

Novorođenačka apneja

Marušić, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:708348>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-26**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Marija Marušić

Novorođenačka apneja

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Medicinski fakultet Zagreb, uz mentorstvo prof.dr.sc. Borisa Filipović-Grčića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020/2021.

Popis kratica

BiPAP (bilevel positive airway pressure)- bifazični pozitivni tlak u dišnim putevima

CPAP (continuous positive airway pressure)- neprekidan pozitivan tlak u dišnim putevima

Edi (diaphragm electrical activity)- električna aktivnost ošita

ELBW (extremely low birth weight)- ekstremno niska porođajna težina

FBM (fetal breathing movements)- fetalni pokreti disanja

FRC (functional residual capacity)- funkcionalni rezidualni kapacitet

HFNC (high-flow nasal cannula)- nosna kanila visokog protoka

HHFNC (heated humidified high-flow nasal cannula)- nosna kanila visokog protoka sa zagrijanom i ovlaženom smjesom zraka i kisika

IH (intermittent hypoxia)- intermitentna hipoksija

NAVA (neurally-adjusted non-invasive ventilatory assist)

nCPAP (nasal continuous positive airway pressure)- nazalni kontinuirani pozitivan tlak u dišnim putevima

NIPPV (noninvasive positive pressure ventilation)- neinvazivna ventilacija pozitivnim tlakom

NIV (noninvasive ventilation)- neinvazivna ventilacija

PEEP (positive end-expiratory pressure)- pozitivan tlak na kraju ekspirija

SIDS (sudden infant death syndrome)- sindrom iznenadne dojenačke smrti

VLBW (very low birth weight)- vrlo mala porođajna masa

Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod.....	1
1.1. Definicija.....	1
1.2. Podjela.....	1
1.3. Epidemiologija.....	2
1.4. Prognoza.....	2
2. Fiziologija kontrole disanja.....	3
2.1. Fetalni pokreti disanja.....	3
2.2. Uspostava kontinuiranog disanja.....	4
2.3. Kontrola disanja u novorođenačkom razdoblju.....	5
3. Etiologija novorođenačke apneje.....	8
3.1. Apneja nedonošenosti.....	8
3.2. Precipitirajući čimbenici.....	10
3.3. Etiologija apneje u terminske novorođenčadi.....	11
4. Dijagnoza novorođenačke apneje i nadzor oboljelih.....	12
4.1. Postavljanje dijagnoze.....	12
4.2. Učinkovitost nadzora.....	12
4.3. Trajanje nadzora.....	13
5. Terapija novorođenačke apneje.....	14
5.1. Terapija lijekovima.....	14
5.1.1. Metilksantini.....	14
5.1.2. Doksapram.....	18
5.2. Nemedikamentna terapija.....	19
5.2.1. Mehanička potpora disanju.....	19
5.2.2. Povišenje inspiracijske koncentracije kisika.....	23
5.2.3. Inhalacija niskih koncentracija ugljikova dioksida.....	24
5.2.4. Korekcija položaja djeteta.....	24

5.2.5. Senzorna stimulacija.....	25
6. Zaključak.....	26
7. Zahvale.....	28
8. Literatura.....	29
9. Životopis.....	39

Sažetak

Novorođenačka apneja

Marija Marušić

Sve prestanke disanja novorođenčeta duže od 20 sekundi te kraće prestanke disanja popraćene bradikardijom i/ili hipoksemijom smatramo novorođenačkom apnejom. Najčešća je apneja nedonošenosti tj. idiopatska apneja. Etiologija ovog kliničkog entiteta nije u potpunosti razjašnjena, ali ključnim se etiološkim čimbenikom smatra nezrelost respiratorne kontrole. Od apneje nedonošenosti oboli gotovo sva nedonoščad rođena prije 28. tjedna trudnoće te praktički svi porodne mase manje od 1000 grama, a incidencija se smanjuje sukladno napredovanju korigirane dobi trudnoće. Obično se prva apneja detektira uređajem za nadzor disanja 2. ili 3. dan života, a do rezolucije najčešće dolazi u razdoblju od 36. do 40. tjedna korigirane dobi trudnoće. Prognoza je dobra, ali potencijalne dugoročne posljedice tek treba istražiti. Središnju ulogu u terapiji ima kofein. Njegovo se djelovanje zasniva na centralnoj stimulaciji disanja, a pokazao se jednostavnijim za primjenu i sigurnijim od drugih metilksantina. Često je u terapiju potrebno uvesti i neinvazivnu ventilaciju. Najčešće se primjenjuje nCPAP, ali istraživanja pokazuju potencijalne koristi primjene drugih modaliteta NIV-e kao što su biPAP, NAVA i HFNC. Manji se broj apneja ne može razriješiti primjenom navedenih metoda liječenja pa je neophodno uvesti invazivnu mehaničku ventilaciju. Iako rjeđe, novorođenačka se apneja javlja i u terminski rođene djece, uglavnom kao posljedica djelovanja raznih precipitirajućih čimbenika i bolesti pa njena rezolucija u ove novorođenčadi ovisi o liječenju primarne patologije.

Ključne riječi: novorođenačka apneja, apneja nedonošenosti, kofein, NIV (neinvazivna ventilacija)

Summary

Neonatal apnea

Marija Marušić

Neonatal apnea is defined as any cessation of breathing longer than 20 seconds or shorter cessations of breathing accompanied by bradycardia and/or hypoxemia. The most common is apnea of prematurity, also known as idiopathic apnea. The etiology of this clinical entity is not yet fully understood, but the most important etiological factor is considered to be immaturity of respiratory control. Almost all premature newborns born at less than 28 weeks of gestation and practically all who weigh less than 1000 grams at birth suffer from apnea of prematurity, but its incidence decreases in accordance with increasing postmenstrual age. Apnea is usually first detected by cardiorespiratory monitoring device on the second or third day of life and its resolution usually occurs between 36 and 40 weeks of postmenstrual age. Prognosis is good but potential long-term effects are yet to be investigated. Caffeine plays a central role in therapy. Its action is based on central stimulation of breathing and it has been shown as safer and easier to administer than other methylxanthines. The therapy often requires noninvasive ventilation. The most commonly used is nCPAP, but research shows the potential benefits of applying other NIV modalities such as biPAP, NAVA and HFNC. A small number of apneas cannot be resolved by applying the treatment methods mentioned above, so it is necessary to introduce invasive mechanical ventilation. Although less commonly, neonatal apnea also occurs in full term infants, mainly as a result of various precipitating factors and diseases, so its resolution in these newborns depends on the treatment of primary pathology.

Key words: neonatal apnea, apnea of prematurity, caffeine, NIV (noninvasive ventilation)

1. Uvod

1.1. Definicija

Novorođenačkom apnejom smatra se svaki prestanak disanja novorođenčeta duži od 20 sekundi te kraći prestanci disanja ukoliko su popraćeni bradikardijom i/ili hipoksemijom. (1) Do sada nije postignut konsenzus o graničnim vrijednostima bradikardije i hipoksemije potrebnim za prozivanje kraćih apneja patološkim. U literaturi se kao granične frekvencije srca često navode vrijednosti od 100 otkucaja/min i 80 otkucaja/min, a kao granične vrijednosti SpO₂ često se koriste 90%, 85% ili 80%. (2) Neki autori pri definiranju novorođenačke apneje navode i minimalno trajanje bradikardije i hipoksemije, od npr. 4 sekunde, kao potrebno za smatranje kraćih apneja patološkom pojavom. (3) Neusklađenost proširenih definicija ove patologije vidljiva je u velikom broju istraživanja, a otežava zajedničko korištenje rezultata ovakvih istraživanja pri donošenju zaključaka. Postizanje konsenzusa o svim spornim vrijednostima kojima bi se mogla proširiti sadašnja općeprihvaćena definicija neonatalne apneje, vjerojatno bi bilo od koristi za buduća istraživanja.

1.2. Podjela

Prema osnovnoj podjeli, novorođenačke apneje dijelimo na centralne, opstruktivne i složene tj. miješane. (4,5) Centralnim apnejama smatraju se oni prestanci disanja pri kojima dolazi do potpunog mirovanja prsnog koša i prestanka rada respiratornih mišića, bez znakova opstrukcije. Pri opstruktivnim apnejama prisutni su pokreti prsnog koša, ali je protok zraka onemogućen opstrukcijom gornjih dišnih puteva koja najčešće nastaje na razini farinksa, ali može biti i laringealna. (1,2) Isključivo centralne i isključivo opstruktivne apneje zajedno čine tek 25-50% svih neonatalnih apneja, a ostalih 50-75% otpada na složeni oblik koji se sastoji od centralne i opstruktivne komponente. Obično je početak složene apneje praćen respiratornim naporima koji se suprotstavljaju opstrukciji nakon čega slijedi prestanak rada respiratornih mišića, ali moguć je i obrnut slijed događaja. (2,6) Promatranjem povezanosti trajanja apneja s proporcijom zastupljenih osnovnih tipova apneje, uviđeno je kako kod apneja dužeg trajanja raste proporcija složenog tipa, a pada proporcija isključivo centralnog tipa. (1) Kod isključivo opstruktivnih apneja, postoji specifičan problem neprepoznavanja od strane uređaja za nadzor disanja pošto većina njih bilježi kretanje prsnog koša, a one su u ovom slučaju prisutne iako je došlo do prestanka disanja. (4)

1.3. Epidemiologija

O samoj incidenciji neonatalne apneje teško je govoriti sa sigurnošću zbog već navedenih razlika u definiranju, ali sigurno je kako se radi o patologiji primarno zastupljenoj u populaciji nedonoščadi. Čak 50% sve nedonoščadi neovisno o gestacijskoj dobi oboli od neonatalne apneje, a Handerson-Smart je 1981. godine prikazao kako je incidencija to veća što je korigirana dob trudnoće nedonoščeta manja. (7,8) Gotovo sva nedonoščad rođena u 28. tjednu trudnoće ili prije njega te praktički svi porodne mase ispod 1000 grama (engl. Extremely Low Birth Weight-ELBW) boluju od tzv. apneje nedonošenosti. S napredovanjem dobi trudnoće, udio nedonoščadi s dijagnosticiranom apnejom se postupno smanjuje s 85% u 30. tjednu na 20% u 34. tjednu trudnoće. (6) Frekvencija pojave apneja i njihovo trajanje smanjuju se u skladu sa sazrijevanjem nedonoščadi tj. napredovanjem dobi trudnoće. (1) U već spomenutom istraživanju Henderson-Smarta, 98% nedonoščadi u 40. tjednu korigirane dobi trudnoće nije više pokazivalo klinički vidljive apneje. (7) Dakle, većina se apneja nedonoščadi razriješi do 40.-44. tjedna korigirane dobi trudnoće što se objašnjava sazrijevanjem kontrolnih mehanizama disanja. (9) Primijećena je povezanost između vremena perzistiranja apneja i dobi trudnoće pri rođenju. Nedonoščad rođena u 24.-26. tjednu ima veću vjerojatnost da će bolovati od neonatalne apneje i nakon 38. tjedna korigirane dobi trudnoće u usporedbi s nedonoščadi rođenoj u 28. tjednu trudnoće ili nakon njega. Bronhopulmonalna displazija također je prepoznata kao čimbenik povezan s duljim perzistiranjem neonatalne apneje, čak 2 do 4 tjedna nakon korigirane terminske dobi trudnoće. (6)

Levin, Jang i Rhein su na temelju podataka o novorođenačkoj populaciji SAD-a izračunali incidenciju neonatalne apneje u inače zdrave i donošene novorođenčadi od 1/1000. (10) Postojeća literatura je inače siromašna informacijama o učestalosti neonatalne apneje u donošene novorođenčadi, ali poznato je kako je ona manja nego u nedonošene novorođenčadi te je većinom posljedica nekog drugog patološkog stanja, u sklopu kojeg se onda i liječi. (9)

1.4. Prognoza

Ukoliko se novorođenačka apneja javlja u sklopu neke bolesti, prognoza novorođenčeta ovisi o prognozi osnovne bolesti. Idiopatska apneja, tj. apneja nedonošenosti obično ne ostavlja trajne posljedice. (4)

Ponavljajući prestanci disanja prisutni u novorođenčeta s apnejom rezultiraju intermitentnom hipoksijom (engl. Intermittent Hypoxia, IH), a njene kratkoročne i dugoročne posljedice još se istražuju. Istraživanje provedeno na kohorti nedonoščadi korigirane dobi trudnoće 24-28 tjedana pokazalo je povezanost IH-e s nastankom težih oblika retinopatije nedonoščadi koju je potrebno liječiti laserskom fotokoagulacijom. (11) Huang i suradnici sustavnim su pregledom literature objavljenim 2017. godine, između ostalog, prikazali povezanost apneje nedonošenosti s razvojem periventrikularne leukomalacije. (12) Više je istraživanja provedenih uglavnom na animalnim modelima, ali i na kohortama nedonoščadi pokazalo kako apneja ima negativne učinke na neurološki razvoj. Veća frekvencija apneja te kasnija dob pri kojoj dolazi do rezolucije apneje povezane su s lošijim ishodom. (11)

Poznato je kako nedonoščad ima veći rizik od pojave poremećaja disanja u snu te veću incidenciju hipertenzije u odrasloj dobi, ali uloga IH-e u razvoju ovih poremećaja nije u potpunosti razjašnjena. Pretpostavlja se da IH utječe na razvoj patoloških stanja u kasnijoj životnoj dobi epigenetskim mehanizmima, a studije na animalnim modelima govore tome u prilog.

2. Fiziologija kontrole disanja

Poznavanje fiziologije kontrole disanja omogućuje bolje razumijevanje epidemiologije, etiologije i patofiziologije neonatalne apneje, a posebnu važnost ima u otkrivanju novih terapijskih mogućnosti. Stoga će u nastavku rada biti izložene osnovne značajke i posebnosti kontrole disanja u neonatalnom razdoblju, ali i postojeća saznanja o fetalnim pokretima disanja i uspostavi kontinuiranog disanja nakon rođenja, radi lakšeg razumijevanja kontinuiteta fiziologije kontrole disanja.

2.1. Fetalni pokreti disanja

Dugo se smatralo kako nema respiratornih kretnji sve do prvog udaha nakon rođenja, ali dokazani su pokreti fetusa nalik disanju već od rane trudnoće, točnije mogu se prikazati UZV-om od 11. tjedna gestacije. (3) Ovi respiratorni pokreti koji se vide *in utero* u literaturi se skraćeno navode kao FBM tj. engl. *fetal breathing movements* pa će se u daljnjem tekstu referirati na njih nazivom fetalni pokreti disanja. Njihovu bi ulogu trebalo dodatno razjasniti, ali po dosadašnjim istraživanjima znamo da su važan čimbenik u rastu i razvoju pluća te pripremi respiratornih

mišića za napore potrebne u uspostavi kontinuiranog disanja postnatalno, a sama njihova prisutnost i sličnosti s disanjem novorođenčeta govore u prilog razvoju kontrolnih mehanizama disanja još *in utero*. Sva nedonoščad, a pogotovo ona rođena prije 28. tjedna trudnoće, sukladno navedenom, osim pluća nedovoljno razvijenih za adekvatnu samostalnu respiraciju, imaju i nezreo centar za kontrolu respiracije. (14)

Fetalni pokreti disanja javljaju se pretežno tijekom faze spavanja fetusa koja svojim obilježjima odgovara REM fazi spavanja postnatalno (EEG niske voltaže i visoke frekvencije, brzi pokreti očiju, hipotonija), a njihovo je pojavljivanje iregularno što se može pripisati utjecaju retikularne formacije karakterističnom za REM fazu. (1,15) Fetalni pokreti disanja u 10. su tjednu trudnoće prisutni tek tijekom 2%, a od 30. do 40. tjedna trudnoće prisutni su tijekom čak 30-40% REM faze spavanja. Napredovanjem trudnoće produljuje se i ukupno vrijeme koje fetus provodi u apneji s vrhuncem od 2 sata u razdoblju od 38. do 39. tjedna trudnoće. (15)

Na fetalne pokrete disanja utječe niz čimbenika koji utječu na disanje nakon rođenja, npr. hipokapnija ih inhibira, a hiperkapnija stimulira. Hipoksija postnatalno stimulira disanje, ali budući da pluća fetusa nemaju respiracijsku ulogu, hipoksija neće potaknuti fetalne pokrete disanja nego će ih inhibirati kako bi respiratorni mišići smanjili potrošnju kisika čime se izbjegava produbljivanje hipoksije. (2) Prema trenutnim saznanjima smatra se da su učinci parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida te parcijalnog tlaka kisika na fetalne pokrete disanja centralnog podrijetla, tj. kako su neovisni o funkciji perifernih kemoreceptora. Centralno djelovanje pokazuju i GABA agonisti, djelujući inhibitorno na fetalne pokrete disanja kao i nakon rođenja, te endogeni inhibitori u koje ubrajamo adenozin, prostaglandin E₂ i endorfine. Istraživanja su pokazala kako i koncentracija glukoze u krvi majke ima utjecaj na fetalne pokrete disanja na način da ih hiperglikemija stimulira, a hipoglikemija inhibira kako bi se smanjio rad respiratornih mišića i na taj način spriječilo daljnje pogoršanje hipoglikemije. (1)

2.2. Uspostava kontinuiranog disanja

Istraživanja provedena na janjećim fetusima koja su pokazala kako odsutnost funkcionalnih perifernih kemoreceptora ne mijenja pokrete disanja fetusa niti ometa uspostavu kontinuiranog disanja pri rođenju (16,17) i u kojima je uspostavljeno disanje primjenom 100%-tnog kisika preko endotrahealnog tubusa ili okluzijom pupkovine *in utero* (18) dovela su u pitanje do tad popularnu tezu prema kojoj je za uspostavu disanja nakon rođenja prvenstveno odgovorna

asfiksija koja stimulacijom perifernih kemoreceptora dovodi do početka disanja, a ono se zatim održava relativnom hladnoćom, dodiranjem tj. poticanjem raznih osjeta. Sadašnja uvjerenja temelje se na intrinzičnoj inhibiciji disanja *in utero*, a postoje indikacije da je za nju odgovorna posteljica sintezom faktora koji djeluju inhibirajuće tijekom faze nalik non-REM spavanju i na taj način onemogućuju uspostavu kontinuiranog disanja sve dok je omogućen protok krvi iz posteljice prema fetusu. (1) Pokusi na janjećim fetusima upućuju prvenstveno na važnost posteljice (19), ali i na mogućnost da su inhibirajući faktori prostaglandini (20) među kojima se istaknuo PGE₂ čija intravenska infuzija dovodi do brzog i potpunog prestanka disanja dok intravenska infuzija inhibitora sinteze prostaglandina (npr. indometacina) dovodi do ponovne uspostave disanja. (21) Inhibirajući učinak na fetalno disanje janjadi dokazan je i pri primjeni adenoizina te se smatra kako je pri hipoksičnim uvjetima upravo njegova povećana koncentracija odgovorna za depresiju disanja što podupire i nalaz ponovne uspostave disanja nakon intravenske primjene antagonista adenozičkih receptora. (1)

2.3. Kontrola disanja u novorođenačkom razdoblju

Centar za disanje, smješten u moždanom deblu, generira ritam disanja i prilagođava ga aferentnim informacijama iz perifernih i centralnih kemoreceptora te plućnih mehanoreceptora osjetljivih na istezanje, a njegove veze s moždanom korom omogućuju i voljnu kontrolu respiracije. (14,22) Sazrijevanje kontrolnih mehanizama disanja nastavlja se tjednima, čak mjesecima nakon rođenja, a njihova razvijenost neposredno nakon rođenja u direktnoj je korelaciji s gestacijskom dobi. (2,23) Upravo je zbog nezrelosti kontrole disanja novorođenačko razdoblje fiziološki obilježeno najvećom nestabilnošću respiracije što se ponajprije očituje pojavom periodičnog disanja i centralne apneje, a najizraženije je u prijevremeno rođenih. Kontrola disanja novorođenčadi pokazuje inhibitornu sklonost koja se očituje paradoksalnim odgovorom na hipoksiju, smanjenim odgovorom na hiperkapniju, izraženom refleksnom apnejom i već spomenutim nepravilnostima obrasca disanja. (24)

Periferni kemoreceptori većinom su smješteni u karotidnim i aortalnim tjelešcima. Njihova je najznačajnija uloga prijenos informacija o sniženom parcijalnom tlaku kisika u arterijskoj krvi, preko IX. i X. moždanog živca, do dorzalne respiracijske skupine neurona koja će kao odgovor na hipoksiju stimulirati respiraciju. (25) Već nakon prvih par udaha dolazi do dramatičnog porasta parcijalnog tlaka kisika u krvi s prosječnih 25 mmHg (3.32 kPa), prisutnih u krvi fetusa,

na 50-70 mmHg (6.65-9.31 kPa) u krvi novorođenčeta. Tijekom prvih nekoliko sati života dolazi do daljnjeg rasta vrijednosti na više od 70 mmHg (9.31 kPa). Ovaj nagli i značajan porast parcijalnog tlaka kisika u krvi uzrokuje desenzitizaciju perifernih kemoreceptora pa su oni narednih nekoliko dana manje osjetljivi na podražaje što može rezultirati izostankom pravovremenog odgovora na hipoksiju. Odgovor karotidnih tjelešaca na hipoksiju sazrijeva tijekom 10 tjedana. (22) Donošena novorođenčad prvih nekoliko dana života pokazuje specifičan bifazičan odgovor na hipoksiju s početnom hiperventilacijom (povećanje frekvencije disanja i respiracijskog volumena) koja nastaje zbog stimulacije perifernih kemoreceptora i traje približno 1 do 2 min, na koju se nastavlja faza depresije ventilacije (smanjenje frekvencije disanja, dok respiracijski volumen ostaje povišen) u trajanju od približno 5 minuta za koju je, pretpostavlja se, odgovorna ili interakcija više inhibitornih neuromodulatora (GABA, adenzin i endorfini) ili utjecaj silaznih pontičkih inhibitornih signala. (1,2) Nedonoščad pokazuje bifazičan odgovor na hipoksiju puno duže od donošene novorođenčadi, čak 4 do 6 tjedana nakon rođenja te kod njih u fazi depresije ventilacije može doći do smanjenja respiracijskih vrijednosti ispod bazalne razine, a u neke se nedonoščadi specifično odmah javlja faza depresije ventilacije, bez prethodne faze hiperventilacije. (1,22) Djeca koja su granično hipoksična češće razvijaju periodično disanje ili apneje, nerijetko praćene bradikardijom, koje se mogu ispraviti povećanjem koncentracije kisika u inhaliranom zraku. (1) Prepoznata je važnost održavanja prikladne temperature okoliša, pogotovo tijekom prvog tjedna života, u postizanju odgovarajućeg ventilacijskog odgovora na hipoksiju. (22) Pokusi s inhalacijom 100% kisika pokazali su kako hiperoksija prvo dovodi do pada frekvencije disanja, u nedonoščadi često i do razvoja apneje, nakon čega slijedi faza hiperventilacije. (1)

Prag tolerancije na hiperkapniju relativno je visok nakon rođenja te se progresivno smanjuje tijekom prvih mjesec dana života. Novorođenčad, kao i odrasli, odgovara na hiperkapniju povećanjem ventilacije, ali je njihov odgovor ograničen na povećanje 3-4 puta veće od bazalnih vrijednosti, dok odrasli mogu povećati ventilaciju čak 10-20 puta. (22) Odgovor na hiperkapniju rezultat je djelovanja perifernih i centralnih kemoreceptora, s udjelom perifernog učinka 10-30%. Centralni su kemoreceptori nađeni na više lokacija duž moždanog debla i njihovo je djelovanje ključno za postizanje ventilacijskog odgovora na hiperkapniju i posljedičnu acidozu. (2) Donošena djeca neposredno nakon rođenja pokazuju približno jednaku aktivnost centralnih kemoreceptora kao i odrasli, a nedonoščena postižu takvu aktivnost tek nakon 4 ili više tjedana.

Nedonoščad pokazuje slabiji odgovor na hiperkapniju s očekivanim povišenjem respiracijskog volumena, ali i produljenjem ekspiratorne faze disanja što na kraju, umjesto povećanjem, često rezultira smanjenjem respiracije. (22) Tijekom REM faze spavanja odgovor na hiperkapniju je nepravilan te dolazi do manjeg porasta frekvencije i dubine disanja u usporedbi s porastom tijekom non-REM faze, a manji odgovor ventilacije na porast $p\text{CO}_2$ uočen je i tijekom aktivnosti, npr. hranjenja. (25) Istraživanja su pokazala razlike u odgovoru na hiperkapniju ovisno o udjelu CO_2 u udahnutom zraku. Kada je udio CO_2 u zraku manji od 2% dolazi do povećanja respiracijskog volumena, kada je veći od 2% uz povećanje respiracijskog volumena raste i frekvencija disanja, a pri udjelu između 1 i 2 % dolazi do prekida periodičnog disanja. (1)

Periferni kemoreceptori resetiraju se do kraja prvog tjedna života te zatim postaju preosjetljivi na promjene parcijalnih tlakova kisika i ugljikovog dioksida u krvi s posljedičnom pojavom periodičnog disanja. (26) Kelly i suradnici definirali su 1979. godine periodično disanje kao disanje s barem 3 ciklusa apneja u trajanju od minimalno 3 sekunde između kojih se javljaju periodi disanja ne duži od 20 sekundi. (15) Smatra se kako pojavi apneja u sklopu periodičnog disanja pridonosi značajno manja razlika između $p\text{CO}_2$ pri eupnoičnom disanju i $p\text{CO}_2$ graničnog za pojavu apneje nađenog u nedonoščadi, u usporedbi s vrijednostima kod odraslih. Periodično disanje česta je pojava u prijevremeno rođene novorođenčadi, ali za razliku od novorođenačke apneje često se javlja i u donošene novorođenčadi te nerijetko perzistira i nekoliko mjeseci nakon navršenog 42. tjedna korigirane dobi trudnoće. Periodično se disanje, kao i apneja, dokazano češće pojavljuje tijekom REM spavanja što se povezuje s hipotonusom respiratornih mišića i mišića koji održavaju gornje dišne puteve otvorenima. (1) Tijekom REM faze dolazi i do progresivnog pada frekvencije disanja i oksigenacije krvi što nije nađeno u non-REM fazi spavanja. (27) Barrington i Finer su 1990. godine na temelju rezultata svog istraživanja zaključili kako ne postoji uzročno-posljedična povezanost između periodičnog disanja i apneja nedonoščadi, ali jedno kasnije istraživanje (28) pokazalo je kako se apneje javljaju samo u novorođenčadi koja pokazuje značajnu periodičnost u svom obrascu disanja pa Alvaro i Riggato smatraju da je periodično disanje dobar marker za pojavu apneje, pogotovo kada se javlja tijekom REM faze spavanja. (1) Mohr i suradnici skrenuli su pozornost na moguću povezanost razdoblja periodičnog disanja ekscesivnih za dob s pojavom SIDS-a, što bi trebalo razjasniti daljnjim istraživanjima. (26)

Laringealni kemorefleks nastaje prilikom kemijske ili mehaničke stimulacije sluznice larinksa, a rezultira prestankom disanja tj. refleksnom apnejom koja nastaje uslijed kontrakcije aduktora larinksa i zatvaranja glotisa. (2) U odraslih ovaj refleks rezultira kašljem i kratkom refleksnom apnejom, ali u novorođenčadi dolazi do dužih apneja koje su često praćene bradikardijom, hipotenzijom i padom saturacije arterijske krvi kisikom. (22,29) Refleksna apneja najduže traje upravo u najnezrelijih, tj. u nedonoščadi, a mehanizmi odgovorni za sazrijevanje laringealnog kemorefleksa do sad nisu razjašnjeni. Istraživanja o utjecaju inhibitornih neurotransmitora na laringealni kemorefleks pokazala su kako blokada GABA_A prevenira, a aktivacija adenozijskih A_{2A} receptora pojačava refleks. Donnelly i suradnici svojim su radom na anestetiziranim štakorima u neonatalnom razdoblju prikazali kako serotonin skraćuje ili u potpunosti prekida laringealni kemorefleks djelujući na 5-HT₃ receptore smještene u NTS-u. (2,30) Na životinjskim modelima dokazano je kako povišenje temperature od 2 stupnja produljuje trajanje refleksne apneje, što je dijelom povezano s aktivacijom adenozijskih A_{2A} receptora u NTS-u. (31) Xia i ostali istražili su utjecaj pCO₂ na refleksnu apneju i pokazali kako hiperkapnija ublažava, a hipokapnija pojačava inhibitorne učinke, uključujući i duljinu apneje. (29)

Receptori za istezanje nalaze se u mišićnom sloju stijenki bronha i bronhiola, a preko *vagusa* šalju informacije o inflaciji pluća do dorzalne respiracijske skupine neurona što pri hiperinflaciji pluća rezultira prekidom inspirija, a pri deflaciji pluća potiče respiraciju. Ovaj mehanizam kontrole disanja naziva se Hering-Breuerov refleks. (2,22) Prisutan je još u fetalnom životu, a postnatalno je najizraženiji u novorođenačkom razdoblju kada relativno mali porast volumena zraka u plućima uzrokuje apneju. (1,2) Aktivnost plućnih receptora za istezanje uvelike je smanjenja tijekom REM faze spavanja pa je tada i ovaj refleks slabije izražen. (1) Kao što porast temperature produljuje refleksnu apneju koja nastaje nakon aktivacije laringealnog kemorefleksa, tako produljuje i apneju koja nastaje u sklopu Hering-Breuerovog refleksa, a Arnal i ostali prikazali su kako kofein blokira navedeni utjecaj vjerojatno djelujući na adenozijske A_{2A} receptore. (31) Zanimljivo je kako produljenje ekspirija i smanjenje frekvencije disanja nakon postavljanja CPAP-a nastaje upravo u sklopu Hering-Breuerova refleksa. (2)

3. Etiologija novorođenačke apneje

3.1. Apneja nedonošenosti

Novorođenačka apneja u prematurusa najčešće je idiopatske naravi. Smatra se posljedicom nezrelosti prvenstveno centralnih mehanizama respiratorne kontrole, ali još nije dokazano kako točno dolazi do njene pojave. (2) U literaturi se mnoge fiziološke osobitosti novorođenčeta koje su izraženije u prematurusa navode kao mogući uzroci apneje nedonošenosti. Relativno slabiji odgovor na hiperkapniju, na primjer, može se promatrati kao jedan od čimbenika koji dovode do apneje, ali direktna povezanost nije dokazana. (1) Eugenin i suradnici dokazali su na mišjem modelu kako izloženost nikotinu djeluje na centralne kemoreceptore i posljedično smanjuje respiratorni odgovor na hiperkapniju (32), a Zhao i suradnici pokazali su, također na životinjskim modelima, kako izloženost nikotinu produljuje refleksnu apneju. (33,34) Navedeni rezultati govore u prilog potencijalnom utjecaju antenatalne i postnatalne izloženosti duhanskom dimu na povećanje incidencije neonatalne apneje i produljenje refleksne apneje, što je potrebno dodatno istražiti. Refleksa apneja, kao što je već navedeno, fiziološki najduže traje u nedonoščadi. (2) Nedonoščad pokazuje izraženiju depresiju ventilacije pri bifazičnom odgovoru na hipoksiju, a neki autori smatraju kako bi to moglo biti od velikog značaja za nastanak apneja pošto hipoksija smanjuje odgovor na hiperkapniju, a primjena nešto viših koncentracija kisika u inhaliranom zraku, kod novorođenčadi koja boluju od apneja, dovodi do smanjenja njihove incidencije. (1)

Kao što je ranije navedeno, apneje se češće javljaju tijekom REM spavanja. U usporedbi s donošenom novorođenčadi, prematurusi provode veći dio vremena spavajući, a u REM fazi provedu čak 80% spavanja što je značajno više od 50% zapaženih u donošene novorođenčadi. (35) Veća incidencija apneja tijekom ove faze spavanja objašnjava se većom varijabilnošću ritma disanja, paradoksalnim kretnjama prsnog koša te sklonošću nastanku opstrukcije dišnog puta na razini farinksa. (1,2) Paradoksalne kretnje prsnog koša javljaju se tijekom inspirija kada distenziju abdomena prati uvlačenje prsnog koša, a smatraju se značajnima za nastanak apneja jer smanjuju funkcionalni rezidualni kapacitet pluća i oksigenaciju krvi. Njihova pojava isključivo u REM spavanju pripisuje se prisutnoj hipotoniji međurebrenih mišića. Najizraženije su u najnezrelije nedonoščadi zbog velike mekoće njihovog uskog prsnog koša te nerazvijenosti respiratornih mišića, ali i zato što oni provode najviše vremena u REM spavanju. (1) Sklonost nastanku opstrukcije dišnog puta na razini farinksa u ovoj fazi spavanja objašnjava se hipotonusom mišića koji inače održavaju gorenje dišne puteve otvorenima. (2)

Minimalno 90% slučajeva centralnog kongenitalnog hipoventilacijskog sindroma uzrokovano je autosomno dominantno naslijeđenom *de novo* mutacijom PHOX2B gena. Centralni kongenitalni hipoventilacijski sindrom rijetka je bolest u kojoj je poremećena autonomna kontrola disanja što nerijetko rezultira apnejom, a u velikoj se većini slučajeva javlja u novorođenačkom razdoblju. (36) Navedeno upućuje na važnost genetske varijabilnosti u autonomnoj kontroli disanja pa time potencijalno i u etiologiji apneje nedonošenosti. (2) Tamim i kolege prikazali su veću incidenciju apneje nedonošenosti u djece rođene unutar brakova prvih rođaka što također upućuje na važnost genetičkih faktora u etiologiji apneje nedonošenosti. (2,37) Nađena je povezanost između specifičnih polimorfizama gena za A₁ i A_{2A} adenzinske receptore i većeg rizika za razvoj apneje nedonošenosti, a također su povezani s varijabilnim odgovorom na terapiju metilksantinima. (6) Daljnjim istraživanjima potrebno je razjasniti važnost genetske sklonosti u etiologiji apneje nedonošenosti.

3.2. Precipitirajući čimbenici

Iako u prematurusa najčešće nalazimo apneje idiopatske naravi bez mogućnosti identifikacije i uklanjanja uzroka, u dijela oboljelih moguće je prepoznavanje i bar djelomično korigiranje čimbenika koji precipitiraju apneju. Kao čest precipitirajući faktor prepoznate su infekcije, posebice sepsa i meningitis, pri kojima se povećane koncentracije citokina IL-1b vežu za receptore na krvno-moždanoj barijeri i time potiču sintezu PGE₂ koji vezanjem za neurone respiratornog centra dovodi do depresije disanja. (38) Upala se pokazala posebno opasnom u kombinaciji s hipoksijom kao još jednim precipitirajućim faktorom apneje. (9) Još je nedovoljno razjašnjena povezanost korioamnionitisa, patologije koja najčešće prethodi prijevremenom porođaju, s većom prevalencijom apneje. (14) Teško je kvantitativno razgraničiti utjecaj same nezrelosti respiratorne kontrole od utjecaja upale. Osim upala, razne patologije SŽS-a mogu dovesti do pojave apneje, a najvažnije je istaknuti intrakranijalno krvarenje, hipoksično-ishemičnu encefalopatiju i poremećaje razvoja mozga. (2) Apneju mogu precipitirati i česti metabolički poremećaji što je važno prepoznati zbog mogućnosti korekcije. U navedene poremećaje ubrajamo hipoglikemiju, hiponatrijemiju, hipokalcemiju, metaboličku acidozu te hipotermiju i hipertermiju. (4) Apneja se može javiti u sklopu bronhiolitisa uzrokovanog RSV-om, čemu su sklonija nedonošćad od terminski rođene novorođenčadi. (39) Često prisutna u prematurusa, neovisno o uzroku, anemija se pokazala značajnim čimbenikom zbog povezanosti s

učestalijim i težim apnejama. Obećavajući su rezultati istraživanja Zagola i ostalih, koji pokazuju manju učestalost apneja nakon transfuzija krvi i posljedičnog povećanja hematokrita. (40) Amin i Wang su svojim istraživanjem na uzorku od 100 prematurusa prikazali povezanost visokih koncentracija nekonjugiranog bilirubina s porastom incidencije centralne apneje. (41) Oftalmološki pregledi kojima se podvrgava sva nedonošćad, u svrhu ranog otkrivanja retinopatije, pokazali su se precipitirajućim faktorom u smislu povećanja frekvencije apneja u narednih 24-48 h. (42) Apneje se češće javljaju i nakon cijepljenja. (43) Navedeni rezultati objašnjavaju se stresnom reakcijom koju nedonošće može imati nakon oba postupka, a koja može rezultirati apnejom. Učestalije apneje ne smiju biti razlogom zaziranja od ovih preventivnih postupaka, ali je dobro biti svjestan važnosti nadziranja nedonoščeta nakon njihove provedbe. Novorođenče može biti izloženo, prenatalno ili postnatalno, djelovanju anestetika i drugih lijekova kao što su opijati i benzodiazepini koji povećavaju rizik od pojavljivanja neonatalne apneje, kako u prematurusa tako i u terminski rođene novorođenčadi. (2) Neonatalna apneja uz bradikardiju može se javiti tijekom hranjenja. Abnormalnosti gutanja sve se više prepoznaju kao okidači za nastanak kardiorespiratornih smetnji, ali mehanizam koji stoji iza toga je nejasan. (44) Gestroezofagealni refluks se neko vrijeme smatrao precipitirajućim faktorom za nastanak apneja, ali rezultati većine istraživanja ne govore u prilog uzročno-posljedičnoj povezanosti. (2)

3.3. Etiologija apneje u terminske novorođenčadi

Za razliku od prematurusa, novorođenčad rođena u terminu rijetko boluje od neonatalne apneje idiopatske naravi. Pojava apneje u takve novorođenčadi iziskuje detaljnu evaluaciju i upornu dijagnostičku potragu za patologijom u sklopu koje se apneja javlja. Diferencijalna dijagnoza je široka, a uključuje stanja već navedena u prijašnjem odlomku- sepsu i meningitis, razne patologije SŽS-a, metaboličke poremećaje koji mogu biti uzrokovani metaboličkim bolestima ili drugim uzrocima, bronhiolitis uzrokovan respiratornim sincicijskim virusom. U terminske novorođenčadi apneja također može biti precipitirana generalnom anestezijom te raznim lijekovima i hranjenjem. Patrinos i Martin se u svom preglednom radu o apneji novorođenčadi rođene u terminu, osim već navedenog, dotiču i organskih opstrukcija koje su moguće na više razina dišnog puta, a dovode do opstruktivne apneje te kongenitalnog centralnog hipoventilacijskog sindroma o kome je nešto više već rečeno u prijašnjim odlomcima. (9)

4. Dijagnoza novorođenačke apneje i nadzor oboljelih

4.1. Postavljanje dijagnoze

Dijagnoza novorođenačke apneje može se postaviti na osnovi samog promatranja novorođenčeta. Kao što je već navedeno, novorođenačka apneja najčešće se javlja u nedonoščadi, a ona su obično podvrgnuta stalnom nadzoru kardiorespiratorne funkcije na odjelima intenzivnog liječenja i njege novorođenčadi. U sklopu navedenog nadzora mogu se prepoznati bradikardija i/ili hipoksemija kao česte popratne pojave apneje, a sam prestanak disanja otkrivaju uređaji za nadzor disanja. Prije postavljanja dijagnoze apneje nedonošenosti potrebno je isključiti sve druge moguće uzroke tj. precipitirajuće čimbenike. (5)

4.2. Učinkovitost nadzora

Uređaji za nadzor disanja koji se najčešće koriste u praksi bilježe promjene električne impedancije pomoću elektroda postavljenih na prsni koš. Tijekom inspirija pluća se pune zrakom koji ima veću impedanciju od tkiva pa dolazi do porasta ukupne impedancije. (11) Opisani mehanizam učinkovit je u prepoznavanju centralne apneje tijekom koje izostaju pokreti disanja, ali ne i u otkrivanju opstruktivne apneje tijekom koje su pokreti disanja prisutni. (4) Kod ovakvih uređaja problem predstavljaju i relativno česti artefakti koji nastaju tijekom pokretanja tijela ili kao posljedica rada srca. (6)

Razi i ostali proveli su 1999. godine istraživanje u kojem je samo 20% apneja dokumentiranih od strane medicinskih sestara bilo potvrđeno pregledom zapisa uređaja za nadzor disanja, a Amin i Burnell potvrdili su navedene rezultate 2012. godine kada je u njihovom istraživanju tek 7.7% apneja zabilježenih u sestrinskoj dokumentaciji bilo potvrđeno vizualnim praćenjem centralnih monitora na odjelima intenzivnog liječenja i njege novorođenčadi. Isto je istraživanje pokazalo i nedovoljnu specifičnost najčešće korištenih uređaja za nadzor disanja kojima je prepoznato tek 50.4% apneja. (45) Mohr i ostali proveli su istraživanje na 335 nedonoščadi vrlo male porođajne mase (engl. Very Low Birth Weight- VLBW). U njih 29 javili su se prestanci disanja dulji od 60 sekundi praćeni bradikardijom i hipoksemijom. Uređaji za nadzor disanja nisu uopće zabilježili skoro trećinu navedenih apneja, a ostatak su otkrili u prosjeku nakon 28 sekundi. (46)

Možemo zaključiti da postoji potreba za razvojem osjetljivijih i specifičnijih metoda nadzora nad disanjem koje bi se mogle implementirati u kliničku praksu. Altuve i suradnici pokazali su kako

primjena određenog statističkog modela u detekciji apneja povećava osjetljivost uređaja za 13%, a specifičnost za 7%. (47) Clark i ostali iznose u svom radu 2016. godine potencijalnu korist srodnog statističkog modela u procjeni individualnog rizika od nastanka prolongiranih, potencijalno fatalnih centralnih apneja. (48)

Implementacija neke od metoda koje omogućuju detekciju opstruktivne apneje povećala bi učinkovitost nadzora novorođenčad u koje postoji visok rizik pojave apneje. Torres i kolege u svojem su radu iz 2017. godine ilustrirali metodu nadziranja disanja pomoću elektromiografskog praćenja mišićnog rada ošita. Metoda je ekonomski prihvatljiva, pogodna za korištenje u zdravstvenim ustanovama i kod kuće. Uz korištenje manje žica i elektroda pruža informacije o disanju i radu srca (EKG) te omogućava detekciju opstruktivne apneje i njeno razlikovanje od centralne apneje. (49) Pletizmografija respiratorne induktivnosti metoda je nadzora disanja kojom se također može detektirati i razlikovati opstruktivna apneja. Ova metoda omogućuje i polu-kvantitativno mjerenje respiracijskog volumena. (11) Joshi i ostali u svom radu iz 2018. godine predstavljaju balistografiju kao koristan alat za ranu detekciju neonatalne apneje te razlikovanje opstruktivnih od centralnih apneja. Metoda uključuje postavljanje elektromehaničkog senzora ispod djeteta kako bi se generirale informacije o svim pokretima tijela. (50)

4.3. Trajanje nadzora

U dijela nedonoščadi apneja, nakon završetka intenzivnog liječenja, predstavlja jedini preostali razlog hospitalizacije. U većini slučajeva nestaje sukladno sazrijevanju respiratorne kontrole i dišnog sustava, između 36. i 40. tjedna korigirane dobi trudnoće. (2) Nema točno definiranih smjernica koje bi odredile kada je najbolje otpustiti dijete iz bolnice, ali većina autora navodi kao najčešću praksu otpuštanje nakon perioda bez apneje i bez liječenja u trajanju od 5 do 7 dana. (51) Lorch i suradnici proveli su retrospektivnu kohortnu studiju unutar koje se u 95% inače zdrave nedonoščadi apneja nije javila 7 dana od zadnjeg dokumentiranog zbivanja. Veći rizik od ponovne pojave apneje zabilježen je u nedonoščadi s 30 ili manje tjedana korigirane dobi trudnoće te u nedonoščadi sa zadnjom zabilježenom apnejom u 36. tjednu života ili nakon njega. (52)

Sva nedonoščad, a pogotovo ona oboljela od apneje nedonošenosti, ima veći rizik od nastanka apneje pri zauzimanju polu-uspravnog stava. Zato je svu nedonoščad potrebno podvrgnuti testu s

auto sjedalicom prije otpuštanja iz bolnice. (5) Tijekom ovog testa dijete sjedi u auto sjedalici, a medicinsko osoblje nadzire pomoću pulsne oksimetrije frekvenciju njegovog srca i saturaciju krvi kisikom. Louis Davis i ostali svojim su radom iz 2017. godine prikazali kako se provedba testa s auto sjedalicom razlikuje između ustanova u smislu različitog trajanja nadzora te vrijednostima bradikardije tj. saturacije krvi kisikom koje osoblje smatra granično niskim. Predlažu standardno vrijeme trajanja nadzora od 90 minuta i bradikardiju ispod 80 otkucaja u minuti, odnosno saturaciju krvi kisikom ispod 90%, u trajanju od najmanje 10 sekundi kao standardne granične vrijednosti. (53)

Nadzor nad kardiorespiratornim funkcijama može se nastaviti kod kuće. U tom slučaju potrebno je educirati skrbnike o korištenju uređaja i postupcima koje trebaju poduzeti u slučaju prepoznavanja prestanka disanja. (5) Ovakav se nadzor preporučuje samo kod visokorizične novorođenčadi, npr. u nedonoščadi sa zabilježenim dugim i učestalim napadajima apneje, a obično se prekida najkasnije u 43. tjednu života. (6)

5. Terapija novorođenačke apneje

5.1. Terapija lijekovima

5.1.1. Metilksantini

Metilksantini su osnova farmakološke terapije neonatalne apneje još od 70-ih godina prošlog stoljeća. (2) U praksi se koriste teofilin, aminofilin te kofein. (54) Mehanizmi njihovog djelovanja su višestruki, ali u liječenju novorođenačke apneje najvažnijim se pokazao nespecifični kompetitivni antagonizam adenozijskih receptora. Blokiranjem inhibitornih A₁ receptora i ekscitatornih A_{2A} receptora smještenih na GABA_A receptima metilksantini potiču ekscitaciju neurona centra za disanje, tj. stimuliraju disanje na centralnoj razini. (1) Posljedično dolazi do porasta minutnog volumena disanja, jačeg odgovora na hiperkapniju, manje depresije disanja u drugoj fazi odgovora na hipoksiju, bronhodilatacije, poticanja mišićne aktivnosti ošita te rjeđe pojave periodičnog disanja. (2) Sve navedeno klinički se očituje rjeđim apnejama te smanjenjem potrebe za korištenjem mehaničke ventilacije pri liječenju apneje nedonošenosti. (54)

Najčešće primjenjivan lijek općenito u liječenju novorođenačke apneje je kofein. Kofein u usporedbi s teofilinom tj. aminofilinom omogućuje sigurniju primjenu zbog šireg terapijskog

raspona. Primjena je kofeina također jednostavnija zbog duljeg poluživota u plazmi što omogućuje primjenu doze lijeka jednom dnevno. (55) Najvažnije istraživanje o učincima kofeina je CAP trial (engl. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial) u kojem su istraživači 2006 nedonoščadi rodne mase od 500 do 1250 grama nasumično podijelili u dvije grupe. Jedna grupa je prvih 10 dana života primala kofein radi prevencije i liječenja apneje ili pripreme za ekstubaciju dok je druga grupa primala placebo. Nedonoščad tretirana kofeinom zahtijevala je mehaničku ventilaciju kraće, a primjena kofeina rezultirala je i manjom incidencijom bronhopulmonalne displazije. Djeca tretirana kofeinom u navedenom periodu imala su bolji neurorazvojni ishod u 18. mjesecu života, iako isto nije potvrđeno u 5. godini. Bez obzira na to što se navedenim istraživanjem nije utvrdio učinak kofeina na incidenciju i težinu apneje nedonošenosti, nakon njegove objave kofein se počeo sve više koristiti i to upravo u dozama koje su se ovim istraživanjem pokazale sigurnima. (3) Više je istraživanja pokazalo jednaku ili veću učinkovitost kofeina u usporedbi s teofilinom za liječenje apneje nedonošenosti. (56)

Kofein se primjenjuje intravenskim ili oralnim putem. Moguća je primjena same baze kofeina, ali češće se koristi kofein citrat tj. sol koja sadrži 50% kofeina. Uglavnom se primjenjuje u dozama koje odgovaraju onima korištenim tijekom CAP studije tj. u početnoj dozi od 20 mg/kg kofein citrata te dozi održavanja od 5 mg/kg svaka 24 sata. Doziranje kofein citrata jednako je za intravensku i oralnu primjenu. Pri korištenju baze kofeina apliciraju se upola manje doze od navedenih. (57) Terapijski raspon kofeina za liječenje apneje nedonošenosti iznosi 5 do 20 µg/ml, a postiže se standardnim dozama u 70% novorođenčadi. U neke je novorođenčadi terapijski učinak vidljiv tek pri koncentracijama kofeina u plazmi od 30 do 35 µg/ml pa takva novorođenčad zahtjeva primjenu viših doza lijeka. (54) Chen i suradnici objavili su 2019. godine rezultate metaanalize kojom su usporedili ishode liječenja apneje nedonoščadi nižim (5-10 mg/kg) i višim (10-20 mg/kg) dozama održavanja kofein citrata. Nedonoščad liječena višim dozama pokazala je manju frekvenciju i kraće trajanje apneja, nižu incidenciju bronhopulmonalne displazije te manju potrebu za mehaničkom ventilacijom. Jedini potencijalni nedostatak primjene više doze bila je češća pojava tahikardije, ali ona se nije pokazala klinički relevantnom. (58) Alur i ostali proveli su retrospektivnu studiju s ciljem utvrđivanja povezanosti koncentracije kofeina u krvi i pojave bronhopulmonalne displazije u nedonoščadi rođenoj ≤ 29. tjedna trudnoće. Prosječna koncentracija kofeina u krvi iznad 14.5 µg/ml povezana je s manjom incidencijom bronhopulmonalne displazije i perzistentnog arterijskog duktusa te kraćom

primjenom kisika i ventilacije u terapiji. (59) Potrebno je daljnjim istraživanjima potvrditi učinkovitost i sigurnost primjene viših doza kofeina u liječenju apneje.

Trenutno se ne preporučuje rutinsko praćenje serumskih koncentracija kofeina, osim u slučaju nuspojava ili ne postizanja terapijskog učinka primjenom standardnih doza. (57) Ipak, neki autori smatraju kako bi periodično praćenje serumskih koncentracija bilo od koristi pošto se metabolizam kofeina te njegova raspodjela u tijelu i vrijeme eliminacije mijenjaju velikom brzinom tijekom postnatalnog perioda. Volumen distribucije kofeina u novorođenčeta iznosi 0.8-0.9 L/kg, a ovisi o dobi i tjelesnoj masi djeteta. (54) Sukladno s napredovanjem dobi djeteta, smanjuje se udio vode u tijelu, a time i volumen distribucije kofeina što rezultira višim koncentracijama kofeina u serumu. (60) Biotransformacija kofeina najvećim se dijelom odvija u jetri, a njezini mehanizmi također ovise o postnatalnoj dobi djeteta, neovisno o njegovoj korigiranoj dobi trudnoće. Djevojčice općenito metaboliziraju kofein brže nego dječaci. Klirens kofeina ovisi o postnatalnoj dobi, ali i o korigiranoj dobi trudnoće. Nedonoščad ima slabije razvijene bubrege s relativno niskom glomerularnom filtracijom pa im je i klirens kofeina manji u usporedbi s klirensom u zrelije novorođenčadi. Više koncentracije kofeina u plazmi mogu se očekivati u nedonoščadi na parenteralnoj prehrani te isključivo dojene novorođenčadi. (55) Istraživanja su pokazala kako u čak 30% novorođenčadi koja primaju uobičajene doze kofein citrata dolazi do povišenja serumskih koncentracija kofeina iznad terapijskog raspona uslijed prisutne negativne bilance vode u organizmu ili pridružene bolesti koja utječe na metabolizam, distribuciju ili ekskreciju kofeina. (60) Praćenje serumskih koncentracija kofeina omogućilo bi detekciju primjene neadekvatnih doza kofein citrata za liječenje apneje te samim time preveniralo razvoj nuspojava ili ukazalo na mogućnost korištenja viših doza i postizanja boljeg terapijskog učinka. Koncentracija kofeina može se izmjeriti iz uzoraka krvi, plazme, seruma i urina, a Lopez-Sanchez i ostali predstavili su 2018. godine efektivnu metodu praćenja serumskih koncentracija kofeina pogodnu za korištenje u novorođenčadi budući da zahtijeva uzimanje relativno malih uzoraka krvi. Opisanu metodu smatraju dobrim izborom za potrebe praćenja koncentracija kofeina u serumu tijekom liječenja novorođenačke apneje. (54,57)

Istodobna primjena određenih lijekova zahtijeva prilagodbu doze kofeina. Ketokonazol i cimetidin inhibiraju metabolizam kofeina pa je potrebno smanjiti doze istodobno korištenog kofein citrata, dok fenitoin i fenobarbiton imaju suprotan učinak te istodobna primjena kofeina s

ovim lijekova zahtjeva povišenje doze. (57) Kasala i kolege istražili su na animalnom modelu utjecaj istodobne terapije kofeinom i morfijem na mozak, a rezultati su pokazali da istodobna primjena ovih lijekova dovodi do štetnijih učinaka na mozak u usporedbi s primjenom samo kofeina tj. samo morfija. (61)

Većina nuspojava kofeina prolazne je naravi i javlja se zbog prekomjernog porasta koncentracije kofeina u serumu. Neke od nuspojava su tahikardija, hipertenzija, tremor i povraćanje. Rjeđe se mogu razviti opistotonus, hipoglikemija i hipokalemija. Akutno predoziranje djeteta, npr. slučajnom primjenom prevelike doze, može rezultirati tresavicom, napadajem, hipertonusom i hiperkalcemijom. (57) S obzirom na stimulativno djelovanje kofeina te negativne učinke koje bi potencijalno skraćanje non-REM faze spavanja imalo, Koch i ostali proveli su opažajno istraživanje kojim su htjeli pokazati kako primjena kofeina utječe na vrijeme provedeno u budnom stanju, odnosno u REM i non-REM spavanju. Ispitivanje je provedeno na uzorku nedonoščadi korigirane dobi trudnoće ispod 32 tjedna ili vrlo male porođajne mase (VLBW). Rezultati su pokazali kako kofein produljuje vrijeme provedeno u budnom stanju na račun skraćenog REM spavanja, ali nema utjecaj na trajanje non-REM spavanja. (62) Schmidt i kolege pokazali su kako novorođenčad liječena kofeinom ima znatno manji porast tjelesne mase u usporedbi s onima koji nisu primali kofein. Navedena se pojava pripisuje povećanoj potrošnji energije do koje primjena kofeina dovodi, a klinički je važna zbog potrebnog povećanja kalorijskog unosa tijekom trajanja terapije kofein citratom. Godine 2020. objavljeni su rezultati randomiziranog kliničkog pokusa provedenog na malom uzorku od 22 nedonoščadi korigirane dobi trudnoće <32 tjedna, koji pokazuju povezanost primjene kofeina i usporenog pražnjenja želuca. Istraživanja su također povezala primjenu kofeina s većim rizikom od nastanka intolerancije hrane. Jedno je istraživanje dovelo u vezu ranu primjenu kofeina (tijekom prva tri dana života) s porastom incidencije nekrotizirajućeg enterokolitisa, ali Park i ostali proveli su metaanalizu na uzorku od 59 136 nedonoščadi vrlo male porođajne mase (engl. VLBW) te su njome, između ostalog, to osporili. (63,64) Poznato je da kofein ima diuretski učinak tj. dovodi do porasta glomerularne filtracije i ekskrecije kreatinina. Također dovodi do izlučivanja većih količina kalcija što rezultira porastom koncentracije PTH. Retrospektivno kohortno istraživanje provedeno na 109 nedonoščadi korigirane tjelesne dobi <31. tjedna i porođajne mase <1500 grama pokazalo je povezanost kofeina u standardnim dozama korištenim u liječenju apneje nedonoščadi s učestalijom pojavom osteopenije nedonoščadi. Postojala je povezanost između

trajanja terapije i primijenjenih doza s učestalošću pojave osteopenije. (65) Navedeni potencijalno štetni učinci primjene kofein citrata trebali bi se detaljno istražiti kao eventualni ograničavajući faktori za primjenu kofein citrata u prevenciji apneja te korištenja viših doza u terapiji.

Apneja nedonošenosti obično se javlja tijekom drugog ili trećeg dana života, ali ranija uporaba kofein citrata u svrhu prevencije apneje opisana je kao česta pojava u kliničkoj praksi. (1) Park i ostali prikazali su u svojoj metaanalizi kako rana uporaba kofein citrata, tijekom prva dva dana života, u nedonoščadi vrlo male porođajne mase (engl. VLBW) smanjuje učestalost bronhopulmonalne displazije, intraventrikularnog krvarenja, periventrikularne leukomalacije, retinopatije nedonoščadi koju je potrebno liječiti laserskom fotokoagulacijom te perzistentnog duktus arteriozusa kojeg je potrebno kirurški liječiti. (63) Trenutni dokazi o učinkovitosti rane primjene kofeina na smanjenje incidencije i težine same apneje nedonošenosti nedostadni su za preporuku korištenja kofeina u profilaktičke svrhe. (65)

Nije postignut konsenzus o optimalnom vremenu prekidanja terapije apneje nedonošenosti kofein citratom. Terapija kofeinom prekida se tijekom bolničkom liječenja pa je poželjno izbjeći nepotrebno produljenje primjene kako bi se dijete moglo što ranije otpustiti iz bolnice. Terapija se obično prekida 5 do 7 dana nakon zadnje uočene apneje ili u 33-34. tjednu korigirane dobi trudnoće. (6) Prednost dulje primjene kofein citrata očituje se smanjenom učestalošću epizoda intermitentne hipoksije koje su vidljive pulsnom oksimetrijom, ali nisu popraćene prestankom disanja. (51) Potrebno je u budućnosti definirati prednosti i nedostatke dulje primjene kofein citrata te standardizirati kriterije za prestanak njegove uporabe u terapiji apneje nedonošenosti.

5.1.2. Doksapram

Doksapram djeluje stimulativno na periferne i centralne kemoreceptore odgovorne za poticanje rada centra za disanje. U kliničkoj se praksi obično koristi kada primjena metilksantina ne dovode do željenog učinka, a može se koristiti samostalno ili kao dodatna terapija uz kofein citrat. (66) Obično se primjenjuje kontinuiranom intravenskom infuzijom, ali može se primijeniti i peroralno u obliku otopine. Pri peroralnoj primjeni daje se dva puta veća doza jer je apsorpcija lijeka 50% manja u usporedbi s intravenskom primjenom. Doksapram dokazano dovodi do redukcije broja apneja u oboljele novorođenčadi, a stupanj redukcije ovisi o primijenjenoj dozi. Primjena 0.5 mg/kg/h rezultira smanjenjem broja apneja u novorođenčeta za 50%, dok npr.

primjena 2.5 mg/kg/h dovodi do 89%-tne redukcije broja apneja. Doza od 1.5 mg/kg/h pokazala se graničnom za pojavu neželjenih učinaka, a omogućuje redukciju broja apneja od 65%. (11) Neke od nuspojava su hipertenzija, iritabilnost, epileptički napadaji, mioklonus, hipokalemija i produljenje QT intervala. Rezultati sustavnog pregleda literature iz 2017. godine o primjeni doksaprama za terapiju apneje nedonošenosti potvrđuju njegovu učinkovitost u smanjenju broja apneja, ali autori su naglasili nemogućnost utvrđivanja sigurnosti njegove primjene. (66) Zbog nedovoljno istraženih nuspojava doksaprama, pogotovo dugoročnih, još uvijek se ne preporučuje njegova redovita primjena u liječenju apneje nedonošenosti.

5.2. Nemedikamentna terapija

5.2.1. Mehanička potpora disanju

NIV (engl. Non-invasive ventilation) tj. neinvazivna ventilacija oblik je ventilacije za čiju primjenu nije potrebna endotrahealna intubacija. Primjenjuje se u liječenju apneje nedonošenosti kada terapija metilksantinima ne dovede do rezolucije apneje. (5)

Neprekidan pozitivan tlak u dišnim putevima (engl. Continuous Positive Airway Pressure, CPAP) oblik je neinvazivne ventilacije koji se koristi na odjelima intenzivnog liječenja i njege novorođenčadi od 1970-ih godina. Primjenom neprekidnog pozitivnog tlaka kroz cijeli respiracijski ciklus postiže se pozitivan tlak na kraju ekspirija (engl. Positive End-Expiratory Pressure, PEEP) koji održava dišne puteve otvorenima. (67) Tlak od 4 do 6 cm H₂O pokazao se učinkovitim i sigurnim u liječenju apneje nedonošenosti, a obično se primjenjuje putem nosnih umetaka ili maski za lice odgovarajuće veličine. Sprječavanjem kolapsa farinksa i larinksa CPAP suzbija najčešće uzroke nastanka opstruktivne apneje, a održavanjem manjih dišnih puteva i alveola otvorenima smanjuje otpor strujanju zraka i mišićni rad disanja, sprječava nastanak atelektaza i povećava funkcionalni rezidualni kapacitet pluća (engl. Functional Residual Capacity, FRC). (3,4) Veći FRC pluća omogućuje bolju oksigenaciju, a time produljuje vrijeme od prestanka disanja do nastanka hipoksemije i posljedične bradikardije. (2) Terapijski učinak CPAP-a pri isključivo centralnim apnejama objašnjava se navedenim smanjenjem mišićnog rada disanja i boljom oksigenacijom. (6)

Iako primjena nCPAP-a (engl. Nasal Continuous Positive Airway Pressure) omogućuje puno manju izloženost barotraumi i volutraumi u usporedbi s primjenom invazivne mehaničke

ventilacije, ipak postoji rizik od razvoja nuspojava. (4) Primjena nCPAP-a ponekad zahtjeva određeni stupanj sedacije novorođenčeta pošto je za učinkovitost terapije potrebno onemogućiti da novorođenče pomiče masku ili nosne kanile. Tijekom primjene nCPAP-a zbog porasta intratorakalnog tlaka može doći do hipotenzije, hiperinflacije pluća i nastanka pneumotoraksa, distenzije želuca te ozljede nosne sluznice i posljedične infekcije. Životno ugrožavajuće nuspojave, poput pneumotoraksa, su rijetke. (68)

Invazivna mehanička ventilacija zahtjeva endotrahealnu intubaciju novorođenčeta i izlaže pluća višem stupnju barotraume i volutraume s posljedičnim mogućim nastankom bronhopulmonalne displazije. Koristi se za liječenje apneje nedonošenosti kada terapija metilksantinima i nCPAP-om ne omogući zadovoljavajuću kontrolu bolesti, a njezina se primjena zbog navedenih štetnih učinaka na pluća i invazivnosti uvijek pokušava svesti na nužni minimum. (4,5)

Za liječenje apneje nedonošenosti koriste se i noviji oblici neinvazivne ventilacije, ali njihova se učinkovitost i sigurnost u usporedbi s CPAP-om još uvijek istražuju pa zasad nisu dio službeno preporučene terapije.

Opisana je primjena neinvazivne ventilacije intermitentnim pozitivnim tlakom (NIPPV) za liječenje apneje nedonošenosti. NIPPV može biti sinkronizirana i nesinkronizirana. Uz postizanje pozitivnog tlaka na kraju ekspirija (PEEP), omogućuje i primjenu pozitivnih inspiratornih tlakova određenom frekvencijom. (67) U kliničkoj praksi obično se primjenjuju inspiratorni tlakovi od 15 do 20 cm H₂O frekvencijom 10-20/minuti uz kontinuirani pozitivan tlak od 5 do 6 cm H₂O. (11) Lemyre i suradnici svojim su sustavnim pregledom literature usporedili učinkovitost NIPPV-e i CPAP-a u liječenju nedonoščadi koja je nakon prekida mehaničke ventilacije trebala potporu disanja. Rezultati pokazuju manju incidenciju ponovne intubacije unutar 48 sati te unutar tjedan dana od ekstubacije u nedonoščadi liječene NIPPV-om, a sinkronizirana NIPPV se pokazala učinkovitijom od nesinkronizirane. (69) Tang i suradnici sustavno su pregledali usporedbu učinkovitosti i sigurnosti primjene nCPAP-a i NIPPV-e u novorođenčadi. Rezultati metaanalize govore u prilog uporabi NIPPV-e zbog manje incidencije neuspješnih ekstubacija te reducirane potrebe za invazivnom mehaničkom ventilacijom u djece liječene ovim oblikom neinvazivne ventilacije. Novorođenčad liječena NIPPV-om imala je i niži mortalitet te manju incidenciju bronhopulmonalne displazije. Dio ispitanika činila je nedonoščad

s apnejom, a rezultati su pokazali manju frekvenciju apneja pri primjeni NIPPV-e u usporedbi s primjenom nCPAP-a. (70)

Bifazični pozitivni tlak u dišnim putevima (engl. Bilevel positive airway pressure, BiPAP) oblik je sinkronizirane NIPPV-e kojim se primjenjuju dva pozitivna tlaka- viši inspiratorni i niži ekspiratorni. Ventilator primjenjuje viši tlak kada nedonošče samo započne udisaj, a niži nakon što ga završi. Najčešće se koriste inspiratorni tlak od 10 do 12 cm H₂O, a ekspiratorni tlak od 5 do 6 cm H₂O. (68) Ishihara i suradnici proveli su randomiziranu kontroliranu studiju kojom su usporedili broj apneja unutar 48 sati od ekstubacije u novorođenčadi liječene CPAP-om i BiPAP-om. Primjena BiPAP-a smanjila je rizik od nastanka apneje nedonošenosti unutar 48 sati od ekstubacije za 50%. (71)

Opisana je primjena još jednog modaliteta sinkronizirane NIPPV-e u liječenju apneje nedonošenosti. NIV-NAVA (engl. Neurally-adjusted non-invasive ventilatory assist) oblik je neinvazivne ventilacije koji omogućuje pružanje ventilacijske potpore u skladu sa spontanom disanjem novorođenčeta pomoću praćenja električne aktivnosti ošita (engl. Diaphragm Electrical Activity, Edi). Informacije o električnoj aktivnosti ošita (Edi) prikupljaju se pomoću tzv. „Edi katetera“ koji se postavlja poput nazogastrične sonde, a na svojoj površini sadrži male elektrode kojima se registrira električna aktivnost ošita preko kontakta sa sluznicom jednjaka na razini gastroezofagealnog spoja (najbliže ošitu). Edi ovisi o signalima iz respiracijskog centra koji putuju do ošita putem freničnog živca tako da NAVA usklađuje ventilacijsku potporu disanju s aktivnošću respiracijskog centra. Tlak zraka koji se isporučuje ovisi o jačini Edi signala- što je signal slabiji ventilator isporučuje veći tlak zraka i obrnuto. (72) Bilježenjem Edi signala dobiva se zapis u obliku karakterističnog vala koji, između ostalog, može poslužiti za prepoznavanje centralnih apneja. Pri centralnim apnejama prestaje mišićni rad ošita pa izostaje i električna aktivnost koja ga omogućuje što se očituje kao zaravnavanje vala na zapisu Edi signala. Nakon što NAVA detektira centralnu apneju određenog trajanja započinje primjena ventilacije neovisna o Edi signalima tj. započinje disanje i neposredno se preveniraju posljedice dulje apneje. (67) Vrijeme izostanka registriranja Edi signala nakon kojeg će NIV-NAVA započeti daljnju ventilaciju određuje kliničar, ovisno o željenoj minimalnoj frekvenciji disanja nedonoščeta. Morgan i suradnici objavili su 2019. godine rezultate prospektivnog istraživanja u kojem su uspoređivali ishode primjene NIV-NAVA-e s vremenom tolerirane apneje od 2 sekunde i s

vremenom tolerirane apneje od 5 sekundi. Primjena NIV-NAVA-e s vremenom tolerirane apneje od 2 sekunde rezultirala je manjom frekvencijom apneja. (73) Firestone i suradnici proveli su 2020. godine malo retrospektivno istraživanje u kojem su uspoređivali broj apneja u nedonoščadi liječenoj početno nCPAP-om, a zatim NIV-NAVA-om tijekom 24 sata. Rezultati su pokazali statistički značajno smanjenje broja apneja pri primjeni NIV-NAVA-e, ali zbog retrospektivnog pristupa nemoguće je odrediti je li navedeno smanjenje u broju apneja ustvari rezultat napredovanja korigirane dobi trudnoće nedonoščeta. Autori navode potrebu za većim, prospektivnim i randomiziranim istraživanjima na temelju čijih rezultata bi se mogli donijeti sigurniji zaključci o ishodima liječenja apneje nedonošenosti pri uporabi NIV-NAVA-e umjesto nCPAP-a. (74)

Nosne kanile visokog protoka (engl. high-flow nasal cannula, HFNC) su male plastične cjevčice smještene unutar nosnica koje visokim protokom (>1-2 litre u minuti) dostavljaju smjesu zraka i kisika. (68) HFNC često se primjenjuju kao alternativa nCPAP-u u liječenju apneje nedonošenosti jer su praktičnije za uporabu te ugodnije za novorođenčce. (67) Još 2001. godine objavljeni su rezultati istraživanja provedenog na četrdesetero nedonoščadi koja su bolovala od apneje nedonošenosti. Sva nedonoščad je primala teofilin te su im izmjerene terapijske koncentracije teofilina u krvi, ali je u terapiju bilo potrebno uvesti i neinvazivnu ventilaciju. Istraživači su u svakog nedonoščeta primijenili nCPAP i HFNC protoka 2,5 L/min u periodima od 6 sati, a zatim su usporedili broj apneja, bradikardija i desaturacija krvi kisikom koji su se javili tijekom njihove primjene. Rezultati nisu pokazali statistički značajne razlike u broju apneja i navedenih popratnih pojava, a autori su preporučili uporabu HFNC-a u liječenju apneje nedonošenosti zbog njihove jednostavnije primjene i dobrog podnošenja od strane nedonoščadi. (75) Dva sustavna pregleda literature iz 2013. i 2014. godine također nisu pokazala razlike u učinkovitosti HFNC-a i nCPAP-a, ali autori su naglasili potrebu za provedbom istraživanja pomoću kojih bi dobili više informacija o učinkovitosti i sigurnosti HFNC-a. (76,77) Skupina kliničkih istraživača objavila je 2016. godine smjernice za uporabu HFNC-a. Preporučili su zagrijavanje i ovlaživanje smjese zraka i kisika te primjenu nosnih kanila koje ne okludiraju nosnice potpuno kako bi se spriječio prevelik porast tlaka u dišnim putevima. Kao optimalne protoke na početku terapije naveli su 4-6 L/min s povišenjem do maksimalnog protoka od 8 L/min. (2) HHHFNC (engl. heated humidified high-flow nasal cannula) tj. nosna kanila visokog protoka sa zagrijanom i ovlaženom smjesom zraka i kisika smanjuje mišićni rad disanja i

pospješuje ventilaciju još nedovoljno razjašnjenim mehanizmima, čime se objašnjava njen terapijski učinak. (78) Fleeman i suradnici u svojoj su meta-analizi objavljenoj 2016. godine usporedili kliničku učinkovitost i financijsku isplativost HHHFNC-a s onima nCPAP-a tj. uobičajene njege novorođenčadi kojoj je potrebna potpora disanju neinvazivnom ventilacijom. Rezultati su pokazali kako treba dati prednost primjeni HHHFNC-a u novorođenčadi s traumom nosa jer se pokazala manje traumatičnom. Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti pojave apneje pri terapiji HFNC-om i nCPAP-om, a rezultati analize troškova sugeriraju veću isplativost primjene HFNC-a. (79) Dva kontrolirana randomizirana klinička istraživanja objavljena 2019. i 2020. godine uspoređivala su učinkovitost nCPAP-a i HHHFNC-a u liječenju nedonoščadi nakon prekida mehaničke ventilacije. Rezultati su pokazali kako ne postoje statistički značajne razlike u učinkovitost terapije nCPAP-om i HHHFNC-om u smislu potrebe za ponovnom endotrahealnom intubacijom i invazivnom mehaničkom ventilacijom. Oba su istraživanja pokazala značajno manji broj trauma nosa pri primjeni HHHFNC-a, a jedno je istraživanje pokazalo da nije bilo statistički značajne razlike u incidenciji bronhopulmonalne displazije, nekrotizirajućeg enterokolitisa, retinopatije nedonoščadi i teških intraventrikularnih krvarenja u nedonoščadi koja je bila liječena nCPAP-om i nedonoščadi liječenoj HHHFNC-om. (80,81) Potrebna su daljnja istraživanja učinkovitosti i sigurnosti HHHFNC-a u liječenju apneje nedonošenosti, kao i usporedbe ishoda primjene različitih oblika neinvazivne ventilacije u liječenju apneje nedonošenosti općenito.

5.2.2. Povišenje inspiracijske koncentracije kisika

Više inspiracijske koncentracije kisika primjenjuje se u novorođenčeta s apnejom kada prestanke disanja prati pad SpO_2 , kako bi se prevenirala intermitentna hipoksija i njezine posljedice. Ciljani raspon SpO_2 kojem bi trebalo težiti u novorođenčeta s apnejom nije jasno definiran. (2) Više je istraživanja usporedilo rezultate liječenja nedonoščadi s ciljanim rasponom SpO_2 85-89% i ciljanim rasponom SpO_2 91-95%. Postizanje višeg ciljanog raspona rezultiralo je češćom pojavom retinopatije nedonošenosti, ali i nižim mortalitetom. (11) Trenutno se pri primjeni kisika u terapiji apneje nedonošenosti SpO_2 najčešće održava između 90 i 95% pošto se održavanje SpO_2 na nižim vrijednostima pokazalo manje učinkovitim u smanjenju frekvencije i težine hipoksija udruženih s apnejom nedonošenosti. (2)

5.2.3. Inhalacija niskih koncentracija ugljikova dioksida

Al-Saif i suradnici proveli su 2008. godine randomizirano kontrolirano istraživanje kojim su usporedili učinkovitost i nuspojave primjene 0.8%-tnog CO₂ u liječenju apneje nedonošenosti s ishodima primjene teofilina. U istraživanje je bilo uključeno četrdeset i dvoje nedonošćadi korigirane dobi trudnoće od 27 do 32 tjedna. Rezultati su pokazali jednaku učinkovitost inhalacije niskih koncentracija ugljikovog dioksida i primjene teofilina u liječenju apneje nedonošenosti. (82) Ipak, rezultati kasnijeg kontroliranog randomiziranog istraživanja provedenog na osamdeset i sedmero nedonošćadi iste dobi (27 do 32 tjedna korigirane dobi trudnoće) nisu potvrdili navedeni zaključak. Ovim su istraživanjem Alvaro i suradnici usporedili učinkovitost inhalacije 1% CO₂ putem nosnih umetaka s učinkovitošću teofilina u liječenju apneje nedonošenosti. Teofilin se pokazao učinkovitijim u smanjenju broja apneja i njihovog trajanja, a autori smatraju da je za to odgovorna varijabilnost u primjeni CO₂. (83) Inhalacija niskih koncentracija CO₂ nije dio standardne terapije apneje nedonošenosti budući da se nije pokazala boljom terapijskom opcijom od metilksantina, ali navedena su istraživanja ipak pokazala njenu visoku učinkovitost u liječenju apneje nedonošenosti što bi se moglo pokazati značajnim u budućnosti.

5.2.4. Korekcija položaja djeteta

Prilikom prepoznavanja prestanka disanja novorođenčeta potrebno je spriječiti ili razriješiti opstrukciju gornjih dišnih puteva postavljanjem glave u središnju liniju, a vrata u neutralan ili blago ispružen položaj. (5) Više je istraživanja ukazalo na potencijalnu učinkovitost primjene određenih položaja djeteta u terapiji i prevenciji apneje nedonošenosti. Jedan od tih položaja naziva se engl. „head elevated tilt position“. Novorođenče je postavljeno na trbuh uz ekstenziju vrata od 15 stupnjeva. Istraživanje provedeno na 12 nedonošćadi povezano je ovaj položaj s 49%-tnim smanjenjem incidencije hipoksemije (SpO₂<85%). Rezultati nisu bili potvrđeni kasnije provedenim istraživanjem, a razlogom se smatra primjena metilksantina u terapiji nedonošćadi koja je sudjelovala u istraživanju. DiFiore i ostali u svom preglednom radu zaključuju kako postavljanje djeteta u navedeni položaj može biti korisno kao prvi korak zbrinjavanja nedonoščeta s apnejom, ali nema učinka u nedonošćadi koja je već liječena kofeinom ili nCPAP-om. (11) Rezultati sustavnog pregleda literature objavljenog 2017. godine upućuju na neučinkovitost primjene specifičnih položaja nedonoščeta za prevenciju apneje u djece koja boluju od apneje nedonošenosti. (84)

5.2.5. Senzorna stimulacija

Aferentni senzorni signali utječu na centar za disanje tj. na generiranje ritma disanja. (1)

Poticanje osjeta pokazalo se korisnim u liječenju apneje nedonošenosti, ali za sada se ni jedna metoda stimulacije disanja ovim putem nije pokazala dovoljno učinkovitom da zamijeni terapiju metilksantinima i NIV-om.

Kattwinkel i suradnici još su 1975. godine pokazali kako taktilna stimulacija, konkretno trljanje ekstremiteta nedonoščadi s apnejom, smanjuje frekvenciju apneja za 35%. (85) Više je kasnijih istraživanja potvrdilo smanjenje frekvencije apneja raznim metodama kinestetičke stimulacije, ali Osborn i Henderson-Smart zaključili su sustavnim pregledom literature 2010. godine da se kinestetička stimulacija ne može preporučiti ni za prevenciju ni za terapiju apneje nedonošenosti. (86) Bloch-Salisbury i suradnici predstavili su metodu stabilizacije disanja nedonoščadi korištenjem aktuatora, uređaja kojima se ostvaruje gibanje, uklopljenih u madrac. Aktuatori nedonoščadi pružaju stohastičku (nasumičnu) mehanosenzoričku stimulaciju, frekvencijom 30-60 Hz. Prilikom njihovog korištenja broj prestanaka disanja dužih od 5 sekundi smanjio za 50%, a vrijeme tijekom kojeg je nedonoščad imala $SpO_2 < 85\%$ skratilo se za 65%. (1,87) Učinkovitost ove metode u terapiji apneje nedonošenosti prikazali su Smith i suradnici 2016. godine svojim randomiziranim kontroliranim istraživanjem u kojem su usporedili frekvenciju apneja prilikom primjene stohastičke mehanosenzoričke stimulacije s frekvencijom apneja u periodima bez stimulacije. Rezultati istraživanja pokazali su 50%-tnu redukciju broja apneja u periodima primjene stimulacije. (88) Iste su godine Kesavan i suradnici predstavili još jednu metodu kojom se smanjuje frekvencija apneja. Uz stopala i šake nedonoščadi zalijepili su male vibracijske uređaje koji su izmjenično radili i bili isključeni u periodima od 6 sati. Usporedbom broja prestanaka disanja dužih od 5 sekundi, vrijednosti SpO_2 i frekvencije srca tijekom perioda sa stimulacijom i bez stimulacije, autori su pokazali kako je metoda bila učinkovita u reduciranju broja apneja i popratnih pojava. Kao još jednu važnu prednost naveli su relativno malu cijenu uređaja. (89) Uz daljnji razvoj metoda kinestetičke stimulacije nedonoščadi, moguća je njihova šira primjena u prevenciji, a možda i terapiji apneje nedonošenosti u budućnosti.

Uz mehanosenzoričku stimulaciju, istražena je i primjena olfaktorne stimulacije zasićenom otopinom vanilina za liječenje apneje nedonošenosti. Ova je metoda prvi puta primijenjena 2005. godine u nedonoščadi koja pri terapiji kofeinom i doksapramom nije pokazala zadovoljavajuću

redukciju u frekvenciji apneja. Olfaktorna stimulacija postignuta je kapanjem 15 kapi otopine vanilina na periferiju jastuka, a rezultirala je 45%-tnim smanjenjem frekvencije apneja. (11) Randomizirano kontrolirano istraživanje provedeno 2013. godine potvrdilo je učinkovitost olfaktorne stimulacije vanilinom i u nedonoščadi kojoj apneja nije prethodno bila liječena. Nedonoščad stimulirana vanilinom imala je 3 puta manju učestalost apneja uz rjeđu pojavu popratnih sniženja SpO_2 i bradikardije. (90)

6. Zaključak

Novorođenačka apneja klinički je entitet visoke učestalosti, uglavnom u populaciji nedonoščadi. Višestruke apneje rezultiraju intermitentnom hipoksijom, a njene se kratkoročne i dugoročne posljedice tek istražuju. Stoga je uspješno prepoznavanje i liječenje apneje nedonošenosti od iznimne važnosti. Trenutno korišteni uređaji za nadzor disanja uopće ne prepoznaju isključivo opstruktivne apneje, ali i dobar dio centralnih i složenih apneja. Superiornije metode nadzora disanja opisane su u literaturi i treba težiti njihovom razvoju i implementaciji u kliničku praksu. Nakon prepoznavanja apneje potrebno je utvrditi njenu etiologiju. Ako je u novorođenčeta prisutan neki od poznatih precipitirajućih čimbenika apneje ili bolest u sklopu koje se apneja može javiti, konačno liječenje bit će etiološko. Tek nakon isključenja svih poznatih uzroka apneje može se postaviti dijagnoza idiopatske apneje.

Prema dosadašnjim saznanjima, kofein je lijek izbora za terapiju novorođenačke apneje zbog visoke učinkovitosti te relativne jednostavnosti i sigurnosti primjene. Istraživanja ukazuju na koristi preventivnog korištenja i primjene viših terapijskih doza kofeina, ali potencijalni štetni učinci se tek trebaju istražiti. Također je potrebno utvrditi sigurnost primjene doksaprama, koji se u praksi obično koristi zbog svoje visoke učinkovitosti kada terapija metilksantinima ne dovede do željenog učinka, ali nije dio službenih preporuka. Nerijetko je za uspješno tretiranje novorođenačke apneje, uz medikamentnu terapiju, potrebno primijeniti i druge oblike liječenja. Postavljanje glave novorođenčeta u središnju liniju, a vrata u neutralan ili blago ispružen položaj može razriješiti opstrukciju gornjih dišnih puteva, a mehaničkosenzorička i olfaktorna stimulacija mogu potaknuti centar za disanje na rad. Pošto je novorođenačka apneja obično praćena hipoksemijom, često se terapijski povisuje inhalacijska koncentracija kisika, ali ciljani raspon SpO_2 nije jasno definiran. Ukoliko se prepozna potreba za uvođenjem mehaničke ventilacije u terapiju, uvijek se teži primjeni NIV-e kako bi se izbjegli štetni učinci invazivne

mehaničke ventilacije. Sukladno sadašnjim preporukama, najčešće se koristi nCPAP, ali istraživanja upućuju na veću učinkovitost BiPAP-a i NAVA-e u reduciranju broja apneja. Ipak, najpopularnija alternativa za nCPAP u praksi je HFNC koja ne dovodi do boljeg terapijskog učinka od nCPAP-a, ali je manje traumatična i praktičnija za uporabu.

Rezolucija apneje nedonošenosti nastupa uslijed sazrijevanja mehanizama kontrole disanja i samog dišnog sustava, najčešće između 36. i 40. tjedna korigirane dobi trudnoće. Većina autora navodi kao najčešću praksu otpuštanje iz bolnice nakon 5 do 7 dana bez apneje i bez njenog liječenja, a svu je nedonoščad prije otpuštanja potrebno podvrgnuti testu s auto sjedalicom. U visokorizične novorođenčadi nadzor nad kardiorespiratornim funkcijama može se nastaviti i u kućnim uvjetima s obustavom u 43. tjednu života.

7. Zahvale

Prvenstveno zahvaljujem mentoru, Borisu Filipović-Grčiću, na svom trudu i iskazanom strpljenju. Zahvaljujem i svojim roditeljima na svojoj ljubavi i podršci koju su mi pružili prije i tijekom studiranja te na svim životnim lekcijama koje su me naučili. Također zahvaljujem dečku i svim prijateljima na svojoj podršci i pomoći koju su mi pružili tijekom studiranja.

8. Literatura

1. Polin RA, Abman SH, Rowitch DH, Benitz WE, Fox WW. Fetal and neonatal physiology. 5. izd. Philadelphia (PA): Elsevier; 2017.
2. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine. 10. izd. Philadelphia (PA): Elsevier; 2015.
3. Zhao J, Gonzalez F, Mu D. Apnea of prematurity: from cause to treatment. *Eur J Pediatr*. 2011;170(9):1097-105. doi: 10.1007/s00431-011-1409-6
4. Mardešić D, i sur. *Pedijatrija*. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
5. MSD priručnik dijagnostike i terapije. 18. izd. Split: Placebo; 2014.
6. Eichenwald EC; AAP Committee on fetus and newborn. Apnea of prematurity. *Pediatrics*. 2016;137(1):e20153757. doi: 10.1542/peds.2015-3757
7. Henderson-Smart DJ. The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnoea in newborn babies. *Aust Paediatr J*. 1981;17(4):273-6. doi: 10.1111/j.1440-1754.1981.tb01957.x
8. Finer NN, Higgins R, Kattwinkel J, Martin RJ. Summary proceedings from the apnea-of-prematurity group. *Pediatrics*. 2006;117(3 Pt 2):S47-51. doi: 10.1542/peds.2005-0620H
9. Patrinos ME, Martin RJ. Apnea in the term infant. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(4):240-44. doi: 10.1016/j.siny.2017.04.003
10. Levin JC, Jang J, Rhein LM. Apnea in the otherwise healthy, term newborn: national prevalence and utilization during the birth hospitalization. *J Pediatr*. 2017;181:67-73. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.10.029
11. Di Fiore JM, Poets CF, Gauda E, Martin RJ, MacFarlane P. Cardiorespiratory events in preterm infants: etiology and monitoring technologies. *J Perinatol*. 2016;36(3):165-71. doi: 10.1038/jp.2015.164
12. Huang J, Zhang L, Kang B, Zhu T, Li Y, Zhao F, i sur. Association between perinatal hypoxic-ischemia and periventricular leukomalacia in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184993. doi: 10.1371/journal.pone.0184993

13. Nanduri J, Prabhakar NR. Epigenetic regulation of carotid body oxygen sensing: clinical implications. *Adv Exp Med Biol.* 2015;860:1-8. doi: 10.1007/978-3-319-18440-1_1
14. Stojanovska V, Miller SL, Hooper SB, Polglase GR. The consequences of preterm birth and chorioamnionitis on brainstem respiratory centers: implications for neurochemical development and altered functions by inflammation and prostaglandins. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:26. doi: 10.3389/fncel.2018.00026
15. Darnall RA. The role of CO₂ and central chemoreception in the control of breathing in the fetus and the neonate. *Respir Physiol Neurobiol.* 2010;173(3):201-12. doi: 10.1016/j.resp.2010.04.009
16. Jansen AH, Ioffe S, Russell BJ, Chernick V. Effect of carotid chemoreceptor denervation on breathing in utero and after birth. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1981;51(3):630-3. doi: 10.1152/jappl.1981.51.3.630
17. Lalani S, Remmers JE, Green FH, Bukhari A, Ford GT, Hasan SU. Effects of vagal denervation on cardiorespiratory and behavioral responses in the newborn lamb. *J Appl Physiol* (1985). 2001;91(5):2301-13. doi: 10.1152/jappl.2001.91.5.2301
18. Baier RJ, Hasan SU, Cates DB, Hooper D, Nowaczyk B, Rigatto H. Effects of various concentrations of O₂ and umbilical cord occlusion on fetal breathing and behavior. *J Appl Physiol* (1985). 1990;68(4):1597-604. doi: 10.1152/jappl.1990.68.4.1597
19. Alvaro RE, de Almeida V, al-Alaiyan S, Robertson M, Nowaczyk B, Cates D, i sur. A placental extract inhibits breathing induced by umbilical cord occlusion in fetal sheep. *J Dev Physiol.* 1993;19(1):23-8.
20. Alvaro RE, Hasan SU, Chemtob S, Qurashi M, Al-Saif S, Rigatto H. Prostaglandins are responsible for the inhibition of breathing observed with a placental extract in fetal sheep. *Respir Physiol Neurobiol.* 2004;144(1):35-44. doi: 10.1016/j.resp.2004.08.006
21. Wallen LD, Murai DT, Clyman RI, Lee CH, Mauray FE, Kitterman JA. Regulation of breathing movements in fetal sheep by prostaglandin E₂. *J Appl Physiol* (1985). 1986;60(2):526-31. doi: 10.1152/jappl.1986.60.2.526
22. Blackburn ST. Maternal, fetal & neonatal physiology: a clinical perspective. 5. izd. St.

Louis: Elsevier; 2018.

23. Saikia D, Mahanta B. Cardiovascular and respiratory physiology in children. *Indian J Anaesth.* 2019;63:690-7. doi: 10.4103/ija.IJA_490_19
24. Abu-Shaweesh JM. Maturation of respiratory reflex responses in the fetus and neonate. *Semin Neonatol.* 2004;9(3):169-80. doi: 10.1016/j.siny.2003.09.003
25. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija: udžbenik.* 12. izd. Kukolja Taradi S, Andreis I, ur. hrvatskog izdanja. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
26. Mohr MA, Fairchild KD, Patel M, Sinkin RA, Clark MT, Moorman JR, i sur. Quantification of periodic breathing in premature infants. *Physiol Meas.* 2015;36(7):1415-27. doi: 10.1088/0967-3334/36/7/1415
27. Al-Saedi SA, Lemke RP, Haider ZA, Cates DB, Kwiatkowski K, Rigatto H. Prolonged apnea in the preterm infant is not a random event. *Am J Perinatol.* 1997;14(4):195-200. doi: 10.1055/s-2007-994126
28. Barrington KJ, Finer NN. Periodic breathing and apnea in preterm infants. *Pediatr Res.* 1990;27(2):118-21. doi: 10.1203/00006450-199002000-00003
29. Xia L, Leiter JC, Bartlett D Jr. Laryngeal reflex apnea in neonates: effects of CO₂ and the complex influence of hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;186(1):109-13. doi: 10.1016/j.resp.2013.01.004
30. Donnelly WT, Xia L, Bartlett D, Leiter JC. Activation of serotonergic neurons in the medullary caudal raphe shortens the laryngeal chemoreflex in anaesthetized neonatal rats. *Exp Physiol.* 2017;102(8):1007-18. doi: 10.1113/EP086082
31. Arnal AV, Gore JL, Rudkin A, Bartlett D Jr, Leiter JC. Influence of age, body temperature, GABAA receptor inhibition and caffeine on the Hering-Breuer inflation reflex in unanesthetized rat pups. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;186(1):73-80. doi: 10.1016/j.resp.2013.01.002
32. Eugenín J, Otárola M, Bravo E, Coddou C, Cerpa V, Reyes-Parada M, i sur. Prenatal to early postnatal nicotine exposure impairs central chemoreception and modifies breathing

- pattern in mouse neonates: a probable link to sudden infant death syndrome. *J Neurosci*. 2008;28(51):13907-17. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4441-08.2008
33. Gao X, Zhao L, Zhuang J, Zang N, Xu F. Prenatal nicotinic exposure prolongs superior laryngeal C-fiber-mediated apnea and bradycardia through enhancing neuronal TRPV1 expression and excitation. *FASEB J*. 2017;31(10):4325-34. doi: 10.1096/fj.201700163R
 34. Zhuang J, Zhao L, Zang N, Xu F. Prenatal nicotinic exposure augments cardiorespiratory responses to activation of bronchopulmonary C-fibers. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;308(9):L922-30. doi: 10.1152/ajplung.00241.2014
 35. Grigg-Damberger MM, Wolfe KM. Infants sleep for brain. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(11):1233-4. doi: 10.5664/jcsm.6786
 36. Wang TC, Su YN, Lai MC. PHOX2B mutation in a Taiwanese newborn with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Neonatol*. 2014;55(1):68-70. doi: 10.1016/j.pedneo.2012.12.003
 37. Tamim H, Khogali M, Beydoun H, Melki I, Yunis K; National Collaborative Perinatal Neonatal Network. Consanguinity and apnea of prematurity. *Am J Epidemiol*. 2003;158(10):942-6. doi: 10.1093/aje/kwg226
 38. Siljehav V, Hofstetter AM, Leifsdottir K, Herlenius E. Prostaglandin E2 mediates cardiorespiratory disturbances during infection in neonates. *J Pediatr*. 2015;167(6):1207-13. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.08.053
 39. Fleming PF, Richards S, Waterman K, Davis PG, Kamlin COF, Stewart M, i sur. Medical retrieval and needs of infants with bronchiolitis: an analysis by gestational age. *J Paediatr Child Health*. 2013;49(3):E227-31. doi: 10.1111/jpc.12025
 40. Zagol K, Lake DE, Vergales B, Moorman ME, Paget-Brown A, Lee H, i sur. Anemia, apnea of prematurity, and blood transfusions. *J Pediatr*. 2012;161(3):417-21. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.02.044
 41. Amin SB, Wang H. Unbound unconjugated hyperbilirubinemia is associated with central apnea in premature infants. *J Pediatr*. 2015;166(3):571-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.003

42. Mitchell AJ, Green A, Jeffs DA, Roberson PK. Physiologic effects of retinopathy of prematurity screening examinations. *Adv Neonatal Care*. 2011;11(4):291-7. doi: 10.1097/ANC.0b013e318225a332
43. Chiappini E, Petrolini C, Sandini E, Licari A, Pugni L, Mosca FA, i sur. Update on vaccination of preterm infants: a systematic review about safety and efficacy/effectiveness. Proposal for a position statement by Italian Society of Pediatric Allergology and Immunology jointly with the Italian Society of Neonatology. *Expert Rev Vaccines*. 2019;18(5):523-45. doi: 10.1080/14760584.2019.1604230
44. Hasenstab-Kenney KA, Bellodas Sanchez J, Prabhakar V, Lang IM, Shaker R, Jadcherla SR. Mechanisms of bradycardia in premature infants: aerodigestive-cardiac regulatory-rhythm interactions. *Physiol Rep*. 2020;8(13):e14495. doi: 10.14814/phy2.14495
45. Amin SB, Burnell E. Monitoring apnea of prematurity: validity of nursing documentation and bedside cardiorespiratory monitor. *Am J Perinatol*. 2013;30(8):643-8. doi: 10.1055/s-0032-1329694
46. Mohr MA, Vergales BD, Lee H, Clark MT, Lake DE, Mennen AC, i sur. Very long apnea events in preterm infants. *J Appl Physiol* (1985). 2015;118(5):558-68. doi: 10.1152/jappphysiol.00144.2014
47. Altuve M, Carrault G, Beuchée A, Pladys P, Hernández AI. On-line apnea-bradycardia detection using hidden semi-Markov models. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc EMBS*. 2011;2011:4374-7. doi: 10.1109/IEMBS.2011.6091085
48. Clark MT, Delos JB, Lake DE, Lee H, Fairchild KD, Kattwinkel J, i sur. Stochastic modeling of central apnea events in preterm infants. *Physiol Meas*. 2016;37(4):463-84. doi: 10.1088/0967-3334/37/4/463
49. Torres R, López-Isaza S, Mejía-Mejía E, Paniagua V, González V. Low-power system for the acquisition of the respiratory signal of neonates using diaphragmatic electromyography. *Med Devices (Auckl)*. 2017;10:47-52. doi: 10.2147/MDER.S125425
50. Joshi R, Bierling BL, Long X, Weijers J, Feijs L, Van Pul C, i sur. A ballistographic approach for continuous and non-obtrusive monitoring of movement in neonates. *IEEE J*

Transl Eng Heal Med. 2018;6:2700809. doi: 10.1109/JTEHM.2018.2875703

51. Ma C, Broadbent D, Levin G, Panda S, Sambalingam D, Garcia N, i sur. Discharging preterm infants home on caffeine, a single center experience. *Children (Basel)*. 2020;7(9):114-24. doi: 10.3390/children7090114
52. Lorch SA, Srinivasan L, Escobar GJ. Epidemiology of apnea and bradycardia resolution in premature infants. *Pediatrics*. 2011;128(2):e366-73. doi: 10.1542/peds.2010-1567
53. Davis NL, Zenchenko Y, Lever A, Rhein L. Car seat safety for preterm neonates: implementation and testing parameters of the Infant car seat challenge. *Acad Pediatr*. 2013;13(3):272-7. doi: 10.1016/j.acap.2013.01.009
54. Lopez-Sanchez RDC, Lara-Diaz VJ, Aranda-Gutierrez A, Martinez-Cardona JA, Hernandez JA. HPLC method for quantification of caffeine and its three major metabolites in human plasma using fetal bovine serum matrix to evaluate prenatal drug exposure. *J Anal Methods Chem*. 2018;2018:2085059. doi: 10.1155/2018/2085059
55. Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan AE, Nour I. Caffeine therapy in preterm infants. *World J Clin Pediatr*. 2015;4(4):81-93. doi: 10.5409/wjcp.v4.i4.81
56. Zulqarnain A, Hussain M, Suleri KM, Ch ZA. Comparison of caffeine versus theophylline for apnea of prematurity. *Pak J Med Sci*. 2019;35(1):113-6. doi: 10.12669/pjms.35.1.94
57. Shrestha B, Jawa G. Caffeine citrate – Is it a silver bullet in neonatology? *Pediatr Neonatol*. 2017;58(5):391-7. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.10.003
58. Chen J, Jin L, Chen X. Efficacy and safety of different maintenance doses of caffeine citrate for treatment of apnea in premature infants: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9061234. doi: 10.1155/2018/9061234
59. Alur P, Bollampalli V, Bell T, Hussain N, Liss J. Serum caffeine concentrations and short-term outcomes in premature infants of ≤ 29 weeks of gestation. *J Perinatol*. 2015;35(6):434-8. doi: 10.1038/jp.2014.226
60. Chavez Valdez R, Ahlawat R, Wills-Karp M, Nathan A, Ezell T, Gauda EB. Correlation between serum caffeine levels and changes in cytokine profile in a cohort of preterm infants.

- J Pediatr. 2011;158(1):57-64. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.06.051
61. Kasala S, Briyal S, Prazad P, Ranjan AK, Stefanov G, Donovan R, i sur. Exposure to morphine and caffeine induces apoptosis and mitochondrial dysfunction in a neonatal rat brain. *Front Pediatr*. 2020;8:593. doi: 10.3389/fped.2020.00593
 62. Koch G, Schönfeld N, Jost K, Atkinson A, Schulzke SM, Pfister M, i sur. Caffeine preserves quiet sleep in preterm neonates. *Pharmacol Res Perspect*. 2020;8(3):e00596. doi: 10.1002/prp2.596
 63. 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):1828-35. doi: 10.3346/jkms.2015.30.12.1828
 64. Gounaris AK, Grivea IN, Baltogianni M, Gounari E, Antonogeorgos G, Kokori F, i sur. Caffeine and gastric emptying time in very preterm neonates. *J Clin Med*. 2020;9(6):1676. doi: 10.3390/jcm9061676
 65. Alvarado Socarras JL. Caffeine use in preterm infants: from magic to uncertainty. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(6):380-1. doi: 10.5546/aap.2018.eng.380
 66. Vliegenthart RJS, Ten Hove CH, Onland W, Van Kaam AHLC. Doxapram treatment for apnea of prematurity: a systematic review. *Neonatology*. 2017;111(2):162-71. doi: 10.1159/000448941
 67. Nasef N, Rashed HM, Aly H. Practical aspects on the use of non-invasive respiratory support in preterm infants. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2020;7(1):19-25. doi: 10.1016/j.ijpam.2020.02.005
 68. Haut C. Pediatric noninvasive ventilation. *J Pediatr Intensive Care*. 2015;4(2):121-7. doi: 10.1055/s-0035-1556754
 69. 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 Syst Rev*. 2017;2017(2):CD003212. doi: 10.1002/14651858.CD003212.pub3

70. Tang S, Zhao J, Shen J, Hu Z, Shi Y. Nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in neonates: a systematic review and meta-analysis. *Indian Pediatr.* 2013;50(4):371-6. doi: 10.1007/s13312-013-0122-0
71. Ishihara C, Ibara S, Ohsone Y, Kato E, Tokuhisa T, Yamamoto Y, i sur. Effects of infant flow Bi-NCPAP on apnea of prematurity. *Pediatr Int.* 2016;58(6):456-60. doi: 10.1111/ped.12854
72. Beck J, Emeriaud G, Liu Y, Sinderby C. Neurally-adjusted ventilatory assist (NAVA) in children: a systematic review. *Minerva Anesthesiol.* 2016;82(8):874-83.
73. Morgan EL, Firestone KS, Schachinger SW, Stein HM. Effects of changes in apnea time on the clinical status of neonates on NIV-NAVA. *Respir Care.* 2019;64(9):1096-100. doi: 10.4187/respcare.06662
74. 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;40(8):121155. doi: 10.1038/s41372-020-0661-x
75. Sreenan C, Lemke RP, Hudson-Mason A, Osiovich H. High-flow nasal cannulae in the management of apnea of prematurity: a comparison with conventional nasal continuous positive airway pressure. *Pediatrics.* 2001;107(5):1081-3. doi: 10.1542/peds.107.5.1081
76. Lee JH, Rehder KJ, Williford L, Cheifetz IM, Turner DA. Use of high flow nasal cannula in critically ill infants, children, and adults: a critical review of the literature. *Intensive Care Med.* 2013;39(2):247-57. doi: 10.1007/s00134-012-2743-5
77. Mayfield S, Jauncey-Cooke J, Schibler A, Hough JL, Bogossian F. High flow nasal cannula for respiratory support in term infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(3):CD011010. doi: 10.1002/14651858.CD011010
78. Hutchings FA, Hilliard TN, Davis PJ. Heated humidified high-flow nasal cannula therapy in children. *Arch Dis Child.* 2015;100(6):571-5. doi: 10.1136/archdischild-2014-306590
79. Fleeman N, Mahon J, Bates V, Dickson R, Dunder Y, Dwan K, i sur. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of heated humidified high-flow nasal cannula

- compared with usual care for preterm infants: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016;20(30):1-70. doi: 10.3310/hta20300
80. Morsy RS, Sedky Badawy MM, Said RN, Ali AA, Abuelhamd WA. A comparative study between postextubation of preterm neonates into high-flow nasal cannula versus nasal continuous positive airway pressure. *Iranian Journal of Neonatology.* 2021;12(1):12-9. doi: 10.22038/ijn.2020.43810.1753
 81. Charki S, Patil PK, Hadalgi L, Kulkarni T, Loni R, Karva MM, i sur. Heated humidified high-flow nasal cannula versus nasal continuous positive airways pressure for respiratory support in preterm neonates – a noninferiority trial at a tertiary care center. *J Clin Neonatol.* 2020;9(3):168-74. doi: 10.4103/jcn.JCN_76_19
 82. Al-Saif S, Alvaro R, Manfreda J, Kwiatkowski K, Cates D, Qurashi M, i sur. A randomized controlled trial of theophylline versus CO₂ inhalation for treating apnea of prematurity. *J Pediatr.* 2008;153(4):513-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.04.025
 83. Alvaro RE, Khalil M, Qurashi M, Al-Saif S, Al-Matary A, Chiu A, i sur. CO₂ inhalation as a treatment for apnea of prematurity: a randomized double-blind controlled trial. *J Pediatr.* 2012;160(2):252-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.07.049
 84. Ballout RA, Foster JP, LA Kahale, Badr L. Body positioning for spontaneously breathing preterm infants with apnoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(1):CD004951. doi: 10.1002/14651858.CD004951.pub3
 85. Kattwinkel J, Nearman HS, Fanaroff AA, Katona PG, Klaus MH. Apnea of prematurity. Comparative therapeutic effects of cutaneous stimulation and nasal continuous positive airway pressure. *J Pediatr.* 1975;86(4):588-92. doi: 10.1016/s0022-3476(75)80158-2
 86. Osborn DA, Henderson-Smart DJ. Kinesthetic stimulation versus methylxanthine for apnea in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 2. Art. No.: CD000502. DOI: 10.1002/14651858.CD000502.
 87. Bloch-Salisbury E, Indic P, Bednarek F, Paydarfar D. Stabilizing immature breathing patterns of preterm infants using stochastic mechanosensory stimulation. *J Appl Physiol* (1985). 2009;107(4):1017-27. doi: 10.1152/japplphysiol.00058.2009

88. Smith VC, Kelty-Stephen D, Qureshi Ahmad M, Mao W, Cakert K, Osborne J, i sur. Stochastic resonance effects on apnea, bradycardia, and oxygenation: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2015;136(6):e1561-8. doi: 10.1542/peds.2015-1334
89. Kesavan K, Frank P, Cordero DM, Benharash P, Harper RM. Neuromodulation of limb proprioceptive afferents decreases apnea of prematurity and accompanying intermittent hypoxia and bradycardia. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157349. doi: 10.1371/journal.pone.0157349
90. Edraki M, Pourpulad H, Kargar M, Pishva N, Zare N, Montaseri H. Olfactory stimulation by vanillin prevents apnea in premature newborn infants. *Iran J Pediatr*. 2013;23(3):261-8.

9. Životopis

Marija Marušić rođena je u Zagrebu, 17.11.1996. godine. Svoje obrazovanje započela je u Osnovnoj školi Lovre pl. Matačića, a nastavila ga je u Osnovnoj školi Borovje Zagreb. Kasnije upisuje i završava II. opću gimnaziju u Zagrebu gdje, između ostalog, uči španjolski jezik. Također putem škole stranih jezika uči engleski i njemački te polaže B1 razinu oba navedena jezika. Kroz cijelo osnovnoškolsko i srednjoškolsko obrazovanje bavi se i raznim oblicima plesne umjetnosti. Integrirani diplomski studij Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu upisuje 2015. godine nakon postizanja visokih rezultata na državnoj maturi i prijemnom ispitu. Sve godine studija polaže redovito s visokim prosjekom. Članica je CroMSIC-a te je sudjelovala na nekoliko CROSS kongresa.