

## АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ / ANALYTICAL REVIEWS

УДК: 616-053.31:615.21(048.8)

DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.12

Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова

ВИКОРИСТАННЯ РАННЬОГО  
КОФЕЇНУ ЦИТРАТУ В НЕОНАТАЛЬНІЙ  
ПРАКТИЦІ: МІЖНАРОДНИЙ ДОСВІД  
(ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології  
імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»  
(м. Київ, Україна)

**Резюме:** Існує все більше доказів переваги раннього кофеїну цитрату у недоношених новонароджених з респіраторним дистрес синдромом. Однак, офіційних рекомендацій щодо точного часу початку терапії в літературі не вказано.

У статті представлені результати систематичних оглядів і мета-аналізів оцінки терапевтичних результатів використання раннього (ініціюється до 3 дня життя) і пізнього кофеїну цитрату у недоношених новонароджених. Основними результатами досліджень були бронхолегенева дисплазія (БЛД) і смертність.

Всі дані системних оглядів і мета-аналізів, опублікованих протягом 2015 - 2017 років, були присвячені вивченню впливу раннього призначення кофеїну цитрату недоношеним дітям з віком  $\leq 32$  тижні гестації і дуже низькою масою тіла при народженні. Незважаючи на те, що у всіх розглянутих дослідженнях були виявлені переваги, отримані раніше або пізніше, на початку лікування кофеїном вони відрізнялися. Найчастіше «раннє» лікування було визначено як лікування, розпочате протягом перших 3 днів життя. Однак в клінічній практиці поріг для «раннього» лікування кофеїном постійно зміщується до більш раннього призначення протягом перших годин життя. Попередньо доведено, що більш рання терапія позитивно впливає на зниження частоти БЛД, внутрішньошлункових крововиливів (ВШК), ретинопатії й необхідності лікування відкритої артеріальної протоки (ВАП) без збільшення ризику виникнення некротизуючого ентероколіту (НЕК), на скорочення тривалості механічної вентиляції і зниження частки дітей, які потребують домашньої кисневої терапії.

**Ключові слова:** кофеїну цитрат; недоношені новонароджені; неонатальні результати; систематичний огляд; мета-аналіз.

Існує все більше доказів того, що є переваги раннього призначення кофеїну цитрату в недоношених новонароджених з респіраторним дистрес - синдромом. Однак, офіційних рекомендацій щодо точного часу початку терапії не надано.

У статті представлені результати систематичних оглядів та мета-аналізів оцінки терапевтичних результатів використання раннього (ініціюється менш ніж перші 3 дні життя) та пізнього призначення кофеїну цитрату у недоношених новонароджених. Основними результатами досліджень, що оцінювалися, були БЛД та смертність.

Усі дані системних оглядів та мета-аналізів, опублікованих протягом 2015 - 2017 років, були присвячені вивченню впливу раннього призначення кофеїну цитрату передчасно народженим дітям з віком  $\leq 32$  тижня гестації та дуже низькою масою тіла при народженні. Незважаючи на те, що у всіх розглянутих дослідженнях було виявлено переваги, одержані раніше або пізніше, за початком лікування кофеїном вони відрізнялися. Найчастіше «раннє» лікування було визначено як лікування, розпочате протягом перших 3 днів життя. Проте в клінічній практиці поріг для «раннього» лікування кофеїном постійно зміщується до більш раннього призначення - протягом перших годин життя. Попередньо доведено, що більш рання терапія позитивно впливає на зниження частоти БЛД, ВШК, ретинопатії та потреби лікування ВАП без збільшення ризику виникнення НЕК, скорочення тривалості механічної вентиляції та зниження частки дітей, які потребують домашньої кисневої терапії.

Кофеїну цитрат (група метилксантинів) – препарат, який найчастіше застосовується в неонатології, «золотий стандарт» для профілактики та лікування апное у недоношених новонароджених понад 30 років [1,3].

Він був зареєстрований у Адміністрації продуктів харчування та медикаментів (FDA або USFDA) федерального агентства Міністерства охорони здоров'я та соціальних послуг Сполучених Штатів у 1999 році. За статистикою принаймні 84% новонароджених з масою  $< 1000$  г при народженні 25% новонароджених з масою  $< 2500$  г мають епізоди апное. Зазвичай апное у передчасно народжених дітей з'являються на перший день після народження і пов'язані з респіраторним дистрес - синдромом (РДС), але можуть виникати відстрочено і часто починаються від 3 до 7 днів після народження у новонароджених, які спочатку мали РДС [4,5].

В патогенезі апное недоношених задіяні два основних механізми: центральний (змінена чутливість центральних хеморецепторів (насамперед, до  $\text{pCO}_2$ ); пригнічення вентиляції внаслідок гіпоксії; підвищена активність блокувальних нейротрансмітерів; вплив реакцій запалення; ефект сну (вплив на дихальний центр) та внаслідок - сповільнений розвиток ЦНС і периферичних рефлексів (зниження або підвищення каротидної активності; гортанний хеморефлекс; апное у відповідь на обструкцію дихальних шляхів (відсутній кашльовий рефлекс); надмірна вагусна відповідь (брадикардія)) [6,7].

Кофеїн цитрат має ряд переваг перед іншими метилксантинами, включаючи тривалий період напіввиведення та широке терапевтичне вікно, яке не потребує контролю терапевтичного лікарського засобу. Кофеїн діє як антагоніст аденозину та викликає наслідки, протилежні патогенетичним ланкам розвитку апное у недоношених новонароджених. Відомі фармакологічні дії кофеїну на дихання, які включають підвищення чутливості до двоокису вуглецю, підвищення швидкості метаболізму в клітинах мозку, підвищення активності катехоламіну, збільшення діафрагмальної

скоротливості, зниження м'язової стомлюваності та підвищення діурезу через трубчасті рецептори аденозину в нирках [1,6,7]. Незважаючи на те, що кофеїн діє як антагоніст аденозину і має захисні ефекти за рахунок зниження енергетичних потреб після пошкодження клітин або гіпоксичного стресу, кофеїн також демонструє захисний вплив на мозок, що розвивається, і має протизапальні ефекти [8-14]. Кофеїн звичайно застосовується у дітей з перших днів життя до постменструального віку 34 - 35 тижнів [15].

Крім зменшення частоти апное, використання кофеїну у недоношених новонароджених вагою < 1250 г показало додаткові короткотермінові та довготермінові переваги [15,16]. Серед короткотермінових переваг – скорочення тривалості механічної вентиляції, зменшення захворюваності легенів через благотворний вплив кофеїнової терапії на механізм дихання і, можливо, через захист легеневої тканини від травматичного пошкодження киснем та вентиляції, зменшення ризиків БЛД, потреби в лікуванні ВАП та загалом покращення показників у новонароджених [17-21].

За даними літератури, довгостроковими перевагами при застосуванні кофеїну протягом перших 10 днів після народження у недоношених дітей з вагою < 1250 г запное відмічено зменшення частоти БЛД, ретинопатії недоношених і збільшення виживання без затримки нейророзвитку протягом 18-24 місяців, включаючи зниження церебрального паралічу, але ці переваги були не такі значущі через 5 років [22,23].

З огляду на очевидні переваги кофеїну, розуміння його сучасного клінічного застосування залишається однозначним. Але кілька аспектів його використання невідомі та дискутуються міжнародною професійною спільнотою. Європейські рекомендації 2013 року підкреслили роль термінів ініціювання кофеїну, що свідчить про те, що початок терапії пов'язаний з більш вигідним ефектом [24]. Мова йде про початок призначення кофеїнової терапії, тому що на сьогодні докладних рекомендацій щодо термінів оптимального часу лікування кофеїном немає.

Наприклад, систематичний огляд та мета-аналіз 5 великих клінічних досліджень кофеїнової терапії апное у передчасно народжених дітей показує, що рання терапія (ініціація менш як 3 днів від народження) пов'язана зі зменшенням проведення ендотрахеальної інтубації та вентиляції під позитивним тиском у порівнянні з пізнім терміном призначення кофеїну (більше ніж 3 дні з моменту народження) [25]. Ризики і переваги раннього застосування з пізньою ініціацією терапії кофеїном або планове застосування профілактики із застосуванням кофеїну не були оцінені в рандомізованих контрольованих дослідженнях.

Публікація Канадської спілки неонатологів у 2015 році була представлена ретроспективними даними щодо 5 101 новонароджених із 29 сайтів [26]. У великому клінічному дослідженні асоціації термінів лікування кофеїном цитратом встановлено, що немовлята з ранньою терапією кофеїном (< 3 дні життя) продемонстрували зниження ризику БЛД та потреби лікування ВАП [26-27]. Це велике дослідження продемонструвало, що раннє призначення кофеїну цитрату протягом перших 2 днів життя пов'язано зі значним зменшенням частоти комбінованих форм БЛД (OR 0.81; 95% CI від 0.67 до 0.98), зниженням кількості ВАП (OR, 0.74; 95% ДІ від 0,62 до 0,89) і смертності у ранній групі лікування порівнянні з ініціацією

препарату недоношеним новонародженим після 2 днів життя [26]. Інші важливі вторинні висновки з окремих досліджень включають скорочення часу на механічну вентиляцію, зниження потреби у лікуванні патологічної артеріальної протоки [26-29].

Подібні висновки були надані у 2014 році Nicole R. Dobson зі співавторами [31] і групою з Філадельфії під керівництвом Taha [30]. Обидві групи порівняли ефект раннього (<3 днів життя) чи пізнього початку (≥ 3 днів життя) терапії кофеїном на короткочасні результати стану здоров'я новонароджених, включаючи смерть та БЛД у великій групі передчасно народжених дітей у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених в США. Вони розглядали можливість введення кофеїну через 0-2 дні проти 3 днів або пізніше. Обидві групи виявили, що у дітей, котрі отримували кофеїн на 3 день або пізніше, значно частіше розвивається БЛД, ніж у тих, що почали отримувати його раніше (Dobson et al. OR, 0.68, 95% CI, 0.63-0.73, Taha OR 0.69, 95% CI 0.58 to 0.82; P < 0.001). Потенційно, інші переваги ранньої профілактики кофеїном можуть включати зменшення ретинопатії недоношених та ВШК. Зміна практики щодо ранньої терапії кофеїном вже відбувається, але рандомізовані контрольні дослідження необхідні для вивчення користі та безпеки ранньої профілактики кофеїном та його впливу на коротко- та довгострокові наслідки в дітей.

Таким чином, Nicole R. Dobson зі співавторами на підставі досвіду використання метилксантинів та порівняння різних термінів призначення препарату у 62056 новонароджених з дуже низькою масою при народженні з 1997 по 2010 рік зробили наступні висновки:

- 1) ініціація раннього призначення кофеїну асоціюється з покращеними результатами у новонароджених;
- 2) фахівці відділень інтенсивної терапії новонароджених повинні бути націлені на більш ранній початок терапії кофеїном;
- 3) на сьогодні кофеїн цитрат замінив використання амінофіліну і теофіліну.

Внаслідок цього раннє використання кофеїну може мати позитивний ефект при передчасних пологах при незрілості систем організму вразливих періодах в недоношених новонароджених [32].

Деякі переваги дуже раннього введення кофеїну були задокументовані у невеликому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні, проведеному Katheria та ін. в 2015 році, однак у цьому пілотному дослідженні оцінювалася лише група з 21 немовляти [33]. Одинадцять з цих новонароджених отримали кофеїн цитрат протягом перших 2 годин життя, а решта почали лікування пізніше (через 12 годин). За результатами дослідження на тлі дуже раннього лікування кофеїном відзначено зниження кількості новонароджених, які потребували інтубації протягом перших 12 годин життя (3 проти 7 немовлят) або необхідності лікування ВАП (2 проти 4 немовлят). Автори не виявили різниці в частоті ВШК і, на превеликий жаль, у цьому дослідженні немовлята у «ранній» групі вимагали більше днів механічної вентиляції легенів.

Деякі слова щодо можливого зв'язку ВШК і кофеїном цитратом. Кілька досліджень розглянули вплив часу прийому кофеїну на ВШК [30-33]. Taha та співавтори повідомили про більш низьку частоту виражених ВШК у групах новонароджених при ранньому відносно пізнього лікування [30]. У дослідженні Maria Katarzyna Borszewska-Kornacka та співавторів

[35], частота ВШК була зменшена в цілому (ВР 0,48; 95% ДІ 0,29 до 0,78); крововиливи з найбільшою тяжкістю (клас III або IV) відмічалися із порівняною частотою (23,1% проти 24,7%) в обох групах. Вони також спостерігали тенденцію до зниження числа хворих з перивентрикулярною лейкомаляцією (ПВЛ) (2,9% проти 8%,  $p = 0,0610$ ) в «ранньої» проти «пізньої» групи лікування. Цей висновок загалом узгоджується з результатами мета-аналізу Park та ін. [41], який виявив зниження ПВЛ у дітей, які отримували кофеїн протягом перших двох днів життя ( $P < 0,001$ ; OR 0,560; ДІ 0,494 до 0,635).

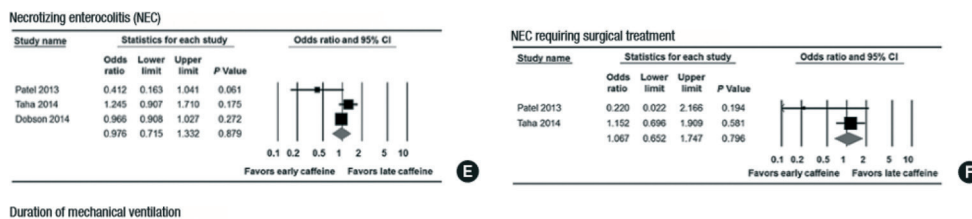
Так, механізми "не-респіраторного" ефекту лікування кофеїном продовжують обговорюватися. Окремо відзначено зменшення ризику ВШК. Більш низькі показники виникнення внутрішньошлуночкової кровотечі можуть бути результатом поліпшення церебрального кровотоку, у свою чергу, через меншу кількість періодів періодичної гіпоксії, які спостерігаються при використанні кофеїну [34, 35]. Незважаючи на те, що в декількох дослідженнях відмічається зменшення захворюваності на ВШК, це важче пояснити. Можливо, до механізмів відноситься покращення гемодинаміки та антагоністичні властивості кофеїну щодо простагландину [36, 37]. Потрібні подальші дослідження, щоб чітко зрозуміти зв'язок ВШК з кофеїном.

Maria Katarzyna Borszewska-Kornacka та співавтори у 2017 році опублікували результати проспективного, когортного дослідження за участю 986 новонароджених  $\leq 32$  тижнів гестації з РДС та оцінкою термінів початку терапії кофеїном цитратом, необхідність підтримки вентиляції, смертності та частоти типових ускладнень недоношеності. Було порівняно результати у новонароджених дітей, які отримували рано (початкова доза на 1-й день життя) та пізніше (початкова доза на 2-й день життя) кофеїнової терапії. За результатами дослідження зроблені висновки: 1) ініціювання терапії кофеїном цитратом протягом перших 24 годин життя у новонароджених у віці  $\leq 32$  тижнів гестації, які потребували лікування поверх-

нево-активними речовинами, було пов'язано з середньою тривалістю механічної вентиляції, яка на 5 днів була меншою, ніж у немовлят із пізнішою ініціацією терапії; 2) раннє лікування кофеїном цитратом було пов'язане зі статистично значущим зниженням загальної частоти ВАП та ВШК; однак більш негативні результати спостерігалися при тяжких формах ВШК; 3) на підставі висновків рекомендовано розпочинати лікування кофеїном цитратом у передчасно народжених дітей протягом перших 24 годин життя [35].

Park та співавтори у 2015 році представили короткострокові та довгострокові результати великих клінічних досліджень щодо використання кофеїну цитрату для лікування апное у недоношених немовлят з дуже низькою вагою при народженні (ДНМТ) [39]. Систематичний огляд та мета-аналіз літератури було проведено для того, щоб документувати ефект раннього кофеїну (0-2 дні життя) у порівнянні з призначенням пізнього кофеїну ( $\geq 3$  днів життя) дітям з ДНМТ. Для мета-аналізу автори проаналізували базу даних MEDLINE, EMBASE, Кокранівської бібліотеки та KoreaMed. Якість включених досліджень оцінювалася за шкалою Ньюкасл-Оттава та шкалою Джадада. Дослідження були включені, якщо вони вивчали ефект раннього використання кофеїну цитрату в порівнянні з пізнім застосуванням кофеїну. Загалом було включено 59136 немовлят з 5 досліджень. Оцінка показала, що ризик смерті (коефіцієнт шансів [OR], 0,902; 95% довірчий інтервал [CI], 0,828-0,983;  $P = 0,019$ ); БЛД (OR, 0,507; 95% ДІ; 0,396-0,648;  $P < 0,001$ ). «БЛД або смерть» (OR, 0,526; 95% ДІ, 0,384-0,719;  $P < 0,001$ ) були меншими саме в групі дітей при ранньому використанні кофеїну цитрату [39].

Слід зазначити, що раннє використання кофеїну не було пов'язане з ризиком НЕК (OR, 0,976; 95% ДІ, від 0,715 до 1,332;  $P = 0,899$ , рис. 1E) та НЕК, що вимагав операції (OR, 1,067; 95% ДІ, від 0,652 до 1,747,  $P = 0,796$ , рис. 1F) у порівнянні з групою пізнього використання кофеїну.



**Рис 1. Мета-аналіз для співвідношення між термінами початку ініціації кофеїну (рано чи пізно) і НЕК.**

Крім того, профілактика метилксантином збільшує успіх екстубації порівняно з групою плацебо у недоношених немовлят, а середня тривалість механічної вентиляції була меншою в групі раннього кофеїну, ніж у пізній групі кофеїну (23,7 дня та 21 день відповідно) у 2 дослідженнях, включених в цей мета-аналіз. Проте результати мета-аналізу не виявили істотної різниці в тривалості механічної вентиляції між ранньою та пізньою групами кофеїну (стандартна середня різниця -0,168; 95% ДІ -0,447 до 0,111;  $P = 0,237$ ) в аналізі випадкових ефектів. День ініціації кофеїну (середнє значення) становив 0,9 днів і 1 день у ранній групі кофеїну та 5,3 днів і 13 днів у пізній групі кофеїну у 2 включених дослідженнях [39]. Представлений мета-аналіз показав, що раннє використання кофеїну сприятливо впливає на результати у новонароджених, включаючи

показники смертності та БЛД, потреби лікування ВАП без збільшення ризику виникнення НЕК [39].

У 2017 році було опубліковано систематичний огляд і мета-аналіз клінічних результатів ранньої терапії кофеїном у недоношених новонароджених, проаналізований KokPimKua та співавторами. Автори провели систематичний пошук літератури в PubMed, Embase, CINAHL та CENTRAL з початку червня 2016 року для визначення досліджень щодо використання ранньої терапії кофеїном (до 3 діб життя) у недоношених новонароджених. Оцінки впливу були об'єднані методом мета-аналізу випадкових ефектів. Основними результатами цього дослідження були показники БЛД та смертності новонароджених. У початковому пошуку було знайдено 4066 цитат, з яких 14 досліджень, у яких взяли участь 64 438 дітей, були включені. Час початку ранньої те-

рапії кофеїном коливався від перших 2 до 3 днів після пологів. За результатами аналізу рання терапія кофеїном зменшує ризик розвитку БЛД у когортних дослідженнях (RR: 0,80, 95% ДІ: від 0,66 до 0,96) та рандомізованих контрольованих дослідженнях (RR: 0,67, 95% ДІ: від 0,56 до 0,81) [40]. Рання терапія кофеїном була пов'язана з більш короткою тривалістю підтримки органів дихання та зниженням БЛД, ретинопатії недоношених, церебрального паралічу, лікуванням ВАП, внутрішньочерепної кровотечі, апное, настанням смерті та ускладнень, зокрема ВШК, асфіксії та НЕК [40]. Із трьох досліджень, що оцінювали раннє застосування кофеїну порівняно з плацебо, у 2-х не було виявлено відмінностей у випадках апное, гіпоксемії та брадикардії, однак у 1-му з досліджень ранній кофеїн був пов'язаний зі значним зниженням частоти апное, брадикардії, ціанозу та БЛД. Загальні висновки цього мета-аналізу: 1) наявні дані свідчать про те, що ранній кофеїн, ініційований протягом перших 3 днів життя, пов'язаний із суттєвим зниженням показника БЛД у недоношених новонароджених з ДНМТ; 2) з огляду на брак доказів для фармакотерапії новонароджених, кофеїн, як виявляється, є потенційною терапією для профілактики БЛД, і оптимізація часу лікування на більш ранній стадії може принести додаткові терапевтичні переваги порівняно з традиційним застосуванням для лікування апное передчасно народжених дітей; 3) подальші великомасштабні ретельно розроблені дослідження необхідні для підтвердження його терапевтичних переваг перед використанням в повному обсязі; 5) ранній кофеїн пов'язаний з поліпшенням не тільки результатів

відносно БЛД, але й потреби лікування ВАП, травми головного мозку та ретинопатії без підвищеного ризику розвитку НЕК [40].

Таким чином, усі вище перелічені дані системних оглядів та мета-аналізів, опублікованих протягом 2015-2017 років, були присвячені вивченню впливу раннього призначення кофеїну цитрату передчасно народженим дітям з віком  $\leq 32$  тижні гестації та ДНМТ при народженні. Незважаючи на те, що у всіх розглянутих дослідженнях було виявлено переваги, одержані раніше або пізніше, за початком лікування кофеїном вони відрізнялися, а саме в своїх визначеннях «раннього» лікування [26-31; 35-40]. Найчастіше «раннє» лікування було визначено як лікування, розпочате протягом перших 3 днів життя. Проте в клінічній практиці поріг для «раннього» лікування кофеїном постійно зміщується до більш раннього призначення протягом перших годин життя. Є також прихильники ініціювання терапії кофеїном безпосередньо після пологів, поки діти перебувають у пологовій залі. Широкий спектр практик відносно цього питання зумовлює необхідність проведення аналізу, щоб оцінити, чи ініціювання лікування кофеїном протягом перших 24 годин після народження є більш доцільним, ніж призначення протягом наступних днів життя. Попередньо доведено, що більш рання терапія (з перших годин та діб життя) позитивно впливає на зниження частоти БЛД, ВШК, ретинопатії та потреби лікування ВАП, скорочення тривалості механічної вентиляції та зниження частки дітей, які потребують домашньої кисневої терапії, без збільшення ризику виникнення НЕК.

### Література

- Aranda JV, Beharry K, Valencia GB, Natarajan G, Davis J. Caffeine impact on neonatal morbidities. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(3):20-3. doi: 10.3109/14767058.2010.517704.
- Bancalari E. Caffeine for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2006;354(20):2179-81. doi: 10.1056/NEJMe068028.
- Stevenson DK. On the caffeination of prematurity. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1967-8. doi: 10.1056/NEJMe078200.
- Alden ER, Mandelkorn T, Woodrum DE, Wennberg RP, Parks CR, Hodson WA. Morbidity and mortality of infants weighing less than 1,000 grams in an intensive care nursery. *Pediatrics.* 1972;50(1):40-9.
- Bhatia J. Current options in the management of apnea of prematurity. *Clin Pediatr (Phila).* 2000;39(6):327-36. doi: 10.1177/00092280003900602.
- Spitzer AR. Evidence-based methylxanthine use in the NICU. *Clin Perinatol.* 2012;39(1):137-48. doi: 10.1016/j.clp.2011.12.011.
- Bauer J, Maier K, Linderkamp O, Hentschel R. Effect of caffeine on oxygen consumption and metabolic rate in very low birth weight infants with idiopathic apnea. *Pediatrics.* 2001;107(4):660-3.
- Haskó G, Cronstein BN. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity. *Trends Immunol.* 2004;25(1):33-9.
- Kilicdag H, Daglioglu YK, Erdogan S, Zorludemir S. Effects of caffeine on neuronal apoptosis in neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(14):1470-5. doi: 10.3109/14767058.2013.878694.
- Rivkees SA, Wendler CC. Adverse and protective influences of adenosine on the newborn and embryo: implications for preterm white matter injury and embryo protection. *Pediatr Res.* 2011;69(4):271-8. doi: 10.1203/PDR.0b013e31820efbfc.
- Doyle LW, Cheong J, Hunt RW, Lee KJ, Thompson DK, Davis PG, et al. Caffeine and brain development in very preterm infants. *Ann Neurol* 2010;68(5):734-42. doi: 10.1002/ana.22098.
- Horrigan LA, Kelly JP, Connor TJ. Immunomodulatory effects of caffeine: friend or foe? *Pharmacol Ther.* 2006;111(3):877-92. doi: 10.1016/j.pharmthera.2006.02.002
- Martin RJ, Wang K, Köroğlu O, Di Fiore J, Kc P. Intermittent hypoxic episodes in preterm infants: do they matter? *Neonatology.* 2011;100(3):303-10. doi: 10.1159/000329922.
- Chavez Valdez R, Ahlawat R, Wills-Karp M, Nathan A, Ezell T, Gauda EB. Correlation between serum caffeine levels and changes in cytokine profile in a cohort of preterm infants. *J Pediatr.* 2011;158(1):57-64. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.06.051.
- Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2006;354(20):2112-21. doi: 10.1056/NEJMoa054065.
- Aranda JV, Turmen T, Davis J, Trippenbach T, Grondin D, Zinman R, et al. Effect of caffeine on control of breathing in infantile apnea. *J Pediatr.* 1983;103(6):975-8.
- Davis JM, Bhutani VK, Stefano JL, Fox WW, Spitzer AR. Changes in pulmonary mechanics following caffeine administration in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 1989;6(1):49-52.
- Supinski GS, Deal EC Jr, Kelsen SG. The effects of caffeine and theophylline on diaphragm contractility. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130(3):429-33. doi: 10.1164/arrd.1984.130.3.429
- Yoder B, Thomson M, Coalson J. Lung function in immature baboons with respiratory distress syndrome receiving early caffeine therapy: a pilot study. *Acta Paediatr.* 2005;94(1):92-8.
- Weichert U, Cay R, Schmitz T, Strauss E, Sifringer M, Bühner C, et al. Prevention of hyperoxia-mediated pulmonary inflammation in neonatal rats by caffeine. *Eur Respir J.* 2013;41(4):966-73. doi: 10.1183/09031936.00012412.

21. Li J, Li G, Hu JL, Fu XH, Zeng YJ, Zhou YG, et al. Chronic or high dose acute caffeine treatment protects mice against oleic acid-induced acute lung injury via an adenosine A2A receptor-independent mechanism. *Eur J Pharmacol.* 2011;654(3):295-303. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.12.040.
22. Oliveira-Junior IS, Pinheiro BV, Silva ID, Salomao R, Zollner RL, Beppu OS. Pentoxifylline decreases tumor necrosis factor and interleukin-1 during high tidal volume. *Braz J Med Biol Res.* 2003;36(10):1349-57.
23. Gray PH, Flenady VJ, Charles BG, Steer PA. Caffeine citrate for very preterm infants: effects on development, temperament and behaviour. *J Paediatr Child Health.* 2011;47(4):167-72. doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01943.x.
24. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 update. *Neonatology.* 2013;103(4):353-68. doi: 10.1159/000349928.
25. Davis PG, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Asztalos E, Haslam R, et al. Caffeine for Apnea of Prematurity trial: benefits may vary in subgroups. *J Pediatr.* 2010;156(3):382-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.09.069.
26. Lodha A, Seshia M, McMillan DD, Barrington K, Yang J, Lee SK, et al. Association of early caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates. *JAMA Pediatr.* 2015;169(1):33-8. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.2223
27. Patel RM, Leong T, Carlton DP, Vyas-Read S. Early caffeine therapy and clinical outcomes in extremely preterm infants. *J Perinatol.* 2013;33(2):134-40. doi: 10.1038/jp.2012.52.
28. Bhatia J. Current options in the management of apnea of prematurity. *ClinPediatr (Phila).* 2000;39(6):327-36. doi: 10.1177/000992280003900602 [PubMed: 10879934]
29. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Prophylactic methylxanthine for prevention of apnoea in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 2010[cited 2018 Aug 15];CD000432. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000432.pub2/fulldoi>: 10.1002/14651858.CD000432.pub2.
30. Taha D, Kirkby S, Nawab U, Dysart KC, Genen L, Greenspan JS, et al. Early caffeine therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(16):1698-702. doi: 10.3109/14767058.2014.885941.
31. Dobson NR, Patel RM, Smith PB, Kuehn DR, Clark J, Vyas-Read S, et al. Trends in caffeine use and association between clinical outcomes and timing of therapy in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2014;164(5):992-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.12.025.
32. Alur P, Bollampalli V, Bell T, Hussain N, Liss J. Serum caffeine concentrations and short-term outcomes in premature infants of  $\leq 29$  weeks of gestation. *J Perinatol.* 2015;35(6):434-8.
33. Katheria AC, Sauberan JB, Akotia D, Rich W, Durham J, Finer NN. A Pilot Randomized Controlled Trial of Early versus Routine Caffeine in Extremely Premature Infants. *Am J Perinatol.* 2015;32(9):879-86. doi: 10.1055/s-0034-1543981
34. Rhein LM, Dobson NR, Darnall RA, Corwin MJ, Heeren TC, Poets CF, et al. Effects of caffeine on intermittent hypoxia in infants born prematurely: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2014;168(3):250-7. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.4371.
35. Borszewska-Kornacka MK, Hozejowski R, Rutkowska M, Lauterbach R. Shifting the boundaries for early caffeine initiation in neonatal practice: Results of a prospective, multicenter study on very preterm infants with respiratory distress syndrome. *PLoS One [Internet].* 2017[cited 2018 Sep 15];12(12):e0189152. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0189152>doi:10.1371/journal.pone.0189152
36. Soloveychik V, Bin-Nun A, Ionchev A, Sriram S, Meadow W. Acute hemodynamic effects of caffeine administration in premature infants. *J Perinatol.* 2009;29(3):205-8. doi: 10.1038/jp.2008.193.
37. Manku MS, Horrobin DF. Chloroquine, quinine, procaine, quinidine, tricyclic antidepressants, and methylxanthines as prostaglandin agonists and antagonists. *Lancet.* 1976; 2(7995):1115-7.
38. 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(7):949-56. doi: 10.1007/s00431-015-2494-8.
39. Park HW, Lim G, Chung SH, Chung S, Kim KS, Kim SN. Early Caffeine Use in Very Low Birth Weight Infants and Neonatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci.* 2015;30(12):1828-35. doi: 10.3346/jkms.2015.30.12.1828. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.12.1828> PMID: 26713059
40. KuaKP, Lee SW. Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of early caffeine therapy in preterm neonates. *Br J Clin Pharmacol.* 2017; 83(1):180-91. doi: 10.1111/bcp.13089.

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАННЕГО КОФЕИНА  
ЦИТРАТА В НЕОНАТАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ:  
МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ (ЛИТЕРАТУНИЙ ОБЗОР)**

*Т. К. Знаменская, О. В. Воробьева*

ГУ «Институт педиатрии, акушерства  
и гинекологии имени академика  
О.М. Лукьяновой НАМН Украины»  
(г. Киев, Украина)

**Резюме.** Существует все больше доказательств преимущества раннего кофеина цитрата у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс синдромом. Однако, официальных рекомендаций относительно точного времени начала терапии в литературе не указано.

В статье представлены результаты систематических обзоров и мета-анализов оценки терапевтических результатов использования раннего

**USING EARLY CAFETINE CITRATE  
IN NEONATAL PRACTICE: INTERNATIONAL  
EXPERIENCE (LITERATURE REVIEW)**

*T.K. Znamenska, O.V. Vorobiova*

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and  
Gynecology named after academician O.M.  
Lukyanova of the NAMS of Ukraine»  
(Kyiv, Ukraine)

**Summary.** There is growing evidence of the benefits of early caffeine citrate in premature newborns with respiratory distress syndrome. However, there are no official recommendations regarding the exact time of initiation of therapy in the literature.

The article presents the results of systematic reviews and meta-analyzes assessing the therapeutic results of the use of early (triggered before 3 days of

(ініціюється до 3 дня життя) і пізнього кофеїна цитрату у недоношених новонароджених. Основними результатами досліджень були бронхолегочна дисплазія і смертність.

Всі дані системних оглядів і мета-аналізів, опублікованих в період 2015 - 2017 років, були присвячені вивченню впливу раннього призначення кофеїна цитрату недоношеним дітям з віком  $\leq 32$  тижнів вагітності і дуже низькою масою тіла при народженні. Незважаючи на те, що во всіх розглянутих дослідженнях були виявлені переваги, отримані раніше або пізніше, на початку лікування кофеїном вони відрізнялися. Частіше всього «раннє» лікування було визначено як лікування, розпочате в період перших 3 днів життя. Однак в клінічній практиці поріг для «раннього» лікування кофеїном постійно зсувається к більш ранньому призначенню в період перших годин життя. Передварительно доведено, що більш раннє лікування позитивно впливає на зниження частоти бронхолегочної дисплазії, внутрішньорічкових кровоизлиттів, ретинопатії і необхідності лікування відкритого артеріального протоку без збільшення ризику виникнення некротизуючого ентероколіту, на скорочення тривалості механічної вентиляції і зниження частоти дітей, що потребують в домашній кислородній терапії.

**Ключеві слова:** кофеїна цитрат; недоношені новонароджені; неонатальні исходи; систематичний огляд; мета-аналіз.

life) and late caffeine citrate in preterm infants. The main results of the research were bronchopulmonary dysplasia and mortality.

All data from systematic reviews and meta-analyses published during 2015–2017 were devoted to studying the effects of early administration of caffeine citrate to premature babies with an age of  $\leq 32$  weeks of gestation and very low birth weight. Despite the fact that in all of the reviewed studies, the benefits obtained earlier or later were revealed, they differed at the beginning of the treatment with caffeine. Most often, "early" treatment was defined as treatment started during the first 3 days of life. However, in clinical practice, the threshold for "early" treatment of caffeine is constantly shifted to an earlier appointment during the first hours of life. Previously proven that earlier therapy has a positive effect on reducing the frequency of bronchopulmonary dysplasia, intraventricular hemorrhage, retinopathy and the need for treatment of open arterial duct without increasing the risk of necrotizing enterocolitis, reducing the duration of mechanical ventilation and reducing the proportion of children who need home oxygen therapy.

**Keywords:** Caffeine Citrate; Premature Newborns; Neonatal Outcomes; Systematic review; Meta-analysis.

**Контактна інформація:**

**Знаменська Тетяна Костянтинівна** – д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», завідувач відділу неонатології, Президент Всеукраїнської Громадської організації «Асоціація неонатологів України» (м.Київ, Україна)  
**Контактна адреса:** вул. Рибальська, буд.11, кв. 44, м.Київ, 01011, Україна  
**Контактний телефон:** +380674038120  
**e-mail:** tkznamenska@gmail.com  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

**Воробйова Ольга Володимирівна** – д.мед.н., провідний науковий спеціаліст, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», відділення неонатології (м.Київ, Україна).  
**Контактна адреса:** вул. Платона Майбороди, 8, м.Київ, 04050, Україна.  
**Контактний телефон:** +380676243760  
**e-mail:** dr.vorobiova@ukr.net  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>  
**ResearcherID:** <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

© Т.К. Знаменська, О.В. Воробйова, 2018

**Контактная информация:**

**Знаменская Татьяна Константиновна** – д.м.н., профессор, заместитель директора по перинатальной медицине ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», заведующий отделом неонатологии; Президент Всеукраинской общественной организации «Ассоциация неонатологов Украины» (г. Киев, Украина)  
**Контактный адрес:** ул.Рибальська, д.11, кв. 44, г. Киев, 01011, Украина.  
**Контактный телефон:** +38 (067) 4038120.  
**e-mail:** tkznamenska@gmail.com  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

**Воробьева Ольга Владимировна** – д.мед.н., ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика О.М. Лукьяновой НАМН Украины», отделение неонатологии (г.Киев, Украина).  
**Контактный адрес:** ул. Платона Майбороды, 8, Киев, 04050, Украина.  
**Контактный телефон:** +380676243760  
**e-mail:** dr.vorobiova@ukr.net  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>  
**ResearcherID:** <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

© Т.К.Знаменська, О.В. Воробйова, 2018

**Contact Information:**

**Znamenska Tetiana** - DM, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director of Perinatal Medicine SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academic O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine», Head of the Department of Neonatology; President of the All-Ukrainian Public Organization «Association of Neonatologists of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)  
**Contact address:** Ribalskaya str., 11, sq. 44, Kiev, 01011, Ukraine.  
**Phone:** +38 (067) 4038120.  
**E-mail:** tkznamenska@gmail.com  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>

**Olga Vorobiova** - MD, Department of Neonatology, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kyiv, Ukraine).  
**Contact address:** str. Platona Mayborody, 8, Kyiv, 04050, Ukraine.  
**Contact phone:** +380676243760  
**e-mail:** dr.vorobiova@ukr.net  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5199-0217>  
**ResearcherID:** <http://www.researcherid.com/rid/V-1251-2017>

Надійшло до редакції 16.08.2018  
Підписано до друку 17.11.2018