

Научная статья
УДК 613.2.032.33
DOI: 10.18101/2306-1995-2025-4-16-21

ПРИМЕНЕНИЕ КОФЕИНА В НЕОНАТАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ

© Миткинов Олег Эдуардович

доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой
последипломного образования,

Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова
Россия, 670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а
moe.68@mail.ru

Аннотация. Кофеин является одним из наиболее часто назначаемых препаратов в современной неонатологии. Его включение в международные и национальные руководства основано на убедительной доказательной базе, подтверждающей значительную пользу. Существуют различные подходы к терапии и заметные расхождения в вопросах времени начала, дозировки и продолжительности лечения. Проведен обзор литературы, задачами которого являются: 1) определить доказательные обоснования использования кофеина в неонатальной практике, преимущества его применения и целевые группы пациентов; 2) провести анализ альтернативных источников, выявляющих побочные эффекты, противопоказания и опасности применения кофеина у новорожденных; 3) определить место кофеина в неонатальной практике на современном этапе.

Ключевые слова: кофеин, недоношенные новорожденные, современная неонатология, фармакотерапия.

Для цитирования

Миткинов О. Э. Применение кофеина в неонатальной практике // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. 2025. № 4. С. 16–21.

Кофеин с начала этого века является одним из самых часто применяемых лекарственных средств в неонатальной практике. Он эффективно используется для лечения апноэ недоношенных детей и как профилактическое средство для снижения риска развития бронхолегочной дисплазии.

Цель работы: провести обзор литературы, посвященной применению кофеина у новорожденных детей.

Задачи работы:

1. Определить доказательные обоснования использования кофеина в неонатальной практике, преимущества его применения и целевые группы пациентов.
2. Провести анализ альтернативных источников, выявляющих побочные эффекты, противопоказания и опасности применения кофеина у новорожденных.
3. Определить место кофеина в неонатальной практике на современном этапе.

Кофеин наряду с теофиллином относится к группе ксантинов. Алкалоид пуринового ряда, содержащийся в растениях кофе, чайных листьях, бобах какао, кола и других, синтезируется растениями для защиты от насекомых и поощрения опылителей. В медицине используется прежде всего как стимулятор нервной и сердечно-сосудистой систем, поскольку является блокатором фермента фос-

фосфодиэстеразы, что приводит к накоплению циклического АМФ и адренолиноподобным эффектам.

Применение кофеина в рутинной неонатальной практике вошло после проведенного в 2006–2011 гг. исследования CAPTrial [1]. В исследование было включено 2 006 детей со средней массой тела при рождении 950 грамм и гестационным возрастом 27 недель. Медианная продолжительность лечения в группах, получавших кофеин и плацебо, составила 36 и 37 дней. Принципы респираторной поддержки в группах были аналогичными.

Кофеиновая терапия снизила частоту развития бронхолегочной дисплазии — 36,3% против 46,9%, ОШ 0,63 (0,52-0,76; $p < 0,001$), при этом не было различий в смертности, но увеличилась выживаемость без инвалидизации. Данное исследование оказало определяющее влияние на создание гайдлайнов и национальных рекомендаций по выхаживанию глубоконедоношенных младенцев. Удивительно, но последующее наблюдение за участниками исследования показало стойкое улучшение неврологических функций у детей группы кофеина в возрасте 5 лет, и улучшение респираторной функции в возрасте 11 лет.

Традиционные исследования фармакокинетики лекарственных препаратов чрезвычайно затруднены у новорожденных детей в связи с ограничением возможности заборов крови для анализов. Фармакологическое действие кофеина основано на связи с аденозиновыми рецепторами, которые через активацию G-белков воздействуют на различные сигнальные молекулы, включая цАМФ. В целом аденозин ингибирует высвобождение нейромедиаторов ацетилхолина, норадреналина, дофамина, серотонина и ГАМК. Кофеин конкурентно ингибирует аденозиновые рецепторы, способствуя усилению активности нейронов и увеличивая уровень катехоламинов. Клинические проявления у новорожденных связаны с уменьшением количества остановок дыхания и более регулярным характером дыхания [2]. Причем эффект кофеина дозозависим.

Основной терапевтический эффект кофеина у новорожденных связан с его влиянием на дыхательный центр, при стандартных терапевтических концентрациях он действует как конкурентный антагонист аденозиновых рецепторов. Блокирующее действие на аденозиновые рецепторы нивелирует ингибирующий эффект аденозина на медуллярный дыхательный центр, что приводит к стимуляции респираторного драйва. У недоношенных новорожденных пороговая плазменная концентрация, необходимая для достижения респираторного эффекта, составляет около 2 мг/л [3]. Благоприятные клинические эффекты, зафиксированные в исследовании CAPTrial, обусловлены именно этим механизмом. При высоких концентрациях (более 20–40 мг/л) фармакодинамика кофеина затрагивает другие, потенциально более опасные механизмы:

- ингибирование ГАМК-рецепторов с потенциалом повышения возбудимости и риска судорожного синдрома;
- ингибирование фосфодиэстеразы, приводящее к накоплению циклического АМФ и мобилизации внутриклеточного кальция [2].

Исследование дополнительных механизмов действия кофеина важно для более глубокого понимания фармакологических особенностей с целью оптимизации его применения и минимизации рисков развития побочных эффектов, таких как тахикардия, беспокойство и судороги.

В настоящее время продолжают исследования по выработке оптимальной дозировки и времени применения для достижения желаемого эффекта без чрезмерных побочных эффектов. Важнейшим из показаний к назначению высоких доз кофеина является подготовка к экстубации. Минимизация продолжительности инвазивной вентиляции легких является одной из приоритетных терапевтических целей при интенсивной терапии недоношенных детей в отделениях интенсивной терапии новорожденных. Ряд исследований показал эффективность и клиническую безопасность использования высоких доз кофеина перед экстубацией [4; 5], однако другие оказались менее убедительными [6]. Также рассматривается применение однократной ударной дозы кофеина для повышения успешности экстубации у вентилирующихся детей [7]. Данное исследование должно завершиться в 2027 г.

Стандартной дозой цитрата кофеина, предложенной в исследовании CAPTrial, является нагрузочная доза 20 мг/кг с последующей поддерживающей дозой 5–10 мг/кг/сут. Продолжают изучаться эффекты более высоких доз (например, продолжение поддерживающей дозы на уровне 20 мг/кг/сут), но сегодня доказательная база по этому вопросу характеризуется низкой или очень низкой степенью достоверности.

К потенциальным преимуществам высоких доз относятся:

- снижение частоты неудачных экстубаций [4; 5];
- возможное дополнительное снижение частоты бронхолегочной дисплазии [8], что показал также и метаанализ [9];
- уменьшение частоты апноэ [10].

Другие авторы предупреждают о проаритмическом действии высоких доз кофеина и необходимости изучения взаимосвязи между действием кофеина и функцией сердечно-сосудистой системы [11].

Аргументация в поддержку раннего назначения кофеина базируется в основном на наблюдательных когортных исследованиях [12]. Подобные исследования могут иметь серьезные методологические ограничения в связи с системными ошибками. Например: более здоровые дети, готовые к экстубации, могут получить кофеин раньше, наоборот, более тяжелые пациенты получают его позже, что может создать ложную связь между ранним назначением и лучшими исходами. Наоборот, в группу позднего назначения попадают дети, выжившие до определенного момента, умершие автоматически попадают в группу раннего назначения, также искажая результаты исследования [13]. Более того, одно рандомизированное исследование было вынуждено прервано в связи с более высоким уровнем летальности в группе детей с ранним назначением кофеина [14].

Подходы к назначению кофеина в разных национальных руководствах различны. Более агрессивные рекомендации предусматривают профилактическое назначение кофеина всем детям, рожденным менее 30 недель гестационного возраста, начиная как можно раньше, практически с первого дня жизни [15]. В Европейском консенсусе по лечению респираторного дистресс-синдрома предложено рутинное назначение кофеина при отсутствии рандомизированных исследований и убедительных доказательств. В рекомендациях NICE дана поддерживающая доза 20 мг/кг/сут и даже выше, если терапевтическая эффективность не достигается [15]. При этом есть данные о повышении уровня провоспалительных

цитокинов у недоношенных новорожденных, получавших кофеин в дозе 20 мг/кг/сут и выше [16].

В отличие от Европейского консенсуса Американская академия педиатрии дает рекомендации по применению кофеина, не выходящие за рамки высококачественных доказательств исследования CAP Trial по дозе и срокам терапии кофеином, рекомендуя кофеин для лечения апноэ и облегчения экстубации, но не для рутинной профилактики.

Анализ современной доказательной базы позволяет сделать некоторые выводы в отношении роли кофеина в неонатологии.

1. Обоснованные показания к применению: кофеин в стандартных дозах (нагрузочная доза 20 мг/кг, поддерживающая 5–10 мг/кг) у детей с массой тела при рождении менее 1 250 г для лечения апноэ и повышения эффективности экстубации.

2. Спорные моменты и «серая зона»: применение высоких доз (20 мг/кг в качестве поддерживающей и выше), а также раннее (с первых суток) назначение кофеина всем глубоко недоношенным детям на данный момент не имеет достаточной доказательной базы высокого качества. Существуют потенциальные риски, что требует осторожного подхода до получения результатов новых крупных рандомизированных исследований.

Литература

1. Schmidt B., Anderson P., Doyle L., Dewey D., Grunau R. E., Asztalos E. The caffeine for apnea of prematurity (CAP) trial: preliminary outcomes at 5 years. *Pediatric Research*. 2011; 70; 55: 24.
2. Aranda J. V, Gorman W., Bergsteinsson H., Gunn T. Efficacy of caffeine in treatment of apnea in the low-birth-weight infant. *J Pediatr*. 1977; 90: 467–72.
3. Saroha V., Patel R. M. Caffeine for preterm infants: Fixed standard dose, adjustments for age or high dose? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020; 25(6): 101178.
4. Steer P., Flenady V., Shearman A., Charles B., Gray P. H., Henderson-Smart D., Bury G., Fraser S., Hegarty J., Rogers Y., Reid S., Horton L., Charlton M., Jacklin R., Walsh A. Caffeine Collaborative Study Group Steering Group. High dose caffeine citrate for extubation of preterm infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004; 89(6): F499–503.
5. Wan L., Huang L., Chen P. Caffeine citrate maintenance doses effect on extubation and apnea postventilation in preterm infants. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 55(10): 2635–2640.
6. Bruschetti M., Brattström P., Russo C., Onland W., Davis P. G., Soll R. Caffeine dosing regimens in preterm infants with or at risk for apnea of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023; 11; 4(4): CD013873.
7. Kovács K., Nagy R., Andréka L., Teutsch B., Szabó M., Varga P., Hegyi P., Hársfalvi P., Ács N., Harmath Á., Nádor C., Gasparics Á. The effect of an additional pre-extubational loading dose of caffeine citrate on mechanically ventilated preterm infants (NEOKOFF trial): Study protocol for a multicenter randomized clinical trial. *PLoS One*. 2025; 13; 20(1): e0315856.
8. Moschino L., Zivanovic S., Hartley C., Trevisanuto D., Baraldi E., Roehr C. C. Caffeine in preterm infants: where are we in 2020? *ERJ Open Res*. 2020; 2; 6(1): 00330–2019.

9. Ma J., Chen L., Mu K., Tang S., Shi Y. Early caffeine therapy decreases bronchopulmonary dysplasia but might increase mortality in preterm infants? a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr.* 2025; 21; 13: 1528054.
10. Heise J., Schmitz T., Bühner C., Endesfelder S. Protective Effects of Early Caffeine Administration in Hyperoxia-Induced Neurotoxicity in the Juvenile Rat. *Antioxidants (Basel).* 2023; 28; 12(2): 295.
11. Hamad AKS. Caffeine and Arrhythmias: A Critical Analysis of Cardiovascular Responses and Arrhythmia Susceptibility. *J Saudi Heart Assoc.* 2024; 16; 36(4): 335-348.
12. Lodha A., Entz R., Synnes A., Creighton D., Yusuf K., Lapointe A., Yang J., Shah P. S; investigators of the Canadian Neonatal Network (CNN) and the Canadian Neonatal Follow-up Network (CNFUN). Early Caffeine Administration and Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2019; 143(1): e20181348.
13. Kilpatrick R., Davis J. M., Aranda J. V. Caffeine: how early is too early? *Pediatr Res.* 2024; 96(3): 555–557.
14. Amaro C. M., Bello J. A., Jain D., Ramnath A., D'Ugard C., Vanbuskirk S., Bancalari E., Claire N. Early caffeine and weaning from mechanical ventilation in preterm infants: A randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of pediatrics.* 2018; 196: 52–57.
15. Rodgers A., Singh C. Specialist neonatal respiratory care for babies born preterm (NICE guideline 124): a review. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2020; 105(6): 355–357.
16. Chavez Valdez R., Ahlawat R., Wills-Karp M., Nathan A., Ezell T., Gauda E. B. Correlation between serum caffeine levels and changes in cytokine profile in a cohort of preterm infants. *J Pediatr.* 2011; 158(1): 57–64, 64.e1.
17. Eichenwald E. C; Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Apnea of Prematurity. *Pediatrics.* 2016; 137(1).

Статья поступила в редакцию 08.12.2025; одобрена после рецензирования 10.12.2025; принята к публикации 12.12.2025.

USE OF CAFFEINE IN NEONATAL PRACTICE

Oleg E. Mitkinov

Dr. Sci. (Medicine), A/Prof.,
Head of Postgraduate Education Department,
Dorzhi Banzarov Buryat State University
36a Oktyabrskaya St., Ulan-Ude 670002, Russia
moe.68@mail.ru

Abstract. Caffeine is one of the most commonly prescribed medications in modern neonatology. Its inclusion in international and national guidelines is based on a compelling evidence base confirming significant benefits. Various approaches to therapy exist with significant discrepancies in the timing, dosage, and duration of treatment. A literature review was conducted with the following objectives:

1) to identify the evidence base for the use of caffeine in neonatal practice, its benefits, and target patient groups; 2) to analyze alternative sources identifying side effects, contraindications,

and risks of caffeine use in newborns; 3) to determine the role of caffeine in neonatal practice today.

Keywords: caffeine, preterm infants.

For citation

Mitkinov O. E. Use of Caffeine in Neonatal Practice. *Bulletin of Buryat State University. Medicine and Pharmacy*. 2025; 4: 16–21 (In Russ.).

The article was submitted 08.12.2025; approved after reviewing 10.12.2025; accepted for publication 12.12.2025.