

RISCURI ȘI BENEFICII ALE TERAPIEI CU METILXANTINE – STUDIU DE CAZ

Mariana Boia^{1,2}, Delia Maria Nicoară², Aniko Maria Manea^{1,2}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara

²Spitalul de Copii de Urgență „Louis Țurcanu”, Timișoara

REZUMAT

Introducere. Apnea de prematuritate (AOP), tulburare de dezvoltare a controlului respirator, este prezentă la aproximativ 80% dintre sugarii cu greutate extrem de mică la naștere (ELBW). În cazul în care se prelungeste, poate cauza hipoxemie și scăderea debitului cardiac, însoțite de compromiterea dezvoltării neurlogice ulterioare.

Material și metodă. Studiul retrospectiv realizat într-o unitate de terapie intensivă neonatală regională de gradul III, a încercat să evalueze experiența noastră în administrarea de metilxantine pentru episoade recurente de apnee, fiind vorba despre 84 de nou-născuți prematuri cu vârstă gestațională < 32 de săptămâni și greutate la naștere < 1.500 g.

Rezultate. Doza medie de întreținere a fost de 5 mg/kg/zi pentru citratul de cafeină, și 3 mg /kg/zi pentru teofilină. Nu a fost sesizată nici o diferență în rata medie de apnee între grupul tratat cu cafeină și cel cu teofilină după o săptămână de tratament, ambele având nevoi similare de presiune pozitivă continuă la nivelul căilor respiratorii și cerințe suplimentare similare de oxigen. Efectele adverse, precum tahicardia, intoleranța alimentară și stagnarea în greutate, care să determine modificări ale dozei, au fost mai rare în rândul grupului tratat cu cofeină.

Concluzii. Vârstele postmenstruale mai mici (< 28,2 săptămâni) au fost asociate cu o nevoie crescută de metilxantine, ajustări ale dozelor în funcție de greutate și administrarea de bolusuri, datorită faptului că acești copii au necesitat perioade mai lungi lungi de terapie. Deși ambele metilxantine sunt la fel de eficiente în tratarea apneei de prematuritate, citratul de cafeină a fost medicamentul preferat, având în vedere marja terapeutică largă, și incidența mai scăzută a efectelor adverse.

Cuvinte cheie: apnee de prematuritate, metilxantine, efecte adverse

INTRODUCERE

Apnea de prematuritate (AOP), o tulburare de dezvoltare a controlului respirator (1), este una dintre afecțiunile cel mai frecvent întâlnite în unitatea de terapie intensivă neonatală (2,3), având incidența invers proporțională cu vârsta de gestație. Este prezentă la aproximativ 80% dintre sugarii cu greutate extrem de mică la naștere (ELBW) (3,4). Dacă este susținută, aceasta poate provoca hipoxemie și scăderea debitului cardiac, existând riscul de compromitere a dezvoltării neuronale ulterioare a nou-născutului (5). Creșterea ratelor de supraviețuire a nou-născuților cu greutate mică la naștere (LBW) ca urmare a progreselor în îngrijirea nou-născuților au condus la o creștere a incidenței acestei boli (6).

Deoarece terapii non-farmacologice, precum ventilația mecanică prelungită și suplimentarea cu oxigen cresc riscul de a dezvolta displazie bronhopulmonară (BPD) (7), se recurge la metilxantine pentru a stimula centrul respirator (8). Deși utilizate în tratamentul AOP de peste 3 decenii, abia în ultimii ani au fost publicate dovezi cu privire la siguranța utilizării lor de rutină la nou-născuții prematuri (9). Studiul de față a încercat să evalueze experiența Unității noastre cu metilxantine în tratamentul AOP.

MATERIAL ȘI METODE

Este vorba despre o analiză retrospectivă, efectuată pe o perioadă de 3 ani (ianuarie 2010 – decembrie 2013), într-o unitate regională de terapie in-

tensivă neonatală de nivel III. Studiul a inclus 84 de nou-născuți prematur, cu vârsta gestațională < 32 săptămâni și greutate la naștere < 1.500 g, cărora li s-a administrat fie cafeină, fie aminofilină, pentru a trata episoade recurente de apnee. Sugarii cu alte cauze de apnee (afecțiuni ale sistemului nervos central, sepsis, boală pulmonară primară, anomalii cardiovasculare) au fost excluși din studiu. Parametrii obținuți din fișele de observație au inclus: vârsta de gestație și greutatea la naștere, doza de încărcare și de întreținere, numărul de episoade de apnee și de bradicardie, numărul de desaturări, numărul de ajustări ale dozelor în funcție de greutate, timp până la prima detubare electivă, durata totală de ventilație mecanică și de suplimentare cu oxigen, precum și reacțiile adverse ale terapiei cu metilxantine.

REZULTATE

Lotul studiat a inclus 84 de nou-născuți prematur cu episoade recurente de apnee, dintre care 43 tratați cu teofilină și 41 cu citrat de cafeină.

Vârsta gestațională medie a fost de 29,1 săptămâni (interval de variație 26,5-31,9 săptămâni) iar greutatea medie la naștere a fost de 1.290 g (interval de variație 712-1.468 g). Nu au fost sesizate diferențe semnificative între cele două grupuri legate de sex, gestație, gemelăritate, administrare antenatală de steroizi, corioamniotită, scoruri Apgar la 1 și 5 minute și terapie cu surfactant.

Durata medie a tratamentului cu metilxantine a fost similară între cele două grupuri (cafeina, teofilina 40 zile: 42 zile). Doza de încărcare medie de citrat de cafeină a fost de 20 mg/kg (interval 18,7-28,5 mg/kg), în timp ce doza inițială de întreținere mai frecvent folosită a fost de 5 mg/kg. Doza de întreținere de teofilină a fost de 2 mg/kg/12 h, iar doza medie de încărcare 5 mg/kg/12 h.

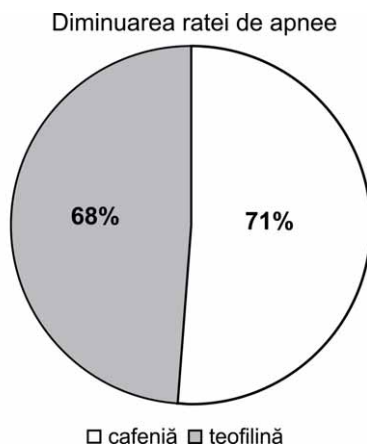


FIGURA 1. Reducerea episoadelor de apnee

Sugarii cu vârsta de gestație < 29 săptămâni au necesitat ajustări ale dozelor, în funcție de greutate, precum și creșterea dozei de întreținere (în medie 2-3 săptămână).

Nu a fost sesizată nici o diferență în rata medie de apnee după o săptămână de la inițierea tratamentului între grupurile cu cafeină și teofilină.

Necesitatea de presiune pozitivă continuă la nivelul căilor respiratorii a fost similară în rândul ambelor grupuri:

TABELUL 1. Necesarul de ventilație cu presiune pozitivă

	Grupul cu cafeină	Grupul cu teofilină
Extubați la 72 ore	6 (14,6%)	6 (13,9%)
Extubați la 1 săptămână	31 (75,6%)	30 (69,7%)
Extubați la 2 săptămâni	38 (92,6%)	39 (90,6%)
Dependența de oxigen la vârsta de 36 săptămâni	13 (31,7%)	15 (34,8%)

Efecte adverse, precum tahicardia și intoleranța alimentară, care să ducă la modificări ale dozelor, au fost mai rar întâlnite la grupul tratat cu cafeină.

TABELUL 2. Efecte adverse ale terapiei cu metilxantine

	Grupul cu cafeină	Grupul cu teofilină
Tahicardie	11 (26,8%)	12 (27,9%)
Intoleranță alimentară	8 (19,5%)	11 (25,5%)

Nici unul dintre copiii din loturile studiate nu au dezvoltat enterocolită necrozantă; ratele de modificări ecografice de leziuni cerebrale nu a fost diferită între cele două grupuri.

DISCUȚII

Apnea de prematuritate, una dintre cele mai frecvente patologii întâlnite în Unitățile de Terapie Intensivă neonatală, are o incidență invers proporțională cu vârsta gestațională (VG): < 10% dintre copiii cu VG de 34-35 săptămâni, spre deosebire de 54% din nou-născuți cu VG de 32-33 săptămâni, iar 84% dintre copiii cu greutate la naștere mai puțin de 1.000 g (10). Odată cu progresele medicale constante a crescut rata de supraviețuire a sugarii ELBW, menținerea unei respirații adecvate și oxigenări corespunzătoare devenind o provocare clinică pentru medicul neonatolog (11). Incidența apneei a fost similară în rândul grupurilor noastre de studiu: vârstele postmenstruale mai mici au fost asociate cu rate ridicate de episoade apneice (95% dintre copiii cu GA < 29 săptămâni), în timp ce doar 15% dintre copiii cu GA = 34-35 săptămâni au demonstrat aceste tulburări. Sugarii prematuri sunt mult mai predispuși la detresa respiratorie din cauza

unor particularități anatomice: occiput proeminent, mușchi cervical hipotoni, căile respiratorii de calibru mai mic și scăderea rezervelor pulmonare (12). Imaturitatea mecanismelor implicate în procesul de respirație și reflexele de inhibare exagerate sunt considerate a fi principalele căi fiziologice implicate (13).

În ciuda faptului că este o tulburare autolimitată a dezvoltării, care va regresa odată cu maturizarea nou-născutului, aceasta poate afecta dezvoltarea neurologică ulterioară, prin episoade frecvente și recurente de hipoxemie profundă (14). Până în prezent nu există studii care să identifice cu certitudine un prag de frecvență sau severitate a apneilor asociate cu bradicardie sau hipoxemie, peste care crește riscul de afectare a dezvoltării neurologice (15).

Efectele centrale ale metilxantinelor, obținute prin blocarea receptorilor adenozeinei, includ: stimularea unității centrale a inspirului și creșterea minut-ventilației prin creșterea sensibilității centrului respirator medular la dioxid de carbon (16, 17). Efecte periferice includ îmbunătățirea mecanicii peretelui toracic prin creșterea contractilității diafragmatice (18), și scăderea fatigabilității diafragmatice (19). În afară de îmbunătățirea mecanicii respiratorii, studii recente care au relevat asocierea administrării de cafeină cu îmbunătățirea dezvoltării microstructurale a materiei albe sugerează existența unor mecanisme de acțiune suplimentare neidentificate (20). În plus, metilxantine stimulează eliberarea de catecolamine și creșterea ratei metabolismului (21).

Dozele recomandate de cafeină administrate intravenos cuprind doze de încărcare de 20 mg/kg de citrat de cafeină în prima zi, urmate la 24 ore mai târziu de doze de întreținere de 5 până la 10 mg/kg citrat de cafeină (22,23). Timpul de înjumătățire mai prelungit al cafeinei la nou-născuții prematuri are ca rezultat mai puține fluctuații ale concentrației plasmatice și permite doze zilnice unice (24). Monitorizarea terapeutică și dozarea nivelurilor plasmatice ale medicamentului diferă de la un spital la altul (25). Doza de întreținere inițială de citrat de cafeină cel mai frecvent utilizată în studiul nostru a fost de 5 mg/kg, în timp ce doza medie de încărcare a fost de 20 mg/kg. Cei mai mulți sugari obțin concentrații plasmatice terapeutice de cafeină (5-20 mcg/ml), folosind dozele standard (26). În unitatea

noastră obiceiul este de a nu monitoriza nivelul plasmatic de cafeină în mod obișnuit. Indicații pentru monitorizarea plasmatică a cafeinei includ: sugarii cu semne clinice de toxicitate sau cu apnee refractară (26). Având în vedere indicele terapeutic larg, timpul de înjumătățire mai lung și absorbția orală mai fiabilă, citratul de cafeină este metilxantina preferată (27).

Cele mai multe centre folosesc doze inițiale de întreținere a aminofilinei în intervalul de 1-2 mg/kg/doză administrată la fiecare 8 până la 12 ore. Doză terapeutică de teofilină utilizată în studiul nostru a fost similară cu cele citate în literatura de specialitate: doza medie de încărcare a fost de 2 mg/kg/12 h, în timp ce doza de întreținere a fost de 5 mg/kg/12 h. Concentrațiile plasmatice de teofilină trebuie monitorizate începând cu 72 de ore de la inițierea tratamentului sau după ajustarea dozelor. Intervalul terapeutic general acceptat al teofilinei este 7 și 12 mcg/ml (28). Indicații pentru monitorizarea nivelurilor serice de teofilină includ: o creștere a numărului de episoade apneice, semne sau simptome de toxicitate, sau o creștere semnificativă în greutate. Odată ce se utilizează doze constante de teofilină la nou-născuți asimptomatici, nivelurile de teofilină pot fi monitorizate odată la 2 săptămâni (24).

Nu au fost identificate efecte secundare semnificative pe termen scurt ale metilxantinelor asupra ratelor de deces, semnelor ecografice de leziuni cerebrale, sau NEC. Efecte adverse, cum ar fi tahicardia, excitatia sistemului nervos central, și intoleranța alimentară sunt citate mai des în rândul pacienților tratați cu teofilină (29). Studiul nostru nu a identificat efecte adverse semnificative asociate terapiei cu metilxantine; cu toate acestea, dimensiunea redusă a eșantionului studiat limitează posibilitatea evidențierii unor diferențe semnificative clinic. Studii mai vechi au evaluat riscul efectelor vasoconstrictoare ale terapiei cu cafeină (30).

CONCLUZII

Vârsta postmenstruală mai mică de 28 de săptămâni a fost asociată cu o nevoie crescută de ajustări ale dozelor de metilxantine în funcție de greutate și de mini-sarcini, datorită faptului că acești copii au necesitat perioade mai lungi de terapie.