

AKUT SOLUNUM YETERSİZLİĞİ TEDAVİSİNDE NIMV'NİN YERİ

Günseli KILINÇ, Ebru ŞENGÜL

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

Non-invazif mekanik ventilasyon (NIMV), akut solunum yetersizliği tedavisinde kullanılan yeni ve çok değerli bir tedavi yöntemidir. Mekanik ventilasyon gereksinimini azaltması ve buna bağlı komplikasyonları önlemesi açısından NIMV tedavisi giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Hiperkapnik akut solunum yetersizliğinde daha etkin olmasına karşın, hipoksik solunum yetersizliğinin bazı formlarında da yararı gösterilmiştir.

1. KOAH akut alevlenmelerinde NIMV

Akut solunum yetersizliği (ASY), KOAH'lı hastalarda morbidite ve mortalitenin sık görülen bir nedenidir. ASY'de hayatı tehdit eden en önemli etkenin hipoksi olması nedeniyle tedavide temel amaç, entübasyon ve mekanik ventilasyondan kaçınılarak yeterli oksijenizasyonun sağlanmasıdır. Ancak oksijen tedavisinin yeterli olmadığı koşullarda, entübasyondan önceki birincil basamak NIMV'dir. NIMV'nin bilimsel çalışmalarda en sık kullanıldığı ve kanıta dayalı verilerin oluşturulduğu alan KOAH akut alevlenmeleridir. Ağır KOAH'lı hastalarda sıklıkla amfizem, kronik bronşit ve bronkospazm değişik derecelerde birlikte bulunur. Bu hastalarda patofizyolojik olarak akciğer parankim hasarı ve elastik yapıların kaybına bağlı olarak, akciğer kompliyansında artış, V/Q uyumsuzluğu ve havayolu direncinde artma meydana gelir. Ekspiryumda küçük havayollarının kollapsına bağlı olarak ekspiryum sonunda alveollerde kalan pozitif basınçlı hava (PEEPi), dinamik hiperinflasyona neden olur. Bu durum, inspiratuar kasların basınç oluşturma kapasitesini azaltarak solunum iş yükünü arttırır. Bunun sonucunda, bazal koşullarda bile solunum kas yorgunluğu gelişir. KOAH atağı esnasında, inflamasyon ve bronkospazma bağlı olarak sözü edilen mekanizmalar daha da belirginleşir. V/Q uyumsuzluğu daha fazla artar ve bu da hipoksemi ve hiperkapniyi daha derinleştirir. Atak sırasında gelişen hızlı ve yüzeysel solunum tidal volümü (VT) düşürerek alveoler hipoventilasyona yol açar. Ekspiryum süresinin kısalması ve ekspiratuar akım kısıtlanmasında artış nedeniyle dinamik

hiperinflasyonda ve PEEPi'de artış meydana gelir. Solunumu başlatmak için alveoler basıncın subatmosferik düzeyde olması gerektiği için, PEEPi artışı, inspiratuar iş yükünü daha da arttırarak, solunum kas yorgunluğuna gidişi hızlandırır.

KOAH'a bağlı akut solunum yetersizliğinde NIMV'nin fizyolojik etkileri

KOAH akut alevlenmelerinde NIMV, parsiyel solunum desteği sağlayarak, optimal medikal tedavinin daha başarılı olmasına katkıda bulunur. Bunu, mekanik iş yükünü üstlenerek solunum kaslarını dinlendirmek yoluyla yapar. Bu etki, diyafragmatik EMG aktivitesinin ölçüldüğü çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu çalışmalarda, EMG aktivitesinin normalden düşük bulunması solunum kaslarının mekanik iş yükünün NIMV sayesinde azaldığının ve bu yolla oksijen tüketiminde ve karbondioksit üretiminde azalma sağlandığının bir göstergesidir. Arter kan gazında meydana gelen akut düzelme, esas olarak alveoler ventilasyon artışına bağlıdır, V/Q uyumsuzluğunda anlamlı bir düzelme olmaz⁽¹⁾. Ayrıca sistemin uyguladığı ekspiratuar pozitif havayolu basıncı (EPAP), oluşmuş olan PEEPi'yi dengeleyerek ekspiryum boyunca havayollarının açık kalmasını ve böylece gaz değişiminin iyileştirilmesini sağlar. Diğer yandan, EPAP, inspiryum eşiğini düşürerek inspiratuar kaslara basınç desteği sağlar. Bu fizyolojik etkilerin sonucunda; solunum sıkıntısı azalır, dakika ventilasyonu (VE) ve AKG'da saptanan PaO₂ düzeyi artarken, PaCO₂ düzeyi azalır. Bu fizyolojik etkileri yanında NIMV'nin mekanik ventilasyona göre bazı avantajları da vardır.

NIMV avantajları

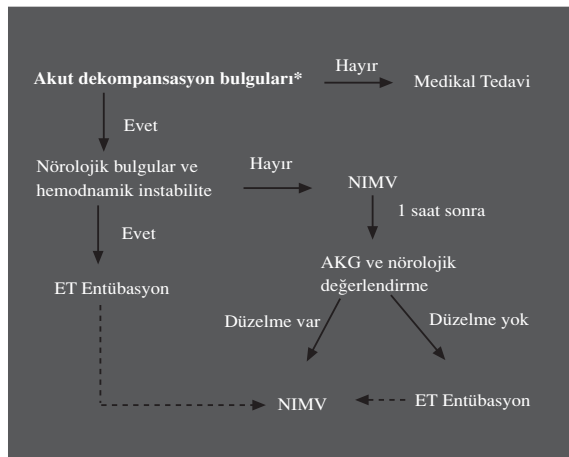
- Entübasyona bağlı travma önlenir.
- Daha az sedasyon gerektirir ve daha kolay weaning sağlar.
- Havayollarının savunma mekanizmaları korunur.
- Oronazal nemlendirme ve ısıtma mekanizmaları korunur.
- Hasta konforu artar.

- Beslenme, yutkunma, konuşma ve öksürük gibi fizyolojik fonksiyonlar devam eder.
- Gerektiğinde entübasyon hala mümkündür.

NIMV için ventilatör modu ve basınç seçimi

NIMV, yoğun bakım ventilatörleri (basınç / volüm destekli) ve özel olarak üretilmiş ventilatörler (BIPAP) ile KOAH'lı hastalarda başarıyla uygulanmıştır. Yakın zamanlı fizyolojik bir çalışmada, volüm destekli ventilatörlerin solunum kaslarına olan dinlendirici etkisinin basınç destekli ventilatörlere oranla daha fazla olduğu ancak solunum sıkıntısını gidermede ise basınç destekli ventilatörlerin biraz daha etkin olduğu saptanmıştır. BIPAP, inspiryum (IPAP) ve ekspiryumda (EPAP) pozitif basınç verilerek, maske ile uygulanan basınç destekli (IPAP-EPAP) bir ventilasyondur. KOAH alevlenmelerinde, inspirasyon basıncı (IPAP), başlangıç olarak 8-10 cmH₂O seçilir. Hastanın solunum sıkıntısında düzelme olmazsa saat başı 1-2 cmH₂O artışlar yapılabilir. IPAP ile amaçlanan, solunum kaslarını dinlendirerek solunum sıkıntısını azaltmaktır. Ekspiryum basıncı (EPAP), başlangıçta 4-6 cmH₂O olarak seçilir ve SaO₂ hala çok düşükse 1-2 cmH₂O basınç artışı yapılabilir, burada amaçlanan PEEP'i'yi dengelemek ve inspiratuar basınç desteğini güçlendirmektir. BIPAP uygulamasını takiben hastanın vital bulguları değerlendirilir ve ilk 1-2 saat içinde AKG örneği alınarak tedaviye yanıt belirlenir. Hastanın genel durumunda ve laboratuvar verilerinde düzelme saptanırsa NIMV uygulaması sürdürülür, kötüleşme durumunda ise hasta entübe edilerek mekanik ventilasyona alınır.

Tedavi algoritması



Şekil 1: KOAH akut alevlenmelerinde NIMV

*pH < 7.35, paCO₂ > 45 mmHg, DSS > 25, solunum sıkıntısında artış (abdominalparadoks, yardımcı solunum kaslarının kullanımı)

KOAH'a bağlı akut solunum yetersizliğinde NIMV uygulanacak hastaların seçimi çok önemlidir çünkü geç entübasyona bağlı komplikasyonlar bu hastalarda mortalite artışına yol açar. Bunu önlemek için, yapılan pek çok randomize ve kontrollü çalışmalara dayanılarak önerilen bir tedavi algoritması oluşturulmuştur (Şekil 1).

NIMV kontrendikasyonları

- Solunum arresti
- Nonkoopere ya da ajite hasta
- Hemodinamik instabilite (kontrolsüz hipotansiyon, aritmiler)
- Ciddi GİS kanaması
- Yakın zamanlı üst batın cerrahisi
- Aşırı havayolu sekresyonları
- Öksürük ve yutma mekanizmasında bozukluk
- Yüze ait travma, yanık ve anatomik bozukluklar

NIMV başarısı

1989-2000 yılları arasında, KOAH akut alevlenmelerinde NIMV kullanımına ilişkin yayınlanan 50 kadar çalışma incelenmiş ve bir meta-analiz olarak ortaya konmuştur. Buradan çıkan sonuç; KOAH akut alevlenmelerinde NIMV başarı oranının % 51-% 93 arasında olduğunu göstermektedir. Oranlar arasında bu denli büyük fark olmasının nedeni, çalışmaya alınan hasta gruplarında akut solunum yetersizliği derecesinin farklılık göstermesindedir. Gaz değişiminde iyileşme, entübasyon ihtiyacı ve mortalitede azalma NIMV başarısı olarak nitelendirilmiştir. Standart medikal tedavi (SMT) ile NIMV tedavisinin karşılaştırıldığı, bugüne dek yapılmış en geniş, çok merkezli, randomize ve prospektif çalışmada (Tablo I) Brochard ve ark. (2) seçilmiş hastalarda NIMV tedavisinin SMT'ye oranla anlamlı olarak başarılı olduğunu ortaya koymuştur.

Tablo I: KOAH akut alevlenmelerinde standart medikal tedavi (SMT) ve NIMV

	SMT	NIMV
ET entübasyon ihtiyacı	%74	%26
Entübasyona bağlı komp.	%48	%16
Hastane mortalitesi	%29	% 9
Hastanede kalış süresi (gün)	35	17

Yoğun bakım ünitesi ve hastanede kalış sürelerine bakıldığında yapılan randomize, kontrollü çalışmalarda NIMV tedavisinin bu süreyi kısalttığına ilişkin somut istatistiksel veri sadece Brochard ve ark'ın yaptığı çalışma ile gösterilmiştir, diğer çalışmalar bu veriyi destekle-

memektedir. Çalışmalar arasında ortaya çıkan farklı sonuçların nedeni, ülkeler arası sağlık sistemlerinin farklı olmasındandır. Uzun süreli hastane yatışlarının olduğu ülkelerde NIMV hastanede kalış süresini kısaltmış, tam tersi söz konusu olduğunda da hastanede kalış süresine bir etkisinin olmadığı saptanmış olabilir (Tablo II).

Tablo II: KOAH alevlenmelerinde hastanede kalış süreleri (gün)

Hastanede Kalış Süresi		
	Kontrol	NIMV
Bott ve ark ³	9	9
Brohard ve ark ²	35±33	23±17*
Kramer ve ark ⁴	17±3	15±3
Barbe ve ark ⁵	11±2	11±2

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Hastane mortalitesinin incelendiği çalışmalar arasında karşılaştırma yapmak güçtür, çünkü çalışmaya katılma kriterleri, ventilatör modu ve basınç seçimleri, medikal tedavi protokolleri farklılık gösterdiğinden NIMV tedavisinin hastane mortaliteleri üzerine etkisi çalışmalar arasında farklı sonuçlar vermiştir (Tablo III).

Tablo III: KOAH alevlenmelerinde hastanede mortalite oranları

Mortalite Oranları			
	Hasta sayısı	Kontrol %	NIMV %
Bott ve ark ⁽³⁾	30	30	10
Kramer ve ark ⁽⁴⁾	31	13	6
Brochard ve ark ⁽¹⁾	85	29	9*
Vitacca ve ark ⁽⁶⁾	27	27	11*
Vitacca ve ark ^(p)	30	35	25*

(p) KOAH ve pnömonili hastalardaki mortalite oranı

**p*<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

NIMV tedavisinin uzun süreli sağkalıma etkisinin araştırıldığı çalışmalar, KOAH akut alevlenmelerinde standart medikal tedavi yerine akut NIMV tedavisi alan hastaların tedaviden 1 yıl sonra dahi hastanede kalış sürelerinin ve mortalite oranlarının düştüğünü göstermiştir (Tablo IV).

Tablo IV: KOAH alevlenmelerinde 1 yıl içindeki mortalite oranları

	Hasta sayısı	Tedavi	Mortalite
Nava (7)	42	ETE	%45
Confalonieri (8)	24	SMT	%50
Confalonieri	24	NIMV	%29
Vitacca (p)	27	ETE	%63
Vitacca (6)	30	NIMV	%30

(p) KOAH ve pnömonili hastalar **p*<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Akut uygulamada NIMV başarısını belirleyen faktörler

- Yaş
- APACHE II skoru
- Maskeden hava kaçağı
- Pnömoni (KOAH-dışı)
- Kooperasyon, nörolojik durum
- Sekresyonlar
- Hiperkapni; 92 mmHg> pCO₂> 45 mmHg
- Asidoz ; 7,35> pH> 7,10
- İlk 2 saat içinde vital bulgulara, pH ve paCO₂'de düzelme

Bu faktörlerden en önemlisi varolan respiratuar asidozun derecesidir. Bu nedenle, akut solunum yetersizliğine bağlı kullanımda yapılan çalışmalar sonucu bir tedavi stratejisi belirlenmiştir. Bu stratejiye göre,

- pH>7,35 ise medikal tedavi ve oksijen tedavisi verilir.
- 7,35> pH> 7,30 ise serviste NIMV uygulanabilir.
- pH < 7,30 ve bilinç açık ise YBÜ'de NIMV uygulanmalıdır.
- pH < 7,30 ve beraberinde nörolojik bozukluk, multiorgan yetersizliği varsa mekanik ventilasyona geçilmelidir.

Plant ve ark⁽⁹⁾'nın yaptığı çok merkezli, randomize, kontrollü çalışma, KOAH akut alevlenmelerinde asidoz derecesine göre oluşan başarısızlık ve mortalite oranlarını göstermesi açısından önemlidir. Bu çalışmadan çıkan sonuca göre; pH< 7,30 ise başarısızlık %36 , mortalite % 22 pH >7,30 ise başarısızlık % 6 , mortalite % 5 bulunmuştur.

Sonuç

NIMV, KOAH'a bağlı akut solunum yetersizliğinde kullanılan gelişmiş bir tedavi yöntemidir. Uygun seçilmiş hasta grubunda NIMV mekanik ventilasyondan önceki tedavi modalitesidir. Hasta seçimi, standart olarak belirlenmiş rehberler öncülüğünde yapılmalıdır. Uygun maske seçimi, ventilatör modu ve basınç ayarlaması, deneyimli ekipman NIMV başarısını ve hasta konforunu belirleyen önemli öğelerdir. NIMV'nin KOAH akut alevlenmelerinde başarı ile kullanılması mekanik ventilasyon ve komplikasyonlarının önlenmesini, hastane mortalitesinin azalmasını sağlamıştır ancak hastanede kalış süresine ve uzun süreli sağkalıma olan etkileri henüz tartışmalıdır.

2. Kardiyolojenik pulmoner ödem

Kardiyolojenik pulmoner ödem (KPÖ)'de akciğer

kompliyansı azalması ve havayolu rezistansında artma sonucu solunum işi artmıştır. Kompliyanstaki bozulma, pulmoner gaz değişimini ciddi derecede etkiler. Solunum kaslarının yol açtığı negatif plevral basınç oynamaları, sol ventrikül transmural basıncını ve ardyükü artırır. Kardiyak output düşmesi, solunum kaslarının oksijenlenmesini bozarak klinik tabloyu daha da kötüleştirir. NIMV'nin en önemli hemodinamik etkisi venöz dönüşü azaltmasıdır. MI sonrası gelişen kardiyopulmoner ödem, NIMV için endikasyon oluşturmaz.

3. Postoperatif solunum yetersizliği

Toraks ve üst batın operasyonları sonucu belirgin olarak fonksiyonel rezervde azalma meydana gelir ve NIMV uygulaması ile PaO₂ ve FVC'de oluşan patolojiyi düzeltmek mümkün olur.

4. Travma

Travma sonucu akciğer sorunları ile sık karşılaşılır.FRC ve kompliyans düşer ve bunu takiben gaz değişimini etkileyen restriktif bozukluk gelişir. NIMV'nin pulmoner kontüzyon ve atelektaziye hızla düzelttiği ve arter kan gazı parametrelerini normale döndürdüğü gözlenmiştir.

5. Toplumdan kazanılmış pnömoni (CAP)

Yoğun bakım gerektiren toplumdan kazanılmış pnömonide mortalite % 22-54 arasında değişir. Ciddi CAP'li hastaların yaklaşık % 58- 87'de hipoksemik solunum yetersizliği gelişir ve mekanik ventilasyon uygulaması gereklidir. Bu durumda NIMV kullanımı tartışmalıdır. Literatürdeki farklı sonuçlar, hastalığın ağırlığı ve altta yatan KOAH gibi bir patolojinin varlığına göre değişir. Genel kanı, ağır olmayan CAP'de NIMV'nin endotrakeal entübasyon gereksiniminde azalma sağladığı, KOAH zemininde gelişen CAP'de ve trakeal sekresyonların kolayca elimine edilebildiği durumlarda yararlı olduğu yönündedir.

6. Transplantlı ve immün yetersizlikli hastalar

Bu konuda bilgiler henüz sınırlıdır. NIMV erken uygulandığında, YBÜ'ye nakledilen hastalarda başarılı sonuçlar alınmıştır. Özellikle hematolojik malignite ve nötropeni grubunda daha olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Kistik fibrozda, akciğer transplantasyonu öncesi NIMV'nin başarılı olduğu yönünde çalışmalar vardır. Bu hastaların Pseudomonas aeruginosa ile sık kolonize olduğu, entübasyon ve mekanik ventilasyon ile disseminasyon olabileceği gözönüne alındığında NIMV'nin kullanımı öncelik kazanır.

7. Akut respiratuar distres sendromu (ARDS)

Hemodinamik olarak stabil olan, monitörize edilmiş hastalarda ve endotrakeal entübasyonun derhal uygulanabileceği koşullarda denenebilir.

8. Restriktif hastalıkların akut ataklarında NIMV

İntrinsik akciğer hastalıklarında solunum fonksiyonları iyi korunur ve solunum kas fonksiyonları fazlaca etkilenmez. Bu nedenle, bu grup hastalıkta NIMV endikasyonu nadir olarak konur. (Tablo V) Restriktif hastaların akut ataklarında NIMV ile yoğun bakım gereksinimini karşılaştıran kontrollü çalışma sayısı, hasta sayısının azlığı nedeniyle yok denecek kadar azdır. Ancak, günümüzde hiperkapnik solunum yetersizliğinin geliştiği dönem terminal olmaktan çıkmış ve solunum desteğinin yararlı olabileceği tartışılır olmuştur.

Tablo V: NIMV gerektiren solunum yetersizliği riski taşıyan restriktif bozukluklar

Göğüs duvarı deformiteleri

- İdiyopatik kifoskolyoz
- Deformiteye yol açan tüberküloz sekeli (torakoplasti, fibrotoraks)
- Nöromusküler Bozukluklar
- Spinal kord hasarı (tetrapleji)
- Polyomiyelit sekeli
- Diyafragma paralizisi
- Spinal müsküler atrofi II ve III
- Konjenital miyopatiler
- Metabolik miyopatiler
- Duchenne's müsküler distrofisi
- Amiyotrofik lateral skleroz

Santral Hipoventilasyon Sendromları

- Primer alveoler hipoventilasyon (Ondine's curse)
- Edinsel santral hipoventilasyon bozuklukları
- Mikst defektler
- Obesite hipoventilasyon sendromu

Restriktif bozukluklarda, solunum disfonksiyonu yavaş progrese olur. Örneğin; göğüs duvarı deformitesi olan hastalar 40-50'li yaşlardan itibaren doktora başvurur. Nöromusküler hastalıklar, hastalığın derecesine göre değişik yaşlarda hipoventilasyona bağlı semptomlar gösterir. Restriktif göğüs duvarı anomalileri, solunum kaslarının boyunu kısaltıp, uzatarak solunumu etkiler. Kifoziste solunum yetersizliği düşük orandadır, fakat torasik skolyozda özellikle diyafragma fonksiyonları azalır; solunum iş yükü artar ve solunum kas kapasitesi azalır. Yaş ilerledikçe solunum yetersizliği riski artar. Ekspiratuar kaslar daha düşük oranda etkilenirken,

öksürük ve sekresyonların eliminasyonu büyük oranda korunur. Restriktif hastalıklarda genellikle semptomlar ve solunum fonksiyonları yıllık ölçümlerle değerlendirilir; vital kapasite % 50'nin ya da 1,5 L'nin altına düştüğünde ise daha sık değerlendirme yapılmalıdır. (Tablo. VI)

Tablo VI: Sık rastlanılan medikal sorunlar

	Toraks deformitesi	Nöromusküler hastalık
İnspiratuar kas zayıflığı	+	++
Ekspiratuar kas zayıflığı	+	+++
Öksürük refleksinin olmaması		+++
Uykuda solunum bozukluğu	++	++
Cor pulmonale	+	+/-
Kardiyomiyopati		+
Üst havayolu disfonksiyonu		++
Egzersiz desatürasyonu	+	+/-

Obesite, gebelik, sigara içimi, obstrüktif havayolu hastalığı ya da bronşektazi gibi sorunlar bu grup hastaların solunum fonksiyonlarını daha da bozar. Solunum yolu infeksiyonları ve cerrahi girişimler de acil yaklaşımı gerekli kılabilir. Dispne, ortopeninin artması, günlük aktiviteyi sürdürmemeye ve cor pulmonale bulguları acil yaklaşımın gerekli olduğuna işaret eder. En erken belirti, uykunun REM evresinde, üst havayolları ve göğüs duvarı kaslarının hipotonisitesinin arttığı zaman ortaya çıkar. Noktürnal gaz değişimindeki bozulma uyku kalitesini bozar; gece ve sabah baş ağrısı, yorgunluk, hipersomnolans, entellektüel fonksiyonların azalması, irritabilite ve bazen enürezise yol açar.

Restriktif hastalıklarda solunum yetersizliği geliştiğinde, solunum desteğinin amacı gaz değişimini dengelemek, semptomları düzeltmek, uyku kalitesinin arttırmak, cor pulmonale gelişimine engel olmak, yaşam kalitesinin arttırmak ve mortaliteyi azaltmaktır. (Tablo VII)

Tablo VII: Restriktif hastalıklarda NIMV başlama kriterleri

Hipoventilasyon klinik semptom ve bulguları

- Gündüz ventilasyonu: $\text{paCO}' > 45 \text{ mmHg}$ ya da
- Noktürnal desatürasyon ($\text{SaO}_2 < \% 88$ yada normal FiO_2 altında 5 dakikadan uzun süreli) ya da
- Ciddi solunum restriksiyonu ($\text{FVC} < \% 50$ predicted) ya da
- Ağır restriksiyon nedeniyle sık hastaneye yatış şeklinde özetlenebilir.

KAYNAKLAR

1. Diaz O, Iglesias R, Ferrer M, ve ark. Effects of NIMV on pulmonary gas exchange and hemodynamics during acute hypercapnic exacerbations of COPD. Am J Respir Crit Care Med 1997;156: 1840-1845.
2. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, ve ark. NIMV for acute exacerbations of COPD N Engl J Med 1995;333:817-822.
3. Bott J, Carroll MP, Conway JH, ve ark. Randomized, controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airway disease. Lancet 1993;341:1555-1557.
4. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, ve ark. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. Am J Resp Crit Care Med 1995;151:1799-1806.
5. Barbe F, Quera-Salva MA, de Lattre J, ve ark. Long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation on pulmonary function and sleep architecture in patients with neuromuscular disease Chest 1996;110:1179-1183.
6. Vitacca M, Clini E, Rubini F, ve ark. Noninvasive mechanical ventilation in severe COPD and acute respiratory failure: short and long term prognosis. Intensive Care Med 1996;22:94-100.
7. Nava S, Rubini F, Zanotti E, ve ark. Survival and prediction of successful ventilator weaning in COPD patients requiring mechanical ventilation for more than 21 days. Eur Respir J 1994;7:1645-1652.
8. Confalonieri M, Prigi P, Scartabellati A, ve ark. Noninvasive mechanical ventilation improves the immediate and long term outcome of COPD patients with acute respiratory failure. Eur Respir J 1996; 9:422-430.
9. Plant PK, Owen JL, Eliot MW. Early use of NIMV for acute exacerbations of COPD on general respiratory wards: a multicentre, randomised, controlled trial. Lancet 2000;355:1931-1935.