

# Zespół abstynencyjny u noworodka

Anthony E. Burgos, MD, MPH,\*  
Bryan L. Burke, Jr, MD†

Doktorzy Burgos i Burke deklarują brak jakichkolwiek powiązań finansowych mogących wpłynąć na niniejszy artykuł. Artykuł nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

**Cele:** Po przeczytaniu tego artykułu czytelnik powinien umieć:

1. Opisać najczęstsze objawy zespołu abstynencyjnego u noworodka.
2. Przedstawić różne dostępne systemy oceniające potrzebę włączenia farmakoterapii.
3. Opisać sposoby leczenia i strategie odstawiania, aby zminimalizować pobudzenie nerwowe podczas odstawiania substancji uzależniających.
4. Omówić istotne punkty poradnictwa przedporodowego w przypadku posiadania wiedzy na temat przewlekłej ekspozycji na te substancje.

## Streszczenie

Mimo większej wiedzy na temat rozpoznawania, sposobów postępowania i wyników leczenia zespołu abstynencyjnego u noworodka nadal stanowi on wyzwanie dla klinicystów. Wzrastająca liczba kobiet leczonych lekami przepisywanymi na receptę z powodu przewlekłego bólu i chorób psychicznych zmieniła liczebność populacji, która wymaga poradnictwa przedporodowego i monitorowania poporodowego noworodka. Zespół abstynencyjny występuje u ponad 50% wszystkich noworodków ekspozowanych w życiu wewnątrzmacicznym na działanie narkotyków, ale kliniczne objawy odstawienia są nieswoiste, a wspólne przebywanie matki z dzieckiem na oddziale poporodowym (system rooming-in) często przeszkadza w monitorowaniu i ocenie tego stanu u noworodka. Wiele skal używanych do oceny stopnia nasilenia zespołu abstynencyjnego noworodka może pomóc pielęgniarkom i lekarzom ocenić ciężkość zespołu i pozwolić na włączenie odpowiedniego leczenia. W przypadkach o ciężkim przebiegu konieczne jest zastosowanie farmakoterapii. Udowodniono, że wiele leków jest skutecznych i bezpiecznych. Czas trwania leczenia zespołu może być różny. Leki można podawać w mniejszych dawkach tak, aby dziecko tolerowało występujące łagodne objawy odstawienia, zaś sam proces leczenia można monitorować, stosując skale punktacji oceniające nasilenie objawów abstynencji. W tym artykule przeglądowym omówiono objawy towarzyszące zespołowi odstawienia u noworodka wywołane przez różne substancje, istniejące skale oceny punktowej nasilenia zespołu abstynencji, dostępne sposoby leczenia i strategie odstawiania oraz ważne zagadnienia dla poradnictwa prenatalnego.

## Wprowadzenie

Zespół abstynencyjny u noworodka stanowi wyzwanie dla lekarzy na różnych płaszczyznach. Do matek używających w czasie ciąży narkotyków dołączyły te, którym lekarze przepisują środki z powodu przewlekłego bólu czy chorób psychicznych. Wczesne rozpoznanie problemu medycznego, dotyczące zarówno stosowanych środków uzależniających, jak i czasu ich przyjmowania, jest ustalane pobieżnie w stresującej sytuacji, jaką jest poród. Zespół abstynencyjny stwierdza się u 55-94% noworodków ekspozowanych w życiu płodowym na działanie narkotyków, ale objawy odstawienia nie są swoiste, a system rooming-in często przeszkadza w monitorowaniu i ocenie stanu noworodka. Zespół abstynencyjny u noworodka można jednak łatwo leczyć i dostępne są wiarygodne badania przesiewowe, które pozwalają zidentyfikować noworodki wymagające zastosowania farmakoterapii.

## Opis przypadku

*Czterdziestojednoletnia pierworódka przyjęta na oddział w 38 tygodniu ciąży w celu wykonania planowego cięcia cesarskiego. Wcześniej rozpoznawano u niej fibromialgię, jednak poszerzone badania tego nie potwierdziły. Przed ciążą oraz w jej trakcie uzyskano u niej odpowiednią kontrolę bólu, stosując przezskórnie fentanyl w plastrach w dawce 75 µg co trzy dni.*

*W wywiadzie stwierdzono bezpołodność, z podejrzeniem endometriozy, włókniakomięśniakami macicy i torbielą skórzastą jajnika. Ciąża była wynikiem zapłodnienia in vitro. W wywiadzie kobieta chorowała na bezobjawową hiperprolaktynemię i miała niewymagającego leczenia mikrogruczolaka przysadki. Stężenie TSH i test obciążenia glukozą były prawidłowe. W poradnictwie przedkonceptyjnym uwzględniono nieznaną teratogenny wpływ fentanylu i możliwość wystąpienia zespołu abstynencyjnego u noworodka (neonatal abstinence syndrome, NAS).*

\*Department of Pediatrics, Stanford University, Palo Alto, Calif.

†Department of Pediatrics, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Ark.

Noworodek płci męskiej, o masie urodzeniowej 2812 g, urodzony cięciem cesarskim. Dziecko otrzymało tlen wzięwnie. W pierwszej i piątej minucie zostało ocenione na 9 punktów skali Apgar. W 7 minucie po urodzeniu noworodek zaczął postękiwać, obserwowano wciąganie międzyżebry. Te objawy ustąpiły po 15 minutach stałego stosowania dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych o wartości 5 cm H<sub>2</sub>O. Wysycenie tlenem krwi prawidłowe 97-99% podczas oddychania powietrzem atmosferycznym. Stężenie glukozy we krwi 87 mg/dl (4,8 mmol/l). W badaniu przedmiotowym stwierdzono znamię proste nad czołem, zachodzenie na siebie kości czaszki w obrębie szwu wieńcowego, spodziectwo w dystalnej części trzonu prącia i zagięcie prącia ku dołowi (struna).

Dziecko było trzykrotnie karmione piersią i wydawało się, że najadało się dość dobrze lub słabo. W 9 godzinie po urodzeniu u dziecka stwierdzono podwyższoną temperaturę ciała 37,8°C, częstość oddechów 76/min. U dziecka stwierdzono postękiwanie, wciąganie międzyżebry i okazjonalnie występowało zaczerwienienie skóry. Podczas oddychania powietrzem wysycenie krwi tlenem 100%, stężenie glukozy we krwi 111 mg/dl (6,2 mmol/l). Morfologia krwi obwodowej wraz z rozmazem prawidłowa, stężenia białka C-reaktywnego 0,7 mg/dl. Mimo że częstość oddechów się unormowała, temperatura ciała nie była stabilna i wahała się od 37,4 do 38,4°C, ponadto dziecko źle jadło w nocy. W 21 godzinie po urodzeniu dziecko sprawiało wrażenie pobudzonego i wystąpiły drżenia. Przeprowadzono ocenę nasilenia zespołu abstynencyjnego (tab. 1) za pomocą testu Neonatal Drug Withdrawal Scoring System. W 27 godzinie wynik testu wynosił 6 punktów, uwzględniono występujące u dziecka pobudzenie, drżenia w momencie niepokojenia dziecka, niestabilną temperaturę ciała i słabe lanknienie. W 38 godzinie życia wartość testu abstynencji osiągnęła 12 punktów, wystąpiły dodatkowe objawy w postaci zaburzeń snu i wzmożonego odruchu Moro. W 55 godzinie wartość testu abstynencji osiągnęła 16 punktów, dodatkowo wzrosła częstość oddechów, wystąpiło postękiwanie i wzmożone lankanie powietrza. W 56 godzinie noworodkowi podano pierwszą dawkę morfiny, godzinę później wartość punkto- wa testu abstynencji wzrosła do 17, pojawiły się drżenia w spoczynku niespowodowane działaniem bodźców zewnętrznych oraz stwierdzono wzmożone napięcie mięśniowe. Zlecono morfinę w dawce 0,03 mg/kg co 4 h. Po trzeciej dawce morfiny wartość testu abstynencji wynosiła 4 punkty.

## Objawy kliniczne

Objawy towarzyszące zespołowi abstynencyjnemu u noworodka zależą od rodzaju środków przyjmowanych przez matkę. Ich nasilenie w momencie odstawiania może jednak nie korelować z dawką lub długością ekspozycji. W pierwszych badaniach opisywano objawy towarzyszące przyjmowaniu przez matkę opioidów. Narkotyki (heroina, metadon, morfina, oksykodon, kodeina i buprenorfina) są najczęstszymi środkami wywołującymi zespół abstynencyjny u noworodka i powodują wystąpienie najpełniejszej jego postaci klinicznej.

TABELA 1. Ocena zespołu abstynencyjnego u noworodka\* zastosowana w omawianym przypadku

Objawy	Ocena punktowa
<b>Ośrodkowy układ nerwowy</b>	
Płacz/pobudzenie dotyczy od 25 do 50% czasu obserwacji	2
Płacz/pobudzenie >50% czasu obserwacji	3
Sen >75% okresu obserwacji	1
Sen od 25 do 75% okresu obserwacji	2
Sen <25% czasu obserwacji	3
Nasilony odruch Moro	2
Znacznie nasilony odruch Moro	3
Łagodne drżenia, gdy dziecko jest niepokojone	1
Umiarkowane do ciężkich drżeń, gdy dziecko jest niepokojone	2
Otarcia/zadrapania naskórka	1
Zwiększone napięcie mięśni	2
Nagle miokloniczne ruchy mimowolne	3
Uogólnione drgawki	5
<b>Objawy metaboliczne/ruchowe/oddechowe</b>	
Pocenie	1
Temperatura od 37,2 do 38,3°C	1
Temperatura 38,4°C lub wyższa	3
Częste ziewanie (>3-4 razy pod rząd)	1
Postękiwanie	1
Upośledzenie drożności nosa na skutek obrzęku błon śluzowych	1
Kichanie >3-4 razy pod rząd	1
Zaczerwienienie skóry nosa	2
Częstość oddechów >60/min	1
Częstość oddechów >60/min z wciąganiem międzyżebry	2
<b>Układ pokarmowy</b>	
Nadmierne ssanie	1
Niedożądanie	2
Zwracanie pokarmu (regurgitacja)	2
Chlustające wymioty	3
Luźne stolce	2
Wodniste stolce	3

\* Zaadaptowane z Lipsitz 1975.<sup>1</sup>

## Narkotyki i barbiturany

U noworodków narażonych na działanie narkotyków czas wystąpienia objawów zespołu abstynencyjnego jest bardzo różny. Objawy mogą występować już podczas porodu i największe nasilenie osiągają dopiero w 3-4 dniu życia lub mogą wystąpić dopiero w 10-14 dniu życia. Podostry zespół odstawienia opiatów po urodzeniu może utrzymywać się przez 4-6 miesięcy, a nadwrażliwość z nieprawidłowym odruchem Moro obserwowano aż do 7-8 miesiąca życia.

Mimo że w okresie odstawiania opioidów fizjologiczna czynność wielu układów jest zaburzona, najczęściej występują objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, przewodu pokarmowego i autonomicznego układu nerwowego. Do najczęstszych objawów neurologicznych należą: wzmożone napięcie mięśniowe (hipertonía), drżenia, wzmożone odruchy neurologiczne (hiperrefleksja), pobudzenie i niepokój ruchowy, płacz o wysokim tonie, zaburzenia snu i czasami drgawki. (Drgawki, jako objawy zespołu abstynencyjnego u noworodka, może wywołać wiele różnych substancji, takich jak: opiaty, barbiturany, alkohol i środki uspokajająco-nasenne). Zaburzenia ze strony układu autonomicznego objawiają się nasilonym poceniem, niewielkimi stanami podgorączkowymi, upośledzeniem drożności nosa na skutek obrzęku błon śluzowych, kichaniem, ziewaniem i marmurkowatością skóry. Do objawów ze strony przewodu pokarmowego należą: biegunka, wymioty, niedojadanie, zaburzone polykanie oraz brak prawidłowego rozwoju i wzrostu. Do objawów ze strony układu oddechowego należy wzrost częstości oddechów, mogą również występować bezdechy, a także różne inne objawy, takie jak np. zadrapania/otarcia naskórka.

Objawy odstawienia barbituranów mogą być podobne do występujących w zespole abstynencyjnym u noworodka spowodowanym opiatami, zwykle jednak występują dopiero 4-7 dnia po urodzeniu i utrzymują się do 4 miesięcy.

### Środki pobudzające

Środki pobudzające, takie jak np. metamfetamina i kokaína rzadziej powodują występowanie zespołu abstynencyjnego u noworodków. Objawy odstawienia, które wymagają farmakoterapii, obserwuje się u około 4% noworodków eksponowanych na działanie metamfetaminy i nie są tak poważne jak w przypadku metadonu czy heroiny.<sup>2</sup> Tylko 6% noworodków eksponowanych na działanie kokainy wymaga farmakoterapii.<sup>3</sup> W przeciwieństwie do dobrze określonego zespołu abstynencyjnego wywołanego opiatami objawy występujące u noworodków eksponowanych na środki pobudzające mogą być spowodowane bezpośrednim działaniem pobudzającym tych środków, a nie ich odstawieniem. Drżenia, płacz o wysokim tonie, pobudzenie, nadmierne ssanie, wzmożona czujność, bezdechy i tachykardia występują często w ciągu 72 godzin po urodzeniu. Co ciekawe, u noworodków eksponowanych na działanie metamfetaminy lub kokainy często występuje wcześniactwo, stwierdza się opóźnione wewnątrzmaciczne wzrastanie płodu i zmartwicę spowodowaną odklejeniem się łożyska w czasie porodu. Zażywanie wielu środków z tej grupy często zamazuje obraz kliniczny.

### Środki przeciwdepresyjne i uspokajające

Objawy odstawienia alkoholu pojawiają się 3-12 h po urodzeniu i mogą się nakładać na objawy fizyczne towarzyszą-

ce płodowemu zespołowi alkoholowemu. Klasyczne objawy zespołu abstynencyjnego u noworodka, takie jak: pobudzenie, niepokój ruchowy, niedojadanie, płacz i upośledzenie funkcji neurobehawioralnych mogą występować u chorych dzieci, ale ich intensywność jest znacznie mniejsza niż w zespole abstynencyjnym wywołanym opiatami. Środki uspokajające i nasenne stanowią problem medyczny, gdyż towarzyszący im zespół abstynencyjny u noworodka ujawnia się zwykle dopiero po kilku pierwszych dniach życia. Opisano co najmniej jeden przypadek, gdy objawy odstawienia spowodowane chlordiazepoksydem wystąpiły dopiero w 21 dniu życia.<sup>4</sup>

### Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny są powodem występowania zespołu abstynencyjnego u około 1/3 noworodków eksponowanych na nie w życiu wewnątrzmacicznym. Do częstych objawów należą drżenia, zwiększenie napięcia mięśniowego, zaburzenia snu, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego i płacz o wysokim tonie. Obserwuje się również pogorszenie procesów adaptacyjnych noworodka oraz częstsze występowanie zespołu zaburzeń oddechowych. Objawy te zwykle ustępują samoistnie. U poważnie chorych noworodków objawy pojawiają się zwykle w ciągu 48 h po urodzeniu i ustępują po 48 h, stąd okres obserwacji jest najkrótszy. Wydaje się, że substancją najczęściej wywołującą zespół abstynencyjny noworodka jest paroksetyna.

### Skale używane do oceny nasilenia zespołu abstynencyjnego u noworodka

Mimo dostępności wielu skal służących do oceny ciężkości zespołu odstawienia u noworodka żadna z nich nie została uznana za standardową. Różne szpitale wybierają raczej jedną z nich i przystosowują do swoich potrzeb. Zalecane są te same narzędzia bez względu na rodzaj ekspozycji czy też mechanizm działania środka.

Najwszechstronniejszą powszechnie używaną i adaptowaną jest skala Finnegana.<sup>5</sup> Z długiej listy opisanych wcześniej objawów badacze wybrali 20 najczęściej występujących i pogrupowali je w trzy kategorie dotyczące układu nerwowego, oddechowego i przewodu pokarmowego. Następnie tym objawom nadano rangę na podstawie znaczenia patologicznego. Tym, które mają najmniejsze znaczenie w aspekcie działań niepożądanych, przyznano 1 punkt, zaś tym, które mają najsilniejsze niekorzystne działania, przyznano 5 punktów. Gdy suma przyznaczonych punktów wynosi 7 lub mniej, uważa się, że nasilenie objawów jest łagodne i noworodek zwykle nie wymaga farmakoterapii, wystarczając same zabiegi pielęgnacyjne. Suma 8 punktów i więcej wskazuje na konieczność włączenia farmakoterapii.

Inne dostępne skale do oceny noworodka to: Neonatal Withdrawal Scoring System,<sup>1</sup> kryteria Ostrea,<sup>6</sup> Neonatal Withdrawal Inventory<sup>7</sup> i Riley Infant Pain Scale.<sup>8</sup> W ska-

li Neonatal Withdrawal Scoring System, znanej również jako skala Lipsitza, przydzielane są punkty od 0 do 3 drżeniu, pobudzeniu, odruchom, napięciu mięśniowemu, zadrapaniom/otarciom skóry i przyśpieszonemu oddechowi. Dodatkowo przydziela się 0 lub 1 punkt w przypadku powtarzających się: kichnięć, ziewnięć i wymiotów lub gorączki. Noworodki ekspozowane na działanie opiatów zwykle uzyskują 5 lub więcej punktów. W badaniach klinicznych wykazano, że ocena na ponad 8 punktów wskazuje na konieczność zastosowania farmakoterapii.

System Neonatal Withdrawal Inventory przydziela punkty w zależności od nasilonego napięcia mięśni, drżenia, wzmożonego odruchu Moro, pocenia/plamistości (marmurkowania) skóry, powtarzających się napadów kichania/ziewania, zwracania pokarmu (regurgitacji) i biegunki. Dodatkowo wykorzystuje się skalę oceniającą zaburzenia zachowania dziecka i przyznaje 1-4 punkty. Mierzy się temperaturę ciała i ocenia częstość oddechów, jednak tym parametrom nie przydziela się żadnych punktów. System oceny Ostrea uwzględnia tylko sześć parametrów, takich jak: wymioty, biegunka, utrata masy ciała, pobudzenie, drżenia lub drgania mięśni oraz przyspieszenie oddechu i wykorzystuje proste stopniowanie: łagodna, umiarkowana lub ciężka postać, zamiast skali punktowej. Do oceny zespołu abstynencyjnego noworodka używa się również skali Riley Infant Pain Scale (skali bólu), ponieważ wiele objawów jest takich samych. W tej skali przydziela się punkty od 0 do 3, opierając się na wyrazie (grymasie) twarzy, ruchach ciała, zmianach rytmu snu, zakresie werbalno-wokalnym, możliwości ukojenia i reakcji na ruch lub dotyk.

### Leczenie i odstawianie

Leczenie zespołu abstynencyjnego u noworodka zawsze powinno się rozpocząć od zastosowania środków nefarmakologicznych, takich jak np. delikatna pielęgnacja dziecka, zmniejszenie i kontrola hałasu wokół niego, zawijanie ciasno dziecka i karmienie na żądanie. Decyzję o włączeniu farmakoterapii zwykle podejmuje się na podstawie liczby zgromadzonych punktów w skali oceniającej zespół abstynencyjny u noworodka oraz mechanizmu działania leku. Uzyskanie 8 lub więcej punktów w skali Finnegana traktowane jest jako ciężki stan, który wymaga farmakoterapii. Ważne, aby wybierając rodzaj leczenia, wziąć pod uwagę indywidualny stan dziecka i konieczność zastosowania leków przeciwbólowych czy uspokajających. Rodzaj farmakoterapii i dawkowanie leków przedstawiono w tabeli 2. Celem leczenia jest umożliwienie noworodkowi przejścia przez okres odstawiania bez nadmiernego pobudzenia, które prowadzi do występowania objawów abstynencji, z których najpoważniejszymi są drgawki. Osiąga się to, stopniowo zmniejszając dawkę leków, aby noworodek był w stanie tolerować łagodne objawy towarzyszące odstawianiu, dobrze jadł i zachowywał odpowiednie przerwy między karmieniami. Długość procesu odstawiania jest różna i wynosi od kilku tygodni do kilku

TABELA 2. Farmakoterapia zespołu abstynencyjnego u noworodka

Lek (doustnie)	Dawka początkowa
Siarczan morfiny	Dawka duża: 80-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ co 4 h Dawka mała: 30-40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ co 4 h
Metadon	0,05-0,2 mg/kg co 12-24 h
Buprenorfina	13,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/24$ h w 3 dawkach podzielonych
Fenobarbital	Dawka nasycająca: 16 mg/kg/24 h Dawka podtrzymująca: 2-8 mg/kg/24 h w 2 dawkach podzielonych
Diazepam	1-2 mg co 8-12 h

miesiący w zależności od dawek leków oraz tolerancji procesu odstawiania.

Wykazano, że w przypadku odstawiania opioidów, jeśli nie występują inne choroby, skuteczniejsze jest doustne podawanie siarczanu morfiny niż sam paregorik lub paregorik w połączeniu z diazepamem. Od niedawna z dobrymi wynikami stosuje się również podjęzykowo buprenorfine.<sup>9</sup> Powszechnie stosuje się doustnie zarówno duże, jak i małe dawki. Siarczan morfiny podaje się w dużych dawkach 0,08-0,1 mg/kg co 4 h i w małych 0,03-0,04 mg/kg co 4 h. Dawkę siarczanu morfiny można zwiększyć o 20% w stosunku do dawki wyjściowej. Podaje się ją w 8-godzinnych odstępach do czasu uzyskania kontroli nad objawami towarzyszącymi odstawieniu i powinna być ona tak dobrana, aby uzyskać zamierzone działanie – zwykle maksymalna jednorazowa dawka wynosi 0,2 mg/kg. W każdym przypadku siarczan morfiny odstawia się indywidualnie. Jednym z prostszych schematów jest utrzymywanie tej samej dawki przez 72 h, a następnie co drugi dzień zmniejszanie wyjściowej dawki o 20%.

Nie zaleca się już stosowania paregoriku w celu łagodzenia objawów towarzyszących odstawianiu u noworodków uzależnionych od opiatów, ponieważ większość preparatów zawiera alkohol, kwas benzoesowy i kamforę. Paregorik został zastąpiony przez inne preparaty opioidowe, takie jak morfina i nalewka z opium, które nie zawierają lub mają mniej niebezpiecznych składników. Działanie siarczanu morfiny stosowanego w leczeniu zespołu abstynencyjnego u noworodka może być silniejsze, jeśli podaje się go łącznie z klonidyną.<sup>10</sup>

Stosowanie fenobarbitalu i diazepamu w przypadku odstawiania często budzi wątpliwości, ponieważ działają one hamująco, szczególnie na odruch ssania. Preferuje się podawanie fenobarbitalu w przypadku zespołu abstynencyjnego u noworodka niewywołanego działaniem opiatów. Większość klinicystów z dobrymi wynikami stosuje obie substancje w przypadku pobudzenia. Leczenie fenobarbitem powinno się rozpocząć od podania dawki nasycającej, wynoszącej 16 mg/kg/24 h. Następnie stosuje się dawkę podtrzymującą 2-6 mg/kg/24 h podawaną w dwóch



### TABELA 3. Istotne elementy poradnictwa przedporodowego

#### Teratogenność

- Spośród środków odurzających i leków sprzedawanych na receptę jedynym znanym, który powoduje wystąpienie istotnych wrodzonych wad rozwojowych, jest alkohol.
- Opiaty i środki pobudzające powodują wewnątrzmaciczne upośledzenie rozwoju płodu, występowanie poronień samoistnych, porody przedwczesne, poród martwego płodu, odklejenie się łożyska i zabarwienie smółką wód płodowych.
- Kokaina i metamfetamina mogą długotrwale wpływać na rozwój układu nerwowego dziecka i jego zachowanie. Toczy się dyskusja, czy ten wpływ jest spowodowany ekspozycją na te środki w okresie przedporodowym, czy też wpływem środowiska domowego.

#### Możliwy przebieg kliniczny

- Noworodek będzie obserwowany i w skali punktowej zostaną ocenione objawy odstawienia ze strony ośrodkowego układu nerwowego, krążenia, oddechowego, pokarmowego oraz metaboliczne i naczynioruchowe.
- Łagodne objawy mogą wymagać tylko właściwej pielęgnacji, zaś ciężkie i utrzymujące się włączenia farmakoterapii.
- Okres leczenia i odstawiania zależy indywidualnie od danego dziecka i może trwać nawet kilka miesięcy.

#### Karmienie piersią i laktacja

- Stężenia najczęściej podawanych w okresie poporodowym środków narkotycznych o działaniu przeciwbólowym oraz stosowanych w terapii podtrzymującej w przypadku zdrowienia po nadużyciu substancji w pokarmie kobiecym i w surowicy dziecka są bardzo małe, stąd nie należy zakazywać karmienia piersią.
- Opisywano występowanie pourodzeniowych objawów niepożądanych u dzieci matek leczonych niektórymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Dlatego też takie noworodki i niemowlęta powinny być dokładnie monitorowane, a klinicyści mogą zalecić, aby matki odciągały pokarm i wylewały go przez 8-9 h po przyjęciu leku.

#### Uwarunkowania socjalne

- Bez względu na istniejącą sytuację kliniczną matki niepokoją się, czują się winne, zaś klinicyści powinni być przygotowani na to, aby wykazać empatię i zachować obiektywizm.
- Sytuacja psychospołeczna matki może znacząco wpływać na dziecko i rodzinę, dlatego ważne jest określenie ryzyka i korzyści wynikających z kontynuowania leczenia, zanim zmieni się je lub przestanie leczyć matkę

dawkach podzielonych. Lek odstawia się powoli, zmniejszając co drugi dzień dobową dawkę leku o 20%.

Należy pamiętać, że noworodki mają ograniczoną zdolność metabolizowania diazepam, a preparaty zawierające benzoesan sodu mogą wypierać bilirubinę z wiązań i upośledzać jej wydalanie. W warunkach intensywnej opieki medycznej należy również pamiętać o synergicznym hamującym działaniu benzodiazepin i opioidów na ośrodek oddechowy oraz możliwość wystąpienia hipotensji.

### Poradnictwo prenatalne

Ponieważ wzrasta liczba kobiet leczonych z powodu przewlekłego bólu i chorób psychicznych, istnieje możliwość udzielania porad tym kobietom w okresie prenatalnym dotyczących wpływu stosowanych przez nie leków na rozwijający się płód i możliwości występowania zespołu abstynencyjnego u noworodka. Takie poradnictwo jest również odpowiednie dla leczonych matek i może być wykorzystywane w programach powrotu do zdrowia. W związku z tymi problemami matki odczuwają lęk, niepokoją się czy też czują się winne, przyjmując przepisane leki czy zakazane środki, zaś klinicyści powinni być na to przygotowani i wykazywać empatię oraz zachować obiektywizm bez względu na okoliczności. Klinicyści powinni być przygotowani przynajmniej na omówienie zagadnień dotyczących teratogenności przyjmowanych przez kobiety leków, oczekiwanego przebiegu klinicznego oraz zagadnień dotyczących karmienia noworodka piersią (tab. 3).

#### Teratogenność

Poza alkoholem wszystkie wymienione uprzednio środki i leki są nieznacznie teratogenne. Chociaż zażywanie heroiny w czasie ciąży może prowadzić do upośledzenia rozwoju płodu, porodu przedwczesnego i urodzenia martwego płodu, ten środek jest minimalnie teratogeny. Podobnie mało prawdopodobne jest, aby stosowanie morfiny, metadonu i fentanylu w czasie ciąży stanowiło znaczne ryzyko teratogenne dla płodu. Zażywanie kokainy wiąże się z ryzykiem wystąpienia poronienia samoistnego, porodu przedwczesnego, porodu ulicznego, urodzenia martwego płodu i odklejenia łożyska. Zarówno zażywanie kokainy, jak i metamfetaminy ma długotrwały wpływ na rozwój układu nerwowego i zachowanie, w tym naukę, pamięć i regulację zachowań. Toczy się jednak dyskusja, czy obserwowane objawy są spowodowane stosowaniem tych środków w okresie ciąży, czy też wpływem czynników środowiska, w którym dziecko wzrasta. Stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) wiąże się z występowaniem wcześniactwa, upośledzeniem procesów adaptacyjnych, ale te leki mają niewielkie działanie teratogenne lub go nie mają.

W przeciwieństwie do wyżej wymienionych środków wykazano, że alkohol ma znaczny i silny wpływ na rozwijający się płód. To działanie utrzymuje się przez cały okres ciąży i nie udało się ustalić dawki progowej dla alkoholu. Płodowy zespół alkoholowy charakteryzuje się występowaniem zespołu objawów zaburzeń fizycznych, zachowania oraz poznawczych i może sprawiać trudności w ustaleniu rozpoznania. Do trzech głównych kryteriów tego zespołu należy: upośledzenie rozwoju w czasie ciąży lub w okresie poporodowym, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego oraz swoiste cechy dysmorfizmu czaszkowo-twarzowego. U wielu dzieci eksponowanych na działanie alkoholu w życiu płodowym nie stwierdza się tych objawów. Zamiast nich występują zaburzenia w zakresie rozwoju, zachowania oraz opóźnienie rozwoju psychoruchowego i mowy.

### Spodziewany przebieg kliniczny

Matka powinna zostać poinformowana, że każde dziecko inaczej reaguje na leki stosowane w czasie ciąży, jak również na środki farmakologiczne podawane w czasie porodu. Klinicysta powinien omówić z matką możliwość i dostępność wykonania resuscytacji przez wyspecjalizowany zespół, gdyby u noworodka tuż po urodzeniu wystąpiły zaburzenia oddychania. W przypadku zaburzeń oddychania u tych noworodków powinno się zastosować wentylację mechaniczną oraz leczenie wspomagające i nie podawać agonistów receptora opioidowego, które mogą wywołać objawy odstawienia i napad drgawkowy.

Matkę należy poinformować, w jaki sposób dziecko będzie obserwowane w kierunku wystąpienia objawów zespołu abstynencyjnego za pomocą używanej w szpitalu i służącej do oceny skali punktowej. Jednocześnie należy uspokoić matkę, że personel będzie uważnie ocenił funkcje i stan ośrodkowego układu nerwowego, funkcje metaboliczne, naczynioruchowe, układu krążenia, oddechowego i przewodu pokarmowego. Wskazane jest, aby po urodzeniu obserwacja trwała 48-72 h. Noworodek nie powinien być wcześniej wypisany ze szpitala nawet wtedy, gdy przez pierwsze 24 h nie wystąpiły żadne objawy. Matce należy powiedzieć, że im wyższą punktację uzyska jej dziecko w skali abstynencji, tym większe jest nasilenie objawów towarzyszących, i że dziecko będzie leczone odpowiednio do ciężkości występujących objawów. Mimo że łagodnie przebiegające objawy abstynencji mogą wymagać jedynie troskliwej opieki, to ciężkie i utrzymujące się dłużej są wskazaniem do doustnej farmakoterapii. Na zakończenie ciąża powinna być poinformowana, że czas leczenia i odstawiania są oceniane indywidualnie i mogą trwać dni, a nawet miesiące.

### Laktacja i karmienie piersią

Dyskusja na ten temat toczy się wokół trzech zagadnień: zwalczania bólu poporodowego, farmakoterapii w okresie odstawiania substancji uzależniających oraz możliwości terapeutycznych u kobiet chorujących na depresję.

Wydaje się, że w sytuacji konieczności zwalczania bólu po porodzie w przypadku karmienia piersią najlepiej podawać morfinę. Stężenia morfiny w pokarmie matki są małe i dostępność biologiczna doustnych preparatów jest ograniczona. W badaniach wykazano, że w 3 dobie życia nie ma ona niekorzystnego wpływu na rozwój układu nerwowego i późniejsze zachowanie noworodka. Morfina nie stanowi zagrożenia dla stabilnych klinicznie, karmionych piersią noworodków, o ile matka nie dostaje dużych dawek leku. Kodeina i hydrokodon również uważane są za bezpieczne, jeśli stosowane są w małych i średnich dawkach, chociaż odnotowano u noworodków przypadki nadmiernego uspokojenia i epizody bezdechu. Uważa się, że fentanyl jest środkiem bezpiecznym, gdyż do pokarmu kobiecego przenika

w bardzo niewielkim stopniu i w pokarmie jest prawie niewykrywalny. Petydyna jest jedynym środkiem, którego nie powinno się stosować, gdyż nie ma klinicznie lepszych właściwości niż morfina i może spowodować znaczne uspokojenie dziecka.<sup>11</sup>

W przypadku leczenia podtrzymującego w zwalczaniu uzależnienia od opiatów stosuje się przede wszystkim metadon. Metadon osiąga bardzo małe stężenia w pokarmie kobiecym i zwykle nie przekraczają one 5% stężeń w surowicy matki. Stężenia w surowicy noworodka są również małe. Dlatego też dawki podtrzymujące metadonu mają bardzo niewielki wpływ na karmione piersią dziecko, nie obserwowano żadnych problemów związanych z karmieniem czy późniejszym rozwojem i zachowaniem dziecka. Mimo że w pokarmie kobiecym wykrywa się niewielkie stężenia metadonu, niektórzy specjaliści uważają, że karmienie piersią może zmniejszyć częstość występowania zespołu abstynencyjnego u noworodka.<sup>12</sup>

Leczenie depresji u karmiącej piersią matki w okresie poporodowym jest już mniej oczywiste, ponieważ u noworodków karmionych piersią obserwowano występowanie działań niepożądanych. Ponieważ sytuacja psychospołeczna matki może mieć znaczny wpływ na noworodka i rodzinę, trzeba dobrze rozważyć korzyści i ryzyko towarzyszące kontynuowaniu leczenia u matki. U matek po porodzie najczęściej stosuje się selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI). Zwykle SSRI są dobrze tolerowane, skuteczne i być może bezpieczne dla dzieci karmionych piersią. Sertralina i paroksetyna w minimalnym stopniu przenikają do pokarmu kobiecego i nie wykazują działań niepożądanych u dzieci. Fluoksetyna u niektórych karmionych piersią noworodków i niemowląt prowadzi do znacznego wzrostu stężenia w surowicy, szczególnie gdy do ekspozycji doszło już w życiu płodowym. Opisano co najmniej trzy przypadki występowania kolki, wymiotów, długotrwałego płaczu i drżenia u dzieci karmionych piersią.<sup>13</sup>

Jeśli matka chce karmić dziecko piersią w okresie, gdy jest leczona SSRI, dziecko powinno być dokładnie monitorowane w kierunku takich objawów, jak niespokojny sen, pobudzenie, niedojadanie czy niechęć do ssania. Bardziej zachowawcze podejście zakłada badanie stężenia sertraliny i fluoksetyny (oraz ich metabolitu norfluoksetyny) w pokarmie kobiecym. Największe stężenia tych leków występują 8-9 h po podaniu leku matce. Aby zmniejszyć ekspozycję dziecka, w tym okresie odciąga się pokarm kobiecy i wylewa.

Artykuł ukazał się oryginalnie w Neoreviews, Vol. 10, no. 5, May 2009, p. e222: Neonatal abstinence syndrom, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręczą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

## Piśmiennictwo

- Lipsitz PJ. A proposed narcotic withdrawal score for use with newborn infants. A pragmatic evaluation of its efficacy. *Clin Pediatr.* 1975; 14:592-594
- Smith L, Yonekura ML, Wallace T, Berman N, Kuo J, Berkowitz C. Effects of prenatal methamphetamine exposure on fetal growth and drug withdrawal symptoms in infants born at term. *J Dev Behav Pediatr.* 2003;24:17-23
- Fulroth R, Phillips B, Durand DJ. Perinatal outcome of infants exposed to cocaine and/or heroin in utero. *Am J Dis Child.* 1989; 143:905-910
- Athinarayanan P, Pierog SH, Nigam SK, Glass L. Chloriazepoxide withdrawal in the neonate. *Am J Obstet Gynecol.* 1976;124:212-213
- Finnegan LP, Connaughton JF Jr, Kron RE, Emich JP. Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. *Addict Dis.* 1975; 2:141-158
- Ostrea EM, Chavez CJ, Strauss ME. A study of factors that influence the severity of neonatal narcotic withdrawal. *J Pediatr.* 1976; 88:642-645
- Zahorodny W, Rom C, Whitney W, et al. The Neonatal Withdrawal Inventory: a simplified score of newborn withdrawal. *J Dev Behav Pediatr.* 1998;19:89-93
- Schade JG, Joyce BA, Gerkenmeyer J, Keck JF. Comparison of three preverbal scales for postoperative pain assessment in a diverse pediatric sample. *J Pain Symptom Manage.* 1996;12:348-359
- Kraft WK, Gibson E, Dysart K, et al. Sublingual buprenorphine for treatment of neonatal abstinence syndrome: a randomized trial. *Pediatrics.* 2008;122:e601-e607
- Agthe AG, Mathias KB, Hendrix CW, et al. A blinded randomized clinical trial of clonidine in combination with diluted tincture of opium (DTO) versus DTO alone for opioid withdrawal in newborn infants. *E-PAS.* 2006:59
- Hale TW. Pharmacology review: drug therapy and breastfeeding: antibiotics, analgesics, and other medications. *NeoReviews.* 2005; 6:e233-e240
- Abdel-Latif ME, Pinner J, Clews S, Cooke F, Lui K, Oei J. Effects of breast milk on the severity and outcome of neonatal abstinence syndrome among infants of drug-dependent mothers. *Pediatrics.* 2006;117:e1163-e1169
- Hale TW. Pharmacology review: drug therapy and breastfeeding: antidepressants, antipsychotics, antimanics, and sedatives. *Neo-Reviews.* 2004;5:e451-e456

## Sugerowane piśmiennictwo

- American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics.* 1998;101:1079-1088
- Chasnoff IJ. Newborn infants with drug withdrawal symptoms. *Pediatr Rev.* 1988;9:273-277
- Chasnoff IJ. Prenatal substance exposure: maternal screening and neonatal identification and management. *NeoReviews.* 2003;4:228
- Jansson LM. Neonatal abstinence syndrome. *Acta Paediatr.* 2008; 97:1321-1323
- Reddy AM, Harper RG, Stern G. Observations on heroin and methadone withdrawal in the newborn. *Pediatrics.* 1971;48:353-358
- Suresh S, Anand KJ. Opioid tolerance in neonates: mechanisms, diagnosis, assessment, and management. *Semin Perinatol.* 1998;22:425-433

## Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Maria Katarzyna Borszewska-Kornacka,  
Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka WUM



Zależność lekowa (drug dependency) wg definicji WHO oznacza stan psychiczny, a niekiedy fizyczny, wywołany interakcją między żywym organizmem i lekiem, charakteryzujący się zmianami zachowania i innymi objawami, które zawsze związane są z koniecznością okresowego lub ciągłego przyjmowania leków. Uzależnienie od leków i narkomania stale są w Polsce tematem wstydlwym, stanowią swoistego rodzaju tabu, a ich rozmiary nie są dokładnie znane. Co ważniejsze, wiedza lekarzy, w tym neonatologów, jest często niedostateczna, a wywiady zbierane od ciężarnych rzadko obejmują pytania dotyczące nadużywania silnych leków przeciwbólowych, w tym narkotycznych. A skala problemu w Polsce wydaje się narastać, chociaż uzyskiwane oficjalne dane są na pewno zaniżone i niedokładne. Z medycznego punktu widzenia należy rozważać uzależnienie od szeroko pojętych środków psychoaktywnych, do których należą: narkotyki, środki odurzające, psychotropowe i inne, modyfikujące działanie OUN.

Przynależność Polski do Unii Europejskiej, poza niewątpliwie licznymi korzyściami, niesie za sobą zagrożenia cywilizacyjne. Do nich należy między innymi bardzo

wczesna inicjacja seksualna młodych dziewcząt już w wieku 13-15 lat, łatwa dostępność narkotyków i nadużywanie alkoholu. Współczesna narkomania ma charakter globalny, cechuje się dużą innowacyjnością skutkującą produkcją coraz to nowszych preparatów i zwiększaniem się kanałów ich przemytu. Z drugiej strony skuteczność leczenia jest niewielka, a powroty do nałogów częste. Mamy więc do czynienia z uzależnieniami, z których trudno się wyzwolić, nawet w tak silnie umotywowanych sytuacjach, jak ciąża i oczekiwanie dziecka.

Problem narażenia płodów i noworodków na stosowanie substancji psychoaktywnych podczas rozwoju wewnątrzmacicznego czy karmienia piersią, wobec stale niezadowolającej szeroko pojętej edukacji, będzie prawdopodobnie narastał. Artykuł A. Burgosa i wsp. jest więc niesłychanie na czasie, gdyż uświadamia nam, lekarzom, wagę problemu i ukierunkowuje spojrzenie neonatologów na niekiedy skąpoobjawowy zespół abstynencyjny. Podejrzewając u noworodka zespół abstynencyjny, należy uzupełnić swoją wiedzę o rodzajach preparatów powodujących uzależnienia i ich wpływie na rozwój płodu i stan noworodka. I tak opioidy i produkty z konopii

indyjskich – Cannabis (marihuana) – powodują zwykle zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrastania, ale także poronienia i porody przedwczesne. Wpływają też na upośledzenie sprawności seksualnej i zdolności do reprodukcji, zwłaszcza w odniesieniu do aktywności plemników. Mogą więc wpływać na niepłodność. U noworodków objawiają się zaburzeniami behawioralnymi, a u dzieci obniżeniem ilorazu inteligencji (IQ). Brabitorany i alkohol wywołują u noworodka typowe objawy zespołu abstynencyjnego i FAS. Kokaina indukuje apoptozę w miocytach naczyń mózgowych i ma długotrwały wpływ na rozwój OUN. Powoduje także zaburzenia przepływu w naczyniach macicznych i łożyskowych, co skutkuje niedotlenieniem płodu. Amfetamina jest udowodnionym środkiem teratogennym odpowiedzialnym głównie za wady szkieletu kostnego, a u noworodków za zaburzenia oddychania. Wszystkie środki psychoaktywne powodują charakterystyczny zespół abstynencyjny, który należy rozpoznać i prawidłowo leczyć. W zespołach abstynencyjnych stosuje się zmniejszające się dawki preparatów morfiny, fenobarbitalu, diazepamu czy metadonu. Leczenie może trwać od kilku dni nawet do kilku miesięcy.

Na polskich oddziałach neonatologicznych nie są znane i tym samym nie są stosowane punktowe skale oceny zespołu abstynencyjnego, dlatego ważnym fragmentem artykułu jest ich zamieszczenie. *Pediatrics po Dyplomie* jest jednym z podstawowych czasopism, których lektura jest obowiązkowa do specjalizacji z neonatologii i w tym znaczeniu upowszechnienie tej skali w tym właśnie czasopiśmie ma szansę na duże rozpowszechnienie, co uważam za bardzo cenne. Wymienione w artykule objawy kliniczne zespołu abstynencyjnego mogą sugerować wiele zespołów klinicznych, takich jak: niedotlenienie wewnątrzmaciczne, posocznice, zaburzenia metaboliczne, wady OUN czy przewodu pokarmowego. Diagnostyka

nie jest więc łatwa, a podstawowe znaczenie mają informacje uzyskane od położnika dotyczące przebiegu ciąży, poradnictwo prenatalne i dobrze zebrany wywiad okołoporodowy. Znaczenie tych informacji podkreślają autorzy pracy. Dane amerykańskie wskazują na 8-10% kobiet, które podczas porodu pozostają pod wpływem działania środków psychoaktywnych, wśród nich także alkoholu. W dużych miastach i metropoliach ten odsetek jest prawdopodobnie jeszcze wyższy. Objawy kliniczne opisane dokładnie w pracy mogą wystąpić w pierwszych godzinach, dniach, a nawet tygodniach życia, co znacznie utrudnia i opóźnia ustalenie rozpoznania.

W omawiany problem uzależnień wpisuje się także przyjmowanie leków przeciwdepresyjnych, co poruszone jest także przez autorów artykułu. Objawy zwykle występują w 2-3 dobie życia i charakteryzują się zaburzeniami termoregulacji, pobudzeniem ruchowym i nieprawidłowymi wartościami równowagi kwasowo-zasadowej. Badania amerykańskie prowadzone w Teksasie, a opublikowane w czasopiśmie *Breastfeeding Medicine* w grudniu 2010 roku, podają procentowy udział charakterystycznych objawów klinicznych u noworodków 527 matek karmiących piersią i przyjmujących leki przeciwdepresyjne. Najczęstszymi objawami były: znaczne pobudzenie ruchowe występujące u 25% dzieci, niepohamowany płacz (17%), obniżona ciepłota ciała (14%) oraz zaburzenia ssania i trawienia (13%). Objawy te występowały w większym nasileniu podczas karmienia piersią, stąd przy stosowaniu leków przeciwdepresyjnych należy zawsze rozważyć korzyści lub ewentualne zagrożenia związane z karmieniem piersią.

Wobec problemu uzależnień, który także i w naszym kraju ma tendencję wzrostową, edukacja społeczeństwa i poradnictwo prenatalne, których wartości podkreślone są przez autorów pracy, nabierają szczególnego znaczenia.