

Review Article

PHARMACOTHERAPY OF APNEA IN THE PREMATURE NEONATOLOGICAL SUBPOPULATION - THERAPEUTIC OPPORTUNITIES, PHARMACOKINETIC IMPLICATIONS AND RECOMMENDATIONS FOR THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Bartłomiej Kot^{1,2}, Mateusz Moczulski^{1,2}, Agnieszka Czajkowska², Arkadiusz Kocur^{*2,3}

¹ Students Scientific Association "DRUG", Department of Drug Chemistry, Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Faculty of Pharmacy, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland.

² Therapeutic Drug Monitoring, Clinical Pharmacokinetics and Toxicology Laboratory Unit, Department of Clinical Biochemistry, The Children's Memorial Health Institute, 04-730 Warsaw, Poland.

³ Department of Drug Chemistry, Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Faculty of Pharmacy, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland.

* Correspondence, e-mail: arkadiusz.kocur@wum.edu.pl

Received: 17.02.2024 / Accepted: 23.03.2024 / Published: 08.05.2024

ABSTRACT

Apnea of prematurity (AOP) is a relatively common health problem among neonatal patients born prematurely. It involves stopping breathing, which is dangerous to a child's health and life. In addition to the classic non-pharmacological methods, apnea episodes are treated with methylxanthines and/or doxapram. The gold standard treatment for AOP is caffeine citrate, which has a more favourable safety profile than theophylline or the second-line drug, doxapram. Despite their obvious therapeutic benefits, methylxanthines have specific pharmacokinetics in newborns. In this group, pharmacotherapy requires particular individualization of drug dosing due to differences in the stage of metabolism and excretion of drugs from the body. The following mini-review of the literature aimed to characterise the therapeutic possibilities of AOP treatment using instrumental and pharmacological methods. Particular attention was paid to the pharmacokinetics of the drugs used and the individualisation of therapy based on therapy monitored by drug concentration in the blood. Toxic side effects, as well as the specificity of the interactions of methylxanthines and doxapram with other drugs, have been discussed. Additionally, attention has been drawn to the need to introduce the possibility of monitoring the concentrations of methylxanthines (in particular, caffeine citrate) in routine clinical practice. Unfortunately, currently, monitoring of pharmacological treatment for apnea in premature infants is based on instrumented methods and strict clinical observation of the patient under the supervision of an experienced doctor specialising in neonatology.

KEYWORDS: caffeine citrate, theophylline, doxapram, apnea of prematurity

Article is published under the CC BY license.

1. Definicja, klasyfikacja i występowanie bezdechu

Bezdech definiuje się jako zatrzymanie oddechu na dłużej niż 20 sekund lub dłużej niż 10 sekund, jeśli towarzyszy mu bradykardia (mniej niż 80 uderzeń na minutę) lub poziom nasycenia krwi tlenem (saturacja) poniżej 80-85% [1]. Ze względu na etiopatogenezę wyróżnia się 4 typy bezdechu: centralny, zaporowy, złożony i przeponowy. Bezdech centralny wynika z braku stymulacji ze strony ośrodka oddechowego i jest związany z niedojrzałością bądź depresją neuronów i receptorów obwodowych. Bezdech obturacyjny (zaporowy) występuje pomimo normalnego napędu oddechowego i jest wynikiem niedrożności dróg oddechowych (najczęściej wiąże się to

z zapadaniem się gardła). Typ złożony stanowi połączenie obu powyższych. Początkowo przejawia się jako typ obturacyjny, czego skutkiem jest niedotlenienie, które prowadzi do zaburzenia funkcji ośrodka oddechowego. Typ przeponowy jest natomiast następstwem nadmiernej pracy przy wentylacji płuc o małej podatności, która skutkuje zmęczeniem i niewydolnością przepony [1,2]. Większość bezdechów u wcześniaków to typ złożony i chociaż najczęściej są wynikiem niedojrzałości układu oddechowego, to mogą być też przejawem stanów patofizjologicznych związanych z ośrodkowym układem nerwowym (krwotok śródczaszkowy, asfiksja, wady rozwojowe mózgu) lub z zakażeniem bakteryjnym (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych) [3].

Częstość występowania bezdechu noworodków jest odwrotnie proporcjonalna do czasu trwania ciąży i masy urodzeniowej dziecka. Dotyczy niemal wszystkich wcześniaków urodzonych przed 29. tygodniem ciąży lub o masie urodzeniowej mniejszej niż 1000 g, 54% urodzonych między 30. a 31. tygodniem oraz 7% urodzonych między 34. a 35. tygodniem ciąży [4].

2. Konsekwencje bezdechu

Rozpatrując skutki bezdechu noworodków należy przede wszystkim wziąć pod uwagę jego oddziaływanie na saturację krwi tlenem oraz tętno. Chociaż mechanizm tego oddziaływania jest złożony, to najczęściej w przebiegu bezdechu szybko dochodzi do hipoksemii, która wywołuje odruch z chemoreceptorów w kłębkach tętnic szyjnych prowadzący do odruchowej bradykardii, która może utrzymywać się jeszcze na długi czas po opuszczeniu szpitala przez noworodka [5,6]. Bradykardia powoduje spadek ciśnienia krwi i wraz z hipoksemią może doprowadzić do niedotlenieniowo-niedokrwinnego uszkodzenia mózgu [4]. Istnieje badanie z 1982 roku, w którym śmiertelność noworodków z ciężkimi przypadkami bezdechów wyniosła 70%, jednakże warto zauważyć, że tak poważne konsekwencje mogły wynikać z technik leczenia, które jeszcze wtedy różniły się od współczesnych [7].

Spośród 175 wcześniaków biorących udział w badaniu w Royal Victoria Hospital w Montrealu, u 41 wykazano zaburzenia neurorozwojowe takie jak: PDI (ang. *Psychomotor Developmental Index*) i MDI (ang. *Mental Developmental Index*) w teście Bayleya występujące na poziomie <70, mózgowe porażenie dziecięce oraz ślepotę. Wykazano korelację między częstością występowania bezdechu/bradykardii u tych wcześniaków, a występowaniem wad w rozwoju układu nerwowego [8]. Znalezione też powiązanie między przerywaną hipoksemią a ciężką retinopatią wcześniaczą [9]. Rozpatrując dane dotyczące śmiertelności czy ryzyka niepełnosprawności w kontekście AOP trzeba mieć na uwadze, że mamy do czynienia z populacją wcześniaków, u których występuje wiele czynników mogących wywoływać negatywne konsekwencje zdrowotne. To stanowi trudność w jednoznacznym zakwalifikowaniu bezdechu jako bezpośredniej przyczyny wystąpienia stanu patologicznego. Istnieje konieczność dalszych badań służących zrozumieniu wzajemnego oddziaływania między niedojrzałością układu nerwowego w chwili urodzenia, wpływem wcześniactwa, AOP i zmianami w rozwoju układu nerwowego [10]. Pomimo pojawiających się w literaturze sugestii, ciągle brak jest badań, które klinicznie udowodniałyby w sposób wiarygodny przełożenie epizodów AOP na występowanie zespołu nagłego zgonu niemowląt [1].

3. Metody pozafarmakologiczne w leczeniu bezdechu

Wśród przyrządowych metod leczenia AOP od lat stosuje się metodę stałego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (Ryc.1), tzw. CPAP (ang. *Continuous Positive Airway Pressure*), oraz inne metody nieinwazyjnego wspomaganie oddechu dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych, tzw. NPPV (ang. *Non-invasive Positive Pressure Ventilation*). Wskazuje się jednak, że CPAP przy 4-6 cm H₂O jest skuteczna przy obturacyjnym, ale nie centralnym typie bezdechu [11]. Mechanizm działania CPAP w bezdechu polega na unieruchomieniu górnych dróg oddechowych poprzez dodatnie ciśnienie, co w konsekwencji zmniejsza ryzyko niedrożności gardła lub krtani. W wyniku zastosowania takiej terapii następuje też zwiększenie resztkowej pojemności

funkcjonalnej, co prowadzi do poprawy stanu natlenienia [12]. Trzeba także pamiętać, że w przeciwieństwie do metod związanych z wentylacją nieinwazyjną, CPAP nie może zapewnić wentylacji układu oddechowego, co w przypadku CPAP spowodowane jest dostarczaniem dodatniego ciśnienia o stałej wartości. W celu poprawy komfortu i mobilności noworodka stosuje się też modyfikację CPAP jaką jest NCPAP (ang. *Nasal Continuous Positive Airway Pressure*), która polega na wykorzystaniu podwójnych krótkich kaniul donosowych z utrzymaniem stałego dodatniego ciśnienia końcowo-wydechowego. Odmianą NPPV znajdującą zastosowanie w bezdechu noworodków jest nosowa wentylacja przerywanym ciśnieniem dodatnim (NIPPV, ang. *Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation*) oraz nosowa wentylacja przerywanym ciśnieniem dodatnim zsynchronizowana z oddechem pacjenta (NSIPPV, ang. *Nasal Synchronized Intermittent Positive Pressure Ventilation*) [13]. Wykazano, że technika NIPPV pozwala uniknąć konieczności wentylacji mechanicznej w przypadku noworodków z AOP [11]. Przeprowadzono badania, w których wykazano, że wykorzystanie NSIPPV bardziej efektywnie zmniejsza wysiłek wdechowy w porównaniu do niemowląt, u których zastosowano NCPAP [14].

Przy nawracających bezdechach, niepodających się leczeniu, stosuje się przejściowo wentylację mechaniczną [2]. Z założenia nieinwazyjne metody wentylacji mają mieć mniejsze skutki uboczne w stosunku do metod inwazyjnych. Jednak znaleziono dowody na to, że NIPPV może powodować rozstrzenie żołądka, które może prowadzić do nietolerancji pokarmu oraz perforacji ściany żołądka. Z kolei w przypadku NSIPPV istnieje ryzyko, że w wyniku rozdęcia płuc dojdzie do uszkodzenia nabłonka oddechowego. Może to w konsekwencji doprowadzić do rozwoju przewlekłych chorób płuc [14].

LECZENIE AOP	
METODY POZAFARMAKOLOGICZNE:	FARMAKOTERAPIA:
CPAP, NCPAP	CYTRYNIAN KOFEINY
NIPPV, NSIPPV	TEOFILINA
LISA	DOKSAPRAM
REZONANS STOCHASTYCZNY	

Ryc. 1. Farmakologiczne oraz pozafarmakologiczne metody leczenia bezdechu noworodków [19]. Objasnienia skrótów: CPAP - stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (ang. *Continuous Positive Airway Pressure*), NCPAP - stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych z wykorzystaniem kaniul donosowych (ang. *Nasal Continuous Positive Airway Pressure*), NIPPV - nosowa wentylacja przerywanym ciśnieniem dodatnim (ang. *Nasal Synchronized Intermittent Positive Pressure Ventilation*), NSIPPV - nosowa wentylacja przerywanym ciśnieniem dodatnim zsynchronizowana z oddechem pacjenta (ang. *Nasal Synchronized Intermittent Positive Pressure Ventilation*), LISA - mniej inwazyjna technika dostarczania surfaktantu, (ang. *Less Invasive Surfactant Administration*).

Razem z metodami nieinwazyjnego wspomaganie oddechu u wcześniaków i noworodków z grupy ryzyka zaburzeń oddychania stosuje się też czasem mniej

inwazyjną technikę dostarczanie surfaktantu, tzw. LISA (ang. *Less Invasive Surfactant Administration*). Surfaktantem może być substancja pochodzenia zwierzęcego bądź syntetyczna, a jego mechanizm działania polega na zapobieganiu zapadania się pęcherzyków płucnych poprzez zmniejszenie napięcia powierzchniowego. W metodzie LISA umieszcza się poprzez fatdy głosowe w tchawicy noworodka niewielki cewnik, przy pomocy którego dostarczany jest surfaktant, a następnie po zaaplikowaniu surfaktantu cewnik jest wyjmowany [11]. Udowodniono, że zastosowanie techniki LISA skutkuje zmniejszeniem konieczności wentylacji mechanicznej, redukcją śmiertelności i wystąpienia dysplazji oskrzelowo-płucnej [15].

Zastosowanie w leczeniu AOP mają też materace z rezonansem stochastycznym, których działanie polega na wykorzystaniu delikatnych wibracji w regulowaniu wzorców oddychania u wcześniaków. W przeprowadzonym badaniu klinicznym wykazano, że leczenie z wykorzystaniem takiego materaca skutkuje spadkiem liczby epizodów bezdechu o 50%, a w przypadku poziomu desaturacji oraz intensywności epizodów bradykardii zanotowano spadek o 20% [16].

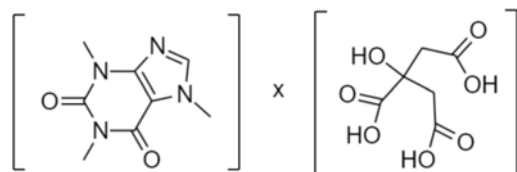
4. Farmakoterapia

Wśród farmakologicznych metod leczenia bezdechu noworodków w praktyce klinicznej dominuje terapia cytrynianem kofeiny. Rzadziej stosuje się teofilinę i doksapram (Ryc.1).

4.1. Budowa chemiczna

Pod względem chemicznym kofeina przynależy do grupy metyloksantyn i jest pochodną ksantyny z przyłączonymi kowalencyjnie trzema grupami metylowymi do azotów w pozycjach 1,3 i 7. Ksantyna z kolei jest pochodną puryny wzbogaconą o dwie grupy karbonylowe przy węglach 2 i 6. Jedynym azotem o właściwościach zasadowych w cząsteczce kofeiny jest azot w położeniu 9. Pozostałe azoty pozbawione są takich właściwości ze względu na sąsiedztwo grup karbonylowych (w przypadku azotów 1 i 3) lub z powodu oddania pary elektronowej do pierścienia imidazolu jak w przypadku azotu w pozycji 7. Kofeina jest więc słabą zasadą, chociaż elektrodonorowe właściwości trzech grup metylowych sprawiają, że kofeina ma silniejszy charakter zasadowy od reszty metyloksantyn.

Kofeina sama w sobie jest dość trudno rozpuszczalna zarówno w wodzie, jak i w etanolu. W praktyce klinicznej w roztworach do iniekcji, ale też doustnie stosowany jest cytrynian kofeiny (Ryc.2).

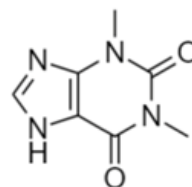


Ryc. 2. Struktura chemiczna cytrynianu kofeiny.

Cząsteczki kofeiny tworzą kokryształy z cząsteczkami kwasu cytrynowego. Cytrynian kofeiny jest bardzo dobrze rozpuszczalny w wodzie, dzięki czemu jest też lepiej przyswajalny z przewodu pokarmowego lub z miejsca podania niż wolna kofeina. Kwas cytrynowy to tutaj swego rodzaju solubilizator - ułatwia rozpuszczanie kofeiny

(solubilizacja hydrotropowa). Kwas cytrynowy tym samym sprzyja zwiększeniu rozpuszczalności kofeiny, jednocześnie neutralizując jej gorzki smak. Jest obojętnym dla organizmu ludzkiego trikarboksylowym hydrokwasem [17,18].

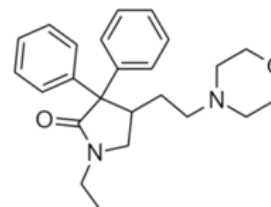
Kolejną metyloksantyną stosowaną w leczeniu AOP jest teofilina. Jest to pochodna ksantyny, do której przyłączone są dwie grupy metylowe, do azotów w pozycjach 1 i 3 (Ryc.3).



Ryc. 3. Struktura chemiczna teofiliny.

Amfoteryczny charakter teofiliny wynika z możliwości oddania protonu przez azot 7 w pierścieniu imidazolu co determinuje właściwości kwasowe, za właściwości zasadowe odpowiada z kolei (podobnie jak w przypadku kofeiny) azot 9. Teofilina jest dość trudno rozpuszczalna zarówno w wodzie, jak i w etanolu [19]. Zastosowanie w AOP znajduje także teofilina w formie dobrze rozpuszczalnego kompleksu z etylenodiaminą w stosunku 2:1. Połączenie takie nazywane jest aminofiliną [20].

Doksapram jest N-etylowaną pochodną pirolidyn-2-onu, która jest podstawiona w pozycji 3 dwiema grupami fenyłowymi, a w pozycji 4 połączona jest poprzez łańcuch etylowy z azotem pierścienia morfolinowego (Ryc.4).



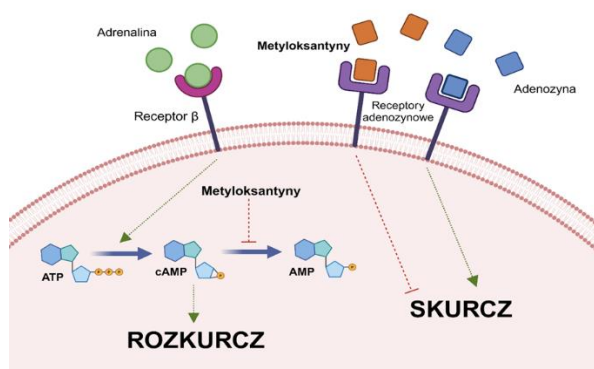
Ryc. 4. Struktura chemiczna doksapramu.

Jest to związek o charakterze zasadowym wynikającym z obecności azotu w pierścieniu morfoliny. Do celów farmakologicznych wykorzystuje się doksapram w postaci chlorowodoru, który podaje się na drodze iniekcji [21].

4.2. Farmakodynamika, mechanizm działania, działania niepożądane

Ze względu na działanie farmakologiczne cytrynian kofeiny oraz teofilina należą do substancji pobudzających ośrodkowy układ nerwowy. Oprócz tego, miejscem oddziaływania metyloksantyn na organizm są nerki, mięsień sercowy, a także mięśnie szkieletowe i gładkie. Chociaż brak jest dokładnej wiedzy o tym, w jaki sposób metyloksantyny przyczyniają się do powodzenia terapii bezdechu, to literatura wskazuje na kilka najbardziej prawdopodobnych mechanizmów. Wpływ metyloksantyn na układ oddechowy polega przede wszystkim na działaniu bronchodylatacyjnym. Mechanizm tego działania opiera się generalnie na antagonizmie w stosunku do receptorów adenyzytowych A1 oraz A2A, przy zachowanych odpowiednich stężeniach metyloksantyn (Ryc.5). Są to transbłonowe receptory sprzężone z białkiem G, których

naturalnym agonistą jest adenozyzna. Adenozyzna jest kluczowym czynnikiem hamującym proces oddychania. Badania na szczurach i prosiętach wykazały, że wywiera ona takie działania negatywnie regulując ośrodkowy układ nerwowy, oraz że odbywa się to właśnie poprzez aktywację receptorów adenozynowych A1 oraz A2A. Adenozyzna ma działanie hamujące na uwalnianie neuroprzebieżników: acetylocholino, noradrenaliny, dopaminy, serotoniny oraz GABA. Ponadto działa uspokajająco i przeciwdrgawkowo. Opisane działanie adenozyzny odgrywa znaczną rolę w kontekście skutków ubocznych metyloksantyn jako antagonistów receptorów adenozynowych [17-20].



Ryc. 5. Molekularne punkty uchwytu metyloksantyn w nabłonku oddechowym. Przygotowano przy użyciu bioRender.com

Metyloksantyny podawane noworodkom w dawkach większych niż standardowe mogą też wywierać działanie antagonistyczne w stosunku do receptorów GABA-A oraz jako inhibitory fosfodiesterazy (PDE). Fosfodiesteraza to enzym odpowiadający za rozkład wtórnego przebieżnika - cAMP. Z jednej strony inhibicja PDE wywołuje dalszy rozkurcz oskrzeli, ale z drugiej kolejne niepożądane skutki uboczne jak znacznie pogłębione dodatnie działanie chronotropowe i inotropowe na mięsień sercowy, które może doprowadzić do zaburzeń rytmu serca [1,22,23].

Istnieje także inny mechanizm prowadzący do poprawy odpowiedzi wentylacyjnej na niedotlenienie w terapii metyloksantynami, który wiąże się ze wzmacnianiem przez nie skurczów mięśni szkieletowych oraz odwracaniem zmęczenia przepony.

Jeśli chodzi o wpływ na diurezę, to metyloksantyny są słabymi diuretykami. Zwiększają filtrację kłębuszkową oraz zmniejszają reabsorpcję sodu kanalikowego w nerkach. Jednakże to działanie nie znajduje zastosowania terapeutycznego [1,22,23].

Zestawiając ze sobą działanie poszczególnych metyloksantyn warto zauważyć, że teofilina ma najsilniejsze działanie inotropowe i chronotropowe dodatnie, rozszerzające na oskrzela oraz diuretyczne, natomiast kofeina działa bardziej stymulująco na ośrodkowy układ nerwowy [24].

Dolna granica zakresu terapeutycznego dla cytrynianu kofeiny to stężenie kofeiny w osoczu na poziomie 2 mg/l. Przy takim stężeniu po podaniu dożylnym kofeina wykazuje antagonizm w stosunku do receptorów adenozynowych i można zaobserwować poprawę kontroli oddychania u wcześniaków z bezdechem, o czym świadczy zmniejszenie częstości przerw w oddychaniu oraz bardziej regularny rytm

oddechów. Napęd oddechowy zwiększa się wraz ze wzrostem stężenia kofeiny przy 5 mg/l, a poniżej 20 mg/l następuje faza *plateau* we wpływie na odpowiedź ze strony układu oddechowego. Podanie dawki skutkującej takim stężeniem kofeiny w osoczu okazało się u większości noworodków skuteczne w zmniejszaniu częstotliwości występowania epizodów bezdechu, jednak istnieje grupa noworodków, która do powodzenia terapii wymaga podania większej dawki [23]. Literatura w większości wskazuje, że między stężeniem 20 a 50 mg/l obserwowany jest brak lub niewielki wpływ na redukcję śmiertelności noworodków przed wypisem ze szpitala, ale też przy jednoczesnym braku wpływu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [24,25]. Znaczny wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych wiąże się z wyższymi stężeniami kofeiny w osoczu, które determinuje większy udział innych mechanizmów w oddziaływaniu na organizm. Powyżej stężenia 54 mg/l występuje działanie antagonistyczne w stosunku do receptora GABA-A oraz inhibicja fosfodiesterazy. Następuje też zwiększone przekąźnictwo neurotransmiterów pobudzających (dopaminy i adrenaliny). Obserwuje się wówczas zwiększoną częstość drgawek oraz innych działań niepożądanych związanych z ośrodkowym układem nerwowym, układem sercowo-naczyniowym (tachykardia, niewydolność serca), a także ze strony metabolizmu (kwasica metaboliczna, hiperglikemia) [23].

Z kolei w przypadku teofiliny, podczas standardowego dawkowania efekt terapeutyczny występuje w zakresie stężeń w osoczu 6-9 mg/l. Jeśli jest wskazanie do zastosowania większej dawki, to stężenie dochodzi do 13-20 mg/l. Nie należy przekraczać wartości progowej 20 mg/l. Powyżej tego stężenia podczas terapii teofiliną występuje tachykardia i tachyarytmia [26]. Mogą wystąpić dolegliwości ze strony ośrodkowego układu nerwowego analogiczne jak w przypadku kofeiny oraz dolegliwości żołądkowo-jelitowe [24].

Chociaż od lat 70. XX wieku metyloksantyny stanowią lek pierwszego rzutu w terapii AOP, w kontrolowaniu bezdechów opornych na metyloksantyny zastosowanie kliniczne znajduje doksapram. Podobnie jak metyloksantyny, doksapram także stymuluje oddychanie poprzez pobudzanie ośrodkowego układu nerwowego, jednak dokładny mechanizm tego działania różni się. Dostępne badania wskazują, że stymulacja napędu oddechowego odbywa się na dwa sposoby: przez działanie ośrodkowe na ośrodek oddechowy w pniu mózgu oraz przez działanie obwodowe na chemoreceptory kłębków szyjnych i aortalne. Działanie ośrodkowe wykazano poprzez obserwację zwiększonej aktywności neuronów ośrodków wdechu i wydechu w pniu mózgu w odpowiedzi na doksapram. Z kolei na działanie obwodowe wskazują badania przeprowadzone na kotach. Wyniki pozwalają wysnuć wniosek, że działanie doksapramu ma charakter dwufazowy - podawany w niskich dawkach stymuluje chemoreceptory kłębków szyjnych i aortalne, co prowadzi do aktywacji rdzeniowych neuronów oddechowych w sposób selektywny, ale pośredni, natomiast w wyższych dawkach doksapram stymuluje zarówno rdzeniowe neurony oddechowe jak i inne neurony rdzeniowe w sposób nieselektywny oraz bezpośredni. Wykazano też, że doksapram zwiększając aktywność aferentną kłębków szyjnych prowadzi do zwiększenia aktywności nerwu przeponowego. Aktywność ta jest równoważna aktywności

spowodowanej ciężką hipoksemią tętniczną ($\text{PaO}_2 = 35\text{-}40$ mmHg). Ciężko jest jednoznacznie stwierdzić, które z miejsc działania doksapramu wykazuje się większą czułością. Lepsze zrozumienie neurobiologii molekularnej aparatu kontroli oddychania może okazać się pomocne w głębszym poznaniu mechanizmu działania doksapramu. Rolę w molekularnym mechanizmie doksapramu w pobudzaniu układu oddechowego u noworodków z AOP przypisuje się oddziaływaniu na dwuporowe kanały jonowe przewodne dla jonów potasu K2P, dokładnie na należące do tej rodziny kanałów kanały TASK-1 i TASK-3 (ang. *TWIK-related Acid Sensitive K+ channel*) - kwasowrażliwe kanały jonowe K^+ typu TWIK (ang. *Transient Weak Inward Rectifier K+ channels*) - kanały jonowe K^+ przeciekowe o słabych właściwościach dokomórkowych prostowniczych. Są to kanały ulegające ekspresji w obszarze kłębka szyjnego oraz pnia mózgu. Doksapram hamuje przewodzenie jonów K^+ przez te kanały. TASK-1 oraz TASK-3 są hamowane także przez wysokie stężenia jonów H^+ oraz przez niskie stężenia tlenu, a proces ten stanowi podstawę molekularną funkcji chemorecepcyjnej kłębków szyjnych oraz pnia mózgu. Badania wykazały, że stężenia doksapramu, w którym wykazuje on działanie hamujące wobec TASK-1 i TASK-3, mieszczą się w zakresie terapeutycznym. Dlatego uważa się, że kanały TASK-1 i TASK-3 są najbardziej prawdopodobnymi celami molekularnymi doksapramu, niezbędnymi dla osiągnięcia działania stymulującego na układ oddechowy [27,28].

Jak już wspomniano, oddziaływanie doksapramu na różne obszary układu kontroli oddychania jest uzależnione od dawki. Należy pamiętać, że lek ten posiada wąski zakres terapeutyczny. Stężenie doksapramu (wraz z ketodoksapramem - głównym i jedynym aktywnym farmakologicznie metabolitem) w osoczu noworodków leczonych w kierunku AOP powinno być utrzymywane na poziomie 1,5-4 mg/l [29]. Celem ustalenia dawki doksapramu jest osiągnięcie stężenia w osoczu na poziomie 2 mg/l, jest to optymalne stężenie dla efektywności terapii doksapramem w AOP przy zminimalizowaniu ryzyka działań niepożądanych. W tym przedziale mieszczą się też wartości EC_{50} (ang. *half-maximal effective concentration*) dla działania hamującego doksapramu na kanały TASK-1 oraz TASK-3. Przy wyższych stężeniach zaczyna oddziaływać także na inne kanały z rodziny K2P [27]. W jednym z badań, u 4 noworodków u których zaobserwowano ciężki efekt toksyczny doksapramu, jego stężenie w osoczu wynosiło 9 mg/l [30]. Zaobserwowano, że podanie wysokich dawek doksapramu (do 40-60 mg/kg) powodowało u noworodków pobudzenie kory mózgowej i drgawki.

Do działań niepożądanych doksapramu należą kaszel, przyspieszony oddech, lęk, pocenie się. Może wystąpić także spastyczność mięśni, dlatego uważa się, że podawanie doksapramu jest przeciwwskazane u pacjentów z padaczką lub drgawkami o innej etiologii. Istotne są zaobserwowane działania niepożądane ze strony układu krążenia: wzrost ciśnienia krwi (ogólnoustrojowego oraz płucnego), wzrost pojemności minutowej serca, tachykardia oraz wydłużenie odcinka QT. Z tego powodu zaleca się monitorowanie pracy serca podczas podawania doksapramu wcześniakom. Ze strony układu pokarmowego mogą wystąpić nudności i biegunka. Ponadto może dojść do zatrzymania moczu. Ponadto doksapram jest przeciwwskazany u pacjentów z mechanicznymi zaburzeniami oddychania. W tym przypadku zwiększenie napędu oddechowego nie rozwiązuje

pierwotnego problemu patofizjologicznego, lecz zwiększa zmęczenie oddechowe.

Wąski indeks terapeutyczny oraz pojawienie się lepszych metod leczenia AOP sprawiło, że znaczenie doksapramu uległo zmniejszeniu i stanowi on raczej lek drugiego rzutu [27].

4.3. Farmakokinetyka

Standardowy schemat dawkowania cytrynianu kofeiny u noworodków leczonych w kierunku AOP polega na podaniu dawki nasycającej 20 mg/kg w infuzji dożylniej, dawka podtrzymująca natomiast wynosi 5-10 mg/kg w infuzji dożylniej lub doustnie. Kofeina może być podawana zarówno drogą pozajelitową jak i doustną bez żadnego dostosowania dawki - cytrynian kofeiny po podaniu doustnym szybko wchłania się z przewodu pokarmowego i charakteryzuje się całkowitą biodostępnością. Po podaniu cytrynianu kofeiny w takiej postaci noworodkom urodzonym przedwcześnie w dawce 10 mg zasady kofeiny/kg maksymalne stężenie kofeiny (C_{max}) w osoczu wynosi 6-10 mg/l i mieści się w zakresie terapeutycznym. Czas wymagany do osiągnięcia takiego stężenia (t_{max}) we wspomnianej populacji wynosi 0,5-2 godzin. Podawanie pokarmu nie ma wpływu na zakres wchłaniania, jednak może spowodować wydłużenie t_{max} [1,22,23-27].

Metyloksantyny po podaniu przenikają przez wszystkie błony biologiczne i ulegają dystrybucji do wszystkich płynów ustrojowych, w tym także do płynu mózgowo-rdzeniowego, gdzie kofeina osiąga stężenia porównywalne do wartości stężeń osiąganych w osoczu. Metyloksantyny nie kumulują się jednak w tkankach ani narządach. Średnia objętość dystrybucji (V_d) kofeiny u niemowląt utrzymuje się na poziomie 0,83-0,92 l/kg i nieznacznie różni się od wartości V_d osiąganą u zdrowych, niepalących dorosłych (0,61 l/kg). U dorosłych wykazano wartość średniego wiązania z białkami osocza *in vitro* na poziomie ok. 36%. Brakuje jednak dostępnych danych na temat tego typu badań prowadzonych w populacji noworodków lub niemowląt [1,18,19,20].

Kofeina ulega metabolizmowi w wątrobie przy udziale cytochromów P450. Największe znaczenie ma izoforma CYP1A2. Przy udziale tej izoformy zachodzą reakcje demetylacji kofeiny do poszczególnych dimetyloksantyn. Spośród nich największy udział (84%) ma paraksantyna, która powstaje na drodze N3-demetylacji. W 12% kofeina ulega transformacji do teofiliny na drodze N7-demetylacji. Warto wspomnieć, że teofilina i kofeina ulegają wzajemnej biotransformacji, więc teofilina ulega także częściowej metylacji z powrotem do kofeiny. W 4% zachodzi N1-demetylacja kofeiny do teobrominy. Wszystkie trzy wspomniane dimetyloksantyny wiążą się kompetencyjnie z receptorami adenyzynowymi i wykazują aktywność farmakologiczną. Wykazują jednak różnice co do siły działania. W dalszej kolejności dimetyloksantyny ulegają reakcjom ponownej demetylacji do monometyloksantyn przy udziale CYP1A2 oraz CYP2E1. Kolejny etap to utlenianie przeprowadzane przez oksydazę ksantynową. Prowadzi to do powstania kwasów dimetylomoczkowych (DMU) oraz monometylomoczkowych (MU). Ponadto paraksantyna (główny metabolit) ulega metabolizmowi przy udziale N-acetylotransferazy (NAT2), a produktem tej przemiany jest 5-acetyloamino-6-

formyloamino-3-metyloouracyl (AFMU). Produkt ten może ulec degradacji spontanicznej lub przy udziale NAT2 i prowadzi do powstania 5-acetyloamino-6-amino-3-metyloouracylu (AAMU). W przypadku paraksantyny zachodzi także reakcja C8-hydroksylacji przy udziale CYP2A6. W wyniku tej reakcji powstaje kwas 1,7-dimetylomoczowy (DMU). Warto wspomnieć, że kwas 1,3,7-trimetylomoczowy (TMU) w badaniach populacyjnych okazał się istotnym metabolitem kofeiny oznaczanym w moczu. Omawiając metabolizm kofeiny należy wziąć pod uwagę, że w przypadku noworodków urodzonych przedwcześnie zachodzi on w ograniczonym stopniu. Wynika to z niedojrzałości układu enzymów wątrobowych. Wykazano, że w tej populacji w postaci niezmienionej z moczem jest wydalane nawet 86% kofeiny. Dla porównania, w przypadku populacji dorosłych wartość ta jest określana na poziomie 1%. Oprócz tego kofeina w przypadku noworodków charakteryzuje się długim czasem półtrwania ($t_{1/2}$) wynoszącym około 100 godzin, co stanowi 17 razy większą wartość $t_{1/2}$ niż u zdrowych, niepalących dorosłych (6 godzin). Z kolei klirens całkowity (CL) u noworodków utrzymuje się na poziomie 8,6-8,9 ml/kg/h i są to wartości ok. 11 razy mniejsze niż w przypadku populacji zdrowych, niepalących dorosłych (94 ml/kg/h). Tak niska wartość CL u noworodków jest spowodowana powolnym tempem eliminacji. Dostępne dane wskazują, że parametry związane z eliminacją osiągają wartości zbliżone do tych występujących u dorosłych dopiero u niemowląt w wieku ok. 3-5 miesięcy. Dane dotyczące badań farmakokinetyki kofeiny u noworodków z niewydolnością wątroby lub nerek są ograniczone. W przypadku występowania poważnego zaburzenia czynności nerek wielkość dawki należy modyfikować w oparciu o pomiary stężenia kofeiny we krwi. Z kolei w przypadku wcześniaków z cholestatycznym zapaleniem wątroby wykazano wydłużenie $t_{1/2}$ przy zmiennym zwiększeniu stężenia kofeiny w osoczu, które przekraczało górną granicę indeksu terapeutycznego [23-27].

Ze względu na interkonwersję u noworodków urodzonych przedwcześnie między kofeiną i teofiliną, te substancje nie mogą być podawane jednocześnie. Poza tym, istnieje niewiele danych na temat interakcji kofeiny z innymi lekami. Wiadomo, że ketokenazol i cymetydyna zmniejszają wydalanie kofeiny u dorosłych, a fenytoina i fenobarbital z kolei są lekami zwiększającymi wydalanie kofeiny. Jednoczesne podawanie kofeiny i leków hamujących wydzielanie kwasów żółdkowych teoretycznie może zwiększać ryzyko rozwoju zapalenia jelita cienkiego i okrzężnicy powodującego martwicę. Jednoczesne stosowanie kofeiny i doksapramu może nasilać działanie stymulujące na układ sercowo-oddechowy oraz ośrodkowy układ nerwowy [23,31,32].

Zalecenia dotyczące dawkowania teofiliny w infuzji dożylniej u noworodków mówią o stosowaniu dawki nasycającej 5,5-6 mg/kg, co skutkuje stężeniem teofiliny w osoczu na poziomie 10 mg/l. Rekomendowana dawka podtrzymująca została natomiast ustalona na ok. 1 mg co 8 godzin do 2 mg co 12 godzin. W postaci doustnej biodostępność teofiliny wynosi ok. 80%. Dane dotyczące farmakokinetyki teofiliny w populacji noworodków są mocno ograniczone, natomiast u dorosłych osób niepalących czas potrzebny do osiągnięcia stężenia maksymalnego (t_{max}) wynosi 3,8-4,6 godziny.

Teofilina, podobnie jak kofeina, jest szybko rozprzeczana do płynów ustrojowych, w tym do płynu mózgowo-rdzeniowego. Krzywa stężenia teofiliny po zastosowaniu dożylnym odpowiada otwartemu modelowi dwukompartmowemu, a po podaniu doustnym ma charakter jednokompartmowy. Objętość dystrybucji (V_d) dla noworodków wynosi 0,5-1,1 l/kg i jest nieznacznie większa niż dla niepalących dorosłych (0,3-0,7 l/kg). Wartość średniego wiązania teofiliny z białkami osocza u dorosłych wynosi 40-60% (brak jest wystarczających danych dla populacji noworodków).

Teofilina ulega biotransformacji w wątrobie przy udziale cytochromów P450, na drodze tych samych szlaków metabolicznych co kofeina, która także powstaje na szlaku metabolicznym teofiliny, na drodze N7-metylacji. U noworodków w postaci niezmienionej przez nerki wydalane jest 45-50% teofiliny, natomiast dla dorosłych wartość ta jest niższa i wynosi 10%. Okres półtrwania ($t_{1/2}$) teofiliny u noworodków wynosi 14-57 godzin, przy czym u niepalących dorosłych czas ten jest krótszy i jest określony na poziomie 6,1-12,8 godzin. Z kolei osoczowy klirens całkowity (CL) teofiliny u noworodków wynosi 8,56-39 ml/kg/h i jest nieznacznie mniejszy niż średnia wartość CL osiągana u zdrowych dorosłych (66 ml/kg/h). Proces eliminacji teofiliny charakteryzuje się dużymi różnicami osobniczymi.

Liczne interakcje teofiliny z innymi lekami wynikają przede wszystkim z oddziaływania innych leków na aktywność cytochromów P450. Wzrost stężenia teofiliny we krwi powodują przede wszystkim: allopurinol, cymetydyna, antybiotyki makrolidowe, fluorochinolony, glikokortykosteroidy, propranolol oraz meksyletyna, a obniżenie stężenia obserwuje się po barbituranach, karbamazepinie, fenytoinie i ryfampicynie [32,33].

Doksapram zgodnie z zaleceniami jest podawany w dawce inicjującej wynoszącej 0,5 mg/kg/h. Następnie dawkę tę można zwiększać co 12 godzin do 2 mg/kg/h. Biodostępność doksapramu przy podaniu doustnym wynosi 74%.

Krzywe stężeń doksapramu oraz ketodoksapramu (głównego metabolitu) odpowiadają najlepiej modelowi dwukompartmowemu. Doksapram ulega metabolizmowi w wątrobie przy udziale cytochromów P450. Największą rolę odgrywa izoforma CYP3A4, ale w mniejszym stopniu jest także metabolizowany przez CYP3A5. Najważniejszym metabolitem jest ketodoksapram, który jest pochodną doksapramu z przyłączoną grupą ketonową w pozycji C2 w pierścieniu morfoliny. Aktywność farmakologiczna ketodoksapramu stanowi ok. 80% aktywności doksapramu. Stopień dojrzałości układu enzymów wątrobowych, podobnie jak w przypadku metyloksantyn, odgrywa prawdopodobnie kluczową rolę w kontekście farmakokinetyki doksapramu u noworodków, co tłumaczy wykazaną zależność między wiekiem ciążowym oraz poporodowym a klirensiem doksapramu. Średnio ustalona wartość klirensu (CL) związanego z tworzeniem ketodoksapramu została wykazana na poziomie 0,115 l/h, natomiast klirens związany z wydalaniem doksapramu na drodze innego szlaku został wykazany na poziomie 0,645 l/h (dane dla mediany masy noworodka równej 0,95 kg, wieku ciążowego 25,6 tygodni oraz wieku poporodowego 29 dni).

Autorzy artykułu z 2020 r. sygnalizują pilną potrzebę badań dotyczących farmakokinetyki doksapramu u noworodków ze względu na mocno ograniczone dane w tym zakresie. Warto zauważyć, że tak niska dostępność badań związanych z farmakokinetyką doksapramu u noworodków może wynikać z faktu, że lek ten jest stosowany w niewielu państwach, a jego zastosowanie w populacji noworodków ma charakter *off-label* [34].

5. Dyskusja - monitorować, czy nie monitorować stężeń kofeiny, teofiliny i doksapramu?

Stosowanie leków u pacjentów pediatrycznych jest wymagające - wymaga ustalenia równowagi pomiędzy dawką leczniczą a powodującą działania niepożądane w odniesieniu do indywidualnej dojrzałości fizjologicznej dziecka związanej z wiekiem. Szczególną grupą, w której farmakoterapia wymaga szczególnej indywidualizacji w odniesieniu do dawkowania leków jest populacja neonatologiczna, ściślej noworodków (w tym przedwcześnie urodzonych) i niemowląt. Powszechnie wiadomo, że każdy lek charakteryzuje się własnościami farmakokinetycznymi (szybkość rozchodzenia się leku w organizmie) oraz farmakodynamicznymi (cel działania leku), które określone doświadczalnie w populacji dorosłych nie mogą być wprost ekstrapolowane na populację dziecięcą - innymi słowy: niezależnie od wieku, dziecko nie może być leczone w ten sam sposób co dorosły, a noworodek tak samo jak nastolatek.

W przypadku noworodków i niemowląt istnieją dodatkowe aspekty komplikujące prowadzenie farmakoterapii:

1. Brakuje informacji na temat dawkowania, reakcji dzieci na leczenie danym lekiem, ze względu na problem z prowadzeniem badań klinicznych w populacjach pediatrycznych (kwestie etyczne) i trudnościami w ekstrapolowaniu danych uzyskanych w populacji dorosłych na populację dziecięcą.

2. Różnice farmakokinetyczno-farmakodynamiczne wynikają ze zmian w fizjologii narządów, aktywności enzymów wątrobowych, wiązania leku z białkami.

3. Masa ciała dziecka, klirens kreatyniny (funkcjonowanie nerek pacjenta) może zmienić się radykalnie nawet w ciągu jednego cyklu leczenia.

Terapeutyczne monitorowanie stężeniem leku we krwi (ang. *Therapeutic Drug Monitoring, TDM*) jest działaniem, które pozwala na indywidualizację leczenia poprzez pomiar stężenia leku i/lub jego metabolitów w płynie ustrojowym (najczęściej krwi lub jej frakcji - osoczu, surowicy) [33].

Lek musi spełniać następujące kryteria, aby kwalifikować się do monitorowania: istniejąca korelacja pomiędzy stężeniem leku w surowicy a jego działaniem farmakologicznym; wąski przedział terapeutycznych stężeń; szybka i niezawodna metoda analityczna pozwalająca na oznaczenie stężenia leku.

W przypadku leku najczęściej stosowanego w AOP - kofeiny - TDM ogólnie uważane jest za niepotrzebne w leczeniu wcześniaków. Wynika to z faktu, że sugerowany poziom stężenia toksycznego kofeiny (50 mg/l) jest znacznie wyższy niż efektywny poziom stężenia kofeiny w surowicy. Niemniej jednak zaleca się monitorowanie stężenia kofeiny u pacjentów, których matki spożywały kofeinę przed porodem lub u wcześniaków leczonych uprzednio teofiliną (oznaczenie poziomu przed rozpoczęciem leczenia

cytrynianem kofeiny). Dodatkowo, w przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej na podany lek, lub w przypadku pojawienia się jakichkolwiek efektów toksycznego działania kofeiny, oznaczenie poziomu stężenia leku w surowicy może być niezwykle użyteczne. Aspektem klinicznym wymagającym szczególnej uwagi jest żywienie pozajelitowe wcześniaków - w takim przypadku dawkowanie kofeiny cytrynianu powinno być dostosowane indywidualnie. Podobnie w przypadku zaburzeń czynności nerek czy wątroby, zaburzeń epileptycznych czy wrodzonych chorób serca. Za szczególną implikację, która może wpływać na skuteczność leczenia w oparciu o TDM, uważa się spożywanie kofeiny przez matkę karmiącą dziecko piersią (kofeina stosunkowo łatwo przenika do mleka matki). Z tego powodu właściwa edukacja rodzica jest niezwykle istotna w tym przypadku [11,31].

Do metod analitycznych, którymi można oznaczyć stężenie kofeiny, jak również teofiliny czy doksapramu, należą metody chromatograficzne: wysokosprawna chromatografia cieczowa z detekcją masową (LC-MS/MS) lub detekcją spektrofotometryczną (HPLC-UV/VIS). Obecne są na rynku również komercyjne zestawy analityczne, pozwalające na oznaczenie kofeiny, jak również teofiliny metodami immunochemicznymi. Są one w pełni zautomatyzowane, jednak w przypadku oznaczeń tego typu inne metyloksantyny lub ich metabolity mogą interferować w trakcie analizy, przez co uzyskany wynik może być przeszacowany [33,35,36-37].

W przypadku monitorowania cytrynianu kofeiny zastosowana może zostać strategia polegająca na monitorowaniu farmakokinetycznym opartym o modelowanie fizjologiczne (ang. *physiologically based pharmacokinetic; PKPB*), co może pomóc przewidzieć i określić profil działania i dawkę CAF potrzebne do osiągnięcia pożądanej ekspozycji na lek w celu uzyskania efektu terapeutycznego (np. kontrola bezdechu po znieczuleniu w okresie pooperacyjnym, odstawienie wentylacji mechanicznej i ekstubacja). Model ten zakłada docelowo uzależnienie dawki kofeiny od wskazań respiratora, z ewentualną kontrolą stężeń [36-38].

Rekomendacje dotyczące częstotliwości kontrolowania stężeń są mocno ograniczone, jednak sugeruje się, by stężenia kofeiny i teofiliny były monitorowane najpóźniej dwa dni po zmianie dawki przyjmowanej doustnie, co w przypadku noworodków, gdzie okres półtrwania kofeiny może wynosić nawet 100 godzin, jest mało użyteczne. Z tego powodu, odpowiedni balans w odniesieniu do indywidualizacji terapii bezdechu jest niezwykle ważny. Bazując na doświadczeniach klinicznych i farmakokinetyce metyloksantyn, zaproponować można następującą sekwencję pobrań, mianowicie: w przypadku podania doustnego, oznaczyć można stężenie leku przed podaniem oraz dwie godziny po jego podaniu. W przypadku podania donaczyniowego, stężenie leku oznaczyć można 15-30 minut po zakończeniu wlewu dożylnego. Cenne może być również oznaczenie stężenia leku w surowicy przed podaniem kolejnej dawki parenteralnej - w osobnym przypadku, np. przy zaburzonej czynności nerek [31,38].

W przypadku teofiliny, TDM jest obecnie najczęściej stosowany w monitorowaniu leczenia astmy u osób dorosłych. Ze względu na profil bezpieczeństwa i wspomnianą toksyczność teofiliny, zaniechano leczenia tym preparatem na rzecz bezpieczniejszej dla pacjenta

kofeiny. Jednakże badania Olguina i in. sprawdziły użyteczność monitorowania stężenia teofiliny w osoczu. Wśród wcześniaczych pacjentów z bezdechem, u 19% poziom stężenia leku był subterapeutyczny, u 60% osiągnięto przedział terapeutycznych stężeń, natomiast u 21% poziom toksyczny. Po dostosowaniu dawek i rozpoczęciu TDM pacjenci w porównaniu do grupy kontrolnej szybciej uzyskali kliniczne wyzdrowienie (19 dni *versus* 26 dni pobytu w szpitalu). Autorzy wnioskują, że jeżeli teofilina stosowana jest w leczeniu AOP, to użyteczne wydaje się jej TDM [39].

W przypadku doksapramu (i jego metabolitu) TDM w osoczu może być interesujące u noworodków w celu uniknięcia toksycznych działań niepożądanych, jednak występują one niezwykle rzadko (w badaniu obserwacyjnym 4/200 przypadków AOP leczonych doksapramem) [30].

6. Wnioski

Bezdech jest stosunkowo częstym zjawiskiem u wcześniaków, a łagodny bezdech nie niesie za sobą długotrwałych skutków dla pacjenta. W przypadku ciężkiego bezdechu, który wymaga hospitalizacji, w przypadku prawidłowo prowadzonego leczenia długotrwałe skutki dla rozwoju dziecka są praktycznie niezauważalne. Oprócz prawidłowej opieki nad noworodkiem, ważne jest skuteczne leczenie. Dostępne leki stosowane z rozważą, z uwzględnieniem wszelkich właściwości farmakokinetyczno-farmakodynamicznych i dostępnych narzędzi kontrolnych (TDM) pozwalają na całkowite wyleczenie AOP.

Według najlepszej wiedzy, żaden z ośrodków klinicznych w Polsce nie prowadzi rutynowych oznaczeń stężenia cytrynianu kofeiny, teofiliny czy doksapramu. Niemniej jednak, coraz częściej sugeruje się potrzebę oznaczeń tego typu. W porównaniu do światowych trendów, jakkolwiek TDM jest często prowadzony dla teofiliny, tak praktycznie brak jest ośrodków, które prowadziłyby rutynowo monitorowanie leczenia cytrynianem kofeiny czy doksapramem. Jak dotąd metodyka analityczna, TDM i badania farmakokinetyczne dotyczące wymienionych leków ograniczają się do badań pilotażowych lub ściśle podstawowych czy obserwacyjnych.

Obecnie, z uwagi na powyższe, kontrolę leczenia farmakologicznego w kierunku bezdechu u wcześniaków prowadzi się w oparciu o metody przyrządowe i kliniczną obserwację chorego ściśle pod kontrolą doświadczanego lekarza specjalizującego się w neonatologii.

Wkład autorów: Koncepcja, M.M., B.K. i A.K.; metodologia, M.M, B.K. i A.K.; zasoby, A.C. i A.K.; selekcja danych, M.M. i B.K.; przygotowanie oryginalnej wersji roboczej, M.M. i B.K.; recenzja, A.K.; wizualizacja, A.K.; nadzór nad projektem, A.C. i A.K.; Wszyscy autorzy zapoznali się i zgadzają się na publikowaną wersję manuskryptu.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Vachharajani, A.; Dawson, J. Respiratory disorders in the neonate. In *Biochemical and Molecular Basis of Pediatric Disease*; Academic Press: London, Great Britain, 2021, pp. 117-130. doi.org/10.1016/B978-0-12-817962-8.00004-4
2. Szczapa, J.; Szczapa T. Choroby układu oddechowego. In *Podstawy neonatologii*; Wydawnictwo Lekarskie PZWL:

Warszawa, Poland, 2008, pp. 165-167.

3. Martin, R.J.; Abu-Shaweesh, J.M.; Baird, T.M. Apnoea of prematurity. *Paediatr Respir Rev.* 2004,5, Suppl A:S377-382. doi: 10.1016/s1526-0542(04)90067-x.
4. Zhao, J.; Gonzalez, F.; Mu, D. Apnea of prematurity: from cause to treatment. *Eur J Pediatr.* 2011,170(9),1097-1105. doi: 10.1007/s00431-011-1409-6
5. Martin, R.J.; Fanaroff, A.A. Neonatal apnea, bradycardia, or desaturation: does it matter? *J Pediatr.* 1998,132(5), 758-759. doi: 10.1016/s0022-3476(98)70297-5.
6. Poets, C.F. Apnea of prematurity: What can observational studies tell us about pathophysiology? *Sleep Med.* 2010, 11(7), 701-707. doi: 10.1016/j.sleep.2009.11.016.
7. Jones, R.A.; Lukeman, D. Apnoea of immaturity. Mortality and handicap. *Arch Dis Child.* 1982, 57(10), 766-768. doi: 10.1136/adc.57.10.766.
8. Janvier, A.; Khairy, M.; Kokkotis, A.; Cormier, C.; Messmer, D.; Barrington, K.J. Apnea is associated with neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2004, 24(12), 763-768. doi: 10.1038/sj.jp.7211182.
9. Di Fiore, J.M.; Kaffashi, F.; Loparo, K.; Sattar, A.; Schluchter, M.; Foglyano, R.; Martin, R.J., Wilson, C.G. The relationship between patterns of intermittent hypoxia and retinopathy of prematurity in preterm infants. *Pediatr Res.* 2012, 72(6), 606-612. doi: 10.1038/pr.2012.132.
10. Williamson, M.; Poorun, R.; Hartley, C. Apnoea of Prematurity and Neurodevelopmental Outcomes: Current Understanding and Future Prospects for Research. *Front Pediatr.* 2021,25(9),755-677. doi: 10.3389/fped.2021.755677.
11. Pergolizzi, J.; Kraus, A.; Magnusson, P.; Breve, F.; Mitchell, K.; Raffa, R.; LeQuang, J.A.K.; Varrassi, G. Treating Apnea of Prematurity. *Cureus.* 2022, 14(1),217-283. doi: 10.7759/cureus.21783
12. Abu-Shaweesh, J.M., Martin, R.J. Neonatal apnea: what's new? *Pediatr Pulmonol.* 2008, 43(10), 937-944. doi: 10.1002/ppul.20832.
13. Bober, K.; Swietliński, J.; Musialik-Swietlińska, E.; Łaniewski-Wołtk, P.; Rawicz, M. Zasady uwalniania noworodków z wentylacji nieinwazyjnej [Weaning newborns from noninvasive ventilation. *Med Wieku Rozwoj.* 2008,12,865-868. Polish.
14. Moretti, C.; Gizzi, C.; Papoff, P.; Lampariello, S.; Capoferri, M.; Calcagnini, G.; Bucci, G. Comparing the effects of nasal synchronized intermittent positive pressure ventilation (nSIPPV) and nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) after extubation in very low birth weight infants. *Early Hum Dev.* 1999,56(2-3),167-177. doi: 10.1016/s0378-3782(99)00046-8.
15. Aldana-Aguirre, J.C.; Pinto, M.; Featherstone, R.M.; Kumar, M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017, 102(1), 17-23. doi: 10.1136/archdischild-2015-310299.
16. Smith, V.C.; Kelty-Stephen, D.; Qureshi Ahmad, M.; Mao, W.; Cakert, K; Osborne, J; Paydarfar, D. Stochastic

- Resonance Effects on Apnea, Bradycardia, and Oxygenation: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. **2015**, *136*(6), 1561-1568. doi: 10.1542/peds.2015-1334.
17. Smit, J.P.; Hagen, E.J. Polymorphism in Caffeine Citric Acid Cocrystals. *J Chem Crystallogr*. **2015**, *45*, 128-133. <https://doi.org/10.1007/s10870-015-0573-3>
18. National Center for Biotechnology Information. "PubChem Compound Summary for CID 6241, Caffeine Citrate" PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Caffeine-Citrate>. Accessed 23 December, 2023.
19. National Center for Biotechnology Information. "PubChem Compound Summary for CID 2153, Theophylline" PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Theophylline>. Accessed 24 December, 2023.
20. Armanian, A.M.; Badiee, Z.; Afghari, R.; Salehimehr, N.; Hassanzade, A.; Sheikhzadeh, S.; Sharif Tehrani, M.; Rezvan, G. Prophylactic aminophylline for prevention of apnea at higher-risk preterm neonates. *Iran Red Crescent Med J*. **2014**, *16*(8), 125-159. doi: 10.5812/ircmj.12559.
21. National Center for Biotechnology Information. "PubChem Compound Summary for CID 3156, Doxapram" PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Doxapram>. Accessed 24 December, 2023.
22. Katzung, B.G., Masters, S.B., Trevor, A.J. Drugs with important actions on smooth muscle. In *Basic and Clinical Pharmacology*, 12th Edition; The McGraw-Hill Companies: London, Great Britain **2012**; 344-346.
23. Aranda, J.V.; Beharry, K.D. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and metabolism of caffeine in newborns. *Semin Fetal Neonatal Med*. **2020**, *25*(6), 1011-10083. doi: 10.1016/j.siny.2020.101183.
24. Mutschler, E. Farmakologia szczegółowa. In *Farmakologia i Toksykologia*, MedPharm:Wrocław, Polska, **2010**; 195-196 and 651-652.
25. Bruschetti, M.; Brattström, P.; Russo, C.; Onland, W.; Davis, P.G.; Soll, R. Caffeine dosing regimens in preterm infants with or at risk for apnea of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev*. **2023**, *4*(4), 138-173. doi: 10.1002/14651858.CD013873.pub2.
26. Hascoet, J.M.; Hamon, I.; Boutroy, M.J. Risks and benefits of therapies for apnoea in premature infants. *Drug Saf*. **2000**, *23*(5), 363-79. doi: 10.2165/00002018-200023050-00002.
27. Yost, C.S. A new look at the respiratory stimulant doxapram. *CNS Drug Rev*. **2006**, *12*(3-4), 236-249. doi: 10.1111/j.1527-3458.2006.00236.x.
28. Cunningham, K.P.; MacIntyre, D.E.; Mathie, A.; Veale, E.L. Effects of the ventilatory stimulant, doxapram on human TASK-3 (KCNK9, K2P9.1) channels and TASK-1 (KCNK3, K2P3.1) channels. *Acta Physiol (Oxf)*. **2020**, *228*(2), 133-161. doi: 10.1111/apha.13361.
29. Greze, E.; Benard, M.; Hamon, I.; Casper, C.; Haddad, F.E.; Boutroy, M.J.; Hascoët, J.M. Doxapram Dosing for Apnea of Prematurity Based on Postmenstrual Age and Gender: A Randomized Controlled Trial. *Paediatr Drugs*. **2016**, *18*(6), 443-449. doi: 10.1007/s40272-016-0192-2.
30. Barbé, F.; Hansen, C.; Badonnel, Y.; Legagneur, H.; Vert, P.; Boutroy, M.J. Severe side effects and drug plasma concentrations in preterm infants treated with doxapram. *Ther Drug Monit*. **1999**, *21*(5), 547-552. doi: 10.1097/00007691-199910000-00011
31. Charakterystyka Produktu Leczniczego Peyona, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160224134299/anx_134299_pl.pdf. Accessed 16 February, 2024.
32. Aranda, J.V.; Turmen, T.; Sasyniuk, B.I. Pharmacokinetics of diuretics and methylxanthines in the neonate. *Eur J Clin Pharmacol*. **1980**, *18*(1), 55-63. doi: 10.1007/BF00561479.
33. Adamska-Dyniewska, H. Teofilina In *Terapia monitorowana* Wydawnictwo TTM:Łódź, Polska **1994**, 68-79
34. Flint, R.B.; Simons, S.H.P.; Andriessen, P.; Liem, K.D.; Degraeuwe, P.L.J.; Reiss, I.K.M.; Ter Heine, R.; Engbers, A.G.J.; Koch, B.C.P.; Groot, R.; Burger, D.M.; Knibbe, C.A.J.; Völler, S. DINO Research Group. The bioavailability and maturing clearance of doxapram in preterm infants. *Pediatr Res*. **2021**, *89*(5), 1268-1277. doi: 10.1038/s41390-020-1037-9.
35. Lopez-Sanchez, R.D.C.; Lara-Diaz, V.J.; Aranda-Gutierrez, A.; Martinez-Cardona, J.A.; Hernandez, J.A. HPLC Method for Quantification of Caffeine and Its Three Major Metabolites in Human Plasma Using Fetal Bovine Serum Matrix to Evaluate Prenatal Drug Exposure. *J Anal Methods Chem*. **2018**, *208*, 50-59. doi: 10.1155/2018/2085059.
36. Routledge, P.A.; Hutchings, A. Therapeutic drug monitoring. *TDM*. **2013**, 945-962.
37. Long, J.Y.; Hu, Y.H.; Xia, Y.; Du, F.F.; Dai, H.R.; Tian, M.; Xu, J.; Cheng, R.; Ding, X.S.; Guo, H.L.; Chen, F. 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**, *36*(11), 54-62. doi: 10.1002/bmc.5462.
38. Pesce, A.J.; Rashkin, M.; Kotagal, U. Standards of laboratory practice: theophylline and caffeine monitoring. *National Academy of Clinical Biochemistry. Clin Chem*. **1998**, *44*(5), 1124-1128.
39. Juárez-Olguín, H. Therapeutic monitoring of theophylline in newborns with apnea. *P&T*. **2004**, *29*, 322-324.