

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

MARIA KATARZYNA BORSZEWSKA-KORNACKA

BEZDECHY NOWORODKÓW

APNEA OF PREMATURITY

STRESZCZENIE: Bezdechy są jedną z najczęstszych patologii występujących u przedwcześnie urodzonego dziecka. Definiowane są jako przerwy w spontanicznej czynności oddechowej na co najmniej 20 sekund, połączone z bradykardią (<80/minutę). Etiologia bezdechów noworodków jest złożona i dotyczy przede wszystkim zaburzeń centralnej regulacji oddychania, związanych z niedojrzałością ośrodkowego układu nerwowego i obniżoną wrażliwością chemoreceptorów na zmiany stężenia jonów H⁺, CO₂. Bezdechy najczęściej mają charakter idiopatyczny i ulegają samoistnemu cofaniu w momencie osiągnięcia przez noworodka dojrzałości odpowiadającej 34.–37. tygodniowi ciąży. W leczeniu bezdechów stosuje się stymulację dotykową oraz różne formy bezinwazyjnego i inwazyjnego wsparcia oddechowego (CPAP, MV). Leczenie farmakologiczne polega na podawaniu metyloksantyn, a przede wszystkim kofeiny. Kofeina jest złotym standardem w leczeniu bezdechów. Wczesna opieka rozwojowa, fizykoterapia i kangarowanie to metody w znacznym stopniu wspierające leczenie farmakologiczne.

SŁOWA KLUCZOWE: bezdech wcześniaka, CPAP, etiologia bezdechów, inwazyjna wentylacja, kangarowanie, kofeina, noworodek

ABSTRACT: Apnea of prematurity are one of the most common pathologies prematurely born baby. They are defined as a break in the spontaneous respiration for at least 20 seconds associated with bradycardia (<80/min). The etiology of sleep apnea is complex but relates primarily to central respiratory regulation disorders related to the immaturity of the central nervous system, and lower sensitivity of chemoreceptors to changes in the concentration of H⁺, CO₂ and proprioceptors. Apnea are usually idiopathic and undergo spontaneous backflow when reaching the newborn maturity corresponding to 34–37 Hbd. Treatment: stimulation of CPAP, MV pharmacological therapy involves the administration of methylxanthines and especially caffeine. Caffeine is the gold standard in the treatment of apnea. Early developmental care, physical therapy and kangaroo mother care method is largely supportive pharmacological treatment.

KEY WORDS: caffeine, CPAP, etiology apnea, invasive ventilation, kangaroo care, newborn, premature apnea

Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka,
II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny,
ul. Karowa 2, 00-315 Warszawa,
e-mail: mariak@szpitalkarowa.pl

Wpłynęło: 12.09.2016

Zaakceptowano: 03.10.2016

DOI: dx.doi.org/10.15374/PwAilO2016014

UKŁAD ODDECHOWY U NOWORODKÓW PRZEDWCZEŚNIE URODZONYCH

Zaburzenia oddychania, w tym najczęstsza i zwykle długotrwała ich postać, jaką są bezdechy, zależą w dużej mierze od stopnia rozwoju płuc. Kluczowe etapy tego rozwoju to:

- 26.–28. tydzień ciąży (*hebdomadalis* – Hbd) – w tym czasie sieć naczyń płucnych oplatających pęcherzyki płucne zaczyna umożliwiać wymianę gazową;
- 24. Hbd – w tym czasie w płucach pojawia się surfaktant, czyli czynnik obniżający napięcie powierzchniowe i stabilizujący pęcherzyki płucne; jest w pełni rozwinięty około 35. tygodnia ciąży;

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

- wzrost objętości płuc (do 200 ml), liczby pęcherzyków płucnych (24×16), średnicy pęcherzyka (150 mikronów) oraz powierzchni wymiany gazowej do 2,8 m² (Tabela 1) [1–3].

Rozwój płuc jest procesem długotrwałym i kończy się około 8. roku życia.

Objawy kliniczne wynikające z niedojrzałości morfologicznej płuc charakteryzują się:

- nieregularnymi i płytkimi oddechami z udziałem dodatkowych mięśni oddechowych (wciąganie i zapadanie się mostka, stękanie wydechow, wciąganie międzyżebry, szarpanie przepony), powodowanymi zjawiskiem opóźnienia wchłaniania płynu płucnego, którego ewakuacja odbywa się drogą naczyń limfatycznych i krwionośnych, oraz niedostateczną czynnością pojemnością zalegającą (ang. functional residual capacity – FRC). Leczenie polega na wspomaganiu oddechu;
- zespołem zaburzeń oddychania (ZZO) spowodowanym niedoborem lub brakiem surfaktantu;
- prześciową wiotkością tchawicy i drzewa oskrzelowego związaną z niedojrzałością układu mięśniowo-szkieletowego.

BEZDECHY U WCZEŚNIAKÓW

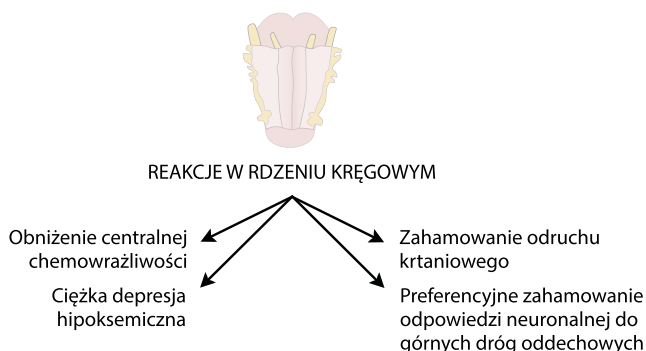
Bezdechy wcześniaków są jedną z najczęstszych patologii występujących u przedwcześnie urodzonego dziecka. Definiowane są jako przerwy w spontanicznej czynności oddechowej na co najmniej 15–20 sekund, z towarzyszącymi epizodami desaturacji $\text{SaO}_2 \leq 80\%$ i bradykardią < 80 uderzeń serca/minutę trwającą ≥ 4 sekund. Nie ma jednak ustalonych dokładnych granic czasowych dotyczących trwania tych objawów w celu zdefiniowania bezdechu patologicznego [3–5]. Etiologia bezdechów jest wieloczynnikowa i – mimo najczęściej samoistnego ustępowania idiopatycznej ich postaci – często wymaga złożonej diagnostyki różnicowej. Bezdechy występują u około 50% wszystkich noworodków urodzonych < 37 . tygodnia ciąży i u 100% dzieci urodzonych z wagą < 1000 g [4]. W Tabeli 2 przedstawiono częstość występowania bezdechów w zależności od dojrzałości noworodków.

Bezdechy dzieli się na trzy grupy:

- pochodzenia centralnego – 10–25%;
- postać obturacyjna – 10–25%;
- postać mieszana – 50–75%.

Bezdech pochodzenia centralnego to całkowite przerwanie oddychania bez wyraźnych objawów niedrożności w obrębie dróg oddechowych. W bezdechu obturacyjnym noworodek próbuje oddychać mimo przeszkody w drogach oddechowych, co doprowadza do nadmiernych patologicznych ruchów klatki piersiowej. Niedrożność dróg oddechowych

Rozwój centralnej czynności chemoreceptorów



Ryc. 1. Eksperymentalny model powstawania bezdechu u noworodka bezpośrednio po urodzeniu. Opracowano na podstawie [7].

zwykle dotyczy gardła, ale może także wystąpić w obrębie krtani czy tchawicy. Mieszany bezdech powstaje zwykle z powodu zwężenia dróg oddechowych, następującego po bezdechu pochodzenia centralnego [6].

Bezdechy mają najczęściej charakter idiopatyczny i ustępują samoistnie w przypadku osiągnięcia przez noworodka dojrzałości odpowiadającej 34.–37. Hbd.

Mechanizm powstawania bezdechów nie jest dokładnie wyjaśniony. Neurobiologia rozwojowa opisuje mechanizmy odpowiedzialne za bezdechy jako obniżoną wrażliwość chemoreceptorów na zmiany stężenia jonów H^+ , CO_2 i proprioceptorów (Ryc. 1). U podłoża tych zmian leży niedojrzałość ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i nieukończona mielinizacja w obrębie mózgu oraz nerwów obwodowych. W odpowiedzi na hiperkapnię noworodek – a zwłaszcza wcześniak – reaguje inaczej niż osobnik dorosły, czyli poprzez wydłużenie wydechu. Powoduje to zmniejszenie objętości minutowej. Natomiast odpowiedzią na hipoksję jest krótkotrwały wzrost wentylacji z następowym obniżeniem częstości oddechów oraz depresją oddechową. Objawami towarzyszącymi jest spadek przepływów w naczyniach mózgowych i obniżenie metabolizmu mózgowego. Bradykardia towarzysząca bezdechowi pojawia się najczęściej po epizodzie desaturacji, a jej występowanie jest zależne od długości jego trwania [7]. Współistnienie hiperkapnii i hipoksji nie zapobiega depresji oddechowej, co sugeruje, że wzrost PaCO_2 nie jest spowodowany hipoksją. Jednak przedłużający się stan obniżonej zawartości tlenu w powietrzu wdychanym powoduje znaczny spadek odpowiedzi na wzrost PaCO_2 . W depresji oddechowej biorą udział neurotransmitery, takie jak: adenozyne, kwas gamma-aminomasłowy (GABA), serotonina i prostoglandyny. Stosowanie inhibitorów tych substancji może mieć wpływ na zapobieganie występowaniu bezdechów [5, 6].

Diagnostyka różnicowa bezdechów nie jest łatwa, stąd najczęściej rozpoznawaną ich postacią są bezdechy idiopatyczne, w przypadku których obserwuje się zaburzenie równowagi między układami autonomicznym i parasympatycznym. W tym typie bezdechów, potencjalnie groźnych,

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Tabela 1. Parametry fizyczne płuc u donoszonych i przedwcześnie urodzonych noworodków.

Parametr	30. tydzień ciąży	40. tydzień ciąży
Objętość płuc	25 ml	150–200 ml
Masa płuc	20–25 g	50 g
Liczba pęcherzyków	?	50 milionów
Średnica pęcherzyka	32 g	150 g

Tabela 3. Przyczyny bezdechów u wcześniaków.

Sepsa wczesna i późna
Zakażenie wirusowe
Hemodynamicznie istotny przerwały przewod tętniczy
Encefalopatia niedokrwienno-niedotlenieniowa
Ciężka niedokrwistość
Powiększenie brzucha (zmniejsza objętość płuc i powoduje stymulację nerwu błędnego)
Ból
Wady wrodzone górnych dróg oddechowych
Niedrożność przewodów nosowych
Zaburzenia metaboliczne
Hipoglikemia
Hipotermia
Hipertermia

obserwuje się nieprawidłowe wartości równowagi kwasowo-zasadowej oraz zaburzenia hemodynamiczne. Ta niestabilność hemodynamiczna i okresy desaturacji mogą wywierać niekorzystny efekt długofalowy w postaci przyszłych zaburzeń rozwoju. Stąd uzasadnione wydaje się zapobieganie i oczywiście leczenie występujących bezdechów.

Bezdechy występują w wielu chorobach okresu noworodkowego i często są ich pierwszym, zwiastującym objawem (Tabela 3). Ostatnie badania dotyczące wcześniaków z ciąż bliźniaczych – zwłaszcza monozygotycznych – wskazują na możliwość genetycznego podłoża bezdechów. Przypuszczalną rolę przypisuje się polimorfizmowi genu adenozyminy A1 i A2A [8]. Jedną z częstych przyczyn bezdechów jest niedokrwistość występująca u wcześniaków. Podstawowe znaczenie w mechanizmie tej postaci choroby ma zmniejszenie zdolności transportu tlenu wskutek niedostatecznej liczby erytrocytów [5]. Występująca hipoksja powoduje zmniejszenie dopływu tlenu do OUN. Opublikowane w Journal of Pediatrics w 2012 roku badania – dotyczące monitorowania czynności serca, impedancji pneumograficznej i saturacji u 67 noworodków z masą ciała <1500 g – wykazały znaczące zmniejszenie częstości bezdechów po transfuzji koncentratu krwinek czerwonych [9]. Inną przyczyną bezdechów jest refluks żołądkowo-przełykowy, chociaż koincydencja tych dwóch zjawisk nie jest jasna i do końca wyjaśniona. Bezdech występuje zwykle jako następstwo refluksu, a nie zjawisko poprzedzające go. Reflaks może indukować bezdech zarówno centralny, jak i obturacyjny poprzez

Tabela 2. Częstość występowania bezdechów w zależności od dojrzałości noworodków. Opracowano na podstawie [3].

Dojrzałość – tydzień ciąży	Częstość bezdechów (%)
<29	100
30–31	54
32–33	15
34–35	7

pobudzenie chemoreceptorów obecnych w krtani. Należy pamiętać, że bezdech może być spowodowany dużą ilością wydzieliny w górnych drogach oddechowych. Przezprętkowe pomiary pH pozwalają na rozpoznanie kwaśnego refluksu żołądkowo-przełykowego. Jednak u noworodków otrzymujących często żywienie alkalizujące metoda ta nie jest dostatecznie wiarygodna. Precyzyjniejsza diagnostyka jest możliwa w oparciu o pomiar przełykowej impedancji, ale nie jest to metoda rutynowo stosowana [5, 10]. Bezdechy u wcześniaków nie mają znaczenia prognostycznego w występowaniu zespołu nagłej śmierci niemowląt. W związku z tym domowe rutynowe monitorowanie wcześniaków po wypisie ze szpitala nie znajduje uzasadnienia. Może jednak być wskazane u noworodków z grupy wysokiego ryzyka, u których występują nawracające bezdechy z epizodami bradykardii, przewlekłymi bezdechami. Nie wykazano także większego zagrożenia nagłą śmiercią niemowląt u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną. Rodzice powinni być jednak poinformowani o konieczności układania dziecka na wznak w czasie snu oraz o konieczności całkowitego odizolowania go od dymu tytoniowego [5, 11].

U wcześniaków o dojrzałości >34. tygodnia życia bezdechy występują zwykle w drugiej dobie życia i zazwyczaj ustępują około 7. doby życia. U noworodków o dojrzałości <28. Hbd bezdechy utrzymują się znacznie dłużej, często nawet do 36. tygodnia wieku postkonceptyjnego. U około 20% dzieci urodzonych w 24. tygodniu ciąży obserwuje się bezdechy jeszcze w 40. tygodniu wieku postkonceptyjnego. Pełna sprawność przyjmowania pożywienia oraz osiągnięcie stabilizacji cieplnej często są ściśle związane z ustąpieniem objawów choroby.

Podstawę leczenia bezdechów stanowi stymulacja układu oddechowego wszelkimi możliwymi metodami, przede wszystkim nieinwazyjnymi. Stymulacja dotykowa jest pierwszym i bardzo skutecznym postępowaniem. Bezdechy, którym towarzyszą objawy hipoksemii, wymagają stosowania CPAP (ang. continuous positive airway pressure), nieinwazyjnej lub inwazyjnej wentylacji. Rodzaj wentylacji zależy od parametrów życiowych i wyników równowagi kwasowo-zasadowej. Podstawowe znaczenie w leczeniu farmakologicznym mają metyloksantyny. Ich działanie polega na blokowaniu receptorów adenozynowych w OUN oraz wzroście cyklicznego 3,5-AMP nasilającego kurczliwość przepony [12].

! *Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.*

Fizjologiczne następstwa stosowania metyloksantyn to:

- wzrost częstości oddechów;
- zmniejszenie stężenia CO₂;
- zmniejszenie liczby bezdechów;
- zwiększenie wentylacji minutowej;
- wzrost odpowiedzi na wysoki poziom CO₂;
- zwiększenie centralnego napędu oddechowego.

Pośród metyloksantyn zaleca się stosowanie kofeiny, ze względu na najlepszy indeks terapeutyczny oraz najmniejsze działania uboczne. Kofeina jest jednym z podstawowych leków w neonatologii, uważanym za tzw. złoty standard w zapobieganiu i leczeniu bezdechów u noworodków przedwcześnie urodzonych. Lek ten w postaci cytrynianu kofeiny jest zwykle stosowany od pierwszych dni, a czasem godzin życia, aż do 34.–35. tygodnia wieku postkonceptyjnego. Brak jest szczegółowych zaleceń precyzujących optymalny moment rozpoczęcia terapii kofeiną. Metaanaliza opublikowana w 2015 roku przytacza dane z 5 publikacji dotyczących wczesnego podawania leku. Wszystkie te prace wskazują na korzyści z wcześniejszego (w stosunku do późniejszego) rozpoczynania leczenia cytrynianem kofeiny, ale samo pojęcie „wczesnego leczenia” jest w nich różnie definiowane [13–19].

Wczesne podawanie kofeiny jest metodą uzupełniającą wsparcie oddechowe, szeroko stosowaną u większości noworodków z zespołem zaburzeń oddychania. Chociaż podstawowym wskazaniem do stosowania kofeiny są bezdechy u noworodków, to podkreśla się także jej znaczenie w celu ułatwienia odłączenia od respiratora i zmniejszenia ryzyka niepowodzenia po ekstubacji. Lek ten znajduje także zastosowanie w leczeniu dysplazji oskrzelowo-płucnej [20]. Dodatkowo coraz częściej podkreśla się korzystny wpływ wczesnego i długotrwałego podawania kofeiny na wczesny i długofalowy rozwój dzieci [21, 22].

Kofeina jednakowo wchłania się po podaniu dożylnym i doustnym, dlatego dawkowanie jest identyczne i niezależne od drogi podania. Karmienie nie wpływa na wchłanianie z przewodu pokarmowego. Okres półtrwania u wcześniaków wynosi około 100 godzin, a 86% leku jest wydalone przez nerki w postaci niezmienionej. Metabolizm kofeiny może się dodatkowo wydłużać u noworodków z niewydolnością wątroby, nerek, cholestazą oraz u dzieci karmionych wyłącznie piersią.

Po podaniu 20 mg/kg masy ciała cytrynianu kofeiny maksymalne stężenie 6–10 mcg/ml jest osiągane w czasie od 30 minut do 2 godzin. Stężenie terapeutyczne mieści się w zakresie 5–25 mcg/ml. Rutynowe monitorowanie stężenia w surowicy nie jest aktualnie zalecane. W przypadku czynności serca powyżej 180/minutę należy rozważyć wycofanie jednej dawki. Terapię odstawia się 5–7 dni po ustąpieniu bezdechów, zwykle około 33.–34. tygodnia postkonceptyjnego. W przypadku ponownego ich pojawienia się należy

znowu stosować kofeinę przez około 2 tygodnie, a następnie ponowić próbę odstawienia. Równocześnie należy poszukiwać innych możliwych przyczyn bezdechów i leczyć je. Po 32. tygodniu ciąży, a zwłaszcza po 33. tygodniu, metabolizm kofeiny ulega przyspieszeniu; nie ma danych dotyczących optymalnej dawki podtrzymującej dla tego okresu, koniecznej do osiągnięcia stężenia terapeutycznego. Nie jest bezpieczne wypisywanie do domu noworodka <34. tygodnia ciąży z obserwowanymi bezdechami. Po zaprzestaniu terapii kofeiną dziecko powinno być monitorowane przez 7 dni. Brak bezdechów bez leczenia farmakologicznego oraz dobry przyrost masy ciała mogą być podstawą wypisu do domu [1, 13, 14].

Metodą w sposób ewidentny przyspieszającą dojrzałość OUN, a tym samym zmniejszającą liczbę bezdechów i skracającą czas ich występowania, jest kangurowanie. Podczas kontaktu „skóra do skóry” noworodka zwłaszcza z ekstremalnie małą masą ciała obserwuje się: stabilizację czynności serca (znaczaco mniej epizodów bradykardii), regularniejszy tor oddychania (spadek bezdechów o 75%), poprawę saturacji, mniej zaburzeń termoregulacji, dłuższe okresu snu (skrócenie fazy REM), lepszy przyrost masy ciała i mniej okresów pobudzenia. Przekłada się to na szybszy rozwój mózgu [23].

Mimo licznych publikacji dotyczących bezdechów, stale jeszcze aktualne są wątpliwości dotyczące kluczowych zagadnień mechanizmów regulacji zaburzeń oddychania, ich zapobiegania i leczenia. Należy zastanowić się, czy bezdechy rzeczywiście mają wpływ na długofalowy rozwój psychoruchowy dziecka, a jeżeli tak, to jaki czynnik towarzyszący bezdechom jest najbardziej czuły w prognozowaniu przyszłego rozwoju. Konieczne jest również zastanowienie się nad następującymi kwestiami: czy metyloksantyny, a zwłaszcza kofeina, poprawiają parametry rozwoju OUN; czy refluks żołądkowo-przełykowy powoduje bezdechy (a jeżeli tak, to czy są skuteczne metody farmakologicznego postępowania i czy metyloksantyny (kofeina) wywierają korzystny efekt na refluks żołądkowo-przełykowy); jakie znaczenie ma ułożenie ciała dziecka względem podłoża; co jest bardziej efektywne w leczeniu bezdechów – farmakologia czy nieinwazyjne metody wspomagania oddechu; czy odpowiedź na leczenie zależy od rodzaju bezdechu; jakie są najskuteczniejsze dawki kofeiny; kiedy należy odstawić leczenie farmakologiczne; czy podawanie metyloksantyn po wypisie noworodka do domu jest bezpieczne i powinno być stosowane; czy należy poszukiwać innych metod farmakologicznego leczenia; jakie wartości tlenu i CO₂ w badaniu równowagi kwasowo-zasadowej można tolerować przy powtarzających się ciężkich bezdechach; czy z całą pewnością uzasadnione jest profilaktyczne podawanie metyloksantyn. W odpowiedzi na wszystkie z powyższych pytań powinny pomóc badania z randomizacją [4].

! *Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.*

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

PIŚMIENNICTWO

1. Miller MJ, Martin RJ. Apnea of prematurity. *Clin Perinatol* 1992;19(4):798–808.
2. Kornacka MK, Bokinić R. Noworodek z małą urodzeniową masą ciała. In: Szczapa J (ed.). *Neonatologia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2015.
3. Paolillo P, Picone S. Apnea of prematurity. *J Pediatr Neonat Individual Med* 2013;2(2):e020213.
4. Finer NN, Higgins R, Kattwinkel J, Martin RJ. Summary proceedings from the apnea of prematurity group. *Pediatrics* 2006;117(Suppl. 2):S47–S51.
5. Zhao J, Gonzalez F, Mu D. Apnea of prematurity: from cause to treatment. *Eur J Pediatr* 2011;170(9):1097–1105.
6. Martin RJ, Abu-Shaweesh JM. Control of breathing and neonatal apnea. *Biol Neonate* 2005;87(4):288–295.
7. Messner O, Fiore JM, Martin RJ. Neonatal respiratory control and apnea of prematurity. In: Polin RA (ed.). *The Newborn Lung*. Saunders Elsevier, New York, 2008, pp. 449–460.
8. Bloch-Salisbury E, Hall MH, Sharma P, Boyd T, Bednarek F, Paydarfar D. Heritability of apnea of prematurity: a retrospective twin study. *Pediatrics* 2010;126(4):e779–e787.
9. Zagol K, Lake DE, Vergales B et al. Anemia, apnea of prematurity and blood transfusions. *J Pediatr* 2012;161(3):417–421.
10. Condino AA, Sondheimer J, Pan Z, Gralla J, Perry D, O'Connor JA. Evaluation of infantile acid and nonacid gastroesophageal reflux using combined pH monitoring and impedance measurement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42(1):16–21.
11. Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Apnea, sudden infant death syndrome, and home monitoring. *Pediatrics* 2003;111(4):914–917.
12. Bassler D, Schmidt B. Strategies for prevention of apneic episodes in preterm infants: are respiratory stimulants worth the risk? In: Polin RA (ed.). *The Newborn Lung*. Saunders Elsevier, New York, 2008, pp. 461–476.
13. Schmidt B, Roberts RS, Davis P et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006;354(20):2112–2121.
14. Morton SU, Smith VC. Treatment options for apnea of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016;101(4):F352–F356.
15. Dobson NR, Patel RM, Smith PB et al. Trends in caffeine use and association between clinical outcomes and timing of therapy in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2014;164(5):992–998.
16. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Prophylactic methylxanthine for prevention of apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12:CD000432.
17. Schmidt B, Roberts RS, Davis P et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006;354(20):2112–2121.
18. Lodha A, Seshia M, McMillan DD et al. Association of early caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates. *JAMA Pediatr* 2015;169(1):33–38.
19. Park HW, Lim G, Chung SH, Chung S, Kim KS, Kim SN. Early caffeine use in very low birth weight infants and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Korean Med Sci* 2015;30(12):1828–1835.
20. Picone S, Bedetta M, Paolillo P. Caffeine citrate: when and for how long. A literature review. *J Mater Fetal Neonatal Med* 2012;25(Suppl. 3):S11–S14.
21. Schmidt B, Roberts RS, Davis P et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2007;357(19):1893–1902.
22. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA* 2012;307(3):275–282.
23. Jefferies A; Canadian Paediatric Society; Fetus and Newborn Committee. Kangaroo care for the preterm infant and family. *Paediatr Child Health* 2012;17(3):141–146.