

Natalia Neumann-Klimasińska

Wpływ wentylacji nieinwazyjnej helioxem na czynność oddechową oraz aktywność bioelektryczną przepony wcześniaków z niewydolnością oddechową.

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. n. med. Tomasz Szczapa



Katedra i Klinika Neonatologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań 2020

*Dziękuję mojej Rodzinie,
bez której wsparcia ten manuskrypt by nie powstał*

Badanie dofinansowane z grantu

European Society for Pediatric Research Young Investigator START-UP Award 2018

Spis treści

1. Wprowadzenie.....	8
1.1. Niewydolność oddechowa wcześniaków.....	9
1.1.1. Zespół zaburzeń oddychania.....	9
1.1.2. Dysplazja oskrzelowo-płucna	10
1.2. Nieinwazyjne wspomaganie oddychania wcześniaków	11
1.2.1. Nosowa przerywana wentylacja dodatnim ciśnieniem	11
1.2.2. Wentylacja regulowana aktywnością elektryczną przepony	12
1.3. Charakterystyka helioxu jako gazu medycznego	15
1.3.1. Rys historyczny i właściwości fizykochemiczne helu.....	15
1.3.2. Mechanizm działania helioxu.....	17
1.3.3. Pozaoddechowe efekty helioxu	21
1.4. Zastosowanie helioxu w wybranych chorobach wieku dziecięcego	24
1.4.1. Zespół zaburzeń oddychania.....	27
1.4.2. Dysplazja oskrzelowo-płucna	29
1.4.3. Zespół aspiracji smółki	31
1.4.4. Przepuklina przeponowa	32
1.4.5. Zapalenie oskrzelików	33
1.5. Monitorowania utlenowania u wentylowanych noworodków	35
1.5.1. Pulsoksymetria.....	35
1.5.2. Spektroskopia w bliskiej podczerwieni	36
1.6. Uzasadnienie przeprowadzenia badania	38
2. Cel badania	39
3. Materiał	40
4. Metoda	41
4.1. Protokół badania	41
4.2. Dane demograficzne i kliniczne	44
4.3. Analiza statystyczna.....	44
5. Wyniki.....	45
5.1. Charakterystyka badanych grup	45
5.2. Parametry życiowe	47
5.3. Utlenowanie mózgowe	51
5.4. Czynność bioelektryczna przepony.....	53
5.5. Parametry wentylacji.....	57
6. Omówienie wyników i dyskusja	64
7. Wnioski	83
8. Streszczenie w języku polskim.....	84
9. Streszczenie w języku angielskim	86
10. Piśmiennictwo	88

Wykaz stosowanych skrótów

Air 15' – piętnasta minuta po powrocie do mieszaniny standardowej

Air 60' – sześćdziesiąta minuta po powrocie do mieszaniny standardowej

Air 180' – stu osiemdziesiąta minuta po powrocie do mieszaniny standardowej

Baseline (ang.) – punkt odniesienia, w badaniu - minuta przed włączeniem helioxu

BiPAP – dwupoziomowe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (*ang. bilevel positive airway pressure*)

BPD – dysplazja oskrzelowo-płucna (*ang. bronchopulmonary dysplasia*)

CDH – wrodzona przepuklina przeponowa (*ang. congenital diaphragmatic hernia*)

C_{dyn} – podatność dynamiczna (*ang. dynamic compliance*)

CPAP – ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (*ang. continuous positive airway pressure*)

C_{stat} – podatność statyczna (*ang. static compliance*)

EaDI max – maksymalna czynność elektryczna przepony (*ang. maximal electric activity of the diaphragm*)

EaDI mean – średnia czynność elektryczna przepony (*ang. mean electric activity of the diaphragm*)

EaDI min – minimalna czynność elektryczna przepony (*ang. minimal electric activity of the diaphragm*)

FiO₂ – stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej (*ang. fraction of inspired oxygen*)

FRC – czynnościowa pojemność zalegająca (*ang. functional residual capacity*)

HFNC – kaniule donosowe o wysokim przepływie (*ang. high flow nasal cannula*)

HFOV – wentylacja oscylacyjna wysokiej częstotliwości (*ang. high frequency oscillatory ventilation*)

HR – czynność serca (*ang. heart rate*)

Hx 15' – piętnasta minuta po włączeniu helioxu

Hx 60' – sześćdziesiąta minuta po włączeniu helioxu

Hx 180' – stu osiemdziesiąta minuta po włączeniu helioxu

iNO – wziewny tlenek azotu (*ang. inhaled nitric oxide*)

IVH – krwawienie dokomorowe (*ang. intraventricular haemorrhage*)

MAP – średnie ciśnienie w drogach oddechowych (*ang. mean airway pressure*)

MAS – zespół aspiracji smółki (*ang. meconium aspiration syndrome*)

MV – wentylacja mechaniczna (*ang. mechanical ventilation*)

NAVA – wentylacja regulowana aktywnością elektryczną przepony (*ang. neurally adjusted ventilatory assist*)

nCPAP – nosowe ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (*ang. nasal continuous positive airway pressure*)

NEC – martwicze zapalenie jelit (*ang. necrotizing enterocolitis*)

NIPPV – przerywana wentylacja nosowa dodatnim ciśnieniem (*ang. nasal intermittent positive pressure ventilation*)

NIRS – spektroskopia w bliskiej podczerwieni (*ang. near-infrared refracted spectroscopy*)

NIV – wentylacja nieinwazyjna (*ang. non-invasive ventilation*)

NIV leakage (ang.) – przeciek gazów podczas wentylacji nieinwazyjnej

nsNIPPV – niesynchronizowana przerywana wentylacja nosowa dodatnim ciśnieniem (*ang. non-synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation*)

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

pCO₂ – prężność dwutlenku węgla (*ang. partial pressure of carbon dioxide*)

PDA – przetrwały przewód tętniczy (*ang. patent ductus arteriosus*)

PEEP – dodatnie ciśnienie końcowo wydechowe (*ang. positive end-expiratory pressure*)

PEF – szczytowy przepływ wydechowy (*ang. peak expiratory flow*)

PIP – szczytowe ciśnienie wdechowe (*ang. peak inspiratory pressure*)

pO₂ – prężność tlenu (*ang. partial pressure of oxygen*)

PVL – leukomalacja okołokomorowa (*ang. periventricular leukomalacia*)

ROP – retinopatia wcześniaków (*ang. retinopathy of prematurity*)

RR – częstość oddechów (*ang. respiratory rate*)

sNIPPV – synchronizowana przerywana wentylacja nosowa dodatnim ciśnieniem (*ang. synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation*)

SIMV – synchronizowana przerywana wentylacja obowiązkowa (*ang. synchronized intermittent mandatory ventilation*).

SpO₂ – wysycenie hemoglobiny tlenem mierzone za pomocą pulsoksymetrii (*ang. pulse oximeter oxygen saturation*)

StO₂ – utlenowanie tkankowe (*ang. tissue oxygen saturation*)

t.c. – tydzień ciąży

TcPO₂ – prężność tlenu w pomiarze przezskórnym (*ang. transcutaneous partial pressure of oxygen*)

TcPCO₂ – prężność tlenu w pomiarze przezskórnym (*ang. transcutaneous partial pressure of carbon dioxide*)

V_{min} – objętość minutowa (*ang. minute ventilation*)

V_T – objętość oddechowa (*ang. tidal volume*)

V_{TE} – wydechowa objętość oddechowa (*ang. expiratory tidal volume*)

WOB – praca oddechowa (*ang. work of breathing*)

ZZO – zespół zaburzeń oddychania

1. Wprowadzenie

Jednym z najpoważniejszych problemów związanych z wcześniactwem jest niewydolność oddechowa. Niedostosowanie układu oddechowego noworodka do warunków życia pozamacicznego może wiązać się z koniecznością zastosowania wentylacji mechanicznej. W połowie lat 60. ubiegłego wieku w kilku różnych ośrodkach zaczęto przystosowywać respiratory stosowane u dorosłych do wspomagania oddechu noworodków(1). Od tamtej pory trwają poszukiwania optymalnej metody wentylacji najmniejszych, najbardziej niedojrzałych pacjentów. Postęp techniczny i zdobycze współczesnej neonatologii, w tym wprowadzenie egzogenego surfaktantu do rutynowej praktyki klinicznej, umożliwiły znaczący spadek śmiertelności skrajnie niedojrzałych wcześniaków. Podczas, gdy w Stanach Zjednoczonych w 1960 roku 1-kilogramowy noworodek miał 95-procentowe ryzyko zgonu, to w 2000 roku podobny pacjent miał już 95-procentową szansę na przeżycie(1).

Leczenie niewydolności oddechowej noworodka nadal stanowi jednak duże wyzwanie. Współcześnie przy wysokim wskaźniku przeżywalności, celem leczenia staje się minimalizacja powikłań wcześniactwa, takich jak dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD, *ang. bronchopulmonary dysplasia*). Rozwój tej choroby w dużej mierze zależy od wpływu czynników uszkadzających na niedojrzały układ oddechowy noworodka(2). Wśród nich podkreśla się znaczenie odpowiedniego wspomagania oddechu. Za szczególnie szkodliwą uznaje się długotrwałą wentylację mechaniczną, z zastosowaniem wysokiego stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej (FiO_2 , *ang. fraction of inspired oxygen*) oraz nieodpowiednich objętości oddechowych (V_T , *ang. tidal volume*)(2). Wentylacja nieinwazyjna (NIV, *ang. non-invasive ventilation*) uważana jest za jedną z tzw. „metod ochraniających płuca”, które mogą zapobiegać rozwojowi przewlekłej choroby płuc u noworodków urodzonych przedwcześnie(3).

W przypadku najbardziej niedojrzałych wcześniaków stosunkowo często dochodzi jednak do niepowodzenia nieinwazyjnego wspomagania oddychania. U ponad 50% pacjentów urodzonych poniżej 28 tygodnia ciąży (t.c.) obserwowano nieskuteczność wczesnego nosowego ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (nCPAP, *ang. nasal continuous positive airway pressure*)(4). Poszukuje się sposobów zwiększenia skuteczności wentylacji nieinwazyjnej tak, aby uniknąć potencjalnie szkodliwej wentylacji konwencjonalnej.

Obiecującym rozwiązaniem może być przerywana nosowa wentylacja dodatnim ciśnieniem (NIPPV, *ang. nasal intermittent positive pressure ventilation*), która w metaanalizie Cochrane z 2016 roku ujawniła przewagę nad nCPAPem pod względem zmniejszenia konieczności intubacji(5). NIPPV synchronizowana z oddechem pacjenta (sNIPPV, *ang. synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation*) oferuje dodatkowe korzyści(6).

Odrębnym rozwiązaniem może być zmiana składu mieszaniny oddechowej. Liczne doniesienia wskazują na korzyści wynikające z wentylacji z użyciem gazów szlachetnych(7,8). Hel, z uwagi na swój wysoki profil bezpieczeństwa oraz unikalne właściwości fizykochemiczne, może mieć zastosowanie w wentylacji nieinwazyjnej u noworodków urodzonych przedwcześnie, co stanowi przedmiot niniejszej rozprawy.

1.1. Niewydolność oddechowa wcześniaków

1.1.1. Zespół zaburzeń oddychania

Zespół zaburzeń oddychania (ZZO) jest jednostką chorobową ściśle powiązaną z wcześniactwem(9). Dzięki prenatalnej podaży glikokortykosteroidów udało się zmniejszyć śmiertelność oraz ograniczyć ciężkość ZZO u noworodków urodzonych przedwcześnie(10). Częstość występowania ZZO u wcześniaków <28 t.c. jest jednak nadal wysoka. Problem dotyczyć może aż 80-95% pacjentów w tej grupie wiekowej(10,11). Powyższe dane pokazują, że mimo działań profilaktycznych, ZZO to problem powszechny w populacji skrajnych wcześniaków.

Niedobór czynnika powierzchniowego ma zasadniczy i wielokierunkowy wpływ na funkcjonowanie układu oddechowego. Surfaktant płucny produkowany jest przez aparat Golgiego pneumocytów typu II, które u ludzi różnicują się między 24 a 34 tygodniem życia płodowego(12). Niedobór surfaktantu skutkuje zapadaniem się pęcherzyków płucnych, co prowadzi do niedodmy płuc oraz zaburzenia stosunku wentylacji do perfuzji. W następstwie ZZO obserwuje się obniżoną podatność płuc, co utrudnia wentylację oraz zwiększa ryzyko zespołów ucieczki powietrza(13).

Leczenie ZZO opiera się na podaniu egzogenego surfaktantu. Metody mniej inwazyjnej podaży tego czynnika zyskują coraz większą popularność, przedmiotem badań jest również surfaktant w aerozolu(13). Kluczowym elementem terapii pozostaje odpowiednie wspomaganie oddychania, dostosowane do stanu pacjenta. Zgodnie z europejskimi rekomendacjami, u spontanicznie oddychających wcześniaków powinno się od urodzenia stosować nCPAP(9). Interwencja ta ma udowodnione korzyści w postaci poprawy utlenowania oraz mechaniki oddychania(9,14). Ponadto wczesny nCPAP może zmniejszać ryzyko rozwoju BPD(15). U noworodków prezentujących osłabiony napęd oddechowy lub epizody bezdechu nCPAP może być jednak niewystarczający. W tym przypadku alternatywę stanowić może NIPPV(9). Aktualne wytyczne europejskie podkreślają konieczność dalszych badań, aby jednoznacznie stwierdzić, który rodzaj wentylacji nieinwazyjnej jest najbardziej efektywny w przypadku noworodków z ZZO(9).

1.1.2. Dysplazja oskrzelowo-płucna

Częstość występowania BPD jest odwrotnie proporcjonalna do wieku ciążowego oraz masy urodzeniowej(16). Choroba dotyczyć może około 40% dzieci urodzonych z ekstremalnie małą urodzeniową masą ciała(17). Zgodnie z aktualnym konsensusem, BPD rozpoznaje się u noworodków, które wymagają tlenoterapii i/lub wsparcia oddechu w 36 tygodniu wieku postkonceptyjnego(16). Rozwój tej tzw. przewlekłej choroby płuc jest efektem końcowym złożonego procesu, w którym czynniki uszkodzające zaistniałe przed lub po urodzeniu upośledzają prawidłowy rozwój pęcherzyków, a także naczyń płucnych(3). Mimo postępu medycyny, częstość występowania BPD znacząco się nie zmienia, a podaż steroidów prenatalnie i surfaktantu bezpośrednio po urodzeniu, nie spowodowały spadku liczby pacjentów z BPD(18).

Wśród czynników ryzyka BPD, które podlegają modyfikacji, podkreśla się znaczenie odpowiedniej wentylacji mechanicznej(19). Dowiedziono, że utrzymująca się konieczność inwazyjnego wspomaganie oddychania u wcześniaka w 7 dniu po urodzeniu jest silnym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia BPD(20). Jako metody zapobiegania BPD wymienia się optymalizację początkowego wsparcia oddechu oraz jak najszybsze uwolnienia pacjenta od wentylacji konwencjonalnej(19).

Prowadzenie terapii oddechowej u pacjenta z rozwiniętą BPD niejednokrotnie stanowi wyzwanie z uwagi na złożoną patofizjologię choroby(19). Dla tej jednostki charakterystyczne jest niejednorodne upowietrznienie miąższu płucnego - obok siebie występować mogą obszary płuca z różnego stopnia oporem oddechowym oraz odmienną podatnością(17). Wymagałoby to zastosowania innych parametrów wentylacji dla różnych rejonów płuca, co w praktyce jest niemożliwe. W zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej powyższa nieprawidłowość znajduje odzwierciedlenie w obrazie obszarów rozedmy płuc, naprzemiennie z regionami zwłóknienia i niedodmy(17).

Na powyższe zjawiska nakłada się typowa dla wcześniactwa niedojrzałość ośrodkowej kontroli oddychania, męczliwość mięśni oddechowych oraz wysoka podatność ściany klatki piersiowej(20). Wyżej wymienione elementy często przyczyniają się do trudności w prowadzeniu wsparcia oddechowego u pacjentów z BPD(21). Konsekwencją tak dużych obciążeń jest wzmożona praca oddechowa (WOB, *ang. work of breathing*), co skutkuje zwiększonym wydatkiem energetycznym. Ma to niekiedy odzwierciedlenie w nieprawidłowym rozwoju wcześniaka, u którego rozpoznano BPD(21).

1.2. Nieinwazyjne wspomaganie oddychania wcześniaków

1.2.1. Nosowa przerywana wentylacja dodatnim ciśnieniem

Przyjęty ogólnie podział wyróżnia inwazyjne oraz nieinwazyjne wspomaganie oddechu. W pierwszym przypadku oddech zastępczy dostarczany jest za pomocą rurki dotchawiczej, natomiast druga metoda nie wymaga intubacji pacjenta. Poprzez maski twarzowe lub kaniule donosowe można zapewnić zarówno CPAP, jak również oddechy o parametrach zbliżonych do stosowanych w wentylacji konwencjonalnej(22). NIPPV w skrócie nazywana jest często „wentylacją nieinwazyjną”. Choć nCPAP skutecznie stabilizuje objętość płuc i wpływa korzystnie na drożność górnych dróg oddechowych, ma ograniczoną skuteczność u noworodków z osłabionym napędem oddechowym(23). Podczas NIPPV respirator zapewnia wentylację również w razie bezdechu.

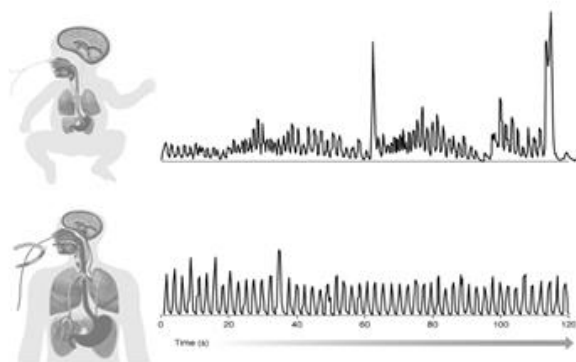
Zasadą działania NIPPV jest ciągły przepływ gazów z dodatkowym fazowym wzrostem ciśnienia związanym z podażą oddechów o określonych parametrach(24). NIPPV może być zastosowana

jako początkowe wsparcie oddychania na sali porodowej, a następnie kontynuowane w transporcie oraz po przewiezieniu noworodka na oddział intensywnej terapii. NIPPV stosuje się też zaraz po ekstubacji, jako metodę odzwyczajania od respiratora. W piśmiennictwie wszystkie te etapy rozpatrywane są zwykle odrębnie z uwzględnieniem sytuacji klinicznej noworodka(25).

1.2.2. Wentylacja regulowana aktywnością elektryczną przepony

Synchronizacja pracy respiratora z oddechem pacjenta stanowi szczególne wyzwanie w przypadku nieinwazyjnego wspomagania oddychania. Dostępne metody obejmują m.in. kapsułę Graseby'ego, która wychwytuje związane ze spontanicznym oddechem ruchy klatki piersiowej oraz czujniki przepływu, podobne do stosowanych w wentylacji konwencjonalnej(24). Obie metody posiadają pewne ograniczenia(26). Podczas NIV obserwowany jest duży przeciek gazów utrudniający dokładny pomiar przepływu mieszaniny w obwodzie oddechowym(24). Charakterystyczna dla noworodka duża zmienność i częstość oddechów oraz relatywnie małe objętości oddechowe sprawiają, że sNIPPV wymaga specjalnych rozwiązań(25,27).

Mimo zaleceń dotyczących synchronizacji wentylacji nieinwazyjnej, rzadko kiedy metoda ta stosowana jest rutynowo(9). W 1999 roku pojawiły się pierwsze doniesienia dotyczące tzw. wentylacji regulowanej aktywnością elektryczną przepony (NAVA, *ang. neurally adjusted ventilatory assist*). Sygnał z ośrodka oddechowego w rdzeniu przedłużonym dociera do przepony poprzez nerw przeponowy, wyzwalając jej skurcz, co przekłada się na wykrywalną i mierzalną dzięki elektromiografii czynność bioelektryczną przepony (EaDI, *ang. electric activity of the diaphragm*)(28). Pracę przepony odzwierciedla indywidualna dla każdego pacjenta fala EaDI. Zapis EaDI u noworodków cechuje się znacznie większą zmiennością niż u dorosłych, występują również charakterystyczne dodatkowe zjawiska tj. westchnienia lub bezdechy centralne, które można zaobserwować u najbardziej niedojrzałych pacjentów(29). Porównanie czynności bioelektrycznej przepony noworodka i osoby dorosłej przedstawia Ryc.1.

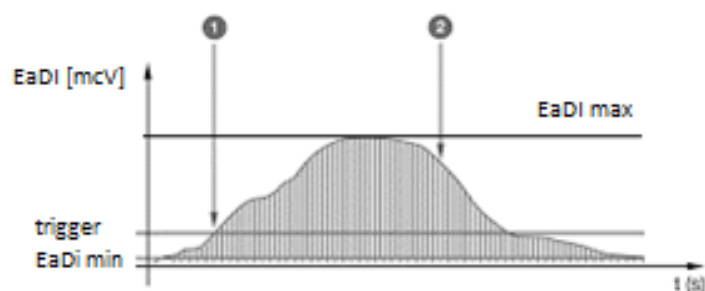


Ryc. 1. Porównanie aktywności bioelektrycznej przepony noworodka i dorosłego(29).

Sygnał elektryczny z odnóg przepony zbierany jest dzięki elektrodom zlokalizowanym w ścianie specjalnego zgłębnika, położonym blisko jego zakończenia. Sonda żołądkowa, produkowana na potrzeby wentylacji NAVA, dostępna jest w różnych rozmiarach, w tym dla wcześniaków od 500 gramów (6F o długości 49cm)(30). Założenie cewnika nie różni się znacząco od typowej procedury zakładania sondy żołądkowej i może on z powodzeniem służyć również do prowadzenia żywienia enteralnego(30). Wykazano, że pielęgnacja, czy karmienie noworodka nie mają wpływu na jakość sygnału EaDI, który mimo ruchów pacjenta pozostaje stabilny i wiarygodny(31). Wyróżnia się 3 parametry związane z zapisem bioelektrycznej czynności przepony, istotne ze względu na zasadę działania wentylacji, ale również wykorzystywane do oceny wysiłku oddechowego pacjenta(32). EaDI minimalne (EaDI min) to wartość najniższa, nazywana również toniczną, która zapobiega derekrutacji pęcherzyków płucnych(30). EaDI maksymalne (EaDI max) jest wartością szczytową, która odpowiada za głębokość oraz czas trwania oddechu. EaDI średnie (EaDI mean) to wielkość wyliczona na podstawie EaDI min oraz max(32).

Wentylacja NAVA opiera się na wychwytywaniu i wzmacnianiu spontanicznej aktywności elektrycznej przepony pacjenta. W tym celu ustawiany jest poziom wyzwalania, czyli tzw. *EaDI trigger* (ustawiany zwykle początkowo na 0,5 μ V). Określa on taki wzrost EaDI powyżej minimalnego, który traktowany będzie jako inicjacja wdechu (Ryc. 2.). Respirator dopełnia więc rozpoczęty przez pacjenta oddech. Za pomocą ustawienia tzw. poziomu NAVA (*ang. NAVA level*) reguluje się stopień wzmocnienia wdechu inicjowanego przez pacjenta. Sygnał EaDI zamieniany jest na docelowe szczytowe ciśnienie wdechowe (PIP, *ang. peak inspiratory pressure*) proporcjonalne do różnicy między EaDI max oraz EaDI min. Zwiększanie poziomu

NAVA będzie powodowało wzrost PIP, co pozwoli na interwencję w przypadku upośledzonej wymiany gazowej pacjenta. Istotnym elementem dla zapewnienia bezpieczeństwa terapii będzie ustawienie maksymalnego poziomu PIP, którego respirator nie przekroczy podczas wentylacji NAVA. Oddech zostanie zakończony, gdy EaDI spadnie do około 40-70% wartości początkowej(33).



Ryc. 2. Kształt fali EaDI: 1- przekroczenie poziomu wyzwalania (trigger) i wygenerowanie oddechu, 2- moment zakończenia oddechu, po spadku EaDI do około 70% wartości maksymalnej (EaDI max)(33).

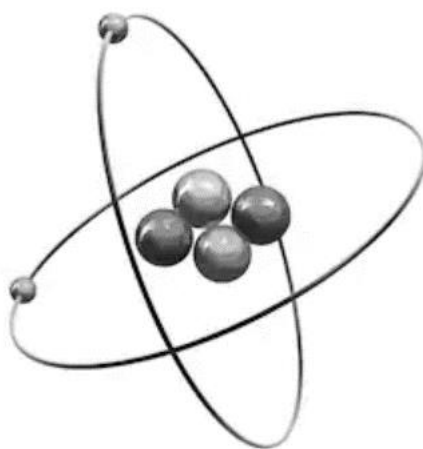
W powyższy sposób respirator wspomaga naturalną aktywność oddechową noworodka. Pacjent sam kontroluje liczbę oddechów (RR, *ang. respiratory rate*), czas wdechu oraz pośrednio PIP. W badaniach fizjologicznych zaobserwowano znaczące różnice pomiędzy noworodkami w zapisie EaDI, jak również dużą zmienność czasową w obrębie sygnału od jednego pacjenta(33). Dzięki ciągłemu odczytowi fali EaDI, NAVA w czasie rzeczywistym reaguje na aktywność oddechową pacjenta. Elementem typowym dla wcześniaków, szczególnie najbardziej niedojrzałych, są okresy bezdechu(31). Jeżeli respirator nie wykryje zmian w EaDI, tym samym wartość EaDI pacjenta będzie poniżej poziomu wyzwalania, uruchomiony zostanie tryb wentylacji zastępczej. Klinicysta ma możliwość ustalenia dopuszczalnego czasu bezdechu oraz parametrów wentylacji zastępczej.

Podobnie jak w nsNIPPV, podczas NIV NAVA wentylacja będzie zapewniona nawet w przypadku osłabionego napędu oddechowego lub niewystarczającej siły skurczu mięśnia przepony(34). W połączeniu z helioxem, wentylacja ta może stanowić alternatywę dla rutynowo stosowanych metod wspomagania oddechu noworodka urodzonego przedwcześnie.

1.3. Charakterystyka helioxu jako gazu medycznego

1.3.1. Rys historyczny i właściwości fizykochemiczne helu

Hel (*ang. helium*) został odkryty w 1868 roku przez astrofizyka Pierre Janssena, podczas badań nad widmem promieniowania słonecznego(35). Dlatego pierwiastek nazwano od imienia greckiego boga słońca Heliosa. W atmosferze ziemskiej hel zidentyfikowano dopiero 30 lat później. Hel jest drugim po wodorze najbardziej rozpowszechnionym pierwiastkiem w kosmosie. Uważa się, że był składnikiem tak zwanej „pramaterii”, z której powstał wszechświat(48). Na Ziemi hel występuje w bardzo małej ilości, stanowiąc jedynie $5,2 \times 10^{-4}\%$ objętości powietrza atmosferycznego(36). W przemyśle najważniejszym źródłem helu jest gaz ziemny, który zawiera przeciętnie jedynie 0,1% tego pierwiastka(37). Głównym dostawcą helu są Stany Zjednoczone, a Polska jako jedyne państwo europejskie znajduje się w gronie 7 krajów pozyskujących hel z gazu ziemnego(38). Hel to pierwiastek o liczbie atomowej 2 i masowej 4, posiada więc 2 protony i 2 neutrony w jądrze, a w formie niezjonizowanej 2 elektrony na orbicie (Ryc. 3).



Ryc. 3. Wizualizacja 3D atomu helu(39).

Hel występuje w postaci 8 izotopów, z których trwałe są jedynie ^3He i ^4He . Hel nie ma zdolności tworzenia trwałych związków z innymi pierwiastkami, należy bowiem do grupy wysoce niereaktywnych gazów szlachetnych, tzw. „helowców”. Hel jest bezbarwny, bezwonny, bezsmakowy i niepalny(40), nierozpuszczalny w wodzie i tkankach organizmów żywych(41). Powszechnie uważano, że hel jest gazem biologicznie obojętnym(42), natomiast stosunkowo niedawno pojawiły się doniesienia wskazujące na jego potencjalne efekty biologiczne (patrz Rozdz. 1.3.3).

Z uwagi na swoje unikalne właściwości fizyczne hel znalazł zastosowanie w medycynie. Cechuje się najniższą spośród wszystkich pierwiastków temperaturą wrzenia i topnienia, dlatego w naturalnych warunkach prawie zawsze występuje w stanie gazowym(41). Gęstość helu jest bardzo niska ($0,1785 \text{ kg/m}^3$), stanowiąc tylko jedną siódmą gęstości powietrza. Mieszanina helu i tlenu, zwana helioxem, charakteryzuje się jedną trzecią gęstości powietrza. W temperaturze pokojowej hel szybko ulega dyfuzji z powodu swojej małej masy atomowej, co może utrudniać jego przechowywanie. Niska gęstość helu może wpływać na działanie respiratorów, czujników przepływu czy nebulizatorów, które muszą być specjalnie przystosowane do terapii helioxem(42). W odróżnieniu od innych gazów oddechowych hel posiada wysoki współczynnik przewodzenia ciepła ($352 \text{ } \mu\text{cal/cm/s/}^\circ\text{K}$ vs. $58 \text{ } \mu\text{cal/cm/s/}^\circ\text{K}$ dla powietrza). Potencjalnie zwiększa to ryzyko wychłodzenia pacjenta przez nieograny gaz(42). Dlatego podczas sztucznej wentylacji mieszaniną tlenu i helu niezbędne jest jej skuteczne ogrzewanie i nawilżanie. Współczynnik dyfuzji helioxu jest czterokrotnie wyższy niż powietrza. Dzięki temu dyfuzja dwutlenku węgla w pęcherzykach płucnych wypełnionych helioxem jest dużo szybsza niż w pęcherzykach wypełnionych powietrzem(55). Porównanie własności fizykochemicznych helu i wybranych gazów przedstawiono w Tabeli 1.

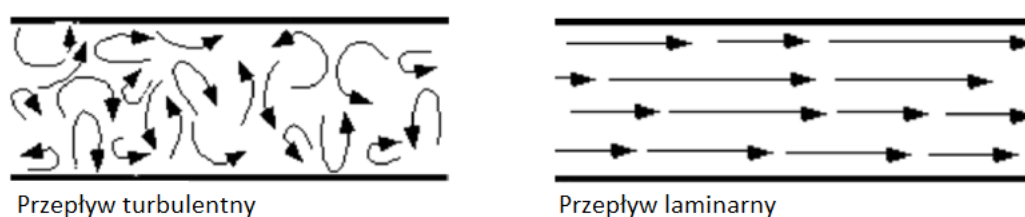
Tab.1. Porównanie właściwości fizykochemicznych helu i innych gazów oddechowych(43).

Gaz	Gęstość (ρ) (kg/m^3)		Lepkość (η) (μP)	Liczba Reynoldsa	Współczynnik dyfuzji CO_2 (cm^2/s)
	1atm/273°K	1atm/37°C	1atm/37°C		
Hel	0,179	0,158	203,82	77	n/a
Azot	1,250	1,101	183,42	-	0,165
Tlen	1,429	1,258	212,64	591	0,139
Powietrze (21% O_2 :79% N_2)	1,293	1,139	189,56	600	0,138
Heliox (21% O_2 :79%He)	0,442	0,389	205,67	189	0,56

Prędkość rozchodzenia się dźwięku w helu jest prawie 3 razy większa niż w powietrzu, co odpowiada za charakterystyczny efekt akustyczny przy wdychaniu helu(42). Hel w mieszaninie z tlenem wykorzystywany jest w nurkowaniu głębinowym, ponieważ zmniejsza ryzyko wystąpienia narkozy azotowej i minimalizuje pracę oddechową(41). W przemyśle hel stosowany jest m.in. do produkcji paliwa raketowego, w aparatach do rezonansu magnetycznego, teleskopach, laserach i reaktorach nuklearnych(44).

1.3.2. Mechanizm działania helioxu

Drogi oddechowe człowieka można przyrównać do złożonego układu rur, w których porusza się gaz. Istotnym aspektem jest charakter tego przepływu, który zależy od cech przewodu oraz prędkości, z którą gaz się w nim porusza. Istotna jest średnica, typ i kąt rozgałęzień przewodu, a także stopień szorstkości ścian. Wyróżnia się laminarny przepływ gazu przez rurkę, inaczej zwany uwarstwionym, w którym gaz porusza się bez zakłóceń w równoległych warstwach. Pozostałe rodzaje to typ przejściowy oraz typ turbulentny. Ten ostatni charakteryzuje się nieregularnym i nieuporządkowanym ruchem cząsteczek (patrz Ryc. 4).



Ryc. 4. Rodzaje przepływu gazu przez naczynie(45).

Przepływ turbulentny występuje przez większą część cyklu oddechowego u zdrowego, dorosłego człowieka na poziomie wejścia do krtani, w tchawicy i w dużych oskrzelach(46). Spowodowane jest to wysoką prędkością przepływu gazów w tym rejonie oraz sumarycznie małym przekrojem dróg oddechowych, który rośnie wykładniczo wraz z każdym ich podziałem. Przepływ gazu w obwodowych częściach płuc, zwykle już od piątego podziału oskrzela, zmienia się w laminarny, co wynika głównie z sumarycznie dużej powierzchni przekroju obwodowych dróg oddechowych(46). U chorych z obturacyjną chorobą płuc przepływ gazów ma zwykle charakter turbulentny, nawet w spokojnym oddechu. Zjawisko to skorelowane jest z dużym oporem dróg oddechowych oraz wzmożoną pracą oddechową u pacjenta(47,48). Prawdopodobieństwo pojawienia się w drogach oddechowych przepływu turbulentnego można określić na podstawie liczby Reynoldsa (Re), obliczanej ze wzoru:

$$Re = \frac{rv\rho}{\eta}$$

gdzie p jest gęstością gazu, v - prędkością przepływu gazu, r - promieniem rurki, η – lepkością gazu

Jeżeli Re jest niższa niż 1000, przepływ gazu będzie miał charakter laminarny, a przy $Re > 2000$ przepływ będzie turbulentny(41). Z powyższego równania wynika, że liczba Reynoldsa jest wprost proporcjonalna do gęstości gazu. Tak więc im mniejsza gęstość gazu, tym niższa liczba Reynoldsa i mniej turbulentny przepływ gazu. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że hel jako gaz o niskiej gęstości porusza się w drogach oddechowych z przepływem laminarnym(42). Przepływ laminarny gazu przez prostą, nierozgałęzioną rurkę opisuje modyfikacja równania Hagen-Poiseuille, zgodnie z którą na przepływ (V) wpływa promień rurki (r), gradient ciśnienia (ΔP), lepkość gazu (η) i długość przewodu (L):

$$V = \frac{\pi r^4 \Delta P}{8 \eta L}$$

Przepływ laminarny w nierozgałęzionym przewodzie nie zależy więc bezpośrednio od gęstości gazu, ale od jego lepkości. W warunkach przepływu uwarstwionego zmiana ciśnienia (ΔP) jest wprost proporcjonalna do zmiany przepływu (V). W miejscu rozgałęzienia lub na odcinku, na którym doszło do zmniejszenia średnicy przewodu, przepływ turbulentny występuje już przy niższych wartościach liczby Reynoldsa(41). Kiedy prędkość przepływu danego gazu przekroczy wartość krytyczną, staje się on turbulentny(42). Zależność opisuje następujące równanie:

$$V^2 = \frac{4 \pi r^5 \Delta P}{\rho L}$$

gdzie V - jest przepływem gazu, r – promieniem rurki, ΔP - zmianą ciśnienia, η – lepkością, L – długością rurki, ρ - gęstością gazu

Zgodnie z powyższym równaniem, gdy w warunkach turbulentnego przepływu dojdzie do zmiany mieszaniny na gaz o niższej gęstości (np. heliox) ciśnienie w drogach oddechowych (ΔP) potrzebne do wygenerowania danego przepływu (V^2) spadnie(42). W badaniach eksperymentalnych wykazano, że jeżeli podczas wentylacji helioxem przepływ ma charakter turbulentny, a ciśnienie w drogach oddechowych pozostaje stałe, to przepływ helioxu będzie większy niż przepływ powietrza w tych samych warunkach. Podobnie, dla niezmiennego przepływu gazu, ciśnienie w drogach oddechowych przy wentylacji helioxem będzie niższe niż podczas wentylacji powietrzem(49).

Efekt ten może być korzystny w wielu sytuacjach klinicznych i będzie wprost proporcjonalny do stężenia helu w mieszaninie oddechowej(50). Im wyższe FiO_2 , tym niższe stężenie helu i wyższa gęstość mieszaniny gazów. Uważa się, że aby hel miał istotny efekt kliniczny, FiO_2 powinno być niższe niż 0,4-0,5. Przy wyższym stężeniu różnica w gęstości helioxu i mieszaniny azotu i tlenu może być zbyt mała, aby osiągnąć istotny efekt kliniczny(51). Brakuje jednak randomizowanych badań klinicznych oceniających jednoznacznie skuteczność helioxu w zależności od jego stężenia w mieszaninie oddechowej(52).

Istotnym zagadnieniem jest przepływ helioxu w przypadku ograniczonej drożności dróg oddechowych. Jeśli przemieszczający się gaz napotka zwężenie, to sytuacja ta w ujęciu biofizycznym traktowana będzie jako przepływ przez otwór(42). W takim wypadku poruszanie się gazu zależy w niewielkim stopniu od liczby Reynoldsa, ale od gęstości gazu, zgodnie z równaniem:

$$V = \left(\frac{2\Delta P}{\rho} \right)^{0,5}$$

Oznacza to, że przepływ gazu przez zwężony lub częściowo niedrożny obszar w obrębie dróg oddechowych będzie zwiększał się wraz ze spadkiem gęstości gazu(42). Sytuacje kliniczne, w których obserwowano tę zależność to np. guz uciskający z zewnątrz drogi oddechowe(53). Przepływ gazu przez drogi oddechowe o upośledzonej drożności opisuje prawo Bernoulliego, zgodnie z którym, jeśli zamiast mieszaniny standardowej zastosuje się gaz o niższej gęstości, taki jak heliox, do wygenerowania przepływu przez częściowo niedrożne drogi oddechowe wystarczające będzie niższe ciśnienie(41).

$$(P_1 - P_2) = \frac{1}{2}(\rho)(v_2^2 - v_1^2)$$

gdzie $P_1 - P_2$ oznacza ciśnienie konieczne do wytworzenia przepływu, a $v_2 - v_1$ to różnica w prędkościach przed i za zwężeniem przewodu

Z powyższego równania wynika, że gęstość helu wpływa bezpośrednio na zmianę prędkości przepływu gazów w drogach oddechowych. Maksymalny przepływ to taki, przy którym prędkość gazu równa się prędkości fali ciśnieniowej gazu(54). Prędkość fali (C) zależna jest od

powierzchni przekroju dróg oddechowych (A), gęstości gazu, jak również kąta narastania krzywej zależności ciśnienia od powierzchni (dP/dA):

$$C^2 = (A/\rho)(dP/dA)$$

Maksymalny przepływ ($V_{\max}$) zależy od prędkości gazu przy danej prędkości fali i powierzchni przekroju dróg oddechowych. Skoro $V_{\max} = CA$, to:

$$V_{\max} = A \sqrt{(A/\rho)(dP/dA)}$$

Zgodnie z powyższym równaniem $V_{\max}$ rośnie wraz ze zmniejszeniem gęstości gazu. U pacjentów z ograniczeniem przepływu (np. w obturacyjnych chorobach płuc) gaz o mniejszej gęstości może poprawić przepływ wydechowy, a tym samym zmniejszyć pułpkę powietrzną(54). Na poruszanie się gazów w układzie oddechowym wpływ ma również opór dróg oddechowych. Jego rola jest silniej wyrażona w dolnych odcinkach dróg oddechowych, o mniejszym przekroju, ponieważ zgodnie z prawem Hagen-Poiseuille opór (R) rośnie odwrotnie proporcjonalnie do kwadratu promienia przekroju przewodu:

$$R = \frac{8\eta L}{\pi r^4}$$

Noworodki, szczególnie urodzone przedwcześnie, charakteryzują się wyjątkowo małą średnicą dróg oddechowych, a więc proporcjonalnie dość wysokim oporem oddechowym. Wzrost oporu wraz ze zmniejszaniem się promienia dróg oddechowych zaznaczony jest jeszcze bardziej w warunkach przepływu turbulentnego(48). W postępującej chorobie płuc, przy narastaniu oporu oddechowego, noworodek zwiększa głębokość i częstość oddechów tak, aby uzyskać odpowiednią wentylację minutową(55). Generuje to jednak wzmożoną pracę oddechową i może się wiązać ze znaczącym wydatkiem energetycznym. Kiedy mechanizmy kompensacji wyczerpują się, u dziecka dochodzi do rozwoju pełnoobjawowej niewydolności oddechowej.

Powyższe zależności pokazują w jaki sposób heliox wpływa na charakter przepływu mieszaniny w drogach oddechowych człowieka. Heliox może mieć również wpływ na wymianę gazową.

Zjawisko to wynika z prawa Grahama, zgodnie z którym szybkość dyfuzji gazu jest odwrotnie proporcjonalna do pierwiastka jego gęstości(56):

$$\frac{\text{Dyfuzja He}}{\text{Dyfuzja O}_2} = \frac{\sqrt{\text{gęstość O}_2}}{\sqrt{\text{gęstość He}}}$$

Powyższe zależności pokazują, że za sprawą swoich właściwości fizykochemicznych hel może być bardzo pomocny w wentylacji pacjentów z różnym spektrum problemów oddechowych. U pacjentów z podwyższonym oporem w drogach oddechowych, obniżenie liczby Reynoldsa powoduje zmianę przepływu gazów na laminarny i spadek oporu(57). W przypadku zaburzeń wymiany gazowej heliox poprzez zwiększenie wentylacji pęcherzykowej powoduje poprawę utlenowania i redukcję hiperkapnii. Umożliwia tym samym zmniejszenie zawartości tlenu w mieszaninie oddechowej oraz obniżenie parametrów wentylacji, w tym szczytowego i średniego ciśnienia w drogach oddechowych (58–61). U noworodków urodzonych przedwcześnie mogłoby to spowodować spadek liczby powikłań zależnych od hiperoksemii oraz efektów uszkodzenia płuc związanego z wysokimi parametrami wentylacji mechanicznej. Działanie helioxu na przepływ gazów ujawnia się już po kilku oddechach i utrzymuje się tak długo, jak jest on stosowany(62). Po zaprzestaniu podaży, wpływ na mechanikę oddychania zwykle ustaje(41).

1.3.3. Pozaoddechowe efekty helioxu

W przeciwieństwie do gazów szlachetnych ksenonu i kryptonu, hel nie ma właściwości anestetycznych(63). Zgodnie z zasadą Meyera – Overtona gaz mało rozpuszczalny w wodzie i tłuszczach, taki jak hel, nie znajdzie zastosowania przy znieczuleniu ogólnym(64). Mechanizmy odpowiadające za efekty biologiczne helioxu nie zostały całkowicie poznane. Badania eksperymentalne wykazały jednak, że hel wywiera działanie komórkowe *in vitro* oraz *in vivo*(65). W długofalowych badaniach na nowonarodzonych królikach, utrzymywanych w specjalnie zaprojektowanych wypełnionych helioxem inkubatorach(66), potwierdzono bezpieczeństwo helioxu, nie stwierdzając wpływu interwencji na wzrastanie, ani inne parametry fizjologiczne zwierząt(67). Ochronny wpływ helu na narządy, udokumentowany badaniami eksperymentalnymi, w przyszłości może mieć znaczenie w praktyce klinicznej(65).

1.3.3.1. Kardioprotekcja

Tkanę mięśnia sercowego można chronić przed uszkodzeniem niedokrwienno-reperfuzyjnym poprzez poddanie jej wcześniej krótkiemu epizodowi niedotlenienia według określonego protokołu. Określane jest to wczesnym lub późnym „kondycjonowaniem”, które zastosować można również po dokonany epizodzie uszkodzenia mięśnia sercowego(68). Zamiast ischemii do kondycjonowania wykorzystać można niektóre substancje, takie jak gazy anestetyczne, które indukują konkretne szlaki metaboliczne(69). Takie farmakologiczne kondycjonowanie udało się uzyskać również przy zastosowaniu helioxu. Na modelu szczurzym przy 50-procentowej zawartości helu w mieszaninie podanej wziewnie przed niedokrwieniem serca wykazano zmniejszenie rozmiaru obszaru uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego z 50 do 34%(70).

Efekt ten może być zależny m.in. od zawartości helu w mieszaninie oddechowej, wieku pacjenta, jego chorób współistniejących oraz podawanych łącznie substancji (np. morfiny oraz inhibitorów cyklooksygenazy-2)(65). Enzymy biorące udział w kardioprotekcyjnym działaniu helioxu w mechanizmie tzw. „prekondycjonowania” obejmują głównie kinazy np. kinazę syntazy glikogenu, kinazę rybosomalnego białka 70-kDa oraz 3-kinazę fosfatydyloinozytolu(65). Heliox prawdopodobnie wpływa również na pory mitochondrialne oraz występujące lokalnie kanały zależne od ATP oraz jonów wapnia(65). Powyższy efekt wyraża się najbardziej po zadziałaniu czynnika uszkodzającego, czyli tzw. „postkondycjonowaniu”. Otwierałoby to możliwości zastosowania helioxu w przypadku uszkodzenia serca wywołanego czynnikami takimi jak epizod niedotlenienia okołoporodowego lub stan po zatrzymaniu krążenia lub operacji kardiochirurgicznej.

1.3.3.2. Neuroprotekcja

Ksenon, gaz szlachetny pokrewny heliowski, został uznany za neuroprotekcyjny na podstawie badań in vitro oraz in vivo(71). Ma on powinowactwo do receptora NMDA. Blokując go powoduje zmianę przekazywania w ośrodkowym układzie nerwowym. Na modelu mysim zaobserwowano dużo większe pourazowe uszkodzenie mózgu dokonane w otoczeniu powietrza, niż w otoczeniu 75-procentowego helioxu(71).

Sugeruje się, że efekt związany jest nie bezpośrednio z działaniem helioxu, ale samym usunięciem azotu z mieszaniny(71). Tłumaczy to tzw. teoria „*nitrogen washout*” zgodnie z którą azot hamuje dopływ tlenu do mitochondriów podczas reperfuzji(72). W innym badaniu na modelu szczurzym uszkodzenia niedokrwiennego mózgu, efekt neuroprotektoryjny helioxu wiązano z wywołaną przez jego podaż hipotermią(73). W sercu poddanemu działaniu helioxu wpływ ochronny obserwowano w normotermii i niezależnie od stężenia azotu(74), natomiast dotychczas nie ustalono czy dotyczy to również mózgu(65).

1.3.3.3. Działanie przeciwzapalne

U zdrowych ochotników oddychanie helem miało niewielkie działanie przeciwzapalne, wyrażone osłabioną ekspresją markerów zapalnych na powierzchni leukocytów oraz płytek krwi(75). Wykazano przy tym, że podaż helioxu nie miała negatywnego wpływu na odpowiedź układu odpornościowego na patogen(76). U świń w wieku noworodkowym wentylowanych helioxem za pomocą kaniul o wysokim przepływie (HFNC, *ang. high flow nasal cannula*) po epizodzie uszkodzenia chemicznego płuc wykazano niższą pracę oddechową oraz mniejszy stan zapalny płuc, co ujawniono poprzez obniżenie poziomu prozapalnych interleukin-6 i 8(76). W innym badaniu na tym samym modelu ostrego uszkodzenia płuc dowiedziono, że HFNC z helioxem ma wpływ ochronny względem przepony(77).

U szczurów poddanych wolutraumie, które otrzymywały heliox, zaobserwowano przy stałych objętościach oddechowych niższą wentylację minutową, natomiast na podstawie analizy popłuczyn drzewa oskrzelowego nie wykazano efektu przeciwzapalnego w grupie, która otrzymała heliox(78). Podczas wentylacji inwazyjnej helioxem prosiąt w wieku noworodkowym u których indukowano niewydolność oddechową kwasem oleinowym wykazano istotną poprawę wymiany gazowej, zmniejszone zapotrzebowanie na tlen i spadek poziomu ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla (pCO_2 , *ang. partial pressure of carbon dioxide*)(79). Na podstawie analiz histologicznych wykazano również lepsze upowietrznienie płuc wentylowanych helioxem względem mieszaniny standardowej oraz obniżony poziom interleukiny-8 i mieloperoksydazy (wskaźników aktywacji neutrofili).

W podobnym badaniu na szczurzym modelu ARDS stwierdzono w badaniu histopatologicznym zależne od helioxu zmniejszanie naciekania granulocytów obojętnochłonnych, ograniczenie

obrzęku śródmiąższowego oraz krwotoku okołonaczyniowego, jak również zmniejszenie powstawania błon szklistych(80). Można wnioskować, że podaż helioxu spowodowała poprawę wentylacji i ograniczenie uszkodzenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną, co skutkowało mniejszą reakcją zapalną płuc, choć nie można wykluczyć bezpośredniego przeciwzapalnego efektu helioxu.

1.3.3.4. Działanie przeciwnowotworowe

Postuluje się, że rodzaj znieczulenia podczas operacji usunięcia złośliwego guza może mieć wpływ na układ odpornościowy, w tym na nawrót lub progresję choroby nowotworowej(81). Rodzaj gazu stosowanego do wytwarzania odmy otrzewnowej podczas laparoskopii jest również przedmiotem badań. Stwierdzono, że w przypadku podania komórek nowotworowych do helowej odmy otrzewnowej masa wytworzonego eksperymentalnie guza była mniejsza niż w przypadku podaży standardowego dwutlenku węgla (82,83). Helowej odmie otrzewnowej towarzyszy zasadowe pH w odróżnieniu od kwasowego, związanego z dwutlenkiem węgla(84). Spekuluje się, że właśnie pH środowiska może mieć wpływ na różnicowanie się oraz funkcję makrofagów, co ma również znaczenie w kontekście procesu gojenia(81). Wykazano, że u szczurów odma otrzewnowa z zawartością helu zwiększa stosunek kolagenu 1 do kolagenu 3, co prowadzi do sprawniejszego gojenia ran(85).

1.4. Zastosowanie helioxu w wybranych chorobach wieku dziecięcego

W 1923 r. Urząd Patentowy Stanów Zjednoczonych zarejestrował mieszaninę helu z tlenem w zapobieganiu chorobie dekompresyjnej nurków(42). Jedenaście lat później, Dr. Alvan Barach z Uniwersytetu Columbia w Nowym Jorku opublikował pierwszą pracę opisującą zastosowanie lecznicze helioxu(86). Po potwierdzeniu bezpieczeństwa helioxu, poddając myszy działaniu mieszaniny 79% helu i 21% tlenu przez dwa miesiące bez szkodliwych efektów, przeszedł do prób klinicznych. W roku 1935 opisał użycie mieszaniny helu i tlenu w czterech przypadkach astmy u dorosłych i dwóch przypadkach niedrożności górnych dróg oddechowych, gdzie zauważył, że duszność ustąpiła po 6 do 10 oddechach helioxem(87). Barach jako pierwszy zastosował hel w celu poprawy przepływu mieszaniny oddechowej u pacjentów ze zwiększonym oporem dróg oddechowych(88), ale heliox wkrótce zastąpiono innymi, łatwiej dostępnymi metodami leczenia, takimi jak wziewne sterydy i beta-mimetyki. II Wojna

Światowa spowodowała zawieszenie badań nad helioxem, a po wojnie dostępność helu znacząco zmalała. W latach pięćdziesiątych i sześćdziesiątych XX wieku opublikowano kilka doniesień dotyczących helioxu, w których nie wykazano istotnej poprawy u pacjentów z astmą i rozedmą(89,90). W 1973 roku Ishikawa wykazał zmniejszenie minutowej wentylacji oraz objętości oddechowej u siedmiu osób z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, którym podano heliox(91). W 1983 roku udokumentowano skuteczność mieszanki helu i tlenu w leczeniu ostrego zwężenia górnych dróg oddechowych(92). W 1985 roku Swida i wsp. wykazali, że u pacjentów z ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc heliox zmniejszał pracę oddechową, powodował spadek pCO_2 oraz wzrost szczytowego przepływu wydechowego (PEF, *ang. peak expiratory flow*), bez znaczących zmian w mechanice oddychania(93). Pod koniec lat 80 XX wieku w USA i we Francji ponownie podjęto temat leczenia astmy przy pomocy helu i tlenu. Wtedy też mieszanina ta stała się oficjalnie znana pod nazwą heliox(41). Choć dotychczas heliox nie znalazł miejsca w rutynowej praktyce klinicznej, ostatnie 3 dekady przyniosły wiele ciekawych obserwacji, a potencjał helioxu nie ogranicza się do terapii oddechowej. Szczegółowe omówienie doniesień związanych z działaniem helioxu u dorosłych przekracza ramy niniejszego opracowania.

U dzieci choroby układu oddechowego mogą mieć szczególnie ciężki przebieg, m.in. z uwagi na mniejszy przekrój dolnych dróg oddechowych, co zwiększa opór przepływu gazów i nasila objawy obturacji(55). Dla przykładu - u noworodka donoszonego tchawica ma przeciętnie średnicę około 5 mm, a jej zwężenie o 1 mm wywoła wzrost oporu oddechowego o 230%. U dorosłego o normalnej średnicy tchawicy wynoszącej 17 mm podobne zwężenie zwiększy opór oddechowy jedynie o 27%(94). Heliox, z uwagi na swoje unikalne właściwości fizykochemiczne, znajduje szczególne zastosowanie w chorobach wieku dziecięcego związanych z niedrożnością lub zwiększonym oporem dróg oddechowych, nieprawidłową dystrybucją gazów w płucach oraz zaburzeniami wymiany gazowej(42).

W analizie dotyczącej częstości i okoliczności stosowania helioxu w amerykańskich oddziałach intensywnej terapii stwierdzono, że $\frac{3}{4}$ spośród całkowitej liczby pacjentów stanowiły dzieci. Wśród licznych wskazań dominowały choroby dolnych dróg oddechowych, takie jak astma lub zapalenie oskrzelików(95). W przeglądzie piśmiennictwa z 2015 roku, który poświęcony został zastosowaniom helioxu w leczeniu ostrej niewydolności oddechowej u dzieci, spośród 20

omawianych prac wymieniono 3 badania na noworodkowym modelu zwierzęcym(96–98) oraz aż 12 badań klinicznych nad zastosowaniem helioxu u noworodków i niemowląt(99). Większość wskazywała na istotny potencjał kliniczny helioxu. W Tabeli 2. przedstawiono podsumowanie dotychczasowych i proponowanych wskazań do terapii helioxem u pacjentów w wieku rozwojowym.

Tab. 2. Zastosowanie helioxu w pediatrii i neonatologii (*- potencjalne)

Infekcyjne - zapalenie krtani, nagłośni i tchawicy(101)
Zapalne - obrzęk podgłośniowy krtani(102), uszkodzenie popromienne*, obrzęk naczyńioruchowy*, uszkodzenie wziewne toksycznymi gazami*, oparzenie termiczne dróg oddechowych(103)
Mechaniczne - ciało obce(104), porażenie fałdów głosowych(105,106), poekstubacyjne podgłośniowe zwężenie krtani(107)
Laryngotracheomalacja*
Nowotwory - guzy gardła*, krtani(53) lub tchawicy*; ucisk dróg oddechowych z zewnątrz przez guz szyi np. naczyńiak(108)
Ograniczenie drożności dotyczące głównie dolnych dróg oddechowych
Napad astmy oskrzelowej(109), nadreaktywność oskrzeli*
Zapalenie oskrzelików(110)
Zespół zaburzeń oddychania noworodka(124-129)
Dysplazja oskrzelowo-płucna(130-135)
Zespół aspiracji smółki(111)
Zapalenie płuc o ciężkim przebiegu – w tym wirusowe(112), aspiracyjne*
Mukowiscydoza(113,114)
Inne
Odma opłucnowa(115)
Wrodzona przepuklina przeponowa(116)
Nadciśnienie płucne(117)
Hipoplazja płuc*
Rozedma śródmiąższowa(118)(119)
Hiperamonemia(120)
Optymalizacja nebulizacji(121,122)

1.4.1. Zespół zaburzeń oddychania

Istnieje niewiele doniesień dotyczących wentylacji mieszaniną helu i tlenu u noworodków urodzonych przedwcześnie z zespołem zaburzeń oddychania. W 1993 roku, kiedy surfaktant nie był jeszcze stosowany rutynowo, skuteczność helioxu w leczeniu ZZO wykazał w randomizowanym i zaślepionym badaniu Elleau i wsp.(123). Do badania włączono 31 wcześniaków z ZZO, urodzonych między 27 a 33 t.c. (średnio około 30 t.c.), wymagających intubacji i sztucznej wentylacji w pierwszych dobach życia. Pacjentów randomizowano do wentylacji helioxem lub mieszaniną konwencjonalną, a wsparcie oddechu zaślepionym gazem prowadzono do 8 doby życia. Żadne z dzieci nie otrzymało surfaktantu. Zaobserwowano korzystne efekty terapii – od 2 dnia po rozpoczęciu interwencji noworodki wentylowane helioxem wymagały niższego FiO_2 . W grupie tej wykazano również istotnie krótszy czas wentylacji mechanicznej oraz niższy odsetek zgonów i przypadków BPD.

W 2014 roku, a więc po ponad 20 latach od badania grupy francuskiej, ukazało się kolejne opracowanie dotyczące wentylacji mechanicznej helioxem u wcześniaków z ZZO. Zespół poznański przebadał wpływ helioxu na parametry wentylacji i gospodarki kwasowo-zasadowej u 10 noworodków (urodzonych średnio w 28 t.c.), u których pomimo podaży surfaktantu nadal obserwowano wysokie FiO_2 (124). Wentylację helioxem prowadzono przez godzinę za pomocą respiratora Avea w trybie synchronizowanej przerywanej wentylacji obowiązkowej (SIMV, *ang. synchronized intermittent mandatory ventilation*). Uzyskano istotny statystycznie spadek FiO_2 (średnio z 0,53 do 0,3 po godzinnej podaży helioxu) oraz spadek pCO_2 , jednak bez istotności statystycznej. Wykazano istotny wzrost wydechowej objętości oddechowej (V_{TE} , *ang. expiratory tidal volume*); średnio z 5,7 do 6,5 ml/kg mc. podczas godzinnej podaży helioxu. Zakończenie podaży gazu wiązało się jednak z ponownym pogorszeniem funkcji oddechowej, w tym ze wzrostem zapotrzebowania na tlen.

Z uwagi na rosnącą popularność wentylacji nieinwazyjnej, stosowanej od pierwszych godzin po urodzeniu u wcześniaków z ZZO, zaczęto badać również wpływ zmiany mieszaniny oddechowej na heliox podczas NIV. Dostępnych jest jednak niewiele publikacji podejmujących ten temat. Li i wsp. do badania włączali wcześniaki urodzone poniżej 37 tygodnia ciąży, wymagające wsparcia oddechu metodą NIPPV(125). Głównym celem była ocena wpływu

podaż helioxu na czas prowadzenia wentylacji. Pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej heliox przez 3 godziny oraz do grupy kontrolnej wentylowanej przez ten czas mieszaniną standardową. Średni wiek ciążowy 36 pacjentów wyniósł 34 t.c., a więc były to tzw. „późne wcześniaki”. W obu grupach wykazano istotną poprawę przezskórnej prężności tlenu ($TcPO_2$, ang. *transcutaneous partial pressure of oxygen*), jak i przezskórnie mierzonego ciśnienia parcjalego dwutlenku węgla ($TcPCO_2$, ang. *transcutaneous partial pressure of carbon dioxide*) po 3 godzinach wentylacji. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami, a więc efekt związany był z terapeutycznym działaniem samego wspomagania oddechu. Li nie wykazał różnic istotnych statystycznie w PIP, MAP, SpO_2 oraz RR pomiędzy grupami. Noworodki otrzymujące heliox były jednak znacząco krócej wentylowane w porównaniu do grupy kontrolnej (39.3 vs 57.8 [h], $p=0,02$), co wskazuje na potencjalnie ochronne działanie tej terapii na płuca.

W badaniu Colnaghi i wsp. do badania włączono noworodki urodzone między 28 a 32 tygodniem ciąży, a średni wiek ciążowy wyniósł 30,6 t.c.(126). Do projektu zakwalifikowano 51 pacjentów bezpośrednio po urodzeniu, skutecznie wentylowanych metodą nCPAP lub dwupoziomowego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (BiPAP, ang. *bilevel positive airway pressure*) za pomocą dostępnego w Polsce urządzenia Infant Flow. Następnie noworodki randomizowano do grupy badanej, która przez 12 godzin otrzymywała nCPAP z helioxem oraz grupy kontrolnej, u której kontynuowano standardowe wsparcie oddechu. Głównym celem badania było wykazanie przewagi helioxu w zmniejszeniu odsetka niepowodzeń wczesnego nCPAPu, co może dotyczyć wielu noworodków urodzonych przedwcześnie. W grupie badanej częstość intubacji wyniosła 14.8%, a w grupie kontrolnej 45.8% ($p = 0,029$). Badanie wykazało również, że u pacjentów otrzymujących heliox rzadziej podawano surfaktant (11.1% vs 43.5% pacjentów; $p = 0,021$). Colnaghi nie udowodniła wpływu stosowania helioxu na pO_2 , pCO_2 , SpO_2 ani FiO_2 .

W pracy Dani i wsp. do badania włączono 36 noworodków urodzonych ze skrajnym wcześniactwem <29 t.c., a średni wiek ciążowy wynosił 25,6 t.c.(127). Noworodki kwalifikowano do ekstubacji na podstawie wystandaryzowanych kryteriów, a bezpośrednio po rozintubowaniu poddawano wentylacji nCPAP z helioxem przez następne 24 godziny. Podobnie jak w badaniu Colnaghi wykorzystano aparat Infant Flow. Grupa kontrolna

wentylowana była z użyciem mieszaniny standardowej. Głównym celem badania była ocena wpływu helioxu na odsetek niepowodzeń ekstubacji. W grupie badanej odsetek ten wyniósł 33%, a w grupie kontrolnej 50%, jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie ($p=0,249$). W opracowaniu Dani wykazano istotne statystycznie obniżenie MAP w grupie otrzymującej heliox po 24 godzinach terapii w porównaniu do grupy kontrolnej (4.0 ± 1.0 vs. 4.8 ± 1.2 [cm H₂O]; $p=0.037$). Dani i wsp. opisali również obniżenie pCO₂ po 24 godzinach podaży helioxu względem tego samego okresu badania u grupy kontrolnej (39 ± 8 vs. 52 ± 7 [mm Hg]; $p<0.001$).

W 2016 roku Li i wsp. dokonali systematycznego przeglądu piśmiennictwa oraz metaanalizy, która obejmowała badania nad wentylacją nieinwazyjną noworodków urodzonych przedwcześnie z zespołem zaburzeń oddychania(128). Do metaanalizy włączono opisane powyżej 3 badania, gromadzące dane dotyczące łącznie 123 noworodków. Potwierdzono istotne zmniejszenie odsetka niepowodzeń wentylacji nieinwazyjnej w grupie noworodków otrzymujących heliox w porównaniu z grupą kontrolną (RR: 0,42; 95% CI: 0,23–0,78). Wykazano również znaczne obniżenie pCO₂ w grupie wentylowanej helioxem (średnia różnica: $-9,61$; 95% CI: $15,76-3.45$) oraz znaczny spadek konieczności podaży surfaktantu w tej grupie (RR: 0,25; 95% CI: 0,10–0,61). Nie wykazano natomiast różnic z zakresie skrócenia czasu wentylacji oraz pobytu na oddziale, ryzyka zgonu oraz wybranych powikłań wcześniactwa, takich jak BPD, przetrwałego przewodu tętniczego (PDA, *ang. patent ductus arteriosus*), retinopatii wcześniaków (ROP, *ang. retinopathy of prematurity*) czy martwiczego zapalenia jelit (NEC, *ang. necrotizing enterocolitis*).

1.4.2. Dysplazja oskrzelowo-płucna

Dostępne są nieliczne doniesienia dotyczące zastosowania helioxu w wentylacji noworodków z BPD. W badaniu z 1984 roku Wolfson i wsp. oceniali mechanikę oddychania helioxem u 12 wydolnych oddechowo noworodków z rozpoznaną BPD(129). Interwencja miała miejsce przeciętnie w 2 miesiącu życia u pacjentów urodzonych średnio w 28 t.c. Na 20 minut przykładano dzieciom maskę twarzową z rezerwuarem podłączonym do helioxu (lub w grupie kontrolnej do mieszaniny standardowej). Na podstawie pomiarów przepływu gazów pneumatografem, a także oznaczenia ciśnienia wewnątrzprzełykowego, wyliczano

parametry mechaniki oddechowej. U pacjentów otrzymujących heliox wykazano istotne obniżenie oporu w drogach oddechowych o 30% oraz zmniejszenie WOB o 50% względem grupy kontrolnej. Nie zaobserwowano natomiast różnic w $TcPO_2$, $TcPCO_2$, a także RR, V_T , C_{dyn} czy też objętości minutowej (V_{min} , *ang. minute ventilation*). Mimo małej liczby pacjentów, badanie to szczegółowo analizowało mechanikę oddychania podczas spontanicznego oddychania helioxem u wcześniaków z BPD i wskazało na jego potencjał terapeutyczny w tej grupie pacjentów.

W kolejnych latach Butt i wsp.(130), a następnie Monin i Vert(131) obserwowali hipoksję podczas podaży helioxu. Podobnie de Gamarra i wsp., którzy w roku 1998 ponownie podnieśli kwestię bezpieczeństwa i tolerancji helioxu(132). U 8 wydolnych oddechowo noworodków, z czego połowę stanowili pacjenci z BPD, zastosowano najpierw podaż powietrza do pleksiglasowej komory, w której umieszczono dzieci, a następnie nawilżony i ogrzany heliox (79% helu, 21% tlenu). U niektórych pacjentów zaobserwowano gwałtowne przebudzenie po zmianie podawanej mieszaniny, utrzymujący się niepokój, obniżenie temperatury oraz obniżenie $TcPO_2$. Autorzy badania spekulowali, że prawdopodobną przyczyną mogło być obniżenie objętości płuc podczas oddychania helioxem, a płacz mechanizmem ochronnym pozwalającym na utrzymanie prawidłowej czynnościowej pojemności zalegającej (FRC, *ang. functional residual capacity*). W badaniu Wolfson zastosowanie masek twarzowych prawdopodobnie wygenerowało dodatnie ciśnienie końcowo wydechowe (PEEP, *ang. positive end-expiratory pressure*), dlatego nie obserwowano powyższych zjawisk.

W 2009 roku Migliori i wsp. zbadali efekt wentylacji helioxem u 10 wentylowanych mechanicznie noworodków, których średni wiek ciążowy wyniósł 26,2 t.c.(133). Pacjenci wentylowani mechanicznie w trybie SIMV respiratorem Avea włączani byli do badania średnio w 22 dobie życia, a więc prawdopodobnie byli to pacjenci z rozwijającą się BPD. W pierwszej fazie eksperymentu przełączano gazy oddechowe na heliox, który podawano przez godzinę wraz z ustalaniem gwarantowanej V_T . Następnie ekstubowano te noworodki, u których w wyniku działania helioxu, przy ustalonej V_T doszło do zmniejszenia PIP o 20% względem wartości początkowej, bez znaczącego wzrostu RR i FiO_2 . W kolejnej fazie pacjenci (n=8) byli poddawani wentylacji nieinwazyjnej w trybie BiPAP z helioxem przez kolejne 3 godziny, nadal z zastosowaniem respiratora Avea. Celem badania była ocena wpływu wentylacji

mechanicznej (MV, *ang. mechanical ventilation*) i NIV helioxem na wymianę gazową i mechanikę oddychania. Podczas pierwszej fazy badania nie zaobserwowano różnic w MAP, RR, SpO₂, jak również C_{dyn}. Wykazano natomiast istotną redukcję PIP, wzrost objętości minutowej (V_{min}, *ang. minute ventilation*) oraz spadek WOB już 10 minut po rozpoczęciu badania, a efekty te były nadal widoczne po 60 minutach leczenia. Ponadto po włączeniu helioxu doszło do poprawy wymiany gazowej – obniżenia TcPCO₂ oraz wzrostu TcPO₂. W drugiej fazie badania, podczas wentylacji nieinwazyjnej RR oraz TcPCO₂ nie różniły się istotnie od wartości obserwowanych w pierwszej fazie badania, a wykładniki utlenowania takie jak TcPO₂, SpO₂ oraz FiO₂ uległy po ekstubacji wręcz pogorszeniu.

W badaniu przeprowadzonym przez Szczapę i wsp. badana grupa obejmowała 15 noworodków urodzonych ze skrajnym wcześniactwem(134). Pacjenci, włączani do badania średnio w 42 dobie życia, spełniali kryteria rozpoznania ciężkiej BPD. Heliox podawano przez godzinę podczas SIMV, z dobrą tolerancją. Interwencja związana była z statystycznie istotnym wzrostem V_T, C_{dyn} oraz szczytowego przepływu wydechowego (PEF, *ang. peak expiratory flow*). Ponadto osiągnięto istotną redukcję średniego FiO₂ po godzinie terapii względem początku badania (odpowiednio: 0,27±0,06 vs 0,54±0,14). Powrót do mieszaniny standardowej wiązał się z ponownym istotnym wzrostem FiO₂, jednak niższym niż przed rozpoczęciem interwencji (odpowiednio: 0,27±0,06 vs 0,38±0,09). Wykazano spadek pCO₂ i wzrost pH podczas podaży helioxu, jednak bez istotności statystycznej.

1.4.3. Zespół aspiracji smółki

Szacuje się, że około 50% noworodków z zespołem aspiracji smółki (MAS) może wymagać wentylacji mechanicznej(135). Patofizjologia MAS jest wieloczynnikowa, a zjawiskami charakterystycznym dla tej jednostki są m.in. zwiększenie oporu w drogach oddechowych, zmniejszona podatność płuc oraz podwyższony opór w krążeniu płucnym(135). Ze względu na swoje potencjalne własności przeciwzapalne oraz znaczący wpływ na mechanikę oddychania (patrz podrozdział 1.3.2.) heliox mógłby modyfikować przebieg choroby u noworodków z MAS. Dotychczas jednokrotnie zbadano potencjał helioxu w terapii niewydolności oddechowej związanej z aspiracją smółki. Szczapa i wsp. wykazali spadek FiO₂, poprawę pO₂ i C_{dyn} już po godzinnej podaży helioxu(111). Badaniem objęto 8 noworodków donoszonych wentylowanych mechanicznie w trybie SIMV. Stan kliniczny pacjentów pozostawał stabilny

podczas badania. Interwencja związana była z nieistotnym wzrostem V_T , V_{min} oraz PEF, RR oraz MAP nie różniły się istotnie pomiędzy poszczególnymi okresami badania. Po włączeniu helioxu obserwowano spadek pCO_2 i wzrost pH, ale zmiany nie były istotne statystycznie.

1.4.4. Przepuklina przeponowa

Wrodzona przepuklina przeponowa (CDH, *ang. congenital diaphragmatic hernia*) jest ciężką wadą rozwojową, a prowadzenie odpowiedniego wsparcia oddechu w tej jednostce niejednokrotnie stanowi wyzwanie(135). Wyniki leczenia CDH zależą głównie od stopnia hipoplazji płuc oraz nasilenia nadciśnienia płucnego. Współcześnie preferuje się strategię tzw. „delikatnej” wentylacji, lecz niejednokrotnie zaburzenia wymiany gazowej utrudniają jej realizację(135). Heliox z uwagi na swój wysoki współczynnik dyfuzji CO_2 oraz poprawę dystrybucji gazów może mieć zastosowanie w leczeniu pacjentów z CDH.

W badaniu Wise i wsp. przeanalizowano retrospektywnie podaż helioxu u 28 noworodków z CDH(116). Podczas wentylacji konwencjonalnej oraz oscylacyjnej poziom pCO_2 obniżył się istotnie już po 1–2 godz. od rozpoczęcia podaży helioxu. Najniższe wartości pCO_2 obserwowano po 6 godzinach, a poziom pCO_2 ustabilizował się między 12 a 24 godziną podaży. Jednocześnie wykazano istotny wzrost pH oraz obniżenie FiO_2 po włączeniu helioxu. Podaż helioxu podczas HFOV umożliwiła zmniejszenie amplitudy oraz częstotliwości, a przy wentylacji konwencjonalnej obniżenie RR. Efekty te osiągnięto, mimo tego, że grupa badana charakteryzowała się dużą liczbą pacjentów z nadciśnieniem płucnym i otrzymujących wziewny tlenek azotu. Osiągane przy podaży helioxu MAP pozostało bez zmian. Autorzy zwracają uwagę na fakt, iż korzystne efekty wyraźne były nawet u noworodków z bardzo wysokim zapotrzebowaniem na tlen. Spadek pCO_2 obserwowano również przy FiO_2 0,9, a więc gdy pacjenci otrzymywali zaledwie 10-procentową mieszaninę helu.

Terapia w ośrodku badawczym często wykraczała poza analizowane pierwsze 24 godziny terapii, a doświadczenie autorów pozwala na spekulacje, że przy przedłużonej podaży helioxu utrzymałaby się opisana powyżej tendencja. Z pewnością konieczne są dalsze badania prospektywne, aby w pełni ocenić przydatność helioxu, szczególnie u pacjentów z zaawansowaną hipoplazją płuc, których stan pogarsza się mimo standardowej terapii. Interesujące byłoby połączenie wziewnego tlenu azotu (iNO , *ang. inhaled nitric oxide*) z

helioxem. W 2 niezależnych doniesieniach opisywano powodzenie terapii skojarzonej (heliox+iNO) u noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała oraz zaawansowaną rozedmą śródmiąższową i ciężkim, niereagującym na leczenie nadciśnieniem płucnym(118,119).

1.4.5. Zapalenie oskrzelików

Kolejną jednostką chorobową, w przebiegu której podejmowano próby leczenia mieszaniną tlenu i helu jest zapalenie oskrzelików. Ta ostra infekcja wirusowa związana jest z dysfunkcją nabłonka końcowych gałęzi oskrzeli oraz nadprodukcją śluzu, które powodują niedrożność dróg oddechowych(136,137). Przepływ powietrza przez znacznie zwężone drogi oddechowe jest turbulentny i u niektórych pacjentów dochodzi do rozwoju niewydolności oddechowej. Do dziś nie wykazano, aby jakakolwiek pojedyncza interwencja była skuteczna i uzasadniona w leczeniu przyczynowym zapalenia oskrzelików, dlatego poszukuje się nowych terapii(138). Heliox z uwagi na wysoki profil bezpieczeństwa i korzystny wpływ na mechanikę oddychania może stanowić metodę leczenia zapalenia oskrzelików.

Duże zainteresowanie tematem zaowocowało publikacją systematycznego przeglądu i metaanalizy biblioteki Cochrane. Najnowsze opracowanie z 2015 roku podsumowuje dane z 7 badań obejmujących prawie 450 niemowląt poddanych terapii helioxem z wykorzystaniem różnych metod(110). Stwierdzono, że w porównaniu do tlenoterapii, w ciągu pierwszej godziny inhalacji helioxem obserwowano bardziej znaczącą poprawę stanu klinicznego na podstawie oceny w zmodyfikowanej skali Wood Clinical Asthma Score. U pacjentów otrzymujących heliox nie odnotowano jednak zmniejszenia odsetka intubacji ani skrócenia długości hospitalizacji. W grupie niemowląt, które od samego początku leczone były nCPAPem z helioxem wykazano istotne skrócenie czasu leczenia względem pacjentów otrzymujących nCPAP z mieszaniną standardową.

Praca z 2006 roku autorstwa Martinon-Torres i wsp. zasługuje na uwagę, gdyż po raz pierwszy opisano w niej skuteczność nCPAPu z helioxem u niemowląt z zapaleniem oskrzelików(139). Opracowanie nie zostało włączone do powyższej metaanalizy z powodu swojej metodologii (był to opis serii przypadków). Ocena kliniczna pacjentów, pCO₂, RR i SpO₂ uległy poprawie już po godzinie leczenia. Względem wartości początkowych, średnie RR zmniejszyło się o 13

oddechów na minutę po godzinie i o 30 oddechów na minutę po 48 godzinach leczenia. Średnie $p\text{CO}_2$ zmniejszyło się o 9 i 25 mmHg, odpowiednio po 1 i 48 godzinach. Wyniki te potwierdzają, że korzystne efekty związane ze wsparciem oddechu metodą nCPAP z helioxem wykraczają poza pierwsze godziny stosowania i mogą rosnąć w miarę czasu trwania leczenia. Całkowity czas trwania podaży helioxu w tym badaniu sięgał 14 dni. W 2008 roku ta sama grupa badaczy opublikowała badanie porównujące nCPAP z użyciem helioxu i nCPAP z mieszaniną standardową(140). Wykazano, że po 30 minutach wentylacji stan kliniczny pacjentów, $p\text{CO}_2$ i SpO_2 uległy poprawie w obu grupach. W tym samym czasie wynik w skali m-WCAS był jednak dwukrotnie lepszy podczas nCPAPu z helioxem (2,12 vs 1,08 punktu), wykazano również istotny spadek $p\text{CO}_2$ w grupie otrzymującej heliox względem grupy kontrolnej (9,7 vs 5,4 mm Hg). Nie stwierdzono różnicy w SpO_2 pomiędzy grupami.

Randomizowane badanie prospektywne nad wentylacją HFNC z zastosowaniem helioxu opublikowała w 2018 roku grupa brazylijska(141). Grupę badaną stanowiło 48 dzieci poniżej 2 roku życia, przyjętych na oddział intensywnej terapii pediatrycznej. Po 2 godzinach wentylacji HFNC z helioxem względem grupy kontrolnej wykazano istotną poprawę utlenowania – SpO_2 , PaO_2 oraz stosunku $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$. W porównaniu do grupy kontrolnej obserwowano również lepszą eliminację CO_2 , jednak bez istotności statystycznej. Ze względu na metodę badawczą, opracowanie to prawdopodobnie znajdzie się w kolejnym przeglądzie biblioteki Cochrane, co potencjalnie może mieć wpływ na jego wyniki i nowe zalecenia. Wcześniej Williams i wsp. raportowali zmniejszoną WOB oraz RR u 5 niemowląt z zapaleniem oskrzelików leczonych HFNC z helioxem(142).

HFNC z helioxem może również wspomagać podaż aerozolu z uwagi na poprawę przepływu w drogach oddechowych. Znalazłoby to szczególne miejsce w terapii pacjentów z zapaleniem oskrzelików, u których często stosuje się nebulizację leków rozszerzających oskrzela. Dotychczasowe wyniki badań są jednak niejednoznaczne (121,122). Opisano również obiecujące efekty ratunkowego zastosowania helioxu w wentylacji mechanicznej u dwójki pacjentów po przeszczepieniu płuc, którzy rozwinęli niewydolność oddechową w przebiegu zapalenia oskrzelików(138).

1.5. Monitorowania utlenowania u wentylowanych noworodków

1.5.1. Pulsoksymetria

Pulsoksymetria wykorzystuje zjawisko przepuszczalności tkanek dla światła czerwonego i podczerwonego oraz jego pochłanianie w różnym stopniu przez oksy- i deoksyhemoglobinę. Emiter pulsoksymetru posiada 2 diody, pierwsza emituje światło czerwone o długości fali 660 nm, druga podczerwone o długości 940 nm. Fotodetektor umieszcza się naprzeciwko diod, dzięki czemu znając odległość jaką przebyła fala, aparat może wyliczyć stężenie oksyhemoglobiny zgodnie z prawem Lamberta-Beera, które mówi, że absorpcja światła o danej długości fali jest wprost proporcjonalna do stężenia chromatoru (substancji pochłaniającej) oraz dystansu, który przebyła fala(143).

Pulsoksymetr wykorzystuje również zjawisko fotopletyzmografii, w którym ilość światła absorbowanego przez chromatofory zmienia się wraz z pulsacją krwi. Dzięki temu oprócz sygnału wysycenia tlenem hemoglobiny otrzymujemy informację na temat częstości pracy serca(143). Nowoczesne urządzenia umożliwiają odczyt wielu innych parametrów, m.in. indeksu zmienności fali pletyzmograficznej czy indeksu perfuzji, które pozwalają oszacować perfuzję tkankową oraz objętość naczyniową w sposób nieinwazyjny. Wykazano, że indeks perfuzji jest proporcjonalny do ukrwienia obwodowego, więc może znaleźć zastosowanie na przykład w szybkiej identyfikacji noworodków rozwijających ciężkie zaburzenia perfuzji(144). Saturacja tlenem krwi uznawana jest obok pomiarów czynności serca, częstości oddechów, temperatury ciała oraz ciśnienia tętniczego, za tzw. „piątą oznakę życia”(145). Już w latach dziewięćdziesiątych XX wieku wykazano, że włączenie ewaluacji sygnału z pulsoksymetru do rutynowej oceny stanu ogólnego pacjenta pediatrycznego związane jest z ważnymi zmianami w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym(145).

W neonatologii pulsoksymetria znalazła zastosowanie w monitorowaniu pacjenta we wszystkich sytuacjach związanych z podwyższonym ryzykiem hipo- oraz hiperoksemii(143). We współczesnej praktyce klinicznej pacjent wymagający resuscytacji bezpośrednio po urodzeniu lub przebywający na oddziale patologii lub intensywnej terapii noworodka jest rutynowo, w sposób ciągły monitorowany przy użyciu pulsoksymetru. Zgodnie z europejskimi zaleceniami każdy zdrowy noworodek między 6 a 24 godziną życia powinien mieć wykonany

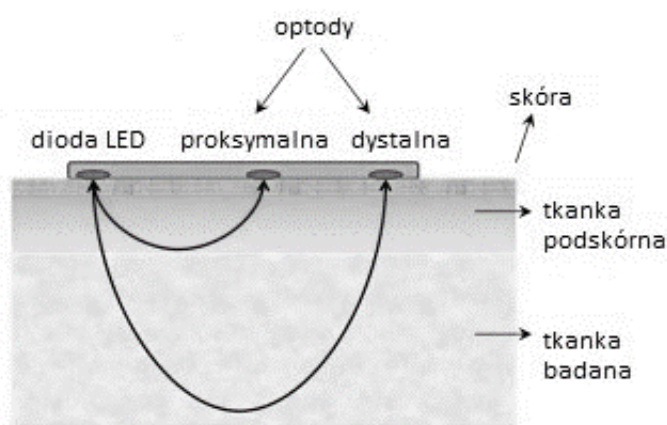
tw. test pulsoksymetryczny celem wykluczania ciężkich wrodzonych wad serca(146). U skrajnych wcześniaków monitorowanie przy użyciu pulsoksymetru nabiera ogromnego znaczenia, ponieważ jak pokazują badania, relatywnie niewielkie różnice w docelowej SpO₂ mogą mieć silny wpływ na odległe wyniki leczenia w tej grupie pacjentów(147). Mimo to istnieje duża niepewność związana z optymalnym zakresem dla docelowej saturacji u noworodka urodzonego przedwcześnie. Jedno z badań ankietowych wykazało, że docelowe wartości SpO₂ różnią się znacząco w poszczególnych krajach europejskich(148).

Retrospektywna metaanaliza obejmująca wyniki z 5 dużych badań nie stwierdziła różnic między grupami o niskim i wysokim zakresie docelowej SpO₂ (85%-89% versus 91%-95%) pod względem ciężkiej niepełnosprawności neurosensorycznej lub zgonu w wieku od 18 do 24 miesięcy. Analiza wykazała jednak wyższy współczynnik ryzyka śmiertelności u dzieci poniżej 18 miesiąca (OR 1,41) oraz wystąpienia NEC (OR 1,25) przy niższym zakresie SpO₂ oraz niższy współczynnik ryzyka dla ciężkiej ROP (OR 0,74) zarówno dla grupy o niższej i wyższej SpO₂. Dla BPD, PDA oraz IVH nie wykazano różnic istotnych statystycznie(147). W ostatnich latach zwraca się uwagę na to, że nawet krótkotrwała ekspozycja na tlen może mieć dalekosiężne skutki, nawet u donoszonych noworodków. Wg Spector i wsp. podaż tlenu powyżej 3 minut u noworodków zaraz po urodzeniu może zwiększać ryzyko nowotworów wieku rozwojowego, szczególnie białaczki limfoblastycznej(149). Dlatego w celu ograniczenia suplementacji tlenu, oprócz opracowania odpowiednich protokołów monitorowania, uzasadnione jest poszukiwanie metod optymalizacji wsparcia oddechu. Podkreśla się szczególną potrzebę monitorowania utlenowania mózgu w czasie rzeczywistym w rutynowej opiece w oddziale intensywnej terapii w celu zapobiegania hipo- i hiperoksji(150).

1.5.2. Spektroskopia w bliskiej podczerwieni

Spektroskopia w bliskiej podczerwieni (NIRS, *ang. near-infrared refracted spectroscopy*) pozwala na nieinwazyjne monitorowanie utlenienia tkanek w czasie rzeczywistym. Technologia NIRS, którą wynaleziono w 1977 r., wykorzystuje zjawisko przepuszczalności tkanek dla światła w spektrum bliskiej podczerwieni oraz pochłanianiu go przez chromatofory, podobnie jak opisana powyżej pulsoksymetria. Urządzenia NIRS wykorzystują światło o długości fali w granicach 700–850 nm(150).

Czujnik większości urządzeń zbudowany jest z diody LED, która emituje światło o dwóch długościach fal (730 i 810 nm) oraz dwóch lub większej ilości odbiorników – tzw. „optod”, które wykrywają rozproszone światło(151). Detektor proksymalny (płytki) odbiera sygnał z tkanek obwodowych, a detektor dystalny (głęboki) odbiera sygnał zarówno z tkanek obwodowych jak i głębokich. Odejmując wartość proksymalną od dystalnej, uzyskuje się wartość utlenowania specyficznego dla tkanki na głębokości około 1–2 cm(152). Budowę czujnika NIRS przedstawia Ryc. 5.



Ryc. 5. Budowa czujnika NIRS(150).

Ponieważ mikrokrążenie tkanek składa się z komponenty tętnicznej, żylniej i włosniczkowej, utlenowanie tkankowe stanowi „średnią ważoną” powyższych, przy czym około 75–85% sygnału pochodzi krążenia żylnego(153). W przeciwieństwie do pulsoksymetrów, w których specjalny algorytm odrzuca sygnał niepulsacyjny, urządzenia NIRS wykorzystują cały sygnał świetlny(150). Podczas gdy pulsoksymetria zapewnia pomiar wysycenia hemoglobiny tlenem, co odzwierciedla dopływ tlenu do tkanki, utlenowanie tkankowe mierzone dzięki NIRS odzwierciedla lokalną równowagę pomiędzy zapotrzebowaniem tkanki w tlen i jego zużyciem. Dlatego uważa się, że NIRS jest komplementarny względem pulsoksymetrii(150). Utlenowanie tkankowe (StO_2 , *ang. tissue oxygen saturation*) mózgu wcześniaków uznaje się za mieszczące się w granicach normy, jeśli znajduje się w zakresie od 55% do 85%. Odczyt i interpretacja wartości StO_2 zależy jednak od wielu czynników, takich jak konstrukcja przyrządu, stan kliniczny noworodka i wiek poporodowy(154).

Monitorowanie utlenowania mózgowego u noworodków urodzonych przedwcześnie stanowi przedmiot zainteresowania neonatologów, ponieważ poza przydatnością w badaniach

naukowych może potencjalnie pozwalać na optymalizację intensywnej terapii. W II fazie badania COSGOD wykazano, że jeśli klinicysta miał do dyspozycji NIRS w ramach postępowania na sali porodowej, ryzyko niedotlenienia mózgu zmniejszyło się o połowę(155). Badanie SafeBoosC II pokazało, że interwencja lekarska w oparciu o odczyt NIRS może zmniejszać ryzyko przetrwałej hipoksji OUN, ale nie ma wpływu na EEG lub wczesne markery uszkodzenia OUN(156), a także na rozwój w wieku 2 lat oceniony w skali Bayley(157). Obecnie toczą się dalsze fazy ww. badań mające na celu ocenę korzyści ze stosowania NIRS w intensywnej terapii noworodka(158,159).

1.6. Uzasadnienie przeprowadzenia badania

Optymalny tryb nieinwazyjnej wentylacji zarówno dla wcześniaka bezpośrednio po urodzeniu, jak i pacjenta z przewlekłą chorobą płuc, powinien zapewniać synchronizowane wspomaganie oddychania, proporcjonalne do nasilenia niewydolności oddechowej. Pozwoliłoby to na spontaniczny wdech bez konieczności przeciwstawiania się pracy respiratora, a jednocześnie zabezpieczenie przed konsekwencjami bezdechu. Odpowiednio wspomagana praca mięśni oddechowych może również ułatwiać szybsze odzwyczajanie pacjenta od respiratora.

Odrębnym sposobem zwiększenia efektywności wentylacji może być zmiana mieszaniny oddechowej. Idealny gaz medyczny wspierałaby mechanikę oddychania umożliwiając spadek oporu w drogach oddechowych. Poprawa dystrybucji i dyfuzji gazów w układzie oddechowym wspomagałyby wymianę gazową. Mogłoby to pozwolić na zmniejszenie stężenia w mieszaninie oddechowej toksycznego dla wcześniaka tlenu oraz lepsze usuwanie dwutlenku węgla.

Na podstawie wniosków z wcześniejszych badań wysunięto hipotezę, że wentylacja NIV NAVA z użyciem helioxu ma potencjał, aby spełniać powyższe założenia. Wysoki profil bezpieczeństwa helioxu oraz dostępne dane z piśmiennictwa wskazujące na korzystne efekty terapii, uzasadniają podjęcie badania będącego przedmiotem niniejszej rozprawy.

2. Cel badania

Celem badania była ocena wpływu wentylacji nieinwazyjnej z wykorzystaniem helioxu na wykładniki funkcji oddechowej, aktywność bioelektryczną przepony, utlenowanie mózgowe oraz wybrane parametry życiowe u wcześniaków z niewydolnością oddechową.

3. Materiał

Grupę badaną stanowiły noworodki hospitalizowane w Klinice Neonatologii Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego w Poznaniu w latach 2017-2018. Do badania włączano wcześniaki urodzone ≤ 32 tygodnia ciąży wymagające wsparcia oddechu z powodu niewydolności oddechowej. Wyodrębniono dwie grupy badane: grupę 1 obejmującą pacjentów, u których stosowano wentylację nieinwazyjną jako początkową metodę wspomagania oddechu po urodzeniu oraz grupę 2 stanowiącą noworodki, u których nieinwazyjne wsparcie oddechu prowadzono po zakończeniu wentylacji mechanicznej.

W obu grupach niezbędnym elementem do przeprowadzenia badania była świadoma, pisemna zgoda przedstawiciela ustawowego. Na drodze Uchwały nr 776/17 z dnia 22 czerwca 2017 Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu wyraziła pozytywną opinię dotyczącą projektu.

Kryteria włączenia do grupy 1:

- kryterium czasowe obejmujące pierwsze 72 godziny życia,
- kliniczne i radiologiczne cechy zespołu zaburzeń oddychania,
- konieczność stosowania wentylacji nieinwazyjnej z zapotrzebowaniem na tlen w granicach 25 – 40 %.

Kryteria włączenia do grupy 2:

- niewydolność oddechowa wymagająca wentylacji mechanicznej,
- przynajmniej 1 nieudana próba ekstubacji,
- kliniczne i gazometryczne wykładniki gotowości do ekstubacji (zgodnie z protokołem postępowania obowiązującym w Klinice Neonatologii UMP tj.: prawidłowy napęd oddechowy, MAP < 8 cm H₂O, pH > 7.22 i pCO₂ < 60 mmHg; po podaniu cytrynianu kofeiny).

Z badania wyłączono pacjentów z zespołami wad oraz w grupie 1 noworodki z cechami ciężkiej niewydolności oddechowej wymagającej intubacji oraz podaży surfaktantu.

4. Metoda

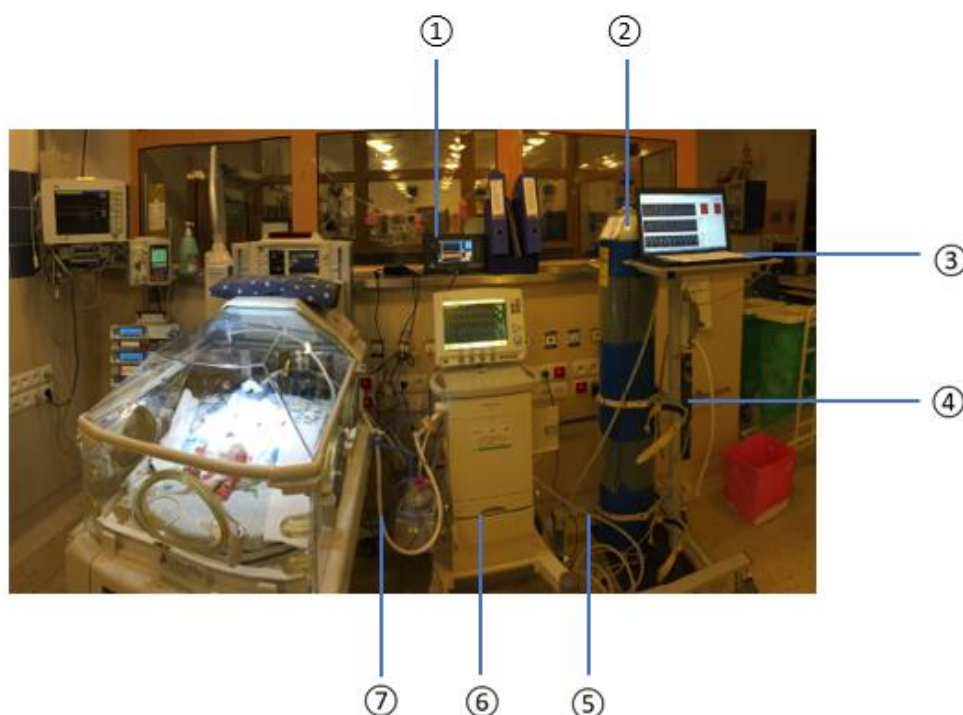
Celem porównania efektów stosowania mieszaniny helu i tlenu oraz mieszaniny standardowej badanie zaplanowano jako prospektywne, tzw. skrzyżowane (*ang. crossover study*). Pozwoliło to na ocenę zmienności analizowanych parametrów u jednego pacjenta poddanego wpływowi dwóch różnych mieszanin oddechowych, eliminując potrzebę osobnej grupy kontrolnej. W tym modelu pacjent poddany standardowej terapii był kontrolą dla siebie w trakcie interwencji.

4.1. Protokół badania

Na początku badania instalowano odpowiednie czujniki celem nieinwazyjnego monitorowania funkcji życiowych noworodka, w tym upewniano się, że detektor pulsoksymetru (NONIN SenSmart Model X-100, Nonin Medical Inc., Plymouth, USA) znajduje się na prawej kończynie górnej oraz dostępny jest pomiar temperatury powierzchniowej noworodka.

Na czole pacjenta (bocznie od linii pośrodkowej) zakładano czujnik utlenowania mózgowego podłączony do oksymetru umożliwiającego monitorowanie StO_2 w czasie rzeczywistym (NONIN SenSmart Model X-100, Nonin Medical Inc., Plymouth, USA).

Do akwizycji danych wykorzystano laptop, na którym zainstalowano oprogramowanie łączące się bezprzewodowo z oksymetrem NONIN. Parametry wentylacji oraz sygnał EAdi rejestrowano w czasie rzeczywistym za pomocą oprogramowania Servo-tracker (Getinge, Solna, Szwecja). Laptop podłączano do respiratora Maquet Servo-i (Getinge, Solna, Szwecja) za pomocą listwy łączącej Digi Edgeport USB-to-Serial Converter (Digi, Minneapolis, USA). Obok pacjenta na stojaku ustawiano butlę z helioxem wraz z odpowiednim przewodem podłączanym do gniazda gazów w respiratorze. Ryc. 6 przedstawia urządzenia konieczne do przeprowadzenia badania.



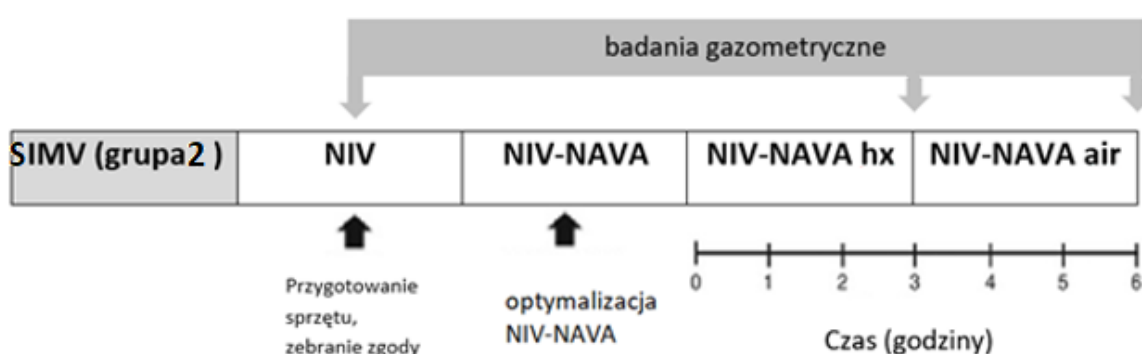
Ryc. 6. Konfiguracja urządzeń badawczych: ① - oksymetr, ② - butla z helioxem, ③ - laptop do akwizycji danych, ④ - konwerter, ⑤ - przewód prowadzący heliox z butli do respiratora, ⑥ - respirator, ⑦ - obwód oddechowy

Interwencja polegała na zmianie trybu wentylacji: w grupie 1 z NIPPV, która stanowi metodą stosowaną w Klinice Neonatologii rutynowo u wcześniaków z niewydolnością oddechową w przebiegu ZZO, na wentylację NIV-NAVA, a w grupie 2 z trybu SIMV na wentylację NIV-NAVA. Do prowadzenia terapii stosowano respirator Maquet Servo-i dostosowany fabrycznie do podaży helioxu, zapewniający automatyczną detekcję gazu oraz kompensację przepływu, wyposażony w adapter do podaży helioxu.

Celem zastosowania wentylacji NAVA wymieniano stosowaną rutynowo sondę żołądkową na specjalny cewnik pełniący funkcję jednocześnie zgłębnika żołądkowego, jak również czujnika czynności bioelektrycznej przepony, na podstawie której możliwa jest synchronizacja oddechu z respiratora z oddechem pacjenta. Cewnik wprowadzany był przez usta lub przez nos, oklejany plastrami tak, aby był nieruchomy podczas badania. Prawidłowość położenia cewnika sprawdzano za pomocą aplikacji modułu NAVA respiratora.

Noworodek pozostawał na wentylacji NIV-NAVA z maseczką nosową przez około godzinę. PEEP ustawiano na 5 cm H₂O, czas bezdechu na 5 sekund, poziom NAVA na 1. W tym czasie upewniano się, że pacjent dobrze toleruje zmianę trybu wentylacji i w razie potrzeby optymalizowano poziom NAVA, tak aby uzyskać PIP i MAP maksymalnie zbliżone do wartości w trakcie prowadzonej wcześniej standardowej (niesynchronizowanej) wentylacji nieinwazyjnej. Parametry wentylacji, z wyjątkiem FiO₂, pozostawały niezmiennie przez czas trwania badania. W trakcie całego badania FiO₂ regulowano tak, aby SpO₂ utrzymywać w zakresie 90-95%.

W następnym kroku zmieniano mieszaninę gazów ze standardowej na heliox poprzez odłączenie od respiratora przewodu z powietrzem i podłączenie przewodu prowadzącego heliox z butli stojącej przy respiratorze. Wentylację NIV-NAVA z helioxem stosowano przez 3 godziny, a następnie powracano do mieszaniny standardowej tlenu z powietrzem na kolejne 3 godziny. Badania gazometryczne zaplanowano w następujących interwałach: przed interwencją, po 3 godzinach wentylacji helioxem oraz po 3 godzinach od powrotu do wentylacji mieszaniną standardową. Poniższy schemat przedstawia kolejność i odstępy czasowe działań.



Ryc. 7. Schemat badania, NIV-NAVA hx – wentylacja nieinwazyjna regulowana aktywnością przepony z użyciem helioxu, NIV- NAVA air – j.w. z użyciem mieszaniny standardowej, badania gazometryczne – oznaczenie parametrów równowagi kwasowo-zasadowej

4.2. Dane demograficzne i kliniczne

Na podstawie dokumentacji medycznej pozyskano podstawowe dane na temat pacjentów: wiek ciążowy, urodzeniowa masa ciała, punktacja w skali Apgar, pochodzenie z ciąży mnogiej, steroidoterapia prenatalna, powikłania ciąży tj. stan przedrzucawkowy lub kliniczne podejrzenie chorioamnionitis (definiowane wg Amerykańskiego Towarzystwa Ginekologii i Położnictwa jako gorączka matczyna z co najmniej jednym z następujących objawów: 1. Tachykardia płodowa, 2. Leukocytoza matczyna 3. Ropna wydzielina z szyjki macicy(160)), powikłania wcześniactwa tj. drożny przewód tętniczy (PDA), krwawienie do komór mózgu (IVH), leukomalacja okołokomorowa (PVL), dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD), retinopatia wcześniaków (ROP).

Poszczególne parametry życiowe, parametry wentylacji oraz wartości czynności bioelektrycznej przepony rejestrowano w czasie rzeczywistym, następnie wyodrębniono następujące punkty czasowe: baseline (minuta przed włączeniem helioxu), Hx 15' (piętnasta minuta po włączeniu helioxu), Hx 60' (sześćdziesiąta minuta po włączeniu helioxu), Hx 180' (stu osiemdziesiąta minuta po włączeniu helioxu), Air 15' (piętnasta minuta po powrocie do mieszaniny standardowej), Air 60' (sześćdziesiąta minuta po powrocie do mieszaniny standardowej), Air 180' (stu osiemdziesiąta minuta po powrocie do mieszaniny standardowej).

4.3. Analiza statystyczna

Obliczenia wykonano przy użyciu programu Statistica 12 firmy StatSoft. Jako poziom istotności przyjęto $\alpha=0,05$. Wynik uznano za istotny statystycznie, gdy $p<\alpha$. Zmienne ciągłe przedstawiono za pomocą średniej $\pm$ SD, punktację w skali Apgar w 1 i 5 minucie za pomocą mediany, wartości minimalnej i maksymalnej. Zmienne kategoryjne przedstawiono za pomocą liczby (n) i %. Normalność rozkładu zmiennych sprawdzono za pomocą testu Shapiro-Wilka. W celu zbadania zmian w czasie, w przypadku zgodności z rozkładem normalnym i równych wariancji obliczono test analizy wariancji dla prób powiązanych. W przypadku braku zgodności z rozkładem normalnym, zastosowano test Friedmana. W przypadku stwierdzenia istnienia istotnych statystycznie różnic, aby ocenić pomiędzy którymi momentami one występują, wykonano test Dunna wielokrotnych porównań.

5. Wyniki

5.1. Charakterystyka badanych grup

Do badania włączono 23 przedwcześnie urodzone noworodki. Do grupy 1 (noworodki w pierwszych 72 godzinach życia wentylowane metodą nieinwazyjną) włączono 12 pacjentów, natomiast do grupy 2 (noworodki wentylowane nieinwazyjnie po planowej ekstubacji) zakwalifikowano 11 pacjentów. Najbardziej niedojrzały pacjent urodził się w 24 tygodniu ciąży, najniższa urodzeniowa masa ciała wyniosła 700 gramów. Grupy badane różniły się istotnie pod względem profilu włączanych pacjentów. Średni wiek ciążowy noworodków w grupie 1 był istotnie wyższy niż w grupie 2 (30,9 vs 26,5 tygodni ciąży, $p=0,0003$), a urodzeniowa masa ciała u dzieci włączonych do grupy 1 była prawie dwukrotnie wyższa niż w grupie 2 (1761,3 vs 998,2 [g], $p=0,0015$). Grupy różniły się również pod względem nasilenia niewydolności oddechowej - mediana całkowitego czasu prowadzenia wsparcia oddechu różniła się istotnie pomiędzy grupami: w grupie 1 wyniosła 5 dni, a w grupie 2 - 65 dni ($p=0,0012$). Dwóch pacjentów z grupy 1 po zakończeniu badania wymagało intubacji i podaży surfaktantu (stanowili oni 16,7% noworodków grupy 1), a dwoje dzieci włączonych do grupy 2 w ciągu 12 godzin od zakończenia badania wymagało ponownej intubacji (18.2% pacjentów grupy 2). Poniższe zestawienie przedstawia podstawowe dane dotyczące grupy badanej (Tab. 3).

Tab. 3. Zbiorcza charakterystyka badanych pacjentów.

	grupa 1+2		grupa 1		grupa 2	
	Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD
Masa ciała [g]	1396,3	524,6	1761,3	438,7	998,2	244,2
Tydzień ciąży	28,8	2,8	30,9	1,4	26,5	2,2
Doba życia	12,0	16,5	1,5	0,7	23,5	18,0

Po urodzeniu stan ogólny pacjentów, oceniany na podstawie skali Apgar, był średni w większości przypadków. Minimalna punktacja w skali Apgar po 1. minucie życia (Ap 1') wynosiła 2 punkty, maksymalna 9 punktów (tab. 4), a po 5. minucie życia (Ap 5') odpowiednio 4 i 9 pkt (Tab. 4). W grupie 2 punktacja w skali Apgar w 1. minucie życia była istotnie niższa niż w grupie 1 ($p=0,0017$).

Tab. 4. Punktacja w skali Apgar.

	Mediana (gr. 1)	Min. (gr. 1)	Max. (gr. 1)	Mediana (gr. 2)	Min. (gr. 2)	Max. (gr. 2)	Mediana (gr. 1+2)	Min. (gr. 1+2)	Max. (gr. 1+2)
Ap 1'	7	5	9	6	2	8	6	2	9
Ap 5'	8	7	9	7	4	9	8	4	9

Prawie połowa pacjentów w grupie 1 pochodziła z ciąż mnogich. W grupie 2 odsetek ten nie przekraczał 20%. Steroidoterapia prenatalna została zastosowana ogółem u 60% noworodków włączonych do badania. Żadne z dzieci nie urodziło się z ciąży powikłanej stanem przedrzucawkowym, a kliniczne podejrzenie zapalenia błon płodowych towarzyszyło 17,4% ciąż. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 5. Wywiad okołoporodowy.

	Grupa 1 (n=12)	% Grupy 1	Grupa 2 (n=11)	% Grupy 2	Grupa 1+2 (n=23)	% Grupy 1+2
Ciąża mnoga	5	41,7%	2	18,2%	7	30,4%
GKS	7	58,3%	7	63,6%	14	60,9%
Chorioamnionitis	1	8,3%	3	27,3%	4	17,4%
Preeklampsja	0	0%	0	0%	0	0%

Obie grupy różniły się pod kątem występowania powikłań wcześniactwa. W grupie 2 krwawienie dokomorowe (IVH) stwierdzano istotnie częściej niż w grupie 1 (72,7 vs. 0 [%], $p=0,0003$). Leukomalację okołokomorową (PVL) zdiagnozowano u jednego pacjenta w grupie 1 oraz 2 pacjentów z grupy 2. Przetrwalego przewodu tętniczego (PDA) nie stwierdzono u żadnego noworodków z grupy 1, natomiast rozpoznano go u ponad połowy pacjentów zakwalifikowanych do grupy 2 ($p=0,005$). Częstość występowania retinopatii wcześniaków (ROP) różniła się istotnie między grupami ($p=0,00001$) – ROP rozpoznano u 91% noworodków z grupy 2, a powikłanie to nie dotyczyło żadnego z noworodków w grupie 1.

W grupie 1 dysplazję oskrzelowo-płucną (BPD) stwierdzono istotnie rzadziej niż w grupie 2 (u jedynie 2 z 12 pacjentów), podczas gdy w grupie 2 rozpoznano ją u wszystkich pacjentów ($p=0,00007$). Szczegółowe dane zawarto w Tab. 6.

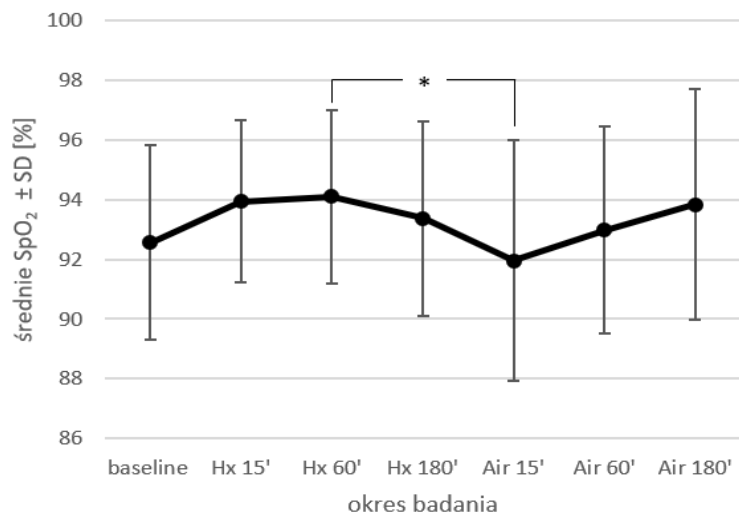
Tab. 6. Powikłania wcześniactwa.

	grupa 1 (n=12)	% grupy 1	grupa 2 (n=11)	% grupy 2	Grupa 1+2 (n=23)	% Grupy 1+2
IVH	0	0%	8	72,7%	8	37,8%
PVL	1	8,3%	2	18,2%	3	13,0%
PDA	0	0%	6	54,5%	6	26,1%
ROP	0	0%	10	91,0%	10	43,5%
BPD	2	16,7%	11	100,0%	13	56,5%

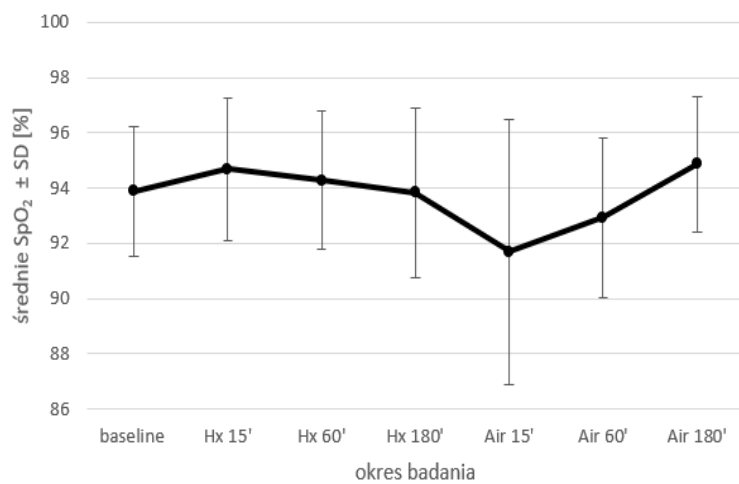
5.2. Parametry życiowe

Stan ogólny pacjentów podczas wszystkich faz badania był stabilny. Rejestrowane parametry życiowe – SpO₂ (wysycenie krwi tętniczej tlenem mierzone za pomocą pulsoksymetrii) oraz HR (częstość pracy serca) - mieściły się w zakresie wartości referencyjnych rekomendowanych dla wcześniaków wymagających wsparcia oddechu(9,176). Średnia SpO₂ w obu grupach na wszystkich etapach badania wynosiła od 92 do 94 % (Ryc. 7-9), a HR od 141 do 146 uderzeń/minutę (Ryc. 10-12). W obu grupach wartości SpO₂ rosły nieznacznie po podaniu helioxu i spadały po jego odstawieniu.

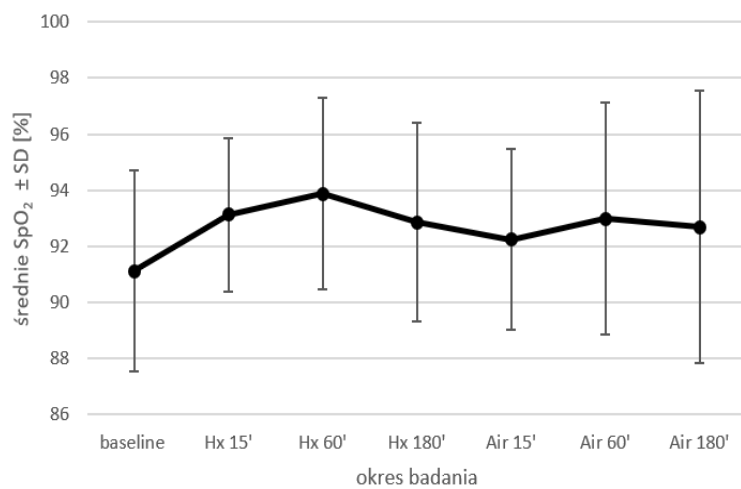
We wspólnej analizie statystycznej dla pacjentów grupy 1 i 2, SpO₂ po 60 minutach od włączenia helioxu różniła się istotnie od SpO₂ w 15. minucie po powrocie do mieszaniny standardowej (94 vs 92 [%]; $p = 0,01$, Ryc. 7.). Pozostałe wartości HR i SpO₂ w odpowiednich okresach badania w poszczególnych grupach oraz analizie zbiorczej nie wykazywały różnic istotnych statystycznie (Ryc. 7-12).



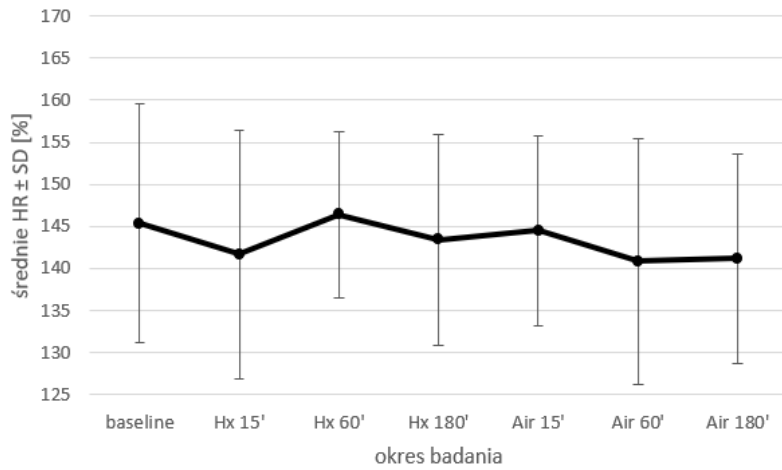
Ryc. 7. SpO₂ w trakcie badania u pacjentów gr. 1 i 2. w kolejnych punktach czasowych (objaśnienia skrótów w rozdziale 4.2. oraz spisie skrótów); * - p<0,05



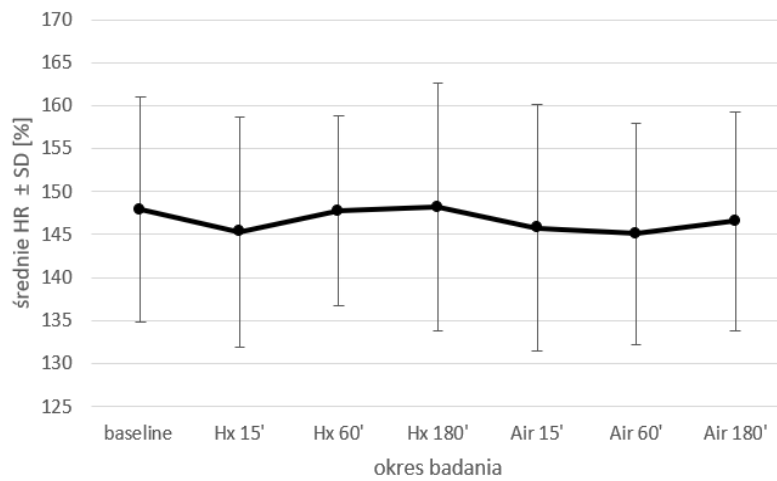
Ryc. 8. SpO₂ w trakcie badania u pacjentów gr. 1.



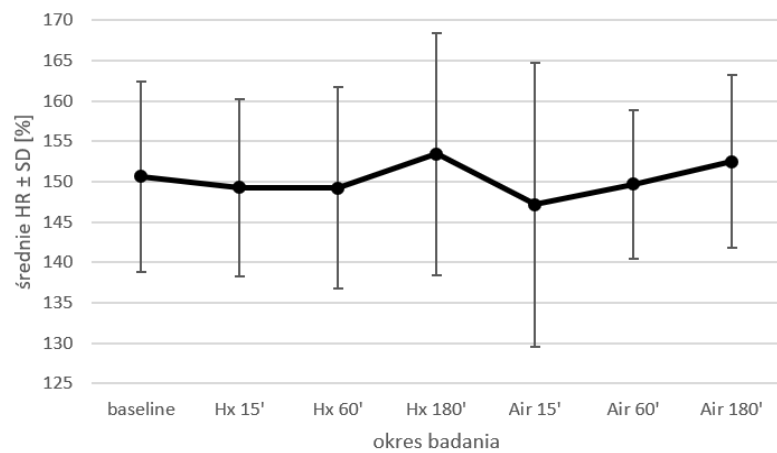
Ryc. 9. SpO₂ w trakcie badania u pacjentów gr. 2.



Ryc. 10. HR w trakcie badania u pacjentów gr. 1 i 2.



Ryc. 11. HR w trakcie badania u pacjentów gr. 1.



Ryc. 12. HR w trakcie badania u pacjentów gr. 2.

Parametry równowagi kwasowo-zasadowej były w zakresie normy dla wcześniaków otrzymujących wsparcie oddechowe(161). Zarówno pH, jak i pCO_2 oraz pO_2 były stabilne podczas badania. Pomiary nie różniły się między sobą istotnie w poszczególnych okresach badania (Tab. 7-9).

Tab. 7. Gazometria krwi włosniczkowej w grupie 1 i 2; pCO_2 – prężność dwutlenku węgla [mm Hg], pO_2 – prężność tlenu [mm Hg]. Różnice nieistotne statystycznie.

	pH baseline	pH Hx 180'	pH Air 180'	pCO_2 baseline	pCO_2 Hx 180'	pCO_2 Air 180'	pO_2 baseline	pO_2 Hx 180'	pO_2 Air 180'
średnia	7,30	7,30	7,30	47,4	50,0	49,6	50,4	49,3	47,7
SD	0,02	0,01	0,03	11,9	9,0	9,7	15,6	11,3	12,6

Tab. 8. Gazometria krwi włosniczkowej w grupie 1. pCO_2 – prężność dwutlenku węgla [mm Hg], pO_2 – prężność tlenu [mm Hg]. Różnice nieistotne statystycznie.

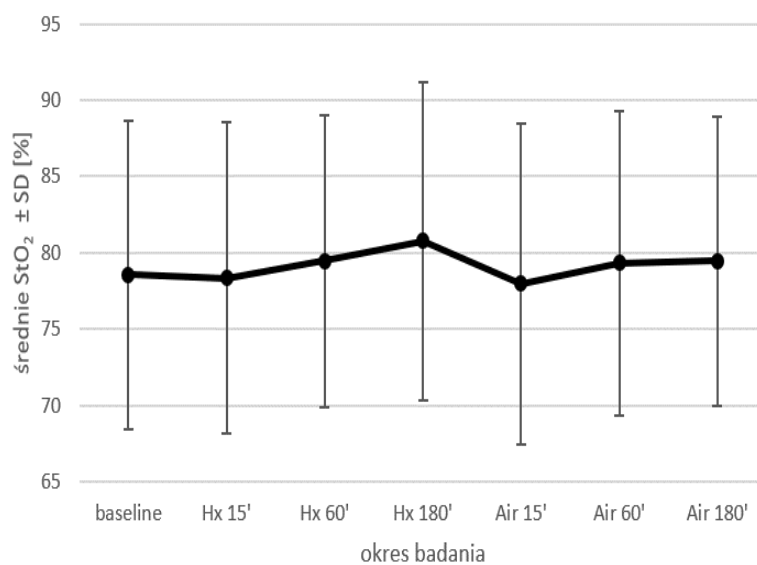
	pH baseline	pH Hx 180'	pH Air 180'	pCO_2 baseline	pCO_2 Hx 180'	pCO_2 Air 180'	pO_2 baseline	pO_2 Hx 180'	pO_2 Air 180'
średnia	7,3	7,28	7,28	43,75	51,19	51,05	52,28	50,87	50,53
SD	0,04	0,04	0,05	14,62	10,30	12,52	18,83	13,82	13,67

Tab. 9. Gazometria krwi włosniczkowej w grupie 2. pCO_2 – prężność dwutlenku węgla [mm Hg], pO_2 – prężność tlenu [mm Hg]. Różnice nieistotne statystycznie.

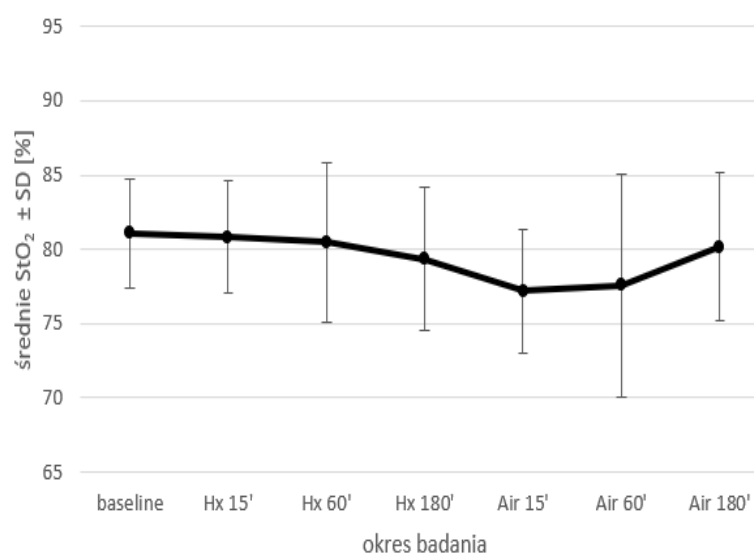
	pH baseline	pH Hx 180'	pH Air 180'	pCO_2 baseline	pCO_2 Hx 180'	pCO_2 Air 180'	pO_2 baseline	pO_2 Hx 180'	pO_2 Air 180'
średnia	7,28	7,29	7,29	50,67	48,88	48,26	48,64	47,78	45,03
SD	0,07	0,04	0,04	7,99	7,89	6,50	12,52	8,85	11,48

5.3. Utlenowanie mózgowe

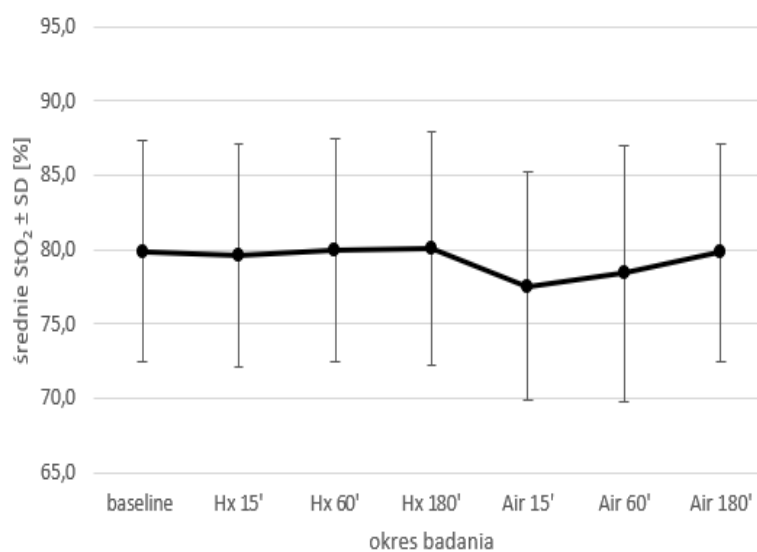
StO₂ mierzone za pomocą NIRS było stabilne podczas badania i mieściło się w zakresie wartości referencyjnych u wcześniaków(154). Najniższe średnie StO₂ w obu grupach wyniosło 55,9 %, a najwyższe 96,8% (Ryc. 13). Średnie StO₂ pozostawało stałe lub nieznacznie wzrastało po włączeniu helioxu oraz wyraźnie spadało po jego odstawieniu, jednak zależność ta nie osiągnęła istotności statystycznej (Ryc. 13-15).



Ryc. 13. StO₂ w trakcie badania u pacjentów gr. 1 i 2.



Ryc. 14. StO₂ w trakcie badania u pacjentów gr. 1.



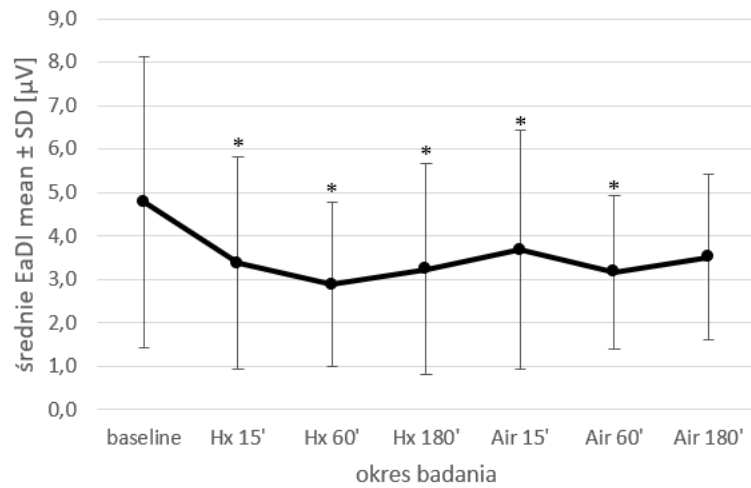
Ryc. 15. StO₂ w trakcie badania u pacjentów gr. 2.

5.4. Czynność bioelektryczna przepony

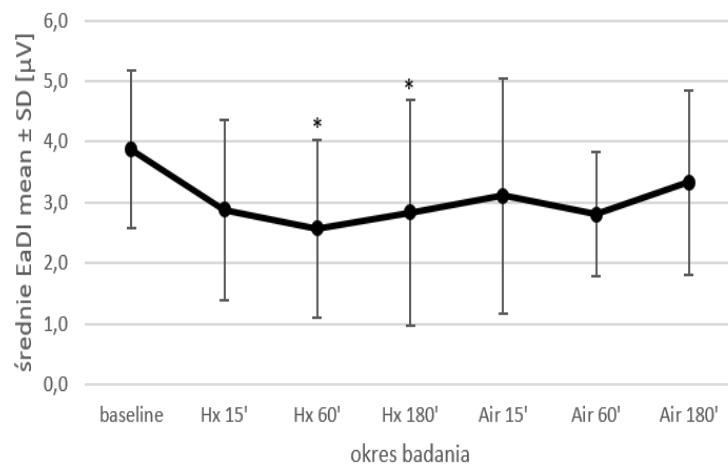
W analizie statystycznej dla całej grupy, wartości wszystkich parametrów aktywności elektrycznej przepony (t.j. EaDI średniej, maksymalnej oraz minimalnej) były istotnie niższe po 60 minutach od rozpoczęcia wentylacji nieinwazyjnej helioxem niż na początku badania. W analizie zbiorczej dla obu grup wykazano obniżenie średniej EaDI mean po godzinnej podaży helioxu z 4,8 do 2,9 [μV] ($p = 0,0003$) (Ryc. 14), EaDI max z 8,0 do 5,2 [μV] ($p = 0,0015$) (Ryc. 17), a EaDI min zmniejszyło się z 2,5 do 1,3 [μV] ($p = 0,02$) (Ryc. 20).

W całej grupie wartości EaDI mean oraz max były również istotnie niższe po 180 minutach terapii helioxem w porównaniu do wartości początkowych – EaDI mean odpowiednio 3,2 vs 4,8 [μV] ($p = 0,0003$) (Ryc. 14), EaDI max - 5,6 vs 8,0 [μV] ($p = 0,0015$) (Ryc. 17). W zbiorczej analizie obu grup EaDI mean na początku badania różniło się istotnie od wartości stwierdzanych we wszystkich punktach czasowych, oprócz ostatniego pomiaru pod koniec badania (Ryc. 17).

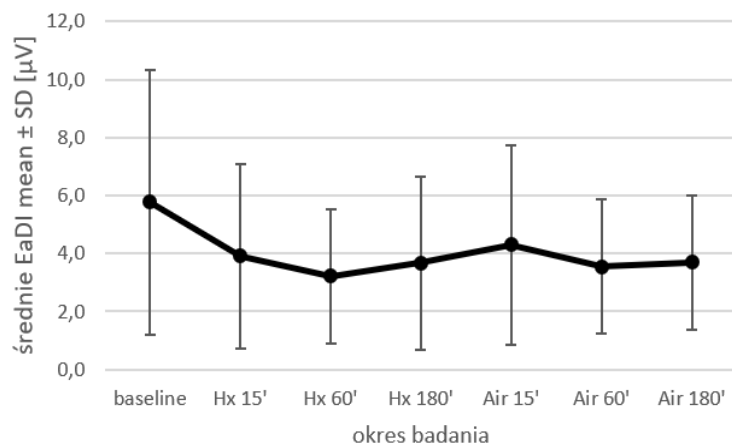
Średni woltaż wszystkich parametrów EaDI był wyraźnie wyższy w grupie 2 niż w grupie 1. Średnie EaDI max w grupie 2 osiągało maksymalnie 23,0 μV , a w grupie 1 jedynie 11,0 μV . EaDI min odpowiednio 10,9 vs 7,0 [μV] , a EaDI mean 15,2 vs 7,8 [μV] . W analizie grupy 1 EaDI mean różniło się znacząco od wartości początkowej w 60. oraz 180. minucie od włączenia helioxu – 3,87 vs 2,57 oraz odpowiednio 2,83 [μV] ($p = 0,008$) (Ryc. 15). W analizie dla grupy 2 nie wykazano różnic istotnie statystycznych pomiędzy punktami czasowymi.



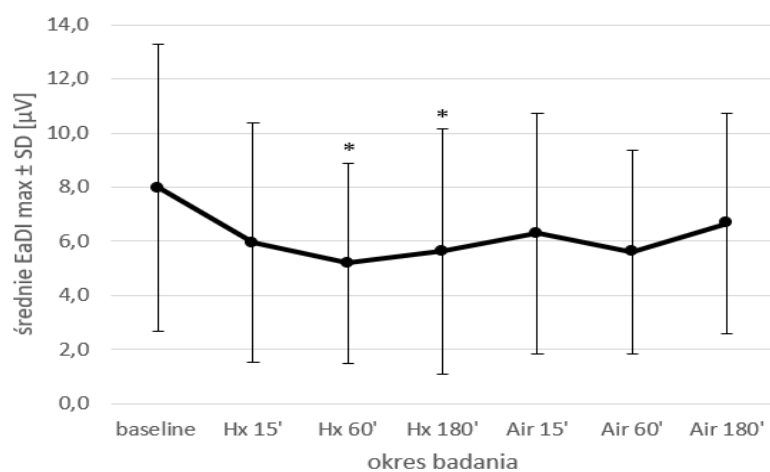
Ryc. 14. EaDI mean w trakcie badania u pacjentów gr. 1 oraz 2. * - istotność statystyczna względem „baseline” ($p < 0,05$)



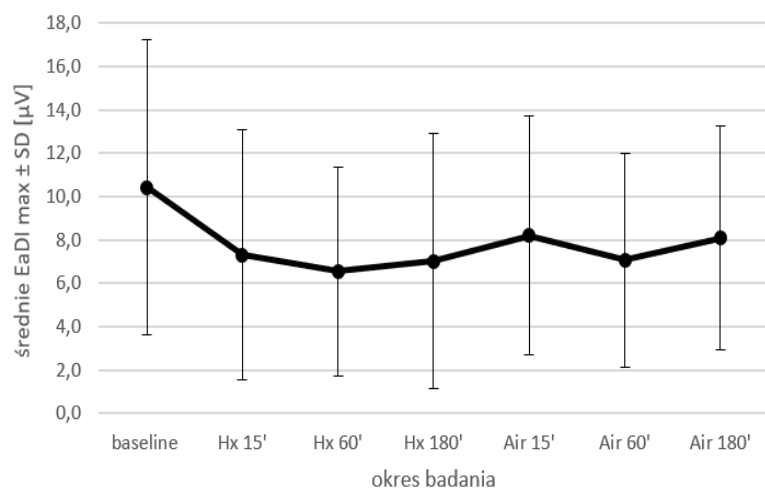
Ryc. 15. EaDI mean w trakcie badania u pacjentów gr. 1.; * - istotność statystyczna względem „baseline” ($p < 0,05$)



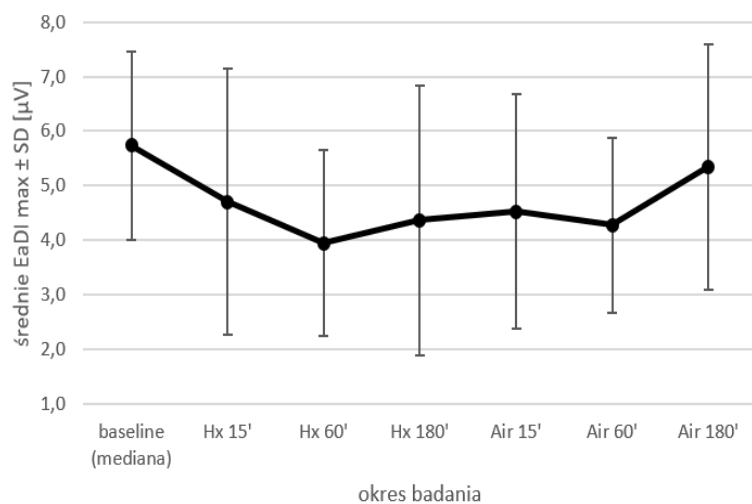
Ryc. 16. EaDI mean w trakcie badania u pacjentów gr. 2.



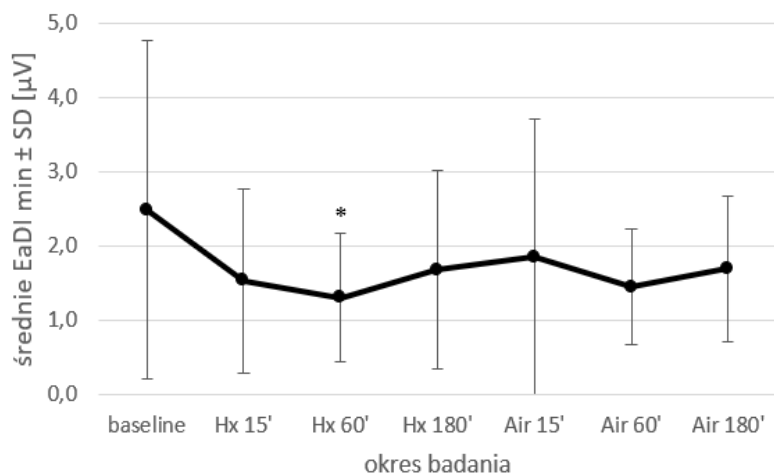
Ryc. 17. EaDI max w trakcie badania u pacjentów gr. 1 i 2. * - istotność statystyczna względem „baseline” ($p < 0,05$)



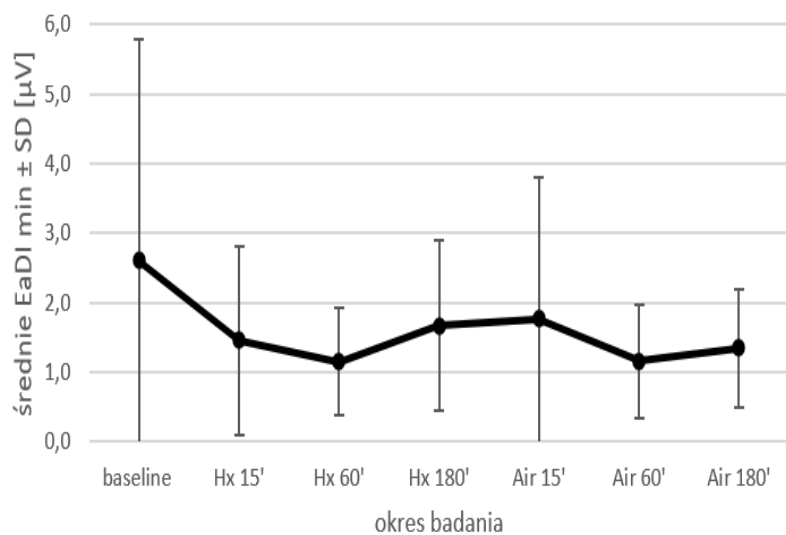
Ryc. 18. EaDI max w trakcie badania u pacjentów gr. 1.



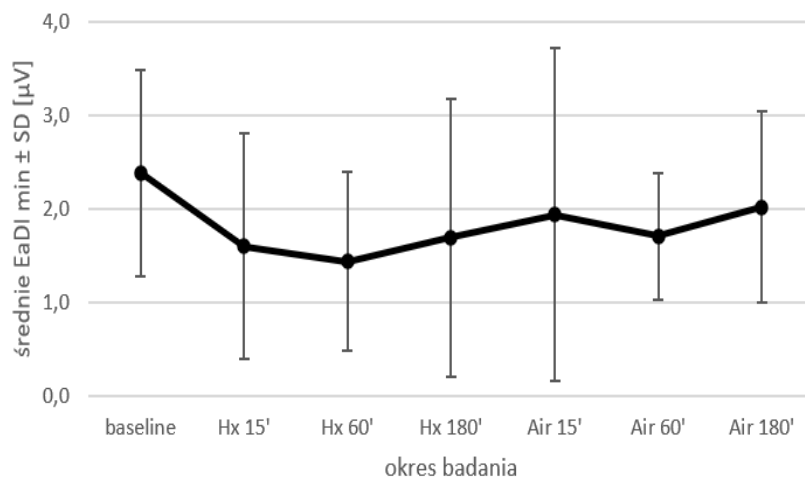
Ryc. 19. EaDI max w trakcie badania u pacjentów gr. 2.



Ryc. 20. EaDI min w trakcie badania u pacjentów gr. 1 i 2. * - istotność statystyczna względem „baseline” ($p < 0,05$)



Ryc. 21. EaDI min w trakcie badania u pacjentów gr. 1.



Ryc. 22. EaDI min w trakcie badania u pacjentów gr. 2.

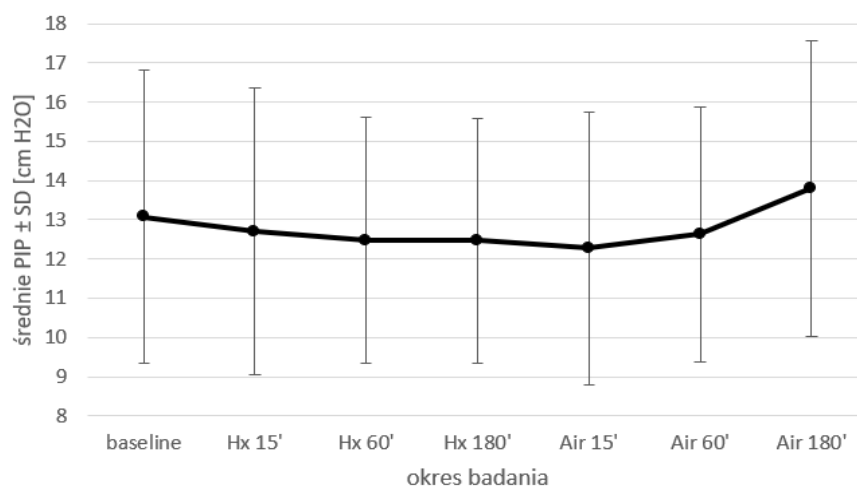
5.5. Parametry wentylacji

W trakcie badania utrzymywano stały poziom NAVA, który mieścił się w zakresie między 1 a 4 cm H₂O/ μ V (w grupie 1: średnio 1,6; SD 1, w grupie 2: średnio 1,5, SD 0,9 [cm H₂O/ μ V]). Ciśnienia podawane przez respirator utrzymywały się na relatywnie stałym poziomie. Szczytowe ciśnienie wdechowe (PIP) na początku badania było wyższe w grupie 2 niż w grupie 1 (14,8 vs 11,5 [cm H₂O]). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy wartościami w poszczególnych punktach czasowych dla obu grup ani w analizie zbiorczej (Ryc. 23-25). Mierzone dodatkowo ciśnienie końcowo-wydechowe (PEEP) utrzymywało się na stałym poziomie, zgodnym z ustawieniami respiratora.

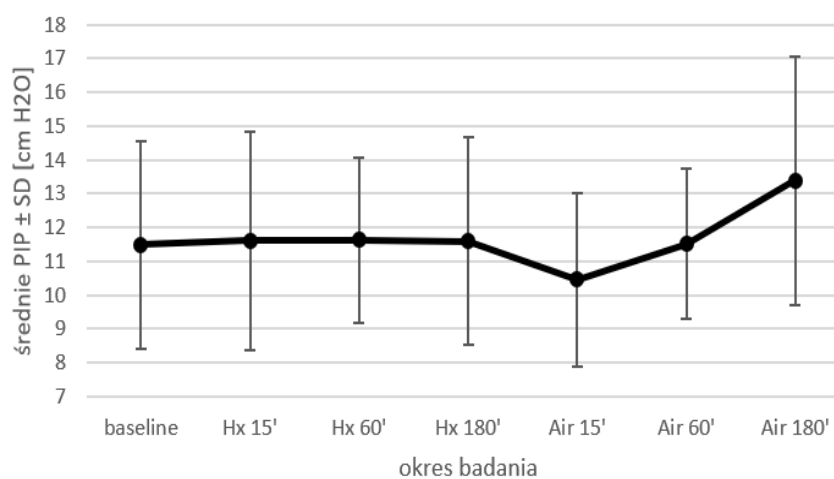
Pomiędzy okresami badania nie wykazano różnic istotnych statystycznie (Ryc. 26-28.). Średnie ciśnienie w drogach oddechowych (MAP) na początku badania było podobne w grupie 1 i 2 (średnio 7,7 vs. 7,8 [cm H₂O]). W poszczególnych punktach czasowych badania wartości MAP nie różniły się istotnie (Ryc. 29-31). Frakcja przecieku (*ang. NIV leakage*) nie uległa zmianie po modyfikacji mieszanki oddechowej, w całej grupie podczas badania wynosiła średnio od 84,7 do 89,0 [%] (Ryc. 32-34).

Średnia zawartość tlenu w mieszaninie oddechowej (FiO₂) na początku badania była nieco wyższa w grupie 2 niż w grupie 1 (35,5 vs 27,9 [%]). W grupie 2 obserwowano niewielkie obniżenie FiO₂ po podaży helioxu, a po zakończeniu jego podaży wzrost do wartości sprzed interwencji, nie stwierdzono jednak różnic istotnych statystycznie (Ryc. 37). W całej grupie oraz w podgrupach FiO₂ nie różniło się istotnie pomiędzy kolejnymi okresami badania (Ryc. 35-37).

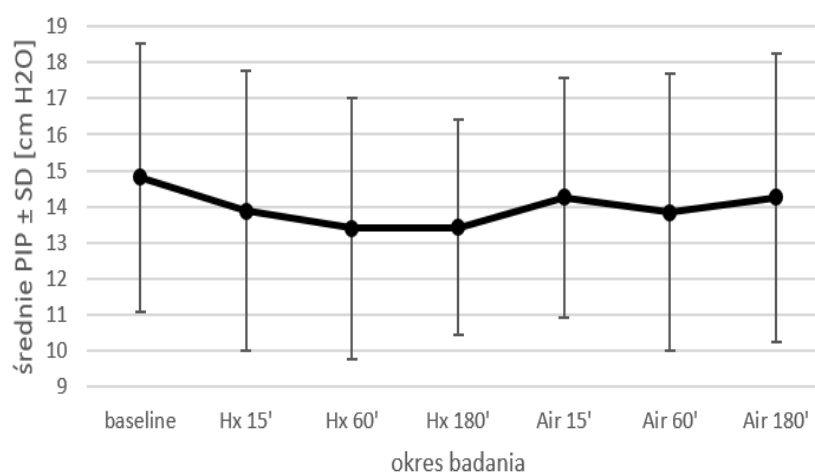
W całej grupie oraz podgrupach zwraca uwagę wyraźne obniżenie częstości oddechów bezpośrednio po podaniu helioxu oraz wzrost przy powrocie do mieszanki standardowej, nie wykazano jednak różnic istotnych statystycznie (Ryc. 38-40). W analizie zbiorczej zaobserwowano trend w kierunku zmniejszania częstości oddechów po 60 minutach helioxu względem „baseline” (53 vs 47 [oddechów na minutę]), jednak bez istotności statystycznej.



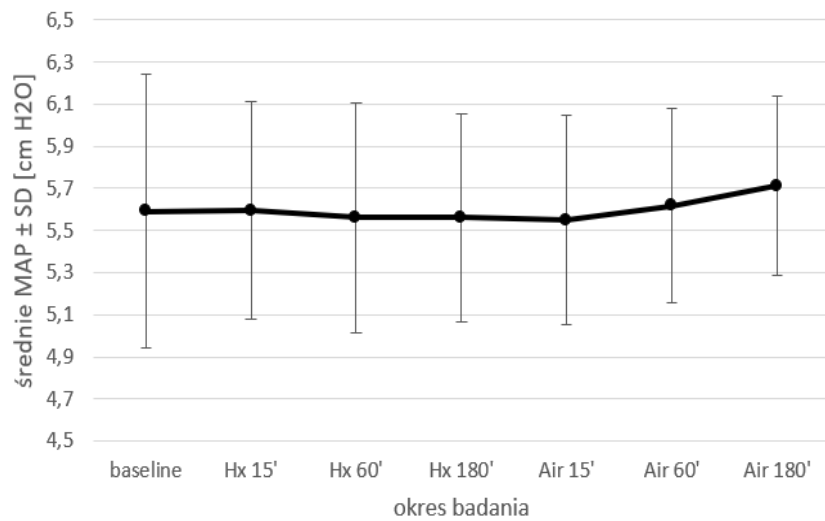
Ryc. 23. PIP w trakcie badania u pacjentów gr. 1 i 2.



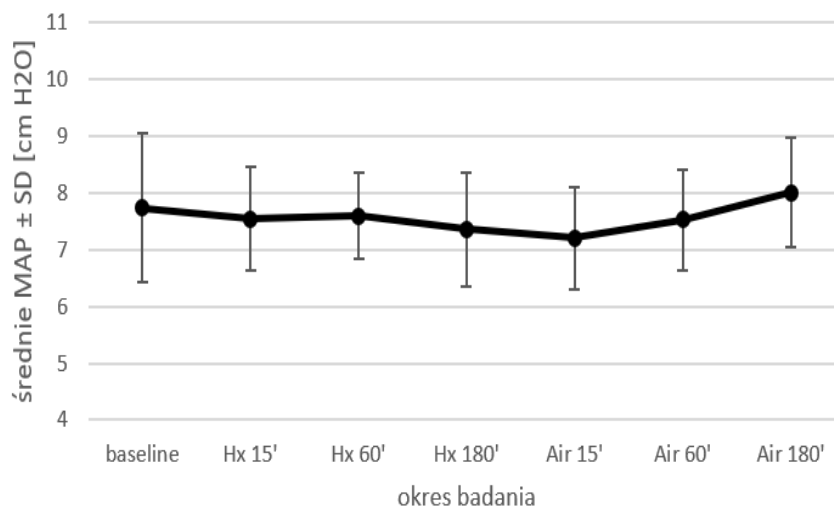
Ryc. 24. PIP w trakcie badania u pacjentów gr. 1.



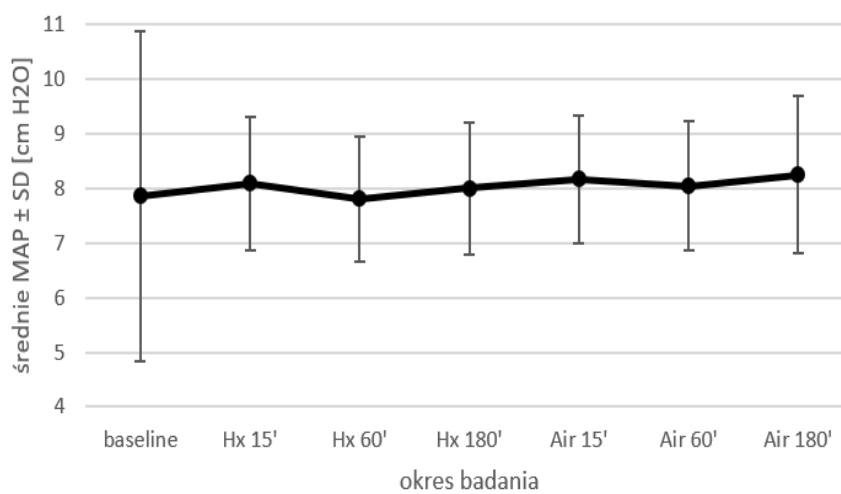
Ryc. 25. PIP w trakcie badania u pacjentów gr. 2.



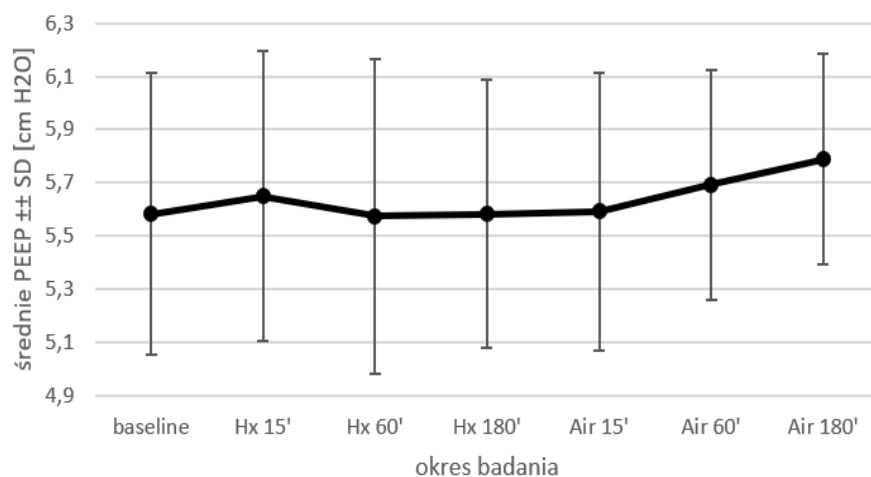
Ryc. 26. MAP w trakcie badania u pacjentów gr. 1 i 2.



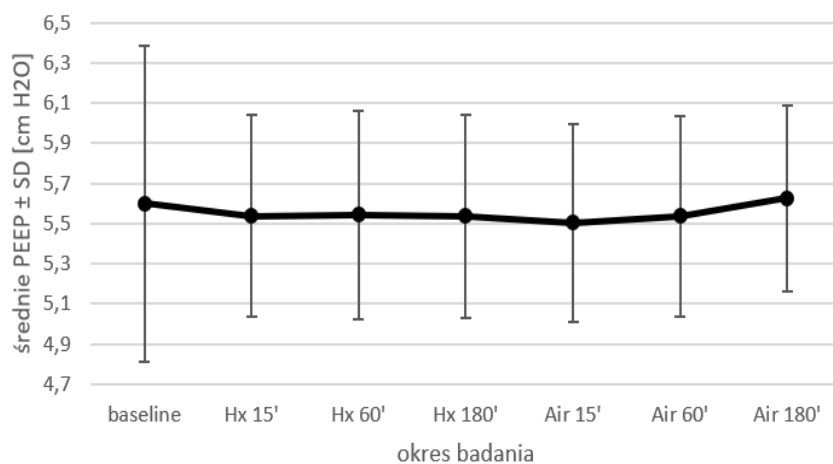
Ryc. 27. MAP w trakcie badania u pacjentów gr. 1.



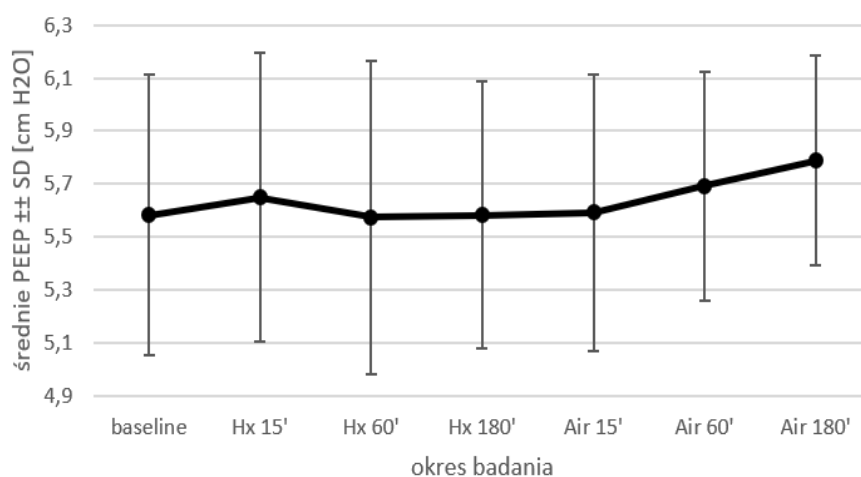
Ryc. 28. MAP w trakcie badania u pacjentów gr. 2.



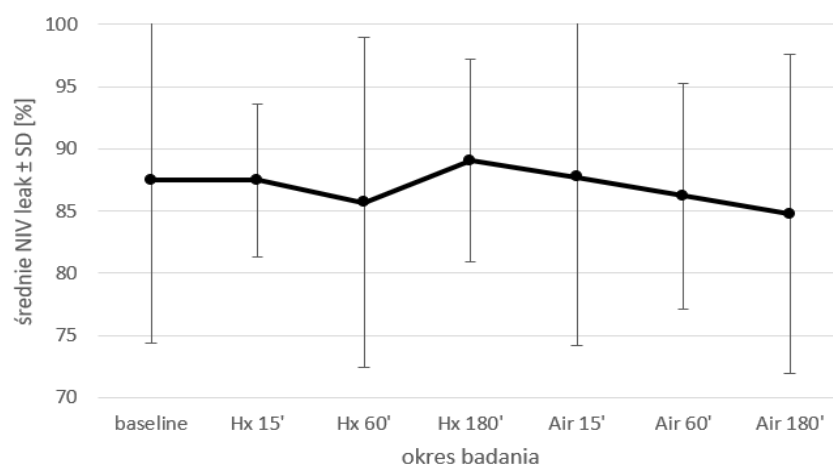
Ryc. 29. PEEP w trakcie badania u pacjentów gr. 1 i 2.



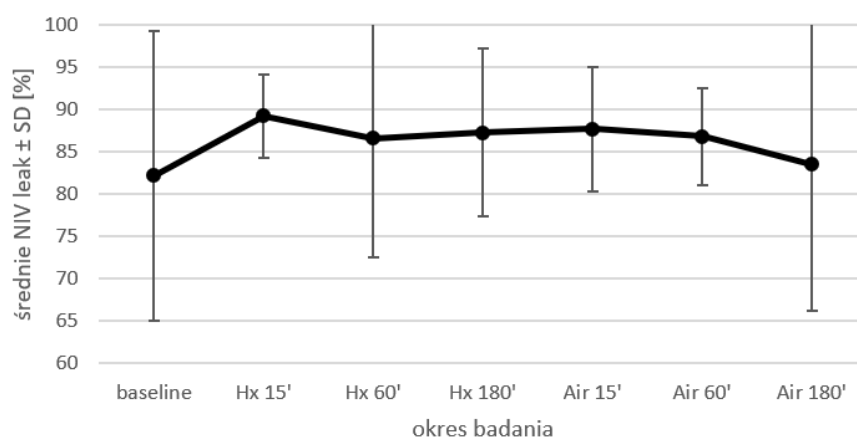
Ryc. 30. PEEP w trakcie badania u pacjentów gr. 1.



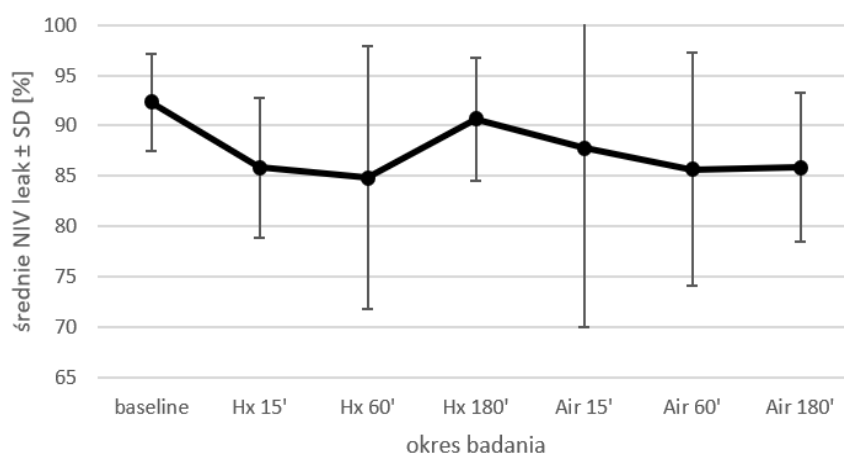
Ryc. 31. PEEP w trakcie badania u pacjentów gr. 2.



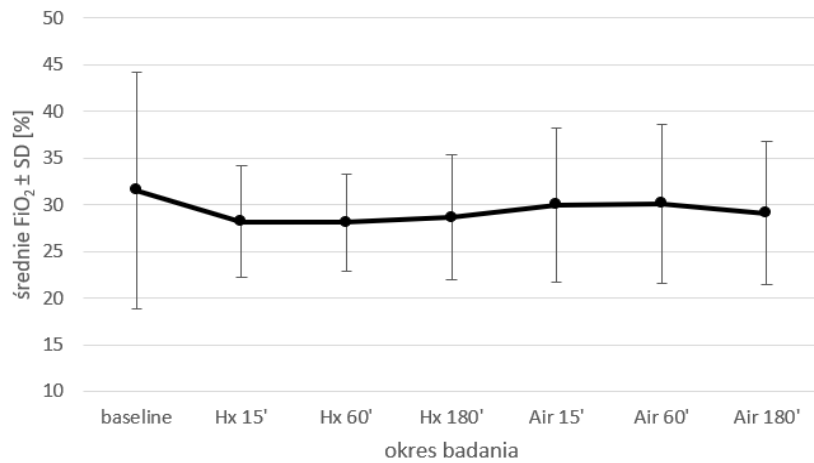
Ryc. 32. Frakcja przecieku w trakcie badania u pacjentów gr. 1 i 2.



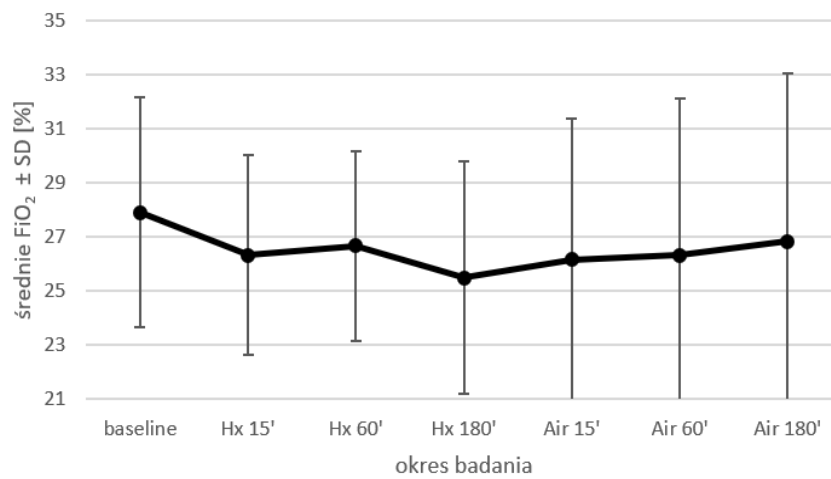
Ryc. 33. Frakcja przecieku w trakcie badania u pacjentów gr. 1.



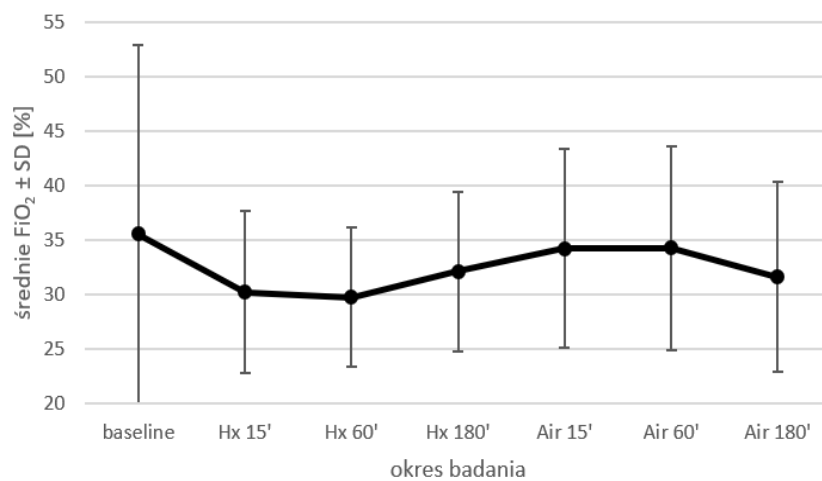
Ryc. 34. Frakcja przecieku w trakcie badania u pacjentów gr. 2.



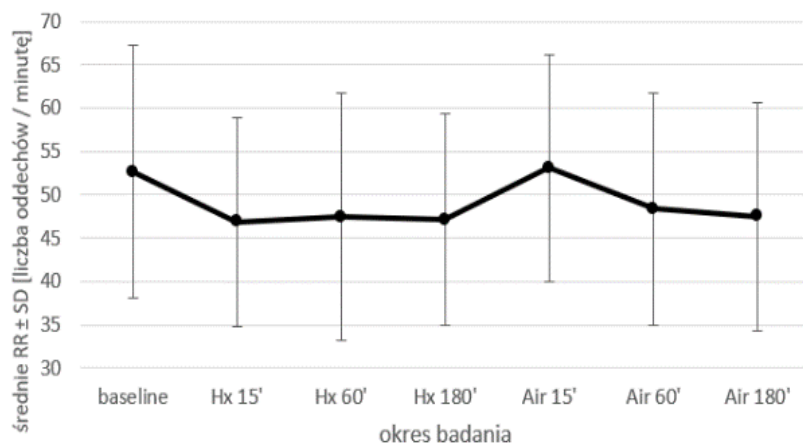
Ryc. 35. FiO_2 w trakcie badania u pacjentów gr. 1 i 2.



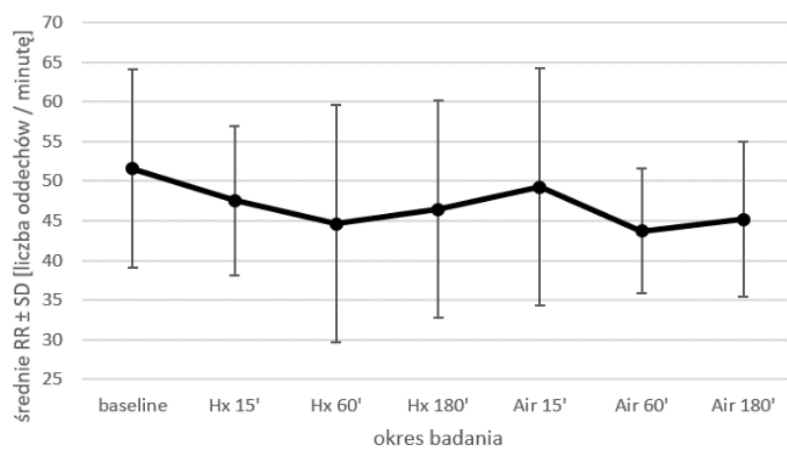
Ryc. 36. FiO_2 w trakcie badania u pacjentów gr. 1.



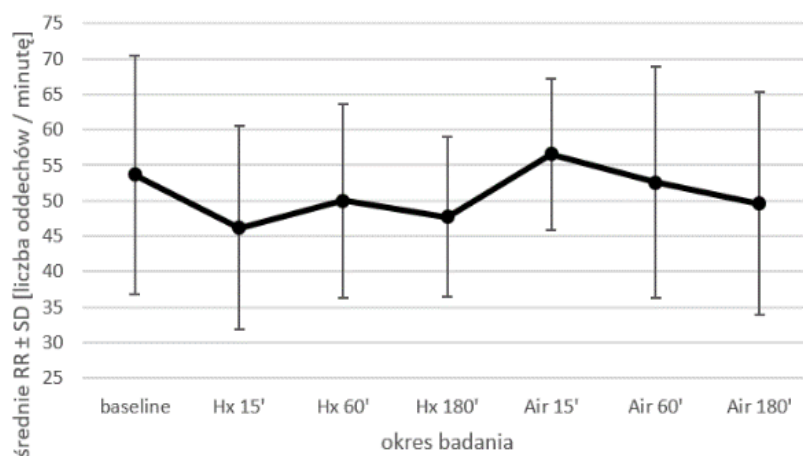
Ryc. 37. FiO_2 w trakcie badania u pacjentów gr. 2.



Ryc. 38. RR w trakcie badania u pacjentów gr. 1 oraz 2.



Ryc. 39. RR w trakcie badania u pacjentów gr. 1.



Ryc. 40. RR w trakcie badania u pacjentów gr. 2.

6. Omówienie wyników i dyskusja

Mimo, że heliox znany jest medycynie od prawie 100 lat, wentylacja tą mieszaniną nie znalazła miejsca w rutynowej praktyce klinicznej. Podkreśla się, że aktualnie istnieje zbyt niewiele silnych dowodów na skuteczność helioxu, które pochodzą z randomizowanych badań klinicznych na odpowiednio dużych grupach pacjentów. Przyczynę niewielkiej liczby badań nad wentylacją mieszaniną helu i tlenu można upatrywać w wyzwaniach technicznych oraz ograniczonej dostępności gazu. Terapia helioxem traktowana jest więc jako eksperymentalna lub „ratunkowa”, gdy konwencjonalne metody leczenia zawodzą. Do dzisiaj opublikowano wyniki około 80 kontrolowanych badań klinicznych, z czego jedynie w 16 nie udokumentowano korzystnych efektów działania helioxu. Bezpieczeństwo i niewątpliwe korzyści związane ze stosowaniem tej mieszaniny powodują, że heliox pozostaje w kręgu zainteresowań neonatologów m.in. jako sposób na potencjalne zwiększenie efektywności nieinwazyjnego wspomagania oddychania oraz obniżenia zawartości tlenu w mieszaninie oddechowej.

Zmiana charakteru przepływu gazów, możliwa poprzez zastosowanie helioxu, może nieść za sobą szczególne korzyści u pacjenta oddziału neonatologicznego. Wykazano, że dodatek helu do mieszaniny oddechowej skutkuje spadkiem oporu dróg oddechowych(41). Co więcej, zastąpienie w mieszaninie oddechowej azotu helem zwiększa przepływ konwekcyjny gazów, co może powodować istotną poprawę upowietrznienia obszarów płuc o zmniejszonej wentylacji(48), takich jak obwodowe oraz podstawne części płuc(46). Dodanie helu do mieszaniny oddechowej, przy określonym ciśnieniu, powoduje wzrost przepływu wdechowego i wydechowego, co doprowadza do zwiększonego mieszania się gazów w oskrzelikach końcowych i ułatwionego usuwania dwutlenku węgla(42). Dodatkowo, heliox zwiększa dyfuzję tlenu i dwutlenku węgla w pęcherzykach płucnych(56). Bardziej efektywna dyfuzja powoduje zmniejszenie pęcherzykowo-włośniczkowej różnicy prężności gazów. W efekcie końcowym, u pacjentów z niewydolnością oddechową dochodzi do obniżenia prężności dwutlenku węgla we krwi tętniczej oraz sprawnego wyrównania kwasicy oddechowej(48,56).

Obniżenie liczby Reynoldsa powoduje zmianę przepływu gazów na laminarny i spadek oporu w drogach oddechowych(50). Również w wypadku, gdy przepływ pozostaje turbulentny, jak ma to miejsce w zaawansowanych obturacyjnych chorobach płuc, heliox poprawia dystrybucję gazów(162). W praktyce oznacza to, że mieszanina helu i tlenu będzie skuteczniej wnikać do obszarów niedodmy. W rezultacie zwiększa się rekrutacja pęcherzyków płucnych i poprawia stosunek wentylacji do perfuzji(48). Udokumentowano korzystny efekt wentylacji helioxem w obturacji dolnych dróg oddechowych poprzez redukcję „wewnętrznego” dodatniego ciśnienia końcowo-wydechowego (*ang. intrinsic PEEP*)(50).

Mimo tak wielu potencjalnych korzyści ze stosowania helioxu, przez wiele lat brakowało urządzeń dedykowanych wentylacji mieszaniną helu i tlenu, co znacząco ograniczyło postęp badań nad jej skutecznością. Badacze zainteresowani tematem sami dostosowywali do podaży helioxu istniejące urządzenia. Było to obarczone ryzykiem błędu ludzkiego oraz z uwagi na wysoką złożoność metody powodowało trudności w rozpowszechnieniu testów danego sposobu wentylacji. Obecnie producenci oferują szereg urządzeń fabrycznie przystosowanych do wentylacji helioxem pacjentów w każdym wieku, w sposób zarówno inwazyjny, jak i nieinwazyjny(163).

Konwencjonalny respirator nie jest przystosowany do wentylacji helioxem, ponieważ gaz ten ma gęstość niższą niż mieszanina powietrza i tlenu, dla których standardowo skalibrowane są takie urządzenia. Gęstość helioxu wpływa na jego przepływ w drogach oddechowych, jak również w obwodach oddechowych respiratora i może to zaburzać jego funkcje, takie jak mieszanie gazów, prawidłowość działania zastawki wdechowej i wydechowej, pomiar przepływu, mechanizm wyzwalania, dodatnie ciśnienie końcowo-wydechowe oraz automatyczna kompensacja przecieku. Najczęściej obserwowane problemy przy podłączeniu helioxu do tradycyjnego respiratora to: nieprawidłowa podaż tlenu, inna niż zadana (zwykle niższa), podaż objętości oddechowych wyższych niż zadane podczas trybów ciśnieniowo zmiennych(164). Istnieje możliwość samodzielnego dostosowania konwencjonalnych respiratorów do wentylacji mieszaniną helu i tlenu zgodnie z dostępnymi w piśmiennictwie wskazówkami oraz tzw. współczynnikami korekcji(165). Z oczywistych względów stosowanie aparatury medycznej poza wskazaniem producenta stanowi jednak duże ryzyko zarówno dla pacjenta, jak i odpowiedzialność prawną dla personelu medycznego.

Aktualnie przynajmniej 6 respiratorów stworzonych do dostarczania helioxu dostępnych jest komercyjnie: Aptae HELIOX Delivery System (GE Healthcare, Buckinghamshire, United Kingdom), Helontix Vent (Linde Gas Therapeutics, Höllriegelskreuth, Germany), Inspiration (E-Vent Medical Ltd, Galway, Ireland), Avea (Viasys Healthcare, Loma Linda, CA), G5 (Hamilton, Reno, NV), oraz Servo-I (Maquet, Rastatt, Germany). Cztery ostatnie urządzenia z tej listy posiadają możliwość wentylacji dzieci, regulacji FiO_2 oraz możliwość wyboru trybów ciśnieniowych(163). Część z ww. urządzeń wymaga instalacji specjalnego oprogramowania oraz zewnętrznego pneumatografu do dokładnej oceny przepływu i objętości oddechowych. Respiratory Avea oraz Maquet Servo-I są powszechnie dostępne i stosowane na polskich oddziałach intensywnej terapii noworodka w wentylacji mieszaniną konwencjonalną. W poznańskim ośrodku respirator Avea wykorzystano w dotychczasowych badaniach nad wzbogaconym helioxem inwazyjnym wsparciem oddechu noworodków(111,124,134). W dotychczas publikowanych badaniach dotyczących nieinwazyjnej wentylacji helioxem do podaży tego gazu medycznego dostosowywano popularny aparat Infant Flow (Viasys Healthcare, Palm Springs, CA)(126) lub wykorzystano fabrycznie przygotowany aparat Avea w trybie wentylacji nieinwazyjnej(133). Niniejsze badanie jako pierwsze wykorzystało respirator Servo-I firmy Maquet do nieinwazyjnej wentylacji helioxem wcześniaków. Respirator ten w sposób automatyczny identyfikuje podawaną mieszaninę oraz kompensuje przepływ gazów oraz objętość oddechową. Charakteryzuje się również relatywnie niskim zużyciem gazów, co jest dodatkową zaletą w kontekście podaży kosztownego w porównaniu do powietrza helioxu(165).

W przypadku aparatu Infant Flow dostosowanie do podaży helioxu wymaga odpowiednich modyfikacji. Rekomenduje się tzw. metodę predylucji, w której źródło helu, lub najlepiej helioxu, podłączane jest do gniazda wlotu powietrza respiratora lub alternatywnie do wlotu tlenu. W przypadku podłączenia do respiratora czystego helu - FiO_2 regulowane jest za pomocą mieszalnika respiratora. Natomiast jeśli podłączone jest źródło helioxu - FiO_2 należy ustawić na 1.0, aby nie ograniczać dostarczania helu. Jeśli podaż 21% mieszaniny tlenu w standardowej butli helioxu jest niewystarczająca, można go dodać przez trójnik przymocowany do obwodu oddechowego. Alternatywnie, mieszalnik tlenowy może być przymocowany do wlotu tlenu lub powietrza do respiratora tak, aby hel i tlen mogły być dodawane jednocześnie przed wejściem do respiratora(163).

W urządzeniu Infant Flow przepływ gazu reguluje podawane ciśnienie, toteż aby przeliczyć odczyt przepływomierza na wartości rzeczywiste dla helioxu, stosuje się następujące współczynniki korekcji: dla 80% He i 20% O₂, przepływ należy pomnożyć przez 2,1; dla 70% He i 30% O₂ - przez 1,7; a dla 60% He i 40% O₂ - przez 1,4. Dzięki temu możliwe jest określenie rzeczywistej ilości helioxu wymaganej do utrzymania ciśnienia docelowego. Jeżeli dopływ helioxu zostanie wprowadzony przez wlot powietrza, wówczas należy automatycznie ustawić granice alarmu, najpierw tymczasowo ustawiając kontrolę FIO₂ na taki sam procent, jak zawartość tlenu w stosowanym helioxie, a następnie resetując go do 0,21(163).

Z powyższych informacji wynika, że dostosowanie aparatu Infant Flow do podaży helioxu jest procesem skomplikowanym. W przyszłych badaniach należałoby dążyć do uproszczenia metody poprzez zastosowanie urządzeń fabrycznie przystosowanych do podaży helioxu tak, aby zminimalizować błąd ludzki i ryzyko dla pacjenta. Istotny jest również aspekt finansowy tego typu terapii. Używanie urządzeń niededykowanych dostarczaniu helioxu może prowadzić do wzrostu zużycia gazów poprzez nadmierny wewnętrzny przeciek. Może to powodować wzrost kosztów terapii, a heliox jest co najmniej 8 do 10 razy droższy niż tlen(163).

Najprostszym sposobem podaży helioxu, preferowanym u starszych dzieci oddychających spontanicznie, jest zastosowanie masek o typie „*non-rebreather*”, lub inaczej masek ciągłego przepływu, połączonych z rezerwuarem i jednokierunkowymi zaworami niskociśnieniowymi(163). Przepływ helioxu powinien wynosić od 10 do 15 l / min, a w razie potrzeby można podłączyć tlen przy możliwie najniższym przepływie. Przepływ wyższy niż 2 l/min może nadmiernie zmniejszyć stężenie helu(162). Ze względu na wysokie przewodnictwo cieplne mieszaniny helu i tlenu, odpowiednie ogrzanie i nawilżanie helioxu są szczególnie ważne dla najmłodszych dzieci, co można łatwo osiągnąć używając standardowego wyposażenia stosowanego w podaży tlenu. Proste maski twarzowe lub kaniulę donosowe z otwartym obwodem powodują niekontrolowane rozcieńczenie helioxu powietrzem, co znacznie zmniejsza szanse na powodzenie terapii. Tzw. „budki” lub „namioty” tlenowe nie są rekomendowane, ponieważ hel jako gaz o niższej gęstości przemieszcza się do góry i staje się niedostępny dla pacjenta(166).

Heliox podawany był również z powodzeniem za pomocą kaniul donosowych o wysokim przepływie z ogrzewaniem oraz nawilżaniem gazów. Urządzeniem fabrycznie dostosowanym do podaży helioxu podczas prowadzenia terapii HFNC jest urządzenie Vapotherm Precision Flow(167). Istnieją także doniesienia na temat podaży helioxu za pomocą systemu RT329 (Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, New Zealand)(168). Podjęto również testy in vitro na dostępnym na polskim rynku aparacie Optiflow (Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, New Zealand)(122).

W terapii helioxem istotne jest zapewnienie odpowiedniej podaży tlenu na poziomie minimum 21%, odzwierciedlającym stężenie atmosferyczne. Ze względów bezpieczeństwa (ryzyko podaży gazu ze zbyt niskim FiO_2) zamiast 100% helu należy stosować mieszaninę tlenu i helu w znanych proporcjach (np. Linde Heliox21 (79% Helu / 21% tlenu). W celu maksymalizacji efektów podaży helioxu, zawartość tlenu w mieszaninie powinna być jak najmniejsza. Pacjenci, którzy charakteryzują się wysokim zapotrzebowaniem na tlen, mogą nie odnieść korzyści z terapii helioxem.

Do niniejszego badania włączono 23 noworodki urodzone przedwcześnie, co stanowi relatywnie niewielką grupę, jednak projekt miał charakter pilotażowy, a jego celem było ocena wybranych parametrów fizjologicznych. W dostępnym piśmiennictwie dotyczącym helioxu niewielka liczebność badanych grup jest częstym ograniczeniem metodologicznym. Wg Martinon-Torres i wsp. mediana liczby pacjentów w badaniach klinicznych nad helioxem wynosiła 19(169). Jedną z prawdopodobnych przyczyn tej sytuacji są trudności techniczne i logistyczne związane z dostępnością gazu oraz odpowiedniego sprzętu. Wraz z popularyzacją urządzeń dedykowanych podaży helioxu rośnie szansa na większą liczebność badanych grup w przyszłych badaniach. Będzie to miało znaczenie przede wszystkim dla oceny wpływu terapii na parametry kliniczne np. czas wentylacji lub ryzyko powikłań wcześniactwa.

W ramach badania wyodrębniono 2 podgrupy, które różniły się istotnie pod wieloma względami. Mimo, że dla wszystkich pacjentów kryterium dojrzałości stanowił wiek ciążowy poniżej 33 tygodnia ciąży, obie grupy charakteryzowały się odmiennym stopniem dojrzałości. Tydzień ukończenia ciąży u noworodków w grupie 1 był istotnie wyższy niż w grupie 2 (30,9 vs 26,5 tygodni ciąży), a urodzeniowa masa ciała u dzieci włączonych do grupy 1 była prawie

dwukrotnie większa niż w grupie 2 (1761,3 vs 998,2 [g]). Łączny czas prowadzenia wentylacji był 13 razy niższy w grupie 1 względem grupy 2 (5 vs 65 [dni]). Podczas całego badania FiO_2 w obu grupach było również odmienne - w grupie 1 wahało się średnio w granicach 25-40%, a w grupie 2 w zakresie 21-53%.

Aktualne w momencie badania zalecenia dotyczące leczenia ZZO rekomendowały podaż surfaktantu, gdy FiO_2 przekraczało 40% u noworodków urodzonych powyżej 28 t.c.(170). W związku z tym do grupy 1 rekrutowani byli zazwyczaj pacjenci stabilni krążeniowo-oddechowo, z relatywnie niskim zapotrzebowaniem na tlen, którzy w nie wymagali podaży surfaktantu bezpośrednio po przyjęciu na oddział intensywnej terapii. 83% noworodków w grupie 1 nie otrzymało surfaktantu ani razu podczas pobytu na oddziale. Pośród pacjentów grupy 1 jedynie u 20% noworodków rozpoznano BPD, podczas gdy w grupie 2 wszyscy pacjenci rozwinęli to powikłanie.

Pacjenci w grupie 2 włączani byli do badania na podstawie zależności od wentylacji mechanicznej i co najmniej jednego niepowodzenia ekstubacji. Wcześniaki w tej grupie były dużo bardziej niedojrzałe - urodzone w 24 - 30 t.c. vs 28 - 32 t.c. dla grupy 1, a mediana wieku ciążowego wyniosła w grupie 2 26 t.c. vs 31,5 w grupie 1. Niepowodzenia ekstubacji u noworodków zakwalifikowanych do grupy 2 były zapewne związane niższym wiekiem ciążowym oraz większym nasileniem niewydolności oddechowej pacjentów tej grupy. Jest to częsty problem w populacji skrajnych wcześniaków(171).

Zwraca uwagę relatywnie wysoka częstość powikłań wcześniactwa w grupie 2 w porównaniu do danych regionalnych, zebranych w ramach badania EPICE. W grupie 2 częstość niektórych powikłań była wyższa niż u wielkopolskich noworodków w podobnym wieku ciążowym: PVL odpowiednio 18,2% vs 9,7%; IVH 72,7% vs 52,6%; ROP 91% vs 23,8%(172). Powyższe dane pokazują, że analizowana grupa charakteryzowała się podwyższoną względem populacji ogólnej częstością powikłań wcześniactwa. Odsetek pacjentów u których matek zastosowano steroidoterapię prenatalną był niski w porównaniu do raportowanego dla regionu w badaniu EPICE (63,6% vs 75%) (172). Mogło mieć to wpływ na podwyższoną chorobowość w tej grupie.

Jako, że grupę badaną stanowiły noworodki urodzone przedwcześnie, istotnym aspektem badania była ocena bezpieczeństwa terapii helioxem w populacji tak delikatnych pacjentów. Pojawiające się w przeszłości obawy pojedynczych badaczy co do bezpieczeństwa terapii

helioxem nie znalazły potwierdzenia. Żadne z prawie 80 współczesnych badań klinicznych nad helioxem nie wykazało szkodliwego wpływu tej mieszaniny na organizm ludzki(169). W niniejszym badaniu również nie obserwowano żadnych niepożądanych efektów podaży helioxu. Wysoki profil bezpieczeństwa tej terapii jest jednym z elementów, który czyni ją szczególnie przydatną w bardzo wrażliwej populacji skrajnie niedojrzałych noworodków.

Z uwagi na wysokie przewodnictwo cieplne helu, podaż nieogrzonej mieszaniny tlenu i helu może doprowadzić do wyziębienia pacjenta(41). Noworodki w ciężkim stanie, urodzone przedwcześnie mają zwiększone ryzyko hipotermii, która według analiz sieci Vermont Oxford sięgać może nawet 38,2% pacjentów z bardzo małą urodzeniową masą ciała(173). W opracowaniu de Gamarra zgłaszano wyziębienie noworodków umieszczonych w komorze pleksiglasowej wypełnionej helioxem(132). W badaniu będącym przedmiotem rozprawy doktorskiej temperatura powierzchniowa mierzona była co 3 godziny zgodnie z protokołem stosowanym w Klinice. W trakcie trwania badania nie zaobserwowano odchyśleń od normy w zakresie termoregulacji. Dzięki odpowiedniemu ogrzaniu i nawilżeniu gazów podawanych wcześniakom, można zmniejszyć do zera ryzyko hipotermii, co wykazano u noworodków wentylowanych mechanicznie we wcześniejszych badaniach prowadzonych w tutejszym ośrodku(124,134).

Kolejnym badanym aspektem bezpieczeństwa terapii helioxem był wpływ interwencji na parametry życiowe. Wcześniactwo, szczególnie skrajne, zwykle wiąże się z niewydolnością oddechową i koniecznością oceny wykładników wymiany gazowej. Tlenoterapia jest nieodzownym elementem wsparcia oddechu noworodka urodzonego przedwcześnie, ale jak powszechnie wiadomo, nadmierna podaż tlenu stanowi czynnik toksyczny i wiąże się ze wzrostem ryzyka niektórych powikłań wcześniactwa(174). Złotym standardem oceny wymiany gazowej pozostaje gazometria krwi tętniczej, która dostarcza pełnej informacji na temat gospodarki kwasowo-zasadowej oraz prężności gazów we krwi. Nieinwazyjne metody pomiaru parametrów życiowych, umożliwiające ich analizę w czasie rzeczywistym, znalazły szczególne zastosowanie w neonatologii. Nie narażając pacjenta na dyskomfort, uszkodzenie tkanek oraz utratę krwi, spełniają kryteria tzw. opieki „minimal handling”. Najpopularniejszą, rutynowo stosowaną metodą, która w sposób nieinwazyjny umożliwia pomiar wysycenia hemoglobiny tlenem częstość pracy serca jest pulsoksymetria(143).

W badaniu stanowiącym podstawę rozprawy doktorskiej nie wykazano różnic istotnych statystycznie w HR pomiędzy okresami badania, co wskazuje na stabilność krążeniową noworodków podczas wentylacji NIV NAVA – również po zmianie mieszaniny standardowej na heliox. W grupie 2 zauważalny jest nieznaczny spadek HR i wzrost odchylenia standardowego po 15 minutach od odstawienia helioxu, natomiast bez istotności statystycznej (Ryc. 12). U noworodków po ekstubacji często obserwuje się wahania czynności serca, które mogą być przejawem stresu(175). U obciążonych powikłaniami pacjentów grupy 2 zmiana mieszaniny oddechowej na heliox mogła wpłynąć na mechanikę oddychania i stanowić dodatkowy bodziec stresowy – stąd obserwowany spadek HR. Podczas całego badania czynność serca mieściła się w granicach normy dla noworodków urodzonych przedwcześnie - około 125 do 160 uderzeń/minutę(176). Może to pośrednio świadczyć o komforcie pacjentów w trakcie wentylacji NIV-NAVA heliox.

Wpływ helioxu na czynność oddechową stanowi przedmiot zainteresowania niniejszego badania. Jak wiadomo, pośród objawów niewydolności oddechowej noworodka często obserwowane jest tachypnoe i inne wykładniki wysiłku oddechowego(55). Pośrednim wykładnikiem wpływu wentylacji helioxem na zmniejszenie objawów niewydolności oddechowej może być spadek częstości oddechów. Wisse obserwował spadek RR u noworodków z CDH poddawanych MV z helioxem(116). W innych opracowaniach nad MV z użyciem helioxu, które oceniały jego wpływ na RR, nie obserwowano poszukiwanej zależności (111,133). Wolfson, która podawała heliox oddychającym samodzielnie pacjentom z BPD nie wykazała obniżenia RR pod wpływem terapii(129). Efekt obserwowany był natomiast podczas wentylacji nieinwazyjnej helioxem u Li i Williams, jednak bez istotności statystycznej(125,177). Martinon-Torres wykazał szybki spadek RR podczas wentylacji nCPAP u niemowląt z bronchiolitis, proporcjonalny do czasu trwania terapii (po godzinie spadek o 13 oddechów/minutę, a po 48 godzinach spadek o 30 oddechów/minutę względem wartości początkowej)(139).

W badaniu stanowiącym podstawę niniejszego manuskryptu obserwowano nieistotny statystycznie szybki spadek RR po włączeniu helioxu, który ujawniał się już parę minut po zmianie mieszaniny oddechowej. Świadczyć to może pośrednio o spadku wysiłku oddechowego u noworodka oddychającego helioxem. Odłączenie mieszaniny helu i tlenu wiązało się z wyraźnym wzrostem RR, natomiast również bez istotności statystycznej. Można

spekulować, że wydłużenie czasu podaży helioxu oraz zwiększenie grupy badanej mogłoby poskutkować bardziej wyraźnym ujawnieniem się wpływu helioxu na ten parametr.

Wpływ różnych interwencji na utlenowanie to przedmiot wielu badań w neonatologii. Noworodki urodzone przedwcześnie charakteryzują się słabo wykształconymi mechanizmami neutralizacji wolnych rodników tlenowych(178), a jak powszechnie wiadomo wiele ciężkich powikłań wcześniactwa wiąże się właśnie ze szkodliwym działaniem powyższych związków(179). Interwencje pozwalające obniżyć stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej mogą mieć wpływ na zmniejszenie nasilenie stresu oksydacyjnego i rozwoju powikłań wcześniactwa(179).

W badaniach nad wentylacją mechaniczną z użyciem helioxu wielokrotnie wykazywano poprawę utlenowania. Elleau i wsp. udokumentowali poprawę współczynnika $TcPO_2/FiO_2$ po 2 dniach terapii helioxem(123), a Migliori istotne polepszenie $TcPO_2$ już po 10 minutach wentylacji mechanicznej helioxem(133). W badaniu przeprowadzonym w tutejszej Klinice obserwowano statystycznie istotny wzrost współczynnika PaO_2/FiO_2 oraz spadek FiO_2 po godzinie podaży helioxu u wcześniaków z RDS(124) oraz BPD(134), a także u noworodków donoszonych z MAS(111). Wise wykazał istotny spadek FiO_2 u noworodków z CDH, niezależny od stężenia helu z mieszaninie oddechowej(116). Obserwacja ta różni się od wcześniejszych doniesień mówiących o skuteczności helioxu do maksymalnego $FiO_2=0,5-0,6$ (162). Wise i wsp. tłumaczą swoje obserwacje poprawą przepływu gazów w drogach oddechowych i sprawniejszą wymianą gazową, które oprócz wzrostu pO_2 powodują również spadek pCO_2 . To z kolei u pacjentów z CDH, u których często współistnieje nadciśnienie płucne, sprzyja rozszerzaniu naczyń płucnych i zmniejsza nasilenie hipoksemicznej niewydolności oddechowej. Dzięki temu zapotrzebowanie na tlen może spadać nawet przy niewielkim stężeniu helu w helioxie.

Brakuje wiarygodnych danych dotyczących wymaganego stężenia helu u pacjentów z innymi jednostkami chorobowymi. W randomizowanym, zaślepionym badaniu z 2019 roku, przeprowadzonym na ludzkim modelu niedrożności dróg oddechowych, podaż mieszaniny ze stężeniem helu w granicach 20-25% związana była ze skuteczną redukcją duszności w porównaniu do mieszaniny standardowej. Przy dużym nasileniu objawów niedrożności dróg oddechowych stężenie helioxu wymagane do osiągnięcia efektu terapeutycznego wynosiło

jednak ponad 60%(180). W grupie badanej wykazano spadek EaDI również u noworodków z $FiO_2 > 40\%$.

W przypadku wentylacji nieinwazyjnej helioxem wpływ na utlenowanie nie jest tak jednoznaczny. Migliori obserwował istotne pogorszenie SpO_2 and $TcPO_2$ po ekstubacji pacjentów otrzymujących heliox, u których zastosowano wentylację bilevel z użyciem tej samej mieszaniny oddechowej. Po 3 godzinach od rozintubowania FiO_2 było znacznie wyższe niż w trakcie wentylacji mechanicznej(133). W badaniu Colnaghi nie wykazano spadku FiO_2 ani wzrostu SpO_2 w trakcie wentylacji nieinwazyjnej helioxem u wcześniaków(126). Li podaje wzrost $TcPO_2$ po 3 godzinach wentylacji NIPPV z helioxem, natomiast bez istotności statystycznej(128). Nieco lepsze wyniki przedstawiane są w terapii niemowląt z zapaleniem oskrzelików. Podczas wentylacji nCPAP z użyciem mieszaniny helu i tlenu Martinon-Torres i wsp. wykazali istotną poprawę SpO_2 (139). W 2018 roku Seliem zaobserwował znaczącą poprawę SpO_2 i PaO_2 po 2 godzinach wsparcia oddechu HFNC z użyciem helioxu w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej mieszaninę standardową. Ponadto stosunek PaO_2/FiO_2 był znacznie wyższy w grupie badanej względem grupy kontrolnej(141).

W badaniu będącym przedmiotem niniejszej rozprawy monitorowano SpO_2 , która podczas interwencji mieściła się w granicach normy dla noworodków urodzonych przedwcześnie(181). Obserwowano dyskretny wzrost SpO_2 po włączeniu helioxu oraz spadek po przejściu na mieszaninę standardową (Ryc. 7.). W całej grupie wykazano istotność statystyczną pomiędzy SpO_2 po 60 minutach od włączenia helioxu oraz SpO_2 w 15. minucie po powrocie do mieszaniny standardowej. Chociaż z punktu widzenia klinicznego wartości bezwzględne saturacji w obu punktach czasowych były podobne (94 vs 92 %), wyniki te pokazują, że najwyższa wartość SpO_2 podczas badania wystąpiła po 60 minutach od rozpoczęcia terapii. Odstawienie helioxu wiązało się jednak z istotnym spadkiem SpO_2 . Efekt zauważalny jest w obu grupach (Ryc. 8.-9.), natomiast bez istotności statystycznej. W całej grupie pO_2 zbadane przed rozpoczęciem badania było nieco wyższe niż po zakończeniu interwencji (50,4 vs 47,7 [mm Hg]), podobny efekt obserwowano w podgrupach, natomiast różnice w pO_2 między okresami badania nie były istotne statystycznie (Tab. 7-9).

FiO_2 podczas badania utrzymywało się na podobnym poziomie. W przeciwieństwie do przytaczanych powyżej badań nad MV z zastosowaniem helioxu, w których często obserwowano spadek zapotrzebowania na tlen, w przypadku NIV wpływ ten nie jest wyraźnie

zaznaczony. Może to wynikać z przecieku mieszaniny oddechowej, który jest znacznie wyższy w NIV niż podczas MV. Frakcja przecieku gazów podczas NIV NAVA heliox w obu grupach wyniosła średnio 87,5%, a więc dość duża część mieszaniny oddechowej przedostawała się poza maskę twarzową. Mimo, że heliox jest gazem o mniejszej gęstości i szybszym przepływie przez obwód oddechowy w porównaniu do powietrza, przeciek w obu fazach badania nie różnił się istotnie. Pokazuje to, że rodzaj mieszaniny oddechowej nie ma wpływu na frakcję przecieku. Pomimo tak dużej nieszczelności maski, wentylacja była efektywna, o czym świadczy prawidłowa gazometria podczas wszystkich faz badania. Beck i wsp. wykazali, że podczas wentylacji NIV NAVA przeciek sięgający nawet 90% umożliwia odpowiednią synchronizację oddechu i podaż oddechów o adekwatnym PIP u noworodków z małą urodzeniową masą ciała(125,182).

Heliox z uwagi na poprawę mieszania gazów w pęcherzykach płucnych oraz wysoki współczynnik dyfuzji dwutlenku węgla może mieć wpływ na równowagę kwasowo-zasadową. W badaniach nad MV z helioxem niejednokrotnie potwierdzano skuteczność mieszaniny helu i tlenu w redukowaniu retencji CO₂. Migliori wykazał spadek pCO₂ podczas MV z helioxem, a w fazie NIV pCO₂ pozostało bez zmian mimo pogorszenia SpO₂ i TcPO₂(133). Wise obserwował obniżenie pCO₂ podczas SIMV i HFOV już po godzinie podaży helioxu, efekt narastał wraz z czasem trwania terapii, najniższe pCO₂ zanotowano po 6 godzinach, a po 12 godzinie dochodziło do stabilizacji poziomu pCO₂(116). Co ciekawe, podaje się, że spadek pCO₂ był istotny statystycznie nawet u noworodków z FiO₂=0,9, a więc otrzymujących 10% heliox. W dotychczasowych badaniach nad wykorzystaniem helioxu podczas wentylacji mechanicznej, prowadzonych w Klinice Neonatologii, obserwowano nieistotny statystycznie spadek pCO₂ (111,124,134).

Wpływ wentylacji nieinwazyjnej helioxem na retencję dwutlenku węgla był również badany. Li obserwował spadek pCO₂ po włączeniu wentylacji helioxem, jednak nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą badaną, a grupą kontrolną(125). Podobnie u Colnaghi nCPAP z helioxem nie powodował obniżenia pCO₂(126). W pracy Dani i wsp. stwierdzono istotne statystycznie obniżenie pCO₂, natomiast dopiero po 24 godzinach podaży helioxu(127). W metaanalizie Li obejmującej powyższe badania wykazano istotny spadek pCO₂ u noworodków wentylowanych helioxem(168). Martinon-Torres opisywał również spadek pCO₂ u pacjentów z zapaleniem oskrzelików proporcjonalny do czasu trwania wsparcia oddechu

nCPAP z helioxem (po godzinie spadek o 9 mm Hg względem wartości początkowej, a po 48 godzinach spadek o 25 mm Hg)(139). W badaniu stanowiącym podstawę niniejszego opracowania nie obserwowano różnic istotnych statystycznie w $p\text{CO}_2$ pomiędzy okresami badania. Schemat badania obejmował 3 godzinną podaż helioxu, co mogło być czasem zbyt krótkim, aby ujawnił się wpływ helioxu na $p\text{CO}_2$.

Według wiedzy autorki badanie to jako jedyne ocenia wpływ wentylacji helioxem na utlenowanie mózgowe. Podczas wsparcia oddechu z zastosowaniem mieszaniny helu i tlenu zmiany w sygnale NIRS mogą dostarczyć informacji na temat delikatnej równowagi pomiędzy dostarczaniem i zużyciem tlenu w ośrodkowym układzie nerwowym(183). Wsparcie oddechu, zapewniające prawidłową wymianę gazową, może mieć wpływ na funkcję OUN(184). Wykazano związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy epizodami hipoksemii oraz uszkodzeniem mózgu u wcześniaków(185). Analiza kohorty EPIPAGE wykazała, że jedynie 1/3 skrajnych wcześniaków nie rozwinię deficytów neurorozwojowych(186). Zmiana postępowania na wczesnym etapie rozwoju noworodka może ograniczyć uszkodzenie mózgu.

NIRS jest cennym narzędziem do rozszerzonego monitorowania wcześniaków wymagających intensywnej terapii, potencjalnie pomocnym w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia. Podczas trwania badania odczyt StO_2 dostępny był dla personelu medycznego, ale nie wpływał na postępowanie z noworodkiem. Średnie wartości StO_2 mieściły się bliżej górnej granicy normy dla wcześniaków. Po włączeniu helioxu obserwowano utrzymywanie się StO_2 na stałym poziomie, a po odstawieniu podobnie jak w przypadku SpO_2 zauważalny jest wyraźny spadek StO_2 bez istotności statystycznej (Ryc. 13-15.).

Niewielki spadek SpO_2 i StO_2 po zaprzestaniu podaży helioxu zwraca uwagę na zagadnienie optymalnego czasu trwania wentylacji helioxem. Badania prowadzone w poznańskim ośrodku wykazały, że po wstępnej poprawie utlenowania i wybranych parametrów funkcji płuc w ciągu godziny wentylacji mechanicznej helioxem, powrót do mieszaniny standardowej wiązał się z ponownym pogorszeniem ww. funkcji oddechowych(124,134). W badaniu Colnaghi 12-godzinny czas wentylacji nieinwazyjnej mieszaniną helu i tlenu był wystarczający do istotnego zmniejszenia ryzyka niepowodzenia wentylacji nieinwazyjnej, ale bez wpływu na parametry utlenowania. W badaniu Dani czas trwania terapii był dwukrotnie dłuższy. Mimo, że nie wykazano zmniejszenia niepowodzeń ekstubacji po wentylacji helioxem, MAP oraz $p\text{CO}_2$ po

24 godzinach leczenia helioxem były niższe niż w grupie kontrolnej. W przedstawionym badaniu efekt względem EaDI obserwowano już po 15 minutach wentylacji nieinwazyjnej helioxem, wpływ na SpO₂ ujawnił się po godzinie wentylacji, natomiast po odstawieniu mieszaniny helu i tlenu SpO₂ spadało, a EaDI wzrastało. Parametry te nie wracały jednak do wartości sprzed interwencji. Minimalny czas skutecznej terapii helioxem noworodka pozostaje nieznany i prawdopodobnie jest on zależy od choroby zasadniczej i indywidualnego stanu każdego pacjenta. Wyzwaniem w kolejnych badaniach będzie określenie parametrów progowych dla zakończenia terapii helioxem bez ryzyka ponownego pogorszenia.

Postuluje się, że terapia ta może być „pomostem” do przeprowadzenia pacjenta przez okres największego nasilenia objawów niewydolności oddechowej(169). W grupie noworodków urodzonych przedwcześnie takim czasem są pierwsze godziny po urodzeniu. W ZZO kwasica oddechowa przyczynia się do skurczu naczyń płucnych, co wtórnie upośledza funkcję niedojrzałego nabłonka oddechowego. W efekcie dochodzi do przesieku bogatobiałkowego płynu do światła pęcherzyków płucnych, co dodatkowo pogłębia niedodmę – stąd historyczne określenie ZZO jako „zespołu błon szklistych”(12). Odpowiednie wsparcie oddechu może zapewnić wymianę gazową i stabilizację stanu ogólnego.

Rekomendowany wczesny nCPAP może być niewystarczający u ponad 50% noworodków urodzonych poniżej 30 tygodnia ciąży. Przegląd systematyczny Cochrane wykazał, że wczesne zastosowanie NIPPV przewyższa nCPAP pod względem zmniejszenia konieczności intubacji u wcześniaków z ZZO(23). Dodatek helioxu, mieszaniny oddechowej o wysokim profilu bezpieczeństwa, poprawiającej mechanikę oddychania i wymianę gazową, mógłby zaważyć o powodzeniu nieinwazyjnej wentylacji u wcześniaka z niewydolnością oddechową. Colnaghi i wsp. udowodnili skuteczność nCPAPu z helioxem w zapobieganiu niepowodzeniu wentylacji nieinwazyjnej u noworodków urodzonych przedwcześnie z ZZO(187). Ponadto badanie to wykazało, że u pacjentów otrzymujących heliox rzadziej podawano surfaktant (11.1% vs 43.5% pacjentów; P = 0,021). Jednocześnie Colnaghi nie udowodniła korzyści ze stosowania helioxu w zakresie poprawy parametrów takich jak: SpO₂, FiO₂, pH, pO₂, pCO₂.

W grupie 1 badania stanowiącego przedmiot rozprawy jedynie 2 pacjentów wymagała intubacji. Grupa ta ma zbliżony profil do pacjentów zakwalifikowanych do badania Colnaghi – średni wiek ciążowy jest zbliżony (30,9 vs 31,5 t.c.), są to też noworodki w pierwszych godzinach po urodzeniu, ze średniego stopnia nasileniem ZZO. Zebrane obserwacje zachęcają

do kolejnych badań nad wpływem helioxu na skuteczność wentylacji nieinwazyjnej oraz przebieg niewydolności oddechowej u wcześniaków.

Okresem nasilonych objawów niewydolności oddechowej może być też czas po rozintubowaniu noworodka przewlekłe zależnego od wentylacji mechanicznej. U pacjenta długotrwale wentylowanego z towarzyszącą BPD opór w drogach oddechowych jest wysoki (18). Zwiększa się tendencja do powstawania tzw. „pułapki powietrznej”, gdy powietrze dociera do oskrzelików końcowych, ale napotyka trudność w ich opuszczeniu w trakcie wydechu(188). Optymalizacja nieinwazyjnego wsparcia oddechu po ekstubacji może mieć decydujący wpływ na odzwyczajanie pacjenta od respiratora.

Zastosowanie helioxu u pacjentów w tym szczególnym momencie może nieść ze sobą korzyści wynikające z unikalnych właściwości fizykochemicznych tej mieszaniny. Wykazano, że wentylacja helioxem ogranicza zjawisko „pułapki powietrznej”, zmniejszając nadmierne rozdęcie płuc spowodowane obturacją dolnych dróg oddechowych(189). U pacjentów ze zwiększonym oporem w drogach oddechowych, podczas terapii helioxem dochodzi do obniżenia liczby Reynoldsa, co zwiększa szanse na pojawienie się korzystnego przepływu laminarnego(190). Ponadto, heliox stosowano z powodzeniem w poekstubacyjnym podgłośniowym zwężeniu krtani(34).

Dani i wsp. badali wpływ wentylacji nieinwazyjnej helioxem na powodzenie ekstubacji noworodków. W grupie badanej odsetek niepowodzeń wyniósł 33%, a w grupie kontrolnej 50%, jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie ($p=0,249$). Dane z piśmiennictwa wykazują wysoki odsetek nieudanych ekstubacji u skrajnie niedojrzałych wcześniaków, sięgający nawet 50%(191). Pacjenci z grupy 2 niniejszego badania mają zbliżony wiek ciążowy do raportowanego w badaniu Dani (26,5 vs 25,6 t.c.), ale różnią się dobą ekstubacji – u Dani jest to 6-8 dzień życia, natomiast w badaniu przeprowadzonym w Klinice Neonatologii UMP średnio 23 doba po urodzeniu. Jedynie u 2 pacjentów zaobserwowano nieskuteczność metody wentylacji NIV NAVA heliox w postaci konieczności ponownej intubacji po zakończeniu protokołu, co daje około 18-procentowy odsetek niepowodzeń ekstubacji. Chociaż grupa pacjentów jest nieliczna ($n= 11$), wyniki są obiecujące i uzasadniają dalsze badania w tym zakresie.

Porównywane powyżej badania różniły się sposobem nieinwazyjnego wspomagania oddychania - u Dani zastosowano zmiennoprzepływowy nCPAP lub BiPAP z urządzenia Infant Flow, a tu NIPPV regulowany aktywnością bioelektryczną przepony. Metaanaliza Cochrane z 2017 roku wykazała, że NIPPV skuteczniej niż CPAP zmniejsza odsetek niepowodzeń ekstubacji oraz konieczności reintubacji w ciągu 2 do 7 dni od rozintubowania(25). Nie udowodniono jednak jej korzystnego wpływu na śmiertelność wśród wcześniaków lub na rozwój przewlekłej choroby płuc. Postuluje się, że okresowy wzrost ciśnienia powyżej PEEP zwiększa MAP, co efektywniej niż CPAP rekrutuje pęcherzyki płucne i poprawia FRC(24). Metaanaliza sugeruje również, że synchronizacja pracy respiratora z oddechem pacjenta może być istotna w celu efektywnego wsparcia oddechu po zakończeniu wentylacji mechanicznej. Stosowanie helioxu w połączeniu z synchronizowaną wentylacją może mieć potencjalnie synergistyczny efekt.

Efekty stosowania helioxu w połączeniu z NIPPV na odzwyczajanie od wentylacji opisywali Li i wsp(125). Wykazali oni istotne skrócenie czasu prowadzenia wsparcia oddechu metodą NIPPV z zastosowaniem helioxu względem grupy otrzymującej mieszaninę standardową (39.3 vs 57.8 [h], $p=0,02$). Średni wiek ciążowy pacjentów włączonych do badania wyniósł 34 t.c. a więc byli to pacjenci z tzw. grupy „late preterm”. Istnieje potrzeba dalszych badań dotyczących tego zagadnienia prowadzonych w grupie bardziej niedojrzałych noworodków.

Niniejsze badanie to zgodnie z dostępną wiedzą pierwsze doniesienie na temat wentylacji nieinwazyjnej NAVA z wykorzystaniem helioxu u noworodków urodzonych przedwcześnie.

W trakcie wentylacji nieinwazyjnej pacjent posiada zwykle własny napęd oddechowy, co sprawia, że podawane przez respirator objętości oddechowe mogą w sposób losowy nakładać się na spontaniczny wdech lub wydech pacjenta. Najnowsze badania wskazują na to, że ta tzw. asynchronia może być mocno wyrażona w populacji wcześniaków otrzymujących wsparcie oddechu metodą NIPPV. Podczas niesynchronizowanej NIPPV (nsNIPPV) wykazano, że aż 70% wdechów i wydechów podawana jest asynchronicznie(181). Konieczność ścisłego przylegania maski nosowej lub kaniul do twarzy noworodka może powodować dyskomfort i niepokój ruchowy, zwiększając ryzyko uszkodzenia przylegających tkanek miękkich. Może to stanowić dodatkowy bodziec bólowy i przyczyniać się do jeszcze większego niepokoju, tachypnoe i narastania problemu asynchronii.

Ból i stres mogą wpływać negatywnie na rozwój ośrodkowego układu nerwowego u wcześniaka(192). Podczas stosowania nsNIPPV może wzrastać użycie leków sedatywnych, co z uwagi na działania niepożądane potencjalnie jest zjawiskiem niekorzystnym(193). Udokumentowano również znaczące wahania ciśnienia tętniczego oraz wewnątrzczaszkowego u pacjentów prezentujących niepokój podczas wspomagania oddechu(194). Co więcej, w przypadku NIPPV podawanej z respiratora dochodzi do wzrostu ciśnienia podczas aktywnego wydechu pacjenta, co może wiązać się z barotraumą i wzrostem ryzyka zespołów uciskania powietrza(24).

Inną konsekwencją niesynchronizowanej NIV jest rozdęcie żołądka związane z przedostawaniem się powietrza pod ciśnieniem nie tylko do dróg oddechowych, ale również do przewodu pokarmowego. Z badań na modelu zwierzęcym wynika, że przyczyną jest odruchowy skurcz mięśnia tarczowo-nalewkowego, zwężającego szparę głośni w odpowiedzi na podaż powietrza pod wysokim ciśnieniem(195). Co najważniejsze, brak synchronizacji może doprowadzić do niepowodzenia wentylacji nieinwazyjnej i konieczności intensyfikacji wsparcia oddechu w postaci intubacji dotchawiczej. Zgodnie z wspomnianą wcześniej metaanalizą Cochrane około 30% noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała, które otrzymywały wsparcie oddechu metodą NIPPV, musiało być ostatecznie zaintubowane. Zarówno synchronizacja jak i zastosowanie helioxu mogą przyczynić się do redukcji tego odsetka.

Liczne doniesienia wskazują na korzyści płynące z synchronizacji podczas NIPPV. W jednym z badań wykazano, że noworodki przypisane do sNIPPV były znacznie rzadziej intubowane i miały mniejszą częstość występowania BPD w porównaniu do tych otrzymujących jedynie CPAP(196). W kolejnym opracowaniu sNIPPV, w porównaniu z wentylacją HFNC, wiązała się ze zmniejszeniem pracy oddechowej oraz asynchronii piersiowo-brzuszej u wcześniaków bezpośrednio po ekstubacji(197). Podczas sNIPPV u wcześniaków z zespołem zaburzeń oddychania wymiana gazowa była również lepsza niż w przypadku nCPAP(187). sNIPPV cechowała się również zwiększoną objętością oddechową i wentylacją minutową w porównaniu z nCPAPem(188).

Wentylacja regulowana czynnością przepony wydaje się być obecnie najbardziej precyzyjnym sposobem synchronizacji oddechu noworodka podczas wentylacji nieinwazyjnej. Stosowanie NIV NAVA może przynieść liczne korzyści. Na modelu zwierzęcym wykazano, że wentylacja NAVA zapobiega uszkodzeniu przepony związanemu z asynchronicznym wsparciem oddechu(34). Badanie randomizowane nad wentylacją mechaniczną regulowaną aktywnością bioelektryczną przepony ujawniło istotnie niższą WOB niż w przypadku SIMV(198). W porównaniu do nsNIPPV, w trakcie NIV NAVA u 80 wcześniaków obserwowano istotny spadek PIP oraz FiO₂, a także prawie o połowę mniejszą częstotliwość desaturacji(199).

Badano również skuteczność wentylacji NIV NAVA po ekstubacji. W niedawno opublikowanym badaniu wykazano przewagę tej metody nad NIPPV w zapobieganiu niepowodzenia ekstubacji noworodków urodzonych przedwcześnie (92% vs 69%; $p = 0,14$). Noworodki rozintubowane i podłączone do NIV NAVA pozostawały ekstubowane dłużej (mediana 18 vs. 4 dni, $p = 0,02$) i obserwowano u nich niższe PIP niż u noworodków poddanych nsNIPPV w ciągu pierwszych 3 dni po ekstubacji(200). W badaniu o podobnej metodologii NIV NAVA skuteczniej zapobiegała reintubacji niż nCPAP (11.7 vs 50 % reintubacji, $p < 0.02$)(201). W innym opracowaniu wykazano, że wartości EaDI max były znacznie niższe u wcześniaków wentylowanych w trybie NIV NAVA w porównaniu do nCPAP (30). W przypadku występowania wzmożonego wysiłku oddechowego i pracy oddechowej wartości EaDI szczytowego będą wysokie (48). Niższy woltaż EaDI podczas NIV-NAVA w porównaniu do nCPAP wskazuje na odciążenie „mięśni oddechowych” - jest pośrednim dowodem na redukcję pracy oddechowej(30).

W nielicznych dotychczas badaniach oceniano wpływ podaży helioxu na pracę oddechową. W pracy Wolfson i wsp. niemowlęta z BPD poddawane wentylacji helioxem za pomocą maski twarzowej reagowały zmniejszeniem pracy oddechowej (WOB) względem wartości początkowej(129). Spadek WOB wykazano również podczas wentylacji mechanicznej z helioxem(133) oraz podczas terapii HFNC mieszaniną helu i tlenu(142). Niniejsze badanie potwierdza te obserwacje wykorzystując nową metodologię - po 60 minutach od włączenia helioxu wartości wszystkich parametrów aktywności elektrycznej przepony (tj. EaDI mean, max oraz min) uległy istotnemu obniżeniu. EaDI średnie istotnie zmalało już po 15 minutach podaży helioxu.

EaDI min to wartość odzwierciedlająca toniczny skurcz przepony, który zapobiega zapadaniu się pęcherzyków płucnych podczas wydechu(30). Po godzinnej terapii helioxem jej wartość zmniejszyła się prawie dwukrotnie w porównaniu do początku badania ($p = 0,02$). EaDI mean po godzinnej podaży helioxu zmniejszyło się o 40% ($p = 0,0003$), a EaDI max o jedną trzecią ($p = 0,0015$). EaDI max opisuje maksymalny wysiłek wdechowy przepony, odpowiadający za głębokość oraz czas trwania oddechu(30). Spadek woltażu EaDI podczas wentylacji helioxem pokazuje, że zmiana mieszaniny oddechowej podczas wentylacji NIV NAVA powoduje poprawę mechaniki oddychania, dzięki czemu na zasadzie sprzężenia zwrotnego napięcie przepony konieczne do zapewnienia skutecznej wentylacji spada. W świetle badań na modelu zwierzęcym można przypuszczać, że obciążenie przepony wyrażone wysokim woltażem EaDI max wiąże się z uszkodzeniem jej sarkomerów(189). Niższe EaDI może więc świadczyć o tym, że tryb wentylacji NIV NAVA z użyciem helioxu ma potencjalnie wpływ ochronny na przeponę.

W analizie dotyczącej całej grupy zaobserwowano różnice istotne statystycznie pomiędzy wszystkimi punktami czasowymi badania a stanem wyjściowym. Efekt ten jest widoczny w grupie 1, a więc wcześniaków w pierwszych dobach życia z nieznacznym nasileniem niewydolności oddechowej, ale już nie w grupie 2, w której u wszystkich pacjentów rozpoznano BPD. Może to wskazywać na zależność efektów helioxu od rodzaju patologii układu oddechowego. Średni woltaż wszystkich parametrów EaDI był prawie dwukrotnie wyższy w grupie 2 niż w grupie 1, co pokazuje, że pacjenci w grupie 2 mieli większy wysiłek oddechowy. EaDI max w 60. i 180. minucie badania różniło się istotnie od wartości wyjściowej jedynie w analizie całościowej. W podgrupach obserwowano spadek EaDI po włączeniu helioxu, ale różnice nie były istotne statystycznie, co może być związane z relatywnie małą liczebnością grup.

Co istotne, po odstawieniu helioxu EaDI ponownie zaczynało wzrastać. Pogorszenie wykładników wymiany gazowej i parametrów wentylacji obserwowane jest często zaraz po odłączeniu mieszaniny helu i tlenu. Tu po powrocie do wentylacji mieszaniną standardową EaDI wzrastało, ale nie osiągało wartości sprzed interwencji, co wskazuje na częściowe utrzymanie efektu helioxu po zakończeniu terapii. Pozostaje pytanie czy przedłużenie terapii helioxem powyżej 3 godzin poprawiłoby kliniczne efekty terapii. Zastosowanie wentylacji NIV NAVA heliox w czasie największego nasilenia niewydolności oddechowej, a więc zaraz po urodzeniu albo zaraz po ekstubacji, może być szczególnie korzystne. Wydaje się, że dzięki

korzystnemu wpływowi mieszaniny helu i tlenu na mechanikę oddychania można by zapobiec niepowodzeniom wentylacji nieinwazyjnej oraz niepowodzeniom ekstubacji.

Uzyskane wyniki wskazują na znaczący potencjał kliniczny wentylacji nieinwazyjnej regulowanej czynnością elektryczną przepony z wykorzystaniem helioxu u wcześniaków. Konieczne są jednak dalsze badania w celu ustalenia, czy heliox może skrócić czas stosowania wentylacji nieinwazyjnej, zmniejszyć ryzyko jej niepowodzenia oraz wpływać na częstość występowania powikłań wcześniactwa takich jak BPD.

7. Wnioski

1. Wentylacja nieinwazyjna helioxem powoduje istotne i szybkie obniżenie aktywności bioelektrycznej przepony, co wskazuje na zmniejszenie pracy oddechowej wcześniaków poddanych terapii.
2. Zmiany w zakresie pozostałych parametrów czynności oddechowej pomimo obserwowanych trendów nie były istotne statystycznie.
3. Utlenowanie mózgowe wcześniaków wentylowanych nieinwazyjnie helioxem jest stabilne i porównywalne z wartościami obserwowanymi podczas stosowania standardowej mieszaniny gazów.
4. Wentylacja nieinwazyjna regulowana czynnością elektryczną przepony z wykorzystaniem mieszaniny tlenu i helu jest dobrze tolerowana i bezpieczna dla niedojrzałych noworodków.

8. Streszczenie w języku polskim

Wprowadzenie

Zastosowanie mieszaniny helu z tlenem (helioxu) jako gazu oddechowego może być korzystne ze względu na jego unikalne właściwości fizyczne, takie jak niska gęstość i wysoki współczynnik dyfuzji CO₂. W dotychczasowych badaniach u noworodków z niewydolnością oddechową wentylacja konwencjonalna helioxem wiązała się z poprawą utlenowania i wybranych parametrów oddechowych. Zastosowanie helioxu może zwiększyć skuteczność nosowej przerywanej wentylacji dodatnim ciśnieniem (NIPPV), jednak wiedza na temat skutków takiej terapii u noworodków jest ograniczona. Zastosowanie wentylacji regulowanej czynnością elektryczną przepony (NAVA) pozwala na synchronizację wsparcia oddechu i ocenę aktywności elektrycznej przepony (EaDI) u wcześniaków z niewydolnością oddechową.

Cel

Ocena wpływu wentylacji nieinwazyjnej z wykorzystaniem helioxu na wykładniki funkcji oddechowej, aktywność bioelektryczną przepony, utlenowanie mózgowe oraz wybrane parametry życiowe u wcześniaków z niewydolnością oddechową.

Metoda

Do badania zakwalifikowano 23 noworodki w wieku ciążowym ≤ 32 tygodni ciąży (GA). Do grupy 1 (n=12) włączano noworodki <72 godziny życia, wentylowane nieinwazyjnie z zapotrzebowaniem na tlen w granicach 25-40%. Do grupy 2 (n=11) kwalifikowano pacjentów wentylowanych mechanicznie z co najmniej 1 niepowodzeniem ekstubacji, gotowych do ponownej próby rozintubowania zgodnie z przyjętymi kryteriami. Na początku badania noworodki przełączano na nieinwazyjną wentylację NAVA (NIV-NAVA) oraz wentylowano mieszaniną standardową (powietrze z tlenem). Na 3 godziny wprowadzano heliox, po czym powracano do mieszaniny standardowej na kolejne 3 godziny, zachowując podczas badania stały poziom NAVA oraz wysycenie hemoglobiny tlenem mierzone za pomocą pulsoksymetrii (SpO₂) w zakresie 90-95%. Monitorowane parametry obejmowały tętno (HR), SpO₂ oraz utlenowanie mózgowe (StO₂). Rejestrowano również wybrane parametry wentylacji (PIP, PEEP, MAP, frakcję przecieku, FiO₂) oraz aktywność elektryczną przepony (EaDI średnia, minimalna i maksymalna). Badanie gazometryczne wykonywano w każdym okresie badania.

Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem testu ANOVA Friedmana oraz analizy wariancji z powtarzanymi pomiarami jednoczynnikowymi.

Wyniki

Średni wiek ciążowy pacjentów wynosił 29 tygodni, a średnia masa urodzeniowa 1396g. Stan kliniczny pacjentów był stabilny podczas badania, parametry HR, SpO₂ i równowagi kwasowo-zasadowej były w zakresie normy. StO₂ i parametry oddechowe nie różniły się znacząco między kolejnymi fazami badania. Zaobserwowano trend w kierunku zmniejszania częstości oddechów po 60 minutach helioxu (53 vs 47 oddechów na minutę), jednak bez istotności statystycznej. Po 15 minutach wentylacji NIV NAVA z helioxem EaDI średnie było znacznie niższe niż na początku badania (3,4 vs 4,8 μ V, $p = 0,0003$). Wszystkie parametry EaDI (minimalna, maksymalna oraz średnia) zmniejszyły się znacząco 60 minut po wprowadzeniu helioxu w porównaniu do wartości wyjściowej (EaDI minimalne 1,3 vs 2,5 μ V, $p = 0,02$; EaDI maksymalne 5,2 vs 8 μ V, $p = 0,0015$; EaDI średnie 2,9 vs 4,8 μ V, $p = 0,0003$). Średnie i maksymalne EaDI były również niższe po 180 minutach helioxu niż na początku (średnie EaDI 3,2 vs 4,8 μ V, $p = 0,0003$ i EaDI maksymalne 5,6 vs 8 μ V, $p = 0,0015$).

Wnioski

Według dostępnej wiedzy jest to pierwsze badanie dotyczące zastosowania helioxu w NIV NAVA u noworodka urodzonego przedwcześnie. Wentylacja nieinwazyjna helioxem powoduje istotne i szybkie obniżenie aktywności bioelektrycznej przepony, co wskazuje na zmniejszenie pracy oddechowej wcześniaków poddanych terapii. Zmiany w zakresie pozostałych parametrów czynności oddechowej, pomimo obserwowanych trendów, nie były istotne statystycznie. Utlenowanie mózgu wcześniaków wentylowanych nieinwazyjnie helioxem było stabilne i porównywalne z wartościami obserwowanymi podczas stosowania standardowej mieszaniny gazów. Wentylacja nieinwazyjna regulowana czynnością elektryczną przepony z wykorzystaniem mieszaniny tlenu i helu jest dobrze tolerowana i bezpieczna dla niedojrzałych noworodków.

9. Streszczenie w języku angielskim

Background

The use of a mixture of helium with oxygen (heliox) as a breathing gas may be beneficial due to its unique physical properties, such as low density and high CO₂ diffusion coefficient. In previous studies in neonates with respiratory failure, conventional ventilation with heliox was associated with improved oxygenation and selected respiratory parameters. The use of heliox may increase the effectiveness of intermittent nasal positive pressure ventilation (NIPPV), but knowledge about the effects of such therapy on newborns is limited. The use of neutrally adjusted ventilatory assist (NAVA) allows synchronization and assessment of electrical activity of the diaphragm (EaDI) in premature babies with respiratory failure.

Aim

Assessment of the impact of non-invasive ventilation with heliox on respiratory function, diaphragm bioelectrical activity, cerebral oxygenation and selected vital signs in premature neonates with respiratory failure.

Method

23 neonates ≤ 32 weeks gestational age (GA) were enrolled in the study. Patients were eligible for inclusion when ventilated due to respiratory failure, and in group 1 (n=12) on NIV as primary modality with FiO₂ 0.25-0.4 in the first 72 hours of life, or in group 2 (n=11) patients mechanically ventilated deemed ready to extubate according to the given criteria. Newborns were put on NIV-NAVA and standard breathing gas (air-oxygen) at baseline. Heliox was introduced for 3 hours, followed by 3 hours of air-oxygen. NAVA level was kept constant and pulse oximeter oxygen saturation (SpO₂) kept in range of 90-95%. Recorded parameters included heart rate (HR), SpO₂ and cerebral tissue oxygenation (StO₂). Selected ventilation parameters (PIP, PEEP, MAP, NIV leakage, FiO₂), as well as electrical activity of the diaphragm (EaDI mean, minimum and maximum) were also acquired. Blood gas analysis was performed in each period of the study. Statistical analysis was completed with ANOVA Friedman's test and single-factor repeated-measures analysis of variance.

Results

Mean GA was 29 weeks and mean birth weight was 1396 g. Patients' clinical condition was stable during the study: HR, SpO₂ and blood gas parameters were in the normal range. StO₂ and selected respiratory parameters did not differ significantly between the study periods. A trend towards decreased respiratory rate after 60 minutes of heliox (53 vs 47 breaths per minute) was observed, but did not reach the statistical significance. After 15 minutes of heliox EaDI mean was significantly lower than at baseline (3.4 vs 4.8 μ V, $p=0.0003$). All EaDI measures (min, max and mean) decreased significantly 60 minutes after heliox introduction as compared to the baseline (EaDI min 1.3 vs 2.5 μ V, $p=0.02$; EaDI max 5.2 vs 8 μ V, $p=0.0015$; EaDI mean 2.9 vs 4.8 μ V, $p=0.0003$). EaDI mean and max were also lower after 180 minutes of heliox application than at baseline (EaDI mean 3.2 vs 4.8 μ V, $p=0.0003$ and EaDI max 5.6 vs 8 μ V, $p=0.0015$).

Conclusion

According to our knowledge, this is the first study on the use of NIV-NAVA heliox application in the premature infant. Non-invasive heliox ventilation causes a significant and rapid reduction of the electric activity of the diaphragm, which indicates the reduction in work of breathing in newborns undergoing therapy. Changes in other respiratory parameters, despite the observed trends, were not statistically significant. Cerebral oxygenation of neonates ventilated with heliox was stable and comparable to values observed when standard gas mixture was administered. Neurally adjusted non-invasive ventilation with use of helium-oxygen mixture proves to be well tolerated and safe for premature newborns.

10. Piśmiennictwo

1. Philip AGS. The Evolution of Neonatology. *Pediatric Research*. 2005 Oct;58(4):799–815.
2. Jobe A. Mechanisms of Lung Injury and Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal of Perinatology*. 2016 Sep 7;33(11):1076–8.
3. Jobe A. The new bronchopulmonary dysplasia. Vol. 23, *Current Opinion in Pediatrics*. 2011. p. 167–72.
4. Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W i wsp. Early CPAP versus Surfactant in Extremely Preterm Infants. *New England Journal of Medicine*. 2010 May 27;362(21):1970–9.
5. Lemyre B, Laughon M, Bose C, Davis PG. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 Dec 15;12
6. Bhandari V, Finer NN, Ehrenkranz RA, Saha S i wsp. Synchronized Nasal Intermittent Positive-Pressure Ventilation and Neonatal Outcomes. *Pediatrics*. 2009 Aug 1;124(2):517–26.
7. Derwall M, Coburn M, Rex S, Hein M i wsp. Xenon: recent developments and future perspectives. *Minerva anesthesiologica* 75(1–2):37–45.
8. Nespoli F, Redaelli S, Ruggeri L, Fumagalli F i wsp. A complete review of preclinical and clinical uses of the noble gas argon: Evidence of safety and protection. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2019;22(2):122.
9. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M i wsp. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update. *Neonatology*. 2019;115(4):432–50.
10. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S i wsp. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443–56.
11. [https://public.vtoxfor.org/data-and-reports/vlbw-database\(data wejŚcia: 23-02-2020\)](https://public.vtoxfor.org/data-and-reports/vlbw-database(data%20wej%C5%9Bcia:23-02-2020))
12. Nkadi PO, Merritt TA, Pillers D-AM. An overview of pulmonary surfactant in the neonate: Genetics, metabolism, and the role of surfactant in health and disease. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2009 Jun;97(2):95–101.
13. Barkhuff WD, Soll RF. Novel Surfactant Administration Techniques: Will They Change Outcome? *Neonatology*. 2019;115(4):411–22.
14. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airway pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003 Apr 22;(2)
15. Schmolzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K i wsp. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013 Oct 17;347(oct17 3)
16. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001 Jun;163(7):1723–9.
17. Davidson LM, Berkelhamer SK. Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes. *Journal of clinical medicine*. 2017 Jan 6;6(1).

18. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC i wsp. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015 Sep 8;314(10):1039–51.
19. Keszler M, Sant'Anna G. Mechanical Ventilation and Bronchopulmonary Dysplasia. *Clinics in Perinatology*. 2015 Dec;42(4):781–96.
20. Laughon MM, Langer JC, Bose CL, Smith PB i wsp. Prediction of Bronchopulmonary Dysplasia by Postnatal Age in Extremely Premature Infants. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011 Jun 15;183(12):1715–22.
21. Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, Keszler M i wsp. Interdisciplinary Care of Children with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *The Journal of pediatrics*. 2017 Feb 1;181:12-28
22. Waitz M, Mense L, Kirpalani H, Lemyre B. Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation for Preterm Neonates. *Clinics in Perinatology*. 2016 Dec;43(4):799–816.
23. Waitz M, Mense L, Kirpalani H, Lemyre B. Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation for Preterm Neonates. *Clinics in Perinatology*. 2016 Dec;43(4):799–816.
24. Bhandari V. Nasal intermittent positive pressure ventilation in the newborn: review of literature and evidence-based guidelines. *Journal of Perinatology*. 2010 Aug 22;30(8):505–12.
25. Lemyre B, Davis PG, de Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017 Feb 1;2
26. Gupta S, Donn SM. Continuous positive airway pressure: Physiology and comparison of devices. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2016 Jun;21(3):204–11.
27. Beck J, Reilly M, Grasselli G, Qui H i wsp. Characterization of neural breathing pattern in spontaneously breathing preterm infants. *Pediatric research*. 2011 Dec;70(6):607–13.
28. Sinderby C, Navalesi P, Beck J, Skrobik Y i wsp. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nature Medicine*. 1999 Dec;5(12):1433–6.
29. Firestone K, Horany BA, de Leon-Belden L, Stein H. Nasal continuous positive airway pressure versus noninvasive NAVA in preterm neonates with apnea of prematurity: a pilot study with a novel approach. *J Perinatol*. 2020;10
30. Stein H, Hall R, Davis K, White DB. Electrical activity of the diaphragm (Edi) values and Edi catheter placement in non-ventilated preterm neonates. *Journal of Perinatology*. 2013 Sep 2;33(9):707–11.
31. Barwing J, Pedroni C, Quintel M, Moerer O. Influence of body position, PEEP and intra-abdominal pressure on the catheter positioning for neurally adjusted ventilatory assist. *Intensive Care Medicine*. 2011 Dec;37(12):2041.
32. Stein H, Firestone K. Application of neurally adjusted ventilatory assist in neonates. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2014 Feb;19(1):60–9.

33. Firestone KS, Beck J, Stein H. Neurally Adjusted Ventilatory Assist for Noninvasive Support in Neonates. *Clinics in Perinatology*. 2016 Dec;43(4):707–24.
34. Gibu CK, Cheng PY, Ward RJ, Castro B. Feasibility and physiological effects of noninvasive neurally adjusted ventilatory assist in preterm infants. *Pediatric Research*. 2017 Oct 1;82(4):650–7.
35. <https://www.smithsonianmag.com/history/how-scientists-discovered-helium-first-alien-element-1868-180970057/> (data wejścia: 14-04-2020)
36. Eichstaedt I. *Księga pierwiastków*. Warszawa: Wiedza Powszechna; 1973. 68–73.
37. <http://pgnig.pl/odolanow/produkty/hel-gazowy-ghe> (data wejścia: 14-04-2020)
38. <https://www.statista.com/statistics/925214/helium-production-worldwide-by-country/> (data wejścia: 14-04-2020)
39. <https://image.shutterstock.com/image-illustration/3d-helium-atom-260nw-49901575.jpg>. (data wejścia: 23-11-2019)
40. Wiley-VCH. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Vol. 23. John Wiley & Sons, Ltd; 2003. 217.
41. Kass JE. Heliox Redux. *Chest*. 2003;123(3):673–6.
42. Hess DR, Fink JB, Venkataraman ST, Kim IK i wsp. The history and physics of heliox. *Respiratory care*. 2006 Jun;51(6):608–12.
43. Szczapa T. Wentylacja z zastosowaniem mieszaniny helowo-tlenowej. *Wentylacja mechaniczna – teoria i praktyka*. 2016, alfa-medica press, s.278
44. KH K. Helium shortage hampers research and industry. *Physics Today*. 60(6):31–2.
45. <https://greek.doctor/pathophysiology-1/43-the-work-of-breathing-abnormalities-of-elastic-resistance-restrictive-disorders/> (data wejścia: 14-04-2020)
46. Smith T, Pinnock C LT. *Podstawy anestezjologii*. Warszawa; 2012. 368–369.
47. Myers TR. Therapeutic gases for neonatal and pediatric respiratory care. *Respiratory care*. 2003;48(4):399–422
48. Myers TR. Use of heliox in children. *Respiratory care*. 2006;51(6):619–31.
49. Papamoschou D. Theoretical validation of the respiratory benefits of helium-oxygen mixtures. *Respir Physiol*. 1(99):183–90.
50. Venkataraman S. Heliox during mechanical ventilation. *Respir Care*. 2006;51(6):632–9.
51. Wigmore T, Stachowski E. A review of the use of heliox in the critically ill. *Critical care and resuscitation : Journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*. 2006;8(1):64–72.
52. Berkenbosch JW, Grueber RE, Graff GR, Tobias JD. Patterns of helium-oxygen (heliox) usage in the critical care environment. *Journal of intensive care medicine*;19(6):335–44.
53. Castelló Muñoz A. [Usefulness of Heliox in the Management of a Serious Airway Obstruction Caused by a Subglottic Hemangioma] - *An Pediatr*. 2007 Jun;67(1):61–4.

54. Dawson S v., Elliott EA. Wave speed limitation on expiratory flow - a unifying concept. *Journal of Applied Physiology Respiratory Environmental and Exercise Physiology*. 1977;43(3):498–515.
55. Goldsmith JP, Karotkin EH, Keszler M, Suresh GK. *Assisted Ventilation of the Neonate: An Evidence-Based Approach to Newborn Respiratory Care: Sixth Edition*. Elsevier Inc.; 2016. 1–500.
56. Gupta VK, Grayck EN, Cheifetz IM. Heliox administration during high-frequency jet ventilation augments carbon dioxide clearance. *Respiratory care*. 2004;49(9):1038–44.
57. Martínón-Torres F, Rodríguez-Nuñez A, Martínón-Sánchez JM. Heliox questions. *Pediatrics*. 2003 Feb;111(2):441–3
58. Katz A, Gentile MA, Craig DM, Quick G i wsp. Heliox improves gas exchange during high-frequency ventilation in a pediatric model of acute lung injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001 Jul 15;164(2):260–4.
59. Jaber S, Fodil R, Carlucci A, Boussarsar M i wsp. Noninvasive ventilation with helium-oxygen in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;161(4 I):1191–200.
60. Oppenheim-Eden A, Cohen Y, Weissman C, Pizov R. The effect of helium on ventilator performance: Study of five ventilators and a bedside pitot tube spirometer. *Chest*. 2001;120(2):582–8.
61. Barthélémy L, Michaud A, Sebert P. [Medical value of a respiratory mixture of oxygen and helium (Heliox)]. *Revue de pneumologie Clinique*. 1993;49(2):92–8.
62. Martinon-Torres F, Rodriguez-Nunez A, Martinon-Sanchez JM, Ball J i wsp. Heliox Questions. *Pediatrics*. 2004;111(2):441–3.
63. Little HJ. How has molecular pharmacology contributed to our understanding of the mechanism(s) of general anesthesia? Vol. 69, *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc.; 1996. p. 37–58.
64. Sasse-Middelhoff H, Heimburg T. Does the Meyer-Overton Correlation Need to be Modified. *Biophysical Journal*. 2015 Jan 27;108(2):544a.
65. Oei GTML, Weber NC, Hollmann MW, Preckel B. Cellular effects of helium in different organs. Vol. 112, *Anesthesiology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2010. p. 1503–10.
66. Singhaus CJ, Touch SM, Greenspan JS, Wolfson MR i wsp. A prototype infant incubator for heliox therapy. Vol. 40, *Biomedical Instrumentation and Technology*. Biomed Instrum Technol; 2006. p. 150–63.
67. Singhaus CJ, Utidjian LH, Akins RE, Miller TL i wsp. Growth and development in a heliox incubator environment: A long-term safety study. *Neonatology*. 2007 Jan;91(1):28–35.
68. Hausenloy DJ, Yellon DM. Preconditioning and postconditioning: Underlying mechanisms and clinical application. Vol. 204, *Atherosclerosis*. 2009. p. 334–41.
69. Weber NC, Schlack W. Inhalational Anaesthetics and Cardioprotection. In: *Modern Anesthetics*. Springer Berlin Heidelberg; 2008. p. 187–207.

70. Huhn R, Heinen A, Weber NC, Hieber S i wsp. Helium-induced late preconditioning in the rat heart in vivo. *British Journal of Anaesthesia*. 2009;102(5):614–9.
71. Coburn M, Maze M, Franks NP. The neuroprotective effects of xenon and helium in an in vitro model of traumatic brain injury. *Critical Care Medicine*. 2008;36(2):588–95.
72. VanDeripe DR. The swelling of mitochondria from nitrogen gas; a possible cause of reperfusion damage. *Medical Hypotheses*. 2004;62(2):294–6.
73. David HN, Haelewyn B, Chazalviel L, Lecocq M i wsp. Post-ischemic helium provides neuroprotection in rats subjected to middle cerebral artery occlusion-induced ischemia by producing hypothermia. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2009 Jun;29(6):1159–65.
74. Huhn R, Heinen A, Weber NC, Hieber S i wsp. Helium-induced late preconditioning in the rat heart in vivo. *British Journal of Anaesthesia*. 2009;102(5):614–9.
75. Lucchinetti E, Wacker J, Maurer C, Keel M i wsp. Helium breathing provides modest antiinflammatory, but no endothelial protection against ischemia-reperfusion injury in humans in vivo. *Anesthesia and Analgesia*. 2009;109(1):101–8.
76. Jassar RK, Vellanki H, Zhu Y, Hesek AM i wsp. High flow nasal heliox improves work of breathing and attenuates lung injury in a newborn porcine lung injury model. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2016;8(4):323–31.
77. Jassar RK, Vellanki H, Zhu Y, Hesek A i wsp. High flow nasal cannula (HFNC) with Heliox decreases diaphragmatic injury in a newborn porcine lung injury model. *Pediatric Pulmonology*. 2014 Dec 1;49(12):1214–22.
78. Beurskens CJ, Aslami H, de Beer FM, Vroom MB i wsp. Heliox Allows for Lower Minute Volume Ventilation in an Animal Model of Ventilator-Induced Lung Injury. *PLoS ONE*. 2013 Oct 18;8(10).
79. Nawab US, Touch SM, Irwin-Sherman T, Blackson TJ i wsp. Heliox attenuates lung inflammation and structural alterations in acute lung injury. *Pediatric Pulmonology*. 2005 Dec;40(6):524–32.
80. Yilmaz S, Daglioglu K, Yildizdas D, Bayram I i wsp. The effectiveness of heliox in acute respiratory distress syndrome. *Annals of Thoracic Medicine*. 2013 Jan;8(1):46–52.
81. Sessler DI. Long-term consequences of anesthetic management. Vol. 111, *Anesthesiology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2009. p. 1–4.
82. Shen M-Y, Huang I-P, Chen W-S, Chang J-T, Lin J-K. Influence of pneumoperitoneum on tumor growth and pattern of intra-abdominal tumor spreading: in vivo study of a murine model. *Hepato-gastroenterology*;55(84):947–51.
83. Jacobi CA, Ordemann J, Halle E, Volk HD i wsp. Impact of laparoscopy with carbon dioxide versus helium on local and systemic inflammation in an animal model of peritonitis. *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques - Part A*. 1999;9(3):305–12.
84. Wong YT, Shah PC, Birkett DH, Brams DM. Peritoneal pH during laparoscopy is dependent on ambient gas environment: Helium and

- nitrous oxide do not cause peritoneal acidosis. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2005 Jan;19(1):60–4.
85. Rosch R, Junge K, Binnebösel M, Mirgartz N i wsp. Improved abdominal wall wound healing by helium pneumoperitoneum. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2006 Dec;20(12):1892–6.
 86. Barach AL. Use of Helium as a New Therapeutic Gas. *Experimental Biology and Medicine*. 1934 Dec 1;32(3):462–4.
 87. Barach AL. The use of helium in the treatment of asthma and obstructive lesions in the larynx and trachea. *Annals of Internal Medicine*. 1935 Dec 1;9(6):739.
 88. Barach AL, Eckman M. The effects of inhalation of helium mixed with oxygen on the mechanics of respiration. *Journal of Clinical Investigation*. 1936 Jan 1;15(1):47–61.
 89. Grape B, Channin E, Tyler JM. The effect of helium and oxygen mixtures on pulmonary resistances in emphysema. *The American review of respiratory disease*. 1960 Jun;81:823–9.
 90. Schiller IW, Loweli FC, Lynch MT, Franklin W. The effect of helium-oxygen mixtures on pulmonary function in asthmatic patients. *Journal of Allergy*. 1955;26(1):11–5.
 91. Ishikawa S, Segal MS. Re-appraisal of helium-oxygen therapy on patients with chronic lung disease. *Annals of allergy*. 1973 Nov;31(11):536–42.
 92. Skrinkas GJ, Hyland RH, Hutcheon MA. Using helium-oxygen mixtures in the management of acute upper airway obstruction. *Canadian Medical Association journal*. 1983 Mar 1;128(5):555–8.
 93. Swidwa DM, Montenegro HD, Goldman MD, Lutchen KR i wsp. Helium-oxygen breathing in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1985;87(6):790–5.
 94. Griscom NT, Wohl MEB. Dimensions of the growing trachea related to age and gender. *American Journal of Roentgenology*. 1986;146(2):233–7.
 95. Berkenbosch JW, Grueber RE, Graff GR, Tobias JD. Patterns of helium-oxygen (Heliox) usage in the critical care environment. Vol. 19, *Journal of Intensive Care Medicine*. J Intensive Care Med; 2004. p. 335–44.
 96. Katz A, Gentile MA, Craig DM, Quick G i wsp. Heliox improves gas exchange during high-frequency ventilation in a pediatric model of acute lung injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001 Jul 15;164(2):260–4.
 97. Katz AL, Gentile MA, Craig DM, Quick G i wsp. Heliox does not affect gas exchange during high-frequency oscillatory ventilation if tidal volume is held constant. *Critical Care Medicine*. 2003 Jul 1;31(7):2006–9.
 98. Siddappa R, Dowhy MS, Rotta AT, Hernan LJ i wsp. Low bias flow oscillation with heliox in oleic acid-induced lung injury. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2005 Jan;6(1):70–5.
 99. Beurskens CJP, Wösten-van Asperen RM, Preckel B, Juffermans NP. The Potential of Heliox as a Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome in Adults and Children: A Descriptive Review. *Respiration*. 2015 Mar 6;89(2):166–74.

100. Grosz AH, Jacobs IN, Cho C, Schears GJ. Use of helium-oxygen mixtures to relieve upper airway obstruction in a pediatric population. *Laryngoscope*. 2001;111(9):1512–4.
101. Moraa I, Sturman N, Mcguire TM, van Driel ML. Heliox for croup in children. Vol. 2018, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2018.
102. Connolly KM, McGuirt WF. Avoiding intubation in the injured subglottis: The role of heliox therapy. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*. 2001;110(8):713–7.
103. Kemper KJ, Izenberg S, Marvin JA, Heimbach DM. Treatment of postextubation stridor in a pediatric patient with burns: The role of heliox. *Journal of Burn Care and Rehabilitation*. 1990;11(4):337–9.
104. Brown L, Sherwin T, Perez JE, Perez DU. Heliox as a Temporizing Measure for Pediatric Foreign Body Aspiration. *Academic Emergency Medicine*. 2002 Apr;9(4):346–7.
105. Deckert J, Deckert L. Vocal cord dysfunction. Vol. 81, *American Family Physician*. American Academy of Family Physicians; 2010. p. 156–9.
106. Slinger C, Slinger R, Vyas A, Haines J i wsp. Heliox for inducible laryngeal obstruction (vocal cord dysfunction): A systematic literature review. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2019 Apr;4(2):255–8.
107. Pragma P. Successful Extubation Using Heliox BiPAP in Two Patients with Postextubation Stridor. *Case Rep Pulmonol*. 2017 Mar 8
108. Vivanco-Allende A, Mayordomo-Colunga J, Coca-Pelaz A, Rey C i wsp. Helmet-delivered heliox-CPAP in severe upper airway obstruction caused by PHACES syndrome. *Pediatric Pulmonology*. 2011 Mar;46(3):306–8.
109. Rehder KJ. Adjunct therapies for refractory status asthmaticus in children. Vol. 62, *Respiratory Care*. American Association for Respiratory Care; 2017. p. 849–65.
110. Liet JM, Ducruet T, Gupta V, Cambonie G. Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants. Vol. 2015, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2015.
111. Szczapa T, Gadzinowski J. Use of heliox in the management of neonates with meconium aspiration syndrome. *Neonatology*. 2011;100(3):265–70.
112. Morgan SE, Vukin K, Mosakowski S, Solano P i wsp. Use of heliox delivered via high-flow nasal cannula to treat an infant with coronavirus-related respiratory infection and severe acute air-flow obstruction. *Respiratory Care*. 2014 Nov 1;59(11):e166–70.
113. Stucki P, Scalfaro P, de Halleux Q, Vermeulen F i wsp. Successful management of severe respiratory failure combining heliox with noninvasive high-frequency percussive ventilation. *Critical Care Medicine*. 2002;30(3):692–4.
114. Henchey K. Use of heliox therapy to relieve acute respiratory distress in an adolescent with cystic fibrosis: a case report. *American journal of critical care : an official publication, American Association of Critical-Care Nurses*. 2003 Nov;12(6):556–7.
115. Barr J, Lushkov G, Starinsky R, Klin B. Heliox therapy for pneumothorax: New indication for an old remedy. *Annals of Emergency Medicine*. 1997;30(2):159–62.

116. Wise AC, Boutin MA, Knodel EM, Proudfoot JA i wsp. Heliox adjunct therapy for neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Respiratory Care*. 2018 Sep 1;63(9):1147.
117. Gentile MA. The role of inhaled nitric oxide and heliox in the management of acute respiratory failure. *Respiratory care clinics of North America*. 2006 Sep;12(3):489–500,
118. Phatak RS, Pairedeau CF, Smith CJ, Pairedeau PW i wsp. Heliox with inhaled nitric oxide: a novel strategy for severe localized interstitial pulmonary emphysema in preterm neonatal ventilation. *Respiratory care*. 2008 Dec;53(12):1731–8.
119. Siobal MS. Combining heliox and inhaled nitric oxide as rescue treatment for pulmonary interstitial emphysema. Vol. 54, *Respiratory Care*. *Respir Care*; 2009. p. 976–7.
120. Barr J, Eshel G, Chen-Levy Z, Lahat E. Heliox use in the treatment of acute hyperammonemia. *Journal of Child Neurology*. 2001;16(6):456–8.
121. Dailey PA, Harwood R, Walsh K, Fink JB i wsp. Aerosol delivery through adult high flow nasal cannula with heliox and oxygen. *Respiratory Care*. 2017;62(9):1186–92.
122. Ari A, Harwood R, Sheard M, Dailey P i wsp. In vitro comparison of heliox and oxygen in aerosol delivery using pediatric high flow nasal cannula. *Pediatric Pulmonology*. 2011 Aug;46(8):795–801.
123. Elleau C, Galperine RI, Guenard H, Demarquez JL. Helium-oxygen mixture in respiratory distress syndrome: A double-blind study. *The Journal of Pediatrics*. 1993;122(1):132–6.
124. Szczapa T, Gadzinowski J, Moczko J. [Heliox augmented mechanical ventilation in the treatment of premature infants with respiratory distress syndrome]. *Ginekologia polska*. 2014 Dec;85(12):939–43.
125. Li X, Shen J, Zhao J, Tang S, Shi Y. Nasal intermittent positive pressure ventilation with heliox in premature infants with respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *Indian Pediatrics*. 2014;51(11):900–2.
126. Colnaghi M, Pierro M, Migliori C, Ciralli F i wsp. Nasal Continuous Positive Airway Pressure With Heliox in Preterm Infants With Respiratory Distress Syndrome. *PEDIATRICS*. 2012 Feb 1;129(2):e333–8.
127. Dani C, Fontanelli G, Lori I, Favelli F i wsp. Heliox non-invasive ventilation for preventing extubation failure in preterm infants. Vol. 26, *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2013. p. 603–7.
128. Li X, Shen J, Zhao J, Tang S i wsp. Nasal intermittent positive pressure ventilation with heliox in premature infants with respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Indian pediatrics*. 2014 Nov;51(11):900–2.
129. Wolfson MR, Bhutani VK., Shaffer TH. Mechanics and energetics of breathing helium in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 104:752; 1984.
130. Butt WW, Koren G, England S, Shear NH i wsp. Hypoxia associated with helium-oxygen therapy in neonates. *The Journal of Pediatrics*. 1985;106(3):474–7.

131. Monin P, Vert P. The management of bronchopulmonary dysplasia. Vol. 14, Clinics in Perinatology. Elsevier; 1987. p. 531–49.
132. de Gamarra E, Moriette G, Farhat M, Walti H. Heliox[®] Tolerance in Spontaneously Breathing Neonates with Bronchopulmonary Dysplasia. *Biol Neonate* 1998; 74
133. Migliori C, Gancia P, Garzoli E, Spinoni V i wsp. The Effects of Helium/Oxygen Mixture (Heliox) Before and After Extubation in Long-term Mechanically Ventilated Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*. 2009;123(6):1524–8.
134. Szczapa T, Gadzinowski J, Moczko J, Merritt TA. Heliox for mechanically ventilated newborns with bronchopulmonary dysplasia. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2014 Mar;99(2):F128–33.
135. Goldsmith JP, Karotkin EH, Keszler M, Suresh GK. Assisted Ventilation of the Neonate: An Evidence-Based Approach to Newborn Respiratory Care: Sixth Edition. Assisted Ventilation of the Neonate: An Evidence-Based Approach to Newborn Respiratory Care: Sixth Edition. Elsevier Inc.; 2016. 1–500.
136. Silver AH, Nazif JM. Bronchiolitis. Vol. 40, *Pediatrics in Review*. American Academy of Pediatrics; 2019. p. 568–74.
137. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK i wsp. Clinical practice guideline: The diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. Vol. 134, *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics; 2014. p. e1474–502.
138. Kirkby S, Robertson M, Evans L, Preston TJ i wsp. Helium-oxygen mixture to facilitate ventilation in patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Respiratory Care*. 2013 Apr 1;58(4).
139. Martínón-Torres F, Rodríguez-Núñez A, María Martínón-Sánchez J. Nasal continuous positive airway pressure with heliox in infants with acute bronchiolitis. *Respiratory Medicine*. 2006 Aug;100(8):1458–62.
140. Martínón-Torres F, Rodríguez-Núñez A, Martínón-Sánchez JM. Nasal continuous positive airway pressure with heliox versus air oxygen in infants with acute bronchiolitis: A crossover study. *Pediatrics*. 2008 May;121(5).
141. Seliem W, Sultan AM. Heliox delivered by high flow nasal cannula improves oxygenation in infants with respiratory syncytial virus acute bronchiolitis. *Jornal de Pediatria*. 2018 Jan 1;94(1):56–61.
142. Williams J, Stewart K, Tobias JD, Berkenbosch JW. Therapeutic benefits of helium-oxygen delivery to infants via nasal cannula. *Pediatric Emergency Care*. 2004 Sep;20(9):574–8.
143. Polin RA, Bateman DA, Sahni R. Pulse oximetry in very low birth weight infants. *Clin Perinatol*. 2014;41(4):1017–1032.
144. de Felice C, Latini G, Vacca P, Kopotic RJ. The pulse oximeter perfusion index as a predictor for high illness severity in neonates. *European Journal of Pediatrics*. 2002;161(10):561–2.
145. Mower WR, Sachs C, Nicklin EL, Baraff LJ. Pulse oximetry as a fifth pediatric vital sign. *Pediatrics*. 1997;99(5):681–6.
146. Manzoni P, Martin GR, Sanchez Luna M, Mestrovic J i wsp. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects: a European consensus

- statement. Vol. 1, *The Lancet Child and Adolescent Health*. Elsevier B.V.; 2017. p. 88–90.
147. Manja V, Saugstad OD, Lakshminrusimha S. Oxygen saturation targets in preterm infants and outcomes at 18-24 months: A systematic review. Vol. 139, *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics; 2017.
 148. Huizing MJ, Villamor-Martínez E, Vento M, Villamor E. Pulse oximeter saturation target limits for preterm infants: a survey among European neonatal intensive care units. *European Journal of Pediatrics*. 2017 Jan 1;176(1):51–6.
 149. Spector LG, Klebanoff MA, Feusner JH, Georgieff MK i wsp. Childhood cancer following neonatal oxygen supplementation. *Journal of Pediatrics*. 2005 Jul;147(1):27–31.
 150. Sood BG, McLaughlin K, Cortez J. Near-infrared spectroscopy: Applications in neonates. Vol. 20, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. W.B. Saunders Ltd; 2015. p. 164–72.
 151. Vretzakis G, Georgopoulou S, Stamoulis K, Stamatiou G i wsp. Cerebral oximetry in cardiac anesthesia. Vol. 6, *Journal of Thoracic Disease*. Pioneer Bioscience Publishing; 2014.
 152. <https://www.medtronic.com/covidien/en-us/products/cerebral-somatic-oximetry/invos-5100c-cerebral-somatic-oximeter.html> (data wejścia: 14-4-2020)
 153. Chakravarti S, Srivastava S, Mittnacht AJC. Near infrared spectroscopy (NIRS) in children. Vol. 12, *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. Semin Cardiothorac Vasc Anesth; 2008. p. 70–9.
 154. McNeill S, Gatenby JC, McElroy S, Engelhardt B. Normal cerebral, renal and abdominal regional oxygen saturations using near-infrared spectroscopy in preterm infants. *Journal of Perinatology*. 2011 Jan;31(1):51–7.
 155. Pichler G, Urlsberger B, Baik N, Schwabegger B i wsp. Cerebral Oxygen Saturation to Guide Oxygen Delivery in Preterm Neonates for the Immediate Transition after Birth: A 2-Center Randomized Controlled Pilot Feasibility Trial. *Journal of Pediatrics*. 2016 Mar 1;170:73-78.e4.
 156. Riera J, Hyttel-Sorensen S, Bravo MC, Cabañas F i wsp. The SafeBoosC phase II clinical trial: An analysis of the interventions related with the oximeter readings. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. 2016 Jul 1;101(4):F333–8.
 157. Plomgaard AM, Alderliesten T, van Bel F, Benders M i wsp. No neurodevelopmental benefit of cerebral oximetry in the first randomised trial (SafeBoosC II) in preterm infants during the first days of life. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2019 Feb 1;108(2):275–81.
 158. Hansen ML, Pellicer A, Gluud C, Dempsey E i wsp. Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring versus treatment as usual for extremely preterm infants: A protocol for the SafeBoosC randomised clinical phase III trial. *Trials*. 2019 Dec 30;20(1).
 159. Pichler G, Baumgartner S, Biermayr M, Dempsey E i wsp. Cerebral regional tissue Oxygen Saturation to Guide Oxygen Delivery in preterm neonates during immediate transition after birth (COSGOD III). *Trials*. 2019 Mar 20;20(1).

160. Committee Opinion No. 712: Intrapartum Management of Intraamniotic Infection. *Obstetrics and gynecology*. 2017 Aug 1;130(2):e95–101.
161. Piva JP, Amantéa S, Barreto SS, Zelmanovitz F. [The use of helium-oxygen mixture in the ventilation study of children with chronic obstructive lung disease]. *Jornal de pediatria*;76(1):17–26.
162. Martínón-Torres F, Rodríguez-Nuñez A, Martínón-Sánchez JM. Heliox questions. *Pediatrics*. 2003 Feb;111(2):441–3; author reply 441-3.
163. Martínón-Torres F. Noninvasive ventilation with helium-oxygen in children. *Journal of Critical Care*. 2012;27(2):220.e1-220.e9.
164. Oppenheim-Eden A, Cohen Y, Weissman C, Pizov R. The effect of helium on ventilator performance: Study of five ventilators and a bedside pitot tube spirometer. *Chest*. 2001;120(2):582–8.
165. Baxter T, Coulliette H. A comparison of three ventilators and their heliox consumption efficiency. *The Journal of Respiratory Care - Open Forum* 2009 MX-750
166. Stillwell PC, Quick JD, Munro PR, Mallory GB. Effectiveness of open-circuit and oxyhood delivery of helium-oxygen. *Chest*. 1989;95(6):1222–4.
167. <https://vapotherm.com/precision-flow-heliox/> (data wejścia:14-04-2020)
168. Long C, Li W, Wanwei L, Jie L, Yuan S. Noninvasive Ventilation with Heliox for Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infant: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can Respir J*. 2016;2016:9092871.
169. Martínón-Torres F. What's weighing down heliox? Vol. 3, *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2015. p. 14–5.
170. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M i wsp. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology*. 2017 Feb 1;111(2):107–25.
171. Manley BJ, Doyle LW, Owen LS, Davis PG. Extubating extremely preterm infants: Predictors of success and outcomes following failure. *Journal of Pediatrics*. 2016 Jun 1;173:45–9.
172. Zeitlin J, Manktelow BN, Piedvache A, Cuttini M i wsp. Use of evidence based practices to improve survival without severe morbidity for very preterm infants: Results from the EPICE population based cohort. *BMJ (Online)*. 2016;354.
173. Despite Decreases, Nearly 4 in 10 Infants are Cold When Admitted to the NICU - Vermont Oxford Network (<https://public.vtoxford.org/nicu-by-the-numbers/despite-decreases-nearly-4-in-10-infants-are-cold-when-admitted-to-the-nicu/>)
174. Tipple TE, Ambalavanan N. Oxygen Toxicity in the Neonate: Thinking Beyond the Balance. Vol. 46, *Clinics in Perinatology*. W.B. Saunders; 2019. p. 435–47.
175. Latremouille S, Al-Jabri A, Lamer P, Kanbar L i wsp. Heart Rate Variability in Extremely Preterm Infants Receiving Nasal CPAP and Non-Synchronized Noninvasive Ventilation Immediately After Extubation. *Respiratory care*. 2018 Jan 1;63(1):62–9.
176. Cannon B, Snyder CS. Disorders of Cardiac Rhythm and Conduction in Newborns. In: Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine,. 11th ed. 2020. p. 1375–92.

177. Williams J, Stewart K, Tobias JD, Berkenbosch JW. Therapeutic Benefits of Helium-Oxygen Delivery to Infants via Nasal Cannula. *Pediatric Emergency Care*. 2004 Sep;20(9):574–8.
178. Saugstad OD, Oei JL, Lakshminrusimha S, Vento M. Oxygen therapy of the newborn from molecular understanding to clinical practice. Vol. 85, *Pediatric Research*. Nature Publishing Group; 2019. p. 20–9.
179. Perrone S, Santacroce A, Longini M, Proietti F i wsp. The Free Radical Diseases of Prematurity: From Cellular Mechanisms to Bedside. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:7483062. Published 2018 Jul 24.. 2018
180. Truebel H, Wuester S, Boehme P, Doll H i wsp. A proof-of-concept trial of HELIOX with different fractions of helium in a human study modeling upper airway obstruction. *European Journal of Applied Physiology*. 2019;0(0):0.
181. de Waal CG, van Leuteren RW, de Jongh FH, van Kaam AH i wsp. Patient-ventilator asynchrony in preterm infants on nasal intermittent positive pressure ventilation. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2019 May;104(3):F280–4.
182. Beck J, Reilly M, Grasselli G, Mirabella L i wsp. Patient-ventilator interaction during neurally adjusted ventilatory assist in low birth weight infants. *Pediatric Research*. 2009 Jun;65(6):663–8.
183. Ghosh A, Elwell C, Smith M. Cerebral near-infrared spectroscopy in adults: A work in progress. Vol. 115, *Anesthesia and Analgesia*. Anesth Analg; 2012. p. 1373–83.
184. Schwaberg B, Pichler G, Binder-Heschl C, Baik-Schneditz N i wsp. Cerebral blood volume during neonatal transition in term and preterm infants with and without respiratory support. *Frontiers in Pediatrics*. 2018;6.
185. Caicedo A, Thewissen L, Smits A, Naulaers G i wsp. Changes in oxygenation levels precede changes in amplitude of the EEG in premature infants. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer New York LLC; 2016. p. 143–9.
186. Marret S, Marchand-Martin L, Picaud JC, Hascoët JM i wsp. Brain Injury in Very Preterm Children and Neurosensory and Cognitive Disabilities during Childhood: The EPIPAGE Cohort Study. *PLoS ONE*. 2013 May 2;8(5).
187. Aghai ZH, Saslow JG, Nakhla T, Milcarek B i wsp. Synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation (SNIPPV) decreases work of breathing (WOB) in premature infants with respiratory distress syndrome (RDS) compared to nasal continuous positive airway pressure (NCPAP). *Pediatric Pulmonology*. 2006 Sep;41(9):875–81.
188. Moretti C, Gizzi C, Papoff P, Lampariello S i wsp. Comparing the effects of nasal synchronized intermittent positive pressure ventilation (nSIPPV) and nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) after extubation in very low birth weight infants. *Early human development*. 1999 Dec;56(2–3):167–77.
189. Shimatani T, Shime N, Nakamura T, Ohshimo S i wsp. Neurally adjusted ventilatory assist mitigates ventilator-induced diaphragm injury in rabbits. *Respiratory Research*. 2019 Dec 23;20(1).

190. Rosterman JL, Pallotto EK, Truog WE, Escobar H i wsp. The impact of neurally adjusted ventilatory assist mode on respiratory severity score and energy expenditure in infants: A randomized crossover trial. *Journal of Perinatology*. 2018 Jan 1;38(1):59–63.
191. Chawla S, Natarajan G, Shankaran S, Carper B i wsp. Markers of Successful Extubation in Extremely Preterm Infants, and Morbidity After Failed Extubation. *Journal of Pediatrics*. 2017 Oct 1;189:113-119.e2.
192. Smith GC, Gutovich J, Smyser C, Pineda R i wsp. Neonatal intensive care unit stress is associated with brain development in preterm infants. *Annals of Neurology*. 2011 Oct;70(4):541–9.
193. Hilbert G, Clouzeau B, Nam Bui H, Vargas F. Sedation during non-invasive ventilation. *Minerva anesthesiologica*. 2012 Jul;78(7):842–6.
194. DiBlasi RM. Neonatal Noninvasive Ventilation Techniques: Do We Really Need to Intubate? *Respiratory Care*. 2011 Sep 1;56(9):1273–97.
195. Moreau-Bussière F, Samson N, St-Hilaire M, Reix P i wsp. Laryngeal response to nasal ventilation in nonsedated newborn lambs. *Journal of Applied Physiology*. 2007 Jun;102(6):2149–57
196. Kugelman A, Feferkorn I, Riskin A, Chistyakov I i wsp. Nasal Intermittent Mandatory Ventilation Versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure for Respiratory Distress Syndrome: A Randomized, Controlled, Prospective Study. *The Journal of Pediatrics*. 2007 May;150(5):521-526.
197. Charles E, Hunt KA, Rafferty GF, Peacock JL i wsp. Work of breathing during HHHFNC and synchronised NIPPV following extubation. *European Journal of Pediatrics*. 2019 Jan 30;178(1):105–10.
198. Makker K, Cortez J, Jha K, Shah S i wsp. Comparison of extubation success using noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV) versus noninvasive neurally adjusted ventilatory assist (NI-NAVA). *Journal of Perinatology*. 2020;10
199. Yagui AC, Gonçalves PA, Murakami SH, Santos AZ i wsp. Is noninvasive neurally adjusted ventilatory assistance (NIV-NAVA) an alternative to NCPAP in preventing extubation failure in preterm infants? *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2019;
200. Gupta A, Lumba R, Bailey S, Verma S i wsp. Electrical Activity of the Diaphragm in a Small Cohort of Preterm Infants on Noninvasive Neurally Adjusted Ventilatory Assist and Continuous Positive Airway Pressure: A Prospective Comparative Pilot Study. *Cureus*. 2019 Dec 5;11(12).
201. Firestone KS, Fisher S, Reddy S, White DB i wsp. Effect of changing NAVA levels on peak inspiratory pressures and electrical activity of the diaphragm in premature neonates. *Journal of Perinatology*. 2015 Aug 12;35(8):612–6.