

The Comparison of Aminophylline and Caffeine Effect on Osteopenia in Premature Infants

Manizheh Mostafa Gharehbaghi*, Mahsa Taheri

Women's Reproductive Health Research Center, Department of Children, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 15 May, 2014 Accepted: 12 Aug, 2014

Abstract

Background & Objectives: Apnea in premature infants with a very low birth weight is a common problem. The standard treatment with methylxanthine drugs such as aminophylline or caffeine usually continues for days and weeks in infants who need oxygen. Methylxanthines work in human models by stimulating the respiratory system through reducing the level of carbon dioxide and increasing oxygen consumption. Methylxanthine drugs have some side effects in infants such as tachycardia, renal toxicity, nervous system disturbances, neutrophilic disorders and osteopenia. Osteopenia is a common disorder seen in premature infants identified as sub-clinical. The aim of this study was to compare the effect of two drugs, aminophylline and caffeine, on the serum levels of calcium, phosphorus and alkaline phosphatase of premature neonates under methylxanthine treatment.

Material and Methods: Admitted premature infants under 32 weeks gestational age in the NICU of Alzahra Hospital in Tabriz with a need for treatment with aminophylline and caffeine were randomly divided into two groups. In the first group, 60 neonates were enrolled and were treated with aminophylline from the second day. There were 65 neonates in the second group treated with caffeine from the second day. After 45 days, serum calcium, phosphorus, and alkaline phosphatase of neonates were measured and the results were compared between the two groups.

Results: In total, 125 premature infants including 68 males (54.4%) and 57 females (45.6%) were enrolled in the study. Bronchopulmonary dysplasia was seen at follow-up in 24 neonates (8 cases had mild and 16 moderate to severe). There was evidence of premature osteopenia in 65 cases (52%) of whom 29 were in the aminophylline group and 36 were in the caffeine group ($P=0.27$). No significant relationship was observed among serum calcium, phosphorus and alkaline phosphatase between the two drug groups in this study.

Conclusion: Based on the findings of this study, there were no significant differences in the use of aminophylline and caffeine in preterm neonates in terms of prematurity complications including osteopenia. Therefore, both caffeine and aminophylline can be used in premature infants based on need and with respect to drug accessibility. Further studies to compare the long-term effects of these two drugs are recommended.

Keywords: Aminophylline, Caffeine, Osteopenia, Premature Infants, Low Birth Weight Infants

*Corresponding author

E-mail: gharehbaghimm@yahoo.com

مقاله پژوهشی

مقایسه تاثیر آمینوفیلین و کافئین در استئوپنی نوزادان نارس

منیژه مصطفی قره باغی*، مهسا طاهری

مرکز تحقیقات سلامت باروری زنان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده پزشکی، گروه بیماریهای کودکان، تبریز، ایران

دریافت: ۹۴/۲/۲۹ پذیرش: ۹۴/۵/۲۱

چکیده

زمینه و اهداف: آپنه نوزادان نارس یک مشکل شایع در نوزادان با وزن تولد بسیار پائین می باشد. درمان استاندارد تجویز داروهای گروه متیل گزانتین از قبیل آمینوفیلین یا کافئین است که معمولاً تجویز آن تا یک هفته بعد از اینکه نوزاد آپنه نداشت ادامه می یابد. متیل گزانتینها با کاهش سطح دی اکسید، افزایش مصرف اکسیژن با تحریک سیستم تنفسی در مدل‌های انسانی عمل می کنند. هر دو داروی متیل گزانتین در نوزادان عوارضی را از قبیل تاکی کاردی، سمیت کلیوی و سیستم عصبی، اختلال نوتروفیلی، استئوپنی دارند. استئوپنی یک اختلال شایع مشاهده شده در نوزادان نارس می باشد که به صورت ساب کلینیکی قابل شناسایی است. هدف از این مطالعه، مقایسه تاثیر دو داروی آمینوفیلین و کافئین بر سطوح سرمی کلسیم، فسفر و آلکالین فسفاتاز نوزادان نارس تحت درمان با متیل گزانتین ها می باشد.

مواد و روش ها: نوزادان پره مجور پذیرش شده در بخش NICU بیمارستان الزهراي تبریز که سن زیر ۳۲ هفته حاملگی داشتند و نیاز به دریافت آمینوفیلین و کافئین داشتند، به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. در گروه اول ۶۰ نوزاد وارد مطالعه شدند که از روز دوم تحت درمان با آمینوفیلین قرار گرفتند. در گروه دوم نیز ۶۵ نوزاد از روز تولد تحت درمان با کافئین با دوز قرار گرفتند. بعد از ۴۵ روز سطح سرمی کلسیم، فسفر و آلکالین فسفاتاز این نوزادان اندازه گیری شد و نتایج بین دو گروه مقایسه شدند.

یافته ها: در مطالعه ۱۲۵ نوزاد نارس شرکت داشتند که شامل ۶۸ (۵۴/۴٪) پسر و ۵۷ (۴۵/۶٪) دختر بودند. ۲۴ نوزاد در پیگیری دیسپلازی برونکوپولمونری داشتند (۸ مورد خفیف و ۱۶ مورد متوسط تا شدید). در ۶۵ نوزاد (۵۲ درصد) شواهد استئوپنی پره ماچوریته وجود داشت که ۲۹ مورد در گروه آمینوفیلین و ۳۶ مورد با کافئین درمان شده بودند ($p=0/27$). در این بررسی ارتباط معنی داری بین سطح سرمی کلسیم، فسفر و آلکالین فسفاتاز بین دو گروه دارویی دیده نشد.

نتیجه گیری: براساس یافته های این مطالعه آمینوفیلین و کافئین در نوزادان نارس تفاوتی از نظر بروز عوارض و از جمله استئوپنی پره ماچوریته ندارند. لذا در نوزادان نارس برحسب نیاز و با در نظر گرفتن امکان دسترسی به دارو از هر دو داروی کافئین و آمینوفیلین می توان استفاده کرد. انجام مطالعات بعدی برای مقایسه اثرات و عوارض دراز مدت این دو دارو پیشنهاد می شود.

کلید واژه ها: آمینوفیلین، کافئین، استئوپنی، نوزادان نارس، نوزادان با وزن زمان تولد پائین

*ایمیل نویسنده رابط: gharehbaghim@yaho.com

مقدمه

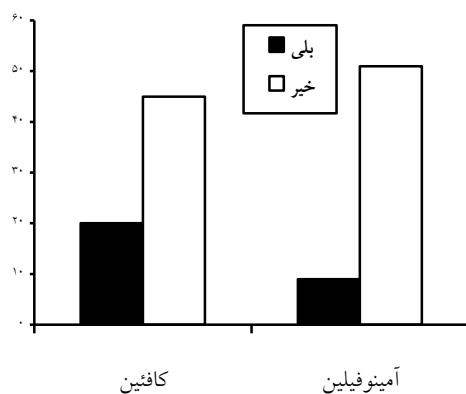
کافئین را از نظر ایجاد استئوپنی و بروز دیسپلازی برونکو پولمونری در نوزادان نارس با یکدیگر مقایسه کردیم.

مواد و روش ها

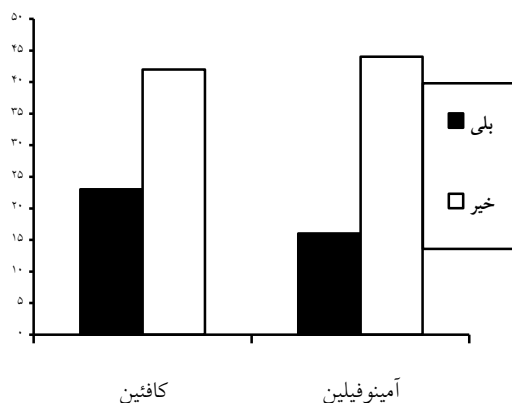
مطالعه انجام شده یک مطالعه کارآزمایی بالینی بود. نوزادان نارس با سن حاملگی زیر ۳۲ هفته بستری در بخش NICU بیمارستان الزهراي تبریز از دی ماه سال ۹۲ لغایت تیر ماه سال ۹۳، در این تحقیق شرکت داده شدند. نوزادانی که سن بالای ۳۲ هفته حاملگی داشتند، بیماری نورواماسکولار نوزادی و یا کلستاز داشتند، داروی ضد تشنج فنوباریتال یا کورتیکواستروئید دریافت می کردند و یا نمره آپگار دقیقه ۵ زیر ۴ داشتند، از مطالعه حذف شدند. در مدت مطالعه ۱۵۱ نوزاد نارس شرایط ورود به مطالعه را داشتند که پس از اخذ رضایتنامه کتبی از والدین، بطور تصادفی در یکی از دو گروه درمان با آمینوفیلین و یا کافئین قرار گرفتند. با توجه به مرگ ۲۶ نوزاد، ۱۲۵ نوزاد مورد بررسی قرار گرفتند که ۶۰ مورد در گروه آمینوفیلین و ۶۵ نوزاد در گروه کافئین قرار داشتند. در این مطالعه برای ثبت متغیرهای مورد بررسی در مورد نوزادان پره

نوزاد پره مجور یا پره ترم به نوزادی گفته می شود که قبل از سپری شدن ۳۷ هفته کامل (۲۵۹ روز) زندگی داخل رحمی بدنیا آمده باشد (۱). فاکتورهای خطر متعددی برای زایمان پره ترم می شوند، از قبیل بیماری های مادر، سن مادر، سابقه زایمان پره ترم قبلی، چند قلویی و غیره (۲-۳). معیارهای تشخیص استئوپنی در نوزادان شامل علائم بالینی، سطح فسفر و آلکالین فسفاتاز سرمی و گرافی میچ دست می باشند (۴). متیل گزانتینها (آمینوفیلین، کافئین) از جمله داروهایی هستند که به علت مشکلات تنفسی نوزادان پره مجور، به طور شایعی در بخش های مراقبت های ویژه نوزادان (NICU) استفاده می شوند. ثابت شده است که این داروها باعث بیماری متابولیک استخوانی در نوزادان پره مجور می شوند (۵). استفاده طولانی مدت از این داروها در NICU عوارض استخوانی ایجاد شده در نوزادان را وسیع تر و شدیدتر می کند که این امر اهمیت تشخیص زودرس و شروع درمان استئوپنی را در این گروه از بیماران دو چندان می کند تا از بروز و ریکتز و شکستگی های استخوانی جلوگیری شود. ما در این مطالعه دو داروی شایع مورد استفاده در بخش های NICU (آمینوفیلین و

میانگین تعداد روزهای کلسیم مصرفی نوزادان در گروه دارویی آمینوفیلین، $15/68 \pm 8/38$ روز (۱۶ روز) و میانگین آن در گروه دارویی کافئین، $18/09 \pm 14/43$ (۱۸ روز) بود که ($p=0/26$). میانگین زمان قطع تجویز اکسیژن در نوزادان گروه دارویی آمینوفیلین، در $16/85 \pm 19/71$ روزگی (۱۷ روزگی) بود و در گروه دارویی کافئین، $16/92 \pm 22/93$ روزگی (۱۷ روزگی) بود ($p=0/98$). میانگین سطح سرمی آلکالین فسفاتاز (ALP) در گروه دارویی آمینوفیلین در ۴۵ روزگی، $1133/62 \pm 541/74$ IU/L و در گروه دارویی کافئین $1176/75 \pm 448/15$ IU/L بود ($p=0/62$). میانگین سطح سرمی کلسیم در گروه دارویی آمینوفیلین در ۴۵ روزگی، $9/26 \pm 0/63$ میلی گرم بر دسی لیتر و در گروه دارویی کافئین $9/32 \pm 0/77$ میلی گرم بر دسی لیتر بود ($p=0/63$). میانگین سطح سرمی فسفر در گروه دارویی آمینوفیلین در ۴۵ روزگی، $4/56 \pm 1/35$ میلی گرم بر دسی لیتر و در گروه دارویی کافئین $4/12 \pm 1/43$ میلی گرم بر دسی لیتر بود ($p=0/81$). در هیچ کدام از نوزادان شواهد رادیوگرافیک به نفع استئوپنی یافت نشد. در نوزادان تحت درمان با آمینوفیلین در ۴ نوزاد و در گروه تحت درمان با کافئین ۱۰ نوزاد دچار علائم NEC شده بودند ($p=0/10$). ر نوزادان تحت درمان با آمینوفیلین ۹ مورد و این تعداد در گروه تحت درمان با کافئین، ۲۰ مورد کشت خون مثبت داشتند ($p=0/03$) (نمودار ۱).



نمودار ۱: فراوانی بروز سپسیس در دو گروه درمانی



نمودار ۲: فراوانی استئوپنی در دو گروه دارویی

استئوپنی پره مایجوریته در ۲۹ نوزاد تحت درمان با آمینوفیلین ۳۶ نوزاد تحت درمان با کافئین، تشخیص داده شد ($p=0/27$) (نمودار ۲). در این بررسی براساس آزمون آماری رگرسیون خطی با

مچور با سن حاملگی زیر ۳۲ هفته، چک لیستی تهیه شد و تمام داده ها و یافته های مربوط به هر نوزاد توسط پرستاری که از گروه بندی و اهداف مطالعه اطلاعی نداشت در آن چک لیست ثبت می گردید. در گروه اول ۶۰ نوزاد از روز دوم تولد تحت درمان با آمینوفیلین با دوز اولیه 5 mg/kg و سپس $1-2 \text{ mg/kg}$ هر ۸ ساعت و در گروه دوم نیز ۶۵ نوزاد از روز دوم تولد تحت درمان با کافئین با دو زاولیه 20 mg/kg و سپس روزانه $5-10 \text{ mg/kg}$ قرار گرفتند. در هر دو گروه زمانی که نوزاد دیگر آپنه نداشت یا به سن ۳۴ هفته حاملگی رسید، درمان قطع گردید. از بیمارانی که در مطالعه باقی ماندند در هفته ۶ تولد (حدود ۴۵ روزگی) خونگیری جهت تعیین سطح سرمی کلسیم و فسفر و آلکالین فسفاتاز انجام گرفت و گرافی مچ دست نیز به عمل آمد. همه آزمایشات در یک آزمایشگاه واحد انجام شد و تمامی گرافی ها نیز توسط یک رادیولوژیست واحد گزارش شدند که هر دو از روند مطالعه بی اطلاع بودند. تشخیص برونکوپولمونی دیسپلازی (BPD) براساس تداوم نیاز به اکسیژن بعد از ۲۸ روزگی گذاشته شد که در نوزادانی که تا بعد از ۲۸ روزگی نیاز به اکسیژن داشتند ولی اکسیژن آنها قبل از سن هفته ۳۶ اصلاح شده قطع می شد به عنوان دیسپلازی برونکوپولمونی خفیف و در صورت تداوم دریافت اکسیژن به عنوان BPD متوسط تا شدید طبقه بندی شدند. در این مطالعه ملاک تشخیصی استئوپنی پره مایجوریته وجود فسفر سرمی کمتر از 4 mg/dl ، الکالین فسفاتاز بالاتر از 900 IU/L یا بدون علائم رادیولوژیک در نظر گرفته شد. داده ها با نرم افزار SPSS ۱۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای بررسی وجود ارتباط آماری از آزمونهای آماری Independent T-Test و Chi Square و رگرسیون خطی استفاده گردید و همچنین در این مطالعه، سطح معنی دار، کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. این مطالعه با کد IRCT201312163915N10 در مرکز کارآزمایی بالینی ایرانی ثبت شده است.

یافته ها

از ۱۲۵ نوزاد مورد مطالعه، ۶۸ نوزاد (۵۴/۴ درصد) پسر و ۵۷ نوزاد (۴۵/۶ درصد) دختر بودند. میانگین سن حاملگی نوزادان مورد مطالعه $1/97 \pm 28/7$ هفته و وزن تولد $1064/96 \pm 159/23$ گرم بود. میانگین وزنی نوزادان در ۴۵ روزگی $1516/02 \pm 397/45$ گرم بود. از ۱۲۵ نوزاد، ۲۴ نفر (۱۹/۲ درصد) مبتلا به درجاتی از دیسپلازی برونکوپولمونی بودند که ۸ مورد خفیف و ۱۶ مورد متوسط تا شدید تشخیص داده شد. در این بررسی، ۱۴ نوزاد در حین درمان، دچار درجاتی از اتروکولیت نکران گردیدند ولی هیچ یک نیاز به جراحی پیدا نکردند (جدول ۱). کشت خون در ۲۹ نوزاد (۲۳/۲ درصد) مثبت گزارش شد. میانگین زمان شروع تغذیه دهانی نوزادان در گروه دارویی آمینوفیلین، $4/78 \pm 2/51$ (روز پنجم) و میانگین آن در گروه دارویی کافئین، $4/62 \pm 2/57$ (روز پنجم) بود ($p=0/72$).

جدول ۱: فراوانی عوارض نوزادان به تفکیک جنسیت

جنس نوزاد	اتروکولیت نکران	سپتی سمی	استئوپنی پره مایجوریته
پسر	۶ مورد (۴۳ درصد)	۱۳ مورد (۴۵ درصد)	۲۱ مورد (۵۴ درصد)
دختر	۸ مورد (۵۷ درصد)	۱۶ مورد (۵۵ درصد)	۱۸ مورد (۴۶ درصد)
مجموع	۱۴ مورد	۲۹ مورد	۳۹ مورد

درباره تاثیر کافئین روی استخوان و کلسیم انجام شده بودند، به این نتیجه رسید که کافئین ریسک استئوپروز را در افرادی که کمتر از مقدار لازم کلسیم مصرف می نمایند، افزایش می دهد (۱۱).

در تحقیق ما نیز مشخص گردید که مدت زمان بیشتر مصرف کلسیم باعث افزایش معنی دار سطح سرمی کلسیم و فسفر در نوزادان می گردد. Jamie و همکاران در سال های ۲۰۱۲ در تحقیق بر روی ۱۵۲ نوزاد با وزن تولد بسیار پایین که در ۴۸ ساعت اول زندگی در NICU یک بیمارستان دانشگاهی بستری شده و بیش از دو هفته کافئین دریافت کرده بودند به این نتیجه رسیدند که سطح آلکالین فسفاتاز سرمی در نوزادانی که دوز پایین کافئین دریافت کرده بودند با آنهایی که دوز بالای کافئین دریافت کرده بودند تفاوت معناداری وجود نداشته است (۱۲).

در مطالعه ما که مقایسه بین کافئین و آمینوفیلین بود، تفاوت معنی داری در سطح سرمی فسفر، کلسیم و آلکالین فسفاتاز بین این دو گروه دارویی وجود نداشت. در بررسی ما نیز تغییرات سطح سرمی آلکالین فسفاتاز در دو گروه دارویی کافئین و آمینوفیلین معنی دار نبود. در تحقیقی که Glass و همکاران انجام دادند، سطح کلسیم، فسفر و آلکالین فسفاتاز سرمی اندازه گیری شد که حداکثر مقدار آن نیز در نوزادان با کمترین طول دوره حاملگی همراه بود. همچنین ارتباط واضحی بین افزایش آلکالین فسفاتاز سرمی و تغییرات رادیولوژیک مربوط به استئوپنی وجود داشت (۱۳). در تحقیق ما، در بین نوزادان شواهد رادیولوژیک دال بر استئوپنی رویت نشد.

نتیجه گیری

آمینوفیلین و کافئین در نوزادان نارس که نیاز به درمان با متیل گزانتین ها را دارند بکار برده می شود. براساس یافته های این مطالعه، مصرف این دو دارو در بروز دیسپلازی برونکوپولمونری و استئوپنی پرماتوریه تفاوت بارزی ندارد، بنابراین، توصیه می شود انتخاب نوع دارو براساس شاخص هایی از جمله دسترسی به دارو و هزینه های آنها انجام گیرد.

افزایش مدت زمان مصرف کلسیم، بطور معنی دار سطح سرمی فسفر و کلسیم افزایش پیدا می کند ($p=0/004$ و $p=0/009$). ولی این افزایش مدت مصرف در مورد سطح سرمی آلکالین فسفاتاز صدق نمی کند ($p=0/11$).

بحث

در تحقیقی که توسط Hachwald و همکاران صورت گرفت، تاثیر دوزهای مختلف آمینوفیلین در بهبود علائم تنفسی و تاثیر آن در ایجاد استئوپنی مورد بررسی قرار گرفت. در این بررسی نشان داده شد که تاثیر دوز ۸ mg/kg آمینوفیلین بهتر از دوز ۶ mg/kg می باشد و عوارضی نظیر استئوپنی افزایش نمی یابد (۶).

در این بررسی ارتباط معنی داری بین میزان استئوپنی در بین گروه های دارویی وجود نداشت. در تحقیقی که توسط Thomas و همکاران انجام گرفت تاثیر درمان اکسیژن و کافئین در کاهش میزان بروز دیسپلازی برونکوپولمونری مورد بررسی واقع شد و نشان داده شد که تجویز همزمان اکسیژن و کافئین میزان بروز دیسپلازی برونکوپولمونری را کاهش می دهد (۷). در تحقیق ما نشان داده شد که نیاز به اکسیژن در دو گروه دارویی اشاره شده، از نظر آماری تفاوتی با هم ندارند و مصرف هر یک نیاز به اکسیژن را کمتر یا بیشتر از دیگری نمی کند. در تحقیقی که توسط Panta و همکارانش در سال ۲۰۰۷ انجام گرفت، نشان داده شد که سطح سرمی آمینوفیلین در نوزادان کوچکتر از ۳۲ هفته، ماندگاری بیشتری نسبت به نوزادان بزرگتر دارد (۸). Hayes تجویز متیل گزانتینها در بهبود میزان آپنه های نوزادان نارس کمک کننده است (۹). در تحقیق ما نیز دو دارو از گروه دارویی متیل گزانتینها مورد مقایسه قرار گرفت که نشان داده شد که در هر دو دارو به یک اندازه در میزان سرمی کلسیم و فسفر تاثیر دارند. Schmidt نشان داد که تجویز کافئین در بهبود میزان آپنه های نوزادان کم وزن بسیار موثر می باشد (۱۰). در تحقیق ما، داروی کافئین به اندازه آمینوفیلین در بهبود شرایط موثر بود و عوارض جانبی یکسانی داشتند. در تحقیق صورت گرفته توسط Heaney که

References

1. Sarika SC, Purnima D, Bhwna B. Prematurity and related biochemical outcomes: study of bone mineralization and renal function parameters in preterm infants. *World J Life Sci* 2011; **12**(3): 56-62.
2. Shannon MM, Styefanie P, Penni DH, Hawthorne K, Bruce R. High frequencies of elevated alkaline phosphatase activity and rickets exist in extremely low birth weight infants despite current nutritional support. *BMC Pediatrics* 2009; **9**(3):47-54.
3. King W, Pak-cheung N. Treatment and prevention of neonatal osteopenia. *Current Pediatrics* 2005; **15**(4): 106-113.
4. Cho D, Ali R, Ozkocaman V, Ozcelik T, Ozan U. A Randomized, Controlled: in the diagnosis of unsuspected Low birth clinical study of weight nemates. *Bmc Pedic* 2005; **5**(2): 138-144.
5. Chiaroni J, Libby P. Neonatal osteopenia and calcium serum levels in risk prediction. *Clin Chem* 2008; **54**(6): 24-38.
6. Hochwald C, Kennedy K. A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial Comparing Two Loading Doses of Aminophylline. *Eur J Pedic* 2009; **11**(3): 840-846.
7. Thomas W, Speer CP. Prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia: current status and future prospects. *Journal of Perinatology* 2010; **10**(7): 312-317.
8. Panta P, Nanulescu MV, Culea M, Palibroda N. Reliability of salivary theophylline in monitoring the treatment for apnoea of prematurity. *Journal of Perinatology* 2007; **134**(4): 505-506.
9. Hayes MJ, Akilesh MR, Fukumizu M, Gilles AA, Sallinen BA. Apneic preterms and methylxanthines: arousal deficits sleep fragmentation and suppressed spontaneous movements. *Journal of Perinatology* 2007; **27**(2): 782-789.
10. Schmidt B, Robin S, Davis P. Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *England New Journal of Medicine* 2008; **65**(14): 606-612.
11. Heaney RP. Effects of caffeine on bone and the calcium economy. *Food and chemical toxicology* 2002; **40**(12): 1263-1270.
12. Jamie J, Raja R, Nandyal M, Anderson M, Escobedo B. Relationship of Caffeine Dosing With Serum Alkaline Phosphatase Levels in Extremely Low Birth-Weight Infants. *Int J JPPT* 2010; **141**(2): 141-146.
13. Glass J, Hume R, Hendry G, Strange RC, Forfar J. Plasma alkaline phosphatase activity in rickets of prematurity. *Archive of Disease in Childhood* 1984; **57**(6): 373-376.