

Wentylacja mechaniczna z zastosowaniem helioxu w leczeniu wcześniaków z zespołem zaburzeń oddychania

Heliox augmented mechanical ventilation in the treatment of premature infants with respiratory distress syndrome

Tomasz Szczapa¹, Janusz Gadzinowski¹, Jerzy Moczko²

¹ Katedra i Klinika Neonatologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

² Katedra i Zakład Statystyki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

Streszczenie

Cel pracy: Ocena wpływu wentylacji mechanicznej z zastosowaniem helioxu (mieszanki tlenu i helu) na podstawowe parametry życiowe, utlenowanie, równowagę kwasowo-zasadową oraz wybrane elementy mechaniki oddychania u wcześniaków z ZZO leczonych uprzednio surfaktantem.

Materiał i metody: Badanie przeprowadzono u wcześniaków z niewydolnością oddechową w przebiegu zespołu zaburzeń oddychania (ZZO), u których pomimo podania 1 dawki surfaktantu utrzymywało się podwyższone zapotrzebowanie na tlen (stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej (FiO₂) ≥ 0.4). Pacjenci byli wentylowani mechanicznie z wykorzystaniem trybu PC-SIMV. Parametry wentylacji, funkcji płuc, utlenowania, równowagi kwasowo-zasadowej i podstawowe parametry życiowe były rejestrowane na początku badania, następnie w ciągu godziny wentylacji helioxem oraz 1 godzinę po jej zakończeniu.

Wyniki: Do badania włączono 10 noworodków z ZZO. Wentylacja helioxem nie miała wpływu na podstawowe parametry życiowe i stan ogólny pacjentów, który podczas stosowania helioxu oraz po jego zakończeniu pozostawał stabilny. Wentylacja mechaniczna z zastosowaniem helioxu wiązała się ze statystycznie istotnym zwiększeniem objętości oddechowych (5.48 vs 6.55 ml/kg; wartości średnie). Nie wystąpiły istotne zmiany w zakresie wentylacji minutowej i szczytowego przepływu końcowo-wydechowego. Wentylacja helioxem umożliwiła użycie istotnie niższych stężeń tlenu w mieszaninie oddechowej (0.55 vs 0.35), z jednoczesnym obniżeniem wskaźnika utlenowania (8.77 vs 5.02) i pęcherzykowo-tętnicznej różnicy prężności tlenu (263.81 vs 113.28 mm Hg). Po zakończeniu wentylacji tą mieszaniną gazów pacjenci wymagali wyższego FiO₂, a wartości OI i AaDO₂ wzrosły.

Wnioski: Wentylacja mechaniczna helioxem była bezpieczna, spowodowała poprawę utlenowania oraz zwiększenie objętości oddechowych u noworodków z ZZO leczonych surfaktantem.

Słowa kluczowe: **heliox / noworodek / wcześniak / zespół zaburzeń oddychania / mechaniczna wentylacja /**

Adres korespondencyjny:

Tomasz Szczapa
Katedra i Klinika UMP, ul. Polna 33, 60-350 Poznań, Polska
tel.: 618419270, fax: 618419411
e-mail: tszczapa@ump.edu.pl

Otrzymano: 15.06.2014
Zaakceptowano do druku: 28.07.2014

Tomasz Szczapa et al. Wentylacja mechaniczna z zastosowaniem helioxu w leczeniu wcześniaków z zespołem zaburzeń oddychania.

Abstract

Objective: The aim of the study was to assess the influence of mechanical ventilation with helium-oxygen mixture (heliox) on basic vital signs, oxygenation, acid-base balance and respiratory mechanics in newborns with respiratory distress syndrome (RDS), previously treated with surfactant.

Material and methods: The study was carried out in preterm newborns with respiratory failure requiring mechanical ventilation due to RDS, requiring $FiO_2 \geq 0.4$ after a single dose of surfactant. Patients were ventilated using PC-SIMV. Parameters of mechanical ventilation, respiratory function, oxygenation, acid-base balance and vital signs were recorded at baseline, one hour during and one hour after heliox ventilation.

Results: Ten newborns with RDS were enrolled in the study. Mechanical ventilation with heliox did not affect vital signs and patient general condition remained stable during and after ventilation with heliox. Mechanical ventilation with heliox was associated with a statistically significant increase in tidal volume (mean 5.48 vs 6.55 ml/kg). There were no significant changes in minute ventilation and peak expiratory flow rate. Mechanical ventilation with heliox allowed the use of significantly lower fractions of inspired oxygen (mean 0.55 vs 0.35), with a significant decrease in the oxygenation index (mean 8.77 vs 5.02) and alveolar-arterial oxygen tension difference (mean 263.81 vs 113.28 mm Hg). After ventilation with this gas mixture was stopped, the patients required higher FiO_2 , OI and $AaDO_2$ levels increased.

Conclusions: Mechanical ventilation with heliox was safe, improved oxygenation and caused an increase in tidal volume in newborns with RDS previously treated with surfactant.

Key words: **heliox / newborn / preterm / respiratory distress syndrome / mechanical ventilation /**

Wstęp

Zespół zaburzeń oddychania (ZZO) pozostaje najczęstszą przyczyną niewydolności oddechowej noworodków urodzonych przedwcześnie [1]. Pomimo postępów w intensywnej terapii noworodka nadal poszukiwane są nowe sposoby optymalizacji wsparcia oddechowego, które będąc jednym z podstawowych elementów leczenia ZZO paradoksalnie jest również przyczyną powikłań. Mogą się one wiązać m. in. z trwałym pogorszeniem parametrów funkcji płuc [2]. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań w postępowaniu z wcześniakami z ZZO zaleca się obecnie stosowanie mniej inwazyjnych metod wspomaganie wentylacji oraz minimalizowanie czasu jej stosowania [3]. Obiecującym, lecz jeszcze stosunkowo słabo poznanym sposobem terapii oddechowej wcześniaków, który mógłby przyczynić się do zmniejszenia inwazyjności wentylacji, jest wykorzystanie mieszaniny tlenu i helu (helioxu). Ze względu na swoje wyjątkowe właściwości, m.in. obniżoną w stosunku do tradycyjnie stosowanych gazów gęstość, heliox może zwiększać efektywność sztucznej wentylacji [4]. Skuteczne zastosowanie helioxu w leczeniu ZZO opisywane było u wcześniaków wentylowanych w sposób konwencjonalny jak i nieinwazyjny [5, 6]. Nie badano jednak dotąd efektów stosowania helioxu u noworodków z ZZO po podaniu surfaktantu. W związku z tym, że u części wcześniaków nie obserwuje się istotnej poprawy stanu klinicznego po podaniu surfaktantu zastosowanie helioxu w tej grupie pacjentów wydaje się być potencjalnie cenną terapią uzupełniającą.

Cel pracy

Celem badania była ocena wpływu wentylacji mechanicznej z zastosowaniem helioxu na podstawowe parametry życiowe, utlenowanie, równowagę kwasowo-zasadową oraz wybrane elementy mechaniki oddychania u wcześniaków z ZZO z utrzymującym się podwyższonym zapotrzebowaniem na tlen pomimo podania surfaktantu.

Materiał i metody

Badanie przeprowadzono w Klinice Neonatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Przed rozpoczęciem badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu. Rodzice badanych noworodków wyrazili pisemną zgodę na ich udział w badaniu.

Grupa badana obejmowała wcześniaki z niewydolnością oddechową w przebiegu ZZO, u których pomimo podania 1 dawki surfaktantu utrzymywało się podwyższone zapotrzebowanie na tlen (stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej (FiO_2) ≥ 0.4). ZZO rozpoznawano na podstawie wykładników klinicznych i radiologicznych [3]. Kryterium wykluczającym z badania było występowanie wad wrodzonych lub zespołów genetycznych.

Mieszaninę helu i tlenu w stosunku 80:20 przechowywano w 50 litrowych butlach (Respimesser, Messer, Austria). Wsparcie oddechowe realizowano w trybie kontrolowanej ciśnieniem, synchronizowanej przerywanej wentylacji obowiązkowej (PC-SIMV), z wykorzystaniem respiratora Avea Comprehensive (Viasys Healthcare Inc., USA). Urządzenie jest fabrycznie dostosowane do wentylacji zarówno helioxem jak i konwencjonalną mieszaniną gazów, oraz formalnie dopuszczone do zastosowań klinicznych. Respirator automatycznie dostosowuje ustawienia wentylacji w zależności od stosowanej mieszaniny gazów. Co istotne, moduł pneumotachograficzny aparatu koryguje również mierzone wartości przepływu i objętości. Dzięki temu, przy zastosowaniu specjalnego czujnika proksymalnego ze zmienną kryzą, istnieje możliwość uzyskania wiarygodnych pomiarów parametrów mechaniki oddychania niezależnie od rodzaju stosowanej mieszaniny gazów. Ze względu na zwiększone przewodnictwo cieplne helu szczególną uwagę zwracano na odpowiednie nawilżenie i ogrzanie mieszaniny gazów.

Do oceny utlenowania i równowagi kwasowo-zasadowej wykorzystano próbki krwi tętniczej (analyzer Cobas B221, Roche).

Tomasz Szczapa et al. Wentylacja mechaniczna z zastosowaniem helioxu w leczeniu wcześniaków z zespołem zaburzeń oddychania.

Na podstawie uzyskanych wyników obliczano wskaźnik utlenowania (OI) oraz pęcherzykowo-tętniczą różnicę tlenu (AaDO₂). Saturację (SpO₂) i czynność serca monitorowano z wykorzystaniem pulsoksymetru (Nellcor N-295, Covidien). Wykonywano również pomiary ciśnienia tętniczego krwi i temperatury skóry. Do pomiarów parametrów oddechowych wykorzystano wbudowany moduł pneumatograficzny respiratora, który podłączono do komputera z odpowiednim oprogramowaniem do archiwizacji danych (Viasys Research Tool 1.1, VOXP edition, Viasys Healthcare Inc.). Oceniane parametry obejmowały wydechową objętość oddechową (V_{te}, ml/kg), wentylację minutową (VE, l/kg), podatność dynamiczną (C_{dyn}, ml/cm H₂O) oraz szczytowy przepływ wydechowy (PEFR, l/min). Rejestrowano również ustawienia respiratora: częstość oddechów, średnie ciśnienie w drogach oddechowych oraz stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej (FiO₂). FiO₂ regulowano w czasie wentylacji w zależności od saturacji tętniczej mierzonej za pomocą pulsoksymetru oraz prężności tlenu w krwi tętniczej. Parametry respiratora ustawiano tak aby utrzymać SpO₂ w przedziale 88-95%, PaO₂ 50-85 mmHg, PaCO₂ 35-60 mmHg, pH-7,25-7,4.

Wdechowe ciśnienie szczytowe (PIP) oraz dodatnie ciśnienie końcowo-wydechowe nie były modyfikowane podczas zmiany stosowanej mieszanki gazów.

Pomiary analizowanych zmiennych były oceniane pięciokrotnie: 1) wartości wyjściowe w początkowej fazie badania, kiedy stosowano wentylację mieszaniną powietrza i tlenu, 2) następnie 15 i 60 minut od rozpoczęcia wentylacji helioxem, oraz 3) w końcowej fazie badania 15 i 60 minut po zakończeniu wentylacji helioxem i powrocie do wentylacji z wykorzystaniem standardowej mieszanki gazów.

Analizę statystyczną zebranych danych przeprowadzono w programie Statistica 8.0 (StatSoft Inc.), przy użyciu nieparametrycznego testu Friedmana oraz testu porównań wielokrotnych (post-hoc) Dunna do porównań międzygrupowych dla danych nieparametrycznych. Wartości p < 0,05 przyjęto za istotne statystycznie.

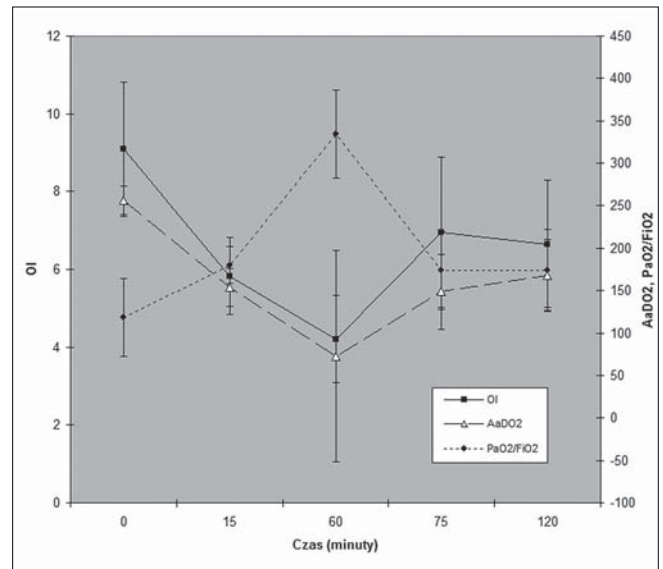
Wyniki

Do badanej grupy pacjentów włączono 10 noworodków (4 płci żeńskiej i 6 płci męskiej). Charakterystykę kliniczną badanych pacjentów przedstawiono w tabeli I. Mediana punktacji Apgar w 1 minucie życia wynosiła 4, a w 5 minucie 6. U 8 noworodków badanie przeprowadzono zgodnie z protokołem. Próba zastosowania mieszanki tlenu i helu zakończyła się niepowodzeniem w przypadku 2 pacjentów. Było to związane z ich bardzo wysokim zapotrzebowaniem na tlen (FiO₂=1) i głębokimi desaturacjami podczas prób obniżenia FiO₂. Były to wcześniaki urodzone w 24 i 26 tygodniu ciąży – najbardziej niedojrzałe noworodki w grupie. Pozostałych 8 pacjentów było w stabilnym stanie klinicznym podczas wentylacji helioxem. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie czynności serca, ciśnienia tętniczego krwi czy temperatury. Po zakończeniu wentylacji helioxem (15 minut) stwierdzono istotne obniżenie SpO₂ (94% do 91%), jednak wartości te były w dopuszczalnym klinicznie zakresie i nie wymagały interwencji.

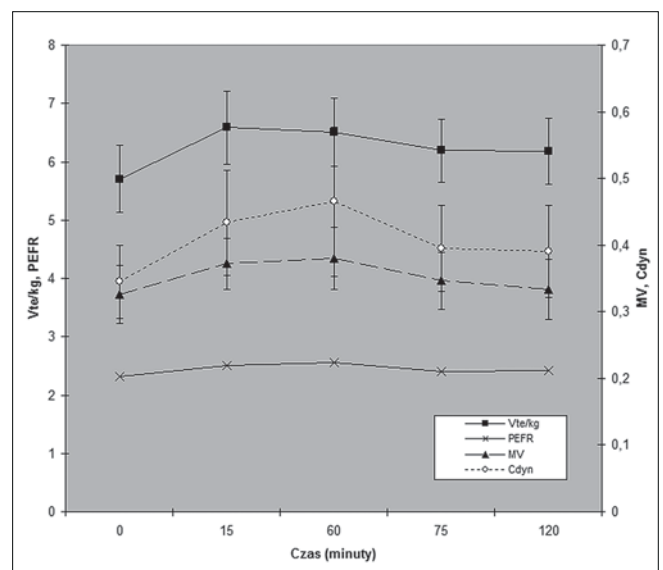
Wentylacja mieszaniną tlenu i helu pozwoliła na istotne statystycznie obniżenie FiO₂ (z 0,54 na początku badania do 0,3 po 60 minutach stosowania helioxu i 0,36 po powrocie do wentylacji standardową mieszaniną; wartości średnie). Znalazło to odbicie

Tabela I. Charakterystyka kliniczna badanych noworodków.

	Tydzień ciąży	Urodzeniowa masa ciała [g]
Minimum	24	620
Maksimum	32	1560
Średnia	28	1099
Odchylenie standardowe (SD)	2,6	354



Rycina 1. Zmiany utlenowania podczas badania. 0 minuta – początek badania, 15 i 60 minuta – pomiary w trakcie wentylacji helioxem, 75 i 120 minuta – pomiary po zakończeniu wentylacji helioxem i ponownym zastosowaniu konwencjonalnej mieszanki gazów.



Rycina 2. Zmiany parametrów funkcji płuc podczas badania. 0 minuta – początek badania, 15 i 60 minuta – pomiary w trakcie wentylacji helioxem, 75 i 120 minuta – pomiary po zakończeniu wentylacji helioxem i ponownym zastosowaniu konwencjonalnej mieszanki gazów.

Tomasz Szczapa et al. Wentylacja mechaniczna z zastosowaniem helioxu w leczeniu wcześniaków z zespołem zaburzeń oddychania.

w istotnym obniżeniu OI (z 9,09 na początku badania do 4,21 po 60 minutach stosowania helioxu) oraz $AaDO_2$ (z 256,78 na początku badania do 72,84 po 60 minutach stosowania helioxu). Jednocześnie zaobserwowano istotne podwyższenie stosunku PaO_2/FiO_2 (z 118,27 na początku badania do 334,44 po 60 minutach stosowania helioxu) (Rycina 1).

Podczas wentylacji helioxem zaobserwowano wzrost wartości pH z jednoczesnym obniżeniem $PaCO_2$, jednak nie były to zmiany istotne statystycznie.

Wentylacja mechaniczna z zastosowaniem helioxu wiązała się z istotnym statystycznie zwiększeniem V_{te} (z 5,7 na początku badania do 6,51 ml/kg po 60 minutach wentylacji helioxem). Zaobserwowano również podobny trend zmian MV, C_{dyn} oraz PEFR jednak różnice pomiędzy wartościami analizowanych zmiennych nie były istotne statystycznie (Rycina 2).

Zakończenie wentylacji helioxem wiązało się z pogorszeniem ocenianych parametrów funkcji płuc i utlenowania oraz zwiększeniem zapotrzebowania na tlen (Rycina 1, Rycina 2).

Dyskusja

Heliox wykorzystywano w terapii niewydolności oddechowej w przebiegu chorób o różnej etiologii zarówno u dorosłych jak i dzieci. W grupie pacjentów dorosłych np. w astmie i przewlekłej chorobie płuc, oraz do zastosowań pediatrycznych m.in. w zapaleniu oskrzelików [7, 8, 9]. U noworodków heliox stosowano m.in. w dysplazji oskrzelowo-płucnej oraz zespole aspiracji smółki [10-12]. W piśmiennictwie dostępne są jednak jedynie pojedyncze doniesienia dotyczące zastosowań helioxu w leczeniu ZZO. W latach 90' grupa francuska opisywała randomizowane badanie kontrolne nad zastosowaniem helioxu w połączeniu z wentylacją mechaniczną u noworodków z ZZO [5]. W grupie noworodków wentylowanych helioxem stwierdzono mniej zgonów, mniej przypadków dysplazji oskrzelowo-płucnej oraz krótszy czas stosowania wentylacji mechanicznej niż u pacjentów wentylowanych standardową mieszaniną powietrza i tlenu [5]. Pomimo pozytywnych wyników tego badania, po wprowadzeniu surfaktantu do rutynowej praktyki klinicznej dalszych prób stosowania helioxu w ZZO zaniechano. Zainteresowanie helioxem powróciło w ostatnich latach wraz z zaleceniami unikania stosowania konwencjonalnej wentylacji mechanicznej oraz coraz częstszym stosowaniem nieinwazyjnego wsparcia oddechu w leczeniu ZZO [3]. Wykazano, że jednoczesne stosowanie nCPAP (nosowego ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych) i helioxu zwiększa skuteczność terapii oddechowej w ZZO. Noworodki z ZZO leczone metodą heliox-nCPAP rzadziej wymagały intubacji i wentylacji mechanicznej oraz surfaktantu. Pacjenci leczeni z wykorzystaniem helioxu wymagali również krócej wsparcia oddechowego [6]. W przeprowadzonym badaniu wykazano, że heliox może być przydatny również w leczeniu noworodków z ZZO wymagających wentylacji mechanicznej z utrzymującym się wysokim FiO_2 po podaniu surfaktantu, co nie było dotychczas opisywane. W cytowanym badaniu Ellau i wsp. heliox mógł być alternatywą dla niedostępnego wtedy jeszcze powszechnie surfaktantu, jednak obecnie wydaje się, że może być jego cennym uzupełnieniem. Zastosowanie helioxu w przeprowadzonym badaniu wiązało się z poprawą utlenowania i pozwoliło na obniżenie stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej co jest zgodne z wcześniejszymi obserwacjami [5, 13]. Efekt ten można tłumaczyć wpływem helioxu na zmniejszenie

turbulentnego przepływu gazów w drogach oddechowych, lepsze mieszanie oraz dyfuzję gazów co powoduje również poprawę eliminacji dwutlenku węgla [10, 14]. Obniżenie stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej może mieć istotne znaczenie dla noworodków urodzonych przedwcześnie, które są szczególnie narażone na powikłania związane ze stosowaniem tego gazu [3, 5, 13, 15]. Terapie pozwalające na zmniejszenie stężenia stosowanego tlenu mogą zmniejszać ryzyko np. dysplazji oskrzelowo-płucnej, co wykazano w jednym z badań dotyczących wykorzystania mieszaniny tlenu i helu [5]. Innym zaobserwowanym efektem stosowania helioxu w trakcie prowadzenia wentylacji mechanicznej było zwiększenie objętości oddechowych. Jest to zgodne z założeniami teoretycznymi oraz wcześniejszymi obserwacjami [16-18]. Zastosowanie gazu o niższej gęstości umożliwia dostarczenie tej samej objętości gazu za pomocą niższego ciśnienia, tym samym zmniejszając ryzyko uszkodzenia płuc [15]. Mechaniczne i biochemiczne aspekty ochronnego działania helioxu opisywano w badaniach eksperymentalnych na modelach zwierzęcych ostrego uszkodzenia płuc [13, 19]. Mieszanina helu i tlenu wpływała również korzystnie na funkcję przepony [20].

Wentylacja mechaniczna helioxem jest bezpieczną terapią u noworodków z ZZO. Podczas prowadzonego badania nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych. Należy jednak pamiętać, że do bezpiecznego stosowania tej mieszaniny gazów niezbędna jest odpowiednia wiedza i specjalny sprzęt medyczny. Hel jest gazem o wysokim przewodnictwie cieplnym dlatego też niezmiernie istotne jest jego odpowiednie ogrzanie i nawilżenie w celu uniknięcia ewentualnej hipotermii [21]. Bezpieczna wentylacja mechaniczna helioxem wymaga również specjalnych respiratorów. Tradycyjne respiratory są przygotowane do wentylacji mieszaniną powietrza i tlenu. Zastosowanie ich do wentylacji helioxem może spowodować podaż mieszaniny gazu o stężeniu tlenu odmiennym od ustawionego na mieszalniku, jak również niekontrolowaną zmianę objętości oddechowych [4, 22]. Ważnym elementem umożliwiającym bezpieczną podaż helioxu jest stosowanie mieszaniny helu i tlenu w stężeniu minimum 21%, zamiast czystego helu mieszanego następnie z tlenem co ma zapobiec ryzyku hipoksji.

Wnioski

Na podstawie przedstawionych obserwacji wydaje się, że heliox może w istotny sposób poprawiać skuteczność prowadzonej u noworodków z ZZO wentylacji mechanicznej. Wyniki badania oraz inne doniesienia opisujące ochronny wpływ helioxu na płuca jak również potencjalne efekty neuro- i kardioprotekcyjne wskazują na konieczność dalszych randomizowanych badań klinicznych nad zastosowaniem tej mieszaniny gazów w terapii ZZO [23].

Oświadczenie autorów:

1. Tomasz Szczapa – autor koncepcji i założeń pracy, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa, autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Janusz Gadzinowski – współautor tekstu, korekta i akceptacja ostatecznego kształtu manuskryptu.
3. Jerzy Moczko – analiza statystyczna wyników, korekta i akceptacja ostatecznego kształtu manuskryptu.

Tomasz Szczapa et al. Wentylacja mechaniczna z zastosowaniem helioxu w leczeniu wcześniaków z zespołem zaburzeń oddychania.

Źródło finansowania:

Praca powstała jako część projektu finansowanego z grantu KBN nr: 503-02-02215338-22961-03550.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów i nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Piśmiennictwo

- Blackburn ST. Respiratory system. In: Blackburn ST (ed.). Maternal, Fetal, & Neonatal Physiology: A Clinical Perspective. Saunders Elsevier, 2007, 315-320.
- Konefał H, Czeszyńska MB, Merritt TA. School-age spirometry in survivors of chronic lung disease of prematurity in the surfactant era. *Ginekol Pol.* 2013, 84 (4), 286-292.
- Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, [et al.]. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2013 update. *Neonatology.* 2013, 103 (4), 353-368.
- Venkataraman ST. Heliox during mechanical ventilation. *Respir Care.* 2006, 51, 632-639.
- Elleau C, Galperine RI, Guenard H, Demaguez JL. Helium-oxygen mixture in respiratory distress syndrome: a double-blind study. *J Pediatr.* 1993, 122, 132-136.
- Colnaghi M, Pierro M, Migliori C, [et al.]. Nasal continuous positive airway pressure with heliox in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 2012, 129, e333-338.
- Kass JE. Heliox redux. *Chest.* 2003, 123, 673-676.
- Ball JS, Rhodes A, Grounds R. A review of the use of helium in the treatment of acute respiratory failure. *Clin Intensive Care.* 2001, 12, 105-113.
- Martinon-Torres F, Rodriguez-Nunez A, Martinon-Sanchez JM. Nasal continuous positive airway pressure with heliox versus air oxygen in infants with acute bronchiolitis: a crossover study. *Pediatrics.* 2008, 121, e1190-1195.
- Wolfson MR, Bhutani VK, Shaffer TH, Bowen FW Jr. Mechanics and energetics of breathing helium in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 1984, 104, 752-757.
- Szczapa T, Gadzinowski J, Moczko J, Merritt TA. Heliox for mechanically ventilated newborns with bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014, 99 (2), F128-133.
- Szczapa T, Gadzinowski J. Use of heliox in the management of neonates with meconium aspiration syndrome. *Neonatology.* 2011, 100 (3), 265-270.
- Nawab US, Touch SM, Irwin-Sherman T, [et al.]. Heliox attenuates lung inflammation and structural alterations in acute lung injury. *Pediatr Pulmonol.* 2005, 40, 524-532.
- Dani C, Fontanelli G, Lori I, [et al.]. Heliox non-invasive ventilation for preventing extubation failure in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013, 26, 603-607.
- Korones SB. Complications. In: Assisted ventilation of the neonate. 5th edn. Eds. Goldsmith JP, Karotkin EH. Elsevier Saunders. 2011, 389-426.
- Papamoschou D. Theoretical validation of the respiratory benefits of helium-oxygen mixtures. *Respir Physiol.* 1995, 99, 183-190.
- Migliori C, Gancia P, Garzoli E, [et al.]. The effects of helium/oxygen mixture (heliox) before and after extubation in long-term mechanically ventilated very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2009, 123, 1524-1528.
- Orsini AJ, Stefano JL, Leef KH, [et al.]. Heliox improves pulmonary mechanics in a pediatric porcine model of induced severe bronchospasm and independent lung mechanical ventilation. *Crit Care.* 1999, 3, 65-70.
- Yilmaz S, Daglioglu K, Yildizdas D, [et al.]. The effectiveness of heliox in acute respiratory distress syndrome. *Ann Thorac Med.* 2013, 8 (1), 46-52.
- Jassar RK, Vellanki H, Zhu Y, [et al.]. High flow nasal cannula (HFNC) with Heliox decreases diaphragmatic injury in a newborn porcine lung injury model. *Pediatr Pulmonol.* 2014 Feb 5. doi: 10.1002/ppul.23000.
- Chowdhury MM, Reus E, Brown MK, [et al.]. Heliox and ventilatory support: what does it mean for the future of infant care? *Infant.* 2006, 2, 194-203.
- Tassaou D, Joliet P, Thouret JM, [et al.]. Calibration of seven ICU ventilators for mechanical ventilation with helium-oxygen mixtures. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999, 160, 22-32.
- Oei GT, Weber NC, Hollmann MW, Preckel B. Cellular effects of helium in different organs. *Anesthesiology.* 2010, 112 (6), 1503-1510.