



Research Article

Prophylactic effect of venous caffeine on apnea in the very preterm infants

Zahra Joudi^{1*} , Zahra Fakoor¹ , Ali Aghayar Makooie¹ , Rasool Gharaaghaji Asl² 

¹ Department of Pediatrics, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

² Department of Epidemiology, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

* **Corresponding author:** Zahra Judi: Department of Pediatrics, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran. Email: zjoudi1359@gmail.com

DOI: [10.61186/jams.28.1.60](https://doi.org/10.61186/jams.28.1.60)

How to Cite this Article:

Joudi Z, Fakoor Z, Aghayar Makooie A, Gharaaghaji Asl R. Prophylactic effect of venous caffeine on apnea in the very preterm infants. *J Arak Uni Med Sci.* 2025;28(1): 60-67. DOI: [10.61186/jams.28.1.60](https://doi.org/10.61186/jams.28.1.60)

Received: 29.12.2024

Accepted: 03.03.2025

Keywords:

Apnea;
Very premature babies;
Very low birth weight babies;
Caffeine

© 2024 Arak University of Medical Sciences

Abstract

Introduction: One of the most common problems in newborns is apnea of prematurity. Given the importance of preventing apnea in very premature infants, the present study was designed and conducted to investigate the preventive effect of caffeine on reducing the frequency of apnea events in very premature infants.

Methods: This randomized, double-blind, controlled clinical trial was conducted on premature infants hospitalized in the neonatal intensive care unit of Shahid Motahari Hospital in Urmia. Infants were randomly divided into two intervention and control groups. The intervention group received intravenous caffeine at an initial dose of 20 mg/kg and a maintenance dose of 5 mg/kg for 14 days. In contrast, the control group received an equal volume of normal saline intravenously for the same period. Apnea events, cyanosis attacks, and bradycardia were recorded by the researchers in a standard checklist.

Results: Of the 50 infants in each group, 2% of the caffeine and 4% of the control group required prolonged oxygen therapy, respectively. Also, 6% of the caffeine group and 4% of the control group experienced intraventricular hemorrhage. In addition, 4% of the caffeine group and 2% of the control group required surgery to close the patent ductus arteriosus, and 14% of the caffeine group and 18% of the control group experienced apneic events. However, there was no statistically significant difference between the two groups regarding the incidence of apneic events ($P = 0.58$). Ultimately, 20% of the caffeine group and 14% of the control group died.

Conclusions: Although the findings of the present study were not statistically significant, they indicate a decrease in the frequency of apnea events in the group of premature infants receiving caffeine compared to the control group.

تأثیر کافئین سیترا و وریدی در پیشگیری از آپنه در نوزادان خیلی نارس

زهرا جودی^{۱*}، زهرا فکور^۱، علی آقاییارماکوئی^۱، رسول قره آغاجی اصل^۲^۱ گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران
^۲ گروه اپیدمیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

* نویسنده مسئول: زهرا جودی، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران. ایمیل: zjoudi1359@gmail.com

DOI: 10.61186/jams.28.1.60

| | |
|--|---|
| تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۰/۰۹ | چکیده |
| تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۲/۱۳ | مقدمه: یکی از شایع‌ترین مشکلات نوزادان، آپنه نارس است. با توجه به اهمیت پیشگیری از وقوع آپنه در نوزادان بسیار نارس، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر پیشگیرانه کافئین بر کاهش فراوانی وقایع آپنه در نوزادان بسیار نارس طراحی و اجرا گردید. |
| واژگان کلیدی: آپنه؛ نوزادان خیلی نارس؛ نوزادان خیلی کم وزن؛ کافئین | روش کار: این کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی، دوسوکور و کنترل شده بر روی نوزادان نارس بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان بیمارستان شهید مطهری ارومیه انجام شد. نوزادان به صورت تصادفی به دو گروه مداخله و شاهد تقسیم شدند. گروه مداخله به مدت ۱۴ روز، کافئین را به صورت وریدی با دوز اولیه ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و دوز نگهدارنده ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند. در مقابل، گروه شاهد به مدت مشابه، حجم برابری نرمال‌سالین به صورت وریدی دریافت نمودند. وقایع آپنه، حملات سیانوز و برادی‌کاردی در یک چک‌لیست استاندارد توسط محققان ثبت گردید. |
| تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است. | یافته‌ها: از مجموع ۵۰ نوزاد در هر گروه، ۲ درصد از نوزادان گروه کافئین و ۴ درصد از نوزادان گروه شاهد به ترتیب به اکسیژن درمانی طولانی‌مدت نیاز پیدا کردند. همچنین، ۶ درصد از نوزادان گروه کافئین و ۴ درصد از نوزادان گروه شاهد دچار خونریزی داخل بطنی شدند. علاوه بر این، ۴ درصد از نوزادان گروه کافئین و ۲ درصد از نوزادان گروه شاهد به جراحی برای بستن مجرای شریانی باز نیاز داشتند و ۱۴ درصد از نوزادان گروه کافئین و ۱۸ درصد از نوزادان گروه شاهد دچار وقایع آپنه شدند. با این حال، تفاوت آماری معناداری بین دو گروه از نظر بروز آپنه مشاهده نشد ($P = 0/58$). در نهایت، ۲۰ درصد از نوزادان گروه کافئین و ۱۴ درصد از نوزادان گروه شاهد فوت نمودند. |
| | نتیجه‌گیری: اگرچه یافته‌های مطالعه حاضر از لحاظ آماری معنی‌دار نبود، ولی نشان‌دهنده کاهش فراوانی وقایع آپنه در گروه نوزادان نارس دریافت‌کننده کافئین نسبت به گروه شاهد بود. |

ارجاع: جودی زهرا، فکور زهرا، آقاییارماکوئی علی، قره آغاجی اصل رسول. تأثیر کافئین سیترا و وریدی در پیشگیری از آپنه در نوزادان خیلی نارس. مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک ۱۴۰۴؛ ۲۸ (۱): ۶۰-۶۷

مقدمه

آپنه نارس، که بر اساس مکانیسم وقوع به انواع مرکزی، انسدادی و مخلوط تقسیم‌بندی می‌شود، معمولاً به عنوان توقف تنفس در نوزاد نارس به مدت ۲۰ ثانیه یا بیشتر، یا وقفه‌ای کوتاه‌تر همراه با برادی‌کاردی (کاهش ضربان قلب زیر ۱۰۰ ضربه در دقیقه)، سیانوز (کبودی) یا رنگ‌پریدگی تعریف می‌شود (۷). این پدیده در میان نوزادان نارس، به‌ویژه آن‌هایی که بسیار نارس هستند، شیوع بالایی دارد (۸). با کاهش سن حاملگی، احتمال بروز آپنه نارس به طور قابل‌توجهی افزایش می‌یابد؛ به طوری که از ۷ درصد در نوزادانی که در هفته‌های ۳۴ تا ۳۵ بارداری متولد می‌شوند، به نزدیک به ۱۰۰ درصد در نوزادانی که قبل از هفته ۲۹ به دنیا می‌آیند، می‌رسد (۶). این عارضه به طور قابل‌توجهی مدت‌زمان بستری نوزاد در بیمارستان را افزایش می‌دهد (۹). آپنه‌های شدید (با مدت‌زمان بیش از ۲۰ ثانیه) معمولاً با برادی‌کاردی یا کاهش اشباع اکسیژن همراه هستند که می‌تواند منجر به اختلال در دینامیک خونسازی به مغز و در نتیجه، تأثیر منفی بر رشد عصبی نوزاد شود (۱۰).

زایمان زودرس (قبل از هفته ۳۷ بارداری) یکی از مهم‌ترین چالش‌های بهداشتی در دوران بارداری در سطح جهان است که سهم قابل‌توجهی در میزان مرگ و میر و ناتوانی نوزادان دارد و اثرات نامطلوب بلندمدتی بر سلامت آن‌ها بر جای می‌گذارد (۱، ۲). بر اساس گزارشات قبلی، حدود ۱۰ تا ۱۶ درصد از کل زایمان‌ها در سطح جهان به صورت زودرس رخ می‌دهد (۳). سازمان بهداشت جهانی (World Health Organization) WHO دوره پری‌ناتال را از هفته ۲۲ بارداری تعیین کرده است (۴). زایمان‌های زودرس به سه دسته نارس متوسط تا دیررس (هفته‌های ۳۲ تا ۳۷ بارداری)، بسیار زودرس (هفته‌های ۲۸ تا ۳۲ بارداری) و فوق‌العاده زودرس (زیر ۲۸ هفته) تقسیم‌بندی می‌شوند (۵). نوزادان بسیار نارس با چالش‌های متعددی روبرو هستند که از جمله آن‌ها می‌توان به آپنه اشاره کرد (۶).

به زیر ۸۵ درصد (سیانوز) مشاهده می‌گردد. کلیه داده‌های مربوط به وقایع مذکور، بر اساس گزارش‌های روزانه بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان و اطلاعات حاصل از مانیتورینگ مداوم نوزادان گردآوری و ثبت می‌شدند.

به منظور بررسی تأثیر وزن هنگام تولد بر پیامدهای مورد مطالعه، نوزادان به سه گروه وزنی تقسیم‌بندی شدند: کمتر از ۱۰۰۰ گرم، ۱۰۰۰ تا ۱۲۴۹ گرم و ۱۲۵۰ تا ۱۵۰۰ گرم. با انجام فرآیند همسان‌سازی، اطمینان حاصل شد که گروه‌های مطالعه از نظر سایر عوامل مداخله‌گر قابل مقایسه باشند. نوزادان گروه شاهد در صورت بروز آپنه، درمان استاندارد دریافت نموده و از مطالعه خارج گردیدند. شایان ذکر است که در طول مطالعه، کلیه نوزادان تحت درمان‌های معمول بیماری‌های نوزادی از جمله مایع‌درمانی، تجویز سورفکتانت داخل تراشه‌ای، تغذیه وریدی کامل (TPN) و آنتی‌بیوتیک‌ها قرار گرفتند و در این زمینه هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مطالعه وجود نداشت.

محاسبه حجم نمونه

جهت تعیین حجم نمونه مورد نیاز، از فرمول مقایسه نسبت در دو گروه مستقل استفاده شد (۱۷). با توجه به برآوردهای مطالعه (۱۸) مبنی بر نیاز به ۵۰ بیمار در هر گروه مداخله و شاهد، حجم نمونه کلی مطالعه بر روی ۱۰۰ نوزاد نارس تعیین گردید.

$$n_1 = n_2 = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 P(1 - P)}{(P_2 - P_1)^2}$$

تجزیه و تحلیل آماری

پس از پایان نمونه‌گیری، داده‌های جمع‌آوری شده دو گروه با استفاده از آزمون‌های آماری در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ (IBM Corporation, Armonk, NY) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. میزان بروز آپنه و برادری‌کاری و بقیه متغیرها در دو گروه مداخله و شاهد محاسبه شد و برای مقایسه نسبت و میانگین دو گروه از آزمون برابری نسبت‌ها، آزمون t و آزمون Z استفاده شد. و برای مقایسه رابطه بین دو متغیر کیفی از آزمون Chi-square و در صورت نرمال نبودن متغیرها از آزمون‌های ناپارامتریک مشابه استفاده شد.

این مطالعه دارای تأییدیه اخلاقی به شماره IR.UMSU.REC.1395.337 از دانشگاه علوم پزشکی ارومیه است با شماره IRCTID: IRCT2017102637023N1 در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران (IRCT) ثبت گردیده است.

یافته‌ها

ویژگی‌های جمعیت‌شناختی شرکت‌کنندگان در مطالعه

در این مطالعه، ۱۰۰ نوزاد نارس با میانگین وزن تولد $1228/80 \pm 22/26$ گرم (با حداقل ۶۰۰ گرم و حداکثر ۱۵۰۰ گرم) و میانگین سن حاملگی $29/21 \pm 0/11$ هفته (با حداقل ۲۶ هفته و حداکثر ۳۰ هفته) مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین امتیاز آپگار در دقیقه پنجم برابر با $8/20 \pm 0/3$ (با حداقل ۷ و حداکثر ۱۰) بود. از مجموع نوزادان، ۵۲ نفر (۵۲ درصد) دختر و ۴۸ نفر (۴۸ درصد) پسر بودند. همچنین، ۲۷ نوزاد (۲۷ درصد) به صورت واژینال و ۷۳ نوزاد (۷۳ درصد) به روش سزارین متولد شدند. ویژگی‌های جمعیت‌شناختی کامل‌تر شرکت‌کنندگان در جدول ۱ ارائه شده است.

چندین مداخله درمانی برای کاهش فراوانی و مدت‌زمان وقوع آپنه در نوزادان نارس به کار می‌رود. این مداخلات شامل روش‌های تنفسی مانند فشار مثبت مداوم راه هوایی و درمان‌های دارویی همچون متیل‌گزانترین‌ها است که بیش از چهار دهه است به صورت گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۱). کافئین به دلیل اثربخشی، تحمل‌پذیری بهتر، گسترده درمانی وسیع‌تر و نیمه‌عمر طولانی‌تر، به عنوان داروی انتخابی در میان متیل‌گزانترین‌ها شناخته می‌شود (۱۲). در حال حاضر، یک رویکرد واحد و همه‌گیر برای استفاده از کافئین در پیشگیری از آپنه نوزادان نارس وجود ندارد (۱۳-۱۶). اختلاف نظرهایی در مورد تجویز پیشگیرانه یا درمانی کافئین و زمان شروع درمان با این دارو وجود دارد و مطالعات کمی در این زمینه انجام شده است. با توجه به اهمیت پیشگیری از آپنه در نوزادان نارس، ما تصمیم گرفتیم مطالعه‌ای را برای بررسی اثرات پیشگیرانه کافئین بر بروز آپنه (در کوتاه‌مدت) در نوزادان بسیار نارس بستری در واحد مراقبت‌های ویژه نوزادان (NICU (Neonatal intensive care unit) انجام دهیم.

روش کار

این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی شده، دوسوکور و کنترل شده با دارونما بود که با تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ارومیه انجام شد (کد: IR.UMSU.REC.1395.337). نمونه مورد مطالعه شامل نوزادان نارس با وزن تولد کمتر از ۱۵۰۰ گرم بود که در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان (NICU) بیمارستان شهید مطهری ارومیه بستری شده بودند. هدف از این مطالعه، بررسی تأثیر پیشگیرانه کافئین بر بروز آپنه در نوزادان نارس بود.

تخصیص تصادفی: نوزادان به صورت تصادفی و با نسبت ۱:۱ به دو گروه مداخله (کافئین) و شاهد (دارونما) تقسیم شدند. این تخصیص توسط یک لیست تصادفی‌سازی کامپیوتری انجام شد که تهیه آن بر عهده یک کارشناس آمار مستقل بود.

مداخله: در گروه مداخله، نوزادان از روز دوم زندگی به مدت ۱۴ روز، کافئین به صورت وریدی دریافت کردند (دوز اولیه ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و دوز نگهدارنده ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم). گروه شاهد نیز به مدت ۱۴ روز، حجم برابری نرمال‌سالین به صورت وریدی دریافت کردند. برای حفظ کوربندی، هر دو محلول در سرنگ‌های مشابه و توسط یک پرستار آموزش‌دیده تهیه و شماره‌گذاری شدند. نوزادان در طول مطالعه تحت نظارت قلبی-ریوی قرار داشتند و پارامترهایی مانند ضربان قلب، تنفس و اشباع اکسیژن خون شریانی آن‌ها به طور مرتب اندازه‌گیری می‌شد.

معیارهای خروج از مطالعه شامل: ناهنجاری‌های مادرزادی، آپنه در ۲۴ ساعت اول زندگی، نیاز به تهویه مکانیکی در ۲۴ ساعت اول زندگی، بیماری قلبی سیانوتیک، محدودیت رشد داخل رحمی، شواهد بالینی سپسیس در ۷ روز اول زندگی، وجود خونریزی داخل بطنی درجه ۳ یا ۴ در هفته اول زندگی. جهت ثبت دقیق وقایع آپنه، حملات سیانوز و برادری‌کاری، یک چک‌لیست اختصاصی توسط محققان طراحی و مورد استفاده قرار گرفت. براساس این چک‌لیست، وقوع آپنه زمانی ثبت می‌شد که وقفه‌ای به مدت ۲۰ ثانیه یا بیشتر در تنفس نوزاد، برادری‌کاری و/یا کاهش اشباع اکسیژن شریانی

برادی کاردی، کاهش اشباع اکسیژن، اکسیژن درمانی تکمیلی و تهویه تهجمی مشاهده نشد.

۵۵ درصد از نوزادان در گروه سیترات کافئین و ۴۸ درصد در گروه شاهد سورفکتانت دریافت کردند ($P = 0/14$).

۱۴ درصد از نوزادان در گروه سیترات کافئین و ۱۸ درصد در گروه شاهد، آپنه را تجربه کردند ($P = 0/58$). ۱۸ درصد از نوزادان در هر دو گروه، برادی کاردی را تجربه کردند ($P = 1/00$). ۲۰ درصد از نوزادان در هر دو گروه کاهش اشباع اکسیژن را تجربه نمودند ($P = 0/10$). ۳۸ درصد از نوزادان در گروه سیترات کافئین و ۲۲ درصد در گروه شاهد به اکسیژن محیطی نیاز داشتند ($P = 0/08$). ۷۶ درصد از نوزادان در گروه سیترات کافئین و ۸۴ درصد در گروه شاهد نیاز به اکسیژن درمانی با هدباکس داشتند ($P = 0/31$). ۸۶ درصد از نوزادان در گروه سیترات کافئین و ۷۶ درصد در گروه شاهد به فشار مثبت مداوم بینی (NCPAP) نیاز داشتند ($P = 0/13$). ۱۴ درصد از نوزادان در گروه سیترات کافئین و ۸ درصد در گروه شاهد، نیاز به تهویه مکانیکی تهجمی داشتند ($P = 0/33$). این یافته حاکی از آن است که مداخله درمانی (سیترات کافئین) تأثیر معنی داری بر پیامدهای بالینی مورد بررسی، نداشته است (جدول ۳).

طبق آزمون Chi-square تفاوت معنی داری بین دو گروه مورد مطالعه از نظر عوارض، از جمله خونریزی داخل بطنی (IVH) و مجرای شریانی باز (PDA) وجود نداشت. ۶ درصد از نوزادان در گروه سیترات کافئین و ۴ درصد در گروه شاهد IVH (درجه I و II) داشتند ($P = 0/81$). ۴ درصد از نوزادان در گروه سیترات کافئین و ۲ درصد در گروه شاهد نیاز به درمان برای PDA داشتند ($P = 0/55$). از ۵۰ نوزاد در گروه سیترات کافئین، ۱ نوزاد (۲ درصد) به اکسیژن طولانی مدت (بیش از ۲۸ روز) نیاز داشت و از شاهد، ۲ نوزاد (۴ درصد) به اکسیژن طولانی مدت نیاز داشتند ($P = 0/55$). همچنین تفاوت معنی داری در میزان مرگ و میر بین دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت. ۲۰ درصد از نوزادان در گروه سیترات کافئین و ۱۴ درصد در گروه شاهد فوت کردند ($P = 0/42$) (جدول ۴).

جدول ۱. ویژگی‌های جمعیت‌شناختی شرکت‌کنندگان در مطالعه

| ویژگی | میانگین (انحراف استاندارد) یا فراوانی (درصد) | محدوده |
|----------------------|--|----------|
| وزن تولد (گرم) | ۱۲۲۸/۸۰ ± ۲۲/۲۶ | ۱۵۰۰-۶۰۰ |
| سن حاملگی (هفته) | ۲۹/۲۱ ± ۰/۱۱ | ۳۰-۲۶ |
| امتیاز آپگار | ۸/۲۰ ± ۰/۰۳ | ۱۰-۷ |
| جنسیت (دختر) | ۵۲ (۵۲) | - |
| جنسیت (پسر) | ۴۸ (۴۸) | - |
| روش زایمان (واژینال) | ۲۷ (۲۷) | - |
| روش زایمان (سزارین) | ۷۳ (۷۳) | - |

ویژگی‌های پایه گروه‌های مطالعاتی

تحلیل مقایسه‌ای ویژگی‌های پایه دو گروه مورد مطالعه نشان داد که تفاوت معنی داری بین این دو گروه وجود ندارد. این یافته حاکی از همگن بودن دو گروه از نظر متغیرهای جمعیت‌شناختی و بالینی است. همگن بودن دو گروه از نظر ویژگی‌های پایه، اعتبار نتایج مطالعه را افزایش می‌دهد و امکان تعمیم‌پذیری نتایج به جمعیت هدف را فراهم می‌آورد.

همان‌طور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، بر اساس آزمون Chi-square میانگین وزن هنگام تولد، سن حاملگی، نمره آپگار، جنسیت و روش زایمان در دو گروه تفاوت معنی داری نشان نداد ($P > 0/05$). میانگین وزن هنگام تولد در گروه سیترات کافئین $1192 \pm 249/61$ گرم و در گروه شاهد $1187/32 \pm 1265/50$ گرم بود ($P = 0/09$). میانگین سن حاملگی در گروه سیترات کافئین $29/04 \pm 1/30$ هفته و در گروه شاهد $29/38 \pm 1/0$ هفته بود ($P = 0/14$). میانگین آپگار در گروه سیترات کافئین $8/23 \pm 1/13$ و در گروه شاهد $8/03 \pm 0/21$ بود ($P = 0/15$).

نتایج بالینی گروه‌های مطالعه

بر اساس آزمون Chi-square تفاوت معنی داری بین دو گروه مورد مطالعه از نظر پیامدهای بالینی مختلف از جمله نیاز به سورفکتانت، آپنه،

جدول ۲. مقایسه ویژگی‌های پایه گروه‌های مطالعاتی

| گروه شاهد (میانگین ± انحراف استاندارد) | گروه سیترات کافئین (میانگین ± انحراف استاندارد) | P | |
|--|---|------------------|------|
| وزن هنگام تولد (گرم) | ۱۱۹۲ ± ۲۴۹/۱۶ | ۱۲۶۵/۵۰ ± ۱۸۷/۳۲ | |
| <1000 | ۱۱ (۲۲ درصد) | ۴ (۸ درصد) | 0/09 |
| 1000-1249 | ۱۵ (۳۰ درصد) | ۱۷ (۳۴ درصد) | |
| 1249-1500 | ۲۴ (۴۸ درصد) | ۲۹ (۵۸ درصد) | |
| سن حاملگی (هفته) | ۲۹/۰۴ ± ۱/۳۰ | ۲۹/۳۸ ± ۱/۰۰ | 0/14 |
| میانگین نمره آپگار | ۸/۲۳ ± ۱/۱۳ | ۸/۰۳ ± ۰/۲۱ | 0/15 |
| جنس (درصد) | | | |
| دختر | ۲۷ (۵۴) | ۲۵ (۵۰) | 0/68 |
| پسر | ۲۳ (۴۶) | ۲۵ (۵۰) | |
| روش زایمان (درصد) | | | |
| طبیعی | ۱۴ (۲۸) | ۱۳ (۲۶) | 0/77 |
| سزارین | ۳۶ (۷۲) | ۳۷ (۷۴) | |
| میانگین نمره تنفسی | ۵/۵۸ ± ۰/۹۷ | ۵/۳۴ ± ۱/۱۳ | 0/25 |

جدول ۳: مقایسه پیامدهای بالینی در دو گروه مورد مطالعه

| P | گروه سیترات کافئین (درصد) | گروه شاهد (درصد) | پیامد بالینی | |
|------|---------------------------|------------------|--------------|--------------------------------|
| ۰/۱۴ | ۳۱(۶۲) | ۲۴(۴۸) | دارد | استفاده از سورفکتانت |
| | ۱۹(۳۸) | ۲۶(۵۲) | ندارد | |
| ۰/۵۸ | ۷(۱۴) | ۹(۱۸) | دارد | آپنه |
| | ۴۳(۸۶) | ۴۱(۸۲) | ندارد | |
| ۰/۹۹ | ۹ (۱۸) | ۹(۱۸) | دارد | برادی کاردی |
| | ۴۱ (۸۲) | ۴۱(۸۲) | ندارد | |
| ۰/۱ | ۱۰(۲۰) | ۱۰(۲۰) | دارد | کاهش اشباع اکسیژن |
| | ۴۰(۸۰) | ۴۰(۸۰) | ندارد | |
| ۰/۰۸ | ۱۹(۳۸) | ۱۱(۲۲) | دارد | نیاز به اکسیژن محیطی |
| | ۳۱(۶۲) | ۳۹(۷۸) | ندارد | |
| ۰/۳۱ | ۳۸(۷۶) | ۴۲(۸۴) | دارد | نیاز به اکسیژن درمانی با هداکس |
| | ۱۲(۲۴) | ۸(۱۶) | ندارد | |
| ۰/۱۳ | ۴۳ (۸۶) | ۳۷(۷۶) | دارد | نیاز به NCPAP |
| | ۷ (۱۴) | ۱۳(۲۶) | ندارد | |
| ۰/۳۳ | ۷(۱۴) | ۴(۸) | دارد | نیاز به تهویه مکانیکی تهاجمی |
| | ۴۳(۸۶) | ۴۶(۹۲) | ندارد | |

جدول ۴: مقایسه عوارض جانبی در میان گروه‌های مطالعه

| P | گروه سیترات کافئین (درصد) | گروه شاهد (درصد) | عوارض | |
|------|---------------------------|------------------|-------|-------------------------|
| ۰/۸۱ | ۳(۶) | ۲ (۴) | مثبت | خونریزی داخل بطنی (IVH) |
| | ۴۷(۹۴) | ۴۸(۹۶) | منفی | |
| ۰/۵۵ | ۲(۴) | ۱(۲) | مثبت | مجرای شریانی باز (PDA) |
| | ۴۸(۹۶) | ۴۹(۹۸) | منفی | |
| ۰/۵۵ | ۱ (۲) | ۲ (۴) | دارد | اکسیژن طولانی مدت |
| | ۴۹ (۹۸) | ۴۸(۹۶) | ندارد | |
| ۰/۴۳ | ۱۰(۲۰) | ۷(۱۴) | ترخیص | میزان مرگ و میر |
| | ۴۰(۸۰) | ۴۳(۸۶) | مرگ | |

بحث

بر کیلوگرم به صورت داخل وریدی تجویز شد که با توصیه‌های سازمان غذا و داروی ایالات متحده مطابقت دارد. مطالعات پیشین نیز دوزهای مشابهی را برای بارگذاری و نگهداری کافئین گزارش کرده‌اند. برخی مطالعات نشان داده‌اند که دوزهای بالاتر کافئین ممکن است در کاهش آپنه و بهبود موفقیت لوله‌گذاری مؤثرتر باشند (۲۴، ۲۵).

Mohammed و همکاران در مطالعه‌ای بر روی نوزادان نارس کمتر از ۳۲ هفته، اثر بخشی دوز بالاتر کافئین (بارگذاری ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و نگهداری ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز) را با دوز استاندارد مقایسه کردند. نتایج این مطالعه نشان داد که دوز بالاتر کافئین علاوه بر اثربخشی بیشتر، با افزایش قابل توجه اپیزودهای تاکی کاردی همراه بود. با این حال، این یافته‌ها به طور کامل بر تصمیم‌گیری بالینی پزشکان در مورد تجویز کافئین تأثیرگذار نبوده‌اند (۲۶).

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز سیترات کافئین به عنوان مداخله پیشگیرانه، تفاوت آماری معنی‌داری در بروز وقایع بالینی مانند آپنه، هیپوکسی و برادی کاردی در مقایسه با گروه شاهد ایجاد نکرد. با این حال، مشاهدات بالینی حاکی از کاهش قابل توجه فراوانی آپنه در گروه دریافت‌کننده کافئین نسبت به گروه شاهد بود. نوزادانی که تحت درمان نگهدارنده با کافئین قرار گرفتند، روند کاهشی مداوم در تعداد حوادث آپنه را در طول دوره بستری نشان دادند و بهبود قابل توجهی در وزن‌گیری نیز در این گروه مشاهده شد.

آپنه، یکی از مشکلات شایع نوزادان نارس است که به دلیل نابالغی مرکز کنترل تنفسی ایجاد می‌شود (۷). نتایج به‌دست آمده از پژوهش حاضر نشان داد که کافئین می‌تواند به عنوان یک مداخله درمانی مؤثر در کاهش وقایع آپنه در این جمعیت خاص مورد استفاده قرار گیرد. در حال حاضر، شواهد متقن مبنی بر اثربخشی کافئین در بهبود پیامدهای بلندمدت حیاتی و مهم در نوزادان نارس تا دوره نوجوانی محدود است (۱۹). با این حال، مطالعات پیشین نشان می‌دهند که در نوزادان بسیار نارس، استفاده پیشگیرانه از کافئین ممکن است به کاهش بروز بیماری مزمن ریوی نوزادان (BPD) (Bronchopulmonary dysplasia)، مجرای شریانی باز (PDA) (Patent ductus arteriosus) و فلج مغزی کمک کند و همچنین احتمالاً بقای بدون اختلال حسی-عصبی در اوایل کودکی و کاهش اختلالات عصبی-شناختی و حرکتی در دوران کودکی افزایش دهد (۲۰).

کافئین، به عنوان یک ترکیب آلدوست، به طور یکنواخت در مایعات بدن توزیع می‌شود و تجمع یافتی قابل توجهی ندارد (۲۱). حجم توزیع کافئین در نوزادان نارس عمدتاً تحت تأثیر وزن بدن و سن حاملگی قرار دارد و به طور معمول کمی بیشتر از بزرگسالان سالم است. این امر احتمالاً به دلیل افزایش زمان ماندگاری کافئین در فضای خارج سلولی در نوزادان نارس است (۲۲، ۲۳). در مطالعه حاضر، دوز بارگذاری کافئین ۲۰ میلی‌گرم

کافئین می‌تواند به عنوان یک داروی مؤثر در درمان نوزادان نارس مورد استفاده قرار گیرد. با این حال، برای تعیین دقیق دوز، مدت زمان درمان و جمعیت هدف، به انجام مطالعات بالینی بیشتر نیاز است.

در گزارش‌های پیشین کارآزمایی CAP، محققان کاهش قابل توجه مدت زمان نیاز به تهویه مکانیکی را در نوزادانی که در سه روز اول زندگی کافئین دریافت کردند، مشاهده نموده‌اند (۳۰، ۳۱). این در حالی است که نتایج مطالعه حاضر تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مطالعه از نظر مدت زمان ونتیلاسیون نشان نداد. علاوه بر این، از نظر بروز عوارضی مانند بیماری مزمن ریوی نوزادان (CLD)، مجرای شریانی باز (PDA) و خونریزی داخل بطنی (IVH)، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد. مطالعه Zhao و همکاران نیز به بررسی عوارض جانبی کافئین در دوزهای مختلف پرداخته و نشان دادند که بین دو گروه دریافت‌کننده دوز بالا و پایین کافئین، از نظر بروز عوارضی مانند تاکی‌کاردی، تحریک‌پذیری، اختلالات تغذیه‌ای، هیپرگلیسمی، فشارخون بالا، اختلالات گوارشی و اختلالات الکترولیتی، تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (۲۴).

در مطالعه Gentle و همکاران نیز نشان داده شد که شروع زود هنگام درمان با کافئین (در سه روز اول زندگی) منجر به کاهش قابل توجه شیوع CLD و PDA در مقایسه با شروع دیر هنگام درمان می‌شود (۱۱). تفاوت نتایج مطالعات مختلف ممکن است به دلایل متعددی از جمله تفاوت در جمعیت مطالعه، دوز مصرفی کافئین، مدت زمان درمان، و سایر عوامل همراه باشد. بنابراین، برای رسیدن به نتیجه‌گیری قطعی در مورد اثرات کافئین بر نوزادان نارس، نیاز به انجام مطالعات بیشتر با طراحی قوی‌تر و حجم نمونه بزرگ‌تر می‌باشد (۳۲).

یافته‌های این مطالعه نشان داد که نوزادان نارس دریافت‌کننده کافئین، مدت زمان کمتری را در بیمارستان سپری می‌کنند. این کاهش قابل توجه در مدت بستری می‌تواند به چندین عامل مرتبط باشد. کافئین به عنوان یک محرک سیستم عصبی مرکزی، هوشیاری و فعالیت نوزاد را افزایش می‌دهد که به نوبه خود، منجر به افزایش اشتها و بهبود تغذیه می‌شود. تغذیه مناسب، نقش اساسی در رشد و بهبود سریع‌تر نوزادان نارس ایفا می‌کند. مطالعات پیگیری طولانی‌مدت نیز نشان دادند، نوزادانی که در دوران نوزادی کافئین دریافت کرده‌اند، پیامدهای عصبی بهتری داشته و خطر ابتلا به عوارضی مانند فلج مغزی و تأخیر در رشد شناختی در آن‌ها کمتر است (۳۳-۳۵). این یافته‌ها حاکی از آن بود که کافئین علاوه بر بهبود وضعیت تنفسی کوتاه‌مدت، می‌تواند اثرات مثبت طولانی‌مدتی بر رشد عصبی نوزادان نارس داشته باشد. مطالعات دیگر نیز به طور مداوم بر اثرات سودمند کافئین در کاهش خطر مرگ، دیسپلازی برونکوپولمونری (BPD) و بسته شدن زود هنگام مجرای شریانی باز (PDA) تأکید کرده‌اند. همچنین، کافئین با کاهش نیاز به تهویه مکانیکی و حمایت‌های تنفسی دیگر مرتبط است (۳۶، ۳۷). در مطالعه ما، تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌ها از نظر میزان ترخیص مشاهده نشد، اما گروه کافئین نسبت به گروه شاهد میزان ترخیص بالایی داشت.

با وجود نتایج امیدوارکننده مطالعات انجام شده، لازم به ذکر است که این مطالعه دارای محدودیت‌هایی نیز بود. یکی از مهم‌ترین محدودیت‌ها، حجم نمونه نسبتاً کوچک است. حجم نمونه کوچک می‌تواند بر قدرت

مطالعه Schmidt و همکاران نیز به نتایج مشابهی دست یافت و نشان داد که تجویز پیشگیرانه کافئین باعث کاهش قابل توجه بروز آپنه و بیماری مزمن ریوی (Chronic lung disease) CLD در نوزادان نارس می‌شود (۲۷). محققان این مطالعه، کاهش زمان نیاز به اکسیژن، CPAP و تهویه مکانیکی در نوزادان دریافت‌کننده کافئین را به‌عنوان مکانیسم احتمالی این اثر محافظتی مطرح کرده‌اند.

در مطالعه حاضر، مدت زمان نیاز به اکسیژن مکمل، NCPAP و تهویه مکانیکی در دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری نداشت. بر اساس این یافته، می‌توان نتیجه گرفت که بین دو گروه از نظر شیوع بیماری مزمن ریوی نوزادان (CLD) نیز تفاوت قابل توجهی وجود ندارد. با این حال، در گروه دریافت‌کننده کافئین، یک مورد CLD شدید مشاهده شد که منجر به بستری طولانی‌مدت نوزاد در بیمارستان شد. تفاوت نتایج مطالعه حاضر با مطالعه Schmidt و همکاران را می‌توان به چند عامل نسبت داد (۲۷). اولاً، حجم نمونه در مطالعه حاضر نسبت به مطالعه Schmidt و همکاران به طور قابل توجهی کمتر بود. ثانیاً، مطالعه Schmidt و همکاران مطالعه چندمرکزی با حجم نمونه بسیار بزرگ بوده است. علاوه بر این، نوزادان شرکت‌کننده در مطالعه حاضر وزن تولد کمتری نسبت به نوزادان مطالعه Schmidt و همکاران داشته‌اند. این تفاوت‌ها در ویژگی‌های جمعیت مطالعه ممکن است بر نتایج نهایی تأثیرگذار باشد.

مطابق نتایج مطالعه حاضر، مطالعات پیشین نیز به طور مداوم بر اثرات سودمند کافئین در بهبود وضعیت تنفسی نوزادان نارس تأکید داشته‌اند. به عنوان مثال، مطالعه CAP نشان داده است که تجویز کافئین در روزهای اولیه زندگی به طور قابل توجهی نیاز به انواع مختلف حمایت تنفسی، از جمله لوله تراشه، تهویه با فشار مثبت (PPV) و اکسیژن مکمل، را کاهش می‌دهد ($P < 0.001$). این اثر محافظتی از کافئین، صرف نظر از علت شروع درمان، مشاهده شده است. شایان ذکر است که بهبود در حمایت تنفسی، به همراه کاهش قابل توجه شیوع بیماری مزمن ریوی نوزادان (BPD)، بسته شدن زود هنگام مجرای شریانی باز (PDA) و کاهش نیاز به استروئیدهای بعد از تولد، به طور قابل توجهی به بهبود پیامدهای عصبی طولانی‌مدت در نوزادان نارس کمک می‌کند.

برخی مطالعات نشان داده‌اند که حدود ۵۵ درصد از تأثیر مثبت کافئین بر پیامدهای عصبی اولیه در سن ۱۸ تا ۲۱ ماهگی را می‌توان به بهبود وضعیت تنفسی نسبت داد. این یافته‌ها حاکی از یک ارتباط قوی بین بهبود عملکرد ریوی و بهبود پیامدهای عصبی در نوزادان نارس است. همچنین، مطالعات دیگر نشان داده‌اند که شروع زود هنگام درمان با کافئین (در عرض سه روز اول زندگی) با کاهش نیاز به مداخلات برای بسته شدن PDA همراه است. این اثر مفید کافئین بر PDA را می‌توان به اثرات دیورتیک و ضد پروستاگلاندینی آن نسبت داد (۲۸، ۲۹). علاوه بر این، مکانیسم‌های مختلفی برای توجیه اثرات سودمند کافئین در نوزادان نارس پیشنهاد شده است. برخی مطالعات نشان دادند که کافئین می‌تواند با افزایش جریان خون مغزی، بهبود متابولیسم سلولی و کاهش التهاب، به بهبود عملکرد عصبی کمک کند. همچنین، اثرات کافئین بر سیستم قلبی-عروقی و تنظیم تنفس ممکن است در بهبود وضعیت کلی نوزادان نارس نقش داشته باشد. با توجه به شواهد موجود، می‌توان نتیجه گرفت که

وزن‌گیری نوزاد تأثیر گذاشته و احتمال بروز خطا و رد کردن اشتباه فرضیه را افزایش دهد. با توجه به اهمیت پلی‌مورفیسیم‌های ژنتیکی در پاسخ فردی به درمان با کافئین، انجام مطالعات ژنومی گسترده با حجم نمونه بزرگ‌تر برای شناسایی ژن‌های کاندید و بررسی تعاملات ژن-محیط ضروری است. همچنین، مطالعات عملکردی برای بررسی مکانیسم‌های مولکولی این تعاملات می‌تواند به درک بهتر اثرات کافئین بر نوزادان نارس کمک کند. در مجموع، اگرچه مطالعات موجود شواهدی قوی در حمایت از اثرات مفید کافئین در نوزادان نارس ارائه می‌دهند، اما برای ارائه توصیه‌های بالینی دقیق و شخصی‌سازی شده، نیاز به انجام مطالعات بیشتر با طراحی قوی‌تر و حجم نمونه بزرگ‌تر می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دکتری تخصصی مصوب جلسه شورای پژوهشی به شماره ۲۲۷۵-۳۲-۰۱-۹۵ و جلسه کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ارومیه است. بدین‌وسیله نویسندگان از واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امام خمینی (ره) دانشگاه علوم پزشکی ارومیه تشکر می‌کنند.

سهم نویسندگان

طراحی مطالعه: زهرا جودی و زهرا فکور، جمع‌آوری داده‌ها: علی آقاپار ماکیوی، تجزیه و تحلیلی آماری داده‌ها: رسول قره آغاچل اصل، نوشتن مقاله: زهرا جودی.

تضاد منافع

نویسندگان هیچ تضاد منافی ندارند.

نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه حاضر نشان‌دهنده کاهش فراوانی وقایع آپنه در گروه نوزادان نارس دریافت‌کننده کافئین نسبت به گروه شاهد است. این یافته تأیید می‌کند که کافئین می‌تواند به عنوان یک مداخله درمانی مؤثر در کاهش وقایع آپنه در این جمعیت خاص مورد استفاده قرار گیرد. شواهد موجود از مطالعات مختلف، کارایی و ایمنی دوزهای استاندارد کافئین در نوزادانی که به این دارو پاسخ مثبت می‌دهند را تأیید می‌کنند. تجویز کافئین نه تنها به کاهش تعداد وقایع آپنه کمک می‌کند، بلکه می‌تواند منجر به کاهش مدت زمان بستری و در نتیجه، بهبود نتایج درمانی شود. با این حال، باید توجه داشت که کافئین مانند هر داروی دیگری، ممکن است عوارض جانبی ناخواسته‌ای داشته باشد. مصرف کافئین ممکن است بر

References

- Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(1):e37-46. **pmid:** 30389451 **doi:** 10.1016/S2214-109X(18)30451-0
- Ayele TB, Moyehodie YA. Prevalence of preterm birth and associated factors among mothers who gave birth in public hospitals of east Gojjam zone, Ethiopia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):204. **pmid:** 36964535 **doi.org/10.1186/s12884-023-05517-5**
- Ohuma EO, Moller AB, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2023;402(10409):1261-71. **pmid:** 37805217 **doi:** 10.1016/S0140-6736(23)00878-4
- Usuda H, Carter S, Takahashi T, Newnham JP, Fee EL, Jobe AH, Kemp MW. Perinatal care for the extremely preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2022;27(2):101334. **pmid:** 35577715 **doi:** 10.1016/j.siny.2022.101334
- Gutvirtz G, Wainstock T, Sheiner E, Pariente G. Prematurity and long-term respiratory morbidity-what is the critical gestational age threshold? *J Clin Med*. 2022;11(3):751. **pmid:** 35160203 **doi:** 10.3390/jcm11030751
- Zhao J, Gonzalez F, Mu D. Apnea of prematurity: from cause to treatment. *Eur J Pediatr*. 2011;170(9):1097-105. **pmid:** 21301866 **doi:** 10.1007/s00431-011-1409-6
- Eichenwald EC; Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Apnea of Prematurity. *Pediatrics*. 2016;137(1). **pmid:** 26628729 **doi:** 10.1542/peds.2015-3757
- Saroha V, Patel RM. Caffeine for preterm infants: Fixed standard dose, adjustments for age or high dose? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(6):101178. **pmid:** 33168464 **doi:** 10.1016/j.siny.2020.101178
- Voncken SFJ, Feron TMH, Laven SAJS, Karaca U, Beerhorst K, Klarenbeek P, et al. Impact of obstructive sleep apnea on clinical outcomes in patients hospitalized with COVID-19. *Sleep Breath*. 2022;26(3):1399-407. **pmid:** 34561757 **doi:** 10.1007/s11325-021-02476-z
- Du L, Tong X, Chen C, Gao X, Gagnatelli A, Li J, et al. Caffeine citrate for apnea of prematurity: a prospective, open-label, single-arm study in chinese neonates. *Front Pediatr*. 2020;8:76. **pmid:** 32219085 **doi:** 10.3389/fped.2020.00076
- Gentle SJ, Travers CP, Carlo WA. Caffeine controversies. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(2):177-81. **pmid:** 29346141 **doi:** 10.1097/mop.0000000000000588
- Long JY, Guo HL, He X, Hu YH, Xia Y, Cheng R, et al. Caffeine for the Pharmacological Treatment of Apnea of Prematurity in the NICU: Dose Selection Conundrum, Therapeutic Drug Monitoring and Genetic Factors. *Front Pharmacol*. 2021;12:681842. **pmid:** 34381359 **doi:** 10.3389/fphar.2021.681842
- Moschino L, Zivanovic S, Hartley C, Trevisanuto D, Baraldi E, Roehr CC. Caffeine in preterm infants: where are we in 2020? *ERJ Open Res*. 2020;6(1):00330-2019. **pmid:** 32154294 **doi:** 10.1183/23120541.00330-2019

14. Shrestha B, Jawa G. Caffeine citrate - Is it a silver bullet in neonatology? *Pediatr Neonatol.* 2017;58(5):391-7. **pmid:** 28446386 **doi:** 10.1016/j.pedneo.2016.10.003.
15. Saroha V, Patel RM. Caffeine for preterm infants: Fixed standard dose, adjustments for age or high dose? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;25(6):101178. **pmid:** 33168464 **doi:** 10.1016/j.siny.2020.101178.
16. Lista G, Fabbri L, Polackova R, Kiechl-Kohlendorfer U, Papagaroufalos K, Saenz P, et al. The real-world routine use of caffeine citrate in preterm infants: a European postauthorization safety study. *Neonatology.* 2016;109(3):221-7. **pmid:** 26820884 **doi:** 10.1159/000442813.
17. Oliphant EA, Hanning SM, McKinlay CJD, Alsweiler JM. Caffeine for apnea and prevention of neurodevelopmental impairment in preterm infants: systematic review and meta-analysis. *J Perinatol.* 2024;44(6):785-801. **pmid:** 38553606 **doi:** 10.1038/s41372-024-01939-x
18. Armanian A-M, Iranpour R, Faghihian E, Salehimehr N. Caffeine administration to prevent apnea in very premature infants. *Pediatr Neonatol.* 2016;57(5):408-12. **pmid:** 26976495 **doi:** 10.1016/j.pedneo.2015.10.007.
19. Oliphant EA, Hanning SM, McKinlay CJ, Alsweiler JM. Caffeine for apnea and prevention of neurodevelopmental impairment in preterm infants: systematic review and meta-analysis. *J Perinatol.* 2024;44(6):785-801. **pmid:** 38553606 **doi:** 10.1038/s41372-024-01939-x
20. Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan AE, Nour I. Caffeine therapy in preterm infants. *World J Clin Pediatr.* 2015;4(4):81-93. **pmid:** 26566480 **doi:** 10.5409/wjcp.v4.i4.81.
21. Fredholm BB, Arnaud MJ. Pharmacokinetics and metabolism of natural methylxanthines in animal and man. *Handb Exp Pharmacol.* 2011;(200):33-91. **pmid:** 20859793 **doi:** 10.1007/978-3-642-13443-2_3
22. Gao XB, Zheng Y, Yang F, Wang CH, Jiang ZH, Wu YE, Jacqz-Aigrain E, Ni SQ, Zhao W. Developmental population pharmacokinetics of caffeine in Chinese premature infants with apnoea of prematurity: A post-marketing study to support paediatric labelling in China. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(3):1155-64. **pmid:** 32687613 **doi:** 10.1111/bcp.14483.
23. Guo A, Zhu Z, Xue J, Di X, Fan J, Huang L, Zhao P, Hu X, Xie H. Population pharmacokinetic study of caffeine citrate in Chinese premature infants with apnea. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(6):1414-21. **pmid:** 32737938 **doi:** 10.1111/jcpt.13240
24. Zhao Y, Tian X, Liu G. Clinical effectiveness of different doses of caffeine for primary apnea in preterm infants. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2016;54(1):33-6. **pmid:** 26791921 **doi:** 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.01.008
25. Wan L, Huang L, Chen P. Caffeine citrate maintenance doses effect on extubation and apnea postventilation in preterm infants. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(10):2635-40. **pmid:** 32639634 **doi:** 10.1002/ppul.24948
26. Mohammed S, Nour I, Shabaan AE, Shouman B, Abdel-Hady H, Nasef N. High versus low-dose caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr.* 2015;174:949-56. **pmid:** 25644724 **doi:** 10.1007/s00431-015-2494-8
27. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2006;354(20):2112-21. **pmid:** 16707748 **doi:** 10.1056/NEJMoa054065.
28. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1893-902. **pmid:** 17989382 **doi:** 10.1056/NEJMoa073679.
29. Poets CF, Roberts RS, Schmidt B, Whyte RB, Asztalos EV, Bader D, et al. Association between intermittent hypoxemia or bradycardia and late death or disability in extremely preterm infants. *JAMA.* 2015;314(6):595-603. **pmid:** 26262797 **doi:** 10.1001/jama.2015.8841
30. Schmidt B. Methyl-xanthine therapy for apnea of prematurity: evaluation of treatment benefits and risks at age 5 years in the international Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP) trial. *Biol Neonate* 2005;88(3):208-13. **pmid:** 16210843 **doi:** 10.1159/000087584.
31. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, Dewey D, Grunau RE, Asztalos EV, et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA.* 2012;307(3):275-82. **pmid:** 22253394 **doi:** 10.1001/jama.2011.2024
32. Katheria AC, Sauberman JB, Akotia D, Rich W, Durham J, Finer NN. A pilot randomized controlled trial of early versus routine caffeine in extremely premature infants. *Am J Perinatol.* 2015;32(09):879-86. **pmid:** 25607226 **doi:** 10.1055/s-0034-1543981.
33. Tracy MB, Klimek J, Hinder M, Ponnampalam G, Tracy SK. Does caffeine impair cerebral oxygenation and blood flow velocity in preterm infants? *Acta Paediatr.* 2010;99(9):1319-23. **pmid:** 20412101 **doi:** 10.1111/j.1651-2227.2010.01828.x.
34. Schmidt B, Roberts RS, Anderson PJ, Asztalos EV, Costantini L, Davis PG, et al. Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP) Trial Group. Academic Performance, Motor Function, and Behavior 11 Years After Neonatal Caffeine Citrate Therapy for Apnea of Prematurity: An 11-Year Follow-up of the CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2017;171(6):564-72. **pmid:** 28437520 **doi:** 10.1001/jamapediatrics.2017.0238.
35. Doyle LW, Schmidt B, Anderson PJ, Davis PG, Moddemann D, Grunau RE, et al. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial investigators. Reduction in developmental coordination disorder with neonatal caffeine therapy. *J Pediatr.* 2014;165(2):356-9.e2. **pmid:** 24840756 **doi:** 10.1016/j.jpeds.2014.04.016.
36. Patel RM, Leong T, Carlton DP, Vyas-Read S. Early caffeine therapy and clinical outcomes in extremely preterm infants. *J Perinatol.* 2013;33(2):134-40. **pmid:** 22538326 **doi:** 10.1038/jp.2012.52.
37. Dobson NR, Patel RM, Smith PB, Kuehn DR, Clark J, Vyas-Read S, 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):992-8.e3. **pmid:** 24461786 **doi:** 10.1016/j.jpeds.2013.12.025.