Elde edilen veriler NIV'in ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu üzerine etkisinin olmadığını gösterse bile solunum iş yükünü azalttığını, intratorasik basıncın negatif sapmalarını küçülttüğünü ve hem hipoksi hem de yavaş ve derin solunum paternine sekonder gelişen hiperkapniyi düzelttiğini göstermiştir (21).

Weaningde NIV kullanımı ile ilgili olarak dört farklı endikasyon için çalışmalar yapılmıştır (22). Birincisi; NIV akut hiperkapnik solunum yetersizliğinden etkilenmiş, klinik açıdan stabil hastalarda entübasyon süresini kısaltma hedefine yönelik olarak, entübasyondan önce, invazif mekanik ventilasyona alternatif bir yöntem olabilir. İkincisi; entübe hastaları mekanik ventilatörden ayırma denemelerinde başarısızlık olduğunda alternatif bir weaning modeli olarak kullanılabilir. Üçüncüsü; ekstübasyondan sonra akut solunum yetersizliği gelişmiş hastalarda bir tedavi seçeneği olarak uygulanabilir ve dördüncüsü; yine ekstübasyondan sonra akut solunum yetersizliği gelişmemiş ancak reentübasyon açısından yüksek riskli hastalarda koruyucu bir önlem olarak da kullanılabilir.

Entübasyona Alternatif Olarak NIV

İngiltere'den Udwardia ve ark. endotrakeal entübasyon yerine yüz veya nazal maske ile NIV kullanımını ilk deneyen araştırmacılarıdır. Bu ekip, kendi merkezlerine sevk

edilen, hepsine en az bir kez PSV modunda geleneksel weaning girişiminde bulunmuş ve "zor weaning" tanısı almış ardışık 22 hastayı incelemiştir (23). Çoğunda solunumsal hiperkapnik yetersizlik bulunan olguların, dokuzunda göğüs duvarı defektleri, altısında nöromüsküler hastalık ve yedisinde de primer kardiyak bir hastalık mevcuttu. Weaning modalitesi olarak NIV kullanım kararı vermek için hastalarda öksürük refleksinin korunduğu sağlam bulber fonksiyonlar, minimal hava yolu sekresyonu, hemodinamik stabilite, düşük oksijen desteği gereksinimi, 10-15 dakika yeterli spontan solunum yeteneği ve gastrointestinal sistem fonksiyonlarının varlığı aranmıştır. Bu kriterlere sahip olan hastalara sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) ile kombine ya volüm ya da basınç destekli ventilasyon uygulanmıştır. İlk birkaç gün invazif mekanik ventilasyona günde 16-20 saat devam edilmiş ve hastanın bireysel durumu dikkate alınarak giderek azaltılıp gece kullanımına geçilmiştir. 22 hastanın yirmisi başarılı bir şekilde NIV ile weaning yapıp bu hastaların tümü bir ara bakım (stepdown) ünitesine ya da ilgili servise transfer edilmiştir. Sadece, ARDS'den ve kriptojenik pulmoner fibrozisten kaynaklanan hipoksemik solunum yetersizlikli 2 hasta NIV'i tolere edememiştir. Hastaneden taburcu edildikten sonra iki hasta reentübasyona bağlı komplikasyonlardan kaybedilmiş olmasına rağmen, invazif mekanik ventilasyondan weaning yirmi hastanın hepsinde başarılı olmuştur. Randomize ve kontrollü bir çalışma olmamasına rağmen Udwardia ve ark.'nın bu çalışması NIV ile weaning tekniğinin sadece hastalığa değil aynı zamanda klinik durum ve stabiliteye de bağımlı olduğunu, hastaların yalnızca seçilmiş bir kısmında kullanılabileceğini göstermesi açısından önemlidir.

Bir meta-analizde NIV'in akut hiperkapnik solunum yetersizliğinden etkilenmiş özellikle KOAH'lı hastalardan seçilen alt gruplarda önemli ölçüde entübasyon ihtiyacını ve bunun sonucu olarak da entübasyonla ilişkili kısa dönem ve uzun dönem komplikasyonları azalttığı bildirilmiştir (24). Aynı grup başka bir derlemesinde yine NIV'in KOAH'lı hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltarak, klinik sonucu olumlu yönde etkilediği sonucuna varmıştır (25). Aynı yıl Girou ve ark. (26) bir dahili YBÜ'de retrospektif vaka-kontrol çalışması gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada üç yıllık bir süre içerisinde KOAH'ın akut alevlenmesi veya ağır kardiyojenik pulmoner ödem nedeniyle kabul edilmiş ve NIV ya da geleneksel mekanik ventilasyon teknikleri ile tedavi edilmiş benzer hastaların sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Bu araştırmacılar, geleneksel mekanik ventilasyonla karşılaştırıldığında NIV'in belirgin bir şekilde nozokomiyal enfeksiyon ve özellikle nozokomiyal pnömoni oranlarını azalttığını ve bu muhtemel yararın bu hasta grubundaki mortalite oranının düşmesine katkıda bulunduğunu göstermişlerdir. Retrospektif, gözlemsel bir cohort çalışmasında ise, aynı yazarlar sekiz yıllık bir dönem boyunca YBÜ'lerinde benzer hastalara NIV kullanımındaki artışın nozokomiyal enfeksiyonların ve mortalite oranlarının azalması ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir (27).



Almanya'dan Laier-Groeneveld ve ark. (28) biri hariç hepsi kronik hiperkapnik solunum yetersizliğinden etkilenen ve 60 günün üzerinde ortalama mekanik ventilasyon süresinden sonra takip eden doktorları tarafından "wean edilemez" olarak kabul edilen 35 hastada, trakeostomilerini kapatarak dekanüle ettikten sonra NIV'e geçiş yapmışlardır. Hastaların çoğunda geceleri ventilasyon desteği gereksinimi devam etmiş olsa bile bu çalışma da NIV'in mekanik ventilasyona alternatif olabileceğini desteklemektedir.

Daha sonra Restrick ve ark. (29) 8'i KOAH'lı, 4'ü ise restriktif akciğer hastalıklı 14 olguda NPPV ile weaning denemeleri yapmışlardır. Bu çalışmanın en çarpıcı noktası; 14 hastanın 5'inde NIV denemelerine entübasyonun birinci haftasında, hatta bunların 3'ünde ilk 24 saatte başlanmış olmasıdır. Bu çalışma hastalar daha önceden "zor weaning" tanısı almış olsalar bile entübasyondan NIV'e geçişin daha erken yapılabileceği fikrini ortaya koymuştur.

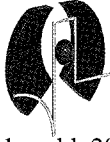
Geleneksel Weaning Yöntemlerine Alternatif Olarak NIV

1990'ların sonunda, Avrupa'dan akut hiperkapnik solunum yetersizliği nedeniyle entübe edilen hastalarda yapılan iki randomize kontrollü çalışma yayınlanmıştır. İlk çalışma, Nava ve ark. (30) tarafından sadece ciddi KOAH hastalarının kabul edildiği İtalya'daki üç YBÜ'sünde yapılmıştır. Solunum arresti gibi acil müdahale gereken ya da NIV'in başlangıçta yeterli ventilasyonu sağlamadığı 68 hasta entübe edilerek çalışmaya alınmıştır. İlk 6-12 saat sedasyon uygulanan ve birçoğu kürarize edilen hastalar bu dönemde kontrollü modlarla ventile edilmiştir. Sonraki 24-36 saat boyunca da PSV kullanılmıştır. Entübasyondan 48 saat sonra, kabul edilebilir nörolojik durumda olan, normal vücut ısısına sahip, hemodinamik olarak stabil, FiO₂ %40 iken SaO₂ %88 ve üstü olan ve pnömoni belirtileri göstermeyen hastalara T-parçası ile spontan solunum denemeleri yapılmıştır. T-parçası denemesinde başarısız olan 50 hasta, önceki arteriyel kan gaz seviyelerine ulaşmaya kadar yeniden ventilatöre bağlanıp randomize edilmiştir. Bir grup ekstübe edilmiş ve hemen ardından NIV uygulanmış, diğer gruba ise endotrakeal tüpten weaning devam edilmiştir. Her iki grup da günlük PSV düzeyleri 2-4 cm H₂O azaltılarak ve günde en az iki sefer spontan solunum denemeleri yapılarak wean edilmiştir. 72 saat boyunca invazif ya da noninvazif yapay solunum ihtiyacının olmaması başarılı weaning olarak kabul edilmiştir. 60 günde, 25 invazif ventilasyon uygulanan hastanın 17'si (%68) başarılı bir şekilde wean edilmesine karşılık, 25 NIV uygulanan hastanın 22'si (%88) başarılı bir şekilde wean edilmiştir. Ortalama yapay solunum süresinin anlamlı bir şekilde farklı olduğu görülmüştür (NIV grubunda 10.2±6.8 gün, invazif ventilasyon grubunda 16.6±11.8 gün, p = 0.021). NIV grubunda YBÜ'de kalış süresi yine anlamlı olarak daha kısa, weaning başarısı daha yüksek ve 60 günlük mortalite oranı (NIV grubunda %8 iken diğer grupta %28)

ise daha düşük bulunmuştur. Nozokomiyal pnömoni NIV ile wean edilen hastaların hiçbirisinde gelişmemiş, invazif ventilasyon uygulanan hastaların ise 7'sinde (%28) gelişmiştir. NIV, 14 hastada nazal sıyrıklar ve 2 hastada gastrik distansiyon gelişmesine rağmen iyi tolere edilmiştir. Bu kapsamlı çalışma, NIV'in bir weaning tekniği olarak kullanıldığında weaning başarı oranını arttırdığını ve mekanik ventilasyon ile YBÜ'de kalış süresini kısalttığını göstermesi açısından önemlidir.

Fransa'da tek bir YBÜ'de yapılan başka bir randomize kontrollü çalışma ise, KOAH veya diğer restriktif akciğer hastalıklardan kaynaklanan akut solunum yetersizliği epizodlarında entübe edilen hastalarda gerçekleştirilmiştir (31). İki saatlik T-parçası denemesinde başarısız olan 33 hasta randomize edilerek iki gruba ayrılmış, 16 hasta PSV modunda klasik invazif mekanik ventilasyona alınırken (IPSV grubu), diğer 17 hasta yüz veya nazal maske ile PSV modunda NIV'e alınmıştır. Her iki grupta da benzer weaning stratejileri kullanılmıştır. NIV grubundaki hastalar başlangıçta 2-4 saatlik periyotlarla spontan solunuma alınmış ve bu periyotlar yavaş yavaş artırılarak sadece geceleri NIV'e geçilmiş, sonra da tamamen ayrılmaya çalışılmıştır. İnvazif grupta ise başlangıç basınç destek seviyeleri, ikişer saatlik periyotlarla değerlendirilerek, yavaş yavaş 3-5 cmH₂O azaltılmıştır. Basınç destek seviyesi 8 cmH₂O'ya ulaşıldığında hastalar ekstübe edilmişlerdir. Weaning başarısızlığı invazif grupta 5 gün içerisinde ekstübasyonun gerçekleştirilememiş olması ya da her iki grupta da ekstübasyon sonrası 5 gün içinde reentübasyon yapılmış olması olarak tanımlanmıştır. IPSV grubundan 12 hasta (%75), NIV grubundan ise 13 hasta (%76.5) başarılı bir şekilde wean edilmiştir. Girault ve ark.'nın bu çalışmasında NIV ile ventile edilen grupta invazif mekanik ventilasyon süresi (4.5±1.8 gün) IPSV grubuna göre (7.6±3.7 gün) önemli derecede kısa bulunmuştur (p = 0.004). Hatta NIV uygulanan grupta IPSV grubuna göre ortalama günlük mekanik ventilasyon destek süresi de anlamlı derecede daha kısa, ancak NIV grubunda total ventilasyon destek süresi daha uzun (NIV grubunun 11.5±5.2 gününe karşı IPSV grubunda 3.4±1.4 gün, p = 0.0001) tesbit edilmiştir. Bununla birlikte her iki grup arasında hem YBÜ ve hastanede kalış sürelerinde hem de gelişen komplikasyonlar ve 3 aylık sağkalım açısından farklılık bulunamamıştır.

Ferrer ve ark. (32) randomize kontrollü bir çalışmada uzun süreli weaning başarısızlığı olan hastalarda, altta yatan hastalıklarına bakmaksızın, NIV'in etkilerini araştırmışlardır. Arka arkaya üç gün boyunca T-parçası ile spontan solunum denemelerinde başarısız olan tüm hastaların bir kısmını ekstübe edip NIV'e alırken, diğer kısmını entübe halde bırakıp klasik weaning yaklaşımı uygulamışlardır. Önceden planlandığı şekilde, hesaplanan hasta sayısının yarısına (43 hasta) ulaşıldığında bir ara analiz yapılmış ve sonuçlar dikkate alınarak çalışma durdurulmuştur. Çünkü yapılan ara analizde NIV grubunda mekanik ventilasyon süresinin anlamlı bir şekilde kısa olduğu görülmüştür (9.5±8.3 güne



karşılık 20.1 ± 13.1 gün). NIV grubunda YBÜ ve hastanede kalış süreleri de önemli ölçüde kısa bulunmuştur. Yine NIV uygulanan grupta nozokomiyal pnömoni ve septik şok gibi ciddi komplikasyon insidansının daha az ve hem YBÜ hem de 90 günlük sağkalım oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. İki grup arasında sadece reentübasyon oranlarında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Hem Nava ve ark.nın hem de Ferrer ve ark.nın çalışmasında NIV'e ekstübasyondan hemen sonra geçilmiş ve mümkün olduğunca uzun bir süre uygulanmıştır. Oysa Girault ve ark.nın çalışmasında NIV aralıklı uygulanmıştır. Çalışmaların dizaynındaki bu ayrım, Girault ve ark.nın bildirdiği komplikasyonların insidansındaki ve sonuçlardaki farklılıkları açıklayabilir. Ayrıca, Ferrer ve ark.nın yaptığı çalışmada altta yatan hastalıklara bakılmaksızın sadece zor weaning adayı hastalar çalışmaya dahil edilmiştir ki iyileşme gösteren hastaların yaklaşık %80'i kronik pulmoner hastalıklardan etkilenmiş olgulardı. Uzamış ventilasyon ihtimali hastaların bu altgrubunda daha yüksekti.

Laier-Groeneveld ve ark. (33) nin yaptığı bir çalışmada ise ciddi KOAH nedeni ile dekompanse akut solunum yetersizliği gelişen 47 hastanın weaning süreci incelenmiştir. Bu hastaların 29'una hemen NIV uygulanmış, başka merkezlerde trakeotomize edilen 11 hasta ve kalan 7 hasta ise invazif ventilasyona alınmıştır. İnvazif ventilasyondaki hastaların sedasyonları kesilmiş ve ventilatör desteği kademeli olarak azaltılarak NIV ile weaning ünitesine transfer edilmiştir. Trakeal stenoz nedeniyle NIV'e geçilemeyen bir hasta hariç, trakeotomize hastaların da tümü NIV ile weaning ünitesine alınmıştır. Burada hazırlıkları yapılarak yine NIV ile eve taburcu edilmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları, NIV'in primer olarak ya da ekstübasyondan sonra bir mekanik ventilasyon yöntemi şeklinde kullanılabileceğini desteklemiştir. İnvazif ventilasyon için YBÜ gerekirken, NIV'in eğer hasta koopere ve yeterli spontan otonomi sağlanmış ise YBÜ dışında da uygulanabileceği belirtilmiştir. Böylece hastalar yüksek nozokomiyal infeksiyon ve invazif mekanik ventilasyon nedeniyle gelişmesi olası organ yetmezliği riskinden uzaklaştırılmıştır. Yazarlar, bu hastalar için trakeotominin zaman kaybı olduğunu ve aslında hastalara çok az bir yardım sağladığını da ileri sürmüşlerdir.

Trevisan ve ark (34) .nın yaptığı yakın tarihli bir çalışmada ise 48 saatten daha uzun süre invazif mekanik ventilasyon uygulanmış ve T-parçası denemelerinde başarısız olmuş 65 hasta randomize edilerek incelenmiştir. Kalp hastalıkları, cerrahi sonrası solunum yetersizliği veya kronik akciğer hastalıklarının akut alevlenmesi nedeniyle invazif mekanik ventilasyona alınan hastalardan 28'ine NIV, kalan 37'sine ise tekrar invazif mekanik ventilasyon uygulanmıştır. Ventilasyonla ilişkili pnömoni başta olmak üzere gelişen komplikasyon oranları ve trakeotomi ihtiyacı NIV grubunda anlamlı derecede daha düşük (%28.6'ya karşı %75.7) bulunmuştur. Ancak her iki grup arasında YBÜ'de kalış

süresi ve mortalite açısından fark bulunamamıştır. Çalışma NIV'in KOAH'lı olmayan hastalarda da iyi bir alternatif weaning metodu olduğunu desteklemiştir.

Karen ve ark. (35) 2006 yılında yayınlanan bir meta-analizde daha önce yapılan 5 klinik çalışmayı incelemiştir. Çalışmaların ortak özellikleri; en az 24 saat invazif mekanik ventilasyon uygulanan yetişkin hastaların, invazif mekanik ventilasyon altındayken ekstübe edilerek hemen NPPV'ye geçilmiş olması ve önemli klinik sonuçlar içermesi olarak belirtilmiştir. Geniş, kontrollü ve randomize çalışmaların olmamasına rağmen, NIV'in mortalite üzerine pozitif etkileri olduğu ve özellikle KOAH'lı hastalarda kullanıldığında sonuçların umut verici olduğu bildirilmiştir.

Ekstübasyon Sonrası Tedavi Alternatifi Olarak NIV

Ekstübasyon sonrası solunum yetersizliği hâlâ yoğun bakım ünitelerindeki en önemli klinik problemlerden birisidir. Hastane mortaliteleri %30-40'ı geçen bu hastaların prognozu oldukça kötüdür ve havayolu problemleri ile ilgili olmayan ekstübasyon sonrası yetersizlik nedenleri ve reentübasyon zamanı bu hastaların sonuçlarını etkileyen belirleyicilerdir (36). Klinik veriler reentübasyon işleminin mortalite oranını tek başına yükseltmediğini gösterdiğinden, ventilasyon desteğinin yapılmadığı dönemde meydana gelecek klinik bozulmanın kötü prognoza yol açan çoklu organ yetmezliklerine zemin hazırladığı iddia edilmektedir. Hastanın hayatta kalma şansının çok az olduğu düşüncesi, hastalığının şiddeti ya da bilinen entübasyon komplikasyonlarından kaynaklanan kaygılar nedeniyle klinisyenler bazı olgularda ventilasyon desteğinin yapılmadığı periyodu gereksiz yere uzatabilmektedirler. Bu nedenle ekstübasyon sonrası solunum yetersizliği gelişen hastalarda NIV'in bir mekanik ventilasyon tekniği olarak ekstübasyondan hemen sonra ardışık ya da erken dönemde kullanımı ilgi çekici stratejilerdir (7).

Hilbert ve ark. (37) "NIV'in ardışık kullanımı" şeklinde ilginç bir metod tarif etmişlerdir. Hastalara ev tipi ventilatörler tarafından her 3 saatte en az 30 dakika süre ile NIV uygulanmıştır. Ventilasyon periyotları arasında hastanın oksijen saturasyonu %85'in altına düştüğünde ya da solunum hızı dakikada 30'un üstüne çıktığında tekrar ventilasyona başlanmıştır. Bu sıralı kullanımın KOAH'ın akut alevlenmesinde ve ekstübasyon sonrası solunum yetersizliği riski olan hastalarda başarı ile uygulanabileceği gösterilmiştir. Ayrıca çalışmada NIV ile tedavi edilen grupta pnömoni insidansının daha düşük olduğu da rapor edilmiştir (%7'ye karşılık %20). Ayrıca bu şekilde uygulanan NIV'in, endotrakeal entübasyon ihtiyacını, ortalama ventilatör destek süresini ve YBÜ'de kalış süresini azaltarak, KOAH'lı ve ekstübasyon sonrası hiperkapnik solunum yetersizliği gelişen hastaların sonuçlarını düzelttiği bildirilmiştir (38).



Kilger ve ark. (38) KOAH'lı olmayan ancak erken ekstübasyon sonrası inatçı akut solunum yetersizliği gelişen hastalarda NIV'in gaz değişimi, solunum paterni, oksijen tüketimi ve istirahat enerji tüketimi üzerine etkilerini araştırmışlardır. Erken ekstübe edilmiş 15 hastada NIV'in iki modeli ile geleneksel ventilasyon uygulanan hastaların sonuçları incelenmiştir. NIV ya tek başına 5 cmH₂O ile CPAP şeklinde ya da 15 cmH₂O inspiratuvar basınç ekleyerek iki şekilde uygulanmıştır. İkinci model, arteriyel kan gazlarını belirgin bir şekilde iyileştirmiş, hızlı yüzeysel solunum paternini düzeltmiş ve istirahat enerji tüketimini azaltmıştır. Klinik bakış açısından 15 hastanın sadece 2'si respiratuvar olmayan nedenlerle reentübe edilmiştir. Bu çalışma, kontrollü olmamasına ve weaning tekniği olarak NIV kullanımını değerlendirmeyi amaçlamamasına rağmen, bu yaklaşımın KOAH veya restriktif akciğer hastalığı olmayan hastalarda da kullanılabileceğini gösteren ilk çalışmalardandır. Yazarlar hiperkapnik solunum yetersizlikli hastalara göre daha sınırlı olsa da NIV'e ait faydaların alta yatan hastalığa göre önemli farklılıklar göstereceğini vurgulamışlardır.

Yakın zamanda yapılan iki önemli çalışmada elektif ekstübasyonun ardından ilk 48 saatte ortaya çıkan akut solunum yetersizliğinin tedavisinde NIV kullanımı değerlendirilmiş ve standart medikal tedavilerle (oksijen, diüretikler, bronkodilatörler ve solunum fizyoterapisi) kıyaslanmıştır. Tek merkezli ve 81 hastanın randomize edildiği birinci çalışmada Keenan ve ark. (40) NIV kullanımına ait bir avantaj gösterememişlerdir. Nispeten küçük örneklem yapılması, inspiryum ve ekspiryum basınçlarının (sırasıyla 10 ve 5 cmH₂O) düşük ayarlanması ve YBÜ'de çalışanların NIV tecrübesinin sınırlı olması nedeniyle bu çalışmanın sonuçlarının genellenebilirliği tartışmalıdır.

Esteban ve ark. (41) nın 2004 yılında yaptığı çok merkezli (37 YBÜ) ve randomize çalışma ise erken bir ara analizden sonra durdurulmuştur. Reentübasyon ihtiyacı açısından her iki grup arasında fark bulunamamış, oysa NIV ile tedavi edilen grupta mortalite oranı yüksek (%25'e karşı %14; relative risk 1.78) bulunmuştur. Yazarlar bu sonuçları NIV grubunda reentübasyona kadar geçen ortalama sürenin daha uzun (12 saate karşı 2.5 saat) olmasına bağlamışlardır. Ancak çalışmada kullanılan ventilatör tipi, ayarları, modlar ve hem NIV'in sonlandırılma kriterleri hem de kontrol grubundaki hastaların NIV'e geçiş kriterleri açık değildir. Son olarak verilerin "post hoc" analizi çalışmaya dahil olan az sayıdaki (%10) KOAH'lı hastada reentübasyon oranlarının daha az olduğunu ortaya çıkarmıştır (22). Yine de iki çalışma bir bütün olarak ele alındığında, NIV'in ekstübasyondan sonra gelişen solunum yetersizliğinin tedavisinde kullanımını desteklememektedir.

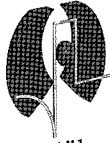
Bu iki çalışmanın sonuçları, reentübasyonu engellemek için NIV uygulamalarına başlama zamanı, reentübasyon için tehlikeli gecikmelerin olabileceği ve hastanın klinik

kötüleşmesinin sonuçları nasıl etkilediği ile ilgili tartışmaları da beraberinde getirmiştir. Aslında, Epstein ve ark. (13, 36) ekstübasyon ve reentübasyon arasındaki zaman diliminde meydana gelen klinik kötüleşmenin mortaliteyi artırdığını göstermişler ve bu kötüleşmede ventilasyon desteğinin vermediği dönemin rolü olabileceği yorumunu yapmışlardır. Aynı yazarlar komorbidite varlığı, ekstübasyon sonrası artmış solunum iş yükü ve üst hava yolu obstrüksiyonunun reentübasyon ihtiyacını etkileyen bağımsız faktörler olduğunu da göstermişlerdir.

Jiang ve ark. (42) ise planlanmış veya planlanmamış ekstübasyondan sonra 93 hastayı NIV ya da oksijen tedavisi uygulamak için randomize ederek prospektif bir çalışma yürütmüşlerdir. Çalışma sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen oksijen grubunda 46 hastanın 7'si, NIV grubunda ise 47 hastanın 13'ü reentübe edilmiştir. Aşırı bronşial sekresyonu olan ve ventilasyonu tolere edemeyen hastaların NIV için uygun adaylar olmadıkları kabul edilmiş ve NIV'in erken uygulanmasının daha olumlu ekstübasyon sonuçları ile ilişkili olmadığı neticesine varılmıştır. Diğer çalışmalarla çelişkili bu nokta, çalışmada NIV'in fark gözetmeksizin, ekstübe edilmiş tüm hastalarda kullanılmış olmasına bağlanabilir. Oysaki Epstein ve ark. ekstübasyon sırasında, hastaların belli alt kümelerinin reentübasyon için yüksek riski ifade eden klinik özelliklere sahip olduğunu göstermişlerdir (36).

Ekstübasyon Sonrası Profilaktik Olarak NIV

Avrupa'da yapılan, iki randomize kontrollü çalışma ekstübasyon sonrası solunum yetersizliği riski taşıyan hastalarda, bu komplikasyonu engellemek için NIV'in kullanılıp kullanılmayacağını araştırmıştır. İki çalışma da potansiyel riske sahip hastaları kategorize etmek için benzer kriterler (başarısız wean denemeleri, ekstübasyon sonrası hiperkapni, yaş, önceden var olan kalp hastalığı, yetersiz öksürük veya aşırı sekresyon) kabul etmiş ve benzer bir dizayn (ilk 48 saatte ardışık NIV uygulamaları) kullanmıştır. İlk çalışmada (43) 97 hasta standart medikal tedavi veya NIV uygulanmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Kontrol grubunda 49 hastanın 12'si reentübe edilirken, NIV grubunda 48 hastanın 4'ü reentübe edilmiştir (p = 0.027). Böylece NIV kullanımı ile reentübasyonda %16 azalma sağlanmış ve YBÜ mortalite riskini %10 düşürmüştür (p<0.01). Ayrıca, reentübasyon ihtiyacı YBÜ mortalite riskinde %60'lık bir artışla ilişkili bulunmuştur (p<0.01). Reentübasyon ihtiyacı olan hastaların YBÜ'de kalış sürelerinin diğer hastalarla karşılaştırıldığında (23.8±29.5'e karşı 8.6±5.1) istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzun olduğu görülmüştür. Bu araştırmacılar, spontan solunum denemelerini geçen, ancak ekstübasyon sonrası solunum yetersizliği riski olan hasta alt gruplarında, NIV'in önleyici bir uygulama olarak kullanımının reentübasyon ihtiyacını azalttığı sonucuna varmışlardır. İkinci entübasyon girişimi ise YBÜ mortalitesinde daha yüksek riskle ilişkilidir ve NIV kullanımı



reentübasyon ihtiyacını azaltarak YBÜ mortalitesinin düşmesi ile sonuçlanabilir.

Ferrer ve ark. (44) da yaptıkları çalışmada benzer sonuçlar bulmuşlardır. Önceki çalışmadan farklı olarak, NIV her iki gruptaki ekstübasyon sonrası solunum yetersizliği gelişen olgularda, acil reentübasyon ihtiyacı olmaksızın, önleyici tedavi olarak kullanılmıştır. Araştırmacılar 162 hastada yaptıkları çalışma sonucu, NIV'in ekstübasyondan sonra solunum yetersizliği insidansını önemli ölçüde azalttığını ve YBÜ mortalitesini düşürdüğünü bulmuşlardır. Fakat iki grubun 90 günlük sağkalım oranlarında önemli bir fark bulunmamıştır. NIV uygulanan hastalarda da reentübasyon ihtiyacı görülmüştür. Ancak ekstübasyondan reentübasyona kadar geçen sürenin mortalite üzerine etkisi gösterilememiştir. Bununla birlikte, sağkalım üzerine NIV'in faydalı etkileri kronik respiratuar hastalıklı ve spontan solunum denemeleri sırasında hiperkapnisi olan hastalarda sınırlı görülmüştür.

Agarwal ve ark. (45) nın yayınladıkları meta-analizde yukarıda ayrıntıları anlatılan dört çalışma incelenmiştir. Yazarlar, ekstübasyon sonrası solunum yetersizliği gelişen hastalarda NIV'in dikkatli bir şekilde kullanılabileceğini belirtmiştir. Ekstübasyon sonrası solunum yetersizliği gelişme riski olan hastalarda ise NIV kullanımı için protokollerin geliştirilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

SONUÇ

NIV'in özellikle hiperkapnik solunum yetersizliği ile giden KOAH'da ve diğer kronik solunum yetersizliklerinin akut alevlenmelerinde weaning sürecini hızlandırmak ve kolaylaştırmak amacıyla kullanımı umut vericidir. Diğer klinik durumlardaki (hipoksik hastalar, ameliyat sonrası hastalar, ARDS ve kardiyak problemler gibi) kullanımı ve sonuçları hâlâ net değildir. Reentübasyon için risk altındaki hastalarda profilaktik kullanımı ise gelecek vaat etmektedir. Ancak ekstübasyon sonrası solunum yetersizliğini NIV ile tedavi ederken olabilecek tehlikeli reentübasyon gecikmelerinin hastalar için olumsuz sonuçlara yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Günümüzün kanıta dayalı tıbbında, NIV rutin bir weaning tekniği olarak tavsiye edilmeden önce, kullanımının tartışmalı noktaları için daha geniş, çok merkezli, randomize ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1.Fagon JY, Chastre J, Domart Y, et al: (1989) Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: Prospective analysis of 52 episodes with use of protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis*; 139:877-884.
- 2.Torres A, Aznar R, Gatell JM, et al: (1990) Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis*; 142:523-528.
- 3.Elpern EH, Scott MG, Petro L, Ries MH: (1994) Pulmonary aspiration in mechanically ventilated patients with tracheostomies. *Chest*; 105:563-566.
4. Berek K, Margreiter J, Willeit J, et al: (1996) Polyneuropathies in critically ill patients: A prospective evaluation. *Intensive Care Med*; 22:849-855.
- 5.Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al: (1998) The use of continuous IV sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest*; 114:541-548.
- 6.Le Bourdelles G, Vires N, Bockzowki J, et al: (1994) Effects of mechanical ventilation on diaphragmatic contractile properties in rats. *Am J Respir Erit Care Med*; 149:1539-1544.
- 7.Nava S and Carlucci A: (2007) Weaning through Noninvasive Ventilation. In Papadakos PJ *Mechanical Ventilation: Clinical Applications and Pathophysiology*. pp 519-526.
8. Eskandar N, Apostolakos MJ: (2007) Weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Clin*; 23:263-274.
- 9.Slutsky AS: (1993) Mechanical ventilation (the American College of Chest Physicians Consensus Conference). *Chest*; 104:1833.
10. Afessa B, Hogans L, Murphy R: (1999) Predicting 3-day and 7-day outcomes of weaning from mechanical ventilation. *Chest*; Aug;116(2):456-461.
11. Dellinger RP: (2006) Weaning from mechanical ventilation. In *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Ed by Vincent JL. Springer Verlag, Heidelberg. 477-485.
12. Esteban A, Alia I, Ibanez J, et al: (1994) Modes of mechanical ventilation and weaning: A national survey of Spanish hospitals. *Chest*; 106:1188-1193.
13. Epstein SK, Ciubataru RL, Wong JB: (1997) Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest*; 112:186-192.
14. Ely WE, Baker AM, Dunagan DP, et al: (1996) Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med*; 335:1864-1869.
15. Kollef MH, Shapiro SD, Silver P, et al: (1997) A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physician-directed weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med*; 25:567-574.
16. Lellouche F, Mancebo J, Jolliet P, et al: (2006) A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*; 174:894-900.
17. Brochard L, Rauss A, Benito S, et al: (1994) Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*; 150:896-903.
18. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, et al: (1995) A comparison of four methods of weaning from mechanical ventilation: Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med*; 332:345-350.
19. Esteban A, Alia I, Tobin MJ, et al: (1999) Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation: Spanish Lung Failure Collaborative Groupe. *AJRCCM*; 159:512-518.
20. Timothy J, Barreiro DO, David J. Gemmel: (2007) Noninvasive Ventilation. *Crit Care Clin* 23; 201-222.
21. Diaz O, Iglesia R, Ferrer M, et al: (1997) 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*; 156:1840-1845.
22. Boles JM, Bion J, Connors A, et al: (2007) Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J*; May 29(5):1033-56.
23. Udawadia ZP, Santis GK, Steven MH, Simonds AK: (1992) Nasal ventilation to facilitate weaning in patients with chronic respiratory insufficiency. *Thorax*; 47:715-718.



24. Keenan SP, Kernerman PD, Cook DJ, et al: (1997) Effect of noninvasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: A meta-analysis. *Crit Care Med*; 25:1685-1692.
25. Keenan SP, Gregor J, Sibbald WJ, Cook D, Gafni A: (2000) Noninvasive positive pressure ventilation in the setting of severe, acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: more effective and less expensive. *Crit Care Med*; 28(6):2094-2102.
26. Girou E, Schortgen F, Delclaux C, et al: (2000) Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA*; 284:2361-2367.
27. Girou E, Brun-Buisson C, Taille S, et al: (2003) Secular trends in nosocomial infections and mortality associated with noninvasive ventilation in patients with exacerbation of COPD and pulmonary edema. *JAMA*; 290:2985-2991.
28. Laier-Groeneveld G, Kupfer J, Huttemann U, Criege C: (1992) Weaning from invasive mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis*; 145:A518.
29. Restrick LJ, Scott AD, Ward EM, et al: (1993) Nasal intermittent positive-pressure ventilation in weaning intubated patients with chronic respiratory disease from assisted intermittent, positive-pressure ventilation. *Respir Med*; 87:199-204.
30. Nava S, Ambrosino N, Clini E, et al: (1998) Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*; May 1;128(9):721-728.
31. Girault C, Daudenthun I, Chevron V, et al: Noninvasive ventilation as a systematic extubation and weaning technique in acute-on-chronic respiratory failure: a prospective, randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*; Jul 160(1):86-92.
32. Ferrer M, Esquinas A, Arancibia F, et al: (2003) Noninvasive ventilation during persistent weaning failure. *Am J Respir Crit Care Med*; 168:70-76.
33. Laier-Groeneveld G, Abazed Y, Bauer JU: (2007) Noninvasive ventilation during weaning. *J Physiol Pharmacol*; Nov 58 Suppl 5(Pt 1):335-338.
34. Trevisan CE, Vieira SR: (2008) Noninvasive mechanical ventilation may be useful in treating patients who fail weaning from invasive mechanical ventilation: a randomized clinical trial. *Crit Care*; Apr 17;12(2):R51.
35. Burns KE, Adhikari NK, Meade MO: (2006) A meta-analysis of noninvasive weaning to facilitate liberation from mechanical ventilation. *Can J Anaesth*; Mar 53(3):305-315.
36. Espstein SK, Ciubotaru RL: (1998) Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med*; 158:489-493.
37. Hilbert G, Gruson D, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud IP: (1997) Sequential use of noninvasive pressure support ventilation for acute exacerbations of COPD. *Intensive Care Med*; 23:955-961.
38. Hilbert G, Gruson D, Portel L, et al: (1998) Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur Respir J*; Jun 11:1349-53.
39. Kilger E, Briegel J, Haller M, et al: (1999) Effects of noninvasive positive pressure ventilatory support in non-COPD patients with acute respiratory insufficiency after early extubation. *Intensive Care Med*; 25:1374-1380.
40. Keenan SP, Powers C, McCormack DG, et al: (2002) Noninvasive positive-pressure ventilation for postextubation respiratory distress. *JAMA*; 287:3238-3244.
41. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, et al: (2004) Noninvasive positive pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med*; 350:2452-2460.
42. Jiang JS, Kao SJ, Wang SN: (1999) Effect of early application of biphasic positive airway pressure on the outcome of extubation in ventilator weaning. *Respirology*; Jun 4(2):161-165.
43. Nava S, Gregoretti C, Fanfulla F, et al: (2005) Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit Care Med*; Nov 33(11):2465-2470.
44. Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM, et al: (2006) Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*; Jan 15;173(2):164-170.
45. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK: (2007) Role of noninvasive positive-pressure ventilation in postextubation respiratory failure: a meta-analysis. *Respir Care*; Nov 52:1472-1479.