

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12), министерот за здравство донесе

**У П А Т С Т В О**  
**ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ**  
**ПРИ МЕДИЦИНСКОТО ЗГРИЖУВАЊЕ НА АПНЕЈА И БРАДИКАРДИЈА ВО**  
**НЕОНАТОЛОГИЈАТА**

**Член 1**

Со ова упатство се пропишува медицинското згрижување на апнеја и брадикардија во неонатологијата.

**Член 2**

Начинот на медицинското згрижување на апнеја и брадикардија во неонатологијата е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

**Член 3**

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинско згрижување на апнеја и брадикардија во неонатологијата по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на медицинското згрижување на апнеја и брадикардија во неонатологијата, при што истото од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

**Член 4**

Со денот на влегувањето во сила на ова упатство престанува да важи Упатството за начинот на вршење на здравствената дејност која се однесува на третманот на апнеа и брадикардија кај новородено дете („Службен весник на Република Македонија“ бр. 168/10).

**Член 5**

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 07-6542/2

07 ноември 2012 година

Скопје

**МИНИСТЕР**

**Никола Тодоров**

---

## АПНЕЈА И БРАДИКАРДИЈА<sup>1</sup>

- Вовед
- Зачестеност и фактори на ризик
- Последици од состојбата
- Дијагноза
- Интервенции
- Поврзани извори
- Референци

### ВОВЕД

Кратки паузи во дишењето (пет до десет секунди) се вообичаена појава, особено кај недоносените новороденчиња, и кога се менуваат во регуларни интервали со обиди за дишење, таков тип дишење се нарекува периодично дишење. Кај некои новороденчиња паузите се продолжени, а брзиот пад на кислородните резерви води до хипоксемија и рефлексна вагална брадикардија (1). Одолжена апнеја кај новороденчето се дефинира како пауза во дишењето од 20 или повеќе секунди или пократка пауза придружена со брадикардија или со хипоксемија(2). Кога апнејата е поврзана со недостиг од дишни движења, се дефинира како централна апнеја, а доколку дишните движења продолжат, но без проток на воздух, се дефинираат како опструктивна апнеја. Најчести се мешаните апнеи со иницијална централна апнеја придружена со опструктивни напори (1).

### ЗАЧЕСТЕНОСТ И ФАКТОРИ НА РИЗИК

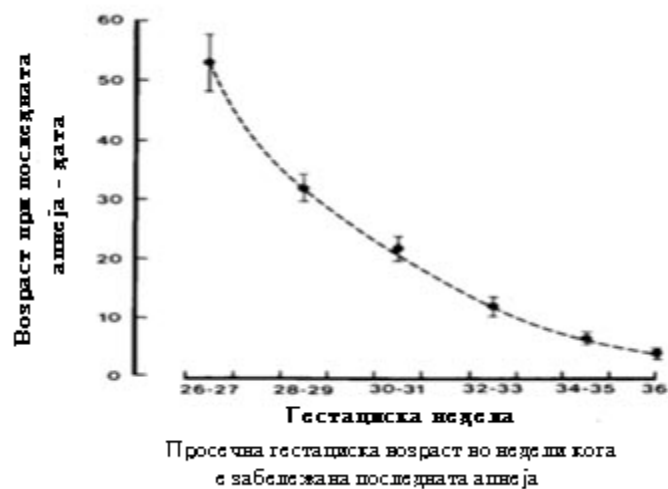
Рекурентна одолжена апнеја и брадикардија се јавуваат кај најголем број новороденчиња родени пред 30. гестациска недела (г.н.), кај речиси една половина од тие што се родени во 30-32. г.н., кај само 10 проценти од тие што се родени во 34-36. г.н. и ретко кај доносени новородени деца (1-3). Специфичната причина за оваа појава не е јасна, иако е документирана асоцијацијата на незрелоста на мозочното стебло со појавата на апнеи (4), и, исто така, кај недоносените новороденчиња што имаат апнеи, тие речиси секогаш престануваат при достигнување на терминската возраст (табела број 1 и слика број 1).

**Табела број 1. Зачестеност на апнеја во зависност од гестациската старост**

Гестациска возраст	Зачестеност на апнеја
<30	80 %
30-31	50 %
32-33	14 %
34-35	7 %

<sup>1</sup> Клиничките упатства во Royal Prince Alfred Hospital се развиени како дел на мултидисциплинарните напори на Комитетот за развој на упатства во неонаталната грижа наречен GRIP (Getting research into Practice), кој ги користи најновите информации во литературата (Cochrane Library, CENTRAL Library, MEDLINE, PREMEDLINE и други) за да се синтетизираат препораките базирани на докази во неонаталната грижа. Структурата на сите упатства е стандардна, со презентирање на клучни точки кои вклучуваат ниво на доказ (ннд) и користена литература, како составен дел на препораките за нега и терапија на новородените деца.

Слика број 1: Ден на последната апнеја во зависност од гестациската возраст



Иако незрелоста е главен фактор, за појава на апнеја можат да придонесат и други штетни фактори. Препознавањето на кој било предизвикувачки фактор е важно бидејќи може да биде индициран специфичен третман (како на пример, антибиотици за инфекција).

#### Состојби што предизвикуваат или нагласуваат апнеја

- Хипоксемија
- Нарушувања на централниот нервен систем
  - Асфиксија
  - Интракранијална хеморагија
  - Конвулзии
  - Депресија предизвикана од лекови
  - Малформации
- Системски болести
  - Инфекција
  - Шок (на пр. некротичен ентероколит - НЕК)
  - Срцева слабост (на пр. перзистентен ductus arteriosus - ПДА)
- Нарушувања на метаболизмот
  - Хипогликемија
  - Хипонатремија
  - Хипокалцемија
  - Вродена грешка
- Нарушување на температурата
  - Хипертермија или хипотермија
- Анатомско стеснување на дишните патишта
  - Хоанална атрезија
  - Микрогнатија
  - Макроглосија
  - Трахеомалација

## ПОСЛЕДИЦИ ОД СОСТОЈБАТА

Ако е одолжена, апнејата може да доведе до хипоксемија и рефлексна брадикардија, кои може да бараат активна реанимација. Овие епизоди можат да бидат штетни за мозокот во развој или да предизвикаат дисфункција на цревата или на другите органи. Студиите за следење покажале дека рекурентната апнеја не е независен претскажувач за доцниот абнормален невролошки развој. Честите епизоди можат да бидат придружени со респираторна слабост со тежина што бара интубација и употреба на интермитентна позитивна притисочна вентилација (ИППВ).

Главната грижа за родителите е дали нивното дете ќе има апнеја дома и дали може да умре од синдром на ненадејна доенечка смрт (Sudden Infant Death Syndrome - SIDS). Епидемиолошките студии покажуваат дека недоносените новороденчиња се под зголемен ризик за SIDS, кој не е поврзан со апнејата поради предвременото раѓање. Сепак, штетните влијанија, како инфекција од респираторен синцицијален вирус или пертусис можат да предизвикаат повторување на апнеите во првите неколку месеци по отпуштање на детето дома. Полиграфските студии при отпуштањето од неонаталните единици не предвидуваат евентуално идно појавување на SIDS (6-7).

## ДИЈАГНОЗА

Вообичаено се набљудува дишењето и срцевата акција кај новороденчиња родени пред 34. г.н. (или позрели новороденчиња, кои се многу болни), за да се открие апнеја/брадикардија. Во болницата Royal Prince Alfred Hospital (Sydney - RPAH) сестринскиот персонал ги степенува апнеите и води листа.

*Степен 1* = Апнеја > 15-20 секунди и/или брадикардија и/или цијаноза поврзани со прекинување на ефективните дишни напори, кои брзо реагираат на стимулација.

*Степен 2* = Како претходната состојба, или подолготрајни апнеи, кои реагираат бавно на стимулација или имаат потреба од реанимација со балон и со маска. Ако се смета за неопходно дефинирање на типот на апнеја (централна или опструктивна), може да се користи повеќеканално полиграфско снимање, иако типот на апнејата често може да се определи и со внимателна клиничка опсервација.

## ИНТЕРВЕНЦИИ

Третманот вклучува корекција на кој било од тригерирачките фактори и соодветно следење на дишните движења (аларм за импеданса апнеја) и срцевата акција. Ако меѓу апнеите оксигенацијата е несоодветна (сатурацијата со кислород -  $\text{SaO}_2 < 85\%$ ), тогаш дури и мал пораст на собниот кислород (на пр. 23-25%) може да ја намали тежината на апнејата. Мора да се одбегнува хипероксија затоа што белите дробови се релативно нормални и овие незрели новороденчиња се со ризик од ретинопатија (8).

- **Кинестетичка стимулација**

Неодамнешна мала вкрстена студија кај 10 недоносени новородени деца покажала намалување во кратките паузи во дишењето и во времетраењето на десатурациите (9). Ова не го менува заклучокот на прегледот публикуван во библиотеката Cochrane каде што е покажано дека нема корист од овој метод во споредба со метилксантините и дека оваа стимулација не може да се препорачува за превенција на апнеја (10).

- **Поставување (позиционирање)**

Има помалку апнеи кога децата се поставуваат во положба на стомак отколку на грб (11). Една рандомизирана студија покажала дека поставувањето на недоносено дете на стомак не ја намалува стапката на апнеја кога ќе се спореди со спиење на една страна (12).

- **Континуиран позитивен притисок во дишните патишта**

Континуираниот позитивен притисок (Continuous positive airways pressure) (CPAP, 4-6 cm H<sub>2</sub>O) преку носните продолженија вообичаено ја намалува тежината на апнеите (13). Вентилација со интермитентен позитивен притисок преку носот (NIPPV) е поефективен начин отколку назалниот континуиран позитивен притисок во дишните патишта (NCPAP) (14). Кратките биназални продолженија се поефективни отколку едностраните продолженија за NCPAP (15). Објавени се само краткорочни резултати.

- **Л-карнитин (L-carnitine)**

Една рандомизирана контролирана студија објавила дека нема ефект врз апнејата со додавање Л-карнитин (15).

- **Креатин**

Една рандомизирана контролирана студија покажала дека нема ефект врз стапката на апнеи со додавање креатинин (17).

- **Трансфузија на крв**

Не е покажано дека оваа мерка е ефективна во намалувањето апнеја кај анемични новороденчиња (18).

- **Доксапрам (Doxapram)**

Доксапрамот е ефективен исто како и метилксантините во превенција од апнеја. Но, има грижи во врска со несаканите ефекти на доксапрамот и нема долгорочни резултати за овој лек (19). Несаканите ефекти вклучуваат хипертензија, одолжување на QTc интервалот на ЕКГ, конвулзии, респираторен дистрес, повраќање, дијареја и ретенција на урината.

- **Метилксантини**

Кафеинот е претпочитана терапија за апнеја во Одделенијата за интензивна нега (ОИИТ). Од двата метилксантински препарати што се во употреба, кафеинот има потенцијални терапевтски предности во однос на теофилинот поради неговата повисока терапевтска стапка и според тоа помалку несакани ефекти, посигурна цревна апсорпција и подолг полуживот, кој овозможува еднократно дозирање за 24 часа. Стандардното дозирање за кафеинцитратот е првично оптоварување со 20 mg/kg (и.в. или орално), а потоа се продолжува со 5 mg/kg/24ч (и.в. или орално) (20,21). Ако продолжува апнејата, дневната доза на одржување може да биде зголемена до максимум 10 mg/kg/ден кафеинцитрат. Нивоата на лекот во крвта не е неопходно да се набљудуваат рутински. Докажано е дека кафеинот е безбеден и ефективен во големи повеќекентрични рандомизирани контролирани студии (22-24). Краткорочната корист, покрај

намалувањето на апнеите, вклучува помала потреба од механичка вентилација, кислородна суплементација, хронична белодробна болест и отворен артериски канал (ductus arteriosus persistens) (22). По 18-месечно следење, потврдено е 23-процентно намалување на првичните резултати (смрт и спреченост) (OR: 0,77; 95% CI: 0,64-0,93). Ефектот врз церебралната парализа покажува намалување до 4,4 во однос на претходните 7,3 проценти (RR: 0,58; 0,39-0,87). Освен магнезиумсулфатот, нема друг лек што покажал ефект на церебралната парализа кај пациентите во ОИИТ (25). Продолжителната анализа на подгрупи покажала дека подобрувањето во првичните резултати било првенствено кај тие деца што примале кофеин и:

- биле на респираторна поддршка
- биле третираны за апнеја
- добивале кофеин за да се олесни екстубацијата

Исто така, има докази дека рано даден, кофеинот има подобар корисен ефект (26).

### **Терапија со кофеин:**

- ***Кога да се почне со терапијата?***

Ако новороденчињата не заздравуваат спонтано за време на алармот од апнеја/брадикардија, обично е доволна тактилна стимулација на кожата за да ја прекине апнејата. Ако е одговорот слаб или, пак, се продлабочува цијанозата, се јавува потреба од реанимација со балон и со маска со вообичаеното ниво на кислород во средината околу детето. Да се избегнува хипероксигенација за време на вентилацијата со балон и со маска и по неа. Нема податоци што укажуваат која е стапката на апнеја/брадикардија што бара натамошна терапија. Веројатно, поважно е да се размисли ефектот на појавата врз состојбата на детето, отколку апсолутниот број појавувања на апнеја. Ако епизодите се чести (повеќе од дв до четири аларми за апнеи/брадикардија во тек на еден час) или ако новороденчето има бавен одговор на секоја нивна појава, тогаш се дава некоја друга поддршка. Апнејата и придружната хиповентилација можат да бидат клинички проблем по екстубација од ИППВ и заедно метилксантините (27) и назалниот СРАР (28) се ефективни во намалување на апнеите, со што ги зголемуваат шансите за успешна екстубација.

- ***Во која гестациска возраст?***

Студијата на САР и другите рандомизирани студии вклучувале новородени деца помали од 30 г.н.(22,23) и помали од 32 гестациски недели (24). Во РРАН кофеинот се дава кај деца помали од 30 г.н. за да се олесни екстубацијата, кај деца под 30. г.н. што имаат каква било апнеја, и кај деца поголеми од 30 г.н., кои имаат две или повеќе апнеи и кои бараат интервенција.

- ***Кога да се прекине третманот?***

Не постојат податоци од студии што би ја поддржале одлуката кога да се прекине третманот. Според искуството во болницата РРАН, третманот со метилксантините, обично, се прекинува ако нема значајни епизоди на апнеја/брадикардија во тек на една недела. Ако нема нова епизода на апнеја/брадикардија во следните седум дена, се прекинува и набљудувањето. Отпуштањето дома се планира кога персоналот и родителите се подготвени и критериумите за испишување се задоволени. Во отсуство на некои невообичаени клинички индикации не се препорачуваат пневмограми пред отпуштање и користење набљудување на апнејата дома затоа што не постои доказ за нивната потреба (5), а нивната употреба дома може да го наруши развојот на родителството и на нормалната фамилијарна врска задржувајќи го пристапот како во Единиците за интензивна неонатална терапија (ЕИИТ).

Ако детето што е на кофеин е вратено во болница во следните неколку дена, вообичаената практика е да се стави на кофеин сè додека не се стабилизира во локалната единица.

- **Кои дози кофеин да се користат**

Кофеинот има широк терапевтски индекс и нема потреба да се проверува неговото ниво во крвта (29). Една мала рандомизирана студија ја спроведувала стандардната воведна доза од 25 mg/kg на кофеин цитрат (12,5 mg/kg кофеинска база), по што следува доза на одржување од 6 mg/kg кофеинцитрат (3 mg/kg кофеин) во споредба со воведна доза од 50 mg/kg кофеинцитрат (односно 25 mg/kg кофеин), со доза на одржување од 12 mg/kg кофеинцитрат (6 mg/kg кофеин). Двете групи покажале еднакво намалување на апнеите со тоа што режимот со повисока доза дал подобар ефект во првите осум часа (30).

Поголема рандомизирана студија споредила три режими, 60 mg/kg, 30 mg/kg и 6 mg/kg воведна доза кофеинцитрат, по што следувале дози на одржување соодветно со 30 mg/kg, 15 mg/kg и 3 mg/kg. Оваа студија покажала дека нема разлика во неуспехот од екстубација, иако имало помалку неуспех во групата со најмала доза ( $p=0,06$ ). Имало помалку апноични појави во групата со повисоки дози, но без статистичко забележување на зголемување на несаканите ефекти (24).

Натамошните рандомизирани студии споредувале воведни дози од 80 mg/kg, по што следувала доза на одржување од 20 mg/kg со воведни дози од 20 mg/kg, по што следувала доза на одржување од 5 mg/kg/ден кофеинцитрат. Имало краткорочна корист и тоа во смисла на помалку неуспех при екстубација и помалку апнеи во групата со повисока доза. Следењето до една година покажало дека нема доказ за штета во групата со режим на повисоки дози (23).

Студијата на CAP (22) користела воведна доза од 20 mg/kg, по што следувала дневна доза на одржување од 5 mg/kg на кофеинцитрат (еквивалентно на 10 mg/kg и 2,5 mg/kg кофеинска база). Дозата на одржување може да биде удвоена, но не е јасно колку често може да се случува тоа.

Во единицата на РАН оралните и интравенските препарати се прикажани како кофеинска база. Дозата е 10 mg/kg воведна доза (еквивалентно на 20 mg/kg кофеинцитрат), по што следува доза на одржување од 2,5 mg/kg (еквивалентно на 5 mg/kg кофеинцитрат) дадено еднаш на ден. Дозата може да биде зголемена ако има клиничка индикација.

- **Натамошно истражување**

Потребни се информации од клинички студии за да се определи најдобрата доза на кофеин и да се проценат ефектите на интервенциите врз важните долгорочни резултати.

## **ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ**

- Апнејата вообичаено е последица на прекинување на дишните напори, иако опструкцијата на дишните патишта може да го одолжи заздравувањето во поединечни случаи или да биде клучен проблем кај некои новородени (ннд-5).
- Придружната брадикардија е вагален рефлекс како одговор на хипоксијата (ннд-5).
- Апнејата е најчеста појава кај деца со кратка гестација и обично се повлекува со достигнување терминска зрелост (ннд-4).
- Апнејата е нагласена од дополнителни влошувачки фактори (хипоксија, инфекција итн.) (ннд-5).
- Апнејата, пред сè не е фактор на ризик за невноразвојно нарушување (ннд-4)
- Кофеинот ја намалува апнејата и употребата на ИППВ (ннд-1-а).
- Назален CPAP ја намалува апнејата (ннд-4).
- Кофеинот и CPAP ја намалуваат постекстубациската апнеја (ннд-1-а).
- NSCPAP е помалку ефективен отколку теофилинот во намалувањето апнеја (ннд-2)
- Кофеинот ги намалува важните краткорочни резултати (ннд-1б)

- Кофеинот ја намалува стапката на смртност и спреченост (ннд-1б)
- Кофеинот треба да се дава кај децата што биле на механичка вентилација (ннд-1б. Степен на препорака за акција-А)
- Кофеинот треба да се дава кај деца со рекурентни апнеи (ннд-1б. Степен на препорака за акција-Б)
- Кофеинот треба да се даде рано (ннд-1б. Степен на препорачана акција-Б)

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Henderson-Smart DJ. Recurrent apnoea. In: Bailliere's Clinical Paediatrics. Vol 3 No. 1 Pulmonary Problems in the Perinatal Period and their Sequelae. Ed Yu VYH, Bailliere Tindall, London. 1995, 203-222.
2. Finer NN, Higgins R, Kattwinkel J, Martin RJ. Summary proceedings from the apnea-of-prematurity group. Pediatrics. 2006 Mar;117(3 Pt 2):S47-51.
3. Henderson-Smart DJ The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnoea in newborn babies. Aust Paediatr J, 1981; 17:4; 273-6
4. Henderson-Smart DJ, Pettigrew AG, Campbell DJ Clinical apnea and brain-stem neural function in preterm infants. N Engl J Med, 1983; 308:7; 353-7
5. Tudehope DI, Rogers YM, Burns YR, Mohay H, O'Callaghan MJ. Apnoea in very low birthweight infants: outcome at 2 years. Aust Paediatr J. 1986 May;22(2):131-4
6. National Institutes of Health consensus development conference on infantile apnea and home monitoring. Pediatrics 1987; 79: 292-299.
7. Ramanathan R, Corwin MJ, Hunt CE, et al Cardiorespiratory events re-corded on home monitors. Comparison of health infants with those at in-creased risk of SIDS. JAMA 2001; 285: 2199-2207. (see also accompanying editorial by Jobe A)
8. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. N Engl J Med. 2003 Sep 4;349(10):959-67.
9. Bloch-Salisbury E, Indic P, Bednarek F, Paydarfar D. Stabilizing immature breathing patterns of preterm infants using stochastic mechanosensory stimulation. J Appl Physiol. 2009 Oct;107(4):1017-27. Epub 2009 Jul 16.
10. Osborn DA, Henderson-Smart DJ. Kinesthetic stimulation for treating apnea in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 1
11. Heimler R, Langlois J, Hodel DJ, Nelin LD, Sasidharan P. Effect of positioning on the breathing pattern of preterm infants. Arch Dis Child 1992; 67: 312-4.
12. Bredemeyer SL. Body position and the preterm infant : effects on ap-noea, bradycardia, oxygenation and enteral feeding. PhD thesis University of Sydney 2003
13. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airway pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2.
14. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for apnea of prematurity. Cochrane Database of Systematic Re-views 2002, Issue 1.
15. De Paoli AG, Davis PG, Faber B, Morley CJ. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1.
16. O'Donnell J, Finer NN, Rich W, Barshop BA, Barrington KJ. Role of L-carnitine in apnea of prematurity: a randomized, controlled trial. Pediatrics. 2002 Apr;109(4):622-6.
17. Bohnhorst B, Geuting T, Peter CS, Dördelmann M, Wilken B, Poets CF. Randomized, controlled trial of oral creatine supplementation (not effective) for apnea of prematurity. Pediatrics. 2004 Apr;113(4):e303-7.
18. Westkamp E, Soditt V, Adrian S, Bohnhorst B, Groneck P, Poets CF. Blood transfusion in anemic infants with apnea of prematurity. Biol Neo-nate. 2002;82(4):228-32.



19. Henderson-Smart DJ, Steer PA. Doxapram versus methylxanthine for apnea in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4
20. Henderson-Smart DJ, Steer P. Methylxanthine treatment for apnea of prematurity. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews. Update Software, Oxford. 2000, Issue 4.
21. Steer PA, Henderson-Smart DJ. Caffeine versus theophylline for apnea of prematurity. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews. Update Software 2000, Issue 4.
22. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006; 354: 2112–21.
23. Steer P, Flenady V, Shearman A, Charles B, Gray PH, Henderson-Smart D, Bury G, Fraser S, Hegarty J, Rogers Y, Reid S, Horton L, Charl-ton M, Jacklin R, Walsh A; Caffeine Collaborative Study Group Steering Group. High dose caffeine citrate for extubation of preterm infants: a randomised controlled trial.*Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004 Nov;89(6):F499-503.
24. Steer PA, Flenady VJ, Shearman A, Lee TC, Tudehope DI, Charles BG. Periextubation caffeine in preterm neonates: a randomized dose re-sponse trial.*J Paediatr Child Health.* 2003 Sep-Oct;39(7):511-5.
25. 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; 357:
26. Davis PG, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Asztalos E, Haslam R, Sinha S, Tin W; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group Caffeine for Apnea of Prematurity trial: benefits may vary in subgroups. *J Pediatr.* 2010 Mar;156(3):382-7
27. Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic methylxanthine for ex-tubation in preterm infants. In: The Cochrane Database of Systematic Re-views. Update Software, Oxford. 2000 Issue 4.
28. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very pre-term infants. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews. Update Software, Oxford. 2000 Issue 4.
29. Charles BG, Townsend SR, Steer PA, Flenady VJ, Gray PH, Shear-man A. Caffeine citrate treatment for extremely premature infants with apnea: population pharmacokinetics, absolute bioavailability, and implications for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 2008 Dec;30(6):709-16.
30. Scanlon JE, Chin KC, Morgan ME, Durbin GM, Hale KA, Brown SS. Caffeine or theophylline for neonatal apnoea? *Arch Dis Child.* 1992 Apr;67(4 Spec No):425-8

1. **Royal Prince Alfred Hospital, [www.cs.nsw.gov.au/rpa/neonatal](http://www.cs.nsw.gov.au/rpa/neonatal), 15.9.2010**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на четири години.**
3. **Предвидено следно ажурирање до септември 2014 година**