

Ventilazione non invasiva: caratteri generali, indicazioni e revisione della letteratura

Fabio Vagnarelli^{1*§}, Marco Marini^{2*§}, Giorgio Caretta^{3*}, Fabiana Lucà^{4*}, Emilia Biscottini^{5*}, Alberto Lavorgna^{6*}, Vincenza Procaccini^{7*}, Letizia Riva^{8*}, Gabriele Vianello^{9*}, Nadia Aspromonte^{10**}, Daniela Pini^{11**}, Alessandro Navazio^{12**}, Renata De Maria^{13*}, Serafina Valente^{14***}, Michele Massimo Gulizia^{15****}

¹U.O. Cardiologia-Emodinamica-UTIC, Ospedale Mazzoni, Ascoli Piceno

²S.O.D. Cardiologia-Emodinamica-UTIC, Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona

³S.C. Cardiologia-Emodinamica-UTIC, Dipartimento di Emergenza e Accettazione, Ospedale S. Andrea, ASL 5, La Spezia

⁴Cardiologia Interventistica-UTIC, A.O. "Bianchi Melacrino Morelli", Reggio Calabria

⁵S.C. Cardiologia-Emodinamica-UTIC, Ospedale San Giovanni Battista, ASL Umbria 2, Foligno (PG)

⁶U.O.C. Cardiologia-UTIC, Dipartimento Cardiovascolare, P.O. "G. Mazzini", Teramo

⁷Cardiologia Interventistica-UTIC, A.O. "G. Rummo", Benevento

⁸U.O.C. Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna

⁹U.O. Cardiologia-UTIC, Ospedale "Madonna della Navicella", ASL 14 Chioggia (VE)

¹⁰U.O.C. Cardiologia, P.O. San Filippo Neri, ASL RME, Roma

¹¹U.O. Cardiologia dello Scopenso, Humanitas Research Hospital, Rozzano (MI)

¹²S.O.C. Cardiologia-UTIC, Ospedale Civile Guastalla, Azienda USL di Reggio Emilia

¹³Istituto di Fisiologia Clinica del CNR, Dipartimento Cardioracovascolare, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

¹⁴S.O.D. Cardiologia Intensiva Integrata, AOU Careggi, Firenze

¹⁵Divisione di Cardiologia, Ospedale "Garibaldi-Nesima", Catania

*Area Giovani ANMCO, **Area Scopenso Cardiaco ANMCO, ***Area Emergenza-Urgenza ANMCO, ****Past President ANMCO

Noninvasive ventilation (NIV), including both continuous and bilevel positive airway pressure, plays a pivotal role in the treatment of acute respiratory failure secondary to acute heart failure. For an appropriate use of NIV, it is essential to consider the underlying pathophysiological principles, the differences between the different modes of ventilation, the main indications, contraindications and complications. The aim of this review is also to give practical guidance on how and when to start NIV at the bedside, how to monitor the response and how to choose the most appropriate interface. A review of the literature supports the use of NIV in terms of efficacy (reduction in intubation and mortality) and safety (in particular, the risk of myocardial infarction associated with its use, suggested by a previous study, has been definitely confuted). Nevertheless, NIV is still largely underused in contemporary clinical practice, as reported by data from real-world registries. This may be due to several factors, including lack of knowledge/confidence, reluctance of application in particular settings (acute coronary syndromes) and the risk of adverse effects (hypotension), which need to be reappraised.

Key words. Acute respiratory failure; Bilevel positive airway pressure; Continuous positive airway pressure; Heart failure; Noninvasive ventilation.

G Ital Cardiol 2017;18(6):496-504

© 2017 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 16.02.2016; nuova stesura 15.06.2016; accettato 04.07.2016.

[§]Questi autori hanno contribuito in egual misura alla stesura del lavoro.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Marco Marini SOD Cardiologia-Emodinamica-UTIC, Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona, Via Conca 71, 60126 Ancona e-mail: marcomarini1975@gmail.com

INTRODUZIONE

La ventilazione non invasiva (*noninvasive ventilation*, NIV) è una modalità di assistenza ventilatoria utilizzata nel trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta, che non richiede l'utilizzo di una protesi endotracheale, ma utilizza un'interfaccia che rispetta le vie respiratorie del paziente, permettendone il respiro spontaneo. Descritta per la prima volta negli anni '40 per la cura dei pazienti con insufficienza respiratoria acuta (IRA)¹, in realtà sembra che la NIV sia nata molto prima: "allora il Signore Dio plasmò l'uomo con polvere del suolo e soffiò nelle sue narici un alito di vita e l'uomo divenne un essere vivente" (Genesi 2,7). La nascita della NIV non coincide forse con l'inizio della vita²?

CHIAVE DI LETTURA

Ragionevoli certezze. La ventilazione non invasiva (NIV) comprende 1) la pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP), che prevede una pressione positiva in respiro spontaneo senza fornire un supporto pressorio alla ventilazione, e 2) la pressione positiva bifasica delle vie aeree (BiPAP), che prevede l'impostazione di un supporto pressorio e che va a sommarsi ad un livello di pressione positiva espiratoria delle vie aeree. Prevede un'interfaccia che rispetta le vie respiratorie del paziente (maschera nasale, oronasale, facciale totale, casco). La decisione riguardante se e come iniziare una NIV (CPAP o BiPAP) si basa sulla valutazione congiunta del quadro clinico (presenza di distress respiratorio, coscienza e capacità di collaborazione) ed emogasanalitico (pH, P/F, pCO₂). La revisione della letteratura legittima l'utilizzo della NIV in termini di efficacia (riduzione di ricorso all'intubazione e di mortalità) e di sicurezza.

Aspetti controversi. In uno studio è stato documentato un aumento dell'incidenza di infarto miocardico acuto associato all'uso di BiPAP rispetto a CPAP e alcune linee guida sconsigliano l'utilizzo della NIV in corso di sindrome coronarica acuta. I dati metanalitici sulla riduzione della mortalità con la NIV sono stati smentiti dallo studio 3CPO, il più grande trial condotto sulla NIV nell'edema polmonare acuto. Le metanalisi successive, che hanno incluso anche il 3CPO, hanno dimostrato in maniera unanime una chiara riduzione della mortalità. La NIV è controindicata nei pazienti comatosi o con scarsa probabilità di ripresa di coscienza (es. dopo un ictus cerebri), mentre un tentativo può essere fatto se la causa è rapidamente reversibile (es. ipercapnia). Le linee guida europee sullo scompenso cardiaco sconsigliano l'utilizzo della NIV in pazienti con ipotensione (pressione arteriosa sistolica <85 mmHg), dato che la NIV può ridurre la pressione arteriosa sistemica, aumentando la pressione intratoracica e riducendo il precarico. Tuttavia, la NIV può essere utilizzata con accortezza anche in tale contesto.

Prospettive. Le attuali linee guida concordano in generale sull'utilità della NIV, sebbene esistano delle differenze in termini di classe di raccomandazione e modalità di utilizzo. Tuttavia, la NIV rimane ancora ampiamente sottoutilizzata nella pratica clinica, come evidenziato dagli studi di registro. I fattori che ostacolano l'applicazione della NIV sono riconducibili ad una scarsa conoscenza/confidenza nella metodica, riluttanza alla sua applicazione in contesti particolari (sindromi coronariche acute) e timore di effetti avversi (rischio di ipotensione arteriosa), che necessitano di essere ridimensionati. È auspicabile che le future linee guida facilitino il superamento di tali barriere per garantire una più estesa implementazione della metodica.

La NIV peraltro, come tutte le idee geniali e rivoluzionarie, ebbe da subito strenui oppositori. Riportiamo a titolo di esempio l'autorevole parere di Philippe Kittredge, editor in chief di *Respiratory Care*, il quale, esternando un'opinione condivisa dai più all'epoca, scrisse su *Chest* negli anni '70 un laconico epitaffio della NIV: "It is, rather, as antiquated as it is inhumane and unsafe... a patient who is sick enough to need continuous positive airway pressure is sick enough to need an endotracheal tube"^{3,4}.

Dall'inizio degli anni '80 la NIV ritorna in auge con un susseguirsi di pubblicazioni che progressivamente ne sanciscono il ruolo nel trattamento dell'IRA, di origine cardiogena o secondaria a broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)⁵. La NIV ha trovato quindi sempre più impiego in terapia intensiva dati i vantaggi rispetto alla ventilazione classica per quanto riguarda la minor incidenza di complicanze meccaniche (danni parenchimali da baro-trauma) e di complicanze infettive; inoltre è diventata uno dei principali presidi utilizzati nei dipartimenti di emergenza nel trattamento precoce dell'IRA.

DEFINIZIONI

Il termine NIV comprende due modalità di trattamento differenti⁶ (Figura 1):

1. la pressione positiva continua delle vie aeree (*continuous positive airway pressure*, CPAP), che prevede, in respiro spontaneo, una pressione positiva applicata per l'intero ciclo respiratorio attraverso l'interfaccia, senza fornire un supporto pressorio alla ventilazione;
2. la pressione positiva bifasica delle vie aeree (*bilevel positive airway pressure*, BiPAP), che prevede l'impostazione di un supporto pressorio (pressione positiva inspiratoria delle vie aeree, *inspiratory positive airway pressure*, iPAP) che, quando il paziente inizia l'atto inspiratorio, va a sommarsi ad un livello di pressione positiva espiratoria delle vie aeree (*expiratory positive airway pressure*, ePAP). La BiPAP viene anche detta ventilazione non invasiva a pressione positiva.

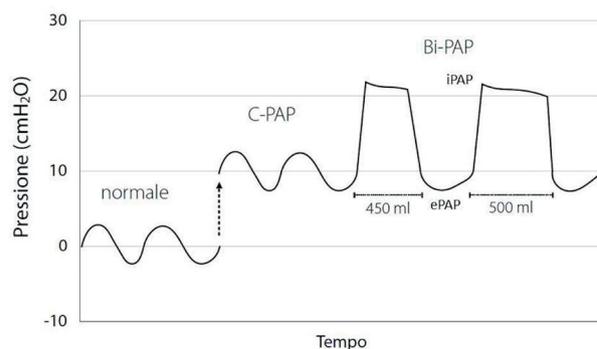


Figura 1. Curve respiratorie in respiro spontaneo, ventilazione con pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) e con pressione positiva bifasica delle vie aeree (BiPAP). La CPAP prevede una pressione positiva applicata per l'intero ciclo respiratorio senza fornire un supporto pressorio alla ventilazione. La BiPAP prevede l'impostazione di un supporto pressorio (iPAP) che, quando il paziente inizia l'atto inspiratorio, va a sommarsi ad un livello di pressione positiva di fine espirazione (pressione positiva espiratoria, ePAP).

Pur non essendo la CPAP una vera e propria assistenza ventilatoria in quanto consiste nell'applicazione di una pressione positiva continua durante tutto il ciclo respiratorio (*positive end-expiratory pressure*, PEEP) attraverso un'interfaccia, viene inclusa nella NIV insieme alla BiPAP. La CPAP presenta due effetti differenti: effetto respiratorio (recupero della capacità funzionale residua e ottimizzazione del rapporto ventilazione/perfusione, con miglioramento dell'ossigenazione) ed effetto emodinamico (in sintesi riduce il precarico e migliora il postcarico). Queste caratteristiche la rendono particolarmente efficace nella terapia dell'edema polmonare cardiogeno. La BiPAP, determinando un supporto respiratorio, facilita e riduce il lavoro respiratorio, migliorando la ventilazione alveolare con conseguente riduzione della capnia, e trova indicazione nel trattamento della riacutizzazione di BPCO. Il valore di ePAP, come per la PEEP, deve essere aggiustato per mantenere un'adeguata ossigenazione, mentre la iPAP va regolata in modo da contrastare l'ipercapnia e l'acidosi respiratoria.

INDICAZIONI

Secondo le attuali linee guida canadesi⁷, le principali indicazioni della NIV sono:

- IRA: riacutizzazione di BPCO, edema polmonare acuto (EPA) cardiogeno, IRA nei pazienti immunocompromessi;
- post-intubazione: estubazione precoce nei pazienti con BPCO, prevenzione di recidiva dell'IRA post-estubazione nei pazienti ad alto rischio, trattamento di recidiva di IRA post-estubazione;
- postoperatorio: trattamento dell'insufficienza respiratoria postoperatoria.

Altre indicazioni possibili, su cui non vi è accordo unanime da parte degli esperti con dati di letteratura ancora limitati, comprendono: asma; prevenzione dell'insufficienza respiratoria dopo chirurgia ad alto rischio; insufficienza respiratoria secondaria a polmonite severa acquisita in comunità; contusione polmonare post-traumatica. I quattro contesti clinici ("the fabulous four"²) in cui la NIV si è dimostrata, in trial randomizzati e metanalisi, capace di migliorare l'outcome in termini di mortalità e/o intubazione sono:

- riacutizzazione di BPCO (rischio relativo [RR]: mortalità 0.41, intubazione 0.42)⁸;
- EPA cardiogeno (RR: mortalità 0.64, intubazione 0.43)⁹;
- IRA nei pazienti immunocompromessi (RR: mortalità 0.68, intubazione 0.74)¹⁰;
- estubazione nei pazienti con BPCO (RR: mortalità 0.42)¹¹.

Una recente metanalisi, condotta con particolare accuratezza metodologica da Cabrini et al.¹² in un contesto in cui l'aggregazione di dati provenienti da trial molto eterogenei avrebbe potuto condizionare erroneamente i risultati, ha confermato il beneficio prognostico della NIV in termini di mortalità nel trattamento sia dell'IRA secondaria a BPCO riacutizzata (*number needed to treat* [NNT] = 11) che nell'EPA cardiogeno (NNT = 30). I risultati della metanalisi dovrebbero far superare (finalmente) le incertezze originate dopo la pubblicazione del 3CPO (il trial più ampio sull'utilizzo della NIV nell'EPA cardiogeno) che non aveva evidenziato un beneficio in termini di riduzione della mortalità^{13,14}.

L'efficacia della NIV nelle altre indicazioni riportate sopra è ancora oggetto di discussione e di studi clinici. Non vi è

unanime consenso e i dati in letteratura non sono sufficienti, pertanto anche le attuali linee guida canadesi non ritengono di esprimerne circa il loro utilizzo⁷. Un ultimo impiego da ricordare che sta emergendo è quello di tipo palliativo nei pazienti in fase terminale per cui si è deciso di non procedere ad intubazione endotracheale.

Quando iniziare la ventilazione non invasiva?

La decisione di iniziare una NIV si basa su due valutazioni⁴.

La prima viene effettuata considerando congiuntamente (Figura 2):

- il quadro clinico (segni e sintomi di distress respiratorio: dispnea, frequenza respiratoria >25 atti/min, utilizzo della muscolatura accessoria, respiro paradossale, sopore o agitazione);
- il quadro emogasanalitico ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ [P/F] <300; pCO_2 >50 mmHg con pH <7.35).

Se il paziente risulta cosciente e collaborante, il P/F è <300 e non vi è significativa acidosi o ipercapnia, è indicato iniziare con CPAP, riservando la BiPAP in caso di mancato miglioramento o peggioramento. La BiPAP rappresenta invece il supporto ventilatorio di prima scelta in presenza di ipercapnia (pCO_2 >50 mmHg). Si raccomanda di eseguire un controllo emogasanalitico entro 15 min dall'inizio della NIV per valutare la risposta e quindi ad intervalli prestabiliti (30 min, 1h, 3h, 6h). Particolare attenzione va prestata se si decide di iniziare una NIV in condizioni "limite" (pH <7.25, P/F <200), monitorando sia lo stato di coscienza che il pH e la capnia, in modo tale da non ritardare il ricorso all'intubazione orotracheale qualora il pH scendesse sotto 7.1 o la pCO_2 diventasse >70 mmHg. L'intubazione è comunque necessaria se il paziente non è cosciente o collaborante (nonostante sedazione) e presenta scambi respiratori scadenti. In caso di insufficienza respiratoria normocapnica (pCO_2 <50 mmHg) la CPAP può essere iniziata con una FiO_2 60% e PEEP 5-10 cmH_2O titolabile (prestando attenzione alla pressione arteriosa sistemica) in modo tale da ottenere un P/F >300. In caso di insufficienza respiratoria ipercapnica è indicata la BiPAP, partendo con FiO_2 50%, ePAP 5 cmH_2O ed una pressione di supporto variabile tra 3 e 10 cmH_2O da aumentare gradualmente per correggere la pCO_2 (Tabella 1).

La letteratura raccomanda un precoce inizio del trattamento (specie nella riacutizzazione di BPCO, in cui un intervento precoce si traduce in beneficio prognostico) e una valutazione emogasanalitica (P/F, pCO_2 , pH) dell'efficacia nelle prime ore di trattamento.

La seconda valutazione da fare riguarda la presenza di controindicazioni alla NIV. Le controindicazioni assolute comprendono: perdita del respiro spontaneo, gasping; ostruzione anatomica o funzionale delle vie aeree; sanguinamento gastrointestinale; necessità di protezione delle vie aeree. Le controindicazioni relative comprendono: coma; agitazione eccessiva; ipossiemia severa o acidosi (pH <7.1); instabilità emodinamica (se persistente e non responsiva alle comuni terapie di supporto del circolo); difficoltà anatomica o soggettiva all'accesso alle vie aeree; post-intervento gastrointestinale.

A proposito della possibilità di utilizzo della NIV in condizioni in cui lo stato di coscienza è compromesso, è necessario precisare che se è controindicato iniziare la NIV quando un paziente è in coma ed è poco probabile la ripresa di coscienza (es. dopo un ictus cerebri), un tentativo può essere fatto se la causa è rapidamente reversibile.

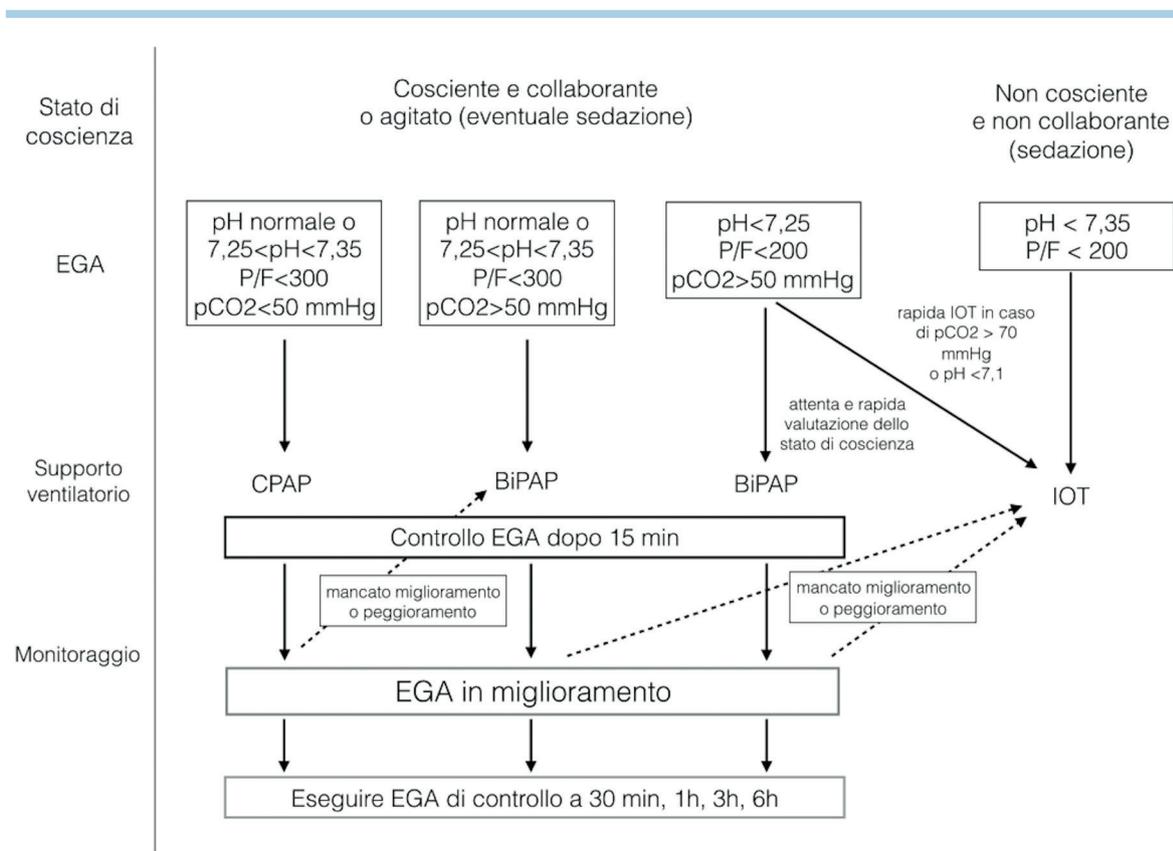


Figura 2. Algoritmo decisionale riguardante le modalità di inizio della ventilazione non invasiva (NIV) e il suo monitoraggio. La possibilità di iniziare una NIV e la modalità con cui essa va condotta dipendono dal quadro clinico ed emogasanalitico (EGA); se il paziente presenta una insufficienza respiratoria senza ipercapnia ($pCO_2 < 50$ mmHg) si può iniziare una pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP); se il paziente presenta una insufficienza respiratoria ipercapnica ($pCO_2 > 50$ mmHg) è indicato il trattamento con pressione positiva bifasica delle vie aeree (BiPAP); nei casi con acidosi respiratoria significativa ($pH < 7,25$) può essere effettuato un tentativo di BiPAP con stretto monitoraggio emogasanalitico ed attenta valutazione della coscienza, con indicazione all'intubazione orotracheale (IOT) in caso di peggioramento dell'acidosi e della capnia; se il paziente non è cosciente o non è collaborante (nonostante la sedazione), in presenza di severa insufficienza respiratoria vi è indicazione alla IOT. Quando si intraprende una NIV in ogni caso è indicato un controllo emogasanalitico dopo 15 min dall'inizio per valutarne l'efficacia, quindi dopo 30 min ed 1h: in caso di mancato miglioramento o peggioramento deve essere presa in considerazione la BiPAP (se in corso CPAP) o il ricorso alla IOT (se in corso BiPAP).

Tabella 1. Consigli su come impostare la ventilazione non invasiva.

	$pO_2 < 60$ mmHg $pCO_2 < 50$ mmHg	$pO_2 < 60$ mmHg $pCO_2 > 50$ mmHg	Impostazioni
FiO ₂	60%	50%	Modificabile in modo da ottenere un P/F >300. Utilizzare la FiO ₂ minima al raggiungimento dell'obiettivo (max 70%).
PEEP (ePAP) cmH ₂ O	5-10	5	Progressivo aumento con l'obiettivo di raggiungere una $pO_2 > 100$ mmHg (attento controllo della PA). Monitorare con attenzione la pCO_2 in caso di BPCO.
PS (iPAP – ePAP) cmH ₂ O	–	3-10	Impostare FR 10-15/min. Aumentare gradualmente fino ad ottenere una correzione (lavaggio) della pCO_2 (target VTe >7 ml/kg).

BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; ePAP, pressione positiva espiratoria delle vie aeree; FR, frequenza respiratoria; iPAP, pressione positiva inspiratoria delle vie aeree; PA, pressione arteriosa; VTe, volume espiratorio corrente.

In corso di ventilazione non invasiva monitorare: stato di coscienza, grado di dispnea, uso dei muscoli accessori, PA, frequenza cardiaca, FR, quadro emogasanalitico, comfort del paziente, eventuali decubiti.

In caso di insufficienza respiratoria senza significativa ipercapnia ($pCO_2 < 50$ mmHg) si può iniziare il trattamento con pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) con una FiO₂ 60% ed una pressione positiva di fine espirazione (PEEP) di 5-10 cmH₂O, entrambe modificabili in modo da ottenere un PaO_2/FiO_2 (P/F) >300 (si raccomanda di utilizzare la FiO₂ minima per raggiungere l'obiettivo, massimo 70%). In caso di insufficienza respiratoria ipercapnica ($pCO_2 > 50$ mmHg) si può iniziare il trattamento con pressione positiva bifasica delle vie aeree (BiPAP) con una FiO₂ 50%, una PEEP di 5 cmH₂O ed una pressione di supporto (iPAP – ePAP) variabile da 3 a 10 cmH₂O, da aumentare gradualmente fino ad ottenere una correzione della CO₂.

Quando terminare la ventilazione non invasiva?

Riconoscere nella gestione del paziente con IRA che la NIV sta fallendo è un aspetto importante. Alcuni pazienti non ottengono un'adeguata ventilazione con la NIV e pertanto necessitano di intubazione orotracheale. Il tasso di fallimento della NIV è alquanto variabile in letteratura oscillando tra il 5% e il 40%¹⁵. Non è sempre facile capire alla presa in carico del paziente se egli risponderà o meno alla NIV, ma esistono alcuni fattori di rischio ben definiti in grado di predirne il fallimento¹⁶ (Tabella 2).

Nei casi complessi l'indicazione ad iniziare la NIV dipende anche dall'expertise del centro e dal tipo di monitoraggio; è bene ricordare inoltre che, se si effettua un tentativo di NIV in situazioni "limite", bisogna essere in grado di garantire una rapida intubazione se la NIV non funziona. Sebbene alcuni elementi clinici predittivi di risposta/fallimento della NIV siano evidenziabili fin dall'inizio del trattamento, fondamentale per valutare l'andamento del paziente è la risposta (intesa come trend) durante la prima ora di trattamento (Tabella 1 e Figura 2). Se il paziente presenta uno o più dei criteri sottoelencati è ragionevole sospendere la NIV⁶:

- incapacità a tollerare la sospensione della NIV per almeno 1h;
- tachipnea (frequenza respiratoria >35 atti/min) in peggioramento;
- PaO₂/FiO₂ in peggioramento, specie se <150;
- ipercapnia in peggioramento rispetto al valore iniziale;

Tabella 2. Fattori predittivi di fallimento della ventilazione non invasiva.

Insufficienza respiratoria acuta ipercapnica
Condizioni neurologiche scadenti: Glasgow Coma Score <11
Tachipnea: >35 atti/min
pH <7.25
Respiro asincrono
Edentulia
Leak aerei
Agitazione
Secrezioni eccessive
Scarsa tolleranza
Scarsa aderenza alla terapia
Assenza di miglioramento entro le prime 1-2h di terapia
Assenza di miglioramento del pH
Tachipnea o ipercapnia persistente
Insufficienza respiratoria acuta ipossiémica
Diagnosi di ARDS o di polmonite
Ipotensione (pressione arteriosa sistolica <90 mmHg non responsiva al trattamento: riempimento ed inotropi/vasopressori)
Acidosi metabolica: pH <7.25
Basso rapporto PaO ₂ /FiO ₂
Assenza di miglioramento nell'ossigenazione entro la prima ora di NIV: PaO ₂ /FiO ₂ <175 mmHg

ARDS, sindrome da distress respiratorio acuto; NIV, ventilazione non invasiva.

- grave intolleranza alla maschera;
- peggioramento neurologico o mancato miglioramento in pazienti già in coma.

Quando (e come) sedare il paziente?

Alcuni pazienti non riescono a tollerare l'interfaccia della NIV, sviluppando una reazione caratterizzata da ansia e agitazione al posizionamento del presidio. Peraltro, spesso si è riluttanti ad impiegare degli agenti sedativi per il timore che essi provochino una riduzione del drive respiratorio e della coscienza, con successivo fallimento della NIV. I farmaci comunemente utilizzati in questo contesto sono: morfina, midazolam, remifentanyl e dexmedetomidina¹⁷⁻²¹.

POSSIBILI COMPLICANZE

La NIV è una procedura sicura e le sue complicanze in genere sono di lieve entità (scomodità nel mantenere l'interfaccia, lieve insufflazione gastrica). Effetti sfavorevoli più seri sono ricollegabili a lesioni cutanee facciali, distensione gastrica, rigurgito ed aspirazione, e agli effetti emodinamici dell'aumento della pressione intratoracica. Seppur raro, va considerato il rischio di barotrauma, possibile se si utilizzano alti valori di iPAP. Tra i rischi potenziali, legati ad un inappropriato utilizzo protratto in caso di fallimento incipiente, l'aumento della mortalità per ritardo nel ricorso all'intubazione.

CARATTERISTICHE TECNICHE: INTERFACCE

La NIV può essere utilizzata attraverso diversi presidi a tenuta. I diversi tipi di interfacce disponibili in commercio, i loro vantaggi e svantaggi sono riportati nella Tabella 3.

Le linee guida canadesi⁷ suggeriscono l'utilizzo di una maschera oronasale o maschera facciale totale piuttosto che una maschera nasale nei pazienti da sottoporre a BiPAP, mentre tutti i tipi di interfacce sono ritenuti equivalenti nella NIV con CPAP. Altri autori ritengono che si debba iniziare con una maschera oronasale o totale, riservando le restanti interfacce ai casi di non tolleranza o lesioni cutanee²². Da non trascurare l'aspetto economico, per i costi elevati di alcune interfacce (caschi), da riservare a pazienti con minore probabilità di fallimento e necessità di trattamento relativamente prolungato, che quindi possono trarre beneficio dal loro maggiore comfort.

LA VENTILAZIONE NON INVASIVA NELLA CURA DELL'EDEMA POLMONARE CARDIOGENO: DAI TRIAL AL MONDO REALE

Revisione della letteratura

La NIV ha fin da subito trovato una delle sue più favorevoli applicazioni nella cura dell'EPA cardiogeno. In tale contesto infatti la pressione positiva comporta un reclutamento degli alveoli collassati, migliorando così gli scambi gassosi e riducendo il lavoro respiratorio; si ha inoltre una riduzione del precarico e del postcarico con i chiari benefici conseguenti.

Dalla fine degli anni '90 la NIV è stata oggetto di piccoli trial che hanno mostrato un più rapido miglioramento della sintomatologia e degli scambi gassosi, nonché una riduzione del ricorso all'intubazione orotracheale, sia con la CPAP che

Tabella 3. Caratteristiche delle interfacce per ventilazione non invasiva.

Interfaccia	Vantaggi	Svantaggi
Maschera nasale	Minor rischio di aspirazione No claustrofobia Possibilità di parlare	Leak orali Irritazione nasale Bocca secca
Maschera oronasale	Minor incidenza di leak orali	Rischio di aspirazione Difficoltà nel parlare, mangiare Lesioni cutanee da pressione
Maschera facciale totale	Più confortevole Minor rischio di lesioni cutanee da pressione	No farmaci per aerosol
Casco	Più confortevole Minor rischio di lesioni cutanee da pressione	Rebreathing (CO ₂) Ridotta sincronia ventilatore-paziente in caso di BiPAP (problema non esistente in CPAP)

BiPAP, pressione positiva bifasica delle vie aeree; CPAP, pressione positiva continua delle vie aeree.

con la BiPAP, rispetto alla terapia standard^{23,24}. Tuttavia l'entusiasmo per la NIV fu presto smorzato dai risultati dello studio condotto da Mehta et al.²⁵ che riportava, tra gli effetti avversi correlati alla NIV, un aumento dell'incidenza di infarto miocardico acuto nel gruppo trattato con BiPAP rispetto a CPAP. Tale dato rimase una segnalazione isolata, non essendo stato confermato né da singoli studi successivi²⁶ né dalle successive metanalisi sull'argomento²⁷⁻²⁹, ma il retaggio di questa segnalazione permane e alcune linee guida sconsigliano l'utilizzo della NIV in corso di sindrome coronarica acuta.

Inoltre fino ad allora non era stato evidenziato nessun effetto della NIV su un endpoint "hard" quale la mortalità intraospedaliera. Si è dovuto attendere gli anni 2000-2005 per vedere pubblicate le prime grandi metanalisi riguardanti la NIV nell'EPA²⁷⁻²⁹, che hanno documentato una riduzione significativa della mortalità con la CPAP ed un trend in riduzione della mortalità con la BiPAP, oltre a confermare la riduzione significativa del ricorso all'intubazione con entrambe le metodiche. Il confronto tra CPAP e BiPAP non evidenziava alcuna differenza significativa negli esiti (mortalità, percentuale di intubazione, giorni di degenza ospedaliera).

Questi dati sulla riduzione della mortalità sono stati clamorosamente smentiti dal successivo studio 3CPO¹³, il più grande trial condotto sulla NIV nell'EPA. In realtà basta analizzare le caratteristiche della popolazione arruolata e la metodologia dello studio per rendersi conto delle ragioni della discordanza tra i risultati del 3CPO e di tutta la letteratura sull'argomento³⁰. Il 3CPO non ha arruolato pazienti ad alto rischio, che avrebbero potuto trarre beneficio dalla NIV rispetto alla terapia standard, come testimoniato dal basso tasso di intubazione (<3%) e dalla bassa mortalità generale. I pazienti arruolati nel 3CPO non presentavano una significativa ipossiemia all'arruolamento (pO₂ media al basale 100 mmHg), dato in linea con la bassa percentuale di ricorso all'intubazione. Inoltre nel 3CPO si è verificato un elevato crossover tra i due bracci di trattamento, con un alto numero di pazienti passati dal gruppo di terapia standard al gruppo NIV (56 su 367, 15%) che potrebbe aver mascherato la differenza tra i due trattamenti. Tale crossover non ha modificato la percentuale di intubazione, il che suggerisce indirettamente l'efficacia della NIV.

Le metanalisi successive, che hanno incluso anche il 3CPO, hanno dimostrato in maniera unanime una chiara riduzione della mortalità^{9,12,31}. È interessante sottolineare un dato che proviene dalla metanalisi di Weng et al.³¹: la riduzione

di mortalità da parte della NIV (CPAP) è maggiore laddove la causa dell'EPA è una sindrome coronarica acuta. Inoltre, sebbene la riduzione di mortalità sia più evidente per la CPAP rispetto alla BiPAP, il confronto diretto tra le due metodiche non ha evidenziato differenze. Un recente studio di confronto tra BiPAP e CPAP ha mostrato una maggior rapidità della prima nel miglioramento degli scambi gassosi e una riduzione degli accessi in terapia intensiva, senza differenza in termini di mortalità, necessità di intubazione ed infarto miocardico³². Gli effetti benefici della CPAP, sia in termini di miglioramento dei sintomi che di riduzione della necessità di intubazione e mortalità, sono potenziati dal suo utilizzo precoce³³.

Quello che dicono le linee guida

Le attuali linee guida (europee, canadesi e del National Institute for Health and Care Excellence [NICE]) concordano in generale sull'utilità della NIV nell'insufficienza respiratoria secondaria ad EPA, sebbene esistano delle differenze in termini di classe di raccomandazione e modalità di utilizzo. Nelle linee guida sullo scompenso cardiaco della Società Europea di Cardiologia (ESC)³⁴ la NIV viene raccomandata (classe IIa) nei pazienti dispnoici con EPA e frequenza respiratoria >20 atti/min, per migliorare la sintomatologia e ridurre l'ipercapnia e l'acidosi. Non si fa riferimento agli effetti favorevoli sulla prognosi e viene sottolineato il risultato negativo del più ampio trial sulla NIV nell'EPA (3CPO). Inoltre se ne sconsiglia l'utilizzo in pazienti con ipotensione (pressione arteriosa sistolica <85 mmHg), dato che la NIV, aumentando la pressione intratoracica e riducendo il precarico, può ridurre la pressione arteriosa sistemica, e si ribadisce la necessità di un attento monitoraggio della pressione arteriosa sistemica durante la NIV.

Anche le linee guida canadesi⁷ raccomandano la NIV (con BiPAP o CPAP) in pazienti con EPA (classe 1A) ma in assenza di shock cardiogeno (analogamente alle linee guida ESC) e/o sindrome coronarica acuta che richieda rivascolarizzazione miocardica. Infatti viene ricordato che tutti i trial condotti dal 2000 al 2009 hanno escluso pazienti in shock cardiogeno, e che la maggior parte di essi non ha arruolato pazienti con sindrome coronarica acuta o necessitanti di rivascolarizzazione urgente; si sottolinea inoltre che uno dei primi trial sulla NIV²⁵ aveva riscontrato un eccesso di infarti miocardici nei pazienti trattati con BiPAP rispetto a CPAP. In realtà, una revisione sistematica della Cochrane Collaboration³⁵ ha smentito con forza tale rischio, e le più recenti metanalisi supportano l'uti-

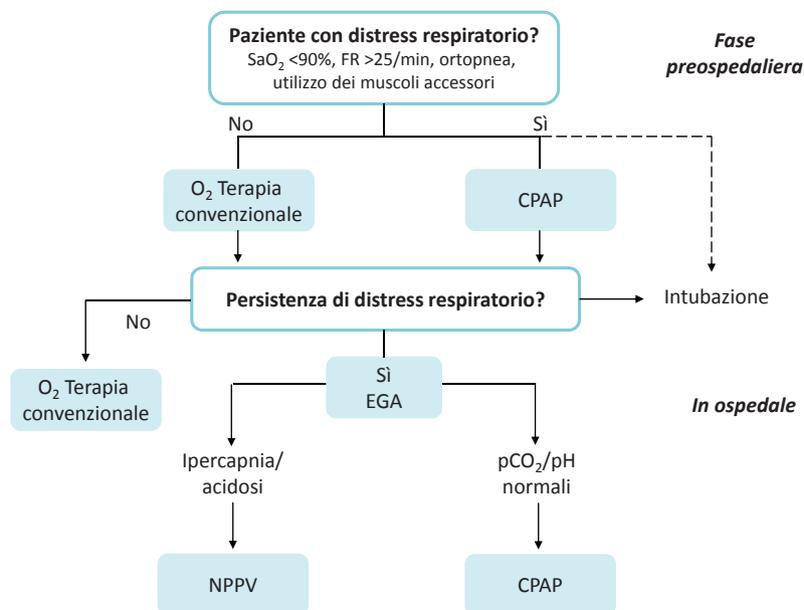


Figura 3. Algoritmo di trattamento del paziente con distress respiratorio (dalla fase preospedaliera alla fase ospedaliera). La pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) può essere utilizzata fin dalla fase preospedaliera in caso di distress respiratorio; all'arrivo in ospedale la prosecuzione con modalità di CPAP o con pressione positiva bifasica delle vie aeree (BiPAP) dipende dal quadro clinico ed emogasanalitico. EGA, emogasanalisi; FR, frequenza respiratoria; NPPV, ventilazione non invasiva a pressione positiva; SaO₂, saturazione dell'ossigeno.

lizzo in corso di EPA secondario ad una sindrome coronarica acuta, dove il beneficio della CPAP sulla mortalità è risultato addirittura maggiore.

Apparentemente controcorrente rispetto a tali orientamenti vanno invece le raccomandazioni NICE³⁶, che sostengono di non utilizzare di routine la CPAP o la BiPAP nell'EPA ma di riservarla senza indugio ai pazienti con dispnea severa ed acidosi.

Al contrario, le più recenti raccomandazioni ESC in tema di gestione dello scompenso cardiaco acuto³⁷ consigliano che la ventilazione non invasiva sia iniziata al più presto possibile nei pazienti con EPA che presentano distress respiratorio. La CPAP è considerata come tecnica fattibile in ambito preospedaliero, perché è più semplice della pressione di supporto e richiede una formazione del personale ed attrezzatura minime. All'arrivo in ospedale, i pazienti che mostrano ancora segni di difficoltà respiratoria dovrebbero continuare con la NIV, preferibilmente con BiPAP, in caso di acidosi e ipercapnia, in particolare in quelli con precedente storia di BPCO o segni di distress persistenti (Figura 3).

La ventilazione non invasiva nel mondo reale

Benché la NIV sia ampiamente raccomandata dalle linee guida, il quadro relativo al suo utilizzo che emerge dagli studi di registro è sconfortante³⁸⁻⁴⁴. Nella Tabella 4 sono riportate le percentuali di trattamento con NIV in diversi registri (europei, asiatici, americani), considerando come denominatore solo i pazienti che si presentavano con EPA (sono esclusi altri tipi di scompenso cardiaco acuto). Quindi tale evidente sottoutilizzo, registrato nell'indicazione principale della NIV, appare ancora più sorprendente. Addirittura nel registro italiano IN-HF Outcome solo l'1% dei pazienti è stato sottoposto a NIV

durante il ricovero³⁹. All'estremo opposto il registro finlandese FINN-AKVA⁴³ che riporta un tasso di utilizzo della NIV pari al 50%. Gli autori imputano tale risultato positivo all'inclusione da diversi anni della NIV nelle raccomandazioni nazionali per la cura dello scompenso cardiaco. Gli stessi autori si sorprendono del fatto che "solo" il 57% dei pazienti con shock cardiogeno siano sottoposti a NIV. L'utilizzo della NIV in altre forme di scompenso cardiaco acuto, come lo shock cardiogeno, è riportato anche dall'EHFS II⁴⁰ (19.4%) e dal registro AHEAD⁴¹ (17.8%). In realtà le linee guida europee e canadesi ne sconsigliano l'utilizzo in questo contesto, mentre quelle giapponesi⁴² lo raccomandano (classe IIa), a testimonianza di quanto l'utilizzo di una PEEP nello shock sia ancora oggetto di acceso dibattito.

Tabella 4. Utilizzo della ventilazione non invasiva (CPAP e/o BiPAP) nei pazienti con edema polmonare acuto negli studi di registro.

Registro	% pazienti con EPA trattati con NIV
ADHERE ³⁸	4.7
IN-HF Outcome ³⁹	0.9
EHFS II ⁴⁰	20.5
AHEAD ⁴¹	17.8
ATTEND ⁴²	24.4
FINN-AKVA ⁴³	55.0
ALARM-HF ⁴⁴	10.8

BiPAP, pressione positiva bifasica delle vie aeree; CPAP, pressione positiva continua delle vie aeree; EPA, edema polmonare acuto; NIV, ventilazione non invasiva.

CONCLUSIONI

Benché i dati della letteratura indichino un netto beneficio derivante dal suo utilizzo nell'IRA, la NIV rimane ancora ampiamente sottoutilizzata nella pratica clinica contemporanea, come evidenziato dagli studi di registro. Alla base di tale fenomeno vi sono diversi fattori tra cui scarsa conoscenza/confidenza nella metodica, riluttanza di applicazione in contesti particolari (sindromi coronariche acute) e timore di effetti avversi (rischio di ipotensione arteriosa). Le evidenze scientifiche passate in rassegna riconoscono nella NIV un presidio utile fin dalla fase preospedaliera di assistenza, efficace in termini di esiti (riduzione di ricorso all'intubazione e di mortalità) e sicuro in termini di effetti avversi (viene smentito in particolare il rischio di infarto miocardico correlato al suo utilizzo). È auspicabile che le future linee guida recepiscano tali messaggi al fine di garantire una più estesa implementazione della metodica.

RIASSUNTO

La ventilazione non invasiva (*noninvasive ventilation*, NIV), intesa come pressione positiva continua delle vie aeree o pressione posi-

tiva bifasica delle vie aeree, ha un ruolo centrale nel trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta di origine cardiogena. Ai fini di un suo utilizzo appropriato, è necessario considerare i principi fisiopatologici su cui si basa, le differenze tra le diverse modalità di ventilazione, le principali indicazioni, controindicazioni e complicanze. Scopo di questa rassegna è inoltre fornire suggerimenti pratici su come e quando iniziare una NIV al letto del malato, come monitorarne la risposta e come scegliere l'interfaccia più appropriata. La revisione della letteratura legittima l'utilizzo della NIV in termini di efficacia (riduzione di ricorso all'intubazione e di mortalità) e di sicurezza (viene smentito in particolare il rischio di infarto miocardico correlato al suo utilizzo riportato in un precedente studio). Nonostante ciò, la NIV rimane ancora ampiamente sottoutilizzata nella pratica clinica contemporanea, come evidenziato dagli studi di registro. Alla base di tale fenomeno vi sono diversi fattori, tra cui scarsa conoscenza/confidenza nella metodica, riluttanza alla sua applicazione in contesti particolari (sindromi coronariche acute) e timore di effetti avversi (rischio di ipotensione arteriosa), che è opportuno ridimensionare.

Parole chiave. Insufficienza respiratoria acuta; Pressione positiva bifasica delle vie aeree; Pressione positiva continua delle vie aeree; Scompenso cardiaco; Ventilazione non invasiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Barach AL, Eckman M. Studies on positive pressure respiration; general aspects and types of pressure breathing; effects on respiration and circulation at sea level. *J Aviat Med* 1946;17:290-320.
2. Nava S. Behind a mask: tricks, pitfalls, and prejudices for noninvasive ventilation. *Respir Care* 2013;58:1367-76.
3. Kittredge P. Continuous positive airway pressure via face mask is a dangerous step backwards. *Chest* 1977;71:118-9.
4. Hess DR. **Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Respir Care* 2013;58:950-72.**
Rassegna molto interessante che passa in rassegna con un taglio squisitamente pratico le principali indicazioni alla ventilazione non invasiva, i fattori predittivi di successo/fallimento nonché gli aspetti tecnici delle diverse interfacce.
5. Rasanen J, Heikkilä J, Downs J, Nikki P, Vaisanen I, Viitanen A. Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol* 1985;55:296-300.
6. Colombo S, Zangrillo A. Indicazioni e tecniche di ventilazione invasiva e non invasiva nel trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta. *G Ital Cardiol* 2010;11:12-9.
7. Keenan SP, Muscedere J, Kutsogiannis J, 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;183:195-214.

8. 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;326:185-9.
9. Mariani J, Macchia A, Belziti C, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: a meta-analysis of randomized controlled study. *J Card Fail* 2011;17:850-9.
10. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;344:481-7.
11. Burns KE, Adhikari NK, Keenan SP, Meade M. Use of non-invasive ventilation to wean critically ill adults off invasive ventilation: meta-analysis and systematic review. *BMJ* 2009;338:b1574.
12. **Cabrini L, Landoni G, Oriani A, et al. Noninvasive ventilation and survival in acute care settings: a comprehensive systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2015;43:880-8.**
Recentissima metanalisi, condotta con particolare accuratezza metodologica, che ha confermato il beneficio prognostico della ventilazione non invasiva in termini di mortalità nel trattamento sia dell'insufficienza respiratoria acuta secondaria a broncopneumopatia cronica ostruttiva riacutizzata che dell'edema polmonare acuto cardiogeno.
13. **Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J; 3CPO Trialists. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary ede-**

- ma. *N Engl J Med* 2008;359:142-51.
14. Hess DR. The evidence is in: noninvasive ventilation saves lives. *Crit Care Med* 2015;43:927-8.
15. Nava S, Ceriana P. Causes of failure of noninvasive mechanical ventilation. *Respir Care* 2004;49:295-303.
16. Hill NS. Where should noninvasive ventilation be delivered? *Respir Care* 2009;54:62-70.
17. Devlin JW, Nava S, Fong JJ, Bahady I, Hill NS. Survey of sedation practices during noninvasive positive-pressure ventilation to treat acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2007;35:2298-302.
18. Longrois D, Conti G, Mantz J, Faltlhauser A, Aantaa R, Tonner P. Sedation in non-invasive ventilation: do we know what to do (and why)? *Multidiscip Respir Med* 2014;9:56.
19. Constantin JM, Schneider E, Cayot-Constantin S, et al. Remifentanyl-based sedation to treat noninvasive ventilation failure: a preliminary study. *Intensive Care Med* 2007;33:82-7.
20. Rocco M, Conti G, Alessandri E, et al. Rescue treatment for noninvasive ventilation failure due to interface intolerance with remifentanyl analgosedation: a pilot study. *Intensive Care Med* 2010;36:2060-5.
21. Duan M, Lee J, Bittner EA. Dexmedetomidine for sedation in the parturient with

respiratory failure requiring noninvasive ventilation. *Respir Care* 2012;57:1967-9.

22. Fraticelli AT, Lellouche F, L'her E, Taillé S, Mancebo J, Brochard L. Physiological effects of different interfaces during non-invasive ventilation for acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2009;37:939-45.

23. Masip J, Betbese AJ, Paez J, et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:2126-32.

24. Kelly CA, Newby DE, McDonagh TA, et al. Randomised controlled trial of continuous positive airway pressure and standard oxygen therapy in acute pulmonary oedema; effects on plasma brain natriuretic peptide concentrations. *Eur Heart J* 2002;23:1379-86.

25. Mehta S, Jay GD, Woolard RH, et al. Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med* 1997;25:620-8.

26. Ferrari G, Oliveri F, De Filippi G, et al. Noninvasive positive airway pressure and risk of myocardial infarction in acute cardiogenic pulmonary edema: continuous positive airway pressure vs noninvasive positive pressure ventilation. *Chest* 2007;132:1804-9.

27. Masip J, Roque M, Sanchez B, Fernandez R, Subirana M, Exposito JA. Non-invasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2005;294:3124-30.

28. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Graham P, Bersten AD. Effect of noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Lancet* 2006;367:1155-63.

29. Winck JC, Azevedo LF, Costa-Pereira A, Antonelli M, Wyatt JC. Efficacy and safety of non-invasive ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema - a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2006;10:R69.

30. Masip J, Mebazaa A, Filippatos GS. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med* 2008;359:2068-9.

31. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, et al. Meta-analysis: noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med* 2010;152:590-600. **Metanalisi interessante perché, oltre a dimostrare in maniera inequivocabile una chiara riduzione della mortalità con la ventilazione non invasiva, evidenza un beneficio addirittura maggiore quando la causa dell'edema polmonare acuto è una sindrome coronarica acuta.**

32. Liesching T, Nelson DL, Cormier KL, et al. Randomized trial of bilevel versus continuous positive airway pressure for acute pulmonary edema. *J Emerg Med* 2014;46:130-40.

33. Plaisance P, Pirracchio R, Berton C, Vicaut E, Payen D. A randomized study of out-of-hospital continuous positive airway pressure for acute cardiogenic pulmonary edema: physiological and clinical effects. *Eur Heart J* 2007;28:2895-901.

34. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891-975.

35. Vital FM, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD005351.

36. Dworzynski K, Roberts E, Ludman A, et al. Diagnosing and managing acute heart failure in adults: summary of NICE guidance. *BMJ* 2014;349:g5695.

37. Mebazaa A, Birhan Yilmaz M, Levy P, et al. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute

heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail* 2015;17:544-58.

38. Tallman TA, Peacock WF, Emerman CL, et al. Noninvasive ventilation outcomes in 2430 acute decompensated heart failure patients: an ADHERE registry analysis. *Acad Emerg Med* 2008;15:355-62.

39. Oliva F, Mortara A, Cacciatore G, et al.; IN-HF Outcome Investigators. Acute heart failure patient profiles, management and in-hospital outcome: results of the Italian Registry on Heart Failure Outcome (IN-HF Outcome). *Eur J Heart Fail* 2012;14:1208-17.

40. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al.; EuroHeart Failure Survey Investigators; Heart Failure Association; European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006;27:2725-36.

41. Spinar J, Parenica J, Vitovec J, et al. Baseline characteristics and hospital mortality in the Acute Heart Failure Database (AHEAD) Main registry. *Crit Care* 2011;15:R291.

42. Sato N, Kajimoto K, Keida T. Clinical features and outcome in hospitalized heart failure in Japan (from the ATTEND Registry). *Circ J* 2013;77:944-51.

43. Tarvasmäki T, Harjola VP, Tolonen J, Siirila-Waris K, Nieminen MS, Lassus J; FINN-AKVA Study Group. Management of acute heart failure and the effect of systolic blood pressure on the use of intravenous therapies. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013;2:219-25.

44. Parissis JT, Nikolaou M, Mebazaa A, et al. Acute pulmonary oedema: clinical characteristics, prognostic factors, and in-hospital management. *Eur J Heart Fail* 2010;12:1193-202.