

Bezdech wcześniaczy – charakterystyka i leczenie

STRESZCZENIE

Bezdech wcześniaczy może dotyczyć nawet 85–100% przedwcześnie urodzonych dzieci i jest związany z brakiem pełnej dojrzałości narządowej. Objawia się 15–20 sekundowymi przerwami w oddychaniu i towarzyszącą temu bradykardią oraz desaturacją tlenu co może doprowadzić do niedotlenienia organizmu dziecka lub śmierci. Dlatego też bardzo ważne jest wdrożenie skutecznego i bezpiecznego leczenia zaraz po narodzinach dziecka. Szeroko stosowany cytrynian kofeiny, wpływa pobudzająco na układ oddechowy, usprawniając pracę mięśni oddechowych. Jednak jego metabolizm jest utrudniony u wcześniaków z powodu niedojrzałości wątrobowego układu enzymatycznego i może to doprowadzić do wystąpienia działań niepożądanych oraz toksyczności. Aby uniknąć toksycznego działania kofeiny, ale także braku skuteczności leczenia związanej z podawaniem za niskich dawek, terapię tę należałoby monitorować poprzez pomiar stężenia kofeiny w osoczu leczonych noworodków. Umożliwiłoby to utrzymanie terapeutycznego poziomu kofeiny i optymalizację leczenia.

WPROWADZENIE – BEZDECH WCZEŚNIACZY

Dzieci urodzone przedwcześnie, mające poniżej 37 tygodni wieku postkoncepcyjnego, narażone są na występowanie wielu nieprawidłowości w funkcjonowaniu organizmu, związanych z brakiem pełnej dojrzałości narządowej. U około 85% takich dzieci, a w przypadku skrajnie niedojrzałych (poniżej 28 Hbd) nawet u 100%, już w pierwszych dniach życia stwierdza się bezdech wcześniaczy (AOP, ang. *apnea of prematurity*) objawiający się 15–20 sekundowymi przerwami w oddychaniu i towarzyszącą temu bradykardią oraz desaturacją tlenu [1,2]. Częstość występowania AOP zależy od wieku ciążowego noworodka i istotnie wzrasta u dzieci urodzonych we wczesnym wieku ciążowym, ponieważ ich mechanizmy kontrolujące oddychanie nie są jeszcze przystosowane do życia pozamacicznego. Związane jest to z niedojrzałością ośrodkowego układu nerwowego i pnia mózgu oraz niedostateczną mielinizacją włókien nerwowych u wcześniaków [3].

ETIOLOGIA AOP

Etiologia bezdechu wcześniaczego nie jest do końca poznana. Zaburzenia w oddychaniu u przedwcześnie urodzonych dzieci mogą być skutkiem współistniejących chorób lub nieprawidłowości, takich jak posocznica bakteryjna objawiająca się w pierwszych godzinach życia dziecka, infekcje wirusowe, przetrwały przewód tętniczy, drgawki, choroby metaboliczne, wrodzone wady górnych dróg oddechowych, hipoglikemia, hipokalcemia czy też leki przyjmowane przez matkę. Przyczyny powstawania AOP mogą mieć także charakter idiopatyczny i być związane z zaburzeniami rozwojowymi i niedojrzałością ośrodków kontrolujących oddychanie [3]. W zależności od czynnika wywołującego bezdechy, możemy wyróżnić trzy typy: centralny, obturacyjny i mieszany. Centralny związany jest z niedostatecznym rozwojem ośrodków oddechowych i przejawia się brakiem wysiłku oddechowego oraz przepływu powietrza do nosa. Obturacyjny spowodowany jest częściową lub całkowitą niedrożnością górnych dróg oddechowych i w celu jej pokonania zwiększa się wysiłek oddechowy u dziecka. Typ mieszany charakteryzuje się występowaniem cech obu wyżej wymienionych grup [4].

Epizody AOP kończą się wraz z osiągnięciem dojrzałości do życia pozamacicznego przez przedwcześnie urodzone dziecko. Fizjologiczną podstawą samoopracowania się tej choroby jest dostateczna mielinizacja pnia mózgu [5]. Niemniej jednak do tego czasu nawracające bezdechy mogą powodować poważne konsekwencje dla zdrowia i życia noworodków. Mogą doprowadzić do niedotlenienia i uszkodzenia narządów, a w wyniku tego nawet do śmierci. Współistniejące przy tym bradykardia i desaturacja tlenu powodują zmiany w hemodynamice mózgu, które mają wpływ na pogorszenie późniejszego rozwoju ko-

Aleksandra Goryniak✉

Angelika Szczęśniak

Daria Śleboda

Barbara Dołęgowska

Katedra Mikrobiologii, Immunologii i Medycyny Laboratoryjnej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

✉Katedra Mikrobiologii, Immunologii i Medycyny Laboratoryjnej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin; tel.: (66) 222 49 45, e-mail: aleksandra.goryniak@pum.edu.pl

Artykuł otrzymano 12 grudnia 2016 r.
Artykuł zaakceptowano 2 stycznia 2017 r.

Słowa kluczowe: bezdech wcześniaczy, cytrynian kofeiny, kofeina, monitorowanie terapii

mórek nerwowych [6]. Z uwagi na tak groźne następstwa, bardzo ważne jest wdrożenie skutecznego i bezpiecznego leczenia już od pierwszego dnia życia dziecka.

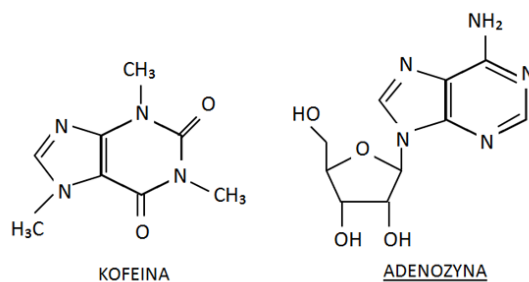
LECZENIE AOP

W leczeniu bezdechów u przedwcześnie urodzonych noworodków stosuje się wiele metod terapeutycznych zarówno farmakologicznych jak i nefarmakologicznych, które mają na celu zmniejszenie pracy oddechowej oraz zwiększenie napędu oddechowego i kurczliwości przepony. Pracę oddechową ogranicza się utrzymywaniem dziecka w pozycji leżącej, która stabilizuje ścianę klatki piersiowej, a także przy użyciu wspomaganego oddychania z dodatnim ciśnieniem końcowo-wydechowym (nCPAP). W celu zwiększenia napędu oddechowego podawany jest tlen w niskich przepływach, a także zwiększa się objętość wdychanego dwutlenku węgla. Stosowana jest również transfuzja czerwonych krwinek, które wpływają na wzrost utlenowania tkanek [3]. Inną metodą pobudzania noworodka do oddychania jest stymulacja mechaniczna, czyli dotykowa. Ten prosty zabieg ma na celu stymulowanie do aktywności oddechowej poprzez generowanie pobudzającego działania neuronów w środku pnia mózgu. Skuteczna okazywała się także stymulacja węchowa, która polega na rozpylaniu przyjemnych zapachów wywołujących zwiększony napęd oddechowy, na przykład waniliny, która wpływa pobudzająco na nerw węchowy [1].

Duże znaczenie w leczeniu AOP ma farmakoterapia. Podstawowymi związkami podawanymi wcześniakom z AOP są metyloksantyny – kofeina, teofilina, aminofilina [3]. Działanie metyloksantyn na układ oddechowy polega na usprawnianiu pracy mięśni oddechowych, głównie przepony (wzmagają kurczliwość), pobudzeniu ośrodka oddechowego, zwiększeniu jego wrażliwości na dwutlenek węgla, rozszerzeniu oskrzeli i zmniejszeniu ich nadreaktywności [7]. Mechanizm molekularny działania tych leków polega przede wszystkim na tym, że są one antagonistami receptora adenozyнового oraz inhibitorem fosfodiesterazy. Z powodu podobnej budowy chemicznej do adenozyны, pełniącej ważne funkcje w ośrodkowym układzie nerwowym, metyloksantyny blokują receptory adenozyновые A1 i A2 przez co zwiększa się uwalnianie wielu neuroprzekaźników, takich jak acetylocholina, noradrenalina i dopamina. W efekcie wpływa to na pobudzenie organizmu, rozszerzenie naczyń krwionośnych i przyspieszenie akcji serca. Natomiast powodowane przez metyloksantyny hamowanie fosfodiesterazy doprowadza do zwiększenia stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP, co wywołuje rozkurcz mięśniówki gładkiej i wzmożone wydzielanie soku żołądkowego [8]. Korzystne działanie metyloksantyn u noworodków polega nie tylko na eliminacji bezdechów. Zmniejszają również częstość występowania hemodynamicznego przewodu tętniczego Botalla oraz dysplazji oskrzelowo-płucnej. Dzieci poddane tego rodzaju terapii wymagają krótszej mechanicznej wentylacji i suplementacji tlenu [9].

KOFEINA

Z grupy metyloksantyn najczęściej stosowanym związkiem w leczeniu AOP jest kofeina (Ryc. 1), która w dużej mierze zastąpiła teofilinę i aminofilinę, ze względu na jej dłuższy okres

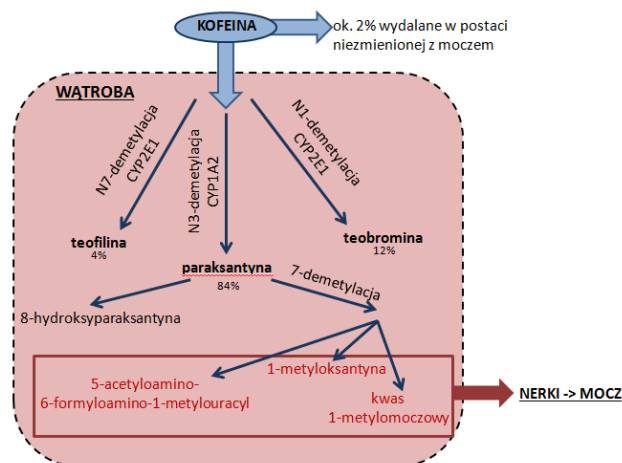


Rycina 1. Porównanie budowy strukturalnej kofeiny i adenozyны.

półtrwania, wyższy indeks terapeutyczny, mniejsze wahania stężenia w osoczu oraz większą zdolność penetracji do ośrodkowego układu nerwowego. Umożliwiło to łatwiejsze dawkowanie leku, zmniejszając prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych i toksyczności. Pomimo tego, iż sam specyficzny mechanizm ograniczania bezdechów nie jest do końca poznany, kofeinie, tak jak innym metyloksantynom, przypisuje się korzystne działanie stymulujące układ oddechowy [10]. Stwierdzono również jej profilaktyczny wpływ na zapobieganie występowaniu bezdechów, gdy podawana jest już bardzo niedojrzałym wcześniakom [11]. Dodatkowo Schmidt i współpracownicy w swoich badaniach wykazali, że u noworodków o urodzeniowej masie ciała 500–1250 g, u których stosowano kofeinę od pierwszej doby życia do 34–36 tygodnia wieku postkonceptyjnego, odnotowano większą przeżywalność i mniejszą częstość występowania zaburzeń neurologicznych z chwilą osiągnięcia przez nie wieku 18-21 miesięcy w stosunku do grupy kontrolnej [12].

FARMAKOKINETYKA CYTRYNIANU KOFEINY

Stosowany w terapii cytrynian kofeiny po podaniu doustnym wchłania się stosunkowo szybko, ponieważ 90% dawki dociera do układu krwionośnego w niecałe dwie godziny. Dodatkowo droga podania tego leku nie wpływa na farmakokinetykę ani na biodostępność kofeiny. Ze względu na swój charakter hydrofobowy łatwo przechodzi przez błony komórkowe i rozprowadza się po całym organizmie nie powodując akumulacji w tkankach. U noworodków stężenie kofeiny w płynie mózgowo rdzeniowym jest bardzo podobne do tego



Rycina 2. Schemat metabolizmu kofeiny.

w osoczu krwi. Metabolizm odbywa się w hepatocytach, przy udziale enzymów wątrobowych cytochromu P450 (CYP1A2) w procesie demetylacji (Ryc. 2), który zależny jest od wieku poporodowego. Z tego względu metabolizm kofeiny u przedwcześnie urodzonych dzieci jest utrudniony z uwagi na niedojrzałość wątrobowego układu enzymatycznego [10].

DAWKOWANIE KOFEINY

Cytrynian kofeiny w leczeniu AOP podawany jest początkowo w dawce nasycającej o wartości 20 mg/kg masy ciała (10 mg/kg samej kofeiny) metodą wolnej infuzji dożylniej przez 30 minut, a następnie co 24 godziny podaje się dawkę podtrzymującą 5 mg/kg mc. podczas 10 minutowej infuzji dożylniej lub doustnie. Bezpieczne stężenie kofeiny dla przedwcześnie urodzonych noworodków nie powinno przekraczać 50 mg/l [13]. Codzienne, zalecane dawkowanie utrzymuje to stężenie w granicach 8–20 mg/l. Leczenie trwa przeważnie do ukończenia przez dziecko 33–34 tygodnia wieku postkonceptyjnego, gdy objawy bezdechu powinny samoczynnie ustąpić [14]. Jednak podawane dawki nie są optymalne dla wszystkich dzieci cierpiących na bezdechy. W badaniach nad wpływem wysokich dawek kofeiny w terapii przedwcześnie urodzonych noworodków wykazano, że wywołują niekorzystne efekty u większości badanych wcześniaków. Porównywano działanie wysokich dawek kofeiny (80 mg/kg dożylnie) ze standardowym dawkowaniem (20 mg/kg dożylnie) u noworodków w pierwszej dobie życia. W grupie leczonej wysokimi dawkami kofeiny zaobserwowano częstsze występowanie krwotoków w mózdzku, zwiększone napięcie mięśniowe oraz objawy neurologiczne odbiegające od norm określonych dla ich wieku rozwojowego [15]. Z kolei wyniki badań prowadzonych przez Mohammeda i współpracowników, wykazują wpływ wysokich dawek cytrynianu kofeiny (dawka nasycająca 40 mg/kg i dawka podtrzymująca 20 mg/kg w dobowych odstępach) na zwiększenie przypadków udanej ekstubacji wcześniaków wentylowanych mechanicznie oraz rzadsze epizody bezdechów, w porównaniu z grupą przyjmującą niskie dawki cytrynianu kofeiny (dawka nasycająca 20 mg/kg, dawka podtrzymująca 10 mg/kg w dobowych odstępach). W grupie, którą leczono wysokimi dawkami kofeiny stwierdzono znaczny wzrost występowania tachykardii, jednak objawy te nie były uznane za poważne i nie stanowiły powodu do zaprzestania terapii [16].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE KOFEINY

W zależności od wysokości stosowanych dawek, kofeina może być odpowiedzialna za występowanie działań niepo-

żądanych. W przypadku przedawkowania leku u wcześniaków obserwowano występowanie zaburzeń metabolicznych, takich jak hiperglikemia, hipokaliemia oraz żółtaczka, jak również zaburzenia ze strony układu nerwowego i sercowo-naczyniowego (Tab. 1). Obejmowały one pobudzenie, drażliwość, drżenie, wzmożone napięcie mięśniowe, nadciśnienie tętnicze, tachykardię. Często pojawiają się również nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu pokarmowego, objawiające się ulewaniem pokarmu lub wymiotami, wzdęciami brzucha i zaleganiem treści pokarmowej w żołądku. Za próg działania toksycznego uważa się stężenie od 160 do 300 mg/ml kofeiny w osoczu, podczas gdy poziom terapeutyczny wynosi 0,005–0,025 mg/ml [7,10,14,17].

MONITOROWANIE TERAPII KOFEINOWEJ

Obecnie leczenie kofeiną stosowane jest u wcześniaków od pierwszych godzin życia (w niektórych ośrodkach jako pierwszy lek podawany wcześniakom po urodzeniu) i kontynuowane nawet przez 10 tygodni (noworodki skrajnie niedojrzałe). Z uwagi na długotrwałe leczenie, przedwcześnie urodzone noworodki narażone są na wystąpienie objawów niepożądanych, w tym również zagrażających życiu. Działanie toksyczne kofeiny obserwowano już w stężeniach powyżej 40 mg/l w osoczu noworodków. Mimo to, monitorowanie terapii kofeinowej nie jest rutynowo wykonywane. W badaniach nad wpływem stężenia kofeiny w surowicy krwi na występowanie działań niepożądanych stwierdzono związek z częstym pojawianiem się tachykardii. Podawana wyższa dawka nasycająca (40 mg/kg) w porównaniu ze standardowym dawkowaniem (20 mg/kg) znacząco wpłynęła na przyspieszenie akcji serca u wcześniaków urodzonych w 24–33 tygodniu wieku ciążowego, poddanych monitorowanej terapii kofeinowej. Wobec tego monitorowanie stężenia kofeiny w surowicy krwi może okazać się pomocne w przypadkach podejrzenia efektów toksycznych oraz ułatwić ustalenie etiologii powstających zaburzeń takich jak tachykardia, a także w sytuacjach, gdy dziecko jest w stanie krytycznym [18].

Noworodki przedwcześnie urodzone, w dużym stopniu narażone są na kumulację kofeiny w organizmie ze względu na jej wydłużony okres półtrwania u wcześniaków, czemu może towarzyszyć występowanie efektów toksycznych, powodowanych zbyt wysokim stężeniem kofeiny. Dodatkowo, niedojrzały układ enzymów wątrobowych katalizujących biotransformację kofeiny ogranicza jej metabolizm. W związku z tym monitorowanie terapii cytrynianem kofeiny u wcześniaków wydaje się być w pełni uzasadnione, szczególnie w przypadkach przedłużonego leczenia.

Tabela 1. Objawy przedawkowania kofeiny

Klasyfikacja układuwa	Objawy
Objawy metaboliczne	hiperglikemia, hipokaliemia, zwiększenie mocznika we krwi
Układ nerwowy	drżenie kończyn, niepokój, hipertonia, opistotonus, ruchy toniczno-kloniczne, napady drgawkowe, drżenie
Układ oddechowy	szybki oddech
Układ sercowo-naczyniowy, krew	częstoskurcz, zwiększenie liczby białych krwinek
Układ pokarmowy	wymioty, podrażnienie przewodu pokarmowego, krwawienie z przewodu pokarmowego
Objawy ogólne	gorączka

Zalecane jest kontrolowanie stężenia kofeiny w osoczu w celu dobrania odpowiedniej dawki u dzieci z zaburzeniami czynności wątroby, nerek i serca, karmionych piersią przez matki spożywające duże ilości kofeiny, a także przyjmujących leki wpływające na metabolizm kofeiny oraz u skrajnie niedojrzałych (wiek ciążowy poniżej 28 tygodni) [13].

PODSUMOWANIE

Bezdechy wcześniacze mogą dotyczyć większości przedwcześnie urodzonych noworodków, u których układ oddechowy i ośrodki kontrolujące oddech w OUN nie są jeszcze w pełni dojrzałe i przystosowane do życia pozamacicznego. Objawiają się występowaniem powtarzających się przerw w oddychaniu co może powodować niedotlenienie organizmu i w konsekwencji doprowadzić do śmierci. Bardzo ważne jest wdrożenie skutecznego leczenia. Szeroko stosowanym lekiem jest cytrynian kofeiny, wpływający pobudzająco na układ oddechowy. Pomimo ustalonego optymalnego dawkowania kofeiny, niektóre badania [16,19,20] sugerują iż dawki większe niż zalecane przynoszą lepsze rezultaty leczenia bezdechów. W związku z tym, że dzieci leczone kofeiną są w różnym wieku ciążowym i różnią się stopniem dojrzałości narządowej, ustalenie idealnej dawki dla wszystkich wcześniaków jest dużym problemem dla neonatologów. Aby uniknąć toksycznego działania kofeiny, ale także braku skuteczności leczenia związanej z podawaniem za niskich dawek, terapię tę należałoby monitorować poprzez pomiar stężenia kofeiny w osoczu leczonych noworodków. Taka kontrola umożliwiłaby utrzymanie terapeutycznego poziomu kofeiny i optymalizację leczenia.

PIŚMIENNICTWO

1. Zhao J, Gonzales F, Mu D (2011) Apnea of prematurity: from cause to treatment. *Eur J Pediatr* 170: 1097-1105
2. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W (2006) Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 20: 2112-2121
3. Paolillo P, Picone S (2013) Apnea of prematurity. *J Pediatr Neonat Individual Med* 2: e020213
4. Haskowa K, Javorka K, Javorka M, Matasova K, Zibolen M (2013) Apnea in preterm newborns: determinants, pathophysiology, effects on cardiovascular parameters and treatment. *Acta Medica Martiniana* 13/3: 5-17

5. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG (2013) Neonatology. Management, procedures, on-call problems, diseases and drugs. McGraw-Hill Education 7
6. Di Fiore JM, Martin RJ, Gauda EB (2013) Apnea of prematurity - perfect storm. *Respir Physiol Neurobiol* 189: 213-222
7. Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan AE, Nour I (2015) Caffeine therapy in preterm infants. *World J Clin Pediatr* 4: 81-93
8. Bojarowicz H, Przygoda M (2012) Kofeina. Cz. I. Powszechność stosowania kofeiny oraz jej działanie na organizm. *Probl Hig Epidemiol* 93: 8-13
9. Lodha A, Seshia M, McMillan DD, Barrington K, Yang J, Lee SK, Shah PS (2015) Association of early caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates. *JAMA Pediatr* 169: 33
10. Johnson PJ (2011) Caffeine citrate therapy for apnea of prematurity. Springer Publishing Company 30: 408-412
11. Armanian A, Iranpour R, Faghian E, Salehimehr N (2016) Caffeine administration to prevent apnea in very premature infants. *Pediatr Neonatol* 57: 408-412
12. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W (2007) Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 357: 1893-1902
13. Charakterystyka produktu leczniczego Peyona, 20 mg/ml, roztwór do infuzji i roztwór doustny
14. Dobson NR, Hunt CE (2013) Caffeine use in neonates: indications, pharmacokinetics, clinical effects, outcomes. *NeoRev* 14: 540-548
15. McPherson Ch, Neil JJ, Tjoeng TH, Pineda R, Inder TE (2015) A pilot randomized trial of high-dose caffeine therapy in preterm infants. *Pediatr Res* 78: 198-204
16. Mohammed S, Nour I, Shabaan AE, Shouman B, Abdel-Hady H, Nasef N (2015) High versus low-dose caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr* 174: 949-956
17. Pacifici GM (2014) Clinical pharmacology of caffeine citrate in preterm infants. *Medical Express* 1: 243-250
18. Yu T, Balch AH, Ward RM, Korgenski EK, Sherwin CMT (2016) Incorporating pharmacodynamic consideration into caffeine therapeutic drug monitoring in preterm neonates. *BMC Pharmacol Toxicol* 17: 22
19. Francart SJ, Allen MK, Stegall-Zanation J (2013) Apnea of prematurity: caffeine dose optimization. *J Pediatr Pharmacol Ther* 18: 45-52
20. Steer P, Flenady V, Shearman A, Charles B, Gray PH, Henderson-Smart D, Bury G, Fraser S, Hegarty J, Rogers Y, Reid S, Horton L, Charlton M, Jacklin R, Walsh A (2004) High dose caffeine citrate for extubation of preterm infants: a randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 89: F499-F503

Apnea of prematurity – characteristic and treatment

Aleksandra Goryniak[✉], Angelika Szczęśniak, Daria Śleboda, Barbara Dołęgowska

Department of Microbiology, Immunology and Laboratory Medicine, Pomeranian Medical University, 72 Powstańców Wlkp. av., 70-111 Szczecin, Poland

[✉]e-mail: aleksandra.goryniak@pum.edu.pl

Key words: apnea of prematurity, AOP, citrate caffeine, caffeine, monitoring therapy

ABSTRACT

Apnea of prematurity (AOP) can affect even 85-100% of premature newborns and is related to lack of full maturity of organs. AOP is manifesting by 15-20 seconds cessations of breathing accompanied by bradycardia and oxygen desaturation, what can lead to hypoxia or death. Therefore it is very important to implement the effective and safe treatment immediately after birth. Widely used caffeine citrate, which stimulates the respiratory system, improving the working of the respiratory muscles. However the metabolism of caffeine citrate is difficult in preterm infants due to the immaturity of the hepatic enzyme system, what can lead to the occurrence of side effects and toxicity. To avoid the toxic effects of caffeine, and at the same time the lack of efficacy associated with administration of too low doses, this therapy should be monitored by measuring the concentration of caffeine in the plasma of treated infants. This would provide the maintenance of therapeutic levels of caffeine and optimization of the treatment.