

Коробейников Никита Александрович,
Кафедра Неонатологии, Воронежский Государственный
Медицинский Университет имени Н.Н.Бурденко

Коротаяева Наталья Владимировна, Куратор,
Кафедра Неонатологии, Воронежский Государственный
Медицинский Университет имени Н.Н.Бурденко

ЦИТРАТ КОФЕИНА. ПОЧЕМУ ОДИН ИЗ САМЫХ ВОСТРЕБОВАННЫХ И ЭФФЕКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ОСТАЕТСЯ ПРЕДМЕТОМ СПОРОВ?

Аннотация: Сегодня кофеин цитрат используется во всех отделениях патологии новорожденных, а также в отделениях реанимации и интенсивной терапии по всему миру. Множество статей и научных работ доказали его эффективность и незаменимость в практике врача-неонатолога, но как и любой препарат, кофеин цитрат имеет особенности в дозировке и специфические побочные эффекты на организм новорожденного. Фармакология кофеина известна и не является тайной, но использование кофеина в “исключительных” клинических случаях до сих пор вызывает противоречия и споры. В данной обзорной статье будут рассмотрены современные клинические испытания кофеина цитрата в клинических ситуациях, сравнение действия цитрата кофеина с теофиллином, обзор литературы, описание современной фармакологии и обзор недавних научных статей.

Abstract: Today, caffeine citrate is used in all departments of neonatal pathology, as well as in intensive care units around the world. Many articles and scientific papers have proved its effectiveness and irreplaceability in the practice of a neonatologist, but like any drug, caffeine citrate has specific dosage features and specific side effects on the newborn's body. The pharmacology of caffeine is known and is not a secret, but the use of caffeine in “exceptional” clinical cases still causes controversy and controversy. This review article will review current clinical trials of caffeine citrate in clinical situations, a comparison of the effects of caffeine citrate with theophylline, a literature review, a description of modern pharmacology and a review of recent scientific articles.

Ключевые слова: Кофеин, кофеин цитрат, новорожденные, апноэ, терапия.

Keywords: Caffeine, caffeine citrate, newborns, apnea, therapy.

Краткое описание кофеина цитрата. Современная фармакология.

Кофеин цитрат относится к группе метилксантинов и является стимулятором нервной системы. Препарат состоит из безводной лимонной кислоты и 50% безводного основания кофеина, обладает высокой всасываемостью как при пероральном, так и при внутривенном введении достигая пиковой концентрации в плазме примерно через 30 минут. Кофеин метаболизируется ферментами печени, поэтому срок гестации новорожденного прямо пропорционален коэффициенту метаболизма препарата. Почечный путь является основным путем выведения у новорожденных, около 86% препарата выводится с мочой в неизменном виде [1]

В основе действия кофеина лежат три механизма:

1. Является агонистом аденозиновых рецепторов, так как именно рецепторы A1, A2a, A2b и A3 воздействуя на аденилатциклазу приводят к угнетению центрального дыхания, диуретическому эффекту, общей седации, снижает сократимость гладкой мускулатуры и скелетной мускулатуры. Известно, что кофеин блокирует рецепторы A1 и A2a, тем самым, значительно снижает выраженность перечисленных эффектов.



2. Является ингибитором фосфодиэстеразы предотвращая распад циклического аденозинмонофосфата [цАМФ], так как накопление цАМФ стимулирует функции ЦНС.

3. Является активатором кальциевых каналов, тем самым способствует выбросу кальция из внутриклеточных депо [2] Таким образом кофеин цитрат обладает такими свойствами как:

- стимуляция дыхательного центра;
- увеличение минутной вентиляции;
- снижение порога чувствительности к гиперкапнии;
- усиление ответа на гиперкапнию;
- повышение тонуса гладких и скелетных мышц;
- уменьшение слабости диафрагмы;
- увеличение скорости основного обмена;
- увеличение потребления кислорода.

Дозировка цитрата кофеина. Есть ли золотой стандарт дозировки?

Этот вопрос вызывает наибольшие споры среди неонатологов и исследователей. На сегодняшний день установленной дозой цитрата кофеина является 20 мг/кг в виде нагрузочной дозы в течении 30 минут внутривенно и 5 мг/кг в качестве поддерживающей дозы в течении 10 минут. Возможно так же введение повторной нагрузочной дозы в той же дозировке повторно, но только после истечения 24 часов. Повторное введение нагрузочной дозы используется у глубоко недоношенных детей в тех случаях, когда первая доза не дала терапевтического эффекта [3] Но недавние клинические исследования продемонстрировали, что увеличенная нагрузочная доза до 50 мг/кг, а также увеличенная до 20 мг/кг поддерживающая доза оказали больший терапевтический эффект, нежели стандартная дозировка цитрата кофеина, указанная во всех клинических рекомендациях. Помимо всего прочего, увеличенные в двухкратном размере дозировки привели к незначительным побочным эффектам и поспособствовали снижению эпизодов апноэ у новорожденных и более быстрому отказу от ИВЛ-терапии. Об этом свидетельствует проведенное исследование на основе 120 новорожденных с сроком гестации меньше 32 недель, которые были разделены на две группы, в первой группе, дети получали увеличенную, а во второй, стандартную дозировку цитрата кофеина [4].

Увеличенная поддерживающая дозировка цитрата кофеина так же благоприятно сказывается на частоту повторной интубации недоношенных детей с установленным респираторным дистресс синдромом, об этом свидетельствует исследование проведенное на 162 детях в сроке гестации менее 32 недель разделенных на две случайные группы, важно отметить, что нагрузочная доза составляла все те же 20 мг/кг после рождения. В результате, у детей, получивших увеличенную поддерживающую дозировку до 10 мг/кг, частота повторных интубаций в течение 48 часов после отлучения от аппарата ИВЛ была значительно ниже, чем в группе с низкими дозами кофеина, увеличенная доза так же способствовала короткому сроку последующей кислородотерапии [5]

Все дети особенны! Кроме различных сроков гестации, веса, анатомофизиологических особенностей, наличия или отсутствия патологий, а также индивидуальных биохимических барьеров, влияющих на фармакологический эффект цитрата кофеина, его дозировка может быть индивидуальной и зависимой от длительности терапии кофеином. Да, цитрат кофеина, как и любой другой препарат экстренной помощи в неонатологии напрямую связан с дозировкой по весу, помимо этого, существует разделение на нагрузочную и поддерживающую дозу, но для достижения терапевтического эффекта должна поддерживаться концентрация кофеина в крови новорожденного, об этом свидетельствует показатель клиренса кофеина. В свою очередь, под понятием клиренса или коэффициента очищения подразумевается скорость метаболизма и выведения препарата из плазмы или крови [6].



Исходя из знаний о связи концентрации цитрата кофеина в крови и его терапевтическом эффекте, был проведен анализ, в котором исследователи пришли к выводу, что дети, родившиеся в более ранний срок, потребовали большую дозировку цитрата кофеина, составляющую 10 мг/кг, нежели новорожденные с большим сроком гестации, в случае этой группы эффект был зафиксирован при дозе 7,5 мг/кг кофеина цитрата [7]. О важности индивидуальной дозировки в назначении препарата так же указывает анализ связи между длительностью терапии цитратом кофеина и его клиренсом. Об этом свидетельствует исследование проведенное с целью определения стабильной концентрации кофеина в первые 8 недель после рождения. Ученые пришли к выводу, что для обеспечения стабильной концентрации кофеина в течение первых 8 недель жизни поддерживающую дозу цитрата кофеина необходимо увеличивать на 1 мг/кг каждые 1-2 недели. Ожидается, что эти простые корректировки позволят поддерживать эффективность кофеина на протяжении периода лечения и помогут усилить как краткосрочные, так и долгосрочные положительные эффекты лечения данным препаратом [8].

В каких ситуациях мы можем рассчитывать на фармакологический эффект цитрата кофеина?

В настоящее время кофеин цитрат является эталоном в лечении апноэ новорожденных. Под термином апноэ принято понимать приступы задержки дыхания новорожденного более чем на 10 секунд, сопровождающиеся брадикардией менее 100 ударов в минуту, цианозом и бледностью. Такие приступы, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных не редкость, а скорее, обыденность, так как частота развития 20-секундных ПА у детей с массой тела при рождении менее 1800 г и сроком гестации менее 34 недель составляет 25%, при сроке гестации менее 28 недель они выявляются более чем у 50% новорожденных, при сроке гестации 34–35 нед. – у 7% детей. В свою очередь 10-секундные ПА выявляются у 75–80% детей со сроком гестации менее 34 нед. и примерно у 20% – у детей большего гестационного срока [9].

Кроме часто встречающегося апноэидизма у новорожденных кофеин цитрат так же незаменим в терапии бронхолегочной дисплазии. Сегодня БЛД рассматривается как многофакторное заболевание, но несмотря на это, основой его патогенеза является недоношенность и низкий вес при рождении, как следствие, необходимость в вспомогательной дыхательной терапии, в том числе и искусственной вентиляции легких, которая в свою очередь, является первостепенным фактором в развитии бронхолегочной дисплазии у новорожденных [10]. Помимо прямого действия, в профилактике и лечении БЛД, цитрат кофеина способен действовать опосредованно, так как была доказана его эффективность наряду с витамином А. Исследователи находят связь эффективности кофеина с мочегонным, а также, возможным противовоспалительным действием [11].

Так же, было проведено исследование демонстрирующее, что раннее использование кофеина цитрата, а точнее, в первые трое суток жизни новорожденного, способствует благоприятному исходу и меньшему развитию бронхолегочной дисплазии и ранней смертности, в отличии от использования кофеина в более поздние сроки. В исследовании была произведена выборка 140 недоношенных детей с весом при рождении менее 1250 грамм [12].

Помимо этого, использование кофеина цитрата препятствует возникновению ретинопатии новорожденных, известно, что возникновение ретинопатии соразмерно с сроком гестации ребенка и составляет 88-97% у детей с массой тела 500-1000 грамм при рождении [13]. Частота возникновения ретинопатии на прямую связана с длительностью ИВЛ и характером кислородотерапии, а именно, ее длительностью, процентной концентрацией подаваемой кислородной смеси, частотой прерывания и возобновления подачи O₂. Не стоит забывать о том, что именно токсический эффект кислорода является фактором значительно



увеличивающим частоту формирования ретинопатии у недоношенных новорожденных, логично предположить, что снижении дотации кислорода и короткий срок ИВЛ-терапии поможет неонатологу предотвратить ретинопатию, но как стабилизировать дыхание новорожденного и увеличить SpO₂ без перечисленных базисных методов лечения? В данном случае использование кофеина цитрата является безошибочной тактикой. В проведенном исследовании было доказано, что недоношенные новорожденные с весом от 500 до 1250 грамм, получавшие раннюю терапию цитратом кофеина, демонстрировали больший процент выживаемости и отсутствие нарушений со стороны центральной нервной системы, а также перинатальной глухоты и ретинопатии, в отличие от группы новорожденных, получавших плацебо [14]

Данная статистика лишь подтверждает тот факт, что кофеин цитрат является востребованным и чрезвычайно эффективным препаратом в современной практике врача неонатолога, особенно, если использовать весь его потенциал.

Но ведь есть и неблагоприятные эффекты цитрата кофеина?

К сожалению – да. Определенно, цитрат кофеина в сравнении с теофиллином является более предпочтительным выбором, так как он имеет большую биодоступность, меньшую токсичность, более быструю скорость набора пиковой концентрации в крови, при меньшем объеме препарата, а так же более быструю скорость выведение из организма новорожденного ребенка [15] Об этом свидетельствует исследование, суть которого заключалось в сравнении эффекта цитрата кофеина и теофиллина при апноэ у новорожденных. Было произведено пять исследований в которых принимали участие 108 недоношенных новорожденных. Разницы в частоте возникновения апноэ и отсутствием терапевтического эффекта обоих препаратов в течении пятидневного курса не было обнаружено, но побочные эффекты в виде тахикардии и непереносимости питания, были как у теофиллина, так и у кофеин цитрата, хоть и в группе пациентов принимающих кофеин цитрат выраженность нежелательных проявлений была ниже [16].

Так же, цитрат кофеина обладает диуритическим действием, о чем уже упоминалось в данной обзорной статье, но все-таки сложно сказать, является ли этот эффект отрицательным, так как применение кофеина в первые трое суток способствует закрытию общего артериального протока у недоношенных. Об этом свидетельствует исследование проведенное с участием детей с массой тела при рождении менее 1250 г, статистика свидетельствовала о быстром закрытии артериального протока и частоты его дальнейшей хирургической коррекции. В данном исследовании использовался кофеин цитрат в нагрузочной дозе 20 мг/кг с последующей поддерживающей дозой от 5 до 10 мг/кг [17] Диуретический эффект благоприятен для коррекции сердечной недостаточности у новорожденных, так как на современном этапе медикаментозный подход заключается в разгрузке миокарда желудочков сердца при помощи диуретической терапии [18].

Конечно, кофеин цитрат усиливает диурез новорожденного не столь эффективно, как например, фуросемид или спиронолактон, но все же, пренебречь этим эффектом кофеина – нельзя. В это же время, кофеин, как диуретик, увеличивает клиренс креатинина и выведение кальция с мочой, но концентрация ионов кальция, натрия, фосфора и калия в сыворотке крови изменяется в меньшую сторону незначительно [19]

К отрицательным эффектам кофеина цитрата можно так же отнести снижение набора массы тела. В первую очередь, это связано с увеличением потребления кислорода и как следствие, усиленный метаболизм, но данный эффект краткосрочен и после прекращения терапии кофеином увеличение массы тела становится динамичным.

Длительность лечения цитратом кофеина.



Оптимальные сроки лечения не установлены, в среднем, терапия составляет около 40 дней, но чаще всего длительность использования цитрата кофеина определяет состояние новорожденного ребенка, а именно, частота приступов апноэ и показатели сатурации. К показаниям для отмены кофеина является достижение ребенком 37-недельного постменструального возраста, так как именно к этому сроку у новорожденного пропадают спонтанные приступы апноэ. В тех случаях, когда ребенок уже получает цитрат кофеина, показанием к его отмене может служить отсутствие приступов апноэ в течении 5-7 дней вне зависимости от возраста. Было проведено исследование, в котором 403 недоношенных ребенка с сроком гестации менее 32 недель были разделены на две группы. Дети, которым терапия цитратом кофеина была продлена в качестве профилактики, продемонстрировали уменьшение интенсивности респираторной поддержки после отмены препарата, а также меньшую частоту развития бронхолегочной дисплазии средней и тяжелой степени тяжести. Можно сказать, что относительно длительный курс лечения цитратом кофеина более благоприятен для краткосрочного клинического исхода у недоношенных детей [20]

Заключение

Цитрат кофеина является незаменимым препаратом в практике врача неонатолога! В первую очередь это связано с показаниями к применению при таких частых состояниях как: приступы апноэ, сопровождающиеся нарушениями дыхания и эпизодами диссатурации, и бронхолегочной дисплазии. Помимо этого, проводятся исследования отмечающие важность использования цитрата кофеина в профилактике ретинопатии, развития тяжелой формы БЛД, а так же поражений центральной нервной системы. Особенностью кофеин цитрата так же являются скорость фармакологического эффекта и отсутствие каких-либо значимых побочных эффектов даже при передозировке кофеином. Но для достижения максимального результата необходимы более свежие и актуальные исследования о способе дозирования препарата с учетом всех индивидуальных особенностей новорожденного. Использование кофеин цитрата по нынешним протоколам и рекомендациям не способно раскрыть весь потенциал действия лекарства и как следствие, не способно расширить спектр применения препарата у неонатологов.

Список литературы:

1. Caffeine citrate – Is it a silver bullet in neonatology? Bikash Shrestha, Gaurav Jawa
Published: April 23, 2017 DOI: 10.1016/j.pedneo.2016.10.003
2. Medical Channel – онлайн портал врачей и студентов. <https://medach.pro/post/911>
3. Лекарственный справочник ГОЭТАР <https://www.lsgeotar.ru/kofeina-tsirat-40470.html>
4. Mohammed S, Nour I, Shabaan AE, Shouman B, Abdel-Hady H, Nasef N. High versus low-dose caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial. Eur J Pediatr 2015;174: 949e56. [http://refhub.elsevier.com/S1875-9572\(17\)30177-8/sref23](http://refhub.elsevier.com/S1875-9572(17)30177-8/sref23)
5. Effect of different maintenance doses of caffeine citrate on ventilator weaning in very preterm infants with respiratory distress syndrome: a prospective randomized controlled trial. PMID: 34753540 PMCID: PMC8580023 DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2107167
6. Л.Ф. Галиуллина. Принципы и системы адресной доставки лекарственных средств. Учебное пособие 2021 Издание Казанского Университета.
7. Caffeine citrate for apnea of prematurity-One dose does not fit all a prospective study. Chava Rosen, Camilia Taran, Marwan Hanna, Itai Gueta, Ronen Loebstein, Tzipora Strauss, Havatzelet Yarden-Bilavsky. PMID: 34290376 DOI: 10.1038/s41372-021-01172-w



8. Caffeine Citrate Dosing Adjustments to Assure Stable Caffeine Concentrations in Preterm Neonates Gilbert Koch, Alexandre N. Datta, Kerstin Jost, Sven M Schulzke, John van den Anker, Marc Pfister. PMID: 29173321 DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.08.064
9. Шабалов, Н. П. Неонатология: в 2 томах. Учебное пособие / Н. П. Шабалов и др. – 7-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
10. БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ «Клиническая медицина». Казакова Клавдия Александровна. Акоева Дарья Юрьевна. Фисенко Андрей Петрович.
11. Evidence-Based Pharmacologic Therapies for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: Application of the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation Methodology. Author links open overlay panel Erik A. Jensen MD Elizabeth E. Foglia MD Barbara Schmidt MD, MSc <https://doi.org/10.1016/j.clp.2015.08.005>
12. R M Patel, T Leong, DP Carlton & S Vyas-Read. Early caffeine therapy and clinical outcomes in extremely preterm infants | Journal of Perinatology (nature.com)
13. Володин, Н. Н. Неонатология: Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Н. Н. Володина. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 896 с.
14. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. Barbara Schmidt, Robin S Roberts, Peter Davis, Lex W Doyle, Keith J Barrington, Arne Ohlsson, Alfonso Solimano, Win Tin; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. DOI: 10.1056/NEJMoa073679
15. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and metabolism of caffeine in newborns. Jacob V. Aranda. Kay D. Beharry. Published: November 25, 2020 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101183>
16. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. David J Henderson-Smart, Peter A Steer. NSW Centre for Perinatal Health Services Research, Queen Elizabeth II Research Institute, Building DO2, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia, 2006. PMID: 20091506 DOI: 10.1002/14651858.CD000273.pub2
17. Caffeine therapy for apnea of prematurity Barbara Schmidt 1, Robin S Roberts, Peter Davis, Lex W Doyle, Keith J Barrington, Arne Ohlsson, Alfonso Solimano, Win Tin; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group PMID: 16707748 DOI: 10.1056/NEJMoa054065
18. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности у новорожденных. Бокерия Екатерина Леонидовна, Шумакова Оксана Витальевна, Иванец Татьяна Юрьевна, Казанцева Ирина Алексеевна.
19. Pharmacology Review Clinical Pharmacology of Caffeine in the Newborn Girija Natarajan, MD; Mirjana Lulic-Botica, RPh; J.V. Aranda, MD, PhD <https://doi.org/10.1542/neo.8-5-e214>
20. The timing of withdrawal from caffeine citrate in very preterm infants. Xue-Fei Zhang, Xiao-Ri He, Wen Li, Tao Wang, Jin-Tao Hu, Qing-Yi Dong, Ping-Yang Chen. PMID: 34911605 PMID: PMC8690721 DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2108186

