Коваль С.Н.

Гомельская областная клиническая больница, Гомель, Беларусь

Koval S.

Gomel Regional Clinical Hospital, Gomel, Belarus

Аспекты применения кофеина цитрата в интенсивной неонатологии*

Aspects of the Use of Caffeine Citrate in Intensive Neonatology

Резюме

Кофеин – стимулятор центральной нервной системы из группы метилксантинов. Препарат используется для профилактики и лечения у новорожденных апноэ недоношенных, респираторного дистресс-синдрома, заболеваний системы дыхания, для профилактики развития бронхолегочной дисплазии (БЛД). В целом кофеин считается безопасным препаратом. В Гомельской областной клинической больнице (роддом III уровня) мы использовали кофеина цитрат у доношенных и недоношенных новорожденных с 2018 г. по настоящее время. В лечении РДС важно раннее применение СРАР (Continuous Positive Airway Pressure – положительное давление в конце выдоха; масочное СРАР, назофарингеальная вентиляция, биназальные системы высокого потока). Мы использовали следующий протокол: 20 мг/кг (первое введение), далее – 5–10 мг/кг/сутки. При использовании кофеина цитрата частота развития эпизодов апноэ и реинтубации у недоношенных значительно меньше. Продолжительность проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у доношенных новорожденных (в комплексной терапии) сокращалась до 5%.

Ключевые слова: недоношенный и доношенный новорожденный, кофеин, СРАР-терапия, ИВЛ.

Abstract

Caffeine is a central nervous system stimulant of the methylxanthine group. The drug can treat and prevent breathing disorders by neonates: apnea of prematurity, respiratory distress syndrome (RDS), bronchopulmonary dysplasia. Caffeine is classified as generally recognized as safe. At the Gomel Regional Clinical Hospital (Maternity Clinic III Level) we use Caffeine citrate from 2018 to the present by neonates (term and premature). It was essential by treatment of RDS the early application of CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) – therapy (Mask CPAP, nasopharyngeal ventilation, binasal CPAP ("Prongs"). We used the following protocol: 20 mg/kg (first dose), then 5–10 mg/kg/day. With the use of caffeine citrate, the incidence of episodes of apnea and reintubation in premature infants is significantly lower. The duration of mechanical ventilation in full-term newborns (in complex therapy) was reduced to 5%.

Keywords: premature and term neonates, Caffeine, CPAP-therapy, mechanical ventilation.

* На правах рекламы.

■ ВВЕДЕНИЕ

Метилксантины (кофеин, теofilлин) – центральные и конкурентные антагонисты аденозиновых рецепторов, увеличивают работу дыхания и чувствительность к хеморецепторам, метаболизируются посредством энзимной системы CYP 1A2, не выраженной в первые 1–3 месяца жизни. Свойства препаратов этой группы:

- улучшают сократимость диафрагмы, обладают диуретическим действием;
- повышают основной обмен и потребление кислорода, токсический уровень в крови проявляется тахикардией и нарушениями сердечного ритма;
- кофеин по сравнению с теofilлином обладает большей терапевтической широтой и, соответственно, большей безопасностью в применении;
- рассматриваются как эффективные препараты для сокращения времени проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у недоношенных новорожденных.

В известном международном рандомизированном контролируемом исследовании (N Engl J Med 2007; 357: 1893–1902) недоношенные дети, получавшие кофеина цитрат (MT 500–1250 г, n=2006), в сравнении с группой плацебо недель ранее были отлучены от респираторной поддержки. Schmidt B., Robin S., Peter Davis et al. (1999–2004, Австралия, Канада, Великобритания) использовали препарат Cafcit. Частота развития бронхо-легочной дисплазии (БЛД) к 36-й неделе составила 36% в группе, в которой применяли кофеин, и 47% в контрольной группе (OR 0,63; 95% – CI 0,52–0,76; NNT 9; 95% – CI 7–16). Дополнительно к этому дети, получавшие кофеин, к возрасту 18–22 месяцев имели лучшие неврологические результаты.

Главный механизм действия кофеина – центральная стимуляция дыхания. Кофеин является препаратом выбора для лечения апноэ недоношенных. Так как он оказывает влияние на продолжительность проведения респираторной поддержки у недоношенных с массой тела ≤ 1250 г, требующих вспомогательной вентиляции легких (ВВЛ) / ИВЛ, он должен быть назначен в течение первых 3 суток жизни, даже если ребенок не имеет симптомов апноэ или заинтубирован.

При использовании больших доз кофеина (до 40 мг/кг массы тела – доза насыщения; 10 мг/кг поддерживающая) недоношенные реже требуют повторной интубации трахеи, меньше продолжительность проведения ИВЛ. Безопасность высоких доз кофеина по настоящее время не исследована, поэтому данная методика может применяться лишь в исключительных случаях [1].

Применение кофеин-бензоата натрия у новорожденных: для лечения и профилактики апноэ у новорожденных и у детей грудного возраста в послеоперационном периоде применяется кофеин или кофеина цитрат, но не кофеин-бензоат натрия [2].

Кофеин-бензоат натрия и кофеина салицилат не рекомендуется назначать новорожденным, так как эти препараты уменьшают связывание билирубина с белками плазмы крови, безопасен в этом отношении кофеина цитрат [3].

В Республике Беларусь зарегистрирован единственный лекарственный препарат кофеина цитрата – Пейона (Chiesi Farmaceutica SpA, Италия), раствор для инфузий и для приема внутрь 20 мг/мл.

Из-за меньшей терапевтической широты теофиллин уступил место кофеину цитрату (E1a) [4].

Показания к применению кофеина цитрата:

- наличие симптомов апноэ / брадикардия/гипоксемия (1b, степень А);
- поддержка дыхания у недоношенных сроком гестации ≤ 28 недель / ≤ 1250 г в первые три дня жизни (III, степень С);
- наличие признаков БЛД.

Противопоказания:

- гипертиреоз;
- аритмии;
- тахикардия > 200 /мин.

10 мг кофеина соответствуют 20 мг кофеина цитрата [5].

Актуальность проблемы интермиттирующей гипоксемии (ИГ).

ИГ – падение пульсоксиметрически измеренного насыщения крови кислородом (SpO_2) менее 80% и брадикардии с ЧСС менее 80 ударов/мин. Следует обеспечить документацию (пульсоксиметрия, ЭКГ-мониторинг). Дети с ИГ (SpO_2 менее 80% продолжительностью ≥ 1 мин.) при последующих обследованиях в возрасте 18–21 месяца имеют в 3–4 раза выше риск нарушений ментального развития и внезапной смерти [4]. Отмена кофеина цитрата проводится в постнатальном возрасте 34–36 недель, если в течение последних 5–7 дней у ребенка не было эпизодов апноэ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыт применения кофеина цитрата в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Гомельской областной клинической больницы:

- использовали препарат Peyona; Chiesi Farmaceutici S.p.A., Manuf. Alfaisigma S.p.A., Италия с 2018 г. по настоящее время;
 - респираторная поддержка – аппараты ИВЛ SLE 5000 (Великобритания), Babylog 8000 plus, Leoni plus (ФРГ);
 - ультразвуковая диагностика – Logic 500 (GE) (США), Aloka;
 - 2018 г. – пролечено 267 детей, из них 149 недоношенных, весом до 1 кг – 6, от 1 до 1,5 кг – 41; на ИВЛ проведено 129, на назофарингеальной вентиляции 87 детей; кофеина цитрат использовали у 121 ребенка (из них – 101 недоношенный);
 - 2019 г. – 265 детей, 148 недоношенных, весом до 1 кг – 8, от 1 до 1,5 кг – 44; на ИВЛ – 117, на назофарингеальной вентиляции – 108; кофеина цитрат использовали у 123 детей (из них 99 недоношенных);
 - 2020 г. – 286 детей, недоношенные – 171, весом до 1 кг – 12, от 1 до 1,5 кг – 42; на ИВЛ – 123, на назофарингеальной вентиляции – 125; кофеина цитрат использовали у 145 детей (из них 119 недоношенных);
 - 8 месяцев 2021 г. – пролечено 236 детей, недоношенных – 118, весом до 1 кг – 1, от 1 до 1,5 кг – 5; на ИВЛ – 92, на назофарингеальной вентиляции – 71; кофеина цитрат использовали у 134 детей (из них 112 недоношенных).
- Исследуемые группы новорожденных приведены в табл. 1.

Контрольные группы, состоящие из 50 недоношенных и 10 доношенных детей, составлены ретроспективно (2011–2014 гг., кофеина цитрат

Таблица 1
Исследуемые группы новорожденных

Table 1
Study groups of newborns

Количество детей	2018 г.	2019 г.	2020 г.	8 месяцев 2021 г.
Дети, у которых применяли кофеина цитрат / из них недоношенные	121/101	123/99	145/119	92/71
Дети с массой тела до 999 г	3	5	9	0
Дети с массой тела от 1000 до 1499 г	35	38	36	3
Дети с массой тела от 1500 до 2499 г	52	51	42	55
Дети с массой тела от 2500 до 2999 г	11	15	32	13
Дети с массой тела более 3000 г	20	24	26	21

не использовали). Дети с массой тела до 999 г – 10, 1000–1499 г – 20, 1500–2499 г – 20.

Основой терапии апноэ недоношенных новорожденных (АНН) служило использование СРАР (СРАР – continuous positive airway pressure: постоянное положительное давление в дыхательных путях) и кофеина цитрата. Крайне важным является максимально раннее применение СРАР, начиная с родзала. Легкие недоношенных характеризуют следующие особенности: снижено количество бронхиол и альвеол, наблюдается их недоразвитие, малое количество сурфактанта, замедленное очищение легких от жидкости, нарушена постнатальная оксигенация.

Постнатальной адаптации легких способствуют стабилизация дыхательных путей, применение СРАР, препаратов сурфактанта. Масочная вентиляция предпочтительнее, чем немедленная интубация трахеи. Необходимо обеспечить мониторинг SpO_2 и осторожное, дозированное титрование кислорода.

Согласно рекомендациям Европейского согласительного консенсуса по терапии респираторного дистресс-синдрома 2019 года (European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update), кофеина цитрат следует назначать для облегчения отлучения от ИВЛ (A1), нужно отдавать предпочтение раннему назначению кофеина для всех детей с высоким риском ИВЛ, особенно для новорожденных, которые получают неинвазивную респираторную поддержку (C1).

Используемые формы применения постоянного положительного давления в дыхательных путях:

- масочное СРАР;
- назофарингеальная вентиляция;
- биназальное СРАР (Prongs);
- nHFOV (nasal high-frequency oscillatory ventilation – назальная высокочастотная осцилляторная вентиляция легких) – СРАР у детей с экстремально низкой массой тела при рождении (ЭНМТ) и очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ) использовали у 18 новорожденных.

Кофеин назначали в течение первых 3 суток жизни и перед экстубацией трахеи. Так как препарат обладает большой терапевтической широтой, его уровень в крови не определяли. При сохраняющихся апноэ вводили дополнительную дозу 5–10 мг/кг кофеина цитрата с увеличением поддерживающей дозы на 10–20%.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Детям с массой тела до 1000 г, 1000–1500 г назначали кофеина цитрат (Пейона) в течение первых трех суток, по мере стабилизации системы гемостаза, исключения внутричерепных/внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЧК/ВЖК), выраженных нарушений МК (мозговой кровотока) – ишемия, отек головного мозга (ГМ), проблем с кишечником – парез, угроза развития некротизирующего энтероколита. Обращает на себя внимание, что возможно увеличение сопротивления мозговых сосудов со снижением мозгового кровообращения, особенно при болюсном введении в достаточно больших дозировках (например, 20 мг/кг кофеина цитрата).

Нейросонографию проводили ежедневно или чаще, если были показания, с оценкой мозгового кровотока – индекс резистентности, мониторинг по передней мозговой артерии, оценка состояния сосудистых сплетений, экзогенности вещества головного мозга.

При вновь возникшем ВЖК или после развития судорог, наличия судорожной готовности и фокальных эквивалентов судорог, увеличения диастолического компонента МК со снижением индекса резистентности менее 0,6 (гиперемия ГМ) кофеин не использовали.

У детей, находящихся в относительно стабильном состоянии, весом >1500 г при рождении, на nIMV (nasopharyngeal ventilation mode – режим назофарингеальной вентиляции) назначали кофеина цитрат в течение первых часов жизни. При целевых значениях SpO₂ 91–95%.

Средняя продолжительность лечения детей в нашем отделении составляет 6,5 дня, поэтому использовали только внутривенное применение препарата.

В отделении при проведении ИВЛ применяют принципы так называемой протективной вентиляции, что подразумевает превентивность, использование минимальных параметров (PIP – peak inspiratory pressure, пиковое давление на вдохе, FiO₂ – inspiratory oxygen concentration, инспираторная концентрация кислорода, MAP – mean airway pressure, среднее давление в дыхательных путях), оптимальную аналгоседацию и использование препаратов сурфактанта.

В процессе комплексного лечения проводится эхокардиография, нейросонография (оценка кардиocereбрального синдрома) с мониторингом основных показателей в динамике: ударный объем (УО), фракция выброса (ФВ), минутный сердечный выброс (МСВ) и показатели церебрального кровотока. Необходимо учитывать возможность наличия кардиоренального синдрома (Crs – cardiorenal syndrome), дисфункции почек и сердца, в дальнейшем течении острой или хронической. Кофеин может способствовать развитию этого состояния [6], поэтому используется адаптация введения препарата по состоянию ребенка.

Таблица 2
Терапевтические диапазоны концентраций кофеина у недоношенных и доношенных новорожденных

Table 2
Therapeutic Caffeine Concentration Ranges in Premature and Full-Term Infants

Международное название препарата	Период полувыведения, часы	Уровень в крови, мкг/кг	Время забора крови / примечания
Кофеин	40–200	5–25	Не ранее 6 часов после введения, в стационарном режиме

Таблица 3
Дозировка кофеина цитрата у недоношенных и доношенных новорожденных

Table 3
Doses of caffeine citrate in premature and full-term infants

Международное название препарата	Суточная доза, на кг массы тела	Разовая доза, на кг массы тела	Количество введений в сутки	Метод введения	Примечания	Допуск
Кофеина цитрат	–	Стартовая доза 20 мг/кг Поддерживающая доза 5 мг/кг	1 1	Кратковременная инфузия Внутрь	Доза основного кофеина соответствует половине кофеина цитрата	Да

Терапевтические диапазоны концентраций кофеина у недоношенных и доношенных новорожденных приведены в табл. 2, а дозировка кофеина цитрата – в табл. 3.

■ ВЫВОДЫ

1. Препарат кофеина цитрат (Пейона) эффективен в терапии апноэ недоношенных, врожденных пневмоний, синдроме меконияльной аспирации и другой патологии новорожденных в используемых дозировках: доза насыщения – 20 мг/кг массы тела (внутривенно в течение 30 минут), доза поддержания – 5–10 мг/кг массы тела (внутривенно в течение 10 минут). Контроль уровня в крови не проводили. Редукция дозировки при ЧСС в покое более 180 уд/мин.
2. При развитии побочных эффектов (тахикардия, усиленный диурез, длительные периоды бодрствования, гипергликемия, повышение артериального давления, угнетение моторики кишечника) препарат следует отменить или увеличить интервал введения до 36 часов с уменьшением дозировки на 50%.
3. Частота развития апноэ (до 17% в сравнении с ретроспективной группой детей, у которых кофеин не применяли) и частота реинтубаций во время первых 7 дней (до 8%) лечения снижалась.
4. Применение кофеина цитрата в комплексной терапии сокращает продолжительность проведения ИВЛ у доношенных новорожденных (до 5%).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. (2010) *Neonatalogie. Die Medizin des Frueh- und Reifgeborenen*. Georg Thieme Verlag KG. P. 183.
2. *Package leaflet (information for patients) on the medical use of the medicinal product caffeine-sodium benzoate dated 09/12/2019. Approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus.* (in Russian)
3. Gusef V., Markova I. (1989) *Pediatrician's Handbook of Clinical Pharmacology*. Leningrad, "Medicine", p. 190. (in Russian)
4. Majer R., Obladen M. (2021) *Neonatal Intensive Care (translation of the 9th edition)*. Moscow. (in Russian)
5. Roos R., Genzel-Boroviczeny O. (2015) *Neonatalogie. Das Neo-ABC*. 5. Auflage.
6. (2012) *Manual of Neonatal Care*, Philadelphia. Lippincott Williams&Wilkins, 7 Edition.

Подана/Submitted: 03.11.2021

Принята/Accepted: 06.12.2021

Контакты/Contacts: sergej_koval@yahoo.de