

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΡΙΣΕΩΝ & ΜΑΖΙΚΩΝ ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΩΝ ΚΑΙ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ

**Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΚΑΦΕΪΝΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ ΤΩΝ ΠΡΟΩΡΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ**

ΑΒΡΑΜΗ ΑΓΓΕΛΙΚΗ - ΒΑΛΕΝΤΙΝΑ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2024

**Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΚΑΦΕΪΝΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ ΤΩΝ ΠΡΟΩΡΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ**

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΡΙΣΕΩΝ & ΜΑΖΙΚΩΝ ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΩΝ ΚΑΙ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ

**Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΚΑΦΕΪΝΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ ΤΩΝ ΠΡΟΩΡΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ**

ΑΒΡΑΜΗ ΑΓΓΕΛΙΚΗ - ΒΑΛΕΝΤΙΝΑ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2024

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Καθηγητής Π. ΓΑΛΑΝΗΣ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)

Καθηγήτρια Α. ΚΑΛΟΚΑΙΡΙΝΟΥ

Καθηγήτρια Π. ΣΟΥΡΤΖΗ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ	5
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	6
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	7
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	8
ABSTRACT	10
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο: ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	14
1.1 Σκοπός της έρευνας και ερευνητικά ερωτήματα	14
1.2 Αναγκαιότητα διεξαγωγής της μελέτης	14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο: Η ΑΠΝΟΙΑ ΣΤΑ ΠΡΟΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ	17
2.1 Βασικοί ορισμοί και επιδημιολογία	17
2.2 Η φυσιολογία της άπνοιας	18
2.3 Αίτια άπνοιας σε πρόωρα νεογνά	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο: Η ΚΑΦΕΪΝΗ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΜΕΣΟ	21
3.1 Βασικές πληροφορίες	21
3.2 Η χρήση της καφεΐνης	21
3.2.1 Η χρήση της καφεΐνης στην ιατρική επιστήμη	21
3.2.2 Η χρήση της καφεΐνης δρα θεραπευτικά στην άπνοια των πρόωρων νεογνών	23
3.3 Μηχανισμοί δράσης της καφεΐνης	24
3.4 Ενδείξεις χορήγησης καφεΐνης	25
3.5 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης	26
3.6 Επιπτώσεις	28
3.7 Άλλες θεραπευτικές επιλογές στην άπνοια της προωρότητας	29
3.7.1 Μεθυλξανθίνες	29
3.7.2 Άλλες φαρμακευτικές ουσίες	30
3.7.3 Μη φαρμακευτικές μέθοδοι	32
3.8 Μακροχρόνιες επιδράσεις της χορήγησης καφεΐνης στη βρεφική ηλικία	33
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	35
4.1 Μεθοδολογική προσέγγιση	35
4.2 Ερευνητική διαδικασία	35
4.3 Περιορισμοί της έρευνας	37

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	38
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6ο: ΣΥΖΗΤΗΣΗ	52
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7ο: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ	56
7.1 Συμπεράσματα	56
7.2 Προτάσεις για μελλοντική έρευνα	58
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	60

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Τα οφέλη χορήγησης της καφεΐνης	24
Πίνακας 2. Οι ενδείξεις χορήγησης της καφεΐνης σύμφωνα με την ηλικία κύησης	26
Πίνακας 3. Επισκόπηση ερευνών	38

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Οι θετικές επιδράσεις της καφεΐνης στο αναπνευστικό σύστημα (26)	23
--	----

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1. Διαδικασία συλλογής δεδομένων

36

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΡΙΣΕΩΝ & ΜΑΖΙΚΩΝ ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΩΝ ΚΑΙ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ

**Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΚΑΦΕΪΝΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ ΤΩΝ ΠΡΩΩΡΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ**

ΑΒΡΑΜΗ ΑΓΓΕΛΙΚΗ - ΒΑΛΕΝΤΙΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Τα πρόωρα νεογνά παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών μετά τη γέννησή τους λόγω του ότι δεν έχουν αναπτύξει πλήρως τη λειτουργία των οργάνων τους. Μία από τις συνηθέστερες διαγνώσεις στα πρόωρα νεογνά είναι η άπνοια. Σε ερευνητικό επίπεδο δεν υπάρχει επαρκής αριθμός μελετών για την διερεύνηση των αρνητικών επιπτώσεων της άπνοιας στα πρόωρα νεογνά. Έχει καταγραφεί ότι μία από τις ουσίες που μπορεί να λειτουργήσει θετικά ως προς την αντιμετώπιση της άπνοιας προωρότητας είναι η καφεΐνη. **Σκοπός:** Η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της χορήγησης καφεΐνης ως θεραπευτικό μέσο για την αντιμετώπιση της άπνοιας πρόωρων νεογνών. **Μεθοδολογία:** Για την εκπόνηση της μελέτης επιλέχθηκε η μέθοδος της βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Η

αναζήτηση των άρθρων πραγματοποιήθηκε μέσα από βάσεις ηλεκτρονικών περιοδικών όπως το ERIC, το PubMed και το Scopus. Συνολικά μελετήθηκαν 16 άρθρα στα οποία υπήρχε πλήρης πρόσβαση στο κυρίως κείμενο, ήταν στην αγγλική γλώσσα, είχαν δημοσιευθεί μετά το 2005 και αποτελούσαν πρωτογενείς έρευνες. **Αποτελέσματα:** Από τα αποτελέσματα της έρευνας διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση της καφεΐνης έχει θετική επίδραση στην αντιμετώπιση της άπνοιας σε πρόωρα νεογνά. Παράλληλα, καταγράφηκαν θετικές επιδράσεις για την υγεία του νεογνού όπως, η βελτίωση του οξυγόνου, η μεγαλύτερη διάρκεια του ύπνου, η μείωση κινδύνου εκδήλωσης βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας, καθώς και η υψηλότερη πιθανότητα αποσωλήνωσης του νεογνού. Ακόμη, παρατηρήθηκε ότι εάν ακολουθούνται οι συνιστώμενες δόσεις χορήγησης, τότε δεν υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών σε πρόωρα νεογνά με άπνοια, εξαιτίας της χορήγησης καφεΐνης. Ομοίως, δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά και της εμφάνισης ανεπιθύμητων επιπλοκών κατά την ανάπτυξή τους.

Λέξεις – κλειδιά: καφεΐνη, άπνοια, πρόωρα βρέφη, θεραπεία, επιδράσεις

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS

FACULTY OF NURSING

POSTGRADUATE PROGRAMME

CRISIS AND DISASTER MANAGEMENT AND

PUBLIC HEALTH NURSING

SPECIALIZATION: PUBLIC HEALTH

**THE USE OF CAFFEINE AS A THERAPEUTIC TREATMENT IN
APNEA OF PREMATURE INFANTS**

AVRAMI AGGELIKI - VALENTINA

ABSTRACT

Introduction: Premature infants are at increased risk of complications after birth because their organs have not fully developed. One of the most common diagnoses in premature infants is apnea. At research level, there is not a sufficient number of researches to investigate the effects of apnea in premature infants. It has been recorded that one of the substances that can work positively in dealing with apnea of prematurity is caffeine.

Purpose: The investigation of the effectiveness of caffeine administration as a therapeutic agent for the treatment of apnea in premature infants. **Methodology:** There was chosen the bibliographic review method. The search for articles was carried out through databases of electronic journals such as ERIC, PubMed and Scopus. A total of 16 articles were studied in which there was full access to the main text, they were in the English language, they were published after 2005 and they were primary research. **Results:** It was found that the

administration of caffeine has a positive effect on the treatment of apnea in premature infants. At the same time, positive effects for the health of the newborn were recorded, such as the improvement of oxygen, longer sleep duration, the reduction of the risk of bronchopulmonary dysplasia, as well as the higher probability of extubation of the infant. Furthermore, it was observed that if the recommended doses of administration are followed, then there is no risk of complications in premature infants with apnea due to the administration of caffeine. Likewise, no significant association was observed between the administration of caffeine to preterm infants and the occurrence of adverse developmental complications.

Keywords: caffeine, apnea, premature infants, treatment, effects

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα πρόωρα νεογνά δεν έχουν αναπτύξει πλήρως τη λειτουργία των ζωτικών τους οργάνων όπως χαρακτηριστικά είναι η λειτουργία των πνευμόνων και της καρδιάς. Για το λόγο αυτό, τα πρόωρα νεογνά παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για την υγεία τους, ενώ είναι σύνηθες φαινόμενο η υποστήριξή τους σε Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (1). Σύμφωνα με επιδημιολογικά δεδομένα περίπου 1 στα 10 βρέφη είναι πρόωρα, ενώ το ποσοστό της θνησιμότητας έως και την ηλικία των 5 ετών λόγω της προωρότητας, εκτιμάται περίπου σε 18% (2).

Σε επιστημονικό επίπεδο έχει καταγραφεί ότι τα πρόωρα νεογνά παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης άπνοιας κατά τις πρώτες ημέρες της ζωής τους. Η άπνοια προωρότητας προσδιορίζει ότι η αναπνοή του νεογνού διακόπτεται για χρονικό διάστημα που ξεπερνάει τα 20 δευτερόλεπτα και συνδέεται με τη μείωση του οξυγόνου ή και την εκδήλωση βραδυκαρδίας (3). Μία από τις ουσίες που έχει διαπιστωθεί ότι λειτουργούν διεγερτικά στο κεντρικό νευρικό σύστημα και χρησιμοποιείται ως θεραπευτικό μέσο για την αντιμετώπιση της άπνοιας νεογνών είναι η καφεΐνη (4).

Σκοπός της διπλωματικής εργασίας είναι να αναδειχθεί η χρησιμότητα της καφεΐνης ως θεραπευτικό μέσο για την αντιμετώπιση της άπνοιας των πρόωρων νεογνών. Η δομή της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτελείται από δύο μέρη. Το πρώτο μέρος περιλαμβάνει το θεωρητικό μέρος και αποτελείται από τρία κεφάλαια. Στο πρώτο κεφάλαιο αναγράφονται ο σκοπός της μελέτης και τα ερευνητικά ερωτήματα, ενώ επίσης αποτυπώνεται η σημασία διεξαγωγής της βιβλιογραφικής επισκόπησης. Στο δεύτερο κεφάλαιο περιλαμβάνονται βασικές έννοιες σχετικά με την άπνοια και τα πρόωρα νεογνά. Δίνονται οι απαραίτητοι ορισμοί και ακολούθως περιγράφεται η φυσιολογία της άπνοιας και τα αίτια της άπνοιας στα πρόωρα νεογνά. Αντικείμενο μελέτης του τρίτου κεφαλαίου είναι η χρήση της καφεΐνης ως θεραπευτικό μέσο. Στις ενότητες που περιέχονται στο συγκεκριμένο κεφάλαιο παρουσιάζονται, βασικές πληροφορίες για τη χρήση της καφεΐνης, οι μηχανισμοί δράσης της καφεΐνης, ενδείξεις για τη χορήγηση της καφεΐνης, η δοσολογία και ο τρόπος χορήγησης και οι επιπτώσεις της καφεΐνης, καθώς και άλλες θεραπευτικές μέθοδοι για την αντιμετώπιση της άπνοιας σε πρόωρα νεογνά.

Το τέταρτο και πέμπτο κεφάλαιο αποτελούν το ερευνητικό μέρος της διπλωματικής εργασίας. Στο τέταρτο κεφάλαιο περιγράφεται το μεθοδολογικό πλαίσιο για τη διεξαγωγή της έρευνας. Πιο συγκεκριμένα, παρουσιάζονται η μεθοδολογική προσέγγιση, η ερευνητική διαδικασία, το εργαλείο συλλογής δεδομένων και οι περιορισμοί της έρευνας. Στο πέμπτο κεφάλαιο παρουσιάζεται η επισκόπηση των ερευνών που μελετήθηκαν και στην συνέχεια πραγματοποιείται η συζήτηση των αποτελεσμάτων.

Ακολούθως, περιγράφονται τα συμπεράσματα της παρούσας διπλωματικής εργασίας και τέλος, παρατίθενται ορισμένες προτάσεις για μελλοντική έρευνα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο: ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

1.1 Σκοπός της έρευνας και ερευνητικά ερωτήματα

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η κριτική επισκόπηση πρωτογενών ερευνών για τη χρήση της καφεΐνης ως θεραπευτικό μέσο στην αντιμετώπιση της άπνοιας πρόωρων νεογνών.

Για την επίτευξη του σκοπού της έρευνας κρίθηκε σκόπιμο να καταγραφούν ευρήματα επιστημονικών μελετών για τα ακόλουθα ερευνητικά ερωτήματα:

1. Η διερεύνηση των θετικών επιδράσεων από τη χορήγηση καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά με άπνοια.
2. Η διερεύνηση των αρνητικών επιδράσεων από τη χορήγηση καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά με άπνοια.

1.2 Αναγκαιότητα διεξαγωγής της μελέτης

Τα πρόωρα νεογνά λόγω του ότι δεν είναι έτοιμα να ζήσουν έξω από τη μήτρα της μητέρας, παρουσιάζουν συχνά προβλήματα με αποτέλεσμα να χρειάζονται αυξημένη φροντίδα. Όσο πιο πρόωρο είναι ένα νεογνό τόσο περισσότερα προβλήματα παρουσιάζει, όπως χαρακτηριστικά είναι το ιδιοπαθές σύνδρομο αναπνευστικής ανεπάρκειας, ο ίκτερος, οι λοιμώξεις, η βρογχοπνευμονική δυσπλασία και η άπνοια. Γενικότερα, τα βρέφη που γεννιούνται πρόωρα παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου.

Πέρα όμως από την υγεία του βρέφους, η προωρότητα μπορεί να συνδέεται με αρνητικές επιπτώσεις και για την μητέρα, την οικογένεια, αλλά και την κοινωνική υποδομή μιας χώρας. Όπως είναι αναμενόμενο ο πρόωρος τοκετός μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ψυχική κατάσταση της μητέρας, αυξάνοντας τον κίνδυνο εκδήλωσης διαταραχών στρες, κατάθλιψης και γενικότερων διαταραχών της ψυχικής υγείας. Επίσης, είναι πιθανό η μητέρα να χρειαστεί να διακόψει την εργασία της, γεγονός το οποίο θα

επηρεάσει και την οικονομική κατάσταση της οικογένειας. Σε οικογενειακό επίπεδο αναφέρεται ότι η προωρότητα έχει συνδεθεί με τον κίνδυνο δημιουργίας εντάσεων μεταξύ των γονέων εξαιτίας της συναισθηματικής τους κατάστασης, η οποία πολλές φορές δεν είναι εύκολο να καταστεί διαχειρίσιμη. Αξίζει να αναφερθεί ότι, ένας πρόωρος τοκετός πιθανότητα απαιτεί την εξειδικευμένη νοσοκομειακή περίθαλψη του νεογνού για διάστημα που μπορεί να διαρκεί από μερικές εβδομάδες έως και μήνες, γεγονός το οποίο δημιουργεί πρόσθετα κόστη για το σύστημα υγείας. Παρατηρείται λοιπόν ότι, η ανάδειξη θεραπευτικών παρεμβάσεων που θα ενισχύουν την ανάπτυξη και τη βελτίωση της υγείας των πρόωρων νεογνών, συνδέεται με πολύπλευρα οφέλη, με αποτέλεσμα η συνεχής ερευνητική δραστηριότητα γύρω από το συγκεκριμένο ζήτημα να θεωρείται ιδιαίτερα κρίσιμη (5).

Η άπνοια των πρόωρων νεογνών θεωρείται ως μία από τις πιο συχνές διαγνώσεις που πραγματοποιούνται σε Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών. Παρά το γεγονός ότι παρουσιάζει πολύ υψηλή συχνότητα, σε επιστημονικό επίπεδο μέχρι σήμερα δεν έχουν αποσαφηνιστεί οι αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία των πρόωρων βρεφών, όπως για παράδειγμα είναι η υποτροπιάζουσα άπνοια, η βραδυκαρδία και η υποξαιμία. Ακόμη, ενώ τα πρόωρα νεογνά παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου, ωστόσο δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ώστε ο κίνδυνος βρεφικής θνησιμότητας να σχετίζεται με την άπνοια προωρότητας (6).

Η καφεΐνη αποτελεί ένα από τα πρώτα χρησιμοποιούμενα φάρμακα σε μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών. Η χορήγηση της καφεΐνης στη νεογνική ηλικία έχει συνδεθεί με θετικές επιδράσεις σε νευροαναπτυξιακό και γνωσιακό επίπεδο για το μωρό. Όπως αναφέρουν οι Γκιώκα και συν. (2016), η θετική επίδραση της καφεΐνης συνδέεται με την ανάπτυξη της κινητικότητας, την αντίληψη, την όραση και τον μειωμένο κίνδυνο εγκεφαλικής παράλυσης. Επιπρόσθετα, η καφεΐνη χρησιμοποιείται για την πρόληψη της άπνοιας και βελτίωση στην αποσωλήνωση του νεογνού από τον μηχανικό αερισμό. Παρόλα αυτά προτείνονται συνεχείς πειραματικές και κλινικές μελέτες σε πρόωρα βρέφη για την αποτελεσματικότερη χρήση καφεΐνης ως θεραπευτικού μέσου, όπως για παράδειγμα η βέλτιστη δόση που μπορεί να χορηγηθεί, οι ευεργετικές επιδράσεις της, αλλά και οι πιθανοί κίνδυνοι για το πρόωρο βρέφος αλλά και για τις μελλοντικές επιπτώσεις στην υγεία του (7).

Με βάση τα παραπάνω, θεωρείται αναγκαίο να διερευνηθεί κατά πόσο η προωρότητα της άπνοιας των νεογνών μπορεί να αντιμετωπιστεί μέσα από την χορήγηση καφεΐνης, καθώς επίσης και να καταγραφούν τόσο οι θετικές όσο και πιθανές αρνητικές επιπτώσεις για την υγεία του βρέφους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο: Η ΑΠΝΟΙΑ ΣΤΑ ΠΡΩΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ

2.1 Βασικοί ορισμοί και επιδημιολογία

Ορισμοί:

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο οργανισμό υγείας (ΠΟΥ), πρόωρα ονομάζονται τα νεογνά τα οποία γεννήθηκαν πριν ολοκληρώσουν τις 37 εβδομάδες κύησης (259 ημέρες). Εκτός του γενικού ορισμού όμως ο ΠΟΥ διέκρινε και τρεις υποκατηγορίες στους πρόωρους τοκετούς:

- Εξαιρετικά πρόωροι, για γέννηση από 22 έως 27 εβδομάδες
- Πολύ πρόωροι, για γέννηση από 28 έως 31 εβδομάδες
- Μέτρια πρόωροι, για γέννηση από 32 έως 36 εβδομάδες (3)

Άπνοια στα πρόωρα νεογνά ονομάζεται η προσωρινή διακοπή της αναπνοής για διάρκεια που υπερβαίνει τα 20 δευτερόλεπτα μεταξύ των αναπνοών ή μικρότερης διάρκειας που συνδυάζεται με αποκορεσμό οξυγόνου ή/και βραδυκαρδία (8).

Σε παγκόσμιο επίπεδο, υπολογίζεται ότι 13,4 εκ. νεογνά γεννιούνται πρόωρα ετησίως. Αυτό σημαίνει ότι 1 στα 10 βρέφη είναι πρόωρο (5). Από αυτά, περίπου 1 εκατομμύριο παιδιά πεθαίνουν έως την ηλικία των 5 ετών λόγω των επιπτώσεων του πρόωρου τοκετού με αποτέλεσμα η προωρότητα να αποτελεί αιτία για το 18% των θανάτων σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 5 ετών και το 35% όλων των θανάτων σε νεογνά (έως 28 ημερών).

Ωστόσο τα ποσοστά πρόωρων γεννήσεων παρουσιάζουν μεγάλες διακυμάνσεις μεταξύ των χωρών ανά τον κόσμο με τις χώρες υψηλού εισοδήματος να παρουσιάζουν τα χαμηλότερα ποσοστά (2).

2.2 Η φυσιολογία της άπνοιας

Η παθοφυσιολογία της νεογνικής άπνοιας των πρόωρων βρεφών είναι μία σύνθετη και πολυπαραγοντική διαδικασία και περιλαμβάνει διάφορες πτυχές του αναπνευστικού και του νευρικού συστήματος (9,10).

Τα πρόωρα βρέφη αντιμετωπίζουν πολλές προκλήσεις λόγω της ανατομικής και φυσιολογικής τους ανωριμότητας, όπως ανεπαρκώς ανεπτυγμένους πνεύμονες και αμυντικούς μηχανισμούς (π.χ. αντιοξειδωτικά), ανώριμα αισθητήρια δίκτυα, κακό συντονισμό του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος και του άνω αεραγωγού, ανώριμη λειτουργία του μυοκαρδίου και ανοιχτό Βοτάλειο πόρο (3). Για τον λόγο αυτό έχει αποδειχθεί ότι η ηλικία κύησης είναι αντιστρόφως ανάλογη της επικινδυνότητας για άπνοια, δηλαδή όσο μικρότερη είναι η ηλικία της κύησης, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος άπνοιας επεισοδίων. Περίπου το 25% των πρόωρων νεογνών πάσχουν από άπνοια της προωρότητας, η οποία ξεκινά συνήθως 2 έως 3 ημέρες μετά τη γέννηση και μόνο σπάνια την πρώτη ημέρα (3,6).

2.3 Αίτια άπνοιας σε πρόωρα νεογνά

Η κατανόηση των βασικών αιτιών της άπνοιας είναι ζωτικής σημασίας για την προσαρμογή αποτελεσματικών παρεμβάσεων και τη βελτιστοποίηση της φροντίδας αυτού του ευάλωτου πληθυσμού. Διακρίνεται σε 3 κατηγορίες:

Η κεντρική: που οφείλεται στην ανωριμότητα των αναπνευστικών κέντρων του εγκεφάλου (11). Η αναπνοή ελέγχεται φυσιολογικά από το κέντρο της αναπνοής στο τμήμα του εγκεφάλου που ονομάζεται στέλεχος. Συγκεκριμένα υπάρχουν τρεις αναπνευστικές ομάδες νευρώνων εκ των οποίων οι δύο βρίσκονται στον προμήκη μυελό (ραχιαία και κοιλιακή αναπνευστική ομάδα) και η τρίτη στη γέφυρα (πνευμονοταξικό και απνευστικό κέντρο) (12). Ο κεντρικός έλεγχος της αναπνοής σχετίζεται με το ρόλο του κεντρικού νευρικού συστήματος στη ρύθμιση της ρυθμικότητας και της διαστολής του θώρακα στην αναπνοή. Ο φυσιολογικός εισπνευστικός ρυθμός σε κατάσταση ηρεμίας κατευθύνεται από την μυελική ραχιαία αναπνευστική ομάδα των νευρώνων του

εγκεφάλου, με το πνευμονοταξικό κέντρο των ποντιακών νευρώνων να δρα για να επιβραδύνει την εκπνοή. Η εκπνοή είναι το αποτέλεσμα της μειωμένης ραχιαίας εξόδου της αναπνευστικής ομάδας και της ελαστικής ανάκρουσης του θωρακικού τοιχώματος. Η κοιλιακή αναπνευστική ομάδα του μυελού εμπλέκεται κυρίως στην ενεργό εκπνοή και ταχύπνοια, συνήθως κατά την άσκηση, σε απάντηση στη διέγερση από περιφερικούς χημειοποδοχείς, και το σύμπλεγμα προ-Bötzinger εντός της κοιλιακής αναπνευστικής ομάδας το οποίο είναι ένα εγγενές σημείο της ρυθμο-γένεσης (δηλαδή, η διαδικασία της δημιουργίας αναπνοής) (13,14). Οι χημειοποδοχείς, είναι αισθητήρες στα αιμοφόρα αγγεία που ανιχνεύουν αλλαγές στα επίπεδα οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα και παίζουν κρίσιμο ρόλο στην ενεργοποίηση της αναπνευστικής ώθησης. Στα πρόωρα νεογνά, η απόκριση των χημειοποδοχέων μπορεί να είναι ανώριμη και λιγότερο αποτελεσματική στην ανίχνευση και την απόκριση σε αλλαγές στα επίπεδα αερίων στο αίμα, συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο σε επεισόδια άπνοιας (15).

Εκτός όμως από τους χημειοποδοχείς, σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν και κάποιες χημικές ουσίες στον ανθρώπινο οργανισμό που ονομάζονται νευροδιαβιβαστές, η ισορροπία των οποίων στο κεντρικό νευρικό σύστημα είναι κρίσιμη για τη διατήρηση του αναπνευστικού ρυθμού. Τα πρόωρα νεογνά μπορεί να έχουν ανισορροπία των νευροδιαβιβαστών, όπως η σεροτονίνη, η γλυκίνη κ.α. οι οποίοι μπορεί να επηρεάσουν τα αναπνευστικά κέντρα και να συμβάλλουν στην πρόκληση άπνοιας (15,16). Στη μήτρα, οι αναπνευστικές κινήσεις του εμβρύου είναι διαλείπουσες και λειτουργούν για να διευκολύνουν την ανάπτυξη των πνευμόνων μέσω μηχανικής διάτασης, αντί για την ανταλλαγή των αερίων όπως θα γινόταν μετά τη γέννηση (17). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, αυτές οι περιοχές ελέγχου της αναπνοής του εγκεφάλου να ωριμάζουν κατά κύριο λόγο μετά τη γέννηση και δεν είναι σε θέση να διατηρήσουν σταθερά πρότυπα αναπνοής ή να ανταποκριθούν αποτελεσματικά στη διέγερση από χημειοποδοχείς, ή άλλες περιοχές του εγκεφάλου. Αυτή η φυσιολογική ανωριμότητα θεωρείται ότι είναι η κύρια αιτία άπνοιας σε βρέφη που γεννιούνται πρόωρα (18).

Η αποφρακτική: κατά την οποία υπάρχει απόφραξη της μύτης (τα νεογνά αναπνέουν αντανεκλαστικά από τη μύτη με αποτέλεσμα αν για κάποιο λόγο η ρινική δίοδος είναι κλειστή, η αναπνοή να σταματά) ή/και των αεραγωγών με αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της εισπνοής και εκπνοής, για παράδειγμα αιτία μπορεί να αποτελεί ένας τυχαίος παράγοντας όπως η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση κ.α (19). Συνήθως όμως

ευθύνεται η αδυναμία ρύθμισης των ορίων διοξειδίου του άνθρακα (υπερκαπνικά όρια) των αναπνευστικών μυϊκών ομάδων, η ύπαρξη δηλαδή υψηλότερων ορίων στους μύες του ανώτερου αεραγωγού σε σύγκριση με τους μύες του οπίσθιου κρικοαρυτενοειδούς και του διαφράγματος που δημιουργούν μία ανισορροπία στην ουδό του διοξειδίου του άνθρακα (CO₂) με αποτέλεσμα την κατάρρευση του ανώτερου αεραγωγού (13).

Η μεικτή: όπου συντρέχουν και οι δύο ανωτέρω παράγοντες καθώς και απόρροιες αυτών (20).

Σε όλα τα παραπάνω έρχονται να προστεθούν και οι ανώριμοι αναπνευστικοί μύες που είναι σύνηθες χαρακτηριστικό ενός πρόωρου βρέφους γεγονός που καθιστά δύσκολο για αυτά να διατηρήσουν την τακτική αναπνοή. Οι μεσοπλεύριοι μύες και το διάφραγμα μπορεί να στερούνται τη δύναμη και τον συντονισμό που απαιτούνται για αποτελεσματικές αναπνευστικές προσπάθειες (21).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο: Η ΚΑΦΕΪΝΗ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΜΕΣΟ

3.1 Βασικές πληροφορίες

Οι μεθυλξανθίνες είναι μια ομάδα φαρμακολογικών παραγόντων που ανήκουν στις πουρίνες οι οποίες έχουν σημαντική κλινική χρήση λόγω των βρογχοδιασταλτικών και διεγερτικών τους επιδράσεων. Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν πολλές ευρέως χρησιμοποιούμενες ουσίες στην ιατρική επιστήμη (καφεΐνη, θεοφυλλίνη κ.α.), με την πιο διαδεδομένη να είναι η καφεΐνη (22).

Η καφεΐνη είναι μια ευρέως διαδεδομένη ψυχοδραστική ουσία, αναγνωρισμένη για τις διεγερτικές της ιδιότητες. Πέρα από τον ρόλο της ως κοινωνικό και διατροφικό συστατικό, η καφεΐνη έχει αναδειχθεί ως ένας πολύπλευρος θεραπευτικός παράγοντας στην ιατρική. Πρόκειται για ένα φυσικό διεγερτικό που βρίσκεται στον καφέ, το τσάι, τη σοκολάτα και ορισμένα φάρμακα, ωστόσο η μακροχρόνια χρήση της προκαλεί ανοχή σε ορισμένες από τις φαρμακολογικές της επιδράσεις. Η απότομη διακοπή της καφεΐνης, ακόμη και έπειτα από μέτρια επίπεδα πρόσληψης, μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα όπως πονοκέφαλο, κόπωση και άγχος.

Τα τελευταία χρόνια ο FDA έχει αποσύρει ορισμένες μεθυλξανθίνες από τις ενδεδειγμένες θεραπείες για κάποιες παθήσεις καθώς οι παρενέργειες υπερτερούσαν των οφελών, για παράδειγμα στην περίπτωση την χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ). Ωστόσο σε άλλες καταστάσεις όπως στη βρεφική άπνοια και στη θεραπεία του άλγους οι μεθυλξανθίνες και ιδιαίτερα οι καφεΐνη είναι επίσημα ενταγμένες στα θεραπευτικά πρωτόκολλα (22), (23).

3.2 Η χρήση της καφεΐνης

3.2.1 Η χρήση της καφεΐνης στην ιατρική επιστήμη

Κατανοώντας τον τρόπο δράσης της καφεΐνης και την επίδρασή της στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η ιατρική επιστήμη άρχισε να την εντάσσει στον κλάδο της με απώτερο σκοπό την αξιοποίηση των θεραπευτικών της ιδιοτήτων.

Ύστερα από ποικίλες έρευνες βρέθηκε ότι διάφορες απλές αναλγητικές ουσίες (παρακεταμόλη, ιμπουπροφαίνη κ.λ.π.) αλλά ακόμα και οπιούχες ουσίες (π.χ κωδεΐνη), αυξάνουν την αναλγητική τους δράση σε μικρό αλλά ταυτόχρονα σημαντικό βαθμό αν συνδυαστούν με καφεΐνη (24).

Μία από τις συχνότερες χρήσεις αναλγητικών με καφεΐνη αποτελεί η θεραπεία του ημικρανικού επεισοδίου. Παρόλο που η καφεΐνη και η στέρηση αυτής έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση ημικρανίας, έχει αποδειχθεί ότι σε κατάλληλες δόσεις αποτελεί μία από τις λίγες και πλέον ευεργετικές θεραπευτικές επιλογές (25).

Λόγω της ικανότητάς της να διαπερνά τις εξωτερικές στοιβάδες του δέρματος αποτελεί συστατικό που χρησιμοποιείται και στην κοσμητική ιατρική. Το συστατικό της περιέχεται όχι μόνο σε καλλυντικά αλλά και σε θεραπευτικές αγωγές π.χ. αγωγή κατά της κυτταρίτιδας λόγω της παρέμβασής της στον λιπώδη ιστό, διεγείροντας την αποικοδόμηση των λιπών κατά τη λιπόλυση. Παράλληλα επιβραδύνει τη διαδικασία της φωτογήρανσης λόγω της προστασίας που παρέχει στα κύτταρα του δέρματος από την υπέρυθη ακτινοβολία (26).

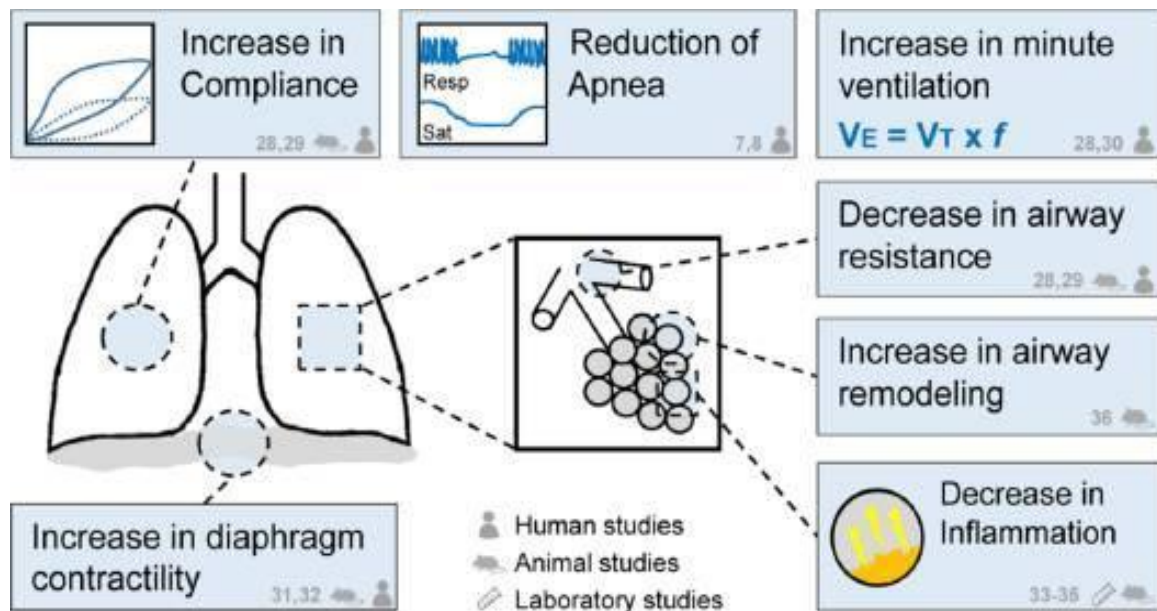
Άλλη μία θετική επίδραση της καφεΐνης είναι ότι αποτελεί βοηθητικό παράγοντα για την απώλεια σωματικού βάρους και την απώλεια λίπους με επακόλουθο τη μείωση του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) (27).

Τέλος, μελέτες σε ανθρώπους αλλά και σε ζώα έχουν δείξει ότι η καφεΐνη μπορεί να έχει πολλές θετικές επιδράσεις στο αναπνευστικό σύστημα το οποίο και μελετάμε στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση.

Αυτές οι επιδράσεις, οι οποίες αποτυπώνονται και μέσα από τη Εικόνα 1, περιλαμβάνουν:

- τη βελτίωση της συμμόρφωσης των πνευμόνων και της αντίστασης των αεραγωγών
- την αύξηση του αερισμού

- την αύξηση της κινητικότητας των μυών του διαφράγματος
- τη μείωση της φλεγμονής του κατώτερου αναπνευστικού, και
- τη βελτίωση της αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών



Εικόνα 1. Οι θετικές επιδράσεις της καφεΐνης στο αναπνευστικό σύστημα (28)

3.2.2 Η χρήση της καφεΐνης δρα θεραπευτικά στην άπνοια των πρόωρων νεογνών

Όπως αναλύθηκε παραπάνω, η καφεΐνη αποτελεί διεγερτικό του κεντρικού νευρικού συστήματος και γι' αυτό χρησιμοποιείται για την τόνωση του αναπνευστικού κέντρου και τη βελτίωση της αναπνευστικής ώθησης σε πρόωρα βρέφη. Πρόκειται για μια καθιερωμένη και ευρέως χρησιμοποιούμενη θεραπεία για την άπνοια της προωρότητας. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μορφή καφεΐνης για το σκοπό αυτό είναι η κιτρική. Η θεραπεία συνήθως ξεκινά στη μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών (MENN) υπό την επίβλεψη εξειδικευμένων επαγγελματιών υγείας. Η δόση και η διάρκεια της θεραπείας με καφεΐνη υπολογίζονται προσεκτικά με βάση την ηλικία κύησης, το βάρος και την κλινική ανταπόκριση του βρέφους.

Ο τρόπος δράσης της, έγκειται στη μείωση της άπνοιας και κατά συνέπεια στην αποφυγή υποξαιμίας η οποία θα οδηγούσε σε δυσμενή νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα, διεγείροντας τα μυελικά αναπνευστικά κέντρα για την προώθηση της αδιάκοπης διενέργειας του κύκλου της αναπνοής, αυξάνοντας την ευαισθησία στο διοξείδιο του άνθρακα (CO₂), βελτιώνοντας την ανταλλαγή αερίων και ενισχύοντας τη λειτουργία του διαφράγματος, η οποία αυξάνει τον αερισμό και μειώνει την υποξική αναπνευστική καταστολή (4).

Τα οφέλη χορήγησης καφεΐνης στα πρόωρα βρέφη παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (29) (30):

Πίνακας 1. Τα οφέλη χορήγησης της καφεΐνης

Οφέλη χορήγησης καφεΐνης
Χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης συνδρόμου βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας
Μικρότερη πιθανότητα ανάγκης για διασωλήνωση
Μεγαλύτερη πιθανότητα επιτυχημένης αποσωλήνωσης
Μειωμένη πιθανότητα διάγνωσης με εγκεφαλική παράλυση
Βελτιωμένη αναπνευστική λειτουργία έως την ηλικία των 11 ετών.
Αυξημένη γνωστική λειτουργία έως την ηλικία των 2 ετών

3.3 Μηχανισμοί δράσης της καφεΐνης

Η καφεΐνη ασκεί τα αποτελέσματά της κυρίως μέσω των αλληλεπιδράσεών της με τους υποδοχείς αδενosίνης και τη ρύθμιση των διαφόρων συστημάτων νεύρο- -

διαβιβαστών. Δομικά, είναι παρόμοια με την αδενοσίνη, έναν νευροδιαβιβαστή που προάγει τη χαλάρωση και τον ύπνο δεσμεύοντας τους υποδοχείς της (A1, A2A, A3 και A2B) στον εγκέφαλο. Η καφεΐνη όμως, δρα ως ανταγωνιστής σε αυτούς τους υποδοχείς, εμποδίζοντας τη δέσμευση της αδενοσίνης και αναστέλλοντας τις ηρεμιστικές επιδράσεις της, προάγοντας με αυτόν τον τρόπο την εγρήγορση. Επιπλέον, οι ξανθίνες, συμπεριλαμβανομένης της καφεΐνης, έχουν και άλλες βιολογικές δράσεις όπως την επίδραση στο ρόλο των φωσφοδιεστερασών (PDEs) (π.χ. PDE1, PDE4, PDE5), την προαγωγή και απελευθέρωση ασβεστίου από τα ενδοκυτταρικά αποθέματα και την παρέμβαση στους υποδοχείς GABA-A (31).

Η καφεΐνη έχει τη δυνατότητα να απελευθερώνει το ασβέστιο από το σαρκοπλασματικό δίκτυο αλλά και να αναστέλλει την επαναπρόσληψή του. Με αυτόν τον τρόπο έχει την ικανότητα να αυξήσει τη συσταλτικότητα κατά τις υπομέγιστες συσπάσεις σε συνήθεις και μη, χρήστες καφεΐνης. Το ενδοκυττάριο ασβέστιο είναι κύριος παράγοντας καθορισμού της ενεργοποίησης της συνθάσης του ενδοθηλιακού μονοξειδίου του αζώτου (eNOS), παράγοντας υψηλότερες ποσότητες σε μονοξείδιο του αζώτου. Συνεπώς, μερικές από τις επιδράσεις της πραγματοποιούνται από τη ρύθμιση της νευρομυϊκής λειτουργίας και την αύξηση της συσταλτικής δύναμης στους σκελετικούς μύες (32).

Η φωσφοδιεστεράση είναι ένα ένζυμο που ρυθμίζει τη μεταφορά σημάτων στον ενδοκυττάριο χώρο και σχετίζεται με τη λειτουργία του εγκεφάλου, την ογκογένεση και τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις (33). Ο ρόλος της καφεΐνης εδώ, αφορά στην αναστολή της λειτουργίας της φωσφοδιεστεράσης (34).

3.4 Ενδείξεις χορήγησης καφεΐνης

Για τη λήψη απόφασης της έναρξης ή όχι θεραπείας με κιτρική καφεΐνη οι νεογνολόγοι συμβουλευονται ενδείξεις και ιατρικά θεραπευτικά πρωτόκολλα που έχουν προκύψει από μελέτες που έχουν γίνει σε βάθος χρόνου. Η έναρξη της θεραπείας με κιτρική καφεΐνη συστήνεται στις περιπτώσεις που παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (35, 36):

Πίνακας 2. Οι ενδείξεις χορήγησης της καφεΐνης σύμφωνα με την ηλικία κύησης

Ενδείξεις χορήγησης καφεΐνης σύμφωνα με την ηλικία κύησης	
Πρόωρο νεογνό με ηλικία κύησης μικρότερη των 30 εβδομάδων	Δεν συντρέχουν άλλα αίτια άπνοιας (λοίμωξη, επιληπτική κρίση κ.α.)
	Το βάρος γέννησης του δεν ξεπερνά τα 1250 γρ.
	Δεν υποστηρίζεται μηχανικά από αναπνευστήρα
	Πρόκειται να αποσωληνωθεί τις πρώτες δέκα ημέρες από τον τοκετό (σε αντίθετη περίπτωση δεν έχει βρεθεί όφελος στη χορήγηση καφεΐνης)
Πρόωρο νεογνό με ηλικία κύησης μεγαλύτερη των 30 εβδομάδων	Οι άπνοιες του συνεχίζονται παρά τη μηχανική υποστήριξη
	Πρόκειται να αποσωληνωθεί τις επόμενες ημέρες

3.5 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η πρώτη μελέτη σχετικά με τη χορήγηση καφεΐνης για την αντιμετώπιση της νεογνικής άπνοιας με δόση 20 mg/kg-1 μία ή δύο φορές την ημέρα, δημοσιεύθηκε από τους Aranda et al. το 1977 και ως συμπέρασμα παρουσίαζε την μείωση των απνοικών επεισοδίων στα νεογνά που έλαβαν καφεΐνη μέσα στο 1ο εικοσιτετράωρο από τη χορήγησή της (37).

Αν και η θεραπευτική αποτελεσματικότητα της κιτρικής καφεΐνης έχει επιβεβαιωθεί από αρκετές μελέτες που ακολούθησαν, εξακολουθεί να υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση στην επιλογή της δόσης συντήρησης για τη θεραπεία της άπνοιας σε πρόωρα βρέφη λόγω των φυσιολογικών ιδιαιτεροτήτων αυτού του πληθυσμού.

Στη νεογνική περίοδο, οι μεταβολικές οδοί των ούρων είναι κυρίως υπεύθυνες για το μεταβολισμό της καφεΐνης. Στους ενήλικες, η καφεΐνη μεταβολίζεται και απεκκρίνεται από το ηπατικό CYP1A2. Ωστόσο, στα πρόωρα βρέφη, η καφεΐνη δεν μεταβολίζεται λόγω της χαμηλής δραστηριότητας του CYP1A2. Επιπλέον, λόγω της μειωμένης επαναπορρόφησης της στα νεφρικά σωληνάκια, η περισσότερη καφεΐνη απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα. Επομένως, όσο χαμηλότερη είναι η απέκκριση στα ούρα, τόσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση καφεΐνης στον ορό του αίματος. Οι καθοριστικοί παράγοντες της απέκκρισης στα ούρα υπολογίζονται με τον ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR). Στα πρόωρα βρέφη, η περισσότερη καφεΐνη δεν επαναρροφάται ούτε εκκρίνεται στα νεφρικά σωληνάκια (38).

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της καφεΐνης από το πλάσμα στο νεογνό είναι περίπου 100 ώρες. Η καφεΐνη απορροφάται ταχέως με πλήρη βιοδιαθεσιμότητα μετά από χορήγηση από το στόμα ή ενδοφλεβίως. Η εναλλαγή μεταξύ παρεντερικής και από του στόματος χορήγησης δεν απαιτεί προσαρμογές της δόσης. Έχει ευρεία φαρμακοδυναμική μεταβλητότητα μεταξύ ατόμων και ευρύ θεραπευτικό δείκτη στα πρόωρα νεογνά. Όρια μέτρησης της αποτελεσματικότητας στην αναπνευστική ώθηση έχουν τεκμηριωθεί σε επίπεδα πλάσματος περίπου 2 mg/L (39).

Λόγω των διαφορετικών αποτελεσμάτων των ως τώρα μελετών, οι δόσεις που έχουν δοκιμαστεί ανά τα χρόνια έχουν φτάσει τα 80 mg/kg για τη θεραπεία και τα 20 mg/kg για τη συντήρηση σε ένα εικοσιτετράωρο. (40)

Οι έρευνες των τελευταίων ετών δείχνουν πως δόσεις συντήρησης κιτρικής καφεΐνης (10–20 mg/kg ημερησίως) έχουν σημαντικά κλινικά αποτελέσματα έναντι χαμηλότερων δόσεων 5–10 mg/kg ημερησίως) καθώς ενισχύουν το ποσοστό επιτυχίας της αφαίρεσης του αναπνευστήρα και μειώνουν το ποσοστό αποτυχίας της αποσωλήνωσης καθώς και τη συχνότητα και διάρκεια της άπνοιας. Έτσι, μια υψηλή δόση συντήρησης καφεΐνης φαίνεται πιο αποτελεσματική για την προώθηση της ωρίμανσης των πνευμόνων σε πρόωρα βρέφη χωρίς να επιφέρει κλινικά σημαντικές παρενέργειες (40,41).

Πλέον, ύστερα από την διεκπεραίωση πολυετών ερευνών, οι συνιστώμενες δόσεις στην Ευρώπη είναι 20 mg/kg φόρτιση με 5–10 mg/kg ημερήσια συντήρηση. Υψηλότερες δόσεις φαίνεται να έχουν ακόμα καλύτερα κλινικά αποτελέσματα, όμως λόγω του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, συνιστώνται μόνο σε ειδικές περιπτώσεις. Για να επιτευχθεί μία υψηλότερη δόση με τη μεγαλύτερη δυνατή ασφάλεια, η οδηγία είναι η δόση να αυξάνεται σταδιακά 5-8 ml/kg/ημέρα (35).

3.6 Επιπτώσεις

Η κιτρική καφεΐνη, όπως όλες οι φαρμακευτικές ουσίες παρά τα οφέλη της, μπορεί να επιφέρει και κάποιες παρενέργειες. Η συγκεκριμένη ουσία, εφόσον χορηγηθεί στην κατάλληλη δοσολογία βάση των ιατρικών πρωτοκόλλων δεν έχει συσχετιστεί με την παρουσία παρενεργειών παρά μόνο με μικρού βαθμού ταχυκαρδία η οποία είναι άνευ κλινικής σημασίας. Ωστόσο σε περιπτώσεις χορήγησης μεγαλύτερης δόσης από τη συνιστώμενη, υπάρχει το ενδεχόμενο τα νεογνά να εμφανίσουν ένα ή περισσότερα από τα κάτωθι: (42)

- Ταχυκαρδία
- Ταχύπνοια
- Ευερεθιστότητα
- Τρόμος
- Υπέρταση
- εγκεφαλική αιμορραγία
- Τονικοκλονικές κινήσεις όμοιες με αυτές της επιληπτικής κρίσης

και σε τοξικές δόσεις έχουν αναφερθεί:

- Υπεργλυκαιμία
- Μεταβολική οξέωση (43)

Τα αποδεκτά όρια συγκέντρωσης της καφεΐνης μετρώνται στο πλάσμα του αίματος και κυμαίνονται από 5 έως 20 mg/L. Εφόσον το νεογνό ανταποκρίνεται θετικά στο θεραπευτικό σχήμα με καφεΐνη σε συνήθεις δόσεις, δεν υπάρχει ανάγκη για παρακολούθηση των επιπέδων καφεΐνης στο αίμα καθώς όπως έχει αποδειχθεί έως τώρα δεν υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης τοξικών επιπέδων με τις δοσολογίες που συστήνονται στα θεραπευτικά πρωτόκολλα. Παρ' όλα αυτά, σε περιπτώσεις μη ανταπόκρισης στη θεραπεία και ανάγκης για υψηλότερη δόση από τη συνηθισμένη η παρακολούθηση των επιπέδων καφεΐνης στο πλάσμα είναι απαραίτητη για την αποφυγή ανάπτυξης τοξικότητας (44,45).

3.7 Άλλες θεραπευτικές επιλογές στην άπνοια της προωρότητας

3.7.1 Μεθυλξανθίνες

Παρεμφερείς φαρμακευτικές επιδράσεις στον ανθρώπινο οργανισμό και ιδιαίτερα στη νεογνική άπνοια έχουν και άλλες μεθυλξανθίνες όπως η θεοφυλλίνη και η αμινοφυλλίνη.

Η θεοφυλλίνη (διμεθυλξανθίνη) χρησιμοποιείται θεραπευτικά στην ιατρική για περισσότερα από 80 έτη και είναι γνωστή ως θεραπευτικό μέσο παθήσεων των αεραγωγών. Παλαιότερα αποτελούσε σύνηθες βρογχοδιασταλτικό όμως οι υψηλές δόσεις που απαιτούνταν επέφεραν αρκετές παρενέργειες (ναυτία, έμετο, πονοκέφαλο και καρδιακές αρρυθμίες) και σύντομα αντικαταστάθηκε από άλλη κατηγορία φαρμάκων γνωστή ως Β2 αγωνιστές. Ύστερα αποδείχθηκε ότι σε πίο χαμηλές συγκεντρώσεις έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες σε παθήσεις όπως το άσθμα και τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) (46).

Ο μηχανισμός της βρογχοδιαστολής που προκαλεί είναι η αναστολή της φωσφοδιεστεράσης αντίστοιχα με τον μηχανισμό δράσης της καφεΐνης, αλλά η αντιφλεγμονώδης δράση μπορεί να οφείλεται στην αναστολή της ενεργοποίησης αυτής και της ιστόνης αποακετυλάσης-2, με αποτέλεσμα την απενεργοποίηση των ενεργοποιημένων φλεγμονωδών γονιδίων. Με αυτόν τον τρόπο, η θεοφυλλίνη αντιστρέφει επίσης την αντίσταση στα κορτικοστεροειδή, και αυτό μπορεί να έχει ιδιαίτερη αξία σε σοβαρό άσθμα και ΧΑΠ, όπου η δραστηριότητα της αποακετυλάσης-2 της ιστόνης μειώνεται (47).

Τα βασικά όργανα στα οποία δρα είναι οι πνεύμονες, οι νεφροί και ο εγκέφαλος. Με αυτόν τον τρόπο αποτελεί μία από τις πιο γνωστές θεραπευτικές επιλογές στην πρόωρη βρεφική άπνοια καθώς έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα απνοϊκά επεισόδια και συνεπώς την υποξαιμία. Επιπλέον προστατεύει τους νεφρούς από την ανάπτυξη αγγειοκινητικής νεφροπάθειας γι' αυτό και χορηγείται συχνά προληπτικά μετά τη γέννηση.

Ο τρόπος χορήγησής της είναι διαδερμικά στην πλάτη ή την κοιλιά του νεογνού καθώς και ενδοφλεβίως (48).

Η ανάμειξη της θεοφυλλίνης με την ουσία αιθυλενοδιαμίνη έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία της μιας άλλης ουσίας, της αμινοφυλλίνης, η οποία χρησιμοποιείται επίσης εναλλακτικά της καφεΐνης και της θεοφυλλίνης. Η διαφορά της, έγκειται στο χρόνο δράσης της ο οποίος είναι μικρότερος και στην ηπιότερη επίδρασή της στον οργανισμό (49).

Σήμερα, στις MENN η ουσία που προτιμάται για τη θεραπεία των απνοϊκών επεισοδίων των πρόωρων νεογνών είναι η καφεΐνη είτε ως αποκλειστική θεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλες θεραπευτικές μεθόδους πχ χορήγηση οξυγόνου. Ως τώρα έχουν διεξαχθεί πολλές μελέτες σύγκρισης των κλινικών αποτελεσμάτων της καφεΐνης και της θεοφυλλίνης-αμινοφυλλίνης και η καφεΐνη έχει αποδειχθεί όχι μόνο να έχει καλύτερη θεραπευτική απόκριση αλλά κυρίως να δημιουργεί αρκετά μικρότερου βαθμού ανεπιθύμητες ενέργειες και πιθανότητα ανάπτυξης τοξικών επιπέδων. Συνεπώς η καφεΐνη πλέον αποτελεί την πρώτη θεραπευτική επιλογή για την άπνοια των πρόωρων νεογνών (50),(51).

3.7.2 Άλλες φαρμακευτικές ουσίες

Η δοξαπράμη, είναι ένα ενδοφλεβίως χορηγούμενο φάρμακο, παράγωγο πυρρολιδόνης με διεγερτικές επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) χρησιμοποιείται ως παράγοντας δεύτερης γραμμής για την άπνοια της προωρότητας. Ο μηχανισμός δράσης του περιλαμβάνει τη διέγερση των κεντρικών και περιφερικών χημειοϋποδοχέων, αυξάνοντας τον αναπνευστικό ρυθμό και βάθος. Μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητά της στην επίσπευση της ανάρρωσης από την αναπνευστική καταστολή σε τελειόμηνα βρέφη των οποίων οι μητέρες εκτίθενται σε ναρκωτικά ή αναισθητικά κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε τυχαιοποιημένες δοκιμές για άπνοια προωρότητας, η δοξαπράμη έδειξε λιγότερες αποτυχίες θεραπείας σε σύγκριση με ένα εικονικό φάρμακο, υποδεικνύοντας την πιθανή αποτελεσματικότητά της. Λόγω έλλειψης μελετών δεν αποτελεί καθιερωμένη θεραπεία για την άπνοια όμως έχει την ικανότητα να δρα σε περιπτώσεις άπνοιας που οι μεθυλξανθίνες αποτυγχάνουν (52).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με δοξαπράμη περιλαμβάνουν αϋπνία, ευερεθιστότητα, επιληπτικές κρίσεις, δυσκολίες σίτισης, μειωμένη καρδιακή λειτουργία, αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου για τις βασικές λειτουργίες του εγκεφάλου καθώς και μειωμένη ροή του οξυγόνου στον εγκέφαλο (53).

Ο επιφανειοδραστικός παράγοντας. Η εσωτερική επιφάνεια των πνευμονικών κυψελίδων καλύπτεται από ένα μείγμα φωσφολιπιδίων και ειδικών πρωτεϊνών το οποίο τις προστατεύει από τη σύμπτωσή τους κατά τη διάρκεια της εκπνοής ώστε να πραγματοποιείται ομαλά η ανταλλαγή των αερίων. Το μείγμα αυτό ονομάζεται επιφανειοδραστικός παράγοντας και χορηγείται ως φαρμακευτικό σκεύασμα στα πρόωρα βρέφη των οποίων οι πνεύμονες λόγω ανωριμότητας είναι ελλιπείς σε επιφανειοδραστική ουσία με αποτέλεσμα την πνευμονική ατελεκτασία (53). Ο τρόπος χορήγησής του έχει μελετηθεί αρκετά καθώς συνήθιζε να χορηγείται μέσω ενδοτραχειακού σωλήνα ο οποίος προϋπέθετε τη διασωλήνωση του βρέφους ακόμα και εάν η γενικότερη κατάσταση του δεν απαιτούσε διασωλήνωση. Τα τελευταία έτη έχει υιοθετηθεί μία διαφορετική μέθοδος χορήγησης μέσω ενός ενδοτραχειακού καθετήρα (LISA) την οποία είχαν περιγράψει για πρώτη φορά οι Verder et al. Ο καθετήρας αυτός, εισάγεται στην τραχεία με τη βοήθεια ενός λαρυγγοσκοπίου ακόμη και εάν το νεογνό υποστηρίζεται αναπνευστικά από ένα

μηχάνημα συνεχόμενης ρινικής θετικής πίεσης αέρα (CPAP) χωρίς δηλαδή την ανάγκη εισαγωγής τραχειοσωλήνα (54–56).

Σύμφωνα με αποτελέσματα μελετών με τη χορήγηση του παράγοντα αυτού αποτρέπεται η ανάπτυξη συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας με επακόλουθο την αποτροπή των απνοϊκών επεισοδίων και μειώνεται η συχνότητα εμφάνισης πνευμοθώρακα και πνευμονικού διάμεσου εμφυσήματος. Συνεπώς υποδηλώνεται ότι ο τραυματισμός των πνευμόνων μετριάζεται μετά την αντικατάσταση επιφανειοδραστικού με αποτέλεσμα τη μείωση της αναπνευστικής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Ωστόσο, σε εξαιρετικά πρόωρα νεογνά η αντικατάσταση του επιφανειοδραστικού παράγοντα μπορεί να επιφέρει δυσμενή αποτελέσματα όπως πνευμονική αιμορραγία και πρόωμη διάνοιξη του αρτηριακού πόρου γι' αυτό και προτιμάται η χορήγηση σε βρέφη με ηλικία κύησης μεγαλύτερη των 27 εβδομάδων (54,55).

3.7.3 Μη φαρμακευτικές μέθοδοι

Χορήγηση οξυγόνου συνεχόμενης θετικής πίεσης αέρα (CPAP). Πρόκειται για ένα μη φαρμακευτικό, αποτελεσματικό μέσο θεραπείας κυρίως της αποφρακτικής ή μεικτής άπνοιας (57) ενώ παράλληλα ενισχύει την επιτυχία της αποσωλήνωσης (58). Στην άπνοια των πρόωρων ενδύκνεται όταν το νεογνό συνεχίζει να παρουσιάζει απνοϊκά επεισόδια ενώ του έχει χορηγηθεί μεθυλξανθίνη και στον ορό του αίματός του τα θεραπευτικά επίπεδά της έχουν επιτευχθεί, με αποτέλεσμα την ύπαρξη ανάγκης για περαιτέρω αναπνευστική υποβοήθηση.

Ο τρόπος με τον οποίο λειτουργεί θεραπευτικά το CPAP ουσιαστικά είναι μέσω:

- της σταθεροποίησης της μερικής πίεσης του οξυγόνου (O₂)
- την παράλληλα αύξηση της λειτουργικής υπολειμώμενης χωρητικότητας
- την επιπλέον αναγκαστική επιμήκυνση των θωρακικών τοιχωμάτων (59)

Συνήθεις επιπλοκές αυτής της θεραπευτικής αντιμετώπισης είναι η πρόκληση πνευμοθώρακα και η ανάπτυξη συνδρόμου βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (BPD) (60).

Η μέθοδος φροντίδας καγκουρό (KMC). Αυτή η θεραπευτική αντιμετώπιση χρησιμοποιείται στις MENN συνδυαστικά με κάποιες από τις θεραπείες που αναφέρθηκαν παραπάνω. Υλοποιείται με τη μητέρα του πρόωρου βρέφους να είναι ξαπλωμένη σε ύπτια θέση, δίχως ρουχισμό στο άνω μέρος του κορμού της, σε μία ειδική-ξαπλωτή καρέκλα. Επάνω στο στήθος της τοποθετείται το βρέφος φορώντας μόνο την πάνα του σε πρηνή θέση ώστε το στήθος της μητέρας και του βρέφους να έχουν άμεση επαφή. Αυτή η δέρμα με δέρμα επαφή οδηγεί σε μία πληθώρα ευεργετικών αποτελεσμάτων για τη μητέρα αλλά κυρίως για το νεογνό. Κάποια από αυτά είναι η σταθεροποίηση της θερμοκρασίας σώματος, η βελτιωμένη αναπνευστική απόκριση, η μείωση της αιμοδυναμικής αστάθειας και η καλύτερη ποιότητα ύπνου και θηλασμού (60,61).

3.8 Μακροχρόνιες επιδράσεις της χορήγησης καφεΐνης στη βρεφική ηλικία

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ενώ τα βραχυπρόθεσμα οφέλη της χορήγησης καφεΐνης στη θεραπεία της άπνοιας κατά τη νεογνική περίοδο είναι καλά τεκμηριωμένα, οι μακροπρόθεσμες συνέπειες της χρήσης αυτής, παραμένουν ένας τομέας ενδιαφέροντος. Όσον αφορά το αναπνευστικό σύστημα πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η νεογνική θεραπεία με καφεΐνη δεν έχει δυσμενείς επιπτώσεις στη διάρκεια του ύπνου ή στην υπνική άπνοια κατά την παιδική ηλικία (62). Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι η χορήγηση καφεΐνης στη νεογνική περίοδο βελτιώνει τη ροή του αέρα κατά την εκπνοή στην παιδική ηλικία, προσδίδοντας δυνητικά οφέλη για την υγεία του αναπνευστικού. Ωστόσο, οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στη ροή του εκπνευστικού αέρα των ενηλίκων και ο κίνδυνος χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) στη μετέπειτα ζωή παραμένουν άγνωστες. Η περιορισμένη διάρκεια της νεογνικής θεραπείας με καφεΐνη απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση σχετικά με τον πιθανό αντίκτυπό της στην αναπνευστική υγεία στην ενήλικη ζωή (63) . Μία άλλη ενδεχόμενη επίπτωση που έχει μελετηθεί εκτενώς και μελετάται ακόμα είναι τα νευροσυμπεριφορικά αποτελέσματα των πρόωρων βρεφών που εκτέθηκαν σε νεογνική θεραπεία με καφεΐνη. Μελέτες έχουν αναφέρει ότι, στην ηλικία των 11 ετών, τα άτομα που έλαβαν θεραπεία με καφεΐνη για άπνοια της προωρότητας εμφάνισαν βελτιωμένο συντονισμό της λεπτής κινητικότητας, ολοκληρωμένη οπτική εξέλιξη, οπτική

αντίληψη και οπτικοχωρική οργάνωση σε σύγκριση με αυτά της ομάδας που δεν έλαβαν θεραπεία με καφεΐνη. Επιπλέον, είναι αξιοσημείωτο ότι η γενική νοημοσύνη, η προσοχή και η συμπεριφορά δεν έχει αποδειχθεί να επηρεάζονται αρνητικά από τη νεογνική θεραπεία με καφεΐνη, υπογραμμίζοντας τη μακροπρόθεσμη ασφάλειά της για νεογνά με άπνοια της προωρότητας (64). Με βάση τα παραπάνω παραπάνω συμπεραίνουμε πως η νεογνική θεραπεία με καφεΐνη για την άπνοια της προωρότητας φαίνεται να έχει θετικά αποτελέσματα στο αναπνευστικό σύστημα και στις νευροσυμπεριφορικές δεξιότητες ενός παιδιού σε μικρή ηλικία. Οι βελτιώσεις στη ροή του εκπνευστικού αέρα και στις νευροσυμπεριφορικές δεξιότητες που παρατηρήθηκαν στη μετέπειτα παιδική ηλικία υποδηλώνουν πιθανά μακροπρόθεσμα οφέλη. Ωστόσο, η περιορισμένη διάρκεια της νεογνικής θεραπείας με καφεΐνη εγείρει ερωτήματα σχετικά με τις επιπτώσεις της στην αναπνευστική υγεία στην ενήλικη ζωή, κάτι που δηλώνει την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα. Συνολικά, τα ευρήματα υπογραμμίζουν την ασφάλεια και τα πιθανά οφέλη της θεραπείας με καφεΐνη για την άπνοια της προωρότητας σε νεογνά πολύ χαμηλού βάρους γέννησης, παρέχοντας πολύτιμες γνώσεις για τους κλινικούς ιατρούς που διαχειρίζονται αυτόν τον ευάλωτο πληθυσμό.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

4.1 Μεθοδολογική προσέγγιση

Για την πραγματοποίηση της παρούσας έρευνας επιλέχθηκε η βιβλιογραφική επισκόπηση. Αρχικά, η επιλογή της βιβλιογραφικής επισκόπησης θεωρήθηκε σκόπιμη λόγω του ότι η ηλικιακή ομάδα που μελετάται αποτελείται από πρόωρα νεογνά, με αποτέλεσμα να θεωρείται περισσότερο ενδεδειγμένη συγκριτικά με το να επιλεγόταν κάποια μεθοδολογική προσέγγιση η οποία θα απαιτούσε την πρόσβαση της ερευνήτριας σε δεδομένα θεραπείας των πρόωρων νεογνών. Στην προκειμένη περίπτωση τα δεδομένα που συλλέχθηκαν, βρίσκονταν σε ψηφιακές βάσεις επιστημονικών περιοδικών, γεγονός που είχε ως αποτέλεσμα να διευκολυνθεί η αναζήτησή τους και κατ' επέκταση να ολοκληρωθεί δίχως προβλήματα η ερευνητική διαδικασία.

Επιπρόσθετα, ως ερευνητική μέθοδος η βιβλιογραφική ανασκόπηση παρέχει τη δυνατότητα σε έναν ερευνητή/-τρια να παρατηρήσει και να ερμηνεύσει ένα φαινόμενο σε μία συγκεκριμένη χρονική διάρκεια και να εξάγει ευρήματα τα οποία θα ενισχύσουν το υπάρχον θεωρητικό υπόβαθρο (65).

Αναφέρεται επίσης ότι, η επιλογή της βιβλιογραφικής επισκόπησης ενδείκνυται σε περιπτώσεις όπου ένας ερευνητής/-τρια επιδιώκει να αξιολογήσει μία κατάσταση όπως για παράδειγμα η αποτελεσματική λειτουργία ενός οργανισμού, η αποτελεσματικότητα μίας θεραπευτικής παρέμβασης, κ.λπ. (66).

4.2 Ερευνητική διαδικασία

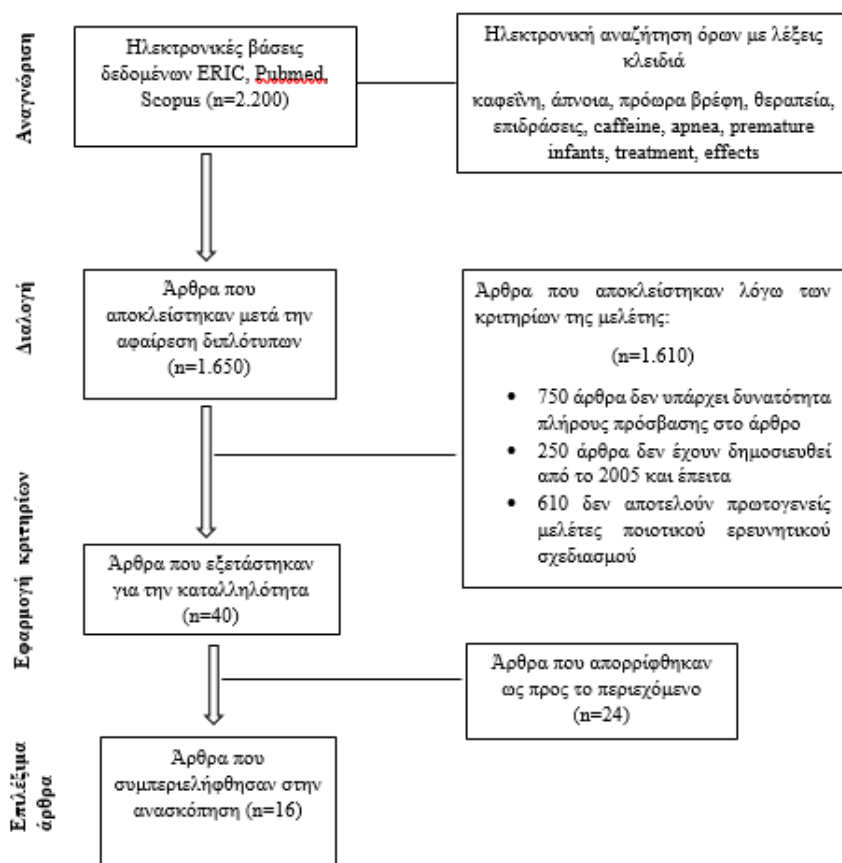
Η ερευνητική διαδικασία αποτελεί μία σειρά από βήματα, τα οποία ξεκινούν από τον προσδιορισμό του σκοπού μίας έρευνας και των ερευνητικών ερωτημάτων και καταλήγουν έως τη διαδικασία συλλογής των δεδομένων και ανάλυσης των πληροφοριών (67). Στη βιβλιογραφική ανασκόπηση το σημαντικότερο στάδιο είναι ο προσδιορισμός του τρόπου συλλογής των δεδομένων. Στην παρούσα ερευνητική εργασία μελετήθηκαν

εμπειρικές έρευνες, η αναζήτηση των οποίων προήλθε μέσα από βάσεις ηλεκτρονικών περιοδικών όπως το ERIC, το PubMed και το Scopus.

Αρχικά, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση με τη χρήση λέξεων κλειδιών στην ελληνική και ξενόγλωσση βιβλιογραφία (caffeine, apnea, premature infants, treatment, effects), όπου προέκυψαν 2.200 άρθρα. Στη συνέχεια καθορίστηκαν τα κριτήρια ένταξης των επιστημονικών μελετών στη βιβλιογραφική ανασκόπηση, τα οποία ήταν τα ακόλουθα:

- Η ερευνήτρια να έχει πλήρη πρόσβαση στο άρθρο
- Το άρθρο να είναι γραμμένο στην ελληνική ή την αγγλική γλώσσα
- Η χρονολογία δημοσίευσης του επιστημονικού άρθρου να είναι μετά από το 2005.
- Τα άρθρα να περιλαμβάνουν εμπειρικές έρευνες ή κλινικές δοκιμές.

Η εφαρμογή των ανωτέρω κριτηρίων είχε ως αποτέλεσμα την επιλογή 15 άρθρων. Ακολουθώς, παρουσιάζεται η διαδικασία επιλογής μέσα από το Σχήμα 1.



Σχήμα 1. Διαδικασία συλλογής δεδομένων

4.3 Περιορισμοί της έρευνας

Ολοκληρώνοντας το κεφάλαιο της μεθοδολογικής προσέγγισης είναι σημαντικό να γίνει μία σύντομη αναφορά στους περιορισμούς της έρευνας. Πρωτίστως, αναφέρεται ότι οι περιορισμοί μιας έρευνας περιλαμβάνουν οποιαδήποτε εμπόδια προκύψουν που μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την ομαλή διεξαγωγή της. Τα συγκεκριμένα εμπόδια μπορεί να σχετίζονται τόσο με προβλήματα κατά το στάδιο σχεδιασμού της έρευνας (π.χ. οι απαιτήσεις για την εξασφάλιση ειδικών αδειών), είτε κατά το στάδιο υλοποίησης της έρευνας (π.χ. αδυναμία πρόσβασης στο δείγμα) (67).

Στην παρούσα έρευνα δεν προέκυψαν προβλήματα τα οποία θα μπορούσαν να επηρεάσουν αρνητικά την επιτυχή ολοκλήρωση της. Το χρονικό διάστημα για την καταγραφή, επεξεργασία και ερμηνεία των δεδομένων κρίθηκε επαρκές, ενώ επίσης αξιοποιήθηκαν επιστημονικά άρθρα τα οποία πληρούσαν τις προϋποθέσεις ένταξης στην παρούσα έρευνα.

Παρόλα αυτά αξίζει να αναφερθεί ότι, σκοπός της παρούσας έρευνας είναι η κριτική αξιολόγηση μιας θεραπευτικής παρέμβασης και όχι να γενικευθούν τα αποτελέσματα στον πληθυσμό. Προκειμένου λοιπόν να μην τεθούν ζητήματα ποιότητας και αξιοπιστίας των ευρημάτων δεν πραγματοποιείται η γενίκευσή τους στον γενικό πληθυσμό.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Στο παρόν κεφάλαιο παρουσιάζονται οι μελέτες που αποτέλεσαν αντικείμενο της βιβλιογραφικής επισκόπησης, με βάση τη χρονολογική σειρά δημοσίευσης σε επιστημονικό περιοδικό (Πίνακας 1).

Πίνακας 3. Επισκόπηση ερευνών

Συγγραφείς, έτος	Χώρα	Σκοπός	Ερευνητικά ερωτήματα	Συμμετέχοντες - Διαδικασία	Αποτελέσματα της έρευνας
Schmidt et al., 2006	Καναδάς	Η δοκιμή της αποτελεσματικότητας της θεραπείας πρόωρων βρεφών με μεθυλξανθίνη	Ποιες ήταν οι βραχυπρόθεσμες επιδράσεις της θεραπείας των πρόωρων βρεφών με μεθυλξανθίνες; Ποιες ήταν οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις της θεραπείας των πρόωρων βρεφών με μεθυλξανθίνες;	2006 παιδιά με βάρος γέννησης από 500 έως 1250gr κατά τις πρώτες 10 ημέρες της ζωής τους. Χωρισμένα σε δύο ομάδες: χορήγησης καφεΐνης – ομάδας ελέγχου	Για τα βρέφη που χορηγήθηκε καφεΐνη, μειώθηκε ο κίνδυνος εμφάνισης βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας και διακόπηκε συντομότερα η χορήγηση οξυγόνου μέσω θετικής πίεσης αέρα. Αρχικά, υπήρξε χαμηλότερο ποσοστό αύξησης βάρους, ενώ μετά την έκτη εβδομάδα δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Δεν υπήρξαν διαφορές ως προς την εμφάνιση εγκεφαλικής βλάβης, νεκρωτικής εντεροκολίτιδας και θνησιμότητας.
Schmidt et al., 2012	Καναδάς, Αυστραλία, Ευρώπη, Η.Π.Α.	Καταγραφή των θετικών και αρνητικών επιδράσεων της χορήγησης καφεΐνης νεογνών κατά την πρώιμη παιδική τους ηλικία	Να διαπιστωθεί κατά πόσο η καφεΐνη ως θεραπευτικό μέσο σε πρόωρα νεογνά παρουσιάζει οφέλη και κινδύνους για την πρώιμη παιδική τους ηλικία;	1640 παιδιά με ιστορικό άπνοιας προωρότητας και βάρος γέννησης από 500 έως 1250 gr. Διαχωρισμός σε δύο ομάδες (χορήγησης καφεΐνης και εικονικού φαρμάκου)	Η χορήγηση καφεΐνης δεν συσχετίστηκε με το ποσοστό επιβίωσης των νεογνών με χαμηλό βάρος γέννησης. Δεν υπήρξε διαφορά ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης αναπηρίας, προβλημάτων συμπεριφοράς, γνωστικών δυσλειτουργιών και των διαφορετικών θεραπειών που ακολούθησαν.
Marcus et al., 2014	Η.Π.Α.	Διερεύνηση των μακροχρόνιων επιπτώσεων της καφεΐνης σε νεογνά	Εντοπισμός των μακροχρόνιων επιπτώσεων της χορήγησης καφεΐνης σε νεογνά, στον ύπνο και την αναπνοή κατά τη διάρκεια του ύπνου	201 παιδιά ηλικίας 5-12 ετών τα οποία συμμετείχαν ως νεογνά σε κλινική δοκιμή χορήγησης καφεΐνης ή εικονικού φαρμάκου.	Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς τη διάρκεια του ύπνου των παιδιών με βάση το είδος της θεραπείας που είχαν υποβληθεί σε νεογνική ηλικία. Δεν καταγράφηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες παρενέργειες ως προς τον κίνδυνο άπνοιας κατά την παιδική τους ηλικία.

Armanian et al., 2016	Ιράν	Η διερεύνηση των επιδράσεων της καφεΐνης στη συχνότητα εμφάνισης άπνοιας σε νεογνά	Ερευνητική υπόθεση: η χρήση της καφεΐνης μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης άπνοιας σε πρόωρα νεογνά.	52 πρόωρα νεογνά με βάρος γέννησης μικρότερο από 1200gr. Χωρισμένα σε δύο ομάδες (με χρήση καφεΐνης και ομάδας ελέγχου)	Τα νεογνά στην ομάδα χορήγησης καφεΐνης παρουσιάζουν χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης άπνοιας, βραδυκαρδίας και κυάνωσης.
Faramarzi et al., 2018	Ιράν	Η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της καφεΐνης για πρόωρα νεογνά	Πόσο αποτελεσματική και ασφαλής είναι η χορήγηση μίας δόσης καφεΐνης αντί για δύο δόσεις ανά ημέρα, σε πρόωρα νεογνά	40 νεογνά με ηλικία κύησης μικρότερη από 37 εβδομάδες. Χωρισμένα σε δύο ομάδες (χορήγηση 1 δόσης 5mg/kg και 2 δόσεων 2,5 mg/kg καφεΐνης ημερησίως)	Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Στην ομάδα με ημερήσια χορήγηση δόσης 2,5 mg/kg κάθε 12 ώρες, παρατηρήθηκε υψηλότερος κορεσμός οξυγόνου κατά τις 3 πρώτες ημέρες της θεραπείας, μικρότερη διάρκεια παραμονής σε ΜΕΘ και ταχύτερη διακοπή της θεραπείας με θετική πίεση των αεραγωγών.
Najafian et al., 2019	Ιράν	Μελέτη για την αποτελεσματικότητα της χορήγησης καφεΐνης και αμινοφυλλίνης στην αντιμετώπιση της άπνοιας προωρότητας.	Ποια μέθοδος είναι πιο αποτελεσματική για την αντιμετώπιση της άπνοιας σε πρόωρα νεογνά; Ποιες είναι οι δυσμενείς επιπτώσεις από τη χορήγηση καφεΐνης και αμινοφυλλίνης σε πρόωρα νεογνά;	64 πρόωρα βρέφη με άπνοια προωρότητας, χωρισμένα σε δύο ομάδες. Ομάδα Α με χορήγηση δόσης αμινοφυλλίνης 5 mg/kg και 1,5 mg/kg με συχνότητα 3 φορές την ημέρα. Ομάδα Β με χορήγηση δόσης καφεΐνης 20 mg/kg και 5 mg/kg ημερησίως	Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ της καφεΐνης ή της αμινοφυλλίνης και της μείωσης των κρίσεων άπνοιας, αλλά και των επιπέδων οξυγόνου. Επιπλέον, δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ του θεραπευτικού μέσου και της διάρκειας παραμονής των νεογνών στο νοσοκομείο.
Zhao et al., 2019	Κίνα	Αξιολόγηση της επίδρασης της κιτρικής καφεΐνης στην αντιμετώπιση της άπνοιας προωρότητας και της εκτίμηση των επιπτώσεων στην ανάπτυξη στην παιδική ηλικία	Πώς αξιολογείται η θεραπευτική παρέμβαση με χορήγηση κιτρικής καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά για την αντιμετώπιση της άπνοιας; Ποιος είναι ο αντίκτυπος της χρήσης καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά στην ανάπτυξη του παιδιού;	172 πρόωρα βρέφη με άπνοια χωρισμένα σε ομάδα Α (προληπτικής χορήγησης καφεΐνης) και ομάδα Β (θεραπευτικής χορήγησης καφεΐνης).	Η καφεΐνη επιδρά θετικά στην αντιμετώπιση της άπνοιας προωρότητας, την μείωση του κινδύνου βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας και τον κίνδυνο νοσοκομειακής λοίμωξης. Μεταξύ των δύο ομάδων δεν υπήρχαν διαφορές ως προς την αποτελεσματικότητα της καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά με άπνοια. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ χορήγησης καφεΐνης στη νεογνική ηλικία και την ανάπτυξη του βρέφους μέχρι τα πρώιμα έτη της παιδικής του ηλικίας.
Du et al., 2020	Κίνα	Η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της κιτρικής	Τα ποσοστά της άπνοιας των πρόωρων νεογνών θα μειωθούν μετά	247 πρόωρα νεογνά με τουλάχιστον 4 περιστατικά άπνοιας κατά τη διάρκεια ενός 24ώρου.	Η χορήγηση της καφεΐνης συνέβαλε στην μείωση των περιστατικών άπνοιας. Η θεραπεία συντήρησης είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση

		καφεΐνης στη θεραπεία της διαλείπουσας υποξίας και βραδυκαρδίας σε πρόωρα νεογνά με πρωτοπαθή άπνοια	τη χορήγηση δόσης καφεΐνης; Πόσο αποτελεσματική κρίνεται η θεραπεία με καφεΐνη, μετά από 2 έως 4 εβδομάδες χορήγησης;		του σωματικού βάρους των νεογνών. Δεν παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες παρενέργειες που να σχετίζονται με τη θεραπεία.
Liu et al., 2020	Κίνα	Η αξιολόγηση της επίδρασης της καφεΐνης ως θεραπείας στην ανάπτυξη της λευκής ουσίας σε πρόωρα νεογνά	Ποιες ήταν οι επιπτώσεις της προφυλακτικής θεραπείας με καφεΐνη σε πρόωρα νεογνά στην ανάπτυξη λευκής ουσίας;	160 πρόωρα νεογνά χωρισμένα στην ομάδα χορήγησης καφεΐνης (n=80) και την ομάδα ελέγχου – χορήγηση εικονικού φαρμάκου (placebo) (n=80)	Τα νεογνά που ανήκαν στην ομάδα χορήγησης καφεΐνης παρουσίασαν χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης άπνοιας προωρότητας και μικρότερο χρονικό διάστημα υποβοηθούμενου αερισμού. Επιπλέον, υπάρχει βελτίωση ως προς την ανάπτυξη της λευκής ουσίας.
Zhang et al., 2020	Κίνα	Η διερεύνηση της κλινικής αποτελεσματικότητας της καφεΐνης και αμινοφυλλίνης στη θεραπεία της άπνοιας προωρότητας	Πόσο αποτελεσματικές και ασφαλείς είναι η καφεΐνη και η αμινοφυλλίνη στη θεραπεία της άπνοιας προωρότητας;	120 πρόωρα νεογνά με άπνοια στα οποία χορηγήθηκε είτε καφεΐνη (20 mg/kg ημερησίως) είτε αμινοφυλλίνη (10 mg/kg ημερησίως). Αξιολογήθηκαν τα επαναλαμβανόμενα συμπτώματα άπνοιας και ο κορεσμός οξυγόνου.	Η χορήγηση της καφεΐνης είναι πιο αποτελεσματική στην αύξηση των επιπέδων οξυγόνου, ενώ επίσης μειώνει σε μεγαλύτερο βαθμό τα περιστατικά άπνοιας.
Nagasato et al., 2021	Ιαπωνία	Διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της καφεΐνης στην αντιμετώπιση της άπνοιας με βάση το βάρος γέννησης των νεογνών	Κατά πόσο το βάρος γέννησης των νεογνών επηρεάζει την αποτελεσματικότητα και ασφάλειά τους από τη χορήγηση καφεΐνης για την αντιμετώπιση της άπνοιας προωρότητας	150 νεογνά χωρισμένα σε τρεις ομάδες ανά βάρος γέννησης (< 1000 gr, 1000 gr – 1500 gr, 1500 gr – 2500 gr). Χορήγηση καφεΐνης	Σε κάθε κατηγορία παρουσιάστηκε αύξηση του βάρους. Τα νεογνά που ανήκαν στη 3 ^η ομάδα παρουσίασαν υψηλότερη βελτίωση στην αντιμετώπιση της άπνοιας τις πρώτες 10 ημέρες. Δεν παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες παρενέργειες οι οποίες συνδέονται με τη χορήγηση της καφεΐνης.
Lin et al., 2022	Ταϊβάν	Διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και των ανεπιθύμητων παρενεργειών στη χορήγηση μεθυλξανθίνων για τη θεραπεία της άπνοιας προωρότητας	Καταγραφή εάν η θεραπεία με χορήγηση καφεΐνης είναι περισσότερο αποτελεσματική από τη χορήγηση αμινοφυλλίνης/θεοφυλλίνης	114 πρόωρα νεογνά με κλινική άπνοια και ηλικία κύησης από 23 έως 35 εβδομάδες. 48 ήταν στην ομάδα χορήγησης καφεΐνης και 96 στην ομάδα χορήγησης αμινοφυλλίνης/θεοφυλλίνης	Η καφεΐνη είναι πιο αποτελεσματική από την αμινοφυλλίνη/θεοφυλλίνη, καθώς παρουσιάζει υψηλότερα ποσοστά μείωσης της ταχυκαρδίας

Sajjadian et al., 2022	Ιράν	Η επίδραση της καφεΐνης στη θεραπεία πρόωρων νεογνών	Ποια είναι η επίδραση της χορήγησης καφεΐνης ως θεραπευτικού μέσου για την αντιμετώπιση της άπνοιας προωρότητας, της βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας, της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας, του αρτηριακού πόρου και την ανάγκη μηχανικού αερισμού;	90 πρόωρα νεογνά τα οποία χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα έλαβαν καφεΐνη τις δύο πρώτες ημέρες της ζωής τους, ενώ η δεύτερη ομάδα από την 3 ^η έως τη 10 ^η ημέρα.	Η δεύτερη ομάδα παρουσίασε υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης περιστατικών άπνοιας και βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας. Η πρώτη ομάδα παρουσίασε χαμηλότερο ποσοστό ανάγκης υποστήριξης για μηχανικό αερισμό, μικρότερη διάρκεια νοσηλείας, χαμηλότερο ποσοστό εμφάνισης νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, αρτηριακού πόρου και ενδοκοιλιακής αιμορραγίας. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες παρενέργειες.
Seppa-Moilanen et al., 2022	Φινλανδία	Εντοπισμός των βραχυπρόθεσμων επιδράσεων της καφεΐνης στην άπνοια της προωρότητας.	Κατά πόσο η χορήγηση καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά επιδρά στην άπνοια προωρότητας μετά τη γέννησή τους;	21 πρόωρα βρέφη με προωρότητα άπνοιας. Χορηγήθηκε καφεΐνη 20 mg/kg και 5 mg/kg ημερησίως	Βραχυπρόθεσμα, η καφεΐνη λειτουργεί ως διεγερτικό μειώνοντας τα περιστατικά άπνοιας και αυξάνοντας τον κορεσμό του οξυγόνου.
Oliphant et al., 2023	Νέα Ζηλανδία	Η ανάδειξη της αποτελεσματικότερης θεραπείας και δοσολογίας κιτρικής καφεΐνης για την αντιμετώπιση της διαλείπουσας υποξαιμίας σε πρόωρα νεογνά	Ποια δοσολογία καφεΐνης θεωρείται πιο αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της διαλείπουσας υποξαιμίας σε νεογνά;	132 βρέφη με βάρος 2561 gr και ηλικία κύησης 35 εβδομάδες. Χορηγήθηκε τυχαία δόση καφεΐνης 10, 20, 30 ή 40 mg/kg και εικονικό φάρμακο.	Η χορήγηση καφεΐνης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της υποξαιμίας δύο εβδομάδες μετά τη θεραπεία, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Η δόση 20 mg/kg παρουσίασε υψηλότερο κορεσμό οξυγόνου, ενώ μειώθηκε η προωρότητα άπνοιας. Δεν υπάρχει αρνητική επίδραση από τη χορήγηση καφεΐνης στην ποιότητα του ύπνου των νεογνών,
Nunes de Oliveira et al., 2024	Βραζιλία	Αξιολόγηση της χρήσης της καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά ως προς τις αλλαγές στις συνήθειες ύπνου και την άπνοια στην παιδική ηλικία.	Η χορήγηση καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά επηρεάζει τις συνήθειες του ύπνου και την άπνοια κατά την παιδική τους ηλικία;	87 φροντιστές παιδιών με ηλικία από 5 έως 10 ετών, τα οποία γεννήθηκαν πρόωρα και συμμετείχαν σε θεραπεία χορήγησης καφεΐνης. Η έρευνα διεξήχθη με τη συμπλήρωση ερωτηματολογίων (Pediatric Obstructive Sleep Apnea Screening Tool και	Η χορήγηση καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά δεν σχετίζεται με την επίδραση στη διάρκεια του ύπνου ή/και την εμφάνιση άπνοιας κατά την παιδική τους ηλικία, σε σχέση με παιδιά που γεννήθηκαν στο τέλος της κύησης. Βραχυπρόθεσμα, τα πρόωρα νεογνά στα οποία χορηγήθηκε καφεΐνη παρουσίαζαν μεγαλύτερη διάρκεια ύπνου καθημερινά.

Οι Schmidt και συν. (2006) πραγματοποίησαν έρευνα σε 2006 πρόωρα βρέφη τα οποία κατά τις πρώτες 10 ημέρες της ζωής τους είχαν βάρος από 500 έως 1250 γραμμάρια. Η μελέτη περιλάμβανε μωρά τα οποία προέρχονταν κυρίως από τον Καναδά και την Αυστραλία, ενώ επίσης μελετήθηκαν βρέφη από την Ευρώπη, τις ΗΠΑ και το Ισραήλ. Στόχος της έρευνας ήταν να διερευνηθούν οι άμεσες και μακροπρόθεσμες επιδράσεις της καφεΐνης στην θεραπεία των βρεφών που είχαν γεννηθεί με πολύ χαμηλό βάρος. Για τη διεξαγωγή της συγκεκριμένης μελέτης πραγματοποιήθηκε τυχαιοποιημένη τιμή σε δύο ομάδες, εκ των οποίων η μία ομάδα ήταν η ομάδα των βρεφών που έλαβαν θεραπεία με καφεΐνη, ενώ στην δεύτερη ομάδα περιλαμβάνονταν τα βρέφη τα οποία λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή για την άπνοια της προωρότητας. Η δοσολογία που έλαβαν τα βρέφη ήταν 20 mg κιτρικής καφεΐνης ανά κιλό σωματικού βάρους ενώ ακολούθησε χορήγηση σε καθημερινή βάση με δόση 5 mg ανά κιλό (τουλάχιστον για 5 μέρες). Εάν η άπνοια συνεχιζόταν, η ημερήσια δόση θα μπορούσε να αυξηθεί έως 10 mg κιτρικής καφεΐνης ανά κιλό σωματικού βάρους. Από τα αποτελέσματα της έρευνας διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση της καφεΐνης μείωσε σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι βρέφη που έλαβαν κιτρική καφεΐνη σταμάτησαν την χορήγηση οξυγόνου μέσω θετικής πίεσης αέρα μια εβδομάδα νωρίτερα συγκριτικά με τα βρέφη της ομάδας ελέγχου. Ακόμη, κατά τις πρώτες τρεις εβδομάδες μετά τον διαχωρισμό των βρεφών στις δύο ομάδες, αυτά που ανήκαν στην ομάδα δοκιμής χορήγησης καφεΐνης παρουσίασαν χαμηλότερο ποσοστό αύξησης βάρους σε σχέση με τα βρέφη που ανήκαν στην ομάδα ελέγχου. Παρόλα αυτά από την τέταρτη έως την έκτη εβδομάδα δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές ως προς την αύξηση του βάρους μεταξύ των δύο ομάδων.

Διαφορές επίσης δεν παρουσιάστηκαν και ως προς τα ποσοστά θανάτου, την πιθανότητα εγκεφαλικής βλάβης, καθώς και τον κίνδυνο νεκρωτικής εντεροκολίτιδας μεταξύ των βρεφών των δύο ομάδων (68).

Οι Schmidt και συν. (2012) πραγματοποίησαν έρευνα σε 1640 παιδιά τα οποία είχαν ιστορικό άπνοιας προωρότητας και είχαν νοσηλευτεί σε Πανεπιστημιακά νοσοκομεία στον Καναδά, την Αυστραλία, την Ευρώπη και το Ισραήλ. Τα νεογνά που συμμετείχαν στην έρευνα είχαν βάρος γέννησης από 500 έως 1250 gr. Στόχος της μελέτης

ήταν να καταγραφούν οι πιθανές μακροχρόνιες θετικές και αρνητικές επιδράσεις από τη χορήγηση της καφεΐνης στα νεογνά. Για την πραγματοποίηση της μελέτης τα νεογνά χωρίστηκαν τυχαιοποιημένα σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα περιλάμβανε νεογνά στα οποία χορηγήθηκε καφεΐνη σύμφωνα με την προβλεπόμενη ποσότητα, ενώ η δεύτερη ομάδα περιλάμβανε τα παιδιά που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Από τα αποτελέσματα της μελέτης, κατά το στάδιο της παιδικής ηλικίας δεν φαίνεται να υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης προβλημάτων αναπηρίας (κινητική αναπηρία, κώφωση, τύφλωση), ούτε προβλημάτων συμπεριφοράς και γνωστικών δυσλειτουργιών. Παράλληλα η χορήγηση της καφεΐνης στην νεογνική ηλικία δεν συσχετίζεται με το ποσοστό θνησιμότητας των παιδιών έως τα πρώτα έτη της παιδικής τους ηλικίας (69).

Οι Marcus και συν. (2014) διεξήγαγαν έρευνα με στόχο να μελετηθούν οι μακροχρόνιες επιδράσεις της χορήγησης καφεΐνης σε νεογνά κυρίως ως προς τη διάρκεια του ύπνου και τον κίνδυνο εμφάνισης άπνοιας. Μελετώντας 201 παιδιά ηλικίες από 5 έως 12 ετών τα οποία είχαν λάβει μέρος σε κλινική δοκιμή χορήγησης καφεΐνης ή εικονικού φαρμάκου (placebo) όταν ήταν νεογνά, διαπιστώθηκε ότι η χρήση της καφεΐνης δεν παρουσιάζει σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετικά με τον κίνδυνο άπνοιας και την συνολική διάρκεια του ύπνου σε επόμενες φάσεις της ζωής τους. Επιπλέον οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα πρόωρα βρέφη διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης άπνοιας και περιοδικών κινήσεων των άκρων σε μεταγενέστερη ηλικία (παιδική ηλικία), χωρίς όμως αυτό να σχετίζεται με την χρησιμοποίηση ή όχι της καφεΐνης ως θεραπευτικό μέσο κατά τη γέννηση τους (70).

Οι Armanian και συν. (2016) μελέτησαν 52 πρόωρα νεογνά που γεννήθηκαν με χαμηλότερο βάρος από 1200 gr, με στόχο να καταγράψουν τις επιδράσεις της καφεΐνης στη συχνότητα εμφάνισης άπνοιας στα πρόωρα νεογνά. Τα βρέφη χωρίστηκαν σε δύο ισάριθμες ομάδες, εκ' των οποίων στα μισά χορηγήθηκε καφεΐνη (20 mg/kg) και στη συνέχεια 5 mg/kg ημερησίως για διάστημα 10 ημερών. Συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, παρατηρήθηκε ότι στα νεογνά που χορηγήθηκε η καφεΐνη υπήρχε προληπτική επίδραση στην εμφάνιση της άπνοιας, καθώς μόλις το 15,4% εμφάνισαν άπνοια, εν αντιθέσει με την ομάδα ελέγχου όπου το αντίστοιχο ποσοστό ανήλθε περίπου σε 61%. Επιπλέον, παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά ως προς την εμφάνιση χρόνιας πνευμονοπάθειας, όπου τα βρέφη στα οποία χορηγήθηκε καφεΐνη παρουσίασαν εμφανώς μειωμένο ποσοστό εμφάνισης της νόσου. Από την άλλη πλευρά, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές

μεταξύ των δύο ομάδων νεογνών ως προς την εμφάνιση ενδοκοιλιακής αιμορραγίας, νεκρωτικής εντεροκολίτιδας και βατού αρτηριακού πόρου (71).

Οι Faramarzi και συν. (2018) μελέτησαν 40 νεογνά τα οποία είχαν περίοδο κύησης μικρότερη από 37 εβδομάδες και ήταν χωρισμένα σε δύο ομάδες. Σε όλα τα νεογνά χορηγήθηκε αρχικά δόση καφεΐνης 20 mg/kg και στη συνέχεια τα παιδιά στην πρώτη ομάδα λάμβαναν καθημερινά μία δόση με 5 mg/kg και στη δεύτερη ομάδα από μία δόση 2,5 mg/kg ανά 12 ώρες. Σκοπός της μελέτης ήταν να καταγραφεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια για το νεογνό για τη θεραπεία με χορήγηση καφεΐνης σε κάθε μία από τις παραπάνω ομάδες. Γενικότερα, από τα αποτελέσματα της έρευνας δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Παρόλα αυτά για τα πρόωρα νεογνά που λάμβαναν 2 δόσεις καφεΐνης ημερησίως (2,5 mg/kg ανά 12 ώρες), διαπιστώθηκε καλύτερη ανταπόκριση στο οξυγόνο κατά τις τρεις πρώτες ημέρες της θεραπείας τους, με αποτέλεσμα να ολοκληρώνεται νωρίτερα η θεραπεία τους μέσω θετικής πίεσης των αεραγωγών. Ακόμη, καταγράφηκε ένα χαμηλότερο ποσοστό παραμονής το νεογνών σε Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (72).

Οι Najafian και συν. (2019) πραγματοποίησαν έρευνα σε 64 πρόωρα νεογνά τα οποία παρουσίαζαν συμπτώματα άπνοιας, προκειμένου να διαπιστώσουν εάν η χορήγηση καφεΐνης είναι πιο αποτελεσματική με την χορήγηση αμινοφυλλίνης για την αντιμετώπιση της άπνοιας. Τα νεογνά χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα περιλαμβάνονταν βρέφη τα οποία έλαβαν δόση αμινοφυλλίνης (5 mg/kg και εν συνεχεία 1,5 mg/kg τρεις φορές την ημέρα), ενώ στη δεύτερη ομάδα βρίσκονταν τα βρέφη που έλαβαν καφεΐνη (20 mg/kg και 5 mg/kg ημερησίως). Η παρούσα μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι μεταξύ των δύο θεραπευτικών παρεμβάσεων δεν υπήρξε σημαντική διαφορά σχετικά με τη μείωση της άπνοιας. Επιπλέον, η χορήγηση καφεΐνης δεν θεωρείται πιο αποτελεσματική από την αμινοφυλλίνη για την βελτίωση των επιπέδων οξυγόνου των πρόωρων νεογνών με άπνοια. Η εν λόγω έρευνα κατέληξε και στο συμπέρασμα ότι ο χρόνος νοσηλείας των νεογνών στο νοσοκομείο δεν διαφέρει σημαντικά με βάση το εάν έχει χορηγηθεί καφεΐνη ή αμινοφυλλίνη για την αντιμετώπιση της άπνοιας (73).

Οι Zhao και συν. μελέτησαν 172 πρόωρα βρέφη τα οποία παρουσίαζαν άπνοια. Σκοπός της έρευνας ήταν να καταγραφεί κατά πόσο η χορήγηση κιτρικής καφεΐνης επιδρά θετικά στην αντιμετώπιση της άπνοιας στα πρόωρα νεογνά, ενώ επίσης να καταγραφεί ο αντίκτυπος της χορήγησης καφεΐνης, στην ανάπτυξη του βρέφους στα πρώτα έτη της

παιδικής του ηλικίας. Τα νεογνά χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα έγινε προληπτική χορήγηση της καφεΐνης όπου τα πρόωρα νεογνά έλαβαν καφεΐνη τις πρώτες τρεις μέρες μετά τη γέννηση τους. Η δεύτερη ομάδα αποτελούνταν από παιδιά όπου έλαβαν καφεΐνη για χρονικό διάστημα περίπου ενός μήνα και αποτελούσαν την ομάδα χορήγησης καφεΐνης για θεραπευτικούς λόγους. Από την ανάλυση των δεδομένων διαπιστώθηκε ότι η καφεΐνη μπορεί να συμβάλλει στην μείωση της άπνοιας προωρότητας, παρουσιάζοντας μία θετική συσχέτιση με την ηλικία κύησης (όσο πιο μεγάλη είναι η ηλικία κύησης τόσο πιο αποτελεσματική κρίνεται η χορήγηση της καφεΐνης για την αντιμετώπιση της άπνοιας). Επιπλέον παρατηρήθηκε ότι δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τα θετικά αποτελέσματα της χορήγησης της καφεΐνης ανάλογα με την ομάδα στην οποία ανήκαν τα νεογνά. Ακόμη, δεν παρατηρήθηκαν συσχετίσεις μεταξύ της χορήγησης καφεΐνης στα πρόωρα νεογνά και τις εμφάνισης ανεπιθύμητων παρενεργειών όπως είναι νεκρωτική εντεροκολίτιδα και η ενδοκοιλιακή αιμορραγία. Όσον αφορά τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις από τη χορήγηση της καφεΐνης κατά την νεογνική ηλικία, παρατηρήθηκε ότι δεν επηρεάζει την κινητική και συμπεριφορική ανάπτυξη του βρέφους έως και την παιδική του ηλικία (74).

Μία ακόμη έρευνα που πραγματοποιήθηκε με στόχο τη διερεύνηση της επίδρασης της καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά με άπνοια ήταν η μελέτη των Du και συν. (2020), στην οποία συμμετείχαν 247 νεογνά τα οποία είχαν παρουσιάσει τουλάχιστον 4 περιστατικά άπνοιας (διακοπή αναπνοής για τουλάχιστον 20 δευτερόλεπτα) σε διάστημα 24 ωρών, ή/ και βραδυκαρδία (καρδιακός ρυθμός <100 bpm) ή μείωση των επιπέδων οξυγόνου (αποκορεσμός) (<80%). Απώτερος σκοπός της έρευνας ήταν να διαπιστωθεί κατά πόσο τα περιστατικά της άπνοιας θα μειωθούν μετά τη χορήγηση της καφεΐνης, καθώς και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας μετά από τέσσερις εβδομάδες χορήγησης δόσεων συντήρησης. Αναφέρεται ότι, αρχικά τα πρόωρα νεογνά έλαβαν δόση 20 mg/kg, ενώ η ημερήσια δόση συντήρησης ήταν 5 mg/kg με πιθανότητα να ανέλθει έως 10 mg/kg σε περίπτωση μη ανταπόκρισης του νεογνού. Η καταγραφή των συμβάντων άπνοιας πραγματοποιούνταν για διάστημα 6 έως 12 ώρες πριν από την δόση και για 12 ώρες μετά από αυτή. Από τα αποτελέσματα της μελέτης διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση της καφεΐνης συνέβαλε στη μείωση του αριθμού των περιστατικών άπνοιας τουλάχιστον κατά 50%. Επιπρόσθετα, η θεραπεία συντήρησης είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του σωματικού βάρους των νεογνών με προωρότητα άπνοιας. Αξιοσημείωτο είναι επίσης και το γεγονός ότι δεν παρουσιάστηκαν σοβαρές παρενέργειες στα νεογνά που να σχετίζονται με τη

θεραπεία, παρά μόνο μία περίπτωση εμφάνισης ταχυκαρδίας η οποία υποχώρησε αμέσως μετά τη διακοπή της χορήγησης καφεΐνης (75).

Στην έρευνα των Liu και συν. (2020), μελετήθηκαν 160 πρόωρα νεογνά χωρισμένα σε δύο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα συμπεριλαμβάνονταν 80 νεογνά στα οποία χορηγήθηκε καφεΐνη, ενώ η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν επίσης από 80 νεογνά στα οποία χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (placebo) 72 ώρες μετά τη γέννησή τους. Σκοπός της έρευνας ήταν να αξιολογηθεί η επίδραση της καφεΐνης ως προληπτικού θεραπευτικού μέσου στην ανάπτυξη της λευκής ουσίας. Σημειώνεται ότι η εν λόγω εξέταση πραγματοποιήθηκε μέσω μαγνητικής τομογραφίας. Αναφορικά με την ανάπτυξη άπνοιας προωρότητας, η οποία αποτελεί το αντικείμενο μελέτης παρούσας διπλωματικής εργασίας, διαπιστώθηκε ότι τα πρόωρα νεογνά που έλαβαν καφεΐνη, παρουσίασαν χαμηλότερο ποσοστό εμφάνισης άπνοιας προωρότητας, καθώς επίσης και μικρότερο χρονικό διάστημα που χρειάστηκαν υποβοηθούμενο αερισμό, με τα βρέφη που ανήκαν στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (placebo) (76).

Στην έρευνα των Zhang και συν. (2020), μελετήθηκαν 120 πρόωρα νεογνά τα οποία παρουσίαζαν περιστατικά άπνοιας. Σκοπός της μελέτης ήταν να διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της χορήγησης καφεΐνης και αμινοφυλλίνης για την αντιμετώπιση της άπνοιας προωρότητας. Τα πρόωρα χωρίστηκαν σε δύο ομάδες εκ' των οποίων στη μία ομάδα χορηγήθηκε δόση καφεΐνης 20 mg/kg ημερησίως, ενώ στη δεύτερη ομάδα η δόση αμινοφυλλίνης ήταν 10 mg/kg ανά ημέρα. Από τα αποτελέσματα της έρευνας διαπιστώθηκε ότι τόσο η καφεΐνη όσο και η αμινοφυλλίνη σχετίζονται θετικά με τη μείωση των περιστατικών άπνοιας προωρότητας. Μεταξύ των δύο διεγερτικών ουσιών, η καφεΐνη φαίνεται να είναι περισσότερο αποτελεσματική ως προς την αντιμετώπιση της άπνοιας προωρότητας σε σχέση με την αμινοφυλλίνη. Επιπλέον, η καφεΐνη φαίνεται να είναι περισσότερο επιδραστική στην βελτίωση του οξυγόνου για τα πρόωρα νεογνά συγκριτικά με την αμινοφυλλίνη. Όσον αφορά τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών, διαπιστώθηκε ότι ανεξάρτητα από το είδος της θεραπείας που λαμβάνουν τα βρέφη, αυτές σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, αμφιβληστροειδοπάθειας και ενδοκοιλιακής αιμορραγίας. Επιπλέον, η χορήγηση καφεΐνης παρουσιάζει χαμηλότερο ποσοστό εμφάνισης βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας και βατού αρτηριακού πόρου (51).

Οι Nagasato και συν. (2021), πραγματοποίησαν έρευνα σε 150 νεογνά που νοσηλεύονταν σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας σε νοσοκομείο στην πόλη Tokyo της Ιαπωνίας. Στόχος της έρευνας ήταν να διαπιστωθεί κατά πόσο η χορήγηση της καφεΐνης ως θεραπευτικό μέσο για την αντιμετώπιση της άπνοιας της προωρότητας, συνδέεται με το βάρος γέννησης των νεογνών. Τα νεογνά χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες, όπου η πρώτη ομάδα περιλάμβανε 61 νεογνά με βάρος γέννησης μικρότερο από 1000 gr (εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης), 55 νεογνά με βάρος γέννησης μεταξύ 1000 gr και 1500 gr (πολύ χαμηλό βάρος γέννησης) και 34 νεογνά με βάρος γέννησης από 1500 gr έως 2500 gr (χαμηλό βάρος γέννησης). Στα νεογνά χορηγήθηκε η προβλεπόμενη δόση καφεΐνης για διάστημα 10 ημερών μετά τη γέννηση τους. Από τα αποτελέσματα της έρευνας διαπιστώθηκε ότι, η χορήγηση της καφεΐνης συσχετίστηκε θετικά με την μείωση της εκδήλωσης περιστατικών άπνοιας. Ωστόσο τα παιδιά που ανήκαν στην κατηγορία χαμηλού βάρους παρουσίασαν υψηλότερη βελτίωση σε σχέση με τα νεογνά που ανήκαν στις άλλες δύο κατηγορίες. Για το λόγο αυτό, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι όσο υψηλότερο είναι το βάρος γέννησης ενός βρέφους, τόσο πιο αποτελεσματική μπορεί να χαρακτηριστεί η χορήγηση της καφεΐνης για την αντιμετώπιση της άπνοιας προωρότητας. Όσον αφορά την ασφάλεια των νεογνών από τη χορήγηση της καφεΐνης, παρατηρήθηκε ότι όσο χαμηλότερο ήταν το βάρος γέννησης των νεογνών τόσο υψηλότερος ήταν ο κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων παρενεργειών. Παρόλα αυτά οι παρενέργειες που εκδηλώθηκαν στα πρόωρα νεογνά δεν συσχετίστηκαν με την χορήγηση της καφεΐνης έτσι ώστε να απαιτηθεί η μείωση της δόσης ή και η διακοπή της, για καμία από τις τρεις επιμέρους ομάδες των πρόωρων νεογνών. Με βάση τα παραπάνω εξήχθη το συμπέρασμα ότι η χορήγηση της καφεΐνης για την αντιμετώπιση της άπνοιας μπορεί να καταστεί εφικτή και σε βρέφη με εξαιρετικά χαμηλό και πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (77).

Οι Lin και συν. (2022), μελέτησαν 114 νεογνά με προωρότητα άπνοιας ως προς την αποτελεσματικότητα της χορήγησης μεθυλξανθίνων. Τα νεογνά χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, εκ' των οποίων η μία ομάδα αποτελούνταν από 48 πρόωρα βρέφη στα οποία χορηγήθηκε καφεΐνη και 96 βρέφη συμπεριλαμβάνονταν στην ομάδα χορήγησης αμινοφυλλίνης και θεοφυλλίνης. Απώτερος σκοπός της έρευνας ήταν να καταγραφεί εάν η χορήγηση της καφεΐνης δρα περισσότερο αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της άπνοιας. Η χορήγηση ακολούθησε τα ακολουθούμενα πρότυπα (20 mg/kg) και ημερήσια συντήρηση με 5 mg/kg ή 3 mg/kg διαιρούμενη σε 3 δόσεις ημερησίως. Η χορήγηση

θεραπείας διακοπτόταν όταν τα βρέφη δεν παρουσίαζαν επεισόδια άπνοιας για 7 συνεχόμενες ημέρες. Από τα αποτελέσματα της έρευνας διαπιστώθηκε ότι τα βρέφη στα οποία χορηγήθηκε καφεΐνη παρουσίασαν χαμηλότερα ποσοστά ταχυκαρδίας σε σχέση με τα υπόλοιπα πρόωρα βρέφη. Ως προς τις ανεπιθύμητες παρενέργειες δεν παρουσιάστηκε κάποια σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο διαφορετικών ομάδων. Και στις δύο περιπτώσεις παρουσιάστηκαν περιστατικά διασωλήνωσης των νεογνών, σύντομης χρονικής διάρκειας, ενώ επίσης δεν παρουσιάστηκαν σημαντικές διαφορές ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης ενδοκοιλιακής αιμορραγίας και βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (78).

Η μελέτη των Sajjadian και συν. (2022) είχε ως στόχο να καταγραφεί η επίδραση της καφεΐνης ως θεραπευτικού μέσου για την αντιμετώπιση της άπνοιας προωρότητας καθώς και του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων παρενεργειών. Στη μελέτη συμμετείχαν 90 πρόωρα νεογνά τα οποία χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα συμμετείχαν πρόωρα νεογνά στα οποία χορηγήθηκε καφεΐνη την 1^η και 2^η ημέρα της ζωής τους ενώ στη δεύτερη ομάδα περιλαμβάνονταν νεογνά τα οποία έλαβαν δόση καφεΐνης από την 3^η έως την 10^η ημέρα. Από τα αποτελέσματα της έρευνας διαπιστώθηκε ότι η προληπτική χορήγηση καφεΐνης στα πρόωρα νεογνά (πρώτη και δεύτερη ημέρα της ζωής τους) είχε ως αποτέλεσμα να παρουσιάσουν χαμηλότερο ποσοστό ανάγκης μηχανικού αερισμού, καθώς και λιγότερες ημέρες νοσηλείας. Παράλληλα, η χορήγηση προληπτικής καφεΐνης φαίνεται να επιδρά περισσότερο στον μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, ενδοκοιλιακής αιμορραγίας και βατού αρτηριακού πόρου. Τα νεογνά της δεύτερης ομάδας παρουσίασαν υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης περιστατικού άπνοιας και βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας. Στα ευρήματα της παρούσας έρευνας περιλαμβάνεται και το γεγονός ότι δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες παρενέργειες εξαιτίας της χορήγησης καφεΐνης σε καμία από τις δύο ομάδες, όπως για παράδειγμα η ταχυκαρδία, οι επιληπτικές κρίσεις, η ευερεθιστότητα και η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (79).

Στην μελέτη των Seppa- Moilanen και συν. (2022), σκοπός ήταν να εντοπιστούν οι βραχυπρόθεσμες επιδράσεις της χορήγησης της καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά για την αντιμετώπιση της άπνοιας. Μελετώντας 21 πρόωρα βρέφη σε μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών στο Ελσίνκι, στα οποία χορηγήθηκε δόση καφεΐνης 20 mg/kg και 5 mg/kg ανά ημέρα, παρατηρήθηκε ότι η καφεΐνη μπορεί να λειτουργήσει ως διεγερτικό μέσο για τη μείωση των περιστατικών άπνοιας. Επιπρόσθετα, η χορήγηση της καφεΐνης έχει ως

αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων οξυγόνου. Μεταξύ των συμπερασμάτων περιλαμβάνεται και ότι η χορήγηση της καφεΐνης δεν επηρέασε την ποιότητα του ύπνου των νεογνών, γεγονός βέβαια το οποίο έχει ως αποτέλεσμα η καφεΐνη να φαίνεται ότι δεν επιδρά διεγερτικά στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (80).

Οι Oliphant και συν. (2023) πραγματοποίησαν έρευνα σε βρέφη με ηλικία κύησης 35 εβδομάδων. Τα νεογνά χωρίστηκαν και έλαβαν τυχαιοποιημένη θεραπεία με χορήγηση δόσης κιτρικής καφεΐνης των 10, 20, 30 και 40 mg/kg και εικονικού φαρμάκου (placebo). Στόχος ήταν να καταγραφεί η αποτελεσματικότητα της χορήγησης θεραπείας καφεΐνης για την αντιμετώπιση της υποξαιμίας αλλά και ποια δοσολογία θεωρείται η πιο ενδεδειγμένη. Από τα αποτελέσματα της έρευνας διαπιστώθηκε ότι η καφεΐνη έχει καλύτερη θετική επίδραση στη βελτίωση του οξυγόνου των νεογνών σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, ενώ η δοσολογία με 20 mg/kg παρουσίασε τα καλύτερα αποτελέσματα στη βελτίωση της υποξαιμίας, 2 εβδομάδες μετά τη θεραπευτική παρέμβαση. Όσον αφορά την εμφάνιση άπνοιας, δεν παρατηρήθηκαν αρνητικές επιπτώσεις για τα νεογνά (81).

Οι Nunes de Oliveira και συν. (2024) προκειμένου να καταγράψουν την επίδραση της χορήγησης καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά, ως προς την άπνοια και τη συνήθεια του ύπνου κατά την παιδική τους ηλικία, πραγματοποίησαν έρευνα σε 87 φροντιστές παιδιών από ηλικία 5 έως 10 ετών. Τα συγκεκριμένα παιδιά συμμετείχαν σε θεραπείες χορήγησης καφεΐνης κατά τη νεογνική τους ηλικία. Από τα αποτελέσματα της έρευνας διαπιστώθηκε ότι, η χορήγηση της καφεΐνης ως θεραπευτικό μέσο σε πρόωρα νεογνά συνδέεται με μεγαλύτερη διάρκεια ύπνου καθημερινά, σε σχέση με νεογνά που γεννήθηκαν μετά την ολοκλήρωση των προβλεπόμενων εβδομάδων κύησης. Παρόλα αυτά καθώς τα παιδιά μεγαλώνουν, δεν φαίνεται να υπάρχουν αρνητικές επιπτώσεις της χορήγησης καφεΐνης όταν ήταν σε νεογνική ηλικία, ως προς τις συνήθειες του ύπνου και τον κίνδυνο εμφάνισης άπνοιας (82).

Από τις πρωτογενείς μελέτες που επιλέχθηκαν στην βιβλιογραφική επισκόπηση, πραγματοποιήθηκε σύνθεση των ευρημάτων τους, όπου προέκυψαν τα κάτωθι θέματα, τα οποία σχετίζονται με το σκοπό και τα ερευνητικά ερωτήματα της παρούσας μελέτης:

α) Η χορήγηση της καφεΐνης ως θεραπευτικό μέσο για την αντιμετώπιση της άπνοιας σε πρόωρα νεογνά

Η χορήγηση της καφεΐνης αποτελεί ένα θεραπευτικό μέσο που συμβάλλει στη βελτίωση των περιστατικών άπνοιας για τα πρόωρα νεογνά (51, 71, 74, 75, 76, 77, 80, 81). Ωστόσο, καταγράφηκαν κλινικές μελέτες που είχαν ως στόχο την πραγματοποίηση τυχαιοποιημένων δοκιμών στα πρόωρα νεογνά ώστε να διαπιστωθεί η βέλτιστη αποτελεσματική χορήγηση της καφεΐνης σε αυτά. Στην έρευνα των Sajjadian και συν. (2022), παρατηρήθηκε ότι, η χορήγηση καφεΐνης κατά τις πρώτες ημέρες ζωής του νεογνού φέρει καλύτερα αποτελέσματα ως προς την μείωση των περιστατικών άπνοιας. Από την άλλη πλευρά, προέκυψε και το συμπέρασμα ότι είτε η χορήγηση της καφεΐνης πραγματοποιείται προληπτικά κατά τις πρώτες ημέρες ζωής του νεογνού είτε έχει θεραπευτική βάση (αντιμετώπιση της άπνοιας), δεν φαίνεται να υπάρχει σημαντική διαφορά ως προς την αποτελεσματικότητα της χορήγησης καφεΐνης (74).

Ακόμη διαπιστώθηκε ότι, η βελτίωση της άπνοιας σε πρόωρα νεογνά συνδυάζεται και με το βάρος γέννησής τους. Ειδικότερα, πρόωρα νεογνά που έχουν βάρος από 1500 gr έως 2500 gr παρουσιάζουν καλύτερα αποτελέσματα ως προς την αντιμετώπιση της άπνοιας κατά το πρώτο δεκαήμερο της ζωής τους (77).

β) Οι θετικές επιπτώσεις της χορήγησης καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά με άπνοια

Η χορήγηση της καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά που παρουσιάζουν άπνοια θεωρείται αρκετά ωφέλιμη. Πέρα από την μείωση της άπνοιας των πρόωρων νεογνών, η χορήγηση της καφεΐνης συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (68, 74, 79), την αύξηση του σωματικού βάρους των νεογνών (75), το μειωμένο ποσοστό εμφάνισης βραδυκαρδίας και κυάνωσης (71), την ανάπτυξη λευκής ουσίας (76), την αύξηση των επιπέδων οξυγόνου και άρα τη συντομότερη διακοπή χορήγησης οξυγόνου με μηχανικά μέσα (51, 68, 72, 76, 79, 80), την μικρότερη διάρκεια παραμονής σε μονάδες εντατικής νοσηλείας (72, 79), τη μεγαλύτερη διάρκεια του ύπνου (82), καθώς επίσης και τα χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, ενδοκοιλιακής αιμορραγίας και βατού αρτηριακού πόρου. Αναφέρεται μάλιστα ότι, όσο νωρίτερα πραγματοποιείται η χορήγηση της καφεΐνης στα πρόωρα νεογνά, τόσο περισσότερο μειώνεται ο κίνδυνος εμφάνισης αρνητικών επιδράσεων (79).

Σημειώνεται ότι, στην έρευνα των Lin και συν. (2022) πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ της καφεΐνης και της αμινοφυλλίνης και θεοφυλλίνης, όπου

διαπιστώθηκε ότι η καφεΐνη είναι πιο αποτελεσματική ως θεραπευτικό μέσο για τα πρόωρα νεογνά, καθώς παρουσιάζει χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης ταχυκαρδίας στα βρέφη. Αντιθέτως, στην έρευνα των Najafian και συν. (2019) δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά της χορήγησης καφεΐνης ή αμινοφυλλίνης και της μείωσης των περιστατικών άπνοιας στα πρόωρα νεογνά.

γ) Οι αρνητικές επιπτώσεις από τη χορήγηση καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά με άπνοια

Η χορήγηση της καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά για την αντιμετώπιση της άπνοιας δεν φαίνεται να συνδέεται με αρνητικές επιπτώσεις, σύμφωνα με τις επιστημονικές έρευνες που μελετήθηκαν (68, 69, 75, 77, 79, 81). Παρόλο που η προωρότητα συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας, αυτός δεν σχετίζεται με το αν έχει χορηγηθεί ή όχι καφεΐνη στο νεογνό (68, 69).

Ακόμη, η χορήγηση καφεΐνης δεν φαίνεται να συνδέεται με τον κίνδυνο πρόκλησης εγκεφαλικής βλάβης, νεκρωτικής εντεροκολίτιδας (68) και διαταραχής της ποιότητας του ύπνου (81).

δ) Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της χορήγησης καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά για την ανάπτυξη τους

Η χορήγηση καφεΐνης κατά την νεογνική ηλικία δεν φαίνεται να συνδέεται με τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων παρενεργειών καθώς τα βρέφη μεγαλώνουν (69, 70, 74). Ειδικότερα, καταγράφηκε ότι τα πρόωρα νεογνά ενώ παρουσιάζουν ένα αυξημένο ποσοστό κινδύνου εμφάνισης προβλημάτων κατά την ανάπτυξή τους (π.χ. κινητικά προβλήματα), παρόλα αυτά η χορήγηση της καφεΐνης για την αντιμετώπιση της άπνοιας δεν συνδέεται με τον συγκεκριμένο κίνδυνο (74). Επιπρόσθετα, η καφεΐνη ως διεγερτική ουσία που χορηγείται σε πρόωρα νεογνά δεν φαίνεται να επηρεάζει το κεντρικό νευρικό σύστημα του βρέφους ως προς την πιθανότητα εμφάνισης περιστατικών άπνοιας κατά την παιδική του ηλικία (70, 82), ή/ και την εκδήλωση προβλημάτων συμπεριφοράς και γνωστικών δυσλειτουργιών. Σημειώνεται επίσης ότι η καφεΐνη στη νεογνική ηλικία δεν συνδέεται με το ποσοστό θνησιμότητας έως την παιδική ηλικία (69).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6ο: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μέσα από την παρούσα ανασκόπηση διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα της χορήγησης της καφεΐνης ως θεραπευτικό μέσο για την αντιμετώπιση της άπνοιας σε πρόωρα νεογνά. Μέσα από τα ερευνητικά ερωτήματα που τέθηκαν έγινε προσπάθεια καταγραφής τόσο των θετικών όσο και πιθανών αρνητικών επιδράσεων της χορήγησης της καφεΐνης στη νεογνική ηλικία. Γενικότερα, παρατηρήθηκε ότι η καφεΐνη αποτελεί μία διεγερτική ουσία η οποία έχει θετική επίδραση στην αντιμετώπιση της άπνοιας σε πρόωρα νεογνά.

Τόσο στις κλινικές δοκιμές που περιλαμβάνονταν στις μελέτες της βιβλιογραφικής ανασκόπησης (51, 80, 81) όσο και σε ευρήματα επιστημονικών μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στο θεωρητικό μέρος, καταγράφηκε ότι η συνιστώμενη δόση χορήγησης καφεΐνης καθορίζεται από το βάρος του νεογνού και υπολογίζεται ως 20 mg/kg η πρώτη φόρτιση και από 5 mg/kg έως 10 mg/kg η ημερήσια συντήρηση ανάλογα με το εάν ανταπεξέρχεται ή όχι ο οργανισμός του βρέφους (35).

Το πρώτο ερευνητικό ερώτημα έχει ως στόχο να καταγραφούν οι θετικές επιδράσεις της χορήγησης καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά με άπνοια. Πρωτίστως, διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση της καφεΐνης πέρα από την μείωση των περιστατικών άπνοιας, συμβάλλει στη βελτίωση του κορεσμού από οξυγόνο. Τα αποτελέσματα των ερευνών έρχονται σε συνάφεια με την επιστημονική βιβλιογραφία, βάσει της οποίας μία από τις σημαντικότερες επιδράσεις της χορήγησης καφεΐνης στην ιατρική επιστήμη γενικά, είναι η βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας του ατόμου. Πιο συγκεκριμένα, οι θετικές επιδράσεις της καφεΐνης σχετίζονται με την βελτίωση της συμμόρφωσης των πνευμόνων και την αύξηση του αερισμού, τη βελτίωση της αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών, την αύξηση της κινητικότητας των μυών του διαφράγματος, καθώς και τη μείωση του κινδύνου εκδήλωσης φλεγμονής στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα (28).

Επιπρόσθετα, η χορήγηση της καφεΐνης στη νεογνική ηλικία συνδέεται και με τον μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (68, 74, 79). Η βρογχοπνευμονική δυσπλασία θεωρείται ως ένα από τα συνηθέστερα προβλήματα που μπορεί να παρουσιάσει ένα πρόωρο νεογνό (5). Τόσο μέσα από τις πρωτογενείς έρευνες που μελετήθηκαν στη βιβλιογραφική ανασκόπηση όσο και στο θεωρητικό μέρος,

καταγράφηκε ότι οι μεθυλξανθίνες αποτελούν ομάδα φαρμάκων που μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας, εξαιτίας του ότι περιέχουν βρογχοδιασταλτικές και διεγερτικές ουσίες. Μία από αυτές είναι και η καφεΐνη (22). Από την παρούσα ανασκόπηση διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας μειώνεται όσο νωρίτερα χορηγηθεί η καφεΐνη (δύο πρώτες ημέρες της ζωής τους) σε πρόωρα νεογνά με άπνοια (79).

Μία ακόμη θετική επίδραση της χορήγησης καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά είναι ότι συμβάλλει στην αύξηση του σωματικού τους βάρους (75). Κάτι τέτοιο βέβαια έρχεται σε αντίθεση με επιστημονικά δεδομένα σχετικά με τις συνθετικές επιδράσεις της καφεΐνης στην υγεία του ανθρώπου, όπου η καφεΐνη αποτελεί βοηθητικό παράγοντα για την απώλεια λίπους και τη μείωση του σωματικού βάρους (27). Σημειώνεται ότι στην παρούσα ανασκόπηση προέκυψαν και ευρήματα, βάσει των οποίων η χορήγηση της καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης, αυξάνει με χαμηλότερο ρυθμό το βάρος τους κατά τις πρώτες 10 ημέρες της ζωής τους (68). Με βάση τα παραπάνω θα μπορούσαμε να ισχυριστούμε ότι, η χορήγηση της καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά μπορεί να έχει διαφορετική επίδραση στο σωματικό τους βάρος με βάση διάφορους παράγοντες όπως, η χρονική στιγμή στην οποία χορηγείται ή/ και το βάρος γέννησης του βρέφους.

Στα οφέλη της χορήγησης καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά με άπνοια είναι ο μειωμένος κίνδυνος εμφάνισης ταχυκαρδίας (71). Τονίζεται μάλιστα ότι η χορήγηση καφεΐνης μπορεί να καταστεί πιο αποτελεσματική σε σύγκριση με την αμινοφυλλίνη και θεοφυλλίνη για την μείωση του κινδύνου ταχυκαρδίας σε πρόωρα νεογνά με άπνοια (78). Σε βιβλιογραφικό επίπεδο καταγράφηκε ότι, ο κίνδυνος εμφάνισης ταχυκαρδίας στη νεογνική ηλικία εξαρτάται από τη δόση της καφεΐνης που χορηγείται (42). Επομένως, προκειμένου η χορήγηση της καφεΐνης ως θεραπευτικό μέσο, να μην επιφέρει αρνητικές επιδράσεις όπως η εμφάνιση ταχυκαρδίας είναι απαραίτητο να ακολουθείται η συνιστώμενη δόση.

Επιπρόσθετα, η χορήγηση της καφεΐνης έχει συσχετιστεί με οφέλη όπως ο μειωμένος κίνδυνος εμφάνισης νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, ενδοκοιλιακής αιμορραγίας και διάνοιξη του αρτηριακού πόρου (79).

Τέλος, ως προς τις θετικές επιδράσεις της καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά, αναφέρονται και η συντομότερη παραμονή του βρέφους σε μονάδα νοσηλείας (72, 76, 79,

80). Σε βιβλιογραφικό επίπεδο, η χορήγηση της καφεΐνης έχει συνδεθεί με την μεγαλύτερη πιθανότητα επιτυχημένης αποσωλήνωσης, καθώς και στο μειωμένο κίνδυνο για τη διασωλήνωση του νεογνού (29, 30).

Σκοπός του δεύτερου ερευνητικού ερωτήματος ήταν να καταγραφούν οι αρνητικές επιδράσεις από τη χορήγηση καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά με άπνοια. Πρωτίστως αναφέρεται ότι, η προωρότητα συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών που μπορεί να επηρεάσουν τη βιωσιμότητα του βρέφους. Η βραδυκαρδία, η υποξαιμία και η θνησιμότητα, αποτελούν τις συνηθέστερες αρνητικές επιπτώσεις για ένα πρόωρο νεογνό (6).

Μέσα από την παρούσα ανασκόπηση, παρατηρήθηκε ότι οι αρνητικές επιπτώσεις της προωρότητας δεν σχετίζονται με τη χορήγηση καφεΐνης για την αντιμετώπιση της άπνοιας (68, 69), αντιθέτως συνδέονται με το γεγονός ότι το βρέφος έχει γεννηθεί πρόωρα και να παρουσιάζει διάφορες δυσκολίες, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται οι λοιμώξεις, ο ίκτερος, η αναπνευστική ανεπάρκεια, κ.λπ. (5).

Αναφέρεται επίσης ότι, η χορήγηση της καφεΐνης δεν φαίνεται να σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικής βλάβης (68), γεγονός το οποίο έχει καταγραφεί και στο θεωρητικό μέρος. Όπως ήδη αναφέρθηκε, ενώ δεν φαίνεται να υπάρχει κίνδυνος ανεπιθύμητων επιπλοκών από τη χορήγηση καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά, ωστόσο θα πρέπει η χορηγούμενη δόση να πληροί τα αποδεκτά όρια διαφορετικά ενέχουν κίνδυνοι όπως η ευερεθιστότητα, η εγκεφαλική αιμορραγία, η ταχυκαρδία, η υπεργλυκαιμία και η μεταβολική οξέωση (43).

Σε επόμενα στάδια της ζωής του βρέφους και συγκεκριμένα έως και την παιδική του ηλικία, διαπιστώθηκε ότι δεν υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών εξαιτίας της χορήγησης καφεΐνης για την αντιμετώπιση της άπνοιας στην νεογνική ηλικία (69, 70, 74). Μέσα από την παρούσα ανασκόπηση καταγράφηκε ότι τα παιδιά που είχαν λάβει καφεΐνη στην νεογνική ηλικία, δεν αντιμετώπιζαν προβλήματα ως προς την ανάπτυξη τους, τις γνωστικές τους ικανότητες, αλλά και την ποιότητα του ύπνου (69, 70, 82). Αντιθέτως, στο θεωρητικό μέρος καταγράφηκε ότι τα παιδιά στα οποία είχε χορηγηθεί καφεΐνη στην νεογνική τους ηλικία για την αντιμετώπιση της άπνοιας προωρότητας, παρουσίασαν βελτιωμένο συντονισμό της λεπτής κινητικότητας, καθώς και καλύτερη οπτική ανάπτυξη και αντίληψη σε σχέση με πρόωρα νεογνά στα οποία δεν χορηγήθηκε καφεΐνη (64).

Αντίστοιχα, παρατηρήθηκε ότι η θνησιμότητα από την νεογνική έως την παιδική ηλικία δεν συνδέεται με τη χορήγηση καφεΐνης για την αντιμετώπιση της άπνοιας στα πρόωρα νεογνά (69, 70, 82).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7ο: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

7.1 Συμπεράσματα

Το γεγονός ότι τα πρόωρα νεογνά δεν έχουν αναπτύξει πλήρως την λειτουργία των οργάνων τους, έχει ως αποτέλεσμα να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών μετά τη γέννησή τους. Λαμβάνοντας υπόψη την επικινδυνότητα ενός πρόωρου τοκετού καθώς και του αξιοσημείωτου ποσοστού πρόωρων νεογνών (1 στα 10 βρέφη), θεωρήθηκε σκόπιμο να μελετηθεί ένα ζήτημα που σχετίζεται με την προωρότητα. Η άπνοια των πρόωρων νεογνών θεωρείται μία από τις συχνότερα εμφανιζόμενες διαγνώσεις σε μονάδες εντατικής νοσηλείας των νεογνών. Σε ερευνητικό επίπεδο δεν υπάρχει επαρκής αριθμός μελετών σχετικά με τις αρνητικές επιπτώσεις της άπνοιας σε πρόωρα νεογνά.

Μία από τις ουσίες που έχει καταγραφεί ότι λειτουργούν επιδραστικά στην αντιμετώπιση της άπνοιας είναι η καφεΐνη. Γενικότερα, η καφεΐνη χρησιμοποιείται συχνά ως θεραπευτικό μέσο στην ιατρική επιστήμη για διάφορους λόγους. Μεταξύ των θετικών επιδράσεών της στον ανθρώπινο οργανισμό περιλαμβάνονται η θεραπεία του ημικρανικού επεισοδίου, η συμβολή της στην απώλεια λίπους και σωματικού βάρους, η αύξηση του αερισμού και η μείωση του κινδύνου εμφάνισης φλεγμονών στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα. Για την αντιμετώπιση της άπνοιας προωρότητας, η καφεΐνη έχει ως αποτέλεσμα το χαμηλότερο κίνδυνο διασωλήνωσης του νεογνού, την υψηλότερη πιθανότητα επιτυχημένης αποσωλήνωσης σε περίπτωση που το πρόωρο νεογνό διασωληνωθεί, καθώς επίσης και τη μειωμένη πιθανότητα διάγνωσης εγκεφαλικής παράλυσης. Ακόμη, η χορήγηση καφεΐνης στη νεογνική ηλικία συμβάλλει στην αυξημένη γνωστική λειτουργία κατά τα πρώτα δύο αίτηση της ζωής του βρέφους και στην βελτιωμένη αναπνευστική λειτουργία κατά την παιδική του ηλικία.

Σκοπός της διπλωματικής εργασίας ήταν η βιβλιογραφική επισκόπηση πρωτογενών ερευνών για την καταγραφή της αποτελεσματικότητας της καφεΐνης ως θεραπευτικού μέσου για την αντιμετώπιση της άπνοιας σε πρόωρα νεογνά. Για τη συγκέντρωση δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν εμπειρικές έρευνες των δύο τελευταίων δεκαετιών. Συνολικά αξιοποιήθηκαν 16 άρθρα που έχουν δημοσιευτεί σε ηλεκτρονικά επιστημονικά

περιοδικά. Για την επίτευξη του σκοπού της έρευνας δημιουργήθηκαν δύο ερευνητικά ερωτήματα.

Στόχος του πρώτου ερευνητικού ερωτήματος ήταν να καταγραφούν οι θετικές επιδράσεις από τη χορήγηση καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά με άπνοια. Διαπιστώθηκε ότι, η καφεΐνη επιδρά θετικά στην αντιμετώπιση προωρότητας ενώ επίσης συνδέεται με επιπλέον οφέλη για το νεογνό. Μεταξύ των σημαντικότερο θετικών επιδράσεων της καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά περιλαμβάνονται η μείωση του κινδύνου εμφάνισης βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας, η αύξηση του οξυγόνου, η υψηλότερη πιθανότητα αποσωλήνωσης του νεογνού, η μεγαλύτερη διάρκεια ύπνου, καθώς επίσης και ο μειωμένος κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων παρενεργειών, όπως η ενδοκοιλιακή αιμορραγία και η νεκρωτική εντεροκολίτιδα. Αναφέρεται ότι, καταγράφηκαν μελέτες στις οποίες η χορήγηση της καφεΐνης μπορεί να καταστεί πιο αποτελεσματική συγκριτικά με την αμινοφυλλίνη και θεοφυλλίνη για την αντιμετώπιση της άπνοιας των πρόωρων νεογνών, ενώ ως προς το χρονικό διάστημα χορήγησής της, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι όσο νωρίτερα πραγματοποιηθεί μετά τον τοκετό τόσο πιο αποτελεσματική μπορεί να καταστεί.

Στο δεύτερο ερευνητικό ερώτημα καταγράφηκαν τυχόν αρνητικές επιδράσεις από τη χορήγηση καφεΐνης για την αντιμετώπιση της προωρότητας. Παρατηρήθηκε ότι, η χορήγηση καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά δεν συνδέεται με αρνητικές επιπτώσεις για την υγεία τους, εφόσον βέβαια χορηγείται με τις συνιστώμενες οδηγίες. Αξίζει βέβαια να αναφερθεί ότι, η προωρότητα αποτελεί από μόνη της μία κατάσταση η οποία ενέχει κινδύνους για την εμφάνιση επιπλοκών ακόμη και για την επιβίωση του νεογνού. Ενδεικτικά αναφέρονται ο κίνδυνος πρόκλησης εγκεφαλικής βλάβης και η διαταραχή της ποιότητας του ύπνου. Επισημαίνεται ότι, η χορήγηση της καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά δεν φαίνεται να επιδρά αρνητικά και κατά την ανάπτυξή τους. Στις μελέτες που αξιοποιήθηκαν και περιλάμβαναν παιδιά που βρίσκονται στην πρώιμη παιδική ηλικία, διαπιστώθηκε ότι αν και η καφεΐνη λειτουργεί ως διεγερτικό θεραπευτικό μέσο, ωστόσο δεν επηρεάζει το νευρικό σύστημα και άρα δεν συνδέεται με τον κίνδυνο εμφάνισης άπνοιας κατά την παιδική ηλικία, καθώς επίσης και με τον κίνδυνο ανάπτυξης γνωστικών δυσλειτουργιών.

Συνοψίζοντας, από την παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση της καφεΐνης έχει διεγερτική επίδραση ως προς την αντιμετώπιση της άπνοιας σε πρόωρα νεογνά. Επιπλέον, δεν φαίνεται να δημιουργούνται ανεπιθύμητες παρενέργειες στο βρέφος, ούτε ως προς την ανάπτυξη του παιδιού. Παρόλα αυτά είναι σημαντικό να

ακολουθούνται οι προτεινόμενες οδηγίες για τη δόση και επιθυμητό χρονικό διάστημα χορήγησης, έτσι ώστε να μην υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών στην ανάπτυξη του παιδιού.

Όσον αφορά τους περιορισμούς της παρούσας μελέτης ανασκόπησης, σημειώνεται ότι δεν προέκυψαν σημαντικά εμπόδια που θα μπορούσαν να θέσουν σε κίνδυνο την ολοκλήρωση της μελέτης. Παρόλα αυτά είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι μέσα από την παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε κριτική αξιολόγηση σχετικά με την αποτελεσματικότητα της καφεΐνης ως θεραπευτικό μέσο για την αντιμετώπιση της άπνοιας σε πρόωρα νεογνά και όχι η εξαγωγή ευρημάτων που θα μπορούσαν να γενικευτούν στον πληθυσμό.

7.2 Προτάσεις για μελλοντική έρευνα

Ολοκληρώνοντας την παρούσα διπλωματική εργασία, θεωρείται σκόπιμο να δοθούν ορισμένες κατευθύνσεις για περαιτέρω έρευνα. Από τα ευρήματα των πρωτογενών μελετών που αξιοποιήθηκαν, διαπιστώθηκε μεν ότι η χορήγηση καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά δεν συνδέεται με αρνητικές επιπτώσεις για την υγεία τους, ωστόσο θα πρέπει να τηρούνται οι συνιστώμενες δόσεις. Τα ευρήματα της μελέτης θα μπορούσαν να αποτελέσουν μέρος της κλινικής πρακτικής για την θετική επίδραση της καφεΐνης στην αντιμετώπιση της άπνοιας σε πρόωρα νεογνά.

Επιπρόσθετα, σε ερευνητικό επίπεδο θεωρείται αναγκαίο να διεξάγονται συνεχώς έρευνες ώστε να διαπιστώνεται η αποτελεσματικότητα της χορήγησης καφεΐνης ως θεραπευτικό μέσο σε πρόωρα νεογνά. Ειδικότερα, όπως παρατηρήθηκε και από τις έρευνες που μελετήθηκαν, υπήρχαν κριτήρια αποκλεισμού των νεογνών ή/και παιδιών από τα οποία συλλέχθηκαν δεδομένα, όπως για παράδειγμα το βάρος και η ηλικία κύησης, τα γεγονότα εάν έχει χορηγηθεί η καφεΐνη μετά τον πρόωρο τοκετό, κ.α. Θα μπορούσε λοιπόν να διεξαχθεί μία έρευνα με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος, μέσω της οποίας θα μπορούσε να διερευνηθεί η συμβολή της καφεΐνης στην αντιμετώπιση της άπνοιας για τα βρέφη, ανεξάρτητα από την ηλικία της κύησης, το βάρος γέννησης και τη χορηγηθείσα δόση.

Ακόμη, θα μπορούσε να διεξαχθεί μία έρευνα σε παιδιά πρώιμης ηλικίας, τα οποία έχουν λάβει διαφορετικού είδους διεγερτική ουσία για την αντιμετώπιση της άπνοιας προωρότητας, προκειμένου να διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητα της ως προς την ανάπτυξη του παιδιού.

Τέλος, προτείνεται η διεξαγωγή μιας έρευνας για παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας, καθώς στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση προέκυψαν ευρήματα σχετικά με τις επιδράσεις της καφεΐνης σε πρόωρα νεογνά, έως και την πρώιμη παιδική τους ηλικία.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hillman NH, Kallapur SG, Jobe AH. Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life. *Clin Perinatol*. 2012 Dec;39(4):769–83.
2. Walani SR. Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 Jul;150(1):31–3.
3. Delnord M, Zeitlin J. Epidemiology of late preterm and early term births - An international perspective. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019 Feb;24(1):3–10.
4. Tabrizi R, Saneei P, Lankarani KB, Akbari M, Kolahdooz F, Esmailzadeh A, et al. The effects of caffeine intake on weight loss: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(16):2688–96.
5. Born too soon: decade of action on preterm birth [Internet]. World Health Organization; 2023 [cited 2024 Jan 11]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240073890>
6. Eichenwald EC, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Apnea of Prematurity. *Pediatrics* [Internet]. 2016 Jan;137(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-3757>
7. Γκιώκα Ε, Κουτάκη Δ, Κοτρογιάννη Π, Χριστόπουλος Ε, Περρέα ΔΝ, Περγιαλιώτης Β. Η επίδραση της θεραπείας με καφεΐνη για την άπνοια της προωρότητας στις νευρικές και τις γνωσιακές λειτουργίες. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*. 2016;33(5): 610-617.
8. Arora P. Pathogenesis and management of apnea of prematurity: A brief overview. *J Neonatal Biol* [Internet]. 2012;01(02). Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/pathogenesis-and-management-of-apnea-of-prematurity-a-brief-overview-2167-0897.1000e104.php?aid=6296>
9. Bautista TG, Pitts TE, Pilowsky PM, Morris KF. The brainstem respiratory network. In: *Neuronal Networks in Brain Function, CNS Disorders, and Therapeutics*. Elsevier; 2014. p. 235–45.
10. Erickson G, Dobson NR, Hunt CE. Immature control of breathing and apnea of prematurity: the known and unknown. *J Perinatol*. 2021 Sep;41(9):2111–23.
11. Kondamudi NP, Krata L, Wilt AS. Infant Apnea. In: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2023.

12. Varisco G, Peng Z, Kommers D, Zhan Z, Cottaar W, Andriessen P, et al. Central apnea detection in premature infants using machine learning. *Comput Methods Programs Biomed.* 2022 Nov;226:107155.
13. Travers CP, Abman SH, Carlo WA. Control of Breathing in Preterm Infants. *Neonatal ICU and Beyond. Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Jun 15;197(12):1518–20.
14. Williamson M, Poorun R, Hartley C. Apnoea of Prematurity and Neurodevelopmental Outcomes: Current Understanding and Future Prospects for Research. *Front Pediatr.* 2021 Oct 25;9:755677.
15. Guyenet PG, Stornetta RL, Bayliss DA. Central respiratory chemoreception. *J Comp Neurol.* 2010 Oct 1;518(19):3883–906.
16. Bonham AC. Neurotransmitters in the CNS control of breathing. *Respir Physiol.* 1995 Sep;101(3):219–30.
17. Sanchez-Esteban J. Mechanical forces in fetal lung development: opportunities for translational research. *Front Pediatr.* 2013 Dec 25;1:51.
18. MacLean JE, Fitzgerald DA, Waters KA. Developmental changes in sleep and breathing across infancy and childhood. *Paediatr Respir Rev.* 2015 Sep;16(4):276–84.
19. Zhao J, Gonzalez F, Mu D. Apnea of prematurity: from cause to treatment. *Eur J Pediatr.* 2011 Sep;170(9):1097–105.
20. Poblano A, Marquez A, Hernandez G. Apnea in infants. *Indian J Pediatr.* 2006 Dec;73(12):1085–8.
21. Dassios T, Vervenioti A, Dimitriou G. Respiratory muscle function in the newborn: a narrative review. *Pediatr Res.* 2022 Mar;91(4):795–803.
22. Gottwalt B, Tadi P. Methylxanthines. In: *StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2023.*
23. Sawynok J. Pharmacological rationale for the clinical use of caffeine. *Drugs.* 1995 Jan;49(1):37–50.
24. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Mar 14;(3):CD009281.
25. Nowaczewska M, Wiciński M, Kaźmierczak W. The Ambiguous Role of Caffeine in Migraine Headache: From Trigger to Treatment. *Nutrients [Internet].* 2020 Jul 28;12(8). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12082259>
26. Herman A, Herman AP. Caffeine's mechanisms of action and its cosmetic use. *Skin Pharmacol Physiol.* 2013;26(1):8–14.
27. Dobson NR, Patel RM. The Role of Caffeine in Noninvasive Respiratory Support.

- Clin Perinatol. 2016 Dec;43(4):773–82.
28. Kumar VHS, Lipshultz SE. Caffeine and Clinical Outcomes in Premature Neonates. *Children* [Internet]. 2019 Oct 24;6(11). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/children6110118>
 29. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2007 Nov 8;357(19):1893–902.
 30. Moschino L, Zivanovic S, Hartley C, Trevisanuto D, Baraldi E, Roehr CC. Caffeine in preterm infants: where are we in 2020? *ERJ Open Res* [Internet]. 2020 Jan;6(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00330-2019>
 31. Ribeiro JA, Sebastião AM. Caffeine and adenosine. *J Alzheimers Dis*. 2010;20 Suppl 1:S3–15.
 32. Cappelletti S, Piacentino D, Sani G, Aromatario M. Caffeine: cognitive and physical performance enhancer or psychoactive drug? *Curr Neuropharmacol*. 2015 Jan;13(1):71–88.
 33. Kelly MP. Does phosphodiesterase 11A (PDE11A) hold promise as a future therapeutic target? *Curr Pharm Des*. 2015;21(3):389–416.
 34. Daly JW. Alkylxanthines as research tools. *J Auton Nerv Syst*. 2000 Jul 3;81(1-3):44–52.
 35. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, Hallman M, Klebermass-Schrehof K, Ozek E, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology*. 2023 Feb 15;120(1):3–23.
 36. Eichenwald EC. National and international guidelines for neonatal caffeine use: Are they evidenced-based? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020 Dec;25(6):101177.
 37. Aranda JV, Gorman W, Bergsteinsson H, Gunn T. Efficacy of caffeine in treatment of apnea in the low-birth-weight infant. *J Pediatr*. 1977 Mar;90(3):467–72.
 38. Sugino M, Kuboi T, Noguchi Y, Nishioka K, Tadatomo Y, Kawaguchi N, et al. Serum caffeine concentrations in preterm infants: a retrospective study. *Sci Rep*. 2023 Jun 26;13(1):10305.
 39. Aranda JV, Beharry KD. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and metabolism of caffeine in newborns. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020 Dec;25(6):101183.
 40. Steer PA, Flenady VJ, Shearman A, Lee TC, Tudehope DI, Charles BG. Periextubation caffeine in preterm neonates: a randomized dose response trial. *J Paediatr Child Health*. 2003 Sep-Oct;39(7):511–5.

41. 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 Dec 24;2018:9061234.
42. Chavez L, Bancalari E. Caffeine: Some of the Evidence behind Its Use and Abuse in the Preterm Infant. *Neonatology.* 2022 Jun 10;119(4):428–32.
43. Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan AE, Nour I. Caffeine therapy in preterm infants. *World J Clin Pediatr.* 2015 Nov 8;4(4):81–93.
44. Natarajan G, Botica ML, Thomas R, Aranda JV. Therapeutic drug monitoring for caffeine in preterm neonates: an unnecessary exercise? *Pediatrics.* 2007 May;119(5):936–40.
45. Long JY, Hu YH, Xia Y, Du FF, Dai HR, Tian M, et al. Therapeutic drug monitoring of caffeine and its primary metabolites in plasma using LC-ESI-MS/MS for apnea of prematurity treatment: Evaluation of ultrapure water as a surrogate matrix. *Biomed Chromatogr.* 2022 Nov;36(11):e5462.
46. Barnes PJ. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Oct 15;188(8):901–6.
47. Morfin Maciel BM, Castillo Morfin BM. [Theophylline, a new look to an old drug]. *Rev Alerg Mex.* 2010 Jul-Aug;57(4):112–22.
48. Pacifici GM. Clinical pharmacology of theophylline in preterm infants: effects, metabolism and pharmacokinetics. *Curr Pediatr Rev.* 2014;10(4):297–303.
49. Zafar Gondal A, Zulfiqar H. Aminophylline. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
50. Zulqarnain A, Hussain M, Suleri KM, Ch ZA. Comparison of Caffeine versus Theophylline for apnea of prematurity. *Pak J Med Sci Q.* 2019 Jan-Feb;35(1):113–6.
51. Zhang CY, Liu DJ, Hua SD, Guo S, Li XY, Zhang B, et al. Caffeine versus aminophylline in combination with oxygen therapy for apnea of prematurity: A retrospective cohort study. *Exp Ther Med.* 2020 Nov;20(5):46.
52. Kandasamy J, Carlo WA. Pharmacologic Therapies IV. In: *Assisted Ventilation of the Neonate.* Elsevier; 2017. p. 366–79.e5.
53. Mesner O, Di Fiore JM, Martin RJ. Neonatal Respiratory Control and Apnea of Prematurity. In: *The Newborn Lung.* Elsevier; 2008. p. 449–60.
54. Nursing guidelines : Surfactant Administration in the NICU [Internet]. [cited 2024 Feb 13]. Available from: https://www.rch.org.au/rhcpg/hospital_clinical_guideline_index/Surfactant_Administration_in_the_NICU/

55. Polin RA, Carlo WA, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics*. 2014 Jan;133(1):156–63.
56. Verder H, Agertoft L, Albertsen P, Christensen NC, Curstedt T, Ebbesen F, et al. [Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure. A pilot study]. *Ugeskr Laeger*. 1992 Jul 27;154(31):2136–9.
57. Millar D, Kirpalani H. Benefits of non invasive ventilation. *Indian Pediatr*. 2004 Oct;41(10):1008–17.
58. Pantalitschka T, Sievers J, Urschitz MS, Herberts T, Reher C, Poets CF. Randomised crossover trial of four nasal respiratory support systems for apnoea of prematurity in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009 Jul;94(4):F245–8.
59. Apnea of Prematurity Treatment & Management [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 13]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/974971-treatment?form=fpf>
60. Dargaville PA, Gerber A, Johansson S, De Paoli AG, Kamlin COF, Orsini F, et al. Incidence and Outcome of CPAP Failure in Preterm Infants. *Pediatrics* [Internet]. 2016 Jul;138(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-3985>
61. Campbell-Yeo ML, Disher TC, Benoit BL, Johnston CC. Understanding kangaroo care and its benefits to preterm infants. *Pediatric Health Med Ther*. 2015 Mar 18;6:15–32.
62. Marcus CL, Meltzer LJ, Roberts RS, Traylor J, Dix J, D'ilario J, et al. Long-Term Effects of Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity on Sleep at School Age. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2024 Feb 12]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201406-1092OC>
63. Cheong JLY, Doyle LW. Childhood respiratory outcomes after neonatal caffeine therapy. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Feb 12];25(6). Available from: <http://www.sfnjournal.com/article/S1744165X20300834/abstract>
64. Website [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-4047>
65. Alasuutari P. The rise and relevance of qualitative research. *International Journal of Social Research Methodology*: 2009: 1-17.
66. Saunders M, Lewis P, Thornhill A. *Research methods for business students* (7th ed.). 2016. England: Pearson Education Limited.
67. Bryman A. *Μέθοδοι κοινωνικής έρευνας*. 2016. Αθήνα: Gutenberg.

68. Schmidt B, Roberts R, Davis P, Doyle L, Barrington K, Ohlsson A, Solimano A, & Tin W. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006; 354:2112-2121. DOI: 10.1056/NEJMoa054065
69. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA*. 2012; 307(3):275–282. doi:10.1001/jama.2011.2024
70. Marcus CL, Meltzer LJ, Roberts RS, Traylor J, Dix J, D'Ilario J, Asztalos E, Opie G, Doyle LW, Biggs SN, Nixon GM, Narang I, Bhattacharjee R, Davey M, Horne RS, Cheshire M, Gibbons J, Costantini L, Bradford R, Schmidt B; Caffeine for Apnea of Prematurity-Sleep Study. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity on sleep at school age. *Am J Respir Crit Care Med*; 190(7):791-9. doi: 10.1164/rccm.201406-1092OC. PMID: 25171195; PMCID: PMC4299611
71. Armanian AM, Iranpour R, Faghihian E, Salehimehr N. Caffeine Administration to Prevent Apnea in Very Premature Infants. *Pediatr Neonatol*. 2016; 57(5):408-412. doi: 10.1016/j.pedneo.2015.10.007. Epub 2016 Jan 28. PMID: 26976495.
72. Faramarzi F, Shiran M, Rafati M, Farhadi R, Salehifar E, Nakhshab M. The efficacy and safety of two different doses of caffeine in respiratory function of preterm infants. *Caspian J Intern Med*. 2018; 9(1):46-53. doi: 10.22088/cjim.9.1.46.
73. Najafian, B., Asadollahi, F., Shohrati, M. Comparing the Efficacy of Aminophylline and Caffeine in Treatment of Apnea of Prematurity; A Randomized Clinical Trial. *Canon Journal of Medicine*, 2019; 1(2): 55-60. doi: 10.30477/cjm.2019.87296
74. Zhao D, Lijun L, Xia W, Pu Y, Junwen Z. Caffeine citrate improves outcomes of apnea of prematurity based on gestational ages. *Research Square*; 2019. DOI: 10.21203/rs.2.12945/v1.
75. Du L, Tong X, Chen C, Gao X, Gagnatelli A, Li J, Santoro D, Nicolardi S, Fabbri L; Peyona Chinese Study Group. Caffeine Citrate for Apnea of Prematurity: A Prospective, Open-Label, Single-Arm Study in Chinese Neonates. *Front Pediatr*. 2020; 8:76. doi: 10.3389/fped.2020.00076.
76. Liu S, Zhang X, Liu Y, Yuan X, Yang L, Zhang R, Zhang X, Wang X, Xu F, Zhu C. Early application of caffeine improves white matter development in very preterm infants. *Respir Physiol Neurobiol*. 2020; 281:103495. doi: 10.1016/j.resp.2020.103495.
77. Nagasato A, Kuramitsu T, Nakamura M, Kamimura H. Efficacy and Safety of Caffeine for Preterm Infants with Apnea According to Birth Weight. *Jpn J Pharm*

Health Care Sci. 2021; 47(7): 372-379. doi: <https://doi.org/10.5649/jjphcs.47.372>

78. Lin YC, Tan YL, Yen TA, Chen CY, Tsao PN, Chou HC. Specific Premature Groups Have Better Benefits When Treating Apnea With Caffeine Than Aminophylline/Theophylline. *Front Pediatr.* 2022; 10:817624. doi: 10.3389/fped.2022.817624.
79. Sajjadian N, Taheri PA, Jabbari M. Is Early Preventive Caffeine Safe and Effective in Premature Neonates? A Clinical Trial. *Int J Pediatr.* 2022; 2022:8701598. doi: 10.1155/2022/8701598.
80. Seppä-Moilanen M, Andersson S, Kirjavainen T. Caffeine is a respiratory stimulant without effect on sleep in the short-term in late-preterm infants. *Pediatr Res.* 2022; 92(3):776-782. doi: 10.1038/s41390-021-01794-y.
81. Oliphant EA, McKinlay CJ, McNamara D, Cavadino A, Alsweiler JM. Caffeine to prevent intermittent hypoxaemia in late preterm infants: randomised controlled dosage trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2023; 108(2):106-113. doi: 10.1136/archdischild-2022-324010.
82. Nunes de Oliveira AC, Leao APCDC, Goulart AL, de Oliveira AC, D'Almeida V. Late effects of caffeine use on sleep of infants born prematurely. *Rev Paul Pediatr.* 2023; 42:e2022224. doi: 10.1590/1984-0462/2024/42/2022224.