



Opioid induced neonatal abstinence syndrome

Daniella Meytin¹

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine*

Abstract

A newborn born to a mother who used opioids during pregnancy is at risk for neonatal withdrawal syndrome (NAS). The clinical signs of NAS are different in each case, their abundance and severity depend on the duration of maternal addiction, amount of drug used and type of it, maternal factors (nutrition, stress, metabolism), genetic factors, neonatal factors (gestational age, metabolism, infections), and placental metabolism. Signs of NAS include dysfunction of the autonomic nervous, central nervous, and gastrointestinal systems. Typical symptoms include high-pitched crying, irritability, increased wakefulness, difficulty eating, digestive problems, and an inability to gain weight. NAS is diagnosed based on mother's history of drug use, positive results of tests for drugs in biological fluids, and clinical signs of NAS.

Aim: to determine the etiology, epidemiology, symptomatic, diagnostics, and treatment of opioid induced neonatal abstinence syndrome.

Methods: a systematic review of the literature was performed using the PubMed medical database. Selected articles examining the etiology, symptomatic, epidemiology, diagnosis, and treatment of opioid induced neonatal abstinence syndrome. English word combinations were used for search: neonatal opioid withdrawal syndrome, opioids, neonatal abstinence syndrome, neonatal withdrawal syndrome, in utero exposure to opioids.

Conclusions. A newborn born to a mother who used opioids during pregnancy is at risk for neonatal withdrawal syndrome (NAS). The clinical signs of NAS are different in each case, but include dysfunction of the autonomic nervous system, CNS, and gastrointestinal system. Typical symptoms include high-pitched crying, irritability, increased wakefulness, difficulty eating, digestive problems, and an inability to gain weight. NAS is diagnosed based on mother's history of drug use, positive results of tests for drugs in biological fluids, and clinical signs of NAS. It should be borne in mind that test results may be false negative.

Keywords: neonatal opioid withdrawal syndrome, neonatal abstinence syndrome, neonatal withdrawal syndrome, NAS, opioids.

Opioidinių medžiagų sukeltas naujagimių abstinencijos sindromas

Daniella Meytin¹

¹Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, Medicinos Akademija, Medicinos Fakultetas

Santrauka

Naujagimis, gimęs opioidines medžiagas nėštumo metu vartojusiai motinai, yra naujagimio abstinencijos sindromo (NAS) rizikos grupėje. Klinikiniai NAS požymiai yra skirtingi kiekvienu atveju, jų gausa ir sunkumas priklauso nuo motinos narkotinių medžiagų vartojimo laiko, kiekio ir pobūdžio, motinos faktorių (mitybos, streso, metabolizmo), genetinių faktorių, naujagimio faktorių (gestacino amžiaus, metabolizmo, infekcijų) bei placentos metabolizmo. NAS požymiai pasireiškia autonominės nervų sistemos, centrinės nervų sistemos bei virškinimo trakto simptomatika. Būdingi simptomai – aukšto tono verksmas, dirglumas, miego ir budrumo sutrikimai, sunkumai valgant, virškinimo sistemos sutrikimai ir negebėjimas priaugti svorio. NAS diagnozuojamas remiantis motinos narkotinių medžiagų vartojimo istorija, teigiamais tyrimų, ieškant narkotinių medžiagų biologiniuose skysčiuose, rezultatais bei NAS klinikiniais požymiais.

Tikslas: nustatyti opioidų sukulto naujagimių abstinencijos sindromo etiologiją, epidemiologiją, simptomatiką, diagnostiką bei gydymą.

Metodai: atlikta sisteminė literatūros apžvalga naudojantis „PubMed“ medicinine duomenų baze. Atrinkti straipsniai, nagrinėjantys opioidų sukulto naujagimių abstinencijos sindromo etiologiją, epidemiologiją, simptomatiką, diagnostiką bei gydymą. Paieškai naudotos reikšminių žodžių kombinacijos anglų kalba: neonatal opioid withdrawal syndrome, opioids, neonatal abstinence syndrome, neonatal withdrawal syndrome, in utero exposure to opioids.

Išvados. Naujagimis, gimęs opioidines medžiagas nėštumo metu vartojusiai motinai, yra naujagimio abstinencijos sindromo (NAS) rizikos grupėje. Klinikiniai NAS požymiai yra skirtingi kiekvienu atveju, tačiau apima autonominės ir centrinės nervų sistemų disfunkciją bei virškinamojo trakto simptomatiką. Būdingi simptomai – aukšto tono verksmas, dirglumas, miego ir budrumo sutrikimai, sunkumai valgant, virškinimo sistemos sutrikimai ir negebėjimas priaugti svorio NAS diagnozuojamas remiantis motinos narkotinių medžiagų vartojimo istorija, teigiamais tyrimų, ieškant narkotinių medžiagų biologiniuose skysčiuose, rezultatais bei NAS klinikiniais požymiais.

Raktažodžiai: opioidų sukeltas naujagimių abstinencijos sindromas, naujagimių abstinencijos sindromas, NAS, opioidai.

Įvadas

Opioidinės medžiagos – natūralios bei sintetinės medžiagos, turinčios morfino veikimo pobūdžio poveikį, aktyvuojantį μ -opioidinius receptorius CNS ir virškinamajame trakte. Opiatai- opioidų subklasė – natūralūs arba pusiau sintetiniai alkaloidų junginiai, išgauti iš opiumo, tokie kaip morfinas, kodeinas bei heroinas. Sintetiniai junginiai – opioidų subklasė, apimanti dirbtinai išgautas medžiagas, turinčias opioidinį skausmo malšinantį poveikį –metadoną, fentanilį, tramadolį, hidromorfoną, oksikodoną, buprenorfiną [1,2].

NAS etiologija

Naujagimis, gimęs motinai, nėštumo metu vartojusiai opioidines arba kitas priklausomybę sukeliančias medžiagas, yra naujagimių abstinencijos sindromo (NAS) rizikos grupėje. NAS yra kintantis, kompleksinis ir nepilnai išanalizuotas naujagimio elgesio sutrikimų spektras. Farmakoterapija būtina ne visais atvejais. Nors daugelis NAS asocijuoja su opioidinių medžiagų vartojimu, kitos medžiagos, įskaitant stiprius raminamuosius, taip pat susijusios su NAS [3,4]. NAS diagnozuojamas 55-94% naujagimių, intrauteriniu periodu paveiktų narkotinėmis medžiagomis [5].

NAS epidemiologija

Reikšmingai didelė nėščiųjų moterų JAV dalis vartoja opioidus, skaičius nuolat didėja – nuo 2000

iki 2009 metų skaičius moterų, vartojančių opioidus, padidėjo nuo 1,19 iki 5,63 tūkstančių gimdyvių [6]. Remiantis 2011 metų statistika, 5% nėščiųjų JAV diagnozuota priklausomybė opioidinėms medžiagoms [7]. Lietuvoje nėra pateikta oficiali moterų, piktnaudžiaujančių narkotinėmis medžiagomis nėštumo metu, statistika, tačiau laikoma, jog 0,1% nėščiųjų vartoja narkotines medžiagas [8]. Farmakoterapija reikalinga 42-94% naujagimių, paveiktų opioidų sukulto NAS [9].

NAS simptomatika

Klinikinių požymiai spektras yra platus dėl gausybės motinos, naujagimio ir aplinkos faktorių. Motinos veiksniams priskiriami: vartotos narkotinės medžiagos, receptinių vaistų (ypač psichotropinių) vartojimas; nėštumo trimestras, kurio metu buvo vartojamos narkotinės medžiagos; papildomų teratogenų vartojimas vienu metu (pvz.: alkoholis), mityba, infekcijos, stresas, psichiatrinės ligos, placentos opioidinis metabolizmas, genetiniai faktoriai. Naujagimio faktoriai: priešlaikinis gimdymas, infekcijos, narkotinių medžiagų metabolizmo įvertinimas, kitos ligos, vaistai. Aplinkos faktoriai naujagimio atžvilgiu: medicininio personalo gebėjimas tinkamai reaguoti į naujagimio elgesį, būklę bei fizinę aplinką (t. y. kuriame skyriuje naujagimis yra gydomas) [10]. NAS pasireiškia virškinimo trakto, centrinės ir autonominės nervų sistemos simptomatika. Dažniausiai pasireiškiantys simptomai pateikti 1 lentelėje [11].

Neurologiniai	Gastrointestinaliniai	Autonominiai
Irzlumas Padidėjęs budrumas Stiprus, cypiantis verkimas Tremoras Padidėjęs raumenų tonusas Hiperaktyvūs gilieji saugysliniai refleksai Dažnas žiovulys Čiaudulys Traukuliai	Vėmimas Viduriavimas Dehidratacija Prastas svorio augimas Prastas valgymas Silpnas čiulpimas	Diaforezė Nosies užgulimas Karščiavimas Odos marmuruotumas Nesugebėjimas išlaikyti pastovią kūno temperatūrą Piloerekcija Nestipriai padažnėję kvėpavimo dažnis ir pulsas

1 lentelė. Dažniausi NAS simptomai

Naujagimiams gali pasireikšti ir kiti požymiai: traukuliai (stebima 2-11% NAS atvejų), elektroencefalogramoje matomos pažaidos (stebima daugiau kaip 30% NAS atvejų), per mažas ūgis ar svoris pagal gestacinį amžių (gimimo svoris mažesnis nei 10 procentilė), kvėpavimo komplikacijos. Kadangi NAS požymiai yra nespecifiniai ir būdingi ir kitoms naujagimių ligoms ir būklėms, svarbi teisinga diferencinė diagnostika – būtina iširti naujagimį dėl hipokalcemijos, hipoglikemijos, hipertirozės, sepsio bei hipoksinės-išeminės encefalopatijos. Klinikinių požymių gausa ir sunkumas yra esminis aspektas NAS vertinimo skalėje [10,11, 22].

Abstinencijos požymių pasireiškimas priklauso nuo narkotinės medžiagos skilimo pusperiodžio, motinos priklausomybės trukmės ir paskutinio narkotinių medžiagų vartojimo prieš gimdymą

laiko. Vidutiniškai abstinencijos simptomai pasireiškia per 3 dienas. NAS pasireiškimo laikas, priklausomai nuo motinos nėštumo metu vartotų medžiagų, pavaizduotas 2 lentelėje. Opioidų sukeltos abstinencijos požymiai gali neatsirasti iki 5 dienų po gimimo ar netgi ilgiau, o NAS, sukeltos buprenorfino, abstinencijos požymiai gali atsirasti dar vėliau, todėl opioidų paveikti naujagimiai ligoninėje turi būti stebimi mažiausiai 4-5 dienas, o tolimesnis gydymas turi būti numatytas dar neišrašius paciento iš ligoninės [12].

Jei tarp motinos paskutinio opioidinių medžiagų vartojimo ir naujagimio gimimo praėjo daugiau nei savaitė laiko, abstinencijos sindromo tikimybė maža. Tačiau tėvai ar globėjai turi būti informuoti apie NAS tikimybę ir turi žinoti, kur ieškoti pagalbos po išrašymo iš ligoninės [10-12].

Narkotinė arba vaistinė medžiaga	Apytikslis laikas, per kurį pasireiškia abstinencijos požymiai
Barbitūratai	4-7 dienos, bet gali svyruoti tarp 1-14 dienų
Kokainas	Nėra abstinencijos požymių, tačiau kartais per 48-60 valandų pasireiškia neurologinių elgesio anomalijų (mažesnis susijaudinimas, didesnis psichologinis stresas, prasta motorika)
Alkoholis	3-12 valandų
Heroinas	Per pirmą parą
Marihuana	Nėra abstinencijos požymių
Metadonas	3 dienos, tačiau gali būti ir 5-7 dienos; abstinencijos stiprumas nekoreliuoja su motinos vartojamo metadono dozėmis
Metamfetaminai	Nėra abstinencijos požymių, tačiau kartais per 48-60 valandų pasireiškia neurologinių elgesio anomalijų (mažesnis susijaudinimas, didesnis psichologinis stresas, prasta motorika)
Opioidai	24-36 valandos, bet gali būti ir 5-7 dienos
Raminamieji	1-3 dienos
Selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI)	Nuo keleto valandų iki keleto parų- abstinencija susijusi su vartojimu 3 nėštumo trimestro metu

2 lentelė. Motinos nėštumo metu vartotos medžiagos ir NAS pasireiškimo laikas

NAS ir neišnešiotumas

20-40% naujagimių, intrauteriniu periodu paveiktų opioidais, gimsta per anksti (nuo 22 iki 36⁺⁶ nėštumo savaičių). Tačiau neišnešioti naujagimiai turi mažesnę NAS atsiradimo riziką, lyginant su išnešiotais naujagimiais. Kuo mažesnis gestacinis amžius, tuo mažesnė rizika. Galimi paaiškinimai, dėl ko neišnešiotiems naujagimiams yra sumažinta NAS simptomatika, lyginant su išnešiotais naujagimiams – CNS nebrandumas, ribotos galimybės išreikšti motorinių funkcijų pažaidas, mažesnis bendras narkotinės medžiagos poveikis intrauteriniu periodu bei sunkumas identifikuojant

klinikinius požymius, kadangi vertinimo kriterijai pritaikyti išnešiotiems naujagimiams [13].

NAS diagnostika

Klinikinė NAS diagnozė remiasi motinos piktnaudžiavimo opioidais istorija, teigiamu motinos ar naujagimio šlapimo toksikologinio tyrimo, ieškant opioidinių ar kitų medžiagų, rezultatu bei naujagimio požymiais, atitinkančiais NAS. Nors opioidinių medžiagų motinos ar vaiko šlapime radimas patvirtina NAS diagnozę, teigiamą rezultatą sergančiam naujagimiui ne visada pavyksta gauti, nes tik tie naujagimiai, kurių motinos vartojo opioidus prieš pat gimdymą, turės

teigiamą atsakymą, todėl yra didelė tikimybė gauti klaidingai neigiamą atsakymą. Gali būti atliekami ir plauko, mekonijaus ar virkštelės kraujo tyrimai. Naujagimių plauko tyrimas yra sudėtingas, nes plauke yra nedaug narkotinių medžiagų, plaukas auga labai lėtai; taip pat šis tyrimas yra nepriimtinas kai kurių kultūrų tėvams. Mekonijaus tyrimas yra jautrus ir specifinis kai kurioms narkotinėms medžiagoms (įskaitant opioidus), kurios pašalinamos iš vaisiaus šalinimo sistemos į amniono skysčius. Tačiau atsakymų laukti reikia ilgai - priklausomai nuo laboratorijos, keletą dienų ar net savaitių, todėl netinkamas norint gauti greitą atsakymą. Mekonijus turi būti surinktas tyrimui iki tol, kol nėra paveiktas motinos pieno ar mišiniu. Mekonijui užteršus vaisiaus vandenį, jo surinkti nebeįmanoma, kitais atvejais naujagimis gali nepasituštinti keletą dienų, todėl uždelsia diagnozavimą. Taip pat mekonijaus tyrimas gali parodyti narkotinių medžiagų vartojimą 2 ir 3 nėštumo trimestro metu, kai mekonijus formuojasi, tačiau negali parodyti, ar medžiagos buvo vartojamos prieš gimdymą. Virkštelės kraujo tyrimas yra patikimas būdas ieškant narkotinių medžiagų, tačiau šiuo metu neįvertinamas klinikinėje praktikoje [22].

NAS genetiniai faktoriai

Genetinės μ -opioidinio receptoriaus (OPRM1) variacijos bei katechol-o-metiltransferazės (COMT; koduoja fermentą, metabolizuojantį katecholaminus) genas turi reikšmę tam, ar bus reikalinga sergančiajam farmakoterapija bei jos trukmei – naujagimiams, turintiems OPRM1 118A>G AG/GG geną

ar COMT 158A>G AG/GG geną, gydymo metu buvo reikalingos mažesnės vaistų dozės bei trumpesnė gydymo trukmė [14].

NAS gydymas

Optimali pagalba naujagimiui bei motinai turi būti skirta gydymo įstaigoje, gydant ir naujagimio abstinencijos sindromą, ir motinos opioidinę priklausomybę. Motinoms, kurioms skirtas metadono ir buprenorfino palaikomas gydymas, pagalba turi būti skirta ir po išrašymo iš ligoninės. Pagrindinis gydymo tikslas yra pasiekti reikšmingą naujagimio svorio prieaugį. Gydymas aprėpia nefarmakologinę ir farmakologinę terapiją. Farmakologinio gydymo reikalingumas nustatomas remiantis simptomų sunkumu bei vertinimo sistemomis [16, 22].

NAS palaikomasis gydymas

Pradinis visų naujagimių, paveiktų narkotinių medžiagų intrauteriniu periodu, gydymas, turi būti nefarmakologinis (palaikomasis). Nefarmakologinė intervencija gali sumažinti ar netgi iš viso panaikinti farmakoterapijos reikalingumą. Svarbu kuo mažiau dirgiklių aplinkoje, ramėjimas (švelnus sūpavimas, suvystymas – siekiant sumažinti motorinį hiperaktyvumą), palaikyti vienodą aplinkos temperatūrą, dažnai maitinti mišiniu arba motinos pienu (jei nėra kontraindikacijų žindymui) – stebėti, jog naujagimis suvartotų 150-250 kcal/kg/d [4]. Žindymas vartojant metadoną yra saugus, gali sumažinti NAS požymių sunkumą ar farmakologinio gydymo trukmę. Metadono koncentracija piene yra maža (tarp 21 ir 462 ng/ml)

ir nėra susijusi su motinos gaunama metadono doze. Maža metadono koncentracija piene nedaro įtakos NAS, kiti faktoriai žindant gali pagerinti naujagimio būklę. Naujagimiai vis vien turi būti stebimi ir medikamentinis gydymas gali būti paskirtas, jei to reikia. Buprenorfinas taip pat randamas piene maža koncentracija ir yra saugus naujagimiams žindyti [19, 20].

Svarbi naujagimio odos priežiūra – geriausias būdas apsaugoti naujagimio odą nuo draskymosi dėl per didelio aktyvumo ir trynimo yra suvystymas. Pacientams, kurių oda pažeista, reikalinga kasdienė priežiūra – oda turi būti švari, sausa ir neuždengta. Apsauginis kremas sauskelių sukeltam dermatitui gydyti turi būti skiriamas anksti, tik pastebėjus odos sudirginimą. Pusiau uždaras tvarstis gali būti naudojamas siekiant

greitesnio žaizdų sugijimo. Svarbu sekti svorio prieaugį, virškinamojo trakto funkciją, neurologinę būseną. Jei nefarmakologinės priemonės nepadaeda, sprendžiama dėl farmakologinio gydymo [22].

NAS farmakologinio gydymo poreikio vertinimo sistemos

Yra keletas vertinimo sistemų (Lipsitz metodas, Finnegan skalė, modifikuota Finnegan vertinimo sistema), jos visos remiasi NAS klinikiniais požymiais. Naudojantis šiomis sistemomis galima apskaičiuoti NAS sunkumą; sistemos yra naudojamos norint pradėti, pakeisti ar nutraukti farmakologinį gydymą. 3 lentelėje pateikta modifikuota Finnegan vertinimo sistema.

Simptomai	Taškai
Stiprus verksmas, trunkantis < 5 min	2
Stiprus verksmas, trunkantis > 5 min	3
Miega < 1 h po valgio	3
Miega < 2 h po valgio	2
Miega < 3 h po valgio	1
Hiperaktyvus Moro refleksas	1
Ypač hiperaktyvus Moro refleksas	2
Lengvas tremoras, kai naujagimis sutrukdomas	1
Stiprus tremoras, kai naujagimis sutrukdomas	2
Lengvas tremoras, kai naujagimis nesutrukdomas	1
Stiprus tremoras, kai naujagimis nesutrukdomas	2
Padidintas raumenų tonusas	1-2
Odos nusidraskymas (vietomis)	1-2
Traukuliai	8
Karščiavimas > 37,2 °C	1
Dažnas žiovulys (> 3-4 kartai vertinimo metu)	1
Prakaitavimas	1
Nosies užgulimas	1
Čiaudulys	1
Tachipnėja (kvėpavimo dažnis > 60 k/min)	2
Prastas valgymas	2
Vėmimas	2
Viduriavimas	2
Prastas svorio augimas (sveria < 90% gimimo svorio)	2
Padidintas irzlumas	1-3

3 lentelė. Modifikuota Finnegan vertinimo sistema

Pacientams, turintiems sunkius NAS požymius bei gaunantiems palaikomąjį gydymą, reikia skirti ir medikamentinį gydymą- geriamąjį morfino sulfatą, remiantis vertinimo sistemos įverčiu.

Farmakologinis gydymas pradedamas skirti, jei pacientas surenka 9 ir daugiau taškų vertinimo sistemoje (4 lentelė) [15]. Kuo daugiau balų naujagimis surenka, tuo didesnė dozė skiriama.

Taškų suma	Morfinas (morfino sulfato tirpalas vartojimui per burną, 0,4 mg/ml)
0-8	0
9-12	0,04 mg
13-16	0,08 mg
17-20	0,12 mg
21-24	0,16 mg
25 ir daugiau	0,20 mg

4 lentelė. Vaisto dozės parinkimas remiantis modifikuotos Finnegan vertinimo sistemos įvertinimu

NAS farmakologinis gydymas

Farmakologinė intervencija skirta trumpalaikiam simptomatikos pagerėjimui. Remiantis dabartine literatūra, opioidais (morfinu, metadonu, buprenorfinu) paremtas gydymas yra dažniausiai naudojamas NAS [22]. Šis gydymas yra dažniausiai naudojamas NAS gydymui dėl to, jog turi mažesnę nesėkmingo gydymo atvejų, lyginant su gydymu diazepamu; reikalauja mažesnio laiko gimimo svoriui atgauti, lyginant su palaikomoju gydymu; sumažina traukulių riziką, lyginant su gydymu fenobarbitaliu. Nebuvo rasta skirtumo tarp nesėkmingų gydymo atvejų lyginant gydymą su fenobarbitalio gydymu [17, 22].

Tačiau buvo keletas metodologinių trūkumų, įskaitant pacientų grupių heterogeniškumą. Taip pat nėra žinomas ilgalaikio gydymo opioidais poveikis. Nors tolimesni tyrimai yra reikalingi tiksliai nustatyti geriausią NAS farmakologinę gydymo priemonę, šiuo metu opioidinis gydymas yra labiausiai rekomenduotinas [22].

Opioidai, naudojami NAS gydymui – morfinas, metadonas, buprenorfinas (sudėtyje turi alkoholio, vartojamas po liežuvio, kas gali sukelti sudėtingumus vaistą skiriant naujagimiui) bei opiumo tinktura – 25 kartus praskiestas tirpalas, turintis 0,4 mg/ml morfino ekvivalento koncentraciją [15,16].

NAS farmakologinis gydymas naudojant dviejų rūšių vaistus

Antras vaistas skiriamas, kuomet pacientui, kuriam diagnozuotas sunkios formos NAS, vienas vaistas nepadedą. Tačiau informacija apie vaistų suderinamumą yra ribota.

Fenobarbitalis dažnai naudojamas kaip antras vaistas tais atvejais, kai reikia raminamojo poveikio vaisto. Fenobarbitalis naudojamas naujagimių, sergančių sunkia NAS forma, ir naujagimių, paveiktų keletu rūšių narkotinėmis medžiagomis, farmakologiniam gydymui. Tyrimais įrodyta, jog opioidų ir fenobarbitalio kombinacinis gydymas leido pasiekti greitesnio rezultato nei gydymas vien tik opioidais [17, 22].

Be to, literatūros apžvalga leidžia prieiti išvadas, jog gydymas raminamaisiais vaistais, lyginant su ne opioidiniu gydymu, yra efektyvesnis: gydant fenobarbitaliu, mažiau gydymų buvo nesėkmingų, nei gydant diazepamu. Tačiau fenobarbitalis, lyginant su palaikomoju gydymu, nesumažino nesėkmių rizikos ar gimimo svorio pasiekimo laiko. Informacijos apie chlorpromazino ar klonidino vartojimą NAS gydymui yra per mažai, kad galima būtų rekomenduoti šiuos preparatus [23].

Klonidinas yra efektyvus papildomas vaistas opioidiniam NAS gydymui. Klinikiniame tyrime 80 naujagimiams, paveiktiems heroinu ar metadonu intrauteriniu periodu, papildomai buvo skiriama 1 mcg/kg klonidino dozė kas keturias valandas. Kitai grupei buvo skiriamas įprastas opioidinis gydymas ir papildomai duodamas placebo. Paaiškėjo, jog papildomai klonidiną gaunančiai grupei farmakologinės terapijos reikėjo 11 dienų, o placebo gaunančiai – 15 dienų. Placebo grupei taip pat reikėjo didesnės opioidinių vaistų dozės. Nei vienoje iš grupių nebuvo pastebėta trumpalaikių komplikacijų, tokių kaip hipertenzija, hipotenzija, bradikardija arba deguonies desaturacija, tačiau 3 naujagimiai iš pirmos

(klonidino) grupės mirė – dėl miokardito, staigios kūdikių mirties sindromo ir žmogiškojo faktoriaus. Nors tyrimo autoriai nesieja mirčių su klonidino vartojimu, papildomi tyrimai turi būti atlikti, norint įrodyti vaisto saugumą ir efektyvumą [18].

Išvados

Naujagimis, gimęs opioidines medžiagas nėštumo metu vartojusiai motinai, yra naujagimio abstinencijos sindromo (NAS) rizikos grupėje. Klinikiniai NAS požymiai yra skirtingi kiekvienu atveju, jų gausa ir sunkumas priklauso nuo motinos narkotinių medžiagų vartojimo laiko, kiekio ir pobūdžio, motinos faktorių (mitybos, streso, metabolizmo), genetinių faktorių, naujagimio faktorių (gestacino amžiaus, metabolizmo, infekcijų) bei placentos metabolizmo. NAS požymiai pasireiškia autonominės nervų sistemos, centrinės nervų sistemos bei virškinimo trakto simptomatika. Būdingi simptomai: aukšto tono verksmas, dirglumas, miego ir budrumo sutrikimai, sunkumai valgant, virškinimo sistemos sutrikimai ir negebėjimas priaugti svorio. NAS diagnozuojamas remiantis motinos narkotinių medžiagų vartojimo istorija, teigiamais tyrimų, ieškant narkotinių medžiagų biologiniuose skysčiuose, rezultatais bei NAS klinikiniais požymiais. Reikia turėti omenyje, jog tyrimų rezultatai gali būti klaidingai neigiami. Kitos ligos, tokios kaip sepsis, hipokalcemija, hipoglikemija, hipertirozė bei encefalopatija, turi panašius į NAS požymius, todėl nuodugnus ištyrimas yra būtinas, norint atmesti ar patvirtinti NAS diagnozę. Požymių sunkumą galima nustatyti naudojantis vertinimo sistemomis. Vertinimo sistemomis reikia

Kuomet pacientui abstinencijos simptomai lengvėja bei pradeda augti svoris, medikamentinis gydymas mažinamas [22].

remtis ir skiriant farmakologinį gydymą. Gydymo tikslas – pasiekti reikiamą svorio priaugį ir skatinti tolimesnę raidą. Farmakologinis gydymas skiriamas tiems naujagimiams, kurie, gaudami pakankamą palaikomąjį gydymą, vis dar turi sunkią NAS simptomatiką. Pageidautinas pradinis farmakologinis gydymas- 0,4 mg/ml koncentracijos morfinu. Antriniai vaistai turi būti skiriami, jei naujagimio simptomai nėra pakankamai gerai valdomi vienos rūšies vaistais. Dažniausiai naudojami antriniai vaistai - fenobarbitalis ir klonidinas.

Literatūra

1. Rosenblum, A., Marsch, L. A., Joseph, H., & Portenoy, R. K. (2008). Opioids and the treatment of chronic pain: controversies, current status, and future directions. *Experimental and clinical psychopharmacology*, 16(5), 405–416. <https://doi.org/10.1037/a0013628>
2. Beardsley PM, Zhang Y. Synthetic Opioids BT - New Psychoactive Substances : Pharmacology, Clinical, Forensic and Analytical Toxicology. In: Maurer HH, Brandt SD, editors. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 353–81. Available from: https://doi.org/10.1007/164_2018_149

3. Hoffman RJ, Sharma AN. Chapter 183 - Withdrawal Syndromes. In: Zaoutis LB, Chiang VWBT-CPHM, editors. Philadelphia: Mosby; 2007. p. 1140–3. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323030045501873>
4. Siu A, Robinson CA. Neonatal abstinence syndrome: essentials for the practitioner. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2014 Jul;19(3):147-55. doi: 10.5863/1551-6776-19.3.147. PMID: 25309144; PMCID: PMC4187528.
5. Neonatal drug withdrawal. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. *Pediatrics.* 1998 Jun;101(6):1079-88. Erratum in: *Pediatrics* 1998 Sep;102(3 Pt 1):660. PMID: 9614425.
6. Patrick SW, Schumacher RE, Benneyworth BD, Krans EE, McAllister JM, Davis MM. Neonatal abstinence syndrome and associated health care expenditures: United States, 2000-2009. *JAMA.* 2012 May 9;307(18):1934-40. doi: 10.1001/jama.2012.3951. Epub 2012 Apr 30. PMID: 22546608.
7. U.S. Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Administration. Results from the 2011 National Survey on Drug Use and Health: National Findings. SAMHSA; <http://www.samhsa.gov/>. Published 2011
8. Metodika. Alkoholis, rūkymas ir narkotikai nėštumo metu. 2019 https://lagd.lt/data/public/uploads/2020/10/akuserine-metodika_alkoholis-rukymas-narkotikai-nestumo-metu.pdf
9. Patrick, S.W., Dudley, J., Martin, P.R., Harrell, F.E., Warren, M.D., Hartmann, K.E., Ely, E.W., Grijalba, C.G., & Cooper, W.O. (2015). Prescription opioid epidemic and infant outcomes. *Pediatrics*, 135:842.
10. Velez, M. L., Jansson, L. M., Schroeder, J., & Williams, E. (2009). Prenatal methadone exposure and neonatal neurobehavioral functioning. *Pediatric research*, 66(6), 704–709. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181bc035d>
11. McQueen K, Murphy-Oikonen J. Neonatal Abstinence Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Dec 21;375(25):2468–79. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1600879>
12. Hudak ML, Tan RC; COMMITTEE ON DRUGS; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN; American Academy of Pediatrics. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics.* 2012 Feb;129(2):e540-60. doi: 10.1542/peds.2011-3212. Epub 2012 Jan 30. Erratum in: *Pediatrics.* 2014 May;133(5):937. PMID: 22291123.
13. Allocco, E., Melker, M., Rojas-Miguez, F., Bradley, C., Hahn, K. A., & Wachman, E. M. (2016). Comparison of Neonatal Abstinence Syndrome Manifestations in Preterm Versus Term Opioid-Exposed Infants. *Advances in neonatal care : official journal of the National Association of Neonatal Nurses*, 16(5), 329–336. <https://doi.org/10.1097/ANC.0000000000000320>
14. Wachman, E. M., Hayes, M. J., Brown, M. S., Paul, J., Harvey-Wilkes, K., Terrin, N., Huggins, G. S., Aranda, J. V., & Davis, J. M.

- (2013). Association of OPRM1 and COMT single-nucleotide polymorphisms with hospital length of stay and treatment of neonatal abstinence syndrome. *JAMA*, 309(17), 1821–1827. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.3411>
15. Unger, A., Jagsch, R., Jones, H., Arria, A., Leitich, H., Rohrmeister, K., Aschauer, C., Winklbaaur, B., Bäwert, A., & Fischer, G. (2011). Randomized controlled trials in pregnancy: scientific and ethical aspects. Exposure to different opioid medications during pregnancy in an intra-individual comparison. *Addiction (Abingdon, England)*, 106(7), 1355–1362. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03440.x>
 16. Logan, B. A., Brown, M. S., & Hayes, M. J. (2013). Neonatal abstinence syndrome: treatment and pediatric outcomes. *Clinical obstetrics and gynecology*, 56(1), 186–192. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e31827fee a4>
 17. Jones HE, Finnegan LP, Kaltenbach K. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence in pregnancy. *Drugs*. 2012 Apr 16;72(6):747-57. doi: 10.2165/11632820-000000000-00000. PMID: 22512363.
 18. Agthe, A. G., Kim, G. R., Mathias, K. B., Hendrix, C. W., Chavez-Valdez, R., Jansson, L., Lewis, T. R., Yaster, M., & Gauda, E. B. (2009). Clonidine as an adjunct therapy to opioids for neonatal abstinence syndrome: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*, 123(5), e849–e856. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0978>
 19. Pacifici, Gian Maria. (2015). Clinical pharmacology of methadone in neonates and in their mothers. A review. *MedicalExpress*, 2(1), M150103. <https://dx.doi.org/10.5935/MedicalExpress.2015.01.03>
 20. Holmes AP, Schmidlin HN, Kurzum EN. Breastfeeding Considerations for Mothers of Infants with Neonatal Abstinence Syndrome. *Pharmacotherapy*. 2017 Jul;37(7):861-869. doi: 10.1002/phar.1944. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28488805.
 21. Alison Volpe Holmes, MD, MPH, 1.18 Common Clinical Diagnoses and Conditions: Neonatal Abstinence Syndrome/Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome. *J. Hosp. Med* 2020;S1:e50-e51.
 22. Anbalagan S, Mendez MD. Neonatal Abstinence Syndrome. 2021 Mar 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 31855342.
 23. Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ. Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD002053. doi: 10.1002/14651858.CD002053. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD002053. PMID: 12137641.