

Novorozenecký abstinenční syndrom (NAS)

Autoři: Renáta Poláčková

Oponenti: Výbor České neonatologické společnosti ČLS JEP

Úvod, definice problému

Mateřská drogová závislost je rizikovým faktorem negativně ovlivňujícím těhotenství i vývoj novorozence. Děti narozené drogově závislým matkám (drogy včetně alkoholu a tabáku) mají zvýšená rizika toxického vlivu drog jak v průběhu, tak po ukončení těhotenství. Rizika po porodu jsou dána možností vzniku abstinenčního syndromu, později problematickou socioekonomickou situací.

Novorozenecký abstinenční syndrom je definován jako soubor postnatálních příznaků u novorozence, jehož matka v průběhu těhotenství užívala návykové látky. Klinický obraz NAS vzniká na základě reakce centrálního nervového systému (CNS), gastrointestinálního traktu, respiračního a vegetativního systému novorozence na expozici návykovým látkám.

Rizikové faktory

Anamnéza matky - nezletilá matka, nesledovaná gravidita, podvýživa, nízké vzdělání matky, nepříznivá socioekonomická situace, matka kuřačka, závislost na alkoholu, promiskuita, časté komorbidity (hepatitis B, C, TBC, HIV, syphilis a jiné sexuálně přenosné nemoci)

Patologie těhotenství a porodu - opakované potraty, předčasný porod, předčasný odtok plodové vody, anemie, chorioamnionitis, fetální distress, hypotrofie plodu bez jasné příčiny

Incidence

Odhadem 5-10% porodů je spjato s abúzem léků u rodiček (mimo alkohol), průměrný výskyt je četnější ve velkých městech.

Účinky na plod a novorozence

Fyzikální vlastnosti léků (rozpuštěnost ve vodě, lipofilita) umožňují jejich přestup přes placentární bariéru. Biologický poločas rozpadu těchto látek je u plodů na rozdíl od dospělých obvykle prodloužen, což vede ke kumulaci látky v plodové vodě i v plodu samotném.

Vedle **přímé toxické aktivity** na vyvíjející se organismus obsazují tyto zneužívané látky centrální nervové receptory v mozku, zasahují tak do metabolismu neurotransmiterů,

ovlivňují růst a diferenciaci mozkových buněk, buněčnou migraci a cytogenesi. Nutno zmínit možný **teratogenní dopad** na plod (alkohol, v minulosti sedativum talidomid), samotný **vliv drogy a abstinčního syndromu na novorozence** a následně také **vliv sociálního prostředí a životního stylu spojeného s užíváním drog**.

Nutno však zmínit i potenciální pozitivní účinky na plod – např. menší respirační distress u nedonošených novorozenců (urychlení vyzrávání plic, tvorba surfaktantu), jejichž matky užívaly v těhotenství heroin, popř. kokain.

Rizika pro plod a novorozence, vyplývající z abúzu matky, však jednoznačně převyšují případné benefity stran maturace plic.

Klinický obraz

Obecná symptomatologie

CNS - zvýšená dráždivost, neklid, třes, křeče, poruchy spánku, zvýšený svalový tonus, vysoko laděný křik, hyperaktivní Moroův reflex, hyperacusis

Dýchání - tachypnoe, apnoe, dyspnoe, ucpaný nos, kýchání, škytavka, zívání

Vegetativní projevy - pocení, poruchy prokrvení, poruchy termoregulace, slzení, slinění

Gastrointestinální trakt – problémy s pitím, nekoordinované sání a polykání, intolerance stravy od regurgitace až po projektilové zvracení, řídká až vodnatá stolice

Jiné - horečka, úbytek na váze

Specifická symptomatologie při užívání konkrétních návykových látek

Tabák – nižší porodní váha novorozenců je závislá na počtu denně vykouřených cigaret, vyšší incidence potratů, nezralosti, vyšší riziko syndromu náhlého úmrtí novorozence (SIDS)

Alkohol – u matek s abúzem alkoholu ve 35-40% vzniká fetální alkoholový syndrom – kraniofaciální dysmorfismus: mikrocefalie, mikroftalmie, krátký nos, antevertované nostrily, úzké oční štěrby, hypoplastické filtrum, mikroretrognie, růstová retardace, patologie CNS, snížený intelekt

Opiáty (heroin) – nezralost, IUGR, mikrocefalie

Stimulancia (kokain, amfetaminy – pervitin, extáze) – kokain navozuje placentární vasokonstrikci, která může vést ke vzniku fetální hypoxie, hypotrofie plodu, vrozené vývojové vady CNS, urogenitálního a kardiovaskulárního systému, redukční deformity končetin nebo střešní atresie. Vliv na CNS – dráždivost, křeče, poruchy spánku, tachykardie, častější výskyt SIDS.

Kanabinoidy - IUGR (jako důsledek chronické hypoxie), poruchy ve vývoji optických drah, malformace končetin

Halucinogeny (LSD) – spontánní potraty, chromozomální aberace, vrozené vývojové vady CNS a kostí, hypertonie, tremor, poruchy sání

Barbituráty – nespecifické symptomy - iritabilita, regurgitace stravy, zvýšené pocení, dlouhotrvající pláč – nástup příznaků později (až konec 1.týdne), trvání 2-6 týdnů

Benzodiazepiny – anomálie kraniofaciální oblasti – rozštěpové vady, vrozené vady srdce, hypotonie, „floppy infant syndrom“, hypotermie, apnoe

Fencyklidin (PCP, „andělský prach“) – příznaky do 24 hod. po narození, dominuje obecná symptomatologie stran CNS, méně vyjádřeny gastrointestinální příznaky

Antidepresiva (selective serotonin reuptake inhibitors = SSRI) – dráždivost, křeče, myoklonie, hyperreflexie, třesy, vytrvalý pláč, hypertonus, obtíže s krmením

Nástup klinických příznaků NAS ovlivňuje

- druh návykové látky a její biologický poločas
- frekvence užívání
- délka závislosti
- časový interval od aplikace poslední dávky
- metabolismus matky i plodu
- gestační stáří plodu

Diagnostika

1. Anamnéza matky – druh, dávka, cesta podání drogy a délka závislosti. Abusus drogy přiznává pouze 40-60% těhotných.

2. Klinické příznaky NAS – skóre dle Finneganové (FS) – bodové hodnocení přítomnosti a intenzity jednotlivých symptomů NAS ve škále 1-8 bodů dle významnosti příznaku. Skórování se zahajuje 2 hodiny po narození, při hodnotách do 8 bodů á 4 hodiny, při vyšším počtu je novorozenec skórován častěji (á 2-3 hod.). Jedná se o semiobjektivní hodnocení, které může být významně zatíženo subjektivním hodnocením skórujícího (viz tabulka).

3. Toxikologické vyšetření (RIA, chromatografie, spektrometrie)

a. novorozenec

- moč - snadný odběr, nutno ihned po narození, odráží expozici drogám v posledních dnech před porodem
 - falešně negativní výsledek u matčiny abstinence před porodem, falešně pozitivní nález morfia při RIA metodě po léčebném požití kodeinu, nález amfetaminu při léčbě ranitidinem, ritodrinem aj.
- smolka - citlivý test, prokazuje expozici drogám ve 2.-3.trimestru
- vlasy - nejcitlivější test, podchytí abusus drog několik měsíců před porodem
- krev - malá výtěžnost pro nízké koncentrace stanovovaných látek v krvi novorozence a jejich rychlou postnatální eliminaci

b. matka – moč, krev – pozor na riziko úmyslné záměny vzorku !

4. Laboratorní vyšetření – k vyloučení jiných onemocnění, které mohou mít podobné příznaky jako

NAS (adnatní infekce, poruchy metabolismu, hypokalcémie, hypoglykémie, bakteriální seps, meningitis, léze CNS, poruchy vnitřního prostředí atd.)

Terapie

- 1. Režimová opatření** – ošetřování v tichém, tmavém, termoneutrálním prostředí, šetrná manipulace, relaxační polohy, non-nutritivní sání (šidítko), podpora mateřské péče, prevence refluxu a rizika plenkové dermatitidy při častých řídkých stolicích
- 2. Kardiopulmonální stabilita** – monitoring vitálních funkcí, dle potřeby oběhová a ventilační podpora, oxygenoterapie, prevence dehydratace
- 3. Výživa** - častější krmení v menších dávkách, zvýšená potřeba energie – hyperkalorické formule (zvracení, průjem, katabolismus v důsledku abstinčních příznaků), popř. parenterální výživa

- **kojení** - kontraindikace: LSD, morfin (podle AAP relativní kontraindikace, dlouhodobé neurobehaviorální účinky nejsou známy), heroin, marihuana, kokain, amfetamin, pervitin,

těkavé látky, pozitivita HIV

- možné: po jednorázové dávce kodeinu, dolsinu, morfinu, při benzodiazepinech je nutná zvýšená observace pro riziko útlumu dechového centra. Subutex prochází do mateřského mléka jen v malých koncentracích, novorozenci mohou být plně kojeni
- sporné názory: methadon – minimální koncentrace methadonu v mateřském mléce, nepotvrzeny neurobehaviorální účinky na novorozence

4. Medikamentózní léčba – zahajována při FS ≥ 8 bodů a/nebo při křečích

a. Opiáty (vhodné pro NAS způsobeném narkotiky, např. methadon, heroin, pethidin)

Rp. Morphini hydrochloridum 0,004 g
Aqua dest. ad 10,0 ml
M.f.sol.
(1 ml = 0,4 mg morfinu)

Dávkování morfinu (schéma 1):

FS 8-10 bodů	0,4-0,6ml/kg/den.....0,16-0,24mg/kg/den
FS 11-13 bodů	0,8-1,2ml/kg/den.....0,3-0,5mg/kg/den
FS 14-18 bodů	1,2-1,8ml/kg/den.....0,5-0,7mg/kg/den
FS 19-22 bodů	1,8-2,4ml/kg/den.....0,7-0,96mg/kg/den

- denní dávku rozdělit do 4 dávek p.o. – podávat před jídlem !

Vysazování: při poklesu FS během léčby pod 8 bodů (po dobu 48 hodin) lze začít dávku redukovat o 0,1ml/dávku každý 4.den. Obvyklá délka léčby NAS je 1-2 měsíce.

Dávkování morfinu (schéma 2):

Úvodní dávka: 40ug/kg/4 hod.

Zvyšování dávky: +10ug/kg/4 hod. k dosažení FS pod 8 bodů

Udržování optimální dávky: 72 hod.

Snižování denní dávky: o 10% v případě, že nedochází k relapsu

Výhody – lepší kontrola křečí, menší sedativní účinek – lepší sání, inhibice střevní motility

Nevýhody – nutná delší doba vysazování, riziko útlumu dechového centra

b. Phenobarbital (při NAS způsobeném jinými drogami-benzodiazepiny, barbituráty, alkohol, případně kombinace drog)

Dávkování: úvodní dávka 15-20mg/kg i.v./20 min.

udržovací dávka: 4-6mg/kg/den p.o./i.v.

Udržování optimální dávky: 1 týden

Snižování denní dávky: týdně o 25% v případě absence relapsu

4.den v souladu s klinickým stavem dítěte

Výhody – lepší kontrola poruch spánku, nespecifický útlum CNS

Nevýhody – neovlivňuje gastrointestinální příznaky NAS, nedostatečný efekt při NAS z opiatů,

nutnost monitorace hladiny (toxicita!), snižuje sací reflex

c. Chlorpromazin – efektivní, s dobrým účinkem na CNS a GIT, ale doporučuje se jen výjimečně pro

své vedlejší účinky (křeče, cerebelární dysfunkce a hematologické komplikace)

d. Diazepam – v současné době se k léčbě NAS nedoporučuje – potlačuje sací reflex, má výrazný

sedativní účinek, může způsobovat křeče a apnoe, kontraindikace je při hyperbilirubinémii

Propuštění novorozence s NAS

(v návaznosti na podrobné vyšetření matky i dítěte před propuštěním)

Kontraindikace propuštění:

a. absolutní

- neprospívání, váhový úbytek $\geq 10\%$ porodní váhy
- propuštění před 5.dnem života
- podezření na týrání dítěte
- nebezpečí domácího násilí

b. relativní

- labilita mateřské péče, neadekvátní podpora rodiny
- podezření na pokračující intravenózní abúzus
- užívání více drog
- nemožnost monitorovat stav dítěte doma sociálním pracovníkem
- vzít v potaz pozdní nástup metadonové abstinence (až druhý týden života)

Prognóza novorozenců s NAS

- opoždění psychomotorického vývoje
- růstový deficit
- zvýšené riziko SIDS

- narušení kognitivních a percepčních schopností (poruchy učení a chování)
- společenské důsledky - nezáměr matek o novorozence, sociální a ekonomická deprivace, emoční frustrace, často ústavní péče

Těhotné ženy v odvykačném substitučním programu

Princip: podávání substituční látky jiným než nitrožilním způsobem, a to v minimálním množství, které ještě postačuje k zabránění vzniku abstinčních příznaků u matky.

Podávané látky: nejčastěji methadon a buprenorfin (Subutex) – nebyl prokázán přímý embryotoxický ani teratogenní vliv

Přínos: léčba závislosti matky, stabilizace hladin drogy během těhotenství, pravidelná prenatální péče, lepší prenatální compliance a postnatální péče o dítě.

Vliv substitučních látek podávaných matce na plod a novorozence:

Metadon - pozdější manifestace (48 hod. – 4 týdny, max. 4 měsíce) z důvodu dlouhého eliminačního

poločasu methadonu. Závažnější průběh NAS, jehož tíže závisí na substituční dávce u matky.

Buprenorfin – NAS mírnější (2-7 dnů) s rychlejším odezníváním

Příloha:

Viz další strana

Skórovací systém pro neonatální abstinenci syndrom (Finnegan, Yoon)

příznaky se hodnotí mezi krmním

Datum																			
Hodina																			
Křik	vysoko laděný	2																	
	kontinuální	3																	
Doba spánku	1 hodina	3																	
	2 hodiny	2																	
	3 hodiny	1																	
Moro reflex	hyperaktivní	2																	
	značný	3																	
Třes při stimulaci	mírný	2																	
	značný	3																	
Třes v klidu	mírný	3																	
	značný	4																	
Zvýšený sval. tonus	mírně	3																	
	značně	6																	
Křeče		8																	
Krmení	usilovné sání ruček	1																	
	špatně pije	1																	
	regurgitace	1																	
	projektivové zvracení	1																	
Stolice	řdká	2																	
	vodnatá	3																	
Horečka		2																	
Dechová frekvence	přes 60/min	1																	
	se zatahováním	2																	
Exkoriace	nosu	1																	
	kolen	1																	
	prstů	1																	
Časté zívání		1																	
Kýchání		1																	
Ucpaný nos		1																	
Pocenění		1																	
Součet za den																			

Literatura:

1. Wang M. Perinatal Drug Abuse and Neonatal Drug Withdrawal. Treatment & Management.
<http://emedicine.medscape.com/article/978492>
2. Gomella T.L. et al. Neonatology, The McGraw-Hill Companies, USA, 2013
3. Stará V., Lesná P., Fencel F., Bláhová K. Abstinenční syndrom novorozence a kojence a jeho léčba.
Pediatrie pro praxi 2009; 10(6): s.383-384
4. Kassima Z., Greenough A. Neonatal abstinence syndrome: Identification and management.
Current Paediatrics 2006(16): s.172-175