

**“Rolul ventilației non-invazive în insuficiența respiratorie : de
la episodul acut la utilizarea cronică”**

Rezumat

Student doctorand: Motoc Nicoleta Ștefania

Medic specialist Pneumolog

Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie” Leon Daniello”, Cluj Napoca

Disciplina de Pneumologie, UMF “Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca, România

Coordonator științific: Prof. Univ. Dr. Pop Carmen Monica

Medic primar Pneumologie

Doctor în medicină

Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie” Leon Daniello”, Cluj Napoca

Disciplina de Pneumologie, UMF” Iuliu Hatieganu”, Cluj Napoca, România

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Ventilația noninvazivă în episodul acut	17
1.1. Insuficiența respiratorie hipercapnică	18
1.2. Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC)	19
1.2.1. Mecanismele hipercapniei la pacienții cu BPOC	20
1.3. Sindromul overlap BPOC – apnee în somn de tip obstructiv	23
1.4. Ventilația noninvazivă la pacienții cu insuficiență respiratorie acută sau cronică acutizată	25
1.4.1. Indicațiile și contraindicațiile ventilației noninvazive	25
1.4.2. Moduri de ventilație	26
1.5. Ventilația noninvazivă în exacerbarea bronhopneumopatiei obstructive cronice	28
2. Ventilația noninvazivă în utilizarea cronică	31
2.1. Indicațiile ventilației noninvazive pe termen lung	31
2,2 Ventilația noninvazivă la pacienții cu fenotip overlap	32
3. Ventilația noninvazivă în utilizare cronică - dincolo de beneficiul clinic: impactul asupra inflamației	35
3.1. Inflamația cronică și markerii inflamației sistemice în sindromul overlap	35
3.1.1. Raportul neutrofile limfocite (NLR)	36
3.1.2. Raportul trombocite limfocite (PLR)	36
3.1.3. Indexul de inflamație imună sistemică (SII)	37
3,2 Ventilația noninvazivă și sindromul inflamator	37
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	41
2. Metodologie generală	43
3. Studiul 1 – Ventilația în mod presiune versus ventilația cu moduri hibride la pacienții cu exacerbare severă BPOC și sindrom overlap	47
3.1. Introducere	47
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	48
3.3. Material și metodă	49
3.4. Rezultate	51
3.5. Discuții	55

3.6. Concluzii	58
4. Studiul 2 – Particularitățile terapiei cu presiune pozitivă la pacienții cu sindrom overlap BPOC- apnee în somn de tip obstructiv	59
4.1. Introducere	59
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	60
4.3. Material și metodă	60
4.4. Rezultate	61
4.5. Discuții	70
4.6. Concluzii	74
5. Studiul 3 – Impactul ventilației noninvazive asupra inflamației cronice din sindromul overlap	75
5.1. Introducere	75
5.2. Ipoteza de lucru/obiective	76
5.3. Material și metodă	76
5.4. Rezultate	76
5.5. Discuții	79
5.6. Concluzii	81
6. Concluzii generale (sinteză)	83
7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	85
REFERINȚE	86
ANEXE	94

Cuvinte cheie: ventilația non-invazivă, insuficiență respiratorie cronică hipercapnică, bronhopneumopatie obstructivă cronică, sindrom overlap, terapie cu presiune pozitivă

Lucrarea de față, în ciuda titlului general – „Rolul ventilației non-invazive în insuficiența respiratorie: de la episodul acut la utilizarea cronică” – se oprește asupra unui fenotip particular din cadrul pacienților cu insuficiență respiratorie, cei cu sindrom overlap (SOV): bronhopneumopatie obstructivă cronică – sindrom de apnee în somn de tip obstructiv, urmărind conturarea particularităților ventilației non-invazive la acești pacienți atât în episodul acut, cât și în utilizarea cronică.

Teza este alcătuită, conform recomandărilor clasice de redactare a lucrărilor de doctorat, din două părți: partea generală, ce cuprinde stadiul actual al cunoașterii și partea specială- contribuția personală- structurată în 3 studii distincte.

Stadiul actual al cunoașterii

Sindromul de apnee în somn (SASO), comorbiditate frecventă a pacienților cu BPOC, este o tulburare respiratorie caracterizată prin obstrucția episodică, parțială sau completă, a căilor aeriene în timpul somnului, având drept consecințe alterări ale ventilației normale, hipoxemie intermitentă și fragmentarea somnului. Sindromul overlap (SOV), descris prima dată de Finley în 1985, desemnează coexistența SASO și BPOC la același pacient. Pacienții cu sindrom overlap dezvoltă mai frecvent și mai repede afecțiuni cardio-vasculare (tulburări de ritm, hipertensiune arterială pulmonară), iar exacerbările bronhopneumopatiei obstructive cronice sunt mai dese. Mai mult decât atât asocierea celor două entități clinice se asociază cu un prognostic mai prost comparativ cu pacienții care au doar BPOC, sau doar SASO. Prevalența sindromului overlap depinde de populația studiată. Se pare că SASO este mai frecvent la pacienții cu BPOC ușor (VEMS>80%) și moderat (VEMS =50- 80% din prezis), întrucât pacienții cu BPOC sever (VEMS= 30%-49% din prezis) și foarte sever (VEMS<30% din prezis), au un indice de masă corporală mic, reducând numărul de apneei și hipopneei în timpul somnului la această categorie de pacienți. La pacienții cu BPOC ușor și moderat, prevalența SASO pare să fie asemănătoare cu cea din populația generală între 2 și 4%. Importanța diagnosticului rezidă din aceea că SOV are un prognostic mai prost decât oricare dintre cele două afecțiuni, cu mai multe comorbidități, în special cardiovasculare ce contribuie la creșterea mortalității. Complicațiile celor două afecțiuni s-ar părea că nu sunt complementare ci sinergice. Tratamentul sindromului apneei în somn constă în terapia cu presiune pozitivă continuă (CPAP) pe parcursul nopții. În absența unei insuficiențe respiratorii hipercapnice, care ar justifica necesitatea ventilației non-invazive, tratamentul cu CPAP poate fi aplicat pacienților cu sindrom overlap. Dacă este prezentă insuficiența respiratorie sau hipercapnia cronică atunci pacientul necesită VNI la domiciliu.

Exacerbările bronhopneumopatiei obstructive sunt evenimente acute care apar în evoluția bolii, contribuind la morbi-mortalitatea ridicată. Datele din literatură arată că până la 25% din pacienții cu BPOC mor în timpul spitalizării iar 8% în prima lună după externare. Mortalitatea la 5 ani, după o exacerbare cu internare poate ajunge până la 50%. În consecință unul dintre scopurile principale ale managementului pacienților cu BPOC este prevenirea exacerbărilor și a spitalizărilor, în special la cei care sunt la risc pentru a dezvolta o insuficiență respiratorie acută cu hipercapnie.

Insuficiența respiratorie hipercapnică se caracterizează prin hipercapnie ($paCO_2 > 45$ mmHg) și hipoxemie ($paO_2 < 60$ mmHg). Hipercapnia reprezintă creșterea presiunii parțiale a dioxidului de carbon peste 45 mmHg în sângele arterial ($paCO_2$), însoțită de dispnee și alterarea senzoriului.

Ventilația noninvasivă se referă la asigurarea suportului ventilator cu presiuni pozitive prin intermediul unei interfețe (mască) . Până nu demult apanajul secțiilor de terapie intensivă, se utilizează din ce în ce mai mult în secțiile de pneumologie, medicina internă și cardiologie înregistrând rezultate încurajatoare. Principala indicație o reprezintă insuficiența respiratorie hipercapnică acută sau cronică acutizată, iar în anumite cazuri insuficiența respiratorie acută hipoxemică (edemul pulmonar acut și pneumonia la imunodeprimați). În episodul acut, ventilația non-invasivă asigură un suport ventilator eficace, ameliorând schimbul de gaze prin reducerea efortului mușchilor respiratori, a volumelor pulmonare la sfârșitul respirației și scăzând gradul hiperinflației pulmonare. Prin utilizarea ventilației non-invasive se previn complicațiile asociate intubației oro-traheale, se păstrează mecanismele de apărare de la nivelul căilor aeriene, necesită mai puțină sedare și se poate aplica sau retrage cu mai multă ușurință decât ventilația invazivă. De asemenea reduce hipercapnia prin creșterea sensibilității centrilor respiratorii la CO₂ și prin combaterea hipoventilației. Reduce edemul de la nivelul cailor aeriene. Ameliorează oxigenarea prin recrutarea de alveole pulmonare colabate. Per global reduce numărul internărilor în secția de terapie intensivă, precum și necesitatea intubației oro-traheale.

Contribuția personală

Ipoteza de lucru

Lucrarea de față prin cele trei studii își propune:

- Să compararea modurilor de ventilație în presiune (BIPAP S/T) versus moduri hibride (BIPAP S/T cu AVAPS) la pacienții cu exacerbare severă BPOC, insuficiență respiratorie hipercapnică acută sau cronică-acutizată și acidoză respiratorie.
- caracterizarea pacienților cu SOV din punct de vedere al parametrilor clinici, funcționali și gazometrici
- evidențierea particularitățile terapiei cu presiune pozitivă (CPAP versus BIPAP) la acești pacienți.
- identificarea unor factori (simptomele, severitatea BPOC, severitatea SASO, obezitatea evaluată prin IMC, masca, aparatul, lipsa compensării de către casa națională de asigurări a dispozitivelor de presiune pozitivă) ce pot influența complianța pe termen lung a pacienților cu SOV
- Impactul ventilației non invazive asupra inflamației cronice, subclinice ce există de obicei atât la pacienții cu BPOC, cât și la cei cu SASO. Pentru evaluarea inflamației au fost folosiți: raportul neutrofile-limfocite-NLR, raportul trombocite-limfocite-PLR , precum și indexul inflamator sistemic markeri inflamatori necostisitori având în vedere ca fac parte din evaluarea de rutină.

Material și metodă:

Pentru aceasta s-au utilizat 2 loturi de pacienți: **un lot format din 81 de pacienți** reprezentând pacienții internați între 2018-2019 cu exacerbare severă BPOC, cu insuficiență respiratorie hipercapnică acută sau cronică acutizată și acidoză respiratorie ce au necesitat ventilație non invazivă. Aceștia au fost mai apoi împărțiți în doua grupe: prima grupă a cuprins pacienți cu BPOC si sindrom de apnee în somn diagnosticată

(SOV), fără tratament în ultimele 6 luni- 41 de pacienți, iar a doua grupă a fost formată din pacienți cu BPOC în exacerbare severă, fără SASO- 40 de pacienți. S-a inițiat ventilație non invazivă BIPAP S/T sau BIPAP S/T cu AVAPS în funcție de statusul clinic și gazometria arterială. După aceea s-a urmărit câți dintre pacienții cu SOV, și câți dintre cei cu BPOC au fost ventilați cu BIPAP S/T sau BIPAP S/T cu AVAPS. **Cel de-al doilea lot a fost format din 86 de pacienți** ce s-au prezentat în Clinica de Pneumologie pentru studiu de somn și au fost diagnosticați cu BPOC. Aparatele utilizate pentru ventilație non invazivă în episodul acut au fost BiPAP A30 și A40 cu funcție AVAPS (Philips Respironics), precum și BiPAP SleepCube BiLevel ST (DeVilbiss) pentru ventilația în regim BIPAP S/T. Măștile utilizate au fost F&P Simplus (Fisher and Paykel) și Amara Gel (Philips Respironics) și s-a ales măsura potrivită fizionomiei pacientului. Gazometria arterială și analizele sanguine s-au efectuat în laboratorul spitalului conform standardelor de bună practică. Au fost validate de același medic de laborator. S-au evaluat leucocitele, precum și subdiviziunile acestora (neutrofile și limfocitele) și s-au exprimat în valoare absolută. Raportul neutrofile/limfocite (NLR) s-a calculat împărțind neutrofilele în valoare absolută la limfocite în valoare absolute. Raportul trombocite/limfocite(PLR) s-a determinat împărțind valoarea trombocitelor la valoarea absolută a limfocitelor. Indexul de inflamație sistemică (SII) a fost calculat după următoarea formulă (neutrofile x trombocite/limfocite), toate populațiile celulare fiind în valoare absolută. S-a efectuat spirometrie în momentul în care pacienții erau stabili, interpretată de același medic. Menționăm ca pentru a fi incluși în studiu pacienții trebuiau să fie deja diagnosticați cu BPOC conform ghidului GOLD 2019.

Poligrafia s-a efectuat cu ajutorul ului poligraf Nox Medical, Model 8000. Datele au fost interpretate utilizând softul NOXTURNAL versiunea 4.4.2.14926/2016. Toate rezultatele au fost validate manual de același medic cu competență în somnologie. Validarea s-a efectuat conform recomandărilor societății Americane de Somn 2007. Titrarea s-a făcut în funcție de rezultatul poligrafiei și de prezența sau absența hipercapniei cu CPAP (DV 54 Autoadjust CPAP, ResMed) sau BiPAP S sau S/T (DV 57AutoBilevel, ResMed). Presiunile inițiale pentru autoCPAP au fost presiunea pozitivă la sfârșitul expirului (EPAP) minim de 4 cmH₂O, iar EPAP max în funcție de toleranța pacientului până la 20 cmH₂O. Dacă presiunile de care avea nevoie pacientul erau prea mari atunci CPAP-ul se înlocuia cu BIPAP. La 1 an s-a făcut reevaluarea pentru studiu, urmărindu-se câți pacienți mai erau încă cu tratament. Pacienții care încă mai aveau tratamentul au fost din nou evaluați clinic și bioumoral și a fost evaluată complianța la tratament, prin citirea cardului de complianța. Studiul a fost aprobat de comisia de etică a Universității de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" nr 232/11.09.2019.

Analiza statistică : Datele au fost analizate utilizând aplicația IBM SPSS STATISTICS 25.0 pentru Windows. Distribuția normală a variabilelor continue a fost testată utilizând testul Kolmogorov-Smirnov. Mediana (percentila a 25-a(Q1) și percentila a75-a (Q3)) a fost calculată pentru variabilele cantitative cu distribuție normală. În cazul variabilelor cantitative, non-normal distribuite, acestea au exprimate utilizând media ± deviația standard. Variabilele calitative au fost exprimate în numere/frecvențe și procente. Compararea a două medii s-a făcut utilizând testul t pentru loturi independente. Testul Mann-Whitney U și teste nonparametrice au fost utilizate pentru compararea variabilelor continue. Legătura dintre două variabile calitative a fost testată utilizând testul Chi² cu un nivel de semnificație de $p < 0.05$. Compararea loturilor înainte

și după terapia cu presiune pozitivă s-a făcut utilizând testul student și testul ANOVA. Pentru a evalua asocierea dintre două variabile cantitative s-a calculat coeficientul de corelație Pearson dacă variabilele erau liniare și coeficientul Spearman, în caz contrar. Zilele de spitalizare și de ventilație au fost analizate ca variabile de timp cu regresia Cox de supraviețuire cu un minus în analiza univariată și multivariată, în care evenimentul a avut în vedere recuperarea pacientului, opus transferului la unitatea de terapie intensivă sau deces.

Studiul 1 : Ventilația în mod presiune versus ventilația cu moduri hibride la pacienții cu exacerbare severă BPOC și sindrom overlap

Este un studiu prospectiv, observațional ce evaluează utilizarea ventilației non invazive în suport presional (BIPAP S/T) versus moduri hibride (BIPAP S/T CU AVAPS (average volume-assured pressure support ventilation)) în insuficiența respiratorie acută sau cronică acutizată hipercapnică la pacienții cu exacerbare severă BPOC și acidoză respiratorie. Ca obiective secundare s-a urmărit compararea pacienților cu SOV cu pacienții cu BPOC, fără SASO și evaluarea statusului inflamator la acești pacienți. Ipoteza noastră a fost că pacienții cu SOV au sindrom inflamator mult mai important decât pacienții cu BPOC fără SASO. Spre deosebire de alți markeri inflamatori NLR, PLR și SII fac parte din evaluarea de rutină a oricărui pacient spitalizat. Nu necesită tehnici speciale, ceea ce îi face foarte accesibili. Dintre cei 81 de pacienți incluși în studiu doar 31 dintre ei au fost ventilați cu moduri hibride (BIPAP S/T cu AVAPS). Dintre aceștia 20 au fost cu BPOC, fără sindrom de apnee în somn. În general a fost vorba de pacienții cu acidoze mai severe, $pH=7.20(p<0.05)$; $paCO_2$ (70 mmHg) ce au necesitat mai multe zile de ventilație continuă și care de cele mai multe ori au plecat cu ventilator la domiciliu. Rezultatele noastre par să susțină ipoteza conform căreia spațiul mort este un determinant mai important al hipercapniei decât dispariția stimulului hipoxic. Utilizarea cu precădere a modurilor în presiune, la ambele categorii de pacienți, dincolo de recomandări, ar putea fi obișnuita pneumologilor cu acest mod de ventilație. Dintre markerii studiați NLR s-a dovedit cel mai util în evaluarea inflamației în condițiile unei exacerbări severe atât la pacienții cu BPOC, cât și la cei cu BPOC-SASO, corelându-se semnificativ cu CRP în amândouă grupurile. PLR se corelează cu CRP și VSH doar în grupul pacienților cu BPOC, sugerând că la pacienții cu sindrom overlap principalul mecanism al inflamației s-ar putea să fie mai degrabă hipoxemia, decât imunitatea mediată celular.

Studiul 2: Particularitățile terapiei cu presiune pozitivă la pacienții cu sindrom overlap BPOC- apnee în somn de tip obstructiv

Studiul 2, își propune evidențierea particularităților terapiei cu presiune pozitivă (CPAP versus BIPAP) la pacienții cu sindrom overlap. În condițiile în care se pare că hipercapnia nu e atât consecința scăderii sensibilității centrului respirator la stimulul fiziologic hipoxic, cât mai degrabă a creșterii spațiului mort (deci practic o consecință a prezenței emfizemului, iar acesta la rândul-i o consecință a inflamației) hipercapnia ar trebui să se coreleze cu markerii inflamatori (NLR, PLR, SII). Un scop secundar al lucrării a fost evaluarea corelațiilor între variații parametri.

Au fost evaluați 86 de pacienți cu sindrom overlap BPOC-SASO ce s-au prezentat în serviciul de pneumologie pentru evaluarea sindromului de apnee în somn. Majoritatea pacienților au avut apnee în somn severă cu o medie de 38 de evenimente pe ora de somn, iar BPOC a fost moderat (VEMS= 67,2% din valoarea prezisă). Terapia folosită a fost cu precădere CPAP (57%), iar masca utilizată a fost cea oronazală. Nu s-a putut stabili nicio corelație clinică între vreun parametru clinic, funcțional sau poligrafic ce ar putea explica alegerea unuia sau altuia dintre dispozitive.

Studiul 3: Impactul ventilației non- invazive asupra inflamației cronice din sindromul overlap

Scopul studiului a fost evaluarea markerilor inflamatori la pacienții cu sindrom overlap BPOC-SASO, precum și impactul ventilației non-invazive asupra lor. Ipoteza noastră a fost că acești pacienți vor avea un sindrom inflamator mult mai important având în vedere cumulul de factori ce contribuie la întreținerea statusului inflamator : obezitatea, hipoxemia intermitentă ce caracterizează sindromul de apnee în somn și BPOC. Markerii evaluați au fost leucocitele, VSH, PCR, NLR, PLR, SII. S-au evaluat și impactul hipoxemiei asupra inflamației prin evaluarea corelațiilor dintre paO_2 și saturație. Ca și obiectiv secundar am urmărit identificarea unor factori (simptomele, severitatea BPOC, severitatea SASO, obezitatea evaluată prin IMC, masca, device – BIPAP VS CPAP, lipsa compensării de către casa națională de asigurări a dispozitivelor de presiune pozitivă) ce pot influența complianța pe termen lung a pacienților cu SOV.

NLR a fost 2.33 (1.78; 3.29), PLR= 95.59 (83.85; 123.21) iar SII=525.58 (381.92; 778.97). CRP și VSH-ul au fost ușor crescute 9(5; 18.5), respectiv 5.45 (2.7; 12). Terapia cu presiune pozitivă, CPAP sau BiPAP nu a avut niciun impact asupra statusului inflamator, evaluat prin NLR, PLR și SII la 1 an de utilizare a aparatului, în ciuda unei complianță bună la tratament (pacienții au utilizat terapia peste 80% din timp) Pacienții care au rămas în studiu au avut o complianță bună la tratament, fără să se găsească însă nicio caracteristică clinică, funcțională sau paraclinică ce ar putea explica complianța.

Ventilația non-invazivă este un subiect într-o continuă și permanentă evoluție. De pe secțiile de terapie intensivă, pe secțiile de pneumologie și medicină internă și acum pe secțiile de infecțioase pentru a veni în ajutorul pacienților cu COVID-19 ventilația non-invazivă pare să fie soluția unui număr important de pacienți cu insuficiență respiratorie. Lucrarea de față se oprește asupra unei categorii specifice de pacienți, frecvent întâlniți în secțiile de pneumologie : pacienții cu BPOC și apnee în somn de tip obstructiv. Dacă pacienților cu apnee în somn ce se prezintă în secțiile de pneumologie pentru evaluare li se face invariabil o spirometrie ceea ce pune în evidență BPOC-ul, diagnosticarea apneei în somn la pacienții cu BPOC este o provocare. Deoarece acești pacienți frecvent vin în exacerbări, starea lor generală fiind alterată nu sesizează atât de bine simptomele și nu le raportează așa de frecvent considerându-le ca normale, făcând parte din simptomele bolii ce care ei, deja s-au obișnuit.

Pacientul cu BPOC și ASO este pacientul cu "BPOC sistemic", cu multe comorbidități, în special cardiovasculare. Se încearcă astfel evaluarea statusului inflamator prin markeri noi, ușori accesibili precum și impactul ventilației non invazive asupra acestora. Corectând cauzele ce cauzează inflamația, cel puțin în terorie

ar trebui să avem și o reducere a markerilor inflamatorii. Studiile existente se concentrează mai ales pe pacienții cu apnee în somn sau BPOC și sunt puține cele care se opresc asupra sindromului inflamator la acești pacienți.

Noutatea constă în:

1. identificarea factorilor ce determină alegerea unui dispozitiv (CPAP versus BIPAP), precum și conturarea unor posibili factori ce contribuie la creșterea complianței la pacienții cu sindrom overlap.
2. caracterizarea sindromului inflamator la acest grup de pacienți prin markeri noi, ușori accesibili;
3. evaluarea impactului ventilației non-invazive asupra statusului inflamator la 1 an de utilizare a ventilației

"The role of non-invasive ventilation in respiratory failure: from acute episode to chronic use"

Abstract

Ph-D student: Motoc Nicoleta Ștefania

Pulmonology Specialist

"Leon Daniello" Clinical Hospital of Pulmonology, Cluj Napoca

Pulmonology Department, "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj Napoca, România

Thesis Coordinator: Univ. Prof. Dr. Pop Carmen Monica

Pulmonology Attendant

Doctor in Medical Sciences

"Leon Daniello" Clinical Hospital of Pulmonology, Cluj Napoca

*Head of Pulmonology Department, "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj Napoca,
România*

Content

INTRODUCTION	13
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Non-invasive ventilation in acute	17
1.1. Hypercapnic respiratory failure	18
1.2 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	19
1.2.1. Mechanisms of hypercapnia in COPD	20
1.3 Overlap syndrome COPD- obstructive sleep apnea syndrome	23
1.4 Non-invasive ventilation in patients with acute or chronic-on-acute hypercapnic respiratory failure	25
1.4.1 Indications and contraindications of non-invasive ventilation	25
1.4.2 Ventilation modes	26
1.5 Non-invasive ventilation in COPD exacerbation	28
2. Non-invasive ventilation in long term use	31
2.1. Indications of long term non-invasive ventilation	31
2.2. Non-invasive ventilation in patients with overlap syndrome	32
3. Non-invasive ventilation in long term use – beyond clinical benefit: impact on chronic inflammation	35
3.1. Chronic inflammation and markers of systemic inflammation in overlap syndrome	35
3.1.1. Neutrophils-to-lymphocytes ratio (NLR)	36
3.1.2 Thrombocyte-to- lymphocyte ratio (PLR)	36
3.1.3 Sistic inflammation index (SII)	37
3.2. Non-invasive ventilation and chronic inflammation	37
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Study hypothesis/objectives	41
2. General methodology	43
3. First study – Pressure ventilation modes versus hybrid ventilation modes in patients with severe COPD exacerbation and overlap syndrome	47
3.1. Introduction	47
3.2. Study hypothesis/Aims of the study	48
3.3. Material and methods	49
3.4. Results	51
3.5. Discussions	55
3.6. Conclusions	58

4. Second study- Particularities of positive pressure therapy in patients with COPD - obstructive sleep apnea overlap syndrome	59
4.1. Introduction	59
4.2. Study hypothesis/Aims of the study	60
4.3. Material and methods	60
4.4. Results	61
4.5. Discussions	70
4.6. Conclusions	74
5. Third study – Impact of non-invasive ventilation on chronic inflammation in overlap syndrome	75
5.1. Introduction	75
5.2. Study hypothesis/Aims of the study	76
5.3. Material and methods	76
5.4. Results	76
5.5. Discussions	79
5.6. Conclusions	81
6. General conclusions (summary)	83
7. Originality and innovative contributions of the thesis	85
REFERENCES	86
ANNEXES	94

Keywords: non-invasive ventilation, chronic hypercapnic respiratory failure, chronic obstructive pulmonary disease, overlap syndrome, positive pressure therapy

The present paper, despite its general title - "The role of non-invasive ventilation in respiratory failure: from acute episode to chronic use" - focuses on a particular phenotype in patients with respiratory failure, those with overlap syndrome (SOV): chronic obstructive pulmonary disease- obstructive sleep apnea syndrome, aiming to outline the particularities of non-invasive ventilation in these patients in both acute and in the chronic episode. According to the classic recommendations for writing doctoral dissertations, the thesis comprises two parts: the general part, which includes the current state of knowledge, and the special part - personal contribution - structured in 3 different studies.

The current state of knowledge

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), a common comorbidity in patients with COPD, is a respiratory disorder characterized by episodic, partial, or complete obstruction of the upper airways during sleep, resulting in impaired normal ventilation, intermittent hypoxemia, and fragmentation of sleep. Overlap syndrome (SOV), first described by Finley in 1985, refers to the coexistence of OSAS and COPD in the same patient. Patients with overlap syndrome develop cardiovascular diseases more frequently and earlier in the course of the disease (rhythm disorders, pulmonary arterial hypertension), and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are more frequent than in COPD patients without obstructive sleep apnea syndrome. Moreover, the association of the two clinical entities is associated with a worse prognosis compared to patients who have only COPD or only SASO.

The prevalence of overlap syndrome depends on the population studied. SASO appears to be more common in patients with mild ($FEV_1 > 80\%$) and moderate ($FEV_1 = 50-80\%$ of predicted) COPD, whereas patients with severe COPD ($FEV_1 = 30\% -49\%$ of predicted) and very severe ($FEV_1 < 30\%$ of predicted), have a low body mass index, reducing the number of sleep apnea and hypopnea in this category of patients. In patients with mild and moderate COPD, the prevalence of OSAS appears to be similar to that in the general population, between 2 and 4%. The importance of the diagnosis lies in the fact that SOV has a worse prognosis than either of the two diseases, with more comorbidities, especially cardiovascular, that contribute to increased mortality. The complications of the two diseases would seem to be not complementary but synergistic.

The treatment of sleep apnea syndrome consists of continuous positive pressure therapy (CPAP) during the night. In the absence of hypercapnic respiratory failure, which would justify the need for non-invasive ventilation, CPAP treatment can be applied to patients with overlap syndrome. If respiratory failure or chronic hypercapnia is present, then the patient requires NAV at home. Exacerbations of obstructive bronchopneumonia are acute events that occur in the disease, contributing to high morbidity and mortality. Literature data show that up to 25% of COPD patients die during hospitalization and 8% in the first month after discharge. Mortality at five years after an exacerbation with hospitalization can reach up to 50%. Consequently,

one of the main goals of managing COPD patients is to prevent exacerbations and hospitalizations, especially those at risk for developing acute respiratory failure with hypercapnia.

Hypercapnic respiratory failure is characterized by hypercapnia ($\text{paCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) and hypoxemia ($\text{paO}_2 < 60 \text{ mmHg}$). Hypercapnia increases the partial pressure of carbon dioxide above 45 mmHg in the arterial blood (paCO_2), accompanied by dyspnea and alteration of the sensorium. Non-invasive ventilation refers to providing respiratory support with positive pressures through an interface (mask). Until recently, the prerogative of intensive care units is increasingly used in the departments of pneumology, internal medicine, and cardiology, recording encouraging results. The main indication is acute or chronic acute hypercapnic respiratory failure, and in some cases, hypoxemic acute respiratory failure (acute pulmonary edema and pneumonia in immunocompromised patients). In the acute episode, non-invasive ventilation provides effective ventilatory support, improving gas exchange by reducing the effort of the respiratory muscles, lung volumes at the end of breathing and decreasing the degree of pulmonary hyperinflation. The use of non-invasive ventilation prevents complications associated with oro-tracheal intubation, preserves airway defense mechanisms, requires less sedation, and can be applied or withdrawn more easily than invasive ventilation. It also reduces hypercapnia by increasing the sensitivity of the respiratory centers to CO_2 and combating hypoventilation. Improves oxygenation by recruiting collapsed lung alveoli. Overall, it reduces the number of hospitalizations in the intensive care unit and the need for orotracheal intubation.

Personal contribution

Working hypothesis

The present paper, through the three studies, aims to:

- To compare the modes of pressure ventilation (BIPAP S / T) versus hybrid modes (BIPAP S / T with AVAPS) in patients with severe exacerbation of COPD, acute or chronic hyperacute respiratory failure, and respiratory acidosis.
 - characterization of patients with SOV in terms of clinical, functional, and gasometric parameters
 - highlighting the peculiarities of positive pressure therapy (CPAP versus BIPAP) in these patients.
 - identification of factors (symptoms, severity of COPD, severity of OSAS, obesity assessed by BMI, mask, device, lack of compensation by the national insurance company of positive pressure devices) that may influence the long-term compliance of patients with VAS
- The impact of non-invasive ventilation on chronic, subclinical inflammation that usually exists in both COPD and SASO patients. The evaluation of inflammation was used: the neutrophil-lymphocyte-NLR ratio, the platelet-lymphocyte-PLR ratio, and the systemic inflammatory index inexpensive inflammatory markers considering that they are part of the routine evaluation.

Material and method:

For this, two groups of patients were used: a group of 81 patients representing patients admitted between 2018-2019 with severe exacerbation of COPD, with acute or chronic, acute hypercapnic respiratory failure and respiratory acidosis that required non-invasive ventilation. They were then divided into two groups: the first group included patients with COPD and diagnosed sleep apnea syndrome (SOV), without treatment in the last six months - 41 patients and the second group consisted of patients with COPD in severe exacerbation, without SASO- 40 patients. Non-invasive BiPAP S / T or BIPAP S / T ventilation with AVAPS was initiated depending on the clinical status and arterial gasometry. We then followed how many patients with SOV and how many of those with COPD were ventilated with BIPAP S / T or BIPAP S / T with AVAPS. The second group consisted of 86 patients who presented to the Pneumology Clinic for a sleep study and were diagnosed with COPD. The devices used for non-invasive ventilation in the acute episode were BiPAP A30 and A40 with AVAPS function (Philips Respironics) and BiPAP SleepCube BiLevel ST (DeVilbiss) for ventilation in BIPAP S / T mode. The masks used were F&P Simplus (Fisher and Paykel) and Amara Gel (Philips Respironics), and the appropriate measure was chosen for the patient's physiognomy. Arterial gasometry and blood tests were performed in the hospital laboratory according to the standards of good practice. The same laboratory doctor validated them. Leukocytes were evaluated, and their subdivisions (neutrophils and lymphocytes) and were expressed in absolute value. The neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) was calculated by dividing the neutrophils by lymphocytes in absolute value. The platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) was determined by dividing the platelet value by the absolute lymphocyte value. The systemic inflammation index (IBS) was calculated according to the following formula (neutrophils x platelets/lymphocytes), all cell populations being in absolute value. Spirometry was performed when the patients were stable, interpreted by the same doctor. We mention that in order to be included in the study, patients had to be already diagnosed with COPD, according to the GOLD 2019 guide.

The polygraph was performed with the help of the Nox Medical polygraph, Model 8000. The data were interpreted using the NOXTURNAL software version 4.4.2.14926/2016. The same doctor manually validated all results with competence in somnology. Validation was performed according to the recommendations of the American Sleep Society 2007. Titration was done based on the result of polygraphy and the presence or absence of hypercapnia with CPAP (DV 54 Auto adjust CPAP, ResMed) or BiPAP S or S / T (DV 57AutoBilevel, ResMed). Initial pressures for auto CPAP were positive end-of-expiratory pressure (EPAP) minimum of 4 cmH₂O, and maximum EPAP depending on patient tolerance up to 20 cmH₂O. If the pressures the patient needed were too high, then CPAP was replaced with BIPAP. At one year, the re-evaluation was done for the study, following how many patients were still on treatment. Patients who were still on treatment were re-evaluated, and treatment compliance was assessed by reading the compliance card. The study was approved by the Ethics Committee of the "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy no. 232 / 11.09.2019.

Statistical analysis: Data was analyzed using IBM SPSS STATISTICS 25.0 for Windows. The normal distribution of continuous variables was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. The median (25th percentile (Q1) and 75th percentile (Q3)) was calculated for the quantitative variables with normal distribution. In quantitative variables, not normally distributed, they were expressed using the mean \pm standard deviation. Qualitative variables were expressed in numbers/frequencies and percentages. The comparison of two media was made using the t-test for independent groups. The Mann-Whitney U test and nonparametric tests were used to compare continuous variables. The link between two qualitative variables was tested using the Chi2 test with a significance level of $p < 0.05$. A comparison of batches before and after positive pressure therapy was made using the student and ANOVA tests. To evaluate the association between two quantitative variables, the Pearson correlation coefficient was calculated if the variables were linear and the Spearman's coefficient, otherwise. Hospitalization and ventilation days were analyzed as time variables with Cox regression of survival with a minus in univariate and multivariate analysis, in which the event involved patient recovery, as opposed to transferring to the intensive care unit or death.

First study – Pressure ventilation modes versus hybrid ventilation modes in patients with severe COPD exacerbation and overlap syndrome

It is a prospective, observational study evaluating the use of non-invasive pressure support (BIPAP S / T) versus hybrid modes (BIPAP S / T WITH AVAPS (average volume-assured pressure support ventilation) in acute-on-chronic or acute hypercapnic respiratory failure. Patients with severe exacerbation of COPD and respiratory acidosis. The secondary objectives were to compare patients with SOV with COPD patients without SASO and evaluate the inflammatory status in these patients. We hypothesized that patients with SOV have a much greater inflammatory syndrome than patients with COPD without OSAS. Unlike other inflammatory markers NLR, PLR and SII are part of the routine assessment of any hospitalized patient. It does not require special techniques, which makes them very accessible. Of the 81 patients included in the study, only 31 were ventilated with hybrid modes (BIPAP S / T with AVAPS). Of these, 20 had COPD without sleep apnea syndrome. In general, these were patients with more severe acidosis, $pH = 7.20$ ($p < 0.05$); $paCO_2$ (70 mmHg) that required several days of continuous ventilation and most often went home with a fan. Our results support the hypothesis that dead space is a more critical determinant of hypercapnia than the disappearance of the hypoxic stimulus. The use of pressure modes, in particular, in both categories of patients, beyond the recommendations, could be the habit of pulmonologists with this mode of ventilation. Among the markers studied, NLR proved to be the most useful in assessing inflammation in conditions of severe exacerbation in both COPD and COPD-SASO patients, correlating significantly with CRP in both groups. PLR correlates with CRP and ESR only in the group of COPD patients, suggesting that in patients with overlap syndrome, the primary mechanism of inflammation may be hypoxemia rather than cell-mediated immunity.

The second study- Particularities of positive pressure therapy in patients with COPD - obstructive sleep apnea overlap syndrome

The second study highlights the particularities of positive pressure therapy (CPAP versus BIPAP) in patients with overlap syndrome. Given that it appears that hypercapnia is not so much the consequence of decreased sensitivity of the respiratory center to hypoxic physiological stimulus, but rather the increase in dead space (so practically a consequence of the presence of emphysema, and this in turn a consequence of inflammation) hypercapnia should correlate with inflammatory markers (NLR, PLR, SII). A secondary purpose of the paper was to evaluate the correlations between various parameters.

86 patients with COPD-SASO overlap syndrome were evaluated and presented to the pulmonology department to evaluate sleep apnea syndrome. Most patients had severe sleep apnea with an average of 38 events per hour of sleep, and COPD was moderate (FEV1 = 67.2% of predicted value). The therapy used was mainly CPAP (57%), and the mask used was oronasal. No clinical correlation could be established between any clinical, functional, or polygraphic parameters that could explain the choice of one or another of the devices.

Studiul 3: Impactul ventilației non- invazive asupra inflamației cronice din sindromul overlap

The study aimed to evaluate inflammatory markers in patients with COPD-SASO overlap syndrome and the impact of non-invasive ventilation on them. We hypothesized that these patients would have a much more important inflammatory syndrome given the accumulation of factors contributing to the maintenance of inflammatory status: obesity, intermittent hypoxemia that characterizes sleep apnea syndrome, and COPD. The markers evaluated were leukocytes, ESR, PCR, NLR, PLR, SII. The impact of hypoxemia on inflammation was also assessed by evaluating the correlations between paO_2 and saturation. As a secondary objective, we aimed to identify some factors (symptoms, COPD severity, SASO severity, obesity assessed by BMI, mask, device - BIPAP VS CPAP, lack of compensation by the national insurance company of positive pressure devices) that may influence compliance on long-term treatment of patients with SOV. NLR was 2.33 (1.78; 3.29), PLR = 95.59 (83.85; 123.21) and SII = 525.58 (381.92; 778.97). CRP and ESR were slightly increased 9 (5; 18.5) and 5.45 (2.7; 12), respectively. Positive pressure therapy, CPAP or BiPAP had no impact on inflammatory status, assessed by NLR, PLR, and SII at one year of use of the device, despite good treatment compliance (patients used therapy over 80% of the time) Patients who remained in the study had good treatment compliance. However, no clinical, functional, or paraclinical features were found that could explain compliance.

Non-invasive ventilation is a subject in continuous and permanent evolution. From the intensive care units, the pulmonology and internal medicine wards, and now the infectious wards to help patients with COVID-19, non-invasive ventilation seems to be the solution for a significant number of patients with respiratory failure. This paper focuses on a specific category of patients commonly encountered in pulmonology departments: patients with COPD and obstructive sleep apnea. If patients with sleep apnea presented in pulmonology departments for evaluation are invariably undergoing spirometry that highlights COPD, the diagnosis of sleep apnea in patients with COPD is challenging. Because these patients frequently come into exacerbations, their general condition being altered does not notice the symptoms so well and does not report them so frequently, considering them, as usual, being part of the symptoms of the disease they have already become accustomed to.

The patient with COPD and ASO is the patient with "systemic COPD," with many comorbidities, especially cardiovascular. The aim is to assess the inflammatory status with new, easily accessible markers and the impact of non-invasive ventilation on them. By correcting the causes that cause inflammation, at least in theory, we should reduce inflammatory markers. Existing studies focus mainly on patients with sleep apnea or COPD and few stops on the inflammatory syndrome in these patients.

The novelty consists in:

1. Identify the factors that determine the choice of a device (CPAP versus BIPAP) and outline possible factors that contribute to increasing compliance in patients with overlap syndrome.
2. characterization of the inflammatory syndrome in this group of patients by new, easily accessible markers.
3. assessment of the impact of non-invasive ventilation on inflammatory status at one year of use of ventilation