

«МАЪҚУЛЛАНГАН»
Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш
вазирлиги ҳузуридаги Фармацевтика тармоғини
ривожлантириш агентлигининг «Дори воситалари,
тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва
стандартлаштириш давлат маркази» ДУК

ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА ОЗЕЛАР

Препаратнинг савдо номи: Озелар

Таъсир этувчи модда (ХПН): кофеин

Дори шакли: инфузион ва ичиш учун эритма.

Таркиби:

1 мл эритма қуйидагиларни сақлайди:

фаол модда: 20 мг кофеин цитрати (10 мг кофеинга эквивалент);

ёрдамчи моддалар: лимон кислотаси, моногидрат; натрий цитрати; инъекция учун сув.

Таърифи: рангсиз тиниқ эритма.

Фармакотерапевтик гуруҳи: психоаналептиклар, ксантин ҳосилалари.

АТХ коди: N06BC01

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Таъсир механизми

Кофеин структураси бўйича метилксантинлар теофиллин ва теобромин билан ўхшаш.

Унинг кўпчилик самаралари аденозин рецепторларининг A_1 ва A_{2A} кичик турларини блокадаси билан боғлиқ, бу уни рецепторлар билан боғланишини ўрганиш бўйича тадқиқотларда намойиш қилинган ва бу кўрсатма учун терапевтик дозалар юборилгандан кейин эришиладиган концентрацияларга яқинлашган концентрацияларда кузатилган.

Фармакодинамик самараси

Кофеиннинг асосий самараси марказий нерв тизимини рағбатлантиришдан иборат. Бу чала туғилган чақалоқлар апоноэсида кофеиннинг фаоллигини асосида ётади, бунда у, тахминан қуйидаги самараларни кўрсатади:

- нафас марказини рағбатлантириш;
- минутлик вентиляцияни ошириш,
- қондаги карбонат ангидрид бўсаға миқдорини пасайиши;
- қондаги карбонат ангидрид миқдorigа жавобининг кучайиши;
- скелет мушаклари тонусини ошиши;
- диафрагмал толиқишининг пасайиши;
- метаболизм тезлигини ошиши;
- кислородни истеъмол қилиш бўсағасини ошиши.

Терапевтик самарадорлиги ва хавфсизлиги

Кофеин цитратининг клиник самарадорлиги кўп марказли, рандомизацияланган, икки томонлама яширин тадқиқотда баҳоланган, унда кофеин цитрати ва плацебо муддатидан олдинги туғуруқда апоноэ билан туғилган 85 нафар чала туғилган янги туғилган чақалоқларда (гестаген ёши 28 дан < 33 ҳафтагача) баҳоланган. Янги туғилганларга кофеин цитратининг 20 мг/кг ли юклама дозаси вена ичига буюрилган. Сўнгра кофеин цитратининг 5 мг/кг ли тутиб турувчи дозаси вена ичига ёки перорал (меъда зонди орқали) 10-12 кун давомида буюрилган. Протоколга мувофиқ кофеин цитратини апоноэ назорат қилиб бўлмайдиган ҳолатга келганда қўшимча даволаш сифатида очик юборишга йўл қўйилган. Бундай ҳолларда пациентларга даволашнинг 1-чи кунидан кейин ва даволашнинг 8-чи кунигача кофеин цитратининг 20 мг/кг такрорий юклама дозаси буюрилган.

Кофеин цитрати гурухида апноэ эпизодларисиз кунлар сони кўп бўлган (плацебо гурухидаги 1,2 кунга қарши 3,0 кун; $p=0,005$); апноэ белгилари кузатилмаган беморлар фоизи юқорироқ бўлган ≥ 8 кун (кофеин гурухида 22%, плацебо гурухида 0%).

Яқинда ўтказилган катта плацебо-назоратли кўп марказли тадқиқотда ($n=2006$) кофеин цитратини чала туғилган янги туғилган чақалоқларда яқиндаги ва кечки (18-21 ой) самаралари ўрганилган. Кофеин цитрати гурухига рандомизация қилинган болалар, кейинги 5 мг/кг ли тутиб турувчи суткалик доза билан, 20 мг/кг ли вена ичига юклама дозани олганлар. Агар апноэ белгилари сақланса, унда тутиб турувчи суткалик дозани 10 мг/кг ли максимумгача ошириш мумкин бўлган. Самарани бир маромда тутиб турувчи дозага ҳар ҳафтада тана вазни ўзгарганида тузатиш киритилган; шунингдек агар бола тўлиқ парантерал овқатланишни яхши ўзлаштира, перорал қабул қилишга ўтиш мумкин бўлган. Кофеин билан даволаш бронхўпка дисплазияси тезлигини пасайтирган [муваффақиятли якун эҳтимоли (95% ИИ (ишонч интервали) 0,63 (0,52 дан 0,76 гача)] ва нейрорсихик ривожланишни кечикишисиз яшаб қолишни яхшиланишига олиб келган [муваффақиятли якун эҳтимоли (95% ИИ) 0,77 (0,64 дан 0,93 гача)].

Кофеиннинг ўлим ва ногиронликка таъсирини яққоллиги ва йўналиши, респиратор ёрдам олаётган болаларда даволашни яққолроқ фойдасига ишора қилиб, рандомизация вақтида керак бўлган респиратор ёрдам даражасига қараб фарқланган. [Ўлим ва ногиронликка тааллуқли муваффақиятли якун эҳтимолини (95% ИИ); қуйидаги жадвалдан қаранг].

Тадқиқотга киритиш вақтида респиратор ёрдам турига қараб, ўлим ёки ногиронлик кўрсаткичи

Кичик гуруҳлар	Муваффақиятли якун эҳтимоли (95% ДИ)
Ёрдамсиз	1,32 (0,81 – 2,14)
Ноинвазив тутиб турувчи вентиляция	0,73 (0,52 – 1,03)
Эндотрахеал интубация	0,73 (0,57 – 0,94)

Фармакокинетикаси

Кофеин цитрати сувли эритмаларда енгил диссоциацияланади. Цитрат инфузияда ёки ичга қабул қилинганда тез метаболизмга учрайди.

Сўрилиши

Кофеиннинг таъсири инфузия бошлангандан кейин бир неча минут давомида кузатилади. Чала туғилган янги туғилган чақалоқларда 1 кг тана вазнига 10 мг кофеин ичга қабул қилингандан кейин плазмадаги кофеиннинг максимал концентрацияси (C_{max}) 6 дан 10 мг/л диапазонда, максимал концентрацияга (t_{max}) эришишнинг ўртача вақти 30 минутдан 2 соатгача диапазонда бўлган. Сўрилиш даражаси сунъий аралашманинг таркибига боғлиқ эмас, лекин t_{max} катталаниши мумкин.

Тақсимланиши

Кофеин цитрати буюрилганда кофеин бош миёга тез етиб боради. Чала туғилган янги туғилганларда орқа миё суюқлигидаги кофеиннинг концентрацияси унинг плазмадаги концентрациясига тахминан яқин бўлади. Эмизикли болаларда кофеиннинг тақсимланишини ўртача ҳажми (V_d) катталарга қараганда бироз юқори (0,6 л/кг) бўлади. Янги туғилган чақалоқларда ёки эмизикли болаларда плазма оксиллари билан боғланиши юзасидан маълумотлар йўқ. Катталарда плазма оксиллари билан боғланиши *in vitro* шароитларда тахминан 36% ни ташкил қилади.

Кофеин йўлдош орқали хомиланинг қон оқимига осонгина киради ва кўкрак сути билан чиқарилади.

Биотрансформацияси

Чала туғилган янги туғилган чақалоқларда кофеиннинг метаболизми жигарнинг фермент тизимини етилмаганлиги туфайли, анча чекланган, ва фаол модданинг катта қисми сийдик билан чиқарилади. Цитохром P450 1A2 (CYP1A2) катталарда кофеиннинг метаболизмида иштирок этади.

Чала туғилган янги туғилган чақалоқларда кофеин ва теофиллинни ўзаро бир бирига айланиши ҳақида хабар берилган; теофиллин буюрилганидан кейин кофеиннинг миқдор даражаси,

теофиллиннинг миқдор даражасининг тахминан 25% ни ташкил қилади; юборилган кофеиннинг тахминан 3-8% теофиллинга айланишини кутиш мумкин.

Чиқарилиши

Ҳаётининг биринчи йилидаги болаларда кофеиннинг чиқарилиши, жигар ва/ёки буйракнинг функционал етилмаганлиги туфайли, катталардагига нисбатан анча секинроқ кечади. Янги туғилганларда кофеиннинг клиренси сийдик билан чиқарилиши ҳисобига тўлиқ таъминланади. Ўртача ярим чиқарилиши даври ($t_{1/2}$) ва ўзгармаган ҳолда сийдик билан чиқарилаётган кофеиннинг фракцияси (A_c) эмизикли болаларда гестацион/постменструал ёш билан тескари корреляцияга эга. Янги туғилган чақалоқларда ярим чиқарилиш даври $t_{1/2}$ тахминан 3-4 кунни, ва A_c – тахминан 86% ни (6 кун давомида) ташкил қилади. 9 ойликка келиб, кофеиннинг метаболизми болаларда катталардаги метаболизмга тахминан тенг бўлади ($t_{1/2} = 5$ соат ва $A_c = 1\%$).

Жигар ва буйрак етишмовчилиги бўлган янги туғилган чақалоқларда кофеиннинг фармакокинетикасини тадқиқотлари ўтказилмаган.

Оғир буйрак етишмовчилиги борлигида, ва кумуляция потенциалини ошишини ҳисоби билан, кофеиннинг суткалик тутиб турувчи дозасини камайтириш керак, дозани танлашда қонда кофеиннинг концентрациясини аниқлаш натижаларига таяниш керак. Холестатик гепатити бўлган чала туғилган янги туғилганларда кофеиннинг ярим чиқарилиш даврини, унинг плазмадаги концентрацияси даражасини нормал даражадан юқорига ошиши билан, кофеиннинг ярим чиқарилиш даврини узайиши кузатилади, бу бундай пациентларда дозани танлашга алоҳида эътибор беришни кўзда тутати.

Қўлланиши

Чала туғилган янги туғилган чақалоқларда нафасни бирламчи тўхташини (апноэ) даволашда қўлланилади.

Қўллаш усули ва дозалари

Кофеин цитрат терапиясининг бошлаш янги туғилган чақалоқларда реанимацион чора тадбирлар бўйича тажрибаси бўлган шифокор назорати остида рухсат этилади. Дори воситасини мувофиқ равишда кузатув ва мониторинг ускуналари мавжуд бўлган алоҳида реанимация бўлимида буюрилиши зарур.

Дозалаш

Биринчи марта даволанаётган гўдаклар учун, инфузомат шприц ёки бошқа тартибга солувчи қурилма ёрдамида 30 минут давомида аста-секин вена ичига инфузия юбориш орқали тавсия этилган доза 1 кг тана вазнига 20 мг кофеин цитратни ташкил этади.

Ҳар 24 соатдан кейин 10 минут давомида 1 кг тана вазнига 5 мг доза ҳисобидан аста-секин вена ичига инфузия юбориш орқали ҳар 24 соатда самарасини бир маромда тутиб турувчи дозаларга рухсат берилади.

Муқобил сифатида назогастрал зонд каби қурилмалар ёрдамида, ҳар 24 соатда 1 кг тана вазнига 5 мг доза ҳисобидан оғиз орқали юбориш самарасини бир маромда тутиб турувчи дозаларга рухсат берилади.

Кофеин цитратнинг тавсия этилган зарб дозаси ва самарасини бир маромда тутиб турувчи дозаси қуйидаги жадвалда келтирилган: бу инъекция ҳажми ва юборилган кофеин цитратнинг дозаси ўртасидаги ўзаро боғлиқлигини тушунтиради.

Кофеин дозаси ҳисобидан, кофеин цитратининг ярим дозасини ташкил этади (20 мг кофеин цитрат 10 мг кофеинга тенг).

	Кофеин цитрат дозаси (ҳажми)	Кофеин цитрат дозаси (тана массасига мг/кг)	Юбориш усули	Тез-тезлиги
Зарб дозаси	Тана массасига 1,0 мл/кг	Тана массасига 20 мг/кг	Вена ичига инфузия (30 минут давомида)	1 марта

Самарасини бир маромда тутиб турувчи доза*	Тана массасига 0,25 мл/кг	Тана массасига 5 мг/кг	Вена ичига инфузия (10 минут давомида) ёки оғиз орқали юбориш	Хар 24 соатда*
--	---------------------------	------------------------	---	----------------

* Зарб дозани юборилгандан кейин 24 соатдан кейин бошланади.

чала туғилган чақалоқларда тегишли даволаш таъсири бўлмаса тавсия этилган зарб дозаси юборилгандан сўнг, 24 соатдан кейин оралиғида такрорий 10-20 мг/кг зарба дозаси рухсат этилади.

Тегисли терапевтик таъсир бўлмаса, самарасини бир маромда тутиб турувчи 10 мг/кг дозасининг оширишни, чала туғилган чақалоқларда ярим чиқарилиш даврини узунлиги билан боғлиқ кофеиннинг тўпланишини эҳтимоли ва гестацион ёшини ошириши билан кофеинни метаболизация қилиш қобилятининг жадаллашиб боровчи ўсишини ҳисобга олиш масаласини кўриб чиқиш керак. Клиник кўрсатмалар бўлганда, қон плазмасида кофеин даражасини кузатиш керак. Суткада 10 мг/кг такрорий зарб ёки самарасини бир маромда тутиб турувчи дозасини юборилгандан сўнг тегишли терапевтик таъсири бўлмаса, янги туғилган чақалоқларда апноэ ташҳисини қайта кўриб чиқишни талаб қилиши мумкин.

Дозага тузатиш киритиш ва мониторинг

Даволаш пайтида қон плазмасида кофеин концентрациясини мунтазам равишда кузатиб бориш зарур, айниқса, яхшиланиш ёки токсиклик белгилари бўлмаса.

Шунингдек, қуйидаги хавф омиллари мавжуд бўлганда, қон плазмасида кофеин концентрациясини мониторинг қилиш асосида шифокорнинг ихтиёрига кўра дозага тузатиш киритиш талаб қилиниши мумкин, масалан:

- болалар (28 ҳафтадан кам) ва/ёки тана вазни паст (1000 г кам), хусусан парентерал озикланишни қабул қилганда;
- жигар ёки буйрак етишмовчилигида;
- тутқаноқда;
- клиник аҳамиятга эга юрак етишмовчилигида;
- кофеин метаболизмига таъсир этувчи дори воситаларини параллел юборилганда;
- боланинг онаси эмизикли даврида кофеин қабул қилганда.

Асосий кофеин миқдорини аниқлаш тавсия этилади:

- онаси туғишдан олдин кўп миқдорда кофеин истеъмол қилган, болаларда;
- илгари теофиллин олган болаларда, кофеинга метаболланади.

Чала туғилган чақалоқларда кофеиннинг ярим чиқарилиш даври одатдагидан анча узунроқ, ва унинг тўпланиши эҳтимол юқори бўлганлиги сабабли, узоқ муддатли даволанишга учраган болаларнинг ҳолатини узоқроқ кузатиш талаб қилиниши мумкин.

Мониторинг учун қон намуналари, агар терапевтик даволаш самарасиз бўлса, кейинги дозани юборишдан олдин дархол ва интоксикацияга шубҳа бўлса, юборилгандан кейин 2-4 соат ўтгач дархол танлаб олиниши лозим.

Қон плазмасидаги кофеиннинг терапевтик даражаси адабиёт манбаида аниқланмаган бўлса-да, тадқиқотлар давомида терапевтик самарадорлик билан боғлиқ кофеин даражаси 8 дан 30 мг/л оралиғида бўлган.

Кофеин даражаси 50 мг/л оралиғида бўлса, хавфсизлик масалалари одатда кўтарилмади.

Даволаш давомийлиги

Даволашнинг оптимал давомийлиги аниқланмаган. Яқин кунларда ўтказилган кўп марказли чала туғилган чақалоқлар жалб қилинган тадқиқот натижалари 37 кунлик даволаш давомийлиги ҳақида хабар қилинган.

Клиник амалиётда даволаниш одатда янги туғилган чақалоқларнинг гестацион ёши 37 ҳафтага етгунга қадар давом эттирилди, бу вақтда дастлабки апноэ одатда ўтиб кетади. Бироқ, бу чеклов шифокор томонидан алоҳида ҳолларда, даволаниш самарадорлигига, апноэ ҳолларда мавжудлигига, терапия ёки бошқа клиник омилларга қарамай қайта кўриб чиқиши мумкин. 5-7 кун ичида апноэининг сезиларли ҳоллатлари бўлмаса, кофеин цитратини юборишни тўхтатиш учун тавсия этилади. Апноэ такроран намоён бўлган ҳолатларида, кофеин цитратни юбориш

тўхтатиш ва апноэ ҳолларда қайта тикланиш ўртасидаги вақт оралиғида қараб, самарасини бир маромда тутиб турувчи доза ёки ярим зарб доза билан тикланиши керак.

Пациентларнинг ушбу гуруҳида кофеиннинг кечиктирилиши туфайли дозани камайтириш ва даволанишни тўхтатиш талаблари йўқ.

Кофеин цитрат бидан даволанишни тўхтатгандан сўнг, такрорий апноэ хавфи туфайли пациентларнинг ҳолатини тахминан 1 ҳафта давомида кузатишни давом эттириш керак.

Жигар ва буйрак етишмовчилиги

Жигар ва буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда дри воситасини қўллаш тажрибаси чекланган. Кам миқдордаги чуқур чала туғилган чақалоқларда ва буйрак/жигар етишмовчилиги бўлган пациентларда хавфсизлик бўйича тадқиқотлар ўтказилганда, ножўя реакцияларини учраш тез-тезлиги буйрак ва жигар етишмовчилиги бўлмаган чала туғилган чақалоқларга нисбатан юқори бўлган ("Махсус кўрсатмалар", "Ножўя таъсирлари" бўлимларига қаранг). Буйрак етишмовчилиги мавжуд бўлганда тўпланиш хавфи ортади. Кофеин цитратининг ҳар кунги самарасини бир маромда тутиб турувчи дозасини қон плазмасидаги кофеин даражасининг кўрсаткичига мувофиқ равишда камайтириш керак.

Чала туғилган чақалоқларда кофеиннинг чиқарилиши жигар функциясига боғлиқ эмас. Жигар кофеин метаболизми туғилгандан кейин бир неча ҳафта ўтгач аста-секин ривожланади ва каттарқ гўдакларда жигар етишмовчилиги плазмадаги кофеин даражасини назорат қилиниши ва дозага тузатиш киритиш талаб қилиши мумкин.

Юбориш усули

Кофеин цитрат вена ичига инфузия ёки оғиз орқали юборилиши мумкин. Дори воситасини мушак ичига, тери остига, интратекал ёки интраперитонеал инъекция орқали юборилиши рухсат этилмайди. Кофеин цитратни вена ичига юборилганда шприцли инфузомат ёки инфузияни назорат қиладиган бошқа қурилма ёрдамида вена ичига инфузияни юбориш усули орқали юборилади.

Кофеин цитратни суюлтирмасдан юбориш мумкин ёки ампуладан дарҳол чиқариб олингандан сўнг, глюкоза эритмаси 50 мг / мл (5%), натрий хлорид 9 мг / мл (0.9%) ёки калций глюконат 100 мг / мл (10%) каби стерил инфузион эритмалар билан суюлтирилиши мумкин.

Ножўя таъсирлари

Кофеин ва бошқа метилксантинларнинг фармакологияси ва токсикологияси ҳақида маълумот кофеин цитратнинг бўлиши мумкин бўлган ножўя реакциялари ҳақида маълумот беради.

Таърифланган таъсири марказий нерв тизимини рағбатлантиришни ўз ичига олади, масалан тирилиш, таъсирланиш, қўзғалувчан ҳолатлар, юқори нерв-рефлектор синдроми, юрак-қон томирлар тизимига таъсири, булар тахикардия, аритмия, гипертензия ва юрак ҳажмини систолик ошиши, гипергликемия сингари метаболизмни ва озиқланишни бузилиши касалликлари.

Ушбу самаралар дозага боғлиқ ва қон плазма концентрациясини ўлчашни ва дозани камайтиришни талаб қилиши мумкин.

Кофеин цитрат билан боғлиқ ва тиббиёт адабиётда ва посмаркетингдан кейинги хавфсизлик тадқиқотларида хабар берилиши мумкин бўлган ножўя реакциялари аъзолар тизими синфлари ва аниқлаш тез-тезлиги (MedDRA) томонидан қуйидагиларда келтирилган.

Ножўя реакцияларини учраш тез-тезлиги қуйидаги тарзда аниқланади: жуда тез-тез ($\geq 1/10$), тез-тез ($\geq 1/100$ дан $< 1/10$ гача), тез-тез эмас ($\geq 1/1000$ дан $< 1/100$ гача), кам ҳолларда ($\geq 1/10\,000$ дан $< 1/1000$ гача), жуда кам ҳолларда ($< 1/10\,000$) ва номаълум (мавжуд бўлган маълумотларга кўра баҳолаш мумкин эмас).

Аъзолари тизими синфи	Ножўя реакциялари	Тез-тезлиги
Инфекция ва инвазия	Сепсис	Ноъмалум
Иммун тизими томонидан	Ўта юқори сезувчанлик реакциялари	Кам ҳолларда
	Гипергликемия	Тез-тез

Моддалар алмашинуви бузилиши, метаболизма	Гипогликемия, тана массаси ошишини Секинлашиши, овқатни ўзлаштираолмаслик	Номаялум
Нерв тизими томонидан	Тиришишлар	Тез-тез эмас
	Таъсирчанлик, юқори нерв-рефлектор синдроми, кўзғалувчанлик, кўзғалувчанлик ҳолати, бош мияни шикастланиши	Номаялум
Эшитиш аъзолари ва вестибуляр аппарати томонидан	Карлик	Номаялум
Юрак-қон томирлари тизими томонидан	Тахикардия	Тез-тез
	Аритмия	Тез-тез эмас
	Чап қоринчадан отилиб чиқаётган қон ҳажмини ошиши, юрак уриш ҳажмини ошиши	Номаялум
Меъда-ичак бузилишлари	Кекириш, қоринча аспирати ҳажмини ошиши, некротик энтероколит	Номаялум
Юбориш жойида умумий бузилишлар ва реакция	Инфузия жойида флебитлар, инфузия жойида яллиғланиш	Тез-тез
Тадқиқотлар натижалари	Диурезни ошиши, сийликда натрий ва кальций миқдорини ошиши, гемоглобинни пасайиши, тироксин миқдоирини пасайиши	Номаялум

Айрим ножўя реакцияларини таърифи

Некротик энтероколит чала туғилган чақалоқлар орасида касалланиш ва ўлимнинг кенг тарқалган омили ҳисобланади. Метилксантинларни қўллаш ва некротик энтероколитларнинг пайдо бўлиши ўртасида мумкин бўлган боғлиқлик мавжуд. Бироқ, кофеин ёки бошқа метилксантин ва некротик энтероколитни қўллаш ўртасида сабаб-оқибат ўрнатилмаган.

85 та чала туғилган чақалоқларда кофеин цитратини плацебо-назорат билан икки кўр-кўрона ўтказилган тадқиқотида, фаол плацебо терапиясини олган 2 болада, плацебо олган 1 болада, ва очиқ босқичида кофеин олган давомида 3 болада кўр-кўрона босқичида некротик энтероколит ташхиси қўйилган. Тадқиқот давомида некротик энтероколити кузатилган учта бола вафот этган. Кофеин цитрат билан даволанган чала туғилган чақалоқларда узоқ муддатли натижалар бўйича катта кўп марказли тадқиқот (n=2006) кофеин гуруҳида плацебо билан солиштирганда некротик энтероколитнинг кўпайишини кўрсатмайди.

Кофеин цитрат терапиясини олган барча мудатига етмасдан туғилган чақалоқлар некротик энтероколит ривожланиши учун диққат билан кузатилиши керак ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Бош мияни шикастланиши, тиришиш ва карлик кузатилди, бироқ улар плацебо гуруҳида тез-тез учрайди.

Кофеин эритропозтин синтезини бостиришга қодир ва шунинг учун узоқ муддат фойдаланиш билан гемоглобин таркибини мувофиқ равишда камайтиради.

Терапиянинг бошида чақалоқларда тироксин (Т4) даражасида вақтинчалик пасайиш кузатилди, аммо улар терапия давомида давом этмаган.

Кофеинни даволаш бўйича мавжуд бўлган маълумотлар янги туғилган чақалоқларда неврологик ривожланиш, тана массасини ошишини кечикиши ёки юрак-қон томирларини бузилиши, овқат-ҳазм қилиш ёки эндокрин тизими томонидан бузилиши натижасида узоқ муддатли ножўя реакцияларни тўғрисида гувоҳлик бермайди.

Кофеин церебрал гипоксияни кучайтирмайди ва ҳар қандай шикастланиш оқибатларини оширмайди, аммо бу имкониятни бутунлай инкор этмаслик керак.

Бошқа махсус гуруҳлар

Кофеин билан даволанган 506 чала туғилган чақалоқларнинг пост-маркетинг хавфсизлиги бўйича тадқиқотида буйрак/жигар функцияси бузилиши бўлган 31 чала туғилган чақалоқларда хавфсизлик маълумотлари олинган.

Пациентларнинг ушбу кичик гуруҳида ножўя реакциялар аъзолар функциясини бузилиши бўлмаган бошқа болаларга нисбатан кўпроқ учраган. Асосан юрак бузилишлари (тахикардия, шу жумладан, аритмия ҳолатлари) ҳақида маълумотлар берилган.

Шубҳали ножўя реакциялари ҳақида ҳисобот

Препаратнинг рўйхатдан ўтказилгандан кейин шубҳали ножўя реакциялари ҳақида ҳисобот бериш муҳимдир. Ушбу дори воситасини қўллаш билан боғлиқ, фойда ва хавфлар ўртасидаги муносабатларни доимий мониторинг қилиш имконини беради. Тиббиёт ходимларидан ҳар қандай шубҳали ножўя реакциялари ҳақида маҳаллий қонунчилик талабларига мувофиқ равишда хабардор қилиш талаб қилинади.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

Таъсир этувчи моддага ёки ҳар қандай ёрдамчи моддаларга ўта юқори сезувчанликда қўллаш мумкин эмас.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Чала туғилган чақалоқларда кофеин ва теофиллин ўртасида ўзаро ўзгариши мавжуд. Ушбу фаол моддалар бир вақтнинг ўзида қўлланилмаслиги керак. Цитохром P450 1A2 (CYP1A2) инсон организмда кофеин метаболизмида иштирок этадиган асосий фермент ҳисобланади. Шу тариқа, кофеин CYP1A2 учун субстрат бўлган таъсир этувчи моддалар билан ўзаро таъсир қилиши, CYP1A2 ни ингибиция қилиш ёки CYP1A2 ни индукция қилиш имкониятига эга.

Бироқ, чала туғилган чақалоқларда кофеиннинг метаболизми жигар фермент тизимининг охиригача етилмаганлиги туфайли чекланган.

Чала туғилган чақалоқларда кофеиннинг бошқа таъсир этувчи моддалар билан ўзаро таъсири бўйича чекланган маълумотларга қарамасдан, катталардаги кофеиннинг чиқарилиш тезлигини камайтирадиган фаол моддаларни (масалан, циметидин ва кетокконазол) юборилгандан кейин кофеин цитрат дозасини камайтириш керак бўлиши мумкин.

Бундан ташқари кофеинни чиқарилиш тезлигини оширадиган таъсир этувчи моддаларни (масалан, фенобарбитал ва фенитоин) қўллашдан кейин кофеин цитрат дозасини ошириш керак бўлиши мумкин. Агар мумкин бўлган ўзаро таъсирга шубҳа туғилса, қон плазмасидаги кофеин концентрациясини кузатиш керак.

Ичак микрофлорасининг хаддан ташқари ривожланиши некротик энтероколит ривожланиши билан боғлиқ бўлиши мумкинлиги сабабли, кофеин цитратни ва меъда секрециясини сусайтирувчи, дори воситасини бир вақтнинг ўзида юбориш (гистамин H₂ рецепторлари блокатори ёки протон помпаси ингибиторлари) некротик энтероколит хавфини назарий жиҳатдан оширади (“Махсус кўрсатмалар”, “Ножўя таъсирлари” бўлимларига қаранг).

Кофеин ва доксапрамни бир вақтнинг ўзида юбориш юрак-қон томирлар, нафас олиш тизимлари ва марказий нерв тизимига таъсир қилувчи таъсирини ошириши мумкин. Агар ушбу препаратларни бир вақтнинг ўзида қўллаш кўрсатилган бўлса, юрак тезлиги ва артериал босимини мунтазам кузатиб бориш зарур.

Номутаносиблиги

Ушбу препаратни бўлимида кўрсатилганидан «Қўллаш усули ва дозалари» ташқари, бошқа дори воситалари билан бир хил инфузион тизим орқали аралаштириш ёки қўллаш тавсия этилмайди.

Махсус кўрсатмалар

Апноэ

Чала туғилган чақалоқларда апноэ чиқиш усули билан ташхисланади. Апноэни бошқа сабаблари (масалан, МНС бузилишлари, асосий ўпка етишмовчилиги, анемия, сепсис, метаболик бузилишлар, юрак-қон томир бузилишлари, обструктив арноэ) истисно қилиниши керак ёки

уларнинг тўғри даволаш кофеин цитрат терапиясини бошлашдан олдин амалга оширилиши лозим.

Кофеин терапиясининг самарадорлигининг етишмаслиги (агар зарур бўлса, дастлабки плазмадаги базал концентрациясини аниқлаш орқали тасдиқланган) апноэнинг бошқа сабабларини кўрсатиши мумкин.

Кофеинни истеъмол қилиш

Оналари туғруқдан олдин кўп миқдорда кофеин истеъмол қилган янги туғилган чақалоқларда, кофеин цитрат терапиясини бошлашдан олдин қон плазмасида кофеиннинг базавий концентрациясини аниқлаш керак, чунки кофеин плацента орқали хомиланинг қон оқимиغا ўтади ("Қўллаш усули ва дозалари", "Фармакологик хусусиятлар" бўлимларига қаранг).

Кофеин цитрат терапиясини ўтаётган янги туғилган чақалоқларнинг оналари кофеин сақловчи озиқ-овқат, ичимликлар ёки дориларни истеъмол қилмаслиги керак, чунки кофеин она сутига ўтади ("Ҳомиладорлик ёки лактация даврида қўлланилиши", "Фармакологик хусусиятлар" бўлимларига қаранг).

Теофиллин

Илгари теофиллин билан даволанаётган янги туғилган чақалоқларда кофеин цитрат билан даволанишни бошлашдан олдин кофеиннинг асосий консентрациясини аниқлаш керак, чунки янги туғилган чақалоқларда теофиллин кофеинга метаболланади.

Тутқаноқ хуружлари

Кофеин МНТ стимулятори ҳисобланади. Унинг дозаси давомида тутқаноқ хуружлари ҳақида хабарлар мавжуд. Кофеин цитратни янги туғилган чақалоқларда тутқаноқ хуружлари билан боғлиқ бузилишлар мавжуд бўлганда эҳтиёткорлик билан қўллаш тавсия этилади.

Юрак-қон томирлари реакциялари

Нашр қилинган тадқиқотлар шуни кўрсатадики, кофеин юрак қисқаришлар тез-тезлигини, чап қоринчадан отилиб чиқаётган ва юрак уриш ҳажмини оширади. Шундай қилиб, юрак-қон томирлар тизими касалликлари бўлган янги туғилган чақалоқларда кофеин цитратни эҳтиёткорлик билан қўлланилиши керак. Кофеинни қўллашда, мойил бўлган одамларда тахиаритмияни келтириб чиқариши ҳақида далиллар мавжуд. Янги туғилган чақалоқларда одатда бу синус тахикардия. Агар бола туғилишидан олдин кардиотокография (КТГ) бўйича ҳар қандай ритм бузилиши бўлса, кофеин цитрат эҳтиёткорлик билан қўллаш тавсия этилади.

Жигар ва буйрак етишмовчилиги

Буйрак ва жигар функцияси бузилган чала туғилган чақалоқларга кофеин цитратни эҳтиёткорлик билан қўллаш зарур. Кам миқдордаги чуқур чала туғилган чақалоқларда ва буйрак /жигар етишмовчилигида хавфсизлик бўйича тадқиқотларда, ножўя реакциялар тез-тезлигида буйрак ва жигар етишмовчилиги бўлган чалатуғилган чақалоқларга нисбатан юқори бўлган ("Қўллаш усули ва дозалари", "Ножўя таъсирлари", "Фармакологик хусусиятлари" бўлимларига қаранг). Ушбу тоифадаги пациентларда интоксикациянинг олдини олиш учун қон плазмасидаги кофеин концентрациясини кузатиш асосида дозаларни аниқлаш керак.

Некротик энтероколит

Некротик энтероколит чал атуғилган чақалоқлар орасида тарқалган касалланиш ва ўлимнинг умумий сабабчиси ҳисобланади. Метилксантинларни қўллаш ва некротик энтероколит ривожланиши ўртасида мумкин бўлган боғлиқлик ҳақида хабарлар мавжуд. Бирок, кофеин ёки бошқа метилксантинларни қўллаш ва некротик энтероколит ўртасида сабаб-оқибат боғлиқлик аниқланмаган.

Барча чала туғилган чақалоқлар, ва айниқса кофеин цитрат терапиясини қабул қилганларни некротик энтероколит ривожланиши предмети учун диққат билан мониторинг ўтказиш керак ("Ножўя таъсирлари" бўлимига қаранг).

Кофеин цитрат гастроезофагиал рефлюкси бўлган болаларда эҳтиёткорлик билан қўлланилиши тавсия этилади, чунки даволаш бу ҳолатни янада кучайтиради.

Кофеин цитрат метаболизмни тезлаштиради, бу эса терапия вақтида энергия ва озуқавий эҳтиёжларнинг ошишига олиб келиши мумкин.

Кофеин цитратидан келиб чиққан диурез ва электролитларни йўқотиш, сув ва электролитлар мувозанатига тузатиш киритиш талаб қилиши мумкин.

Ушбу дори воситаси 1 мл дозада 0.0969 ммоль (ёки 2.228 мг) натрийни ўз ичига олади, яъни у натрийдан эркин холда.

Ҳомиладорликда ёки лактация даврида қўлланилиши

Ҳомиладорлик

Ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотларда катта дозаларда кофеин эмбриотоксиклик ва тератогенликни намоён этди. Бундай таъсирлар чалатуғилган чақалоқлар гуруҳида қисқа муддатли юбориш билан боғлиқ эмас.

Лактация даврида

Кофеин она сутига ўтади ва тезда йўлдош орқали хомила қон оқимида сингиб киради («Фармакологик хусусиятлари» бўлимига қаранг).

Янги туғилган чақалоқларни эмизаётган ва кофеин цитрат терапиясини олган оналар, кофеин сақловчи овқатларни, ичимликлар ва дори воситаларини истеъмол қилишдан сақланишлари тавсия этилади.

Туғруқдан олдин оналари кўп миқдорда кофеин истеъмол қилган янги туғилган чақалоқларда кофеин цитрат билан даволашни бошлашдан олдин кофеиннинг асосий қон плазмасидаги концентрациясини аниқлаш керак ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Фертиллиги

Ҳайвонларда кузатилган репродуктив тизимга таъсири чала туғилган чақалоқларда йўқ.

Болалар

Препаратни чалатуғилган чақалоқларга қўллаш мумкин.

Автотранспортни бошқариш ёки бошқа механизмларни тезлик реакциясига таъсир этиш қобилияти.

Йўқ.

Дозани ошириб юборилиши

Нашр этилган маълумотларга кўра, дозани ошириб юборилгандан кейин қон плазмасидаги кофеин даражаси 50 мг/л дан 350 мг/л гача бўлган.

Симптомлар

Чала туғилган чақалоқларда кофеин дозасининг ошиш симптомлари ҳақида адабиётлар манбаида гипергликемия, гипокалемия, оёқ-қўлларни кичик тремори, қўзғалувчан ҳолатлар, гипертония, опистотонус, тоник-клоник тиришишлар, тутқаноқ хуружлари, тахипноз, тахикардия, қусиш, меъдани таъсирланиши, меъда-ичак қон кетишлари, иситма, нерв-рефлектор қўзғалувчанлигини ошиши синдроми, қонда мочевина ва лейкоцитоз миқдорини ошиши, жағ ва лабларнинг назоратсиз ҳаракатчанлигини ўз ичига олади.

Кофеиннинг ҳаддан ташқари дозаси ҳолатларидан бири интравентрикуляр қон кетиш ва узоқ муддатли неврологик асоратлар билан мураккаблашди. Чала туғилган чақалоқлар орасида кофеинни дозасини ошириб юбориш натижасида ўлим билан якунланиши ҳақида маълумотлар йўқ.

Дозани ошириб юбориш ҳолатларида ҳаракатлар

Кофеинни дозасини ошириб юборилган ҳолатларида асосан симптоматик ва самарасини бир маромда тутиб турувчи терапия ўтказилади. Калий ва глюкоза даражасини кузатиб бориш ва гипокалемия ва гипергликемияга тузатиш киритиш учун чоралар кўриш керак. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, қон плазмасидаги кофеин миқдори қон қуйишни алмашинувидан кейин пасаяди. Тиришишлар терапиясини вена ичига антиконвулсантларни юбориш (диазепам ёки барбитуратлар, натрий пентобарбитал ёки фенобарбитал каби) билан даволаш мумкин.

Чиқарилиш шакли

1 мл дан шиша ампулаларда; 5 ампуладан контур уяли ўрамларда, 2 уяли ўрамлар тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан бирга картон қутиларда.

Сақлаш шароити

25 °С дан юқори бўлмаган ҳароратда сақлансин. Болалар ололмайдиган жойда сақлансин. Музлатилмасин. Дори воситасини ампула очилгандан сўнг дархол юбориш тавсия этилади.

Яроқлилиқ муддати

2 йил.

Яроқлилиқ муддати ўтгач қўлланилмасин.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича.

Ишлаб чиқарувчи

«Юрия-Фарм» МЧЖ

Ишлаб чиқарувчини жойлашган манзили

Украина, 18030, Черкас вилояти, Черкас ш., Кобзарская кўч., 108.

Тел.: +38 (044) 281-01-01.

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситасининг сифати бўйича эътирозлар (таклифлар) ни қабул қилувчи ташкилот номи ва манзили

“Юрия-фарм” МЧЖ

Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш., Миробод тумани, Нукус кўч., 71 уй.

Тел.: 78 150 71 00.