

## Aminophylline therapy and clinical outcomes in preterm infants

Porntipa Sriwattana, Pichaya Thanomsingh

Department of Pediatrics, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital

Received March 15, 2024 Revised December 4, 2024 Accepted December 20, 2024

### Abstract

**Background:** Apnea of prematurity (AOP) is a common problem in preterm infants. Methylxanthines are essential drugs used to treat AOP, with indications including prevention, treatment of apnea and facilitating extubation. Previous studies have shown a lower incidence of BPD in infants treated with methylxanthines.

**Objective:** To determine clinical outcomes and factors affecting clinical outcomes of aminophylline treatment in preterm infants

**Method:** This prospective cohort study including preterm infants  $\leq 30$  weeks gestation admitted to neonatal ward at Maharat Nakhon Ratchasima hospital within first 24 hours of life from May 2021 to April 2022. Clinical characteristics, indications for aminophylline treatment and clinical outcomes including effectiveness of treatment and incidence of BPD were collected. Multivariable logistic regression was used to define factors associated with effective treatment.

**Results:** Seventy-eight infants received aminophylline treatment for various indications. Thirty-eight infants (48.7%) had an effective response to aminophylline treatment. Factors associated with effective treatment was gestational age (AUC =0.72, 95%CI 0.54-0.9). ROC analysis showed a cut-off value of 28.9 weeks for predicting effective aminophylline treatment. Factors associated with ineffective treatment was maximum mean airway pressure in the first 3 days  $\geq 16$  cmH<sub>2</sub>O (AUC = 0.68, 95%CI 0.52-0.84).

**Conclusion:** The effectiveness of AOP treatment with aminophylline in preterm infants  $\leq 30$  weeks gestation was 48.7%. Factors associated with ineffective treatment were lower gestational age and higher maximum MAP in the first 3 days.

**Keywords:** apnea of prematurity, preterm, aminophylline, bronchopulmonary dysplasia, effectiveness

## ผลการรักษาด้วยยา aminophylline ในทารกเกิดก่อนกำหนด

พรทิพา ศรีวัฒนา, พิษญา ถนอมสิงห์

กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลมหาสารคามราชวิทยาลัย

### บทคัดย่อ

**ความเป็นมา:** ภาวะหยุดหายใจในทารกเกิดก่อนกำหนดเป็นปัญหาที่พบได้บ่อย ยาในกลุ่ม methylxanthines เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษา โดยมีข้อบ่งชี้เพื่อป้องกันและรักษาภาวะหยุดหายใจ ช่วยให้การถอดท่อช่วยหายใจประสบความสำเร็จ และมีการศึกษาพบว่าอาจช่วยลดการเกิดโรคปอดเรื้อรัง

**วัตถุประสงค์:** ศึกษาผลการรักษาด้วยยา aminophylline ในทารกเกิดก่อนกำหนดในข้อบ่งชี้ที่แตกต่างกัน ได้แก่ การป้องกัน และรักษาภาวะหยุดหายใจ การช่วยในการเอาท่อช่วยหายใจออกสำเร็จ รวมถึงปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิผลของการรักษา

**วิธีการศึกษา:** ทำการศึกษาไปข้างหน้า โดยเก็บข้อมูลทางคลินิกในทารกเกิดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 30 สัปดาห์ที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาสารคามภายใน 24 ชั่วโมงแรก ระหว่างเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2564 ถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2565 วิเคราะห์ข้อมูลด้วย multivariable logistic regression เพื่อหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับความสำเร็จของการให้ยา

**ผลการศึกษา:** มีทารกที่ได้รับการรักษาด้วย aminophylline ตามข้อบ่งชี้ที่แตกต่างกันรวม 78 คน โดยการให้ยาได้ผลสำเร็จ 38 คน (ร้อยละ 48.7) ปัจจัยที่มีผลต่อผลสำเร็จของการให้ยาได้แก่ อายุครรภ์ (AUC = 0.72, 95%CI 0.54-0.9) โดยมีค่า cut-off ที่ 28.9 สัปดาห์ และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการได้ยาแล้วไม่ประสบความสำเร็จ ได้แก่ ค่า Mean airway pressure (MAP) มากที่สุดในช่วง 3 วันแรกที่สูงกว่า 16 cmH<sub>2</sub>O (AUC = 0.68, 95%CI 0.52-0.84)

**สรุป:** การให้ยา aminophylline ในทารกเกิดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 30 สัปดาห์มีประสิทธิผลร้อยละ 48.7 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับประสิทธิภาพของการรักษาคือ อายุครรภ์ และค่า MAP มากที่สุดในช่วง 3 วันแรก

**คำสำคัญ:** ภาวะหยุดหายใจ, ทารกเกิดก่อนกำหนด, โรคปอดเรื้อรัง, ยา Aminophylline, ประสิทธิภาพของยา

## บทนำ

ภาวะหยุดหายใจเป็นปัญหาที่พบบ่อยในทารกเกิดก่อนกำหนด โดยผลระยะสั้นจะทำให้เกิดภาวะสมองขาดออกซิเจน ส่วนผลระยะยาวอาจทำให้เกิดภาวะพัฒนาการช้า มีอาการผิดปกติทางระบบประสาท หรือ โรคปอดเรื้อรัง<sup>1</sup>

ยาหลักที่ใช้ในการรักษาภาวะหยุดหายใจในทารกเกิดก่อนกำหนด ได้แก่ ยากลุ่ม methylxanthines โดยยาที่ใช้กันทั่วไปในทารกเกิดก่อนกำหนด มี 2 ชนิด ได้แก่ caffeine และ aminophylline จากการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าประสิทธิภาพของยาทั้ง 2 ชนิดไม่แตกต่างกัน<sup>2,3</sup> ส่วนใหญ่ในประเทศอเมริกาเหนือและยุโรป จะใช้ยา caffeine เนื่องจากมีผลข้างเคียงและโอกาสเป็นพิษน้อยกว่า<sup>2</sup> ส่วนประเทศทางเอเชีย และประเทศไทยมีการใช้ยา caffeine ค่อนข้างน้อย เนื่องจากยามีราคาสูง และไม่สามารถเข้าถึงได้ง่าย ในโรงพยาบาลส่วนใหญ่จึงยังเลือกใช้ยาที่รักษาเป็น aminophylline เป็นหลักในการรักษาภาวะหยุดหายใจในทารกแรกเกิด โดยมีข้อบ่งชี้การให้ยา 3 กรณี ได้แก่ ป้องกันภาวะหยุดหายใจ (prophylaxis) รักษาภาวะหยุดหายใจ (treatment) และเพื่อช่วยสนับสนุนให้การถอดท่อช่วยหายใจประสบความสำเร็จ (facilitating extubation)<sup>1</sup>

จากการศึกษาที่ผ่านมาด้านประสิทธิผล และประโยชน์ของการให้ยา methylxanthines ในทารกเกิดก่อนกำหนดพบว่า ในทารกที่ได้รับยา caffeine เทียบกับยาหลอกจะช่วยลดระยะเวลาการใส่ท่อช่วยหายใจหรือระยะเวลาที่ต้องใช้ออกซิเจน รวมถึงลดการเกิดโรคปอดเรื้อรังได้<sup>4</sup> และมีการศึกษาแบบ retrospective ที่สนับสนุนว่าทารกที่ได้รับยา caffeine ภายใน 3 วันแรกของชีวิตจะเกิดโรคปอดเรื้อรัง (bronchopulmonary dysplasia: BPD) น้อยกว่าทารกกลุ่มที่ได้ยาล้างจากนั้น<sup>5,6</sup> แต่ก็มีการศึกษาที่เป็น randomized controlled trial ที่พบว่า การให้ยาเพื่อป้องกันตั้งแต่ทารกยังไม่มีอาการหยุดหายใจภายใน 3 วันแรกของชีวิต กับทารกที่ได้รับยาเมื่ออาการคงที่และพร้อมจะเอาท่อช่วยหายใจออก ไม่มีความแตกต่างในการป้องกัน BPD หรือการช่วยในการเอาท่อช่วยหายใจออกให้เร็วขึ้นได้<sup>7</sup> ส่วนด้านประสิทธิผลของการให้ยา พบว่า ผลของการให้ยามีความแตกต่างกันไปตั้งแต่ร้อยละ 61.7-92.3<sup>8-11</sup> ขึ้นกับข้อบ่งชี้ของการให้ยา

จะพบว่าการให้ยากลุ่ม methylxanthines ในทารกเกิดก่อนกำหนดยังมีข้อถกเถียงถึงประโยชน์ในการให้ยาตามแต่ละข้อบ่งชี้ที่แตกต่างกัน รวมทั้งผลลัพธ์ด้านประสิทธิผลของการให้ยา และผลลัพธ์ด้านการป้องกันโรคปอดเรื้อรัง ในศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาผลการรักษาด้วยยา aminophylline ในทารกเกิดก่อนกำหนด ตามข้อบ่งชี้ทั้ง 3 ด้านรวมถึงผลระยะยาวในเรื่องการรอดชีวิต และโรคปอดเรื้อรังมีวัตถุประสงค์รองคือศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิผลของยา เพื่อเป็นแนวทางในการปรับปรุงการรักษา หรือการพิจารณาเลือกให้ยาต่อไป

## วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาผลการรักษาด้วยยา aminophylline ในทารกเกิดก่อนกำหนด ในด้านการป้องกัน รักษาภาวะหยุดหายใจและในการช่วยสนับสนุนเอาท่ช่วยหายใจออกสำเร็จ
2. เพื่อศึกษาผลระยะยาวของการรักษาด้วยยา aminophylline ในเรื่องการรอดชีวิตและโรคปอดเรื้อรัง
3. เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิผลของยา

## วิธีการศึกษา

ทำการศึกษาไปข้างหน้าในทารกเกิดก่อนกำหนดที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ตั้งแต่เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2564 ถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2565 โดยผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา เมื่อวันที่ 22 เมษายน พ.ศ. 2564 เลขที่ใบรับรอง 035/2021

คำนวณขนาดตัวอย่างตามสูตร 
$$n = \frac{z^2 \times \hat{p}(1-\hat{p})}{\epsilon^2}$$

กำหนดค่า ขอมรับความผิดพลาดได้ที่ร้อยละ 10 และใช้ข้อมูลจากผลการวิจัยที่ผ่านมา<sup>11</sup> ที่มีสัดส่วนของทารกที่ได้รับยา aminophylline แล้วประสบความสำเร็จในการรักษาอยู่ที่ร้อยละ 70 จึงได้จำนวนทารกที่จะเข้ามาในการศึกษา 80 ราย

## เกณฑ์คัดเข้าการศึกษา

ทารกเกิดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 30 สัปดาห์ ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมาภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังการเกิด

## เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา

1. ทารกที่ได้รับการดูแลรักษาเพียงแค่ประคับประคองอาการ (palliative care)
2. ทารกที่มีความพิการหรือความผิดปกติตั้งแต่กำเนิดรุนแรง
3. ทารกที่ได้รับการรักษาด้วยยา methylxanthines อื่นที่ไม่ใช่ยา aminophylline ได้แก่ caffeine เป็นต้น

## ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย

เก็บข้อมูลทารกเกิดก่อนกำหนดที่เข้าเกณฑ์การศึกษา และติดตามจนถึงวันที่ผู้ป่วยได้รับการจำหน่าย โดยการตัดสินใจในการให้ยา aminophylline เป็นไปตามแผนการรักษาของแพทย์เจ้าของไข้และผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการดูแลรักษาตามแนวทางมาตรฐาน โดยรวบรวมข้อมูลมาจากเวชระเบียน บันทึกของแพทย์และพยาบาล ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐานเกี่ยวกับผู้ป่วยและการรักษา ข้อมูลการให้ยา aminophylline และข้อบ่งชี้ของการให้ยา ผลลัพธ์ที่ต้องการวัด (primary outcome) ได้แก่ ประสิทธิภาพของการให้ยาโดยแบ่งตามข้อบ่งชี้

1. การให้ยาประสบความสำเร็จ (effective treatment) ได้แก่
  - ผู้ป่วยมีภาวะ apnea น้อยกว่า 1 ครั้งต่อวัน ในช่วง 7 วันหลังจากที่ได้รับยา aminophylline ในผู้ป่วยที่ได้ยา aminophylline ตามข้อบ่งชี้เพื่อป้องกันหรือการรักษาภาวะหยุดหายใจ
  - ผู้ป่วยมีภาวะ apnea น้อยกว่า 5 ครั้งต่อวัน ในช่วง 5 วันหลังจากถอดท่อช่วยหายใจและไม่ต้องใส่ท่อช่วยหายใจซ้ำ ในผู้ป่วยที่ได้ยา aminophylline ตามข้อบ่งชี้เพื่อช่วยในการเอาท่อช่วยหายใจออกสำเร็จ
2. การให้ยาไม่ประสบความสำเร็จ (ineffective treatment) ได้แก่ ผู้ป่วยที่เกิดภาวะหยุดหายใจมากกว่าเกณฑ์ที่ตั้งไว้ในแต่ละข้อบ่งชี้
3. อุบัติการณ์ของ BPD และอัตราการเสียชีวิต

### การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมทางสถิติ Stata 14 โดยสถิติที่ใช้แบ่งตามลักษณะของข้อมูลดังนี้

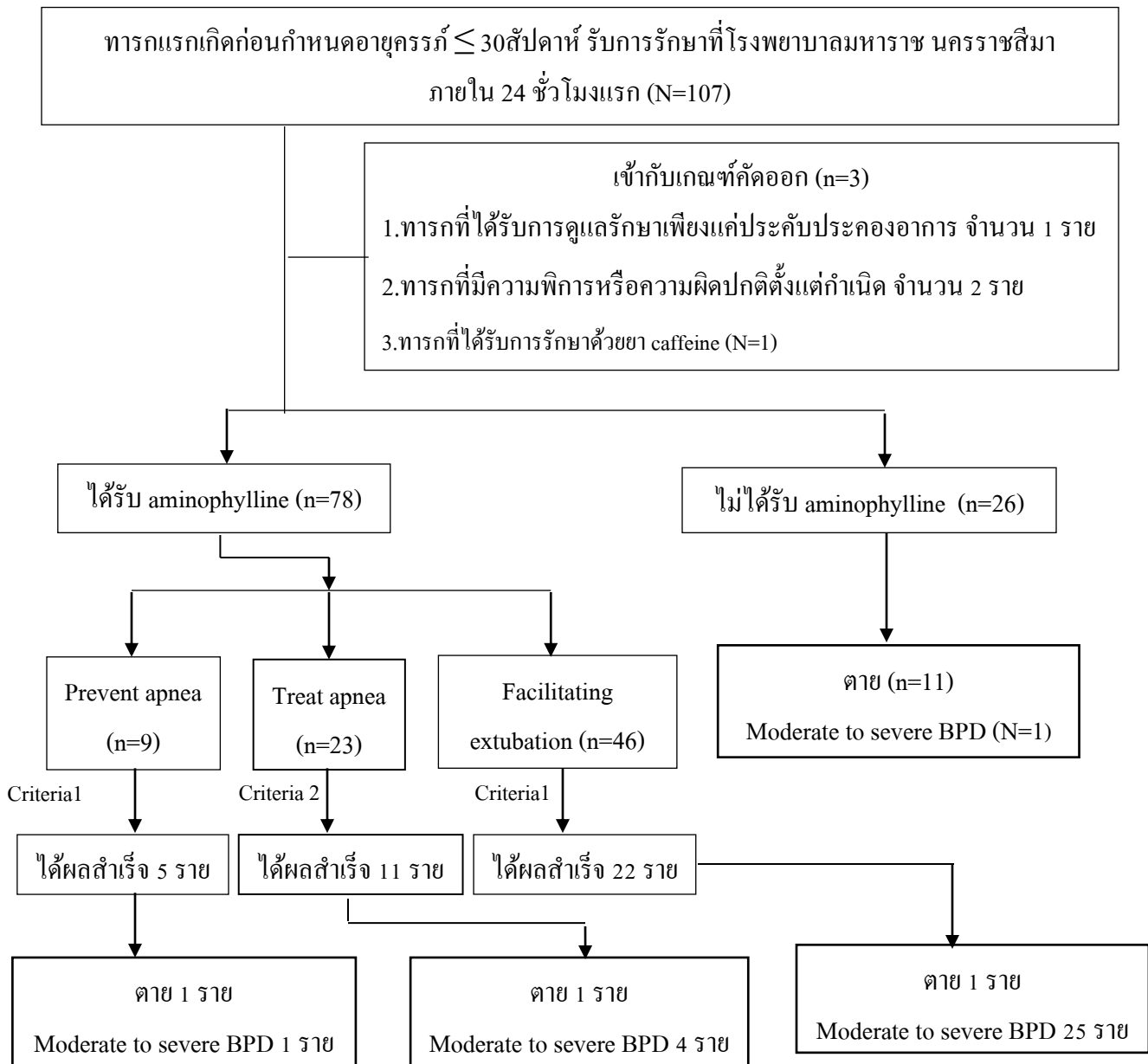
1. ข้อมูลพื้นฐานของทารกและมารดา ผลการรักษา (effective or ineffective) อัตราการเกิดภาวะโรคปอดเรื้อรังและอัตราการเสียชีวิต ใช้สถิติเชิงพรรณนาแสดงผลเป็นร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่ามัธยฐาน
2. ในการเปรียบเทียบข้อมูลต่อเนื่องใช้ independent t-test กับข้อมูลที่มีการกระจายตัวปกติ และใช้ Mann-Whitney U test ในข้อมูลที่ไม่กระจายตัวตามปกติ
3. ในการเปรียบเทียบข้อมูล categorical ใช้ chi-square หรือ exact probability test
4. วิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิผลของการรักษา ใช้สถิติ multivariable logistic regression
5. ในการเปรียบเทียบความแตกต่างของตัวแปรโดยถ้า p value <0.05 จะถือว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### ผลการศึกษา

ตั้งแต่วันที่ 1 พฤษภาคม พ.ศ. 2564 ถึงวันที่ 30 เมษายน พ.ศ. 2565 มีทารกเกิดก่อนกำหนดที่เข้าได้กับกลุ่มประชากรที่จะศึกษา 104 คน โดยได้รับการรักษาด้วยยา aminophylline 78 คน (ร้อยละ 75) และไม่ได้รับการรักษาด้วยยา aminophylline 26 คน (ร้อยละ 25) ในกลุ่มทารกที่ได้รับการรักษาด้วยยา aminophylline 78 คนแบ่งการได้รับยาตามข้อบ่งชี้เป็น 3 กลุ่ม (รูปที่ 1)

ลักษณะทางคลินิกของทารกที่ได้รับการรักษาด้วยยา aminophylline เมื่อแบ่งตามข้อบ่งชี้ในการได้รับยา (ตารางที่ 1) พบว่า น้ำหนักแรกเกิด อายุครรภ์ เพศ ภาวะแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์และวิธีการคลอด ไม่มีความ

แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง 3 กลุ่ม แต่กลุ่มทารกที่ได้รับการรักษาในข้อบ่งชี้ช่วยในการเอาท่อช่วยหายใจออกสำเร็จจะมี APGAR score ที่ 1 นาทีและ 5 นาทีต่ำกว่า ได้รับยาเดี่ยวรอยด์ครบก่อนคลอดน้อยกว่าอีก 2 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้านข้อมูลทางคลินิก พบว่ากลุ่มทารกที่ได้รับยาเพื่อช่วยในการเอาท่อช่วยหายใจออกสำเร็จมีค่า Mean airway pressure (MAP) ของเครื่องช่วยหายใจสูงสุดที่ใช้ใน 3 วันแรกของชีวิตสูงกว่า และมีการใช้ invasive respiratory support มากกว่าอีก 2 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



**รูปที่ 1** การคัดกรอง คัดเข้า-คัดออกจากการศึกษาและผลการศึกษาจากการแบ่งกลุ่มการรักษาตามข้อบ่งชี้ของการใช้ยา aminophylline

หมายเหตุ นิยาม criteria ของการได้รับยา aminophylline แล้วประสบผลสำเร็จ

Criteria 1 : ผู้ป่วยมีภาวะ apnea น้อยกว่า 1 ครั้งต่อวัน ในช่วง 7 วันหลังจากที่ได้รับยา aminophylline

Criteria 2 : ผู้ป่วยมีภาวะ apnea น้อยกว่า 5 ครั้งต่อวัน ในช่วง 5 วันหลังจากถอดท่อช่วยหายใจและไม่ต้องใส่ท่อช่วยหายใจซ้ำ

**ตารางที่ 1** ลักษณะทางคลินิกและการรักษาของทารกที่ได้รับยา aminophylline แบ่งตามข้อบ่งชี้

	ลักษณะทางคลินิก จำนวน (ร้อยละ)				p value
	กลุ่ม 1 Prevention of apnea n=9	กลุ่ม 2 Treatment of apnea n=23	กลุ่ม 3 Facilitating extubation n= 46	กลุ่ม 4 Not received n=26	
Gestational age (weeks), mean $\pm$ SD	28.0 $\pm$ 1.4	29.1 $\pm$ 1.2	27.6 $\pm$ 2.1	28.6 $\pm$ 2.1	0.07
Route of delivery					
- Vaginal delivery	6 (66.7)	14 (60.9)	22 (47.8)	12 (46.2)	0.52
- Cesarean section	3 (33.3)	9 (39.1)	24 (52.2)	14 (53.8)	
APGAR 1, mean $\pm$ SD	7.0 $\pm$ 1.9	7.1 $\pm$ 1.9	4.3 $\pm$ 2.9	5.0 $\pm$ 3.2	<0.001
APGAR 5, mean $\pm$ SD	8.4 $\pm$ 1.5	9.2 $\pm$ 1.1	7.9 $\pm$ 1.8	7.5 $\pm$ 2.8	0.03
Gender: Male	4 (44.4)	15 (65.2)	26 (56.5)	15 (57.7)	0.68
Birth weight (grams), mean $\pm$ SD	1077.3 $\pm$ 246.7	1273.2 $\pm$ 226.6	1041.7 $\pm$ 273.2	1237.0 $\pm$ 441.5	0.06
AGA	9 (100.0)	23 (100.0)	45 (97.8)	24 (92.3)	1.00
Complication of pregnancy					
- Multiple pregnancy	3 (33.3)	4 (17.4)	5 (10.9)	6 (23.1)	0.19
- GDM	1 (11.1)	2 (8.7)	4 (8.7)	5 (19.2)	1.00
- PIH	0 (0.0)	2 (8.7)	6 (13.0)	5 (19.2)	0.77
- infection	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.5)	4 (15.4)	0.69
Received ANS (complete)	5 (55.6)	11 (47.8)	10 (21.7)	6 (23.1)	0.04

	ลักษณะทางคลินิก จำนวน (ร้อยละ)				p value
	กลุ่ม 1 Prevention of apnea n=9	กลุ่ม 2 Treatment of apnea n=23	กลุ่ม 3 Facilitating extubation n= 46	กลุ่ม 4 Not received n=26	
Initial respiratory support					
- noninvasive	8 (88.9)	13 (56.5)	1 (2.2)	7 (26.9)	<0.001
- conventional	1 (11.1)	10 (43.5)	20 (43.5)	9 (34.6)	
- HFOV	0 (0.0)	0 (0.0)	25 (54.3)	10 (38.5)	
Max MAP ใน 3 วันแรก (cmH2O), mean $\pm$ SD	6.8 $\pm$ 2.8	10.0 $\pm$ 5.6	15.8 $\pm$ 4.0	13.9 $\pm$ 6.2	<0.001
Maintenance dose of aminophylline (mg/kg/day), mean $\pm$ SD	4.3 $\pm$ 0.9	4.8 $\pm$ 1.0	4.8 $\pm$ 1.0	-	0.36
ความถี่ของการให้ aminophylline					
- ทุก 8 ชั่วโมง	6 (66.7)	19 (82.6)	40 (87.0)	-	0.26
- ทุก 12 ชั่วโมง	3 (33.3)	4 (17.4)	6 (13.0)	-	
- ทุก 24 ชั่วโมง	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	

\*exact probability test, โดย p value <0.05 จะถือว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  
AGA, appropriate for gestational age; GDM, gestational diabetes mellitus; PIH, pregnancy induced hypertension; ANS, antenatal steroid; HFOV, high frequency oscillatory ventilator; MAP, mean airway pressure

ในทารกที่ได้รับการรักษาด้วยยา aminophylline ทั้งหมด 78 คน พบว่ามีความสำเร็จในการใช้ยา (effective treatment) 38 คน (ร้อยละ 48.7) โดยกลุ่มที่ให้ยาในข้อบ่งชี้เพื่อป้องกันภาวะ apnea มีประสิทธิผลร้อยละ 55.6 ส่วนการใช้ยาเพื่อการรักษาภาวะ apnea ประสบความสำเร็จ 11 คน (ร้อยละ 47.8) และการให้ยาเพื่อช่วยให้เอาท่อช่วยหายใจออกสำเร็จได้ผล 22 คน (ร้อยละ 47.8) ซึ่งสัดส่วนผลการรักษาที่ประสบความสำเร็จ ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติในแต่ละข้อบ่งชี้ (p=0.9) (ตารางที่ 2) ส่วนผลการรักษาในด้านอื่นได้แก่ อัตราการ



เสียชีวิต และการเกิด Bronchopulmonary dysplasia (BPD) พบว่า ทารกที่เสียชีวิตส่วนใหญ่จะเป็นกลุ่มทารกที่ไม่ได้รับยา aminophylline โดยมีทารกเสียชีวิต 11 คน (ร้อยละ 42.3) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 2 ความสำเร็จในการใช้ยา aminophylline แบ่งตามข้อบ่งชี้ในการได้รับยา

	Effective N=38 จำนวน (ร้อยละ)	Ineffective N=40 จำนวน (ร้อยละ)
กลุ่ม 1 Prophylaxis	5 (55.6)	4 (44.4)
กลุ่ม 2 Treatment	11 (47.8)	12 (54.2)
กลุ่ม 3 Prevent post-extubation failure	22 (47.8)	24 (52.2)

ตารางที่ 3 ผลการรักษาด้านอัตราการเสียชีวิตและการเกิด moderate/ severe BPD

	ผลการรักษา จำนวน (ร้อยละ)				p value
	กลุ่ม 1 Prevention of apnea n=9	กลุ่ม 2 Treatment of apnea n=23	กลุ่ม 3 Facilitating extubation n=46	กลุ่ม 4 Not received n=26	
Death by 36 weeks	1 (11.2)	1 (4.2)	1 (2.2)	11 (42.3)	<0.001
รอดชีวิตโดยมี moderate หรือ severe BPD at PMA 36 weeks	1/8** (12.5)	4/22** (18.2)	25/45** (55.6)	1/15** (6.7)	<0.001

\*exact probability test, โดย p value <0.05 จะถือว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

\*\*หมายเหตุ: คัดจากจำนวนทารกที่รอดชีวิตก่อนอายุ 36 สัปดาห์

BPD, bronchopulmonary dysplasia; PMA, post menstrual age

ผลการรักษาด้านการเกิด BPD พบว่า ในทารกที่เข้าการศึกษาแล้วรอดชีวิตทั้งหมด 90 คน มีทารกที่มี moderate/severe BPD 31 คน คิดเป็นร้อยละ 34.4 ส่วนใหญ่จะเป็นกลุ่มทารกที่ได้ยาเพื่อช่วยในการเอาท่อช่วยหายใจออกสำเร็จ 25 คน (ร้อยละ 55.6) ในกลุ่มที่ได้ยาเพื่อการรักษาภาวะ apnea 4 คน (ร้อยละ 18.2) กลุ่มที่

ได้ยา aminophylline เพื่อการป้องกันภาวะ apnea 1 คน (ร้อยละ 12.5) และกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยา aminophylline 1 คน (ร้อยละ 6.7) (ตารางที่ 3)

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด BPD ได้แก่ ทารกที่อายุครรภ์น้อยกว่า น้ำหนักแรกเกิดน้อย การได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจตั้งแต่แรกเกิด การได้รับการรักษาด้วยสารลดแรงตึงผิว การใช้ค่า MAP ที่สูงกว่าใน 3 วันแรก การมี hemodynamically significant PDA และทารกในกลุ่มที่ได้ยาเพื่อช่วยในการเอาท่อช่วยหายใจออก (ตารางที่ 4) ส่วนปัจจัยที่สัมพันธ์กับผลของการให้ยาแล้วประสบความสำเร็จที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อายุครรภ์ และค่า Mean airway pressure (MAP) สูงสุดของเครื่องช่วยหายใจที่ใช้ภายใน 3 วันแรก (ตารางที่ 5)

ในกลุ่มที่ได้ยาในข้อบ่งชี้เพื่อป้องกันหรือรักษา apnea พบว่า มีปัจจัยที่สามารถทำนายความสำเร็จในการรักษาได้แก่ อายุครรภ์ตอนแรกเกิด โดยมีค่า AUC = 0.72 (95%CI 0.54-0.9) มีค่า cut-off คือ อายุครรภ์ที่มากกว่า 28.9 สัปดาห์ด้วย sensitivity ร้อยละ 81.3 ส่วน specificity ร้อยละ 62.5 ส่วนกลุ่มที่ให้ยาเพื่อช่วยในการเอาท่อช่วยหายใจออกให้สำเร็จ พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับความสำเร็จในการให้ยา จะเป็น ค่า MAP สูงสุดที่ใช้ใน 3 วันแรกของชีวิต และการได้ยาสเตียรอยด์ก่อนคลอด โดยในการใช้ปัจจัยค่า MAP สูงสุดที่ใช้ใน 3 วันแรกของชีวิตทำนายความล้มเหลวในการรักษามีค่า AUC = 0.68 (95%CI 0.52-0.84) ค่า cut-off ของ MAP คือ ค่า MAP ที่สูงกว่าหรือเท่ากับ 16 cmH<sub>2</sub>O มี sensitivity 66.7% และ specificity 63.6% ส่วนการได้ยาสเตียรอยด์ก่อนคลอดทำนายความสำเร็จในการรักษา มี OR 6.3 (95%CI 1.2-34.0, p=0.003)

**ตารางที่ 4** ปัจจัยด้านการให้ยา aminophylline ที่สัมพันธ์กับการเกิด BPD

ลักษณะทางคลินิก	BPD	No BPD	p value
	N= 61	N=29	
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	
Gestational age (weeks), mean $\pm$ SD	27.7 $\pm$ 2.0	29.6 $\pm$ 0.9	<0.001
Birth weight (grams), mean $\pm$ SD	1052.1 $\pm$ 270.1	1378.9 $\pm$ 208.2	<0.001
Received complete ANS	22 (36.1)	5 (17.2)	0.08
PPROM	12 (19.7)	9 (31.3)	0.29
Invasive respiratory support at birth	48 (78.7)	14 (48.3)	0.007
Received SRT	41 (67.2)	20 (32.8)	<0.001
Max MAP in 1 <sup>st</sup> 3 days (cmH <sub>2</sub> O), mean $\pm$ SD	13.6 $\pm$ 5.1	9.9 $\pm$ 4.5	0.001
การได้รับ aminophylline ตามข้อบ่งชี้			
- ไม่ได้ยา aminophylline	3 (20)	12 (80)	ref
- ป้องกัน/ รักษา Apnea	17 (56.7)	13(43.3)	0.027

ลักษณะทางคลินิก	BPD	No BPD	p value
	N= 61	N=29	
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	
- ช่วยในการเอาท่อช่วยหายใจออก	41 (91.1)	4 (8.9)	<0.001
Received Aminophylline within 3 days of life	31 (50.8)	11 (37.9)	0.27
Effective treatment of aminophylline	26 (44.8)	11 (64.7)	0.18
HsPDA	32 (52.5)	5 (17.2)	0.001

\*exact probability test, โดย p value <0.05 จะถือว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ANS, antenatal steroid; PPRM, preterm premature rupture of membranes; SRT, surfactant replacement therapy; MAP, mean airway pressure; HsPDA, hemodynamic significant patent ductus arteriosus

ตารางที่ 5 ปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษาด้วยยา aminophylline ในทุกข้อบ่งชี้และผลการรักษา

ลักษณะทางคลินิก	Effective N=38	Ineffective N=40	p value
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	
Gestational age (weeks), mean $\pm$ SD	28.6 $\pm$ 1.9	27.6 $\pm$ 1.8	0.026
<b>Route of delivery</b>			
- Vaginal delivery	16 (42.1)	26 (65)	
- Cesarean section	22 (57.9)	14 (35)	0.068
APGAR 1, mean $\pm$ SD	5.8 $\pm$ 2.9	5.1 $\pm$ 2.9	0.263
APGAR 5, mean $\pm$ SD	8.2 $\pm$ 2.0	8.4 $\pm$ 1.5	0.755
Gender: Male	20 (52.6)	25 (64.1)	0.359
Body weight (grams), mean $\pm$ SD	1152.7 $\pm$ 265.6	1077.4 $\pm$ 282.1	0.229
AGA	38 (100.0)	39 (97.5)	1.000
<b>Complication of pregnancy</b>			
- Multiple pregnancy	5 (13.2)	7 (17.5)	0.756
- GDM	4 (10.5)	3 (7.5)	0.708
- PIH	7 (18.4)	1 (2.5)	0.027

ลักษณะทางคลินิก	Effective N=38 จำนวน (ร้อยละ)	Ineffective N=40 จำนวน (ร้อยละ)	p value
- infection	1 (2.6)	2 (5)	1.000
Received complete ANS	13 (34.2)	13 (32.5)	1.000
Neonatal resuscitation ที่ได้รับ PPV/cardiac compression/drug at LR	25 (65.8)	31 (77.5)	0.653
<b>Initial respiratory support</b>			
noninvasive	13 (34.2)	9 (22.5)	
conventional	16 (42.1)	15 (37.5)	0.269
HFOV	9 (23.7)	16 (40.0)	
Max MAP in 1 <sup>st</sup> 3 days (cmH <sub>2</sub> O), mean $\pm$ SD	11.6 $\pm$ 4.8	14.5 $\pm$ 5.9	0.024
Maintenance dose of aminophylline (mg/kg/day), mean $\pm$ SD	4.7 $\pm$ 1.0	4.7 $\pm$ 1.0	0.857
<b>Interval of methylxanthine</b>			
<b>Administration</b>			
- q 8h	31 (81.6)	34 (85.0)	
- q 12h	7 (18.4)	6 (15.0)	0.767
- q 24h	0 (0.0)	0 (0.0)	
Surfactant replacement therapy	19 (50.0)	27 (67.5)	0.11
Age of started aminophylline (days), mean $\pm$ SD	4.8 $\pm$ 4.6	6.3 $\pm$ 8.6	0.34
Received aminophylline in first 3 days of age	22 (57.9)	22 (55.0)	0.82
Age of apnea after treatment (days), mean $\pm$ SD	1.6 $\pm$ 2.0	2.8 $\pm$ 2.1	0.26

ลักษณะทางคลินิก	Effective N=38 จำนวน (ร้อยละ)	Ineffective N=40 จำนวน (ร้อยละ)	p value
<b>Respiratory support at 28 days</b>			
- Room air	11 (29.7)	6 (15.8)	
- Invasive	0 (0.0)	9 (23.7)	
- CPAP/NIPPV/HFNC>3LPM	16 (43.3)	13 (34.2)	0.008
- HFNC1-3LPM	10 (27.0)	10 (26.3)	
- O2 hood	0 (0.0)	0 (0.0)	
BPD	26 (70.3)	32 (84.2)	0.18
Moderate to severe BPD	10 (27.0)	20 (52.6)	0.03
Death in hospital	1 (2.6)	2 (5.0)	1.0
LOS (days), mean $\pm$ SD	65.4 $\pm$ 29.3	77.4 $\pm$ 28.4	0.071

AGA, appropriate for gestational age; GDM, gestational diabetes mellitus; PIH, pregnancy induced hypertension; ANS, antenatal steroid; PPV, positive pressure ventilation; LR, labor room; HFOV, high frequency oscillatory ventilator; MAP, mean airway pressure; CPAP, continuous positive airway pressure; NIPPV, noninvasive positive pressure ventilation; HFNC, high flow nasal cannula; BPD, bronchopulmonary dysplasia; LOS, length of stay

### อภิปรายผลการศึกษา

จากผลการศึกษา มีทารกที่เข้าในการศึกษารวม 104 คน พบว่าทารก 78 คน ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม aminophylline เพื่อป้องกัน หรือรักษาภาวะหยุดหายใจ หรือให้ยาเพื่อช่วยในการเอาท่อช่วยหายใจออกให้สำเร็จ และยังมีทารก 26 คนที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยา methylxanthine ซึ่งสาเหตุของการไม่ได้รับยาจะแบ่งได้เป็นสองส่วนคือ มีทารก 11 คนที่มีอาการรุนแรง และเสียชีวิตตั้งแต่ก่อนที่จะได้รับยา aminophylline ตามข้อบ่งชี้ต่าง ๆ ส่วนทารกอีก 15 คน ที่ไม่มีข้อบ่งชี้ในการได้รับการรักษาด้วยยา methylxanthine พบว่าสามารถรอดชีวิตโดยไม่มี moderate/ severe BPD 14 คน (ร้อยละ 93.3)

ลักษณะทางคลินิกของทารกที่ได้รับยา aminophylline ตามข้อบ่งชี้ต่าง ๆ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาในข้อบ่งชี้เพื่อช่วยในการเอาท่อช่วยหายใจออกจะเป็นทารกที่มี APGAR score ที่ 1 และ 5 นาที น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังมีการได้รับสเตียรอยด์ก่อนคลอดน้อยกว่า รวมถึงมีการใส่ท่อช่วยหายใจตั้งแต่

แรกเกิด และพบว่ามีความ MAP ของเครื่องช่วยหายใจในช่วง 3 วันแรกของชีวิตสูงกว่าอีก 2 กลุ่ม ส่วนปัจจัยด้านอายุครรภ์และน้ำหนักแรกเกิด ไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในด้านผลการรักษาของยา aminophylline ในการศึกษานี้จะพบว่า มีทารกที่ประสบความสำเร็จในการให้ยา aminophylline ทุกข้อบ่งชี้ทั้งสิ้น 38 คนจาก 78 คน คิดเป็นร้อยละ 48.7 ซึ่งค่อนข้างต่ำเมื่อเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมา โดยจากการศึกษาของ Ye C และคณะ<sup>10</sup> พบว่า อัตราความสำเร็จอยู่ที่ร้อยละ 61.7 ส่วนการศึกษาของ Kondo และคณะ<sup>11</sup> พบว่าอัตราความสำเร็จในการใช้ยาอยู่ที่ร้อยละ 67 ส่วนการศึกษานี้<sup>8,9</sup> พบว่า อัตราความสำเร็จในการใช้ยาอยู่ที่ร้อยละ 77.4-92.3 ซึ่งในการศึกษานี้การให้คำจำกัดความของการประสบความสำเร็จการให้ยา aminophylline จะใช้นิยามเดียวกันกับการศึกษาของ Ye C และ Kondo T แต่จากลักษณะทางคลินิกของทารกที่เข้าการศึกษาปัจจุบันกำหนดอายุครรภ์ในกลุ่มประชากรที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 30 สัปดาห์ ซึ่งต่ำกว่าอายุครรภ์โดยเฉลี่ยในการศึกษาอื่น ๆ อาจทำให้มีโรคาสที่จะเกิดภาวะ Apnea สูงกว่า และตอบสนองต่อยาได้ไม่ดีเท่าทารกที่อายุครรภ์มากกว่า นอกจากนี้ในทารกที่ได้รับยาเพื่อช่วยในการเอาท่อช่วยหายใจออก พบว่ามีจำนวนทารกที่ไม่ได้ antenatal corticosteroid ก่อนข้างสูง และมีการใช้ respiratory support ในช่วง 3 วันแรกที่สูง รวมทั้งอายุครรภ์เฉลี่ยที่น้อยกว่า อาจทำให้ประสิทธิภาพในการให้ยาเพื่อช่วยให้อาเอาท่อช่วยหายใจออกสำเร็จไม่ดีเท่ากับการศึกษาที่ผ่านมา

ในด้านผลของการให้ยา aminophylline ต่ออัตราการเสียชีวิต ในการศึกษาจะพบว่าอัตราการเสียชีวิตจะมากที่สุดในกลุ่มทารกที่ไม่ได้รับยา aminophylline เนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่มนี้บางส่วนจะมีอาการที่ค่อนข้างหนัก ทำให้เสียชีวิตตั้งแต่ก่อนจะได้รับยา aminophylline แต่ในกลุ่มทารกที่ได้รับยา aminophylline จะพบว่าทารกที่ได้รับยา aminophylline แล้วไม่ประสบความสำเร็จจะมีอัตราการเสียชีวิตที่น้อยกว่า

ในด้านผลของการให้ยา aminophylline ต่อการเกิด Bronchopulmonary dysplasia พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด BPD คือทารกที่อายุครรภ์น้อยกว่า น้ำหนักแรกเกิดน้อย การได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจตั้งแต่แรกเกิด การได้รับการรักษาด้วยสารลดแรงตึงผิว การใช้ค่า MAP ที่สูงกว่าใน 3 วันแรก การมี Hemodynamically significant PDA และทารกในกลุ่มที่ได้ยาเพื่อช่วยในการเอาท่อช่วยหายใจออก ซึ่งเป็นลักษณะของทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีอาการของภาวะ RDS ที่รุนแรงกว่า ส่วนในกลุ่มที่ไม่ต้องได้รับยา aminophylline ไม่พบว่ามีความเสี่ยงในการเป็น BPD เพิ่มขึ้น โดยพบว่าในกลุ่มที่ไม่ได้ aminophylline 26 คน เสียชีวิต 11 คน ตั้งแต่ช่วงแรกเกิดและไม่ได้วินิจฉัย BPD ส่วนทารกที่รอดชีวิตในกลุ่มนี้จะเป็ทารกที่อาการดี ไม่ได้ใส่ endotracheal tube หรือไม่มีอาการของ Apnea จึงไม่ได้รับยา aminophylline เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมา การได้รับ aminophylline หรือการได้รับยา aminophylline ภายใน 3 วันแรกของชีวิตไม่ได้สัมพันธ์กับการลดลงของ BPD ส่วนทารกที่ให้ยา aminophylline แต่ไม่ประสบความสำเร็จ จะพบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิด moderate/ severe BPD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในด้านปัจจัยที่สัมพันธ์กับการให้ยาแล้วประสบความสำเร็จ พบว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องได้แก่ อายุครรภ์และค่า MAP ของเครื่องช่วยหายใจในช่วง 3 วันแรกของชีวิต ซึ่งพบว่าเป็นไปในทางเดียวกันกับการศึกษาที่ผ่านมา โดยทารกที่อายุครรภ์น้อยกว่า โอกาสให้ยาแล้วไม่ประสบความสำเร็จจะเพิ่มขึ้น ซึ่งอธิบายได้จากความ immaturity ในทารกเกิดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์น้อยกว่า ส่วนการใช้เครื่องช่วยหายใจที่ MAP สูงใน 3 วันแรก น่าจะสัมพันธ์กับการที่มี severe RDS ที่อาจจะส่งผลให้ทารกมีโอกาสเอาท่อช่วยหายใจได้สำเร็จลดลง ด้านปัจจัยเรื่องระดับยา aminophylline จากการศึกษาของ Kondo พบว่าระดับยาไม่สัมพันธ์กับความสำเร็จในการให้ยา และการศึกษาของ Ye C และคณะพบว่าปัจจัยเรื่องระดับยา aminophylline มีความสามารถในการทำนายความสำเร็จของการให้ยาก่อนข้างต่ำ (AUC = 0.581, 95%CI 0.501-0.66, p= 0.044) จึงอาจจะไม่สามารถนำมาทำนายความสำเร็จของการให้ยาได้ ซึ่งในการศึกษานี้ เนื่องจากการดูแลผู้ป่วยตามปกติในสถาบันไม่ได้มีการตรวจระดับยา จึงไม่สามารถบอกความสัมพันธ์ของปัจจัยนี้ได้ ส่วนปัจจัยด้านอื่น ๆ พบว่าไม่สัมพันธ์กับประสิทธิผลการรักษาเช่นเดียวกับการศึกษาที่ผ่านมา

ในการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า จึงทำให้มีการเก็บข้อมูลทางคลินิกของทารกในการศึกษาได้อย่างครบถ้วน โดยเฉพาะอาการทางคลินิกในช่วงที่เริ่มให้ยา aminophylline ตามข้อบ่งชี้ต่าง ๆ และมีการประเมินผลลัพธ์การให้ยาตามข้อบ่งชี้ที่ให้ ส่วนข้อจำกัด คือ จำนวนประชากรที่ศึกษาก่อนข้างน้อย โดยเฉพาะทารกในกลุ่มที่ได้ยาเพื่อป้องกันอาการหยุดหายใจ และทารกในการศึกษานี้ได้รับยาสแตียรอยด์ก่อนคลอดน้อย อายุครรภ์น้อย และมีการตอบสนองต่อการให้ยา aminophylline ที่ไม่ดี ซึ่งอาจส่งผลเสียทำให้เกิด moderate/severe BPD เพิ่มขึ้น ดังนั้นในการศึกษาต่อไปในอนาคต จึงควรศึกษาวิธีการรักษาอื่น ๆ หรือปัจจัยต่าง ๆ ที่สัมพันธ์กับการให้ยาแล้วประสบความสำเร็จ เพื่อลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิด moderate/ severe BPD

## บทสรุป

จากการศึกษานี้ทารกเกิดก่อนกำหนดส่วนใหญ่จะได้รับยา aminophylline โดยข้อบ่งชี้หลักจะเป็นการให้เพื่อช่วยให้เอาท่อช่วยหายใจออกสำเร็จ แต่ผลสำเร็จของการให้ยาจะอยู่ที่ร้อยละ 47.8 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการให้ยาแล้วประสบความสำเร็จคือ อายุครรภ์ที่สูงกว่า 28.9 สัปดาห์ และค่า MAP สูงสุดใน 3 วันแรกที่ต่ำกว่า 16 cmH<sub>2</sub>O การไม่ได้ยา aminophylline ไม่สัมพันธ์กับการเกิด BPD แต่ในทารกที่ได้ยาแล้วไม่ประสบความสำเร็จ จะมี moderate/ severe BPD สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ เจ้าหน้าที่แพทย์และพยาบาลหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดและหอผู้ป่วยทารกแรกเกิด วิกฤตโรงพยาบาลมหาราช นครราชสีมา ที่มีส่วนทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จได้ด้วยดี

## เอกสารอ้างอิง

1. Alvaro RE. Control of Breathing and Apnea of Prematurity. *Neoreviews*. 2018;19:e224–34.
2. Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan AE, Nour I. Caffeine therapy in preterm infants. *World J Clin Pediatr*. 2015;4:81.-93
3. Hendy H, Wandita S, Kardana IM. Efficacy of aminophylline vs. Caffeine for preventing apnea of prematurity. *Paediatrica Indonesiana*. 2014;54:365–71.
4. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Eng J Med*. 2006;354:2112–21.
5. 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. *Clin Perinatal*. 2018;45:273–91.
6. Moschino L, Zivanovic S, Hartley C, Trevisanuto D, Baraldi E, Roehr CC. Caffeine in preterm infants: where are we in 2020? *ERJ Open Research*. [cited 25 Dec 2022];6. Available from: <https://openres.ersjournals.com/content/6/1/00330-2019>
7. Amaro CM, Bello JA, Jain D, Ramnath A, D’Ugard C, Vanbuskirk S, et al. Early caffeine and weaning from mechanical ventilation in preterm infants: A randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2018;196:52–7.
8. Steer P, Flenady V, Shearman A, Charles B, Gray P H, Smart-H D, et al. High dose caffeine citrate for extubation of preterm infants: A randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:499–503.
9. Armanian AM, Badiiee Z, Afghari R, Salehimehr N, Hassanzade A, Sheikhzadeh S, et al. Prophylactic aminophylline for prevention of apnea at higher-risk preterm neonates. *Iran Red Crescent.Med.J.*[cited.25.Dec.2022];16..Available.from:<https://archive.ircmj.com/article/16/8/71472-pdf.pdf>
10. Ye C, Miao C, Yu L, Dong Z, Zhang J, Mao Y, et al. Factors affecting the efficacy and safety of aminophylline in treatment of apnea of prematurity in neonatal intensive care unit. *Pediatr Neonatol*. 2019;60:43–9.
11. Kondo T, Kondo Y, Orita Y, Mitarai F, Ishitsuka Y, Irikura M, et al. Predictive factors for efficacy and safety of prophylactic theophylline for extubation in infants with apnea of prematurity. *PLoS ONE*. 2016;11(7):e0157198.