

KÜSIMUS

Kas kasutada enneaegse vastsündinu esmasel stabiliseerimisel kofeiini või mitte ravitulemi parandamiseks?

SIHTRÜHM:	ravitulemi parandamiseks
SEKKUMINE:	enneaegse vastsündinu esmasel stabiliseerimisel kofeiini
VÕRDLUS:	mitte
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Suremus enne haiglast väljakirjutamist, kofeiin kõrges doosis (LD > 20 mg/kg/die, MD >10 mg/kg/die) vs kofeiin madalas doosis (LD ≤20 mg/kg/die, MD ≤10 mg/kg/die); Suremus haiglas, kofeiin kõrges säilitusdoosis (10-20 mg/kg/päevas) vs kofeiin madalas säilitusdoosis (5-10 mg/kg/päevas) ; Bronhopulmonaalne düsplasia 36 nädalat PMA, kofeiin kõrges doosis (LD > 20 mg/kg/die, MD > 10 mg/kg/die) vs kofeiin madalas doosis (LD ≤ 20 mg/kg/die, MD ≤ 10 mg/kg/die); Bronhopulmonaalne düsplasia, kofeiin kõrges säilitusdoosis (10-20 mg/kg/päevas) vs kofeiin madalas säilitusdoosis (5-10 mg/kg/päevas) ; Bronhopulmonaalne düsplasia, varajane kofeiinravi alustamine (2 elupäeva jooksul) vs hiline alustamine (≥3 päeva); Bronhopulmonaalne düsplasia varajane (< 3 päeva) vs hiline (≥ 3 päeva) kofeiinravi alustamine; Bronhopulmonaalne düsplasia, kofeiinravi kõrge vs standard doos; IVH, kofeiinravi alustamine < 3 päeva vs ≥3 päeva vanuses; PVL, kofeiinravi alustamine < 3 päeva vs ≥3 päeva vanuses; Apnoe hood, kofeiin kõrges doosis (LD > 20 mg/kg/die, MD > 10 mg/kg/die) vs kofeiin madalas doosis (LD ≤ 20 mg/kg/die, MD ≤ 10 mg/kg/die); AOP esinemine kofeiinravi varajase alustamise puhul (2 elupäeva jooksul) vs hilise alustamisega (≥3 päeva); Ekstubatsiooni ebaõnnestumine, kofeiin kõrges doosis vs kofeiin madalas doosis (LD > 20 mg/kg/die, MD > 10 mg/kg/die) vs kofeiin madalas doosis (LD ≤ 20 mg/kg/die, MD ≤ 10 mg/kg/die); Kunstliku ventilatsiooni kestvus, kõrge kofeiini doos (LD > 20 mg/kg/die, MD >10 mg/kg/die) vs madal kofeiini doos (LD ≤20 mg/kg/die, MD ≤10 mg/kg/die); Surfaktandi kasutamine, varajane (alustatud <3 elupäeva) vs hiline alustamine (≥ 3 elupäeva); PDA, kofeiinravi varajane (alustatud <3 elupäeva) vs hiline alustamine (≥ 3 elupäeva); Kopsude kunstlik ventilatsioon, varajane (alustatud <3 elupäeva) vs hiline alustamine (≥ 3 elupäeva); PDA kirurgiline ravi, kofeiinravi varajane (alustatud <3 elupäeva) vs hiline alustamine (≥ 3 elupäeva) ; ROP, kofeiinravi varajane (alustatud <3 elupäeva) vs hiline alustamine (≥ 3 elupäeva) ; NEC, kofeiinravi varajane (alustatud <3 elupäeva) vs hiline alustamine (≥ 3 elupäeva) ; Raske neuroloogiline puue 18-24 kuu korrigeeritud vanuses, varajane manustamine (2 päeva jooksul) vs hiline manustamine (>2 päeva); Neuroloogiline puue, 18-24 kuu korrigeeritud vanuses, varajane manustamine (2 päeva jooksul) vs hiline manustamine (>2 päeva); Bayley-III Cognitive score 2 a vanuses, kofeiini kõrge vs standard doos ; Kognitiivse puue (MDI <70) 2 a vanuses, kofeiin kõrge vs standard doos ; Motoorne puue (PDI < 70) 2 a vanuses, kofeiin kõrge vs standard doos ; Tserebraalparalüüs 2 a vanuses, kofeiin kõrge vs standard doos ; Motoorse arengu hiline mine (PDI <85) 2 a vanuses, kofeiin kõrge vs standard doos ; Kognitiivse arengu hiline mine (MDI < 85) 2 a vanuses, kofeiin kõrge vs standard doos ; Motoorse arengu hiline mine 5 a vanuses, kofeiin kõrges vs standard doosis; Motoorse arengu puue 5 a vanuses, kofeiin kõrges vs standard doosis; Kognitiivse arengu hiline mine 5 a vanuses, kofeiin kõrges vs standard doosis; Kognitiivse arengu puue 5 a vanuses, kofeiin kõrges vs standard doosis;
KONTEKST:	
VAATENURK:	
TAUST:	
HUVIDE KONFLIKT:	

HINNANG

Probleem

Kas probleem on prioriteetne?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
○ Ei ○ Pigem ei ○ Pigem jah ● jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Algse ravijuhendi käsitusala kliinilise küsimuse 25 avamine. Eesti ravisoovitused vaadatakse vastavalt lisandunud teaduslikule jm tõendusmaterjalile läbi ning vajadusel korrigeeritakse. Töörühm soovib täpsustada: 1) millal alustada kofeiinravi (kohene, st enne kahte elutundi vs. hiline) 2) millised on optimaalse kofeiinravi annused <u>Tulemusnäitajad:</u> surfaktantravi vajadus, õhktüsistused, hingamistoetuse vajadus ja kestus; lapse varane ravitulem – suremus ja neonataalne haigestumine (respiratoorse distressi sündroom, bronhopulmonaalne düsplaasia, III–IV astme intraventrikulaarne hemorraagia, tsüstiline periventrikulaarne leukomalaatsia, II–III staadiumi nekrotiseeriv enterokoliit, sepsis, ≥III astme enneaegsuse retinopaatia) esmasel haiglaravil, esmase haiglaravi kestus; lapse hiline ravitulem (lapse tervisetulem teise eluaasta lõpul korrigeerituna enneaegsusele sünnil või hilisemal vanuseperioodil) – (kognitiivne areng (mõõduka/raske vaimse alaarenguga laste osakaal), motoorne areng (tserebraalparalüüsiga laste osakaal), nägemis- ja kuulmiskahjustus ning kroonilised somaatilised haigused (kasvuhäire, astma), mõõduka/raske arenguhäire (mõõduka/raske vaimse alaarengu ja/või tserebraalparalüüsi ja/või nägemis- ja kuulmispuude esinemine)), kvaliteetselt elatud eluaastad, ravikulu Kokkuvõtted kahest ravijuhendist: 1. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update ⁽¹⁾ Soovitused 1. Kofeiinravi tuleb kasutada võõrutamisel kopsude kunstlikust ventilatsioonist/invasiivsest ventilatsioonist (A1). 2. Kofeiinravi varajast alustamist tuleb kaaluda nendel lastel/enneaegsetel, kes tõenäoliselt vajavad kopsude kunstlikku ventilatsiooni, mitteinvasiivsel hingamistoetusel olevad enneaegsed vastsündinud (C1). Soovituste kokkuvõte: Kofeiinravi tuleb kasutada rutiinselt, et vähendada ventilatsiooni vajadust.	

	2. NICE Specialist neonatal respiratory care for babies born preterm (2) Soovitused Kofeiintsitraat 1.3.5 Rutiinne kofeiintsitraadi kasutamine on näidustatud enneaegsetel vastsündinutel, kes sünnivad 30 GN või varem. Ravi tuleb alustada nii vara kui võimalik, eelisatult esimese kolme päeva jooksul. 1.3.6 Kaaluge kofeiintsitraadi lõpetamist 33-35 GN korrigeeritud vanuses, kui laps on kliiniliselt stabiilses seisundis. 1.3.7 Kaaluge kofeiintsitraatravi alustamist enneaegsele lapsele sõltumata vanusest, kui tal esinevad apnoed. Alustage kofeiintsitraatravi küllastusannusega 20 mg/kg, jätkates 24 tundi hiljem säilitusannusega 5 mg/kg üks kord päevas. Kui apnoehood püsivad, tõstke säilitusannust kuni 20 mg/kg päevas. 2019. a. aprillis oli antud säilitusannus <i>off-label</i>. 1.3.8 Kaaluge kofeiini annuse tõstmist üle 20 mg/kg päevas, kui ravitulem ei ole saavutatud, seejuures kontrollige ravimi kontsentratsiooni plasmas. 2019. a. aprillis oli antud kofeiintsitraadi annus <i>off-label</i>. Ravimikontsentratsiooni määramisel kasutage kohaliku labori referentsväärtuseid.	
Soovitud mõju Kui suur on eeldatav soovitud mõju?		
HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
○ Tühine ○ Väike ○ Mõõdukas ● Suur ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	NICE ülevaates käsitleti kokku 17 uuringut, millest neli RCTd (Gray 2011; McPherson 2015; Steer 2003; Steer 2004) võrdlesid madalas vs kõrges doosis kofeiinravi. Neli retrospektiivset kohortuuringut (Borszewska-Kornacka 2017; Dobson 2014; Lodha 2015; Taha 2014) võrdlesid varajast ja hilist kofeiinravi alustamist. Tõenduse kvaliteet varieerus kõrgest väga madalani. Kuigi suur osa tõendusest oli madala või väga madala kvaliteediga, siis kliiniliselt olulised tulemusnäitajad põhinesid mõõduka kvaliteediga tõendusel, mis andis võimaluse teha tugevad soovitused. Kuigi oli vähe metaanalüüse, siis arvukate üksikuuringute tulemused viitasid samadele kasuteguritele kofeiintsitraadi ravi puhul. Probleemseks osutus uuringute võrdlemine, sest nii doosi, ravi alustamise aeg kui ka kestus varieerusid. Varajane kofeiinravi alustamine oli määratletud alustamisena peamiselt enne 2. või 3. elupäeva, hiline pigem üle 3 päeva	Kofeiinravi lõpetamisel vajab vastsündinu jälgimist. Väga väikestel enneaegsetel vastsündinutel neuroprotektiivne kaitse. Olemas positiivne varajane ravitulem (erinevate tulemusnäitajate lõikes) (suur kasu), samuti leitud positiivne hiline ravitulem (madala tõendus).

vanuses. Varajase ravi alustamise puhul oli BPD haigestumine statistiliselt väiksem kui hilise puhul. Üksikuuringus oli vanus varajase ravi puhul keskm < 1 h ja hilise ravi alustamine keskm 12 h vanuses (Katheria 2015, $n=20$, GN <29 GN)).

Standardannus kofeiintsitraati: 20 mg/kg küllastusannus, millele järgneb 24 h pärast säilitusdoos 5-10 mg/kg/päevas. Kui vastet ei tule või ei saavutata soovitud, võib nendel lastel tõsta kofeiintsitraadi doosi üle 10 mg/kg/päevas, vajadusel üle 20 mg/kg/päevas (erandjuhtudel).

Kõrgema kofeiintsitraadi doosiga vähenes apnoehoogude esinemine võrreldes madala doosiga kofeiintsitraadiga. BPD, ekstubatsiooni ebaõnnestumise ja apnoede esinemine vähenes kõrgema doosi puhul (15-30 mg/kg vs 3-5 mg/kg). Kuna tahhükardiat ei esinenud kõrgema doosi puhul rohkem, siis võib vajadusel tõsta säilitusdoosi kuni 20 mg/kg/päevas. Pika poolestusaja tõttu ei ole vajalik doosi jagamine kahte annusesse päevas.

Kofeiintsitraat on näidustatud 30 GN ja varem sündinud enneaegsetel. Kui lapsel esineb apnoehoogusid > 32 GN, võib samuti alustada kofeiinraviga. Kofeiintsitraatravi on soovitatav jätkata kuni 33-35 GN. Kofeiintsitraatravi jätkamine 15-30 päeva vähendab BPD esinemissagedust ja ravi > 30 päeva vähendab NECi esinemist võrreldes < 15 päeva kestnud raviga.

Optimaalse doosi leidmine oli antud uuringute põhjal keeruline, kuna doosid erinesid, ravi alustamise aeg ja kestvus varieerusid, mistõttu oli raske hinnata kaugtulemit ühtselt. Soovitus on vajadusel tõsta kofeiinravi kuni 20mg/kg. Erandjuhtudel, vajadusel üle 20 mg/kg säilitusdoosis, kuid sellisel juhul näidustatud ravimi kontsentratsiooni määramine veres. Kofeiintsitraatravi puhul rutiinne ravimi monitooring veres ei ole vajalik.

CAP uuringul baseerudes, mis on kofeiinravi nurgakivi enneaegsete apnoe ravis, kus võrreldi kofeiintsitraatravi vs platseebo, selgus, et < 31 GN enneaegsetel vähenes kofeiinravi puhul BPD esinemissagedus, tserebraalparalüüsi esinemine 18-21 kuu vanuses ja nägemiskaotus pimedusena 11 a vanuses võrreldes platseeboga. CAP-uuringus kasutati varajast ravi, st juba hospitaliseerimisel intensiivravi osakonda, mistõttu NICE ravijuhendi töörühm soovitas samuti varajast alustamist.

Kõrges doosis kofeiinravi puhul vähenes BPD esinemine, apnoehoogude ja ekstubatsiooni ebaõnnestumine võrreldes madalas doosis kofeiinraviga. Suremuse osas erinevust ei olnud kõrge ja madala kofeiini doosi vahel.

Kofeiinravi varajase vs hilise alustamise osas põhinevad uuringud peamiselt võrdlusega kofeiinravi alustamises enne 2-3 päeva vanust võrreldes ravi alustamisega peale 2-3 elupäeva. BPD ja hiliste neuroloogiliste arengunäitajate

	osas oli varajase ravi alustamisel eelis hilise alustamise ees (2, 3, 4). 18-24 kuu korrigeeritud vanuses esines vähem rasket neuroloogilist arenguhäiret enneaegsetel < 29 GN esimese 2 päeva jooksul alustatud grupis võrreldes nende lastega, kellel alustati ravi peale 2 päeva (5). IVH ja PVL esines varajase kofeiinravi alustamisel vähem võrreldes hilise kofeiinravi alustamisega (6). Nii PDA esinemissagedus kui ka kirurgilist ravi vajav PDA esinemissagedus oli väiksem varajase kofeiinravi alustamise puhul võrreldes hilise ravi alustamisega. ROPi esines samuti vähem varajase kofeiinravi alustamisel võrreldes hilise ravi alustamisega. (6) Nii RDS kui NICE ravijuhendi koostajate töögrupp soovitab nii kliinilise kogemuse kui ka esialgse CAP-uuringu põhjal kofeiinravi alustamist võimalikult varakult, juba intensiivravi osakonda hospitaliseerimisel. Kofeiinravi annustamise erinevaid skeeme võrdlevad uuringud (kõrge vs madal annus) varieeruvad uuringute lõikes nii küllastudoosi kui säilitusannuse osas (varieeruvus 20-80mg/kg ja 5-20 mg/kg vahel). Kokkuvõttes on BPD risk väiksem kõrgema kofeiini annuse puhul võrreldes madala annusega (7, 8, 3) Ekstubatsiooni õnnestumise ja apnoe hoogude vähenemise osas oli samuti suurem eelis kofeiini kõrgel annusel võrreldes madala annusega (7)) Tserebraalparalüüsi esinemisel ei olnud 2 a vanuses erinevust kõrges doosis kofeiinravi saanute ja standard doosis kofeiinravi saanute vahel. Kaugtulemis 5 a vanuses neuroloogilistes arenguhäiretes erinevusi ei olnud kõrge ja standardannuse kofeiinravi vahel (9).	
Soovimatu mõju Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?		
HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED

○ Suur ● Mõõdukas ○ Väike ○ Tühine ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Tahhükardia esinemises ei olnud erinevust kõrge vs madala doosiga kofeiinravi puhul (NICE ravijuhendi tõenduse põhjal), kuid Chen et al 2018 meta-analüüs näitas, et tahhükardiat esines kõrgema doosi puhul rohkem võrreldes madala doosiga .(8) Teistes kõrvaltoimetes (elektrolüütide kõrvalekalded, toitmisraskused, hüpertensioon, hüperglükeemia, rahutus) erinevust ei olnud kofeiinravi kõrge ja madala doosi vahel (8). Varajane kofeiini alustamine ei tõstnud NECi esinemissagedust (Kua & Lee 2017). Erinevate kofeiini annuste vahel ei olnud erinevust NECi esinemises (2, 8, 3). NECi esines vähem neil < 30 GN enneaegsetel, kes said > 30 päeva kofeiinravi võrreldes < 15 päeva kestnud raviga. (2) IVH ja PVL Kuivõrd meta-analüüsides kofeiinravi kõrge ja madala annuse vahel erinevust ei esinenud IVH või PVL vahel (8, 7), siis kõrge annuse ja standard annusega üksikuuringus oli kõrgem tserebellaarse verevalumi sagedus kõrge annuse puhul (9), n=74, < 29 GN; 36% vs 10%, p= 0,03) ning kõrgem krambivalmidus (higher seizure burden), (10).	Tahhükardia kõrvaltoimena on väikese olulisusega. Võib olla vajalik annuse muutmine või ravipaus. Kofeiini poolestusaeg on keskmiselt 102 tundi, ravimi kumuleerumise risk on kõrgem sügava enneaegsuse korral.
---	--	---

Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
○ Väga madal ○ madal ● Mõõdukas ○ väga ○ kaasatud uuringud puuduvad	NICE analüüsis varieerus uuringute tõendatuse aste kõrgest väga madalani. Kliiniliselt oluliste tulemusnäitajate osas mõõdukas tulemus. GRADEi tabelist kokkuvõte: 1) Kofeiinravi alustamise aeg: varajane (<2 -3 päeva) vs hiline (≥3 päeva) • Kõrge tõendus BPD väiksema esinemissageduse kohta varajase kofeiinravi alustamisel võrreldes hilisega. • Keskmiselt tugev tõendus apnoede vähenemise kohta varajase kofeiinravi puhul võrreldes hilise kofeiinravi alustamisega. • Väga madal või madal tõendus PDA ja ROPI väiksema esinemissageduse kohta varajase kofeiinravi puhul võrreldes hilise kofeiinravi alustamisega. • Väga madal tõenduse aste raske neuroloogilise arenguhäire väiksema esinemise kohta varajase kofeiinravi puhul võrreldes hilise kofeiinravi	Arvestades, et korrektselt teostatud randomiseeritud uuringuid on enneaegsete vastsündinute ravi efektiivsuse hindamiseks keeruline läbi viia ning sageli tehakse just vaatlusuuringuid, on kaasatud uuringute hindamisel hinnatud tõendatuse tase madalaks. Samas on uuringud koondatud metaanalüüsides, kus uuritavate koguarv on arvestatav ning kinnitab ravi efektiivsust. Enneaegse vastsündinu jaoks on tegemist eluliselt olulise raviga, mis on uuringutes näidanud efekti mitmetele tulemusnäitajatele. Sel põhjusel tõstab töörihm tõendusmaterjali tõendatuse astet - tegemist on mõõduka tõendatusega. Kofeiinravi kasutamise osas enne 30+0 GN sündinud enneaegsetel vastsündinutele tegemist isegi kõrge tõendatuse astmega.

	alustamisega. 2) Kofeiinravimi annuse järgi: kõrge vs madal annus • Madal tõendus BPD väiksema riski kohta kõrges annuses kofeiinravi puhul võrreldes madal annusega kofeiinraviga. • Madal tõendus apnoede ja ekstubatsiooni ebaõnnestumise vähemise kohta kõrges annuses kofeiinravi puhul võrreldes madal annusega kofeiinraviga. • Väga madal tõendus neuroloogiliste arenguhäirete kohta 5a vanuses, kus erinevust ei esinenud kõrge ja madala annusega kofeiinravi puhul.	
--	---	--

Väärtushinnangud

Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
o oluline ebakindlus või varieeruvus o võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus o oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub • oluline ebakindlus või varieeruvus puudub	Eraldi uuringuid ei otsitud.	Tegemist on enneaegsete vastsündinute jaoks olulise raviga.

Mõjude tasakaal

Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahetõrge viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
---------	---------------------------	--------------------------

☐ soosib võrdlust ☐ pigem soosib võrdlust ☐ ei soosi sekkumist ega võrdlust ☐ pigem soosib sekkumist ☒ soosib sekkumist ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Tõendusmaterjali põhjal saab järeldada, et sekkumisest saadav kasu erinevatele tulemusnäitajatele on kindlasti suurem kui kahju (kõrvatoimete esinemine).	Sekkumise kasu on suurem kui kahju.
--	---	-------------------------------------

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☐ jah ☐ Varieerub ☒ Ei oska öelda		Oleneb, kas on vajalik ja võimalik tervishoiuteenuse tingimuste muutmine.

Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

HINNANG	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	N/A	

OTSUSTE KOKKUVÕTE

	JUDGEMENT						
PROBLEEM	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVITUD MÕJU	Tühine	Väike	Mõõdukas	Suur		Varieerub	Ei oska öelda

	JUDGEMENT						
SOOVIMATU MÕJU	Suur	Mõõdukas	Väike	Tühine		Varieerub	Ei oska öelda
TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	Mõõdukas	väga			kaasatud uuringud puuduvad
VÄÄRTUSHINNANGUD	oluline ebakindlus või varieeruvus	võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus	oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub	oluline ebakindlus või varieeruvus puudub			
MÕJUDE TASAKAAL	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	Ei oska öelda
VASTUVÕETAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
TEOSTATAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda

SOOVITUSE LIIK

Tugev soovitus mitte teha ☐	Nõrk soovitus sekkumise vastu ☐	Nõrk soovitus kas sekkumise või alternatiivi poolt ☐	Nõrk soovitus sekkumise poolt ☐	Tugev soovitus teha ☒
--	--	---	--	---

JÄRELDUSED

Soovitus

Põhjendus

Kaalutlused alamrühmade osas

Rakenduskaalutlused

Jälgimine ja hindamine

Edasiste/täpsustavate uuringute vajadus

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Sweet , DG, Carnielli , V, Greisen , G, et al, . European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update.Neonatology; 2019.
2. NICE Guideline, . Specialist neonatal respiratory care for babies born preterm.London: National Institute for Health and Care Excellence; 2019.
3. Pakvasa, MA, Saroha, V, Patel, RM. Optimizing Caffeine Use and Risk of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Systematic Review, Meta-analysis, and Application of Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation Methodology.Clinical Perinatology; 2018.
4. Sajjadian, N, Taheri, PA, Jabbari, M. Is Early Caffeine Safe and Effective in Premature Neonates? A Clinical Trial.International Journal of Pediatrics; 2022.
5. Lodha, A, Entz, R, Synnes, A, et al, . Early caffeine administration and neurodevelopmental outcomes in preterm infants..Pediatrics; 2019.
6. Kua, KP, Lee, SW. Systematic review of meta-analysis of clinical outcomes of early caffeine therapy in preterm neonates.British Journal of Clinical Pharmacology; 2017.
7. Brattström, P, Russo, C, Ley, D, et al, . High-versus low-dose caffeine in preterm infants: a systematic review and meta-analysis.Acta Paediatrica; 2019.
8. 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.
9. McPherson, C, Lean, RE, Cyr, PEP, et al, . Five-year outcomes of premature infants randomized to high or standard loading dose caffeine.J Perinatol; 2022.
10. Vesoulis , ZA, McPherson , C, Neil , JJ, et al, . Early High-Dose Caffeine Increases Seizure Burden in Extremely Preterm Neonates: A Preliminary Study.J Caffeine Res; 2016.